До Председателя на Научното жури,

определено със Заповед № 3-294/20.09.2015 г.

на изпълнителния директор на СБАЛ по

Онкология - ЕАД - София

**С Т А Н О В И Щ Е**

от доцент д-р Юлиан Иванов Райнов, д.м.

*Ръководител Катедра „Хематология, медицинска онкология, радиационна защита, радиобиология и нуклеарна медицина”, Военномедицинска академия, София*

**Относно:** провеждане на процедура за защита на дисертационен труд на д-р Виолетка Маринова Венкова на тема: „Профил на токсичността и подход за оптимизиране безопасността и ефективността на лечението на пациенти с колоректален карцином” за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР” по научна специалност „Онкология”, шифър 03.01.46.

**Научен ръководител:** проф. д-р Галина Куртева, д.м.

**І. Административна оценка:** д-р Виолетка Маринова е зачислена като дисертант за самостоятелно разработване на дисертационен труд със заповед № 3-139/05.05.2015 г. на изпълнителния директор на СБАЛ по онкология-ЕАД. Същата е отчислена със заповед № 3-230/23.07.2015 г., след което с решение на НС на СБАЛО дисертацията е насочена за официална защита.

**ІІ. Кратки биографични данни:** д-р Виолетка Маринова е завършила хуманна медицина през 1985 г. Има специалности по вътрешни болести и онкология. От 2005 г. работи в клиниката по химиотерапия на СБАЛО-София, а от 2015 г. е асистент. Владее руски и английски език. Преминала е различни форми на обучение свързани със специалността онкология.

**III. Оценка на дисертационния труд:**

Заглавието на дисертационния труд се фокусира върху една честа локализация на рака, колоректалния карцином. Последните години бележат значителен успех в неговото терапевтично моделиране, като наред с използването на различни линии химиотерапевтични протоколи широко приложение намира и прицелното лечение, използващо широк арсенал от моноклонални антитела и молекули. Повечето научни съобщения се фокусират върху резултатите от стандартните параметри в онкологията, като ефективност, свободна от прогресия преживяемост и обща преживяемост. Разбира се сериозно място заема и оценката на безопасността на използвания терапевтичен арсенал, но обобщени и задълбочени проучвания върху цялостния терапевтичен профил при КРК у нас не са извършвани. Хематологичната и нехематологична токсичност са важни и сериозни нежелани лекарствени реакции, които следва да изучават, профилактират и лекуват. Липсата на адекватен контрол може да доведе до атенюиране на дозата, отсрочване на курса на лечение или неговото прекъсване. Нарушаването на сътрудничеството от страна на пациента също е важен фактор в цялостния терапевтичен план при болните със злокачествени заболявания.

Представеният дисертационният труд е посветен на актуален проблем на съвременната онкология. Той е оформен в съответствие с изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности и е разработен на 103 страници, онагледен с 13 фигури, 72 таблици и приложение с 5 таблици.

Трудът включва общоприетите раздели, разпределени както следва: Титулна страница; Съдържание (1 стр.); Използвани съкращения (1 стр.); Увод (липсва); [I]. Литературен обзор (19 стр.), [ІI]. Цел и задачи (1 стр.) , [ІІІ] Материали и методи (6 стр.), [ІV] Резултати и обсъждане дадени общо (50 стр.), [V] Изводи (1 стр.), [V] Заключение (2 стр.); [VI] Приноси (0,5 стр.); [VII] Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд (0,5 стр.), [VIII]. Благодарности (0,5 стр.); [IX], Приложения (5 стр.) и [X] Библиография (12 стр.). Последната включва 197 източника, от които само 5 (3,5,6,193,194) на килирица и 192 - на латиница. Авторите в книгописа са подредени по реда на цитиране в текста. От избрани 5 пълни последни години (2010-2014 г) литературните източници са 49 (24,9%).

Актуалността на разработвания от дисертанта проблем е свързана с потребността за моделиране на един съвременен и модерен подход за оценка на риска, стратифициране на рискови групи и индивидуализиране на лекарственото противотуморно лечение.

Докторската теза кореспондира с темата на дисертационния труд, тя е актуална, отразява съдържанието му и сочи точно предмета на планираното изследване. Литературният обзор е научно ориентиран към темата и логично прави връзка между теорията и практиката. Заглавието на дисертацията е свързано с темата, целта е ясна, конкретна и изпълнима. Поставените задачи са общо 5 (първата с 4 подзадачи), обвързани логично със заглавието и дават основание да се приеме, че с посочената методология на научното изследване те ще бъдат успешно решени.

В проучването са оценени данните от хематологичната и нехематологична токсичност при пациенти, лекувани с различни линии ХТ и група с комбинирани режими с EGFR-блокери. За периодът 2008-2012 год. в проучването са включени общо 362 болни (216 мъже и 146 жени) с КРК с проследена преживяемост до юни 2013 год. Адювантна химиотерапия са получили 223, а група 19 болни и комбинирани режими с EGFR-блокери след изследване на K-RAS мутацията. Данните от хематологичната и нехематологична токсичност са оценени според CTCAE/Common Terminology Criteria for Adverse Events/v.3.0/2006 г.

Натрупаните данни са обработени статистически, а получените резултати впоследствие са подложени на професионално обсъждане и служат в извеждането на изводите. Успешното решаване на поставените задачи в дисертационния труд на д-р Маринова се проектират в посочените приноси, като става ясно, че с използваните в дисертацията научни методи и средства целта на докторантурата е постигната. Приносите са общо 5, научно фундаментални и научно-приложими. Последните са особено важни, с изработването на работна скала за определяне на риска и модел за превенция на токсичността, приложими в всяко звено, провеждащо лекарствено лечение на КРК.

Използвана литература е тематично максимално близка до дисертационния труд и дава достатъчно пълна и точна картина за състоянието на проблема. Съдържанието е изведено в началото на дисертацията и позволява ориентирането в цялостната структура на научния труд.

***Критерии за научност и за оценка на дисертационния труд.***

Общата оценка за представената работа е, че тя отговаря на изискванията за разработката на дисертационни трудове: начин на структуриране; познаване на проблема, анализ на получените данни; постановка и защита на основните тези на автора и сполучлив опит да предложи своя концепция. В разработената дисертация д-р Маринова показва, че познава литературата и научните постижения в конкретната научна област, систематизира и обмисля съществуващите научни тези и заема своя позиция. Тя провежда успешно самостоятелно научно изследване, излага получените резултати разбираемо и логично.

В дисертацията са изведени индивидуализираните подходи за преодоляване на хематологичната и нехематологична токсичност, оригинално е и проведеното, макар и малко, пилотно проучване за индивидуализация на терапията с 5-ФУ чрез мониториране на концентрациите и изчисляване на площ под кривата на дозата на препарата. Наличието на коморбидност увеличава токсичността.

Изработен е модел за оценка и превенция на токсичността при лечение на КРК. Оценката на риска за проява на токсичност е решаваща при избора на терапевтичната стратегия, като превенцията на нежеланите лекарствени реакции осигурява безопасността и ефективността на лекарственото лечение. Предложен е и модел на поведение за превенция на най-често очакваните нежелани странични реакции. При започването на лечението е необходимо да се извърши индивидуална оценка на риска при всеки пациент, която да включва и необходимите препоръки за превенция на хематологичната, гастроентерологичната, кардиологичната, неврологичната, кожна и други токсичности. Особено внимание следва са бъде обърнато и за

превенция на реакциите свързаните с инфузията на противотуморните агенти (предимно алергични) и тези при моноклоналните антитела (свързани с освобождаването на цитокини). При оценката на риска за токсичност дисертанта предлага скала до 100, разделяща риска на висок, среден, нисък и минимален. Моделът за поведение и превенция на токсичността включва и 10 важни правила и може да анализира и преначертае терапевтичната стратегия при нетолериране на лечението, да осигури добро качество на живот на болния при спазване на правилата на добрата клинична практика и Хартата за правата на пациентите.

Анализът в дисертационния труд е направен професионално, което очертава д-р Маринова като изграден изследовател. Информационната база на дисертационния труд е богата, като логично са използвани и данни от Националния раков регистър на страната.

Представеният автореферат съдържа 124 страници, отговаря на съдържанието на дисертационния труд, но за разлика от дисертацията включва и въведение от 2 страници.

**Препоръки и бележки:**

* Не би следвало две страници да бъдат отпечатани на един лист. Това прави на пръв поглед обзора много кратък. Отпечатани са 51 реда на страница и не са спазени стандартните разстояния при оформянето на полетата;
* Дозите на лекарствата в обзора следва да се изписват на латински, както правилно са отбелязани в раздела материал и методи;
* Прилаганите различни протоколи са метод на лечение, а не клиничен материал;
* Статистическите методи се извеждат най-накрая в раздела материал и методи;
* Текстът на фигурата се изписва под нея;
* Представените таблици №№ 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 са по същество фигури;
* Липсва въведение, което е отпечатано в автореферата;
* Липсва годината на цитиран източник № 196;
* Направените 12 извода отразяват точно поставените задачи, но в някои от текстовите се прокрадват данни от резултатите.

**Заключение:**

Предложените от д-р Маринова индивидуален подход при наблюдавата токсичност според вида, степента и продължителността на нежеланите лекарствени реакции, създадената работна скала за определяне на риска за токсичност, както и модела за превенция на токсичността при лечение на КРК дават ценна и практическа информация на практикуващите онколози.

В качеството си на член на Научното жури считам, че представената научна разработка е актуална и има значителни приноси за клиничната практика. Оценката ми се базира на съдържанието на дисертацията, в която докторантът доказва, че е овладял методологията на лекарственото противотуморно лечение и научното изследване и че е в състояние да я прилага за решаване на важни за практиката задачи.

Всичко това ми дава основание да предложа на членовете на научното жури да гласуват положително за придобиване на научната и образователна степен „ДОКТОР” по научната специалност „Онкология” на асистент д-р ВИОЛЕТКА МАРИНОВА ВЕНКОВА.

С уважение:\_\_\_\_\_\_\_(П)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Доцент д-р Юлиан Райнов, д.м.

22 ноември 2015 год, София