

До  
Председателя на Научното жури,  
определено със заповед  
№1937/21.10.2013 г на Изпълнителния  
директор на СБАЛО-ЕАД, София

## С Т А Н О В И Щ Е

**От проф. д-р Константа Велинова Тимчева, дм,  
Началник на отделение Дневен стационар към Клиника по  
химиотерапия, СБАЛО – ЕАД, София**

**Относно:** Дисертационен труд на тема «Тройно негативен карцином на млечната жлеза – молекулярно-биологична характеристика, диагностика и възможности за оптимизиране на лечението»

за присъждане на образователна и научна степен «Доктор» по научната специалност «Онкология» с шифър 03.01.46

**Автор: д-р Маргарита Стоянова Таушанова**

**Научен ръководител:** проф. д-р Константа Велинова Тимчева, дм

*Биографични данни за дисертанта, професионално и научно развитие*

Д-р Маргарита Стоянова Таушанова завършва медицина в Медицинска академия - София през 1988 г. В продължение на 6 години работи в две болници – районна и областна. През 1995 г. успешно полага изпит по специалността «Вътрешни болести». Д-р Таушанова се насочва към работа в онкологично лечебно заведение през 1998 г., когато постъпва на работа в ОДОЗС , София - град и работи там в продължение на 5 г. През 2003 г. постъпва на работа като лекар-ординатор в Клиника по химиотерапия на СБАЛО. През 2004 г. полага успешно изпит по втората си специалност – «Онкология».

Д-р Таушанова е член на Европейската организация по медицинска онкология ESMO, както и на Българска асоциация по медицинска онкология.

Д-р Таушанова е утвърден специалист с богат практически опит в областта на лекарственото лечение на болни със солидни злокачествени тумори: химиотерапия, хормонална терапия, таргетна терапия. Участва активно в международни клинични проучвания фаза II – IV. Преподавателската и дейност включва презентации у нас и в чужбина, обучение на лекари-специализанти по специалността „Медицинска онкология”, обучение на

медицински сестри. Научните интереси на д-р Таушанова, свързани с тройно негативния карцином на млечната жлеза, датират от момента на постъпването и на работа в Клиника по химиотерапия.

*Дисертационният труд* е представен на 91 стр.(заедно с библиографията). Посветен е на изключително актуален проблем – възможности за молекулярна диагностика (изследване на прогностични-предиктивни маркери) и практическото им приложение за оптимизиране на противотуморното лекарствено лечение при болни, страдащи от това агресивно заболяване. Проблемът е с подчертана социална значимост, тъй като големият процент от болните се диагностицират в по-млада възраст, преживяемостта е кратка, рискът от рецидиви и метастази – висок.

Литературният обзор по темата е изложен върху 30 стр. и съдържа детайлна литературна справка върху съвременните данни за основните биологични характеристики, генетични особености, възможности за комплексно лечение на тези болни. В света все още не съществува стандарт за адювантно лечение, както и за лечение на метастазирал ТНKMЖ. В същото време тази тема е изключително активно разработвана на експериментално и клинично ниво във водещи научни центрове. Дисертантът акцентира върху молекулярни маркери, като епидермален растежен фактор (EGF) и неговия рецептор (EGFR), съдово-ендотелния растежен фактор (VEGF) и рецепторите му, кавеолин, Ki-67, андрогенни рецептори, цитокератини, както и основни генни мутации – BRCA1 и BRCA2.

Целта на научния труд е оптимизиране на диагностиката и терапевтичния подход при болни с ТНKMЖ чрез изследване на панел от молекулярни маркери, както и генни мутации, характеризиращи биологията на този изключително агресивен злокачествен тумор. Дисертантът си поставя 9 основни задачи във връзка с поставената цел: определяне на основни характеристики на група болни с ТНKMЖ, оценка на връзката между някои прогностични белези и появата на метастази, определяне на свободната от заболяване преживяемост при болни с различна адювантна химиотерапия, както и с различни лекарствени комбинации на I линия химиотерапия, определяне на средната преживяемост без прогресия при добавяне на Bevacicizumab към таксан-съдържаща I линия химиотерапия, определяне на някои основни имунохистохимични характеристики на ТНKMЖ при група болни с доказана BRCA1-мутация, създаване на примерен диагностично-терапевтичен алгоритъм при болни с тройно негативен карцином на млечната жлеза, приложение на посочените диагностични методи за оценка на прогнозата при болни с тройно негативен карцином на млечната жлеза, оптимизиране на терапевтичния подход при болни с малък размер на тумора или с негативни лимфни възли.

Изследването е проведено върху 130 болни с ТНKMЖ, лекувани в Клиника по химиотерапия на СБАЛО от началото на 2005 г до м. март 2013 г, разделени в четири групи в зависимост от вида на предшестващото

адювантно лечение и проведената след това I линия химиотерапия за метастазирало заболяване.

Получените резултати са обработени с широк спектър статистически методи: вариационен, честотен, алтернативен, графичен и корелационен анализ, както и непараметрични методи за проверка на хипотезите.

Резултатите от изследването са онагледени с 27 фигури и 22 таблици. Дисертантът задълбочено обсъжда данните, свързани с всяка една от поставените задачи в светлината на известните в момента литературни данни. Умелото интрепретиране на получените резултати, впитайки данни от клинични проучвания, доказва всеобхватното познаване на научната литература, посветена на обсъждания проблем. Задълбоченият, системен и старателно проведен анализ позволява на дисертанта да създаде и предложи „Примерен диагностичен и терапевтичен алгоритъм при болни с ТНКМЖ” с голямо практическо значение. Интересните резултати, получени след лечение и проследяване на болните с ТНКМЖ, позволяват дисертантът да обобщи информацията в 10 важни извода с научно-теоретично и практическо значение. Най-важните от тях са свързани със заключението, че адювантна терапия с антрациклини и таксани при болни с ТНКМЖ гарантира по-продължителен свободен от заболяване интервал в сравнение с другите видове адювантна терапия; добавянето на бевацизумаб към първа линия лечение на метастазирало заболяване с таксол увеличава свободната от заболяване преживяемост; благоприятни прогностични фактори са експресията на андрогенни рецептори и високите нива на кавеолин.

Обобщени са 5 приноса на дисертанта, касаещи по-екзактна диагностика и оптимизиране на лекарственото лечение при болни с ТНКМЖ.

Библиографията включва 183 литературни източника. Преобладават цитирания на литературни източници, публикувани след 2010 г (53%).

Представените публикации във връзка с дисертационния труд са 5, от тях 4 са публикувани в български списания и една – в чуждестранно списание на английски език. В петте публикации дисертантът е първи автор. Участията с резюмета на международни конгреси и конференции са 4, дисертантът участва като съавтор и в разработването на 4 научни проекта, финансирани от МОН.

*Авторефератът* съдържа основната информация от дисертационния труд и дава пълна представа върху неговата цел, задачи, постигнати резултати, направени изводи и приноси с приложен характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Маргарита Стоянова Таушанова е **първият** задълбочен научен труд, разработен в България, посветен на актуален за световната и българската онкологична наука проблем, за чието решаване е от значение всеки теоретичен и практически принос.

Задълбочено, последователно и компетентно дисертантът обобщава данните върху групата от 130 проследени болни, като прави няколко съществени извода, предлага и диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение при този изключително агресивен злокачествен тумор.

Убедено смятам, че представеният дисертационен труд, както и проведените до момента процедури по защитата му отговарят на всички нормативни изисквания, посочени в Закона за придобиване на научни степени и звания и Правилника за неговото приложение. Считам, че с пълно основание на автора - д-р Маргарита Стоянова Таушанова, може да бъде присъдена образователната и научна степен „доктор”. Предлагам на почитаемите членове на Научното жури да се присъединят към тази положителна оценка.

11.11.2013

Проф. д-р К.В.Тимчева