

РЕЦЕНЗИЯ

Проф. Д-р Екатерина Иванова Пейчева д.м.н
СБАЛО ЕАД ул. „Пловдивско поле” № 6 гр. София

ОТНОСНО: обявен конкурс за заемане на академичната длъжност „професор” по научната специалност 03.01.46 Онкология за нуждите на отделение „Дневен стационар” към клиниката по химиотерапия при СБАЛ по Онкология - ЕАД публикуван в ДВ бр. 36/16.04.2013г.

Единствен кандидат явил се за конкурса е ст.н.с. II ст. д-р Константа Велинова Тимчева д.м., началник на Дневен стационар към клиника по химиотерапия СБАЛО ЕАД гр. София.

Представени са всички необходими документи за участие в конкурса.

Д-р Константа Велинова Тимчева завършва медицинско образование във ВМИ „Медицински факултет” София през 1975г. и има трудов стаж 34/тридесет и четири/ години, който протича:

1975- 1978г. в районна болница Станке Димитров- лекар ординатор;

1978- 1981г. – аспирант в Москва, Русия;

1982- 1983г. – НИО - МА /НОЦ - МА/, СБАЛО ЕАД, гр. София - лекар ординатор;

1983- 1998г. – научен сътрудник II-I ст. В НИО-МА, СБАЛО ЕАД гр. София;

1998- 2000г.– старши научен сътрудник II ст. в НОЦ- МА /СБАЛО ЕАД гр. София/;

2000- 2011г. – старши научен сътрудник Пост., началник клиника по химиотерапия, СБАЛО ЕАД, гр. София;

2011- до момента- старши научен сътрудник II ст., началник отделение „Дневен стационар” към клиниката по химиотерапия при СБАЛО ЕАД, гр. София.

Ст. н. с. II ст. Д-р Константа Тимчева има придобити специалности:

1987г. – Вътрешни болести

1994г.- Специалност по онкология

2003г. – Получава сертификат от ESMO - специалност медицинска онкология;

2008г. – ESMO ресертификат по медицинска онкология;

М.май 2013г. прави специализация по медицинска онкология в Jules Bordet Justitute, Brussels

I. Научно – изследователска дейност

Д-р Константа Тимчева е представила 30 публикации, от които 6 бр. в чуждестранни списания /1- ви автор в три броя/ и 24 броя в български списания /1- ви автор в 10 броя и 2- ри автор в 6 броя/, за рецензиране във връзка с конкурс за ст. н. с. II ст. Вече като ст.н.с. II ст. Константа Тимчева е представила: 33 публикации, от които 16 в чуждестранни списания /1- ви автор в един брой и 2- ри автор в един брой/. В български медицински списания публикациите са 17 броя/1-ви автор в 5 броя и 2-ри автор в 6 бр./, 7 – участия в монографии /1- ви участник един брой, 2- ри автор в 2 бр./ и една монография „Рак на млечната жлеза – диагностика и съвременно лечение” под печат. Представена е служебна бележка в уверение на това, че ст. Н. С. II ст. участва в разделите:

1. Класификация на рака на млечната жлеза /първи автор/
2. Системно лекарствено лечение на рака на млечната жлеза /първи автор/.

В сборници с доклади ст.н.с. II ст. К. Тимчева има 4 публикации /1- ви автор в 3бр./.

Представената справка за IF от публикации е 135.091.

Списъкът на най- често цитираните статии на ст.н.с. II ст. д-р. Тимчева, като са използвани електронни библиотеки Google, Scholar, Scopus, Web of Knowledge съдържа осем статии, някои от тях цитирани от 14 до 17 пъти.

Ст.н.с. II ст. д-р Тимчева е представила 64 доклада без отпечатване на резюмета изнесени от нея на научни форуми в България.

II. Научна активност

Ст.н.с. II ст. д-р Тимчева работи върху лекарственото, хормонотерапия, таргетна терапия и симптоматично лечение на солидните злокачествени тумори, белодробен карцином, карцином на млечната жлеза, злокачествените тумори на яйчниците, тестикуларни тумори, злокачествени тумори на мозъка и мекотъканни саркоми.

Участва в изпитване на нови лекарствени продукти в кличинни проучвания на II- IV фаза, в изследване на клоногенната способност на туморните клетки *in vitro*- след химио и лъчетерапия, изследва набеязаните с 3Н+ тимидин клетъчни култури.

Участва в моделиране на множествена лекарствена резистентност с калциеви антагонисти.

Ст.н.с. II ст. д-р К. Тимчева има участие в 4/четири/ научни проекта, финансирани от ФНИ към МОН и МУ- София:

Договор № Д002-118/ч15.12.2008г.

Договор № 2УНК 01/2/18.12.2009г.

Договор № ДДВУ 02/35/20.12.2010г.

Договор № 47/2011г.

Главен изследовател е на повече от 30 международни проекта за изпитване на нови лекарствени средства.

Ст.н.с. II ст. д-р. К. Тимчева в съавторство с д-р Миленкова провежда и публикува първите „ESMO клинични препоръки” за лечение на солидните злокачествени тумори /№ 20/

Тя прави обобщения върху системното лекарствено лечение на болни КМЖ в глава от монография на тема „Онкологична хирургия- съвременен стандарт” под редакцията на проф. Д. Дамянов /№ 3 – А/. Това е една от първите обстойни публикации, в която се третира този проблем, четиво за лекари специализанти и специалисти в областта на онкологията.

Предаденият за печат учебник „Рак на млечната жлеза- диагностика и лечение” представлява най- съвременната информация за възможностите на лекарствената терапия.

От 2009г. ст.н.с. II ст. К. Тимчева е експерт от България за разработване на Европейска програма за обучение върху особеностите в биологията, диагностиката и лечението на HER2 позитивния КМЖ. Плод на това сътрудничество е издаден и разпространен на CD труд посрещнат с овации от младите онколози в европейските страни /№ 9-А/.

В качеството си на представител на България в ESMO ст.н.с. II ст. К. Тимчева търси възможности за въвеждането на Медицинска онкология като самостоятелна

специалност в страната ни, подобие на останалите европейски страни. Усилията ѝ се увенчават с успех в ДВ бр. 7/23.01.2007г.

Издаването на първото ръководство по Медицинска онкология на български език е осъществено през 2012г. по инициатива на ст.н.с. II ст. К. Тимчева.

По нейна идея е издаване на списание за обзори *Studia Oncologica*, чийто главен редактор е тя.

ст.н.с. II ст. Тимчева членува в редица научни организации:

European Society of Medical Oncology /ESMO/

European Association for Cancer Research /EACR/

European Organisation Research and Treatment of Cancer /EORTC/

Членува в БЛС, БНАО, БАМО

Като член на тези научни организации е гост лектор на международни форуми

2008г. - Румъния

2010г. – Румъния

2010г. – Пекин

2012г. - Гренобъл – Франция

III. Научно изследователски приноси

При анализ на приложените данни за научноизследователската дейност и научната активност на ст.н.с. II ст. д-р Константа Тимчева, става видно, че основен акцент в нейната практическо – клинична работа и на нейната продукция е отделен на подвидовете злокачествени тумори на млечната жлеза с подчертана агресивност-експресирацията HER 2 рецептор КМЖ и тройно негативните тумори на млечната жлеза.

В края на 90- те година на миналия век и началото на 21-ви век е открито и приложено в практиката първото рекомбинантно хуманизирано моноклонално анти тяло за лечение на солиден тумор, Транстузумаб /Херцептин/. Той доказва ефективността най- напред в стадии на метастазирание, а в последствие и в адекватната терапия на болни с HER 2 положителни тумори. Ст.н.с. II ст. д-р. К. Тимчева участва в голям международен екип, доказал за първи път ползата от адювантната терапия с Транстузумаб /Херцептин/, а именно подобряване свободната от заболяване /СЗП/ и общата преживяемост /ОП/ при болни с КМЖ и HER2 свръхекспресия. Тези резултати се потвърждават от още три големи адювантни проучвания, което доведе до въвеждане на стандартна едногодишна терапия с Транстузумаб при тези болни. Ст.н.с. II ст. д-р Тимчева е главен изследовател за България на това в проучване с включени 16 болни лекувани в СБАЛО в продължение на 10 години.

Голям международен екип в който участва д-р. Тимчева лекува болни с метастазирал или локално авансирал, неоперабилен КМЖ с комбинацията ароматазен инхибитор /Летрозол/ + с анти HER2 терапия /Лапатиниб/. Проучването е с две рамена, едното рамо включва болни третирани с по- гореспомената комбинация, а другото рамо болни третирани с Плацебо. Обработката на късните резултати показва, че болните с HER2 свръхекспресия се повлияват подчертано по- добре от комбинацията като с 29% намалява риска от рецидиви и почти тройно се увеличава СЗП при тези болни.

IV. Научно- теоритични приноси

Като представител на България ст.н.с. II ст. К. Тимчева участва в експертен борд от водещи специалисти в областта на лечението на КМЖ. Тя представя в писмен вид становището си в обзор с обобщени прогностични фактори при този вид злокачествен тумор, даден е примерен алгоритъм на лечение при метастазирано заболяване, съответно с или без наличие на хормонална чувствителност, разгледани са възможните линии терапия след прогресия на заболяването /№ 6/. Упоменат е фактът, че лечението с Лапатиниб води до частична ремисия на мозъчни метастази макар и в малък процент от случаите /2.6%/, което говори, че тази малка молекула преминава кръвно-ликворната бариера.

С обзор публикуван в списание „Онкология”, 2010 /№ 26/ са разгледани резултатите от основни големи клинични проучвания, доказващи ефективността от таргетната /прицелна/ терапия при HER2 свръхекспресиращи тумори. Комбинирането на два или повече таргетни агента е лечение на бъдещето според съвременните клинични проучвания.

На особеностите в лечението на тройно негативния карцином на млечната жлеза е посветена публикация № 25 – 2010г. списание „Онкология”.

През 2013г. в списание „Studia Oncologica” /№№ 30 и 31/ е публикуван обзор , в който детайлно е разгледана биологичната и молекулярна характеристика, диагностика и лечението на тройно негативния карцином на млечната жлеза. Разгледани са известните в момента молекулярни маркери, който хвърлят светлина върху прогнозата и терапевтичните подходи при това заболяване.

Интересна тема, която попада в полезрението на ст.н.с. II ст. д-р. К. Тимчева е темата за индивидуализираният подход в лечението на болни с метастазирал карцином на млечната жлеза. Тази тема възлага на докторанта си д-р. Сп. Вълев. Този подход прилаган при много локализации на злокачествените тумори позволява с достъпни методи да се мониторира ефекта от лечението на болни лекувани за метастазирано заболяване, да се изследват специфични туморни маркери в кръвни проби преди, по време и след лечения. Известните данни към 2008г. за циркулиращи туморни клетки и тяхното приложение в клиничната практика са публикувани в списание „Онкология” /№ 29/, а междинните данни от проекта финансиран от МОН са отразени в публикация в списание „Studia Oncologica” 2013г. /№№ 30,31/

Плод на сътрудничеството на ст.н.с. II ст. д-р. К. Тимчева с учени от БАН са публикации за мястото на металите и металните съединения в лечението на злокачествените заболявания. Разгледан е въпросът за особеностите на кръвно-ликворната бариера и отношението ѝ към лечението на мозъчните тумори /№ 33/.

За първи път в сътрудничеството със ст.н.с. II ст. д-р К. Тимчева е включена тема „Съвременни подходи в химиотерапията на онко заболяванията” в осъвремененото издание през 2009г. на учебника по Хигиена /трудова медицина/. Разгледани са токсичните ефекти от различните видове химиотерапия, хормонотерапия и таргентни агенти /№ 7-А/

Екип от хирурзи, специалисти по нуклеарна медицина и сътрудничеството на д-р К. Тимчева доказва, че наличието на микро метастази в костния мозък са лош прогностичен белег за появата на костни метастази /№ 10/ с помоща на целотелесната костна сцинтиграфия и морфологичното изследване на аспирати от костен мозък в група от 100 болни оперирани от рак на млечната жлеза, при 28 са открити микрометастази в костния мозък, а при 50% от тях в последствие са установени костни метастази. Тези резултати подчертават необходимостта от щателно стадиране в предоперативния стадии, както и задължителната костна сцинтиграфия в този процес.

В отделна публикация /№ 28/ е разгледано значението на редките хистологични видове при злокачествените тумори на млечната жлеза и се оказва, че те представляват 5.4% от всички варианти. Те се откриват по- често в ранен стадий, хормонално чувствителни са и са с по- добра пет годишна преживяемост.

Туморите на гастроинтестиналния тракт и възможностите за провеждане на втора линия таргетна терапия при тях не отбягва от вниманието на д-р. К. Тимчева в литературния обзор публикуван през 2010г. /№ 5/ в Magazine of European Medical Oncology. Препаратът Гливек /Тирокеназен инхибитор/ намалява риска от рецидиви с 89% при болни с гастроинтестинални стромални тумори, но след време настъпва резистентност и поради това се явява възможност за включване на втора линия лечение с друг ТКИ с анти ангиогенни свойства пепарат- Сутент.

Лекарствената резистентност и възможностите ѝ за преодоляване е темата с продължение за ст.н.с. II ст. д-р. Константа Тимчева. На тази тема е посветена публикация в списания „Съвременна медицина”, 2003г. и „Studia Oncologica” /№№ 16 и 18/.

Ст.н.с. II ст. д-р. Константа Тимчева през периода 2000- 2008г. е председател на България в ESMO и плод на това международно сътрудничество е публикацията Annals of Oncology 2010 /№ 7/ посветена на достъпността на опиоидите за лечение на карциномната болка. Обобщените данни сочат, че има недостиг на обезболяващи средства и съществуват редица регулаторни препятствия за осигуряване на адекватно обезболяване на болните с авансирани злокачествени тумори.

V. Нучно практически приноси

Тройно негативният карцином на млечната жлеза с неговата агресивност и неуточненият терапевтичен подход е интересна тема за д-р. Тимчева и тя я предлага да се разработи като дисертационен труд от д-р. Таушанова. Съвместната им работа е отразена в публикация на тема „Свободен от заболявания интервал при тройно негативен карцином на млечната жлеза” /№ 22/. Те още веднъж доказват агресивната природа на туморите, при които липсва хормонална чувствителност, както и свръх експресия на HER2- рецептора.

Публикация № 23 е посветена на терапевтичния ефект от комбинацията Винорелбин + 5 ФУ при болни с метастазирал КМЖ прогресирал след лечение с антациклини и таксани. Постигната е ремисия при 37% от лекуваните болни, времето до прогресия на заболяването е средно 10.2 месеца. Тези данни са отразени в списание „Съвременна медицина” 2002г. /№ 21/.

Ст.н.с. II ст. д-р. К. Тимчева е поканена да участва в международен екип, който работи с нова комбинация доцетаксел и имцитабин в лечението на КМЖ. Не са установени значими разлики по отношение времето до прогресия, процента клинични ремисии и общата преживяемост /№ 3/.

Таргетната терапия в лекарственото лечение на метастазирал КМЖ в стремежа да се повиши ефективността му намира място в международен проект, в който д-р. К. Тимчева участва в качеството си на главен изследовател за България. Същността е лечение на болни с КМЖ с капецитабин и таксани прогресирали след прилагане на антрациклини и таксани. За съжаление резултатите от изследваната комбинация не доказват превъзходство пред монотерапията с капецитабин /№ 13/.

Въвеждането на нови лекарствени средства или комбинации за лечението на солидни тумори е друго предизвикателство в научните търсения на ст.н.с. II ст. д-р. Тимчева.

Приложението на Топопекан за лечение на дребноклетъчния карцином на белия дроб пероралната форма на Топопекан е с еднаква ефективност с интравенозния и е с много по- приемлив токсичен профил в сравнение с комбинацията Циклофосмавит + Доксорубин + Винкристин, прилагана като втора линия лечение /№ 4/.

Липсата на лекарствени средства при лечение на злокачествени тумори на панкреаса е също труден за решаване проблем. Основният цитостатичен агент, който се използва е Гемцитабин. Препарат от втора линия след прогресия е приложението на Глуфосфамид. Резултати от това клинично проучване показват много ниска ефективност на Глуфосфамида /№ 2/.

Таргетна терапия при карцином на панкреаса е лечение с мек инхибитор Селуметиниб /№ 9/. Целта е да се сравни ефективността на изпитвания лекарствен продукт с този на стандартната терапия с Капецитабин при болни прогресирали след лечението с Гемцитабин. Общата преживяемост при болните получили Селуметиниб е 5.4 месеца срещу 5.0 месеца за тези лекувани с Капецитабин.

VI. Учебно- преподавателска дейност

В периода 2003- 2011г. ст.н.с. II ст. д-р К. Тимчева има средногодишна лекционна натовареност по СДО на СБАЛО- ЕАД в размер на 280 академични часа годишно като лектор и ръководител на специализанти /приложен документ/.

В заключение считам, че научно- изследователската дейност, научната активност, научно- изследователските, научно- практичните приноси и учебно- преподавателската дейност на ст. н.с. II ст. Д-р. Константа Тимчева ми дават основание да призова Уважаемите членове на Научното жури по процедурата да гласуват за присъждане на академичното звание Професор на ст.н.с II ст. Д-р. Константа Велинова Тимчева, д.м.

14.08.2013г.
гр. София

РЕЦЕНЗЕНТ,
проф. д-р.ЕКАТЕРИНА ИВАНОВА ПЕЙЧЕВА, д.м.н