

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ
НА НАУЧНОТО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД
№ 3-294/ 28.09.2015 г.
НА ИЗПЪЛНИТЕЛНИЯ ДИРЕКТОР
НА СБАЛ ПО ОНКОЛОГИЯ, ЕАД

РЕЦЕНЗИЯ

От: Проф. д-р Здравка Василева-Валерианова, дм
Член на Научното жури

Относно: Провеждане на процедура за защита на дисертационен труд на д-р Виолетка Маринова Венкова на тема: „Профил на токсичността и подход за оптимизиране на безопасността и ефективността на лечението при пациенти с колоректален карцином“ за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ по научната специалност "Онкология" с шифър 03.01.46, в област на висшето образование "Здравеопазване и спорт", професионално направление 7.1 „Медицина“.

Уважаема г-жо Председател,

Д-р Виолетка Маринова Венкова завършва медицина през 1985 г. във ВМИ, гр. София. Последователно работи като ординатор в ОРБ - гр. Русе (1985-1990г.), участъков терапевт в XII-та поликлиника – гр. София (1990-1996г.), завеждащ Поликлинично-терапевтично отделение в РТБ, гр. Русе (1996 г.) и ординатор в IV МБАЛ-София (1997-2004г.). В Клиниката по химиотерапия на Специализирана болница за активно лечение по онкология "СБАЛО" - ЕАД, гр. София е от 2005 г. на длъжност ординатор, а от началото на 2015 г., като асистент. Придобива първа специалност "Вътрешни болести" през 1995 г. и втора, "Медицинска онкология", през 2006 г. Дипломира се като магистър по "Здравен мениджмънт" в УНСС през 2015 г. Член е на Българското онкологично дружество, European School of Medical Oncology (ESMO) и съчредител на Академия по Онкология. Участва активно в ежегодния Световен конгрес по гастроентерология в Барселона, ESMO, както и в научните събития по онкология в страната. Двукратно посещава Master class, под егидата на ESMO в гр. София (2007 г.) и гр. Букурещ, Румъния (2008 г.). През 2009 г. преминава индивидуално обучение за

ранен рак на млечната жлеза в гр. Атина, Гърция. През 2011г. взема участие в Европейско училище за таргетна терапия на колоректален карцином в Чехия, а през 2014 г. в Международен курс за диагностика и лечение на невроендокринни тумори в Швеция. Д-р Маринова е усъвършенствала своята квалификация и професионални умения в редица курсове на СБАЛ по онкология за: "Диагностика и проследяване на болни с рак на млечната жлеза", "Палиативни грижи при онкологично болни в терминален стадий", "Абдоминална ехография в онкологията", "Основи на биостатистиката за медици" и др. Има сертифицират за професионална квалификация по английски език, въз основа на завършен курс за следдипломно обучение към "Школа за чуждоезиково обучение" на Институт за следдипломна квалификация при УНСС, гр. София. Владее отлично писмено и говоримо руски език.

Професионалните и научни интереси на д-р Маринова към нежеланите странични реакции на противотуморното лекарствено лечение са от 2007 г. Тя участва като подизпълнител в клинични изпитвания фаза II, III и IV за лечение на карциномите на гастроинтестиналната система, карцином на млечната жлеза, бял дроб и др. от 2006 г., а през 2014 г. става главен изследовател на две клинични изпитвания. От 2014 г. е консултант в МБАЛ "Св. Иван Рилски" и МБАЛ по ортопедия, гр. София. Автор е в глави "Рак на хранопровода", "Рак на стомаха", "Рак на панкреаса" и съавтор в Глава "Лечение на основните видове рак" на 2 учебника - "Медицинска онкология", 2012 г. и "Наръчник по онкология за химиотерапевтични медицински сестри", 2013 г.

Със Заповед № 3-139/ 05.05.2015 г. на Изпълнителния директор на СБАЛ по онкология д-р Маринова е зачислена като дисертант за самостоятелно разработване на дисертационен труд на тема: „Профил на токсичността и подход за оптимизиране на безопасността и ефективността при лечение на пациенти с колоректален карцином“. На 26 юни 2015 год. на разширен научен колегиум на СБАЛЮ е проведена апробация на дисертационния труд на д-р В. Маринова, на която е даден ход за официална защита към Научния съвет по онкология.

Представеният ми за рецензиране научен труд на д-р Маринова е изключително актуален и навременен. Въвеждането на нови лекарствени продукти и молекули, както и схеми на терапевтично поведение през последните години, води до появата на редица нежелани странични ефекти, които съпътсват лекарственото лечение и налагат необходимостта от тяхното изучаване и предотвратяване. Прилагането на различни схеми цитостатици в определена последователност и добавянето на таргетни агенти удължават времето до прогресия на заболяването и общата преживяемост на болните.

Освен ефективност, новите антитуморни препарати демонстрират и специфична токсичност, която трябва да бъде установена, изследвана и предотвратена. Преодоляването на нежеланите странични реакции и индивидуализирането на лечението при онкологично болните и в частност при тези с колоректален карцином е в основата на "state of the art" на съвременната медицинска онкология.

Дисертационният труд е написан на общо 103 нестандартни машинописни страници (в обем, по-голям от една стандартна машинописна страница) и е структуриран според изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България. В него са включени 72 таблици, 14 фигури и 7 снимки. Най-често използваните съкращения в дисертацията са представени още в началото на научната разработка, което улеснява четенето на материала. Литературният обзор е написан на 19 страници, Цел и задачите са представени на 1 страница, Материал и методи - 6 страници, Резултати и обсъждане - 50 страници, Изводи и заключение - 3 страници, Приноси на дисертационния труд - 1 страница, Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертацията - 1 страница, Благодарности - 1 страница, Приложения - 5 страници и Библиография - 12 страници. Литературната справка съдържа 197 източници, голяма част от които са през последните 5 години; като 5 от източниците са на кирилица и 192 на латиница.

Литературният обзор илюстрира съвременното лечение на колоректалния карцином, като в логическа последователност са представени използваните класически и съвременни противотуморни лекарствени средства. Анализирани са източниците, имащи отношение към: разпространението на колоректалния карцином (КРК) и неговата морфология; симптомите и диагностиката на заболяването; мултидисциплинарния подход при терапевтично му поведение; нежеланите странични реакции на лекарственото лечение. Акцентирано е върху лекарственото лечение на КРК в адювантен аспект, подробно е разгледана първа линия на лекарствено лечение при авансирал КРК - капецитабин като монотерапия, иринотекан в комбинация с 5-флуороурацил и левковорин, както и комбинирани режими с капецитабин; оксалиплатин-съдържащи режими; таргетната терапия с бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб. Обърнато е особено внимание на съвременното лекарствено лечение след първа и втора прогресия на КРК. Разгледани са съществените нежелани странични реакции при приложението на монотерапията или различните терапевтични схеми, като е подчертана водещата роля на индивидуалния подход при тяхното използване. В обобщението на литературния обзор е акцентирано върху оптималното прилагане на

различните терапевтични режими за намаляване на нежеланите събития без да се повлияе ефективността от лечението, с цел да се осигури по-добра преживяемост на болните. Проблемите и нерешените въпроси оформят посоката на по-нататъшното научно търсене на д-р Маринова.

Представеният преглед на литературата е позволил на автора съвсем логично да изведе целта, задачите и методите на настоящата научна разработка.

Целта на дисертацията е правилно и точно дефинирана и отговаря на темата на научния труд. Основните задачи (5 на брой) за постигането ѝ са добре формулирани и отговарят на поставената цел.

Материалът и методите съответстват на поставената цел и задачи и са адекватно подбрани. В този раздел са описани обектите на наблюдение (362 пациенти с хистологично доказан карцином на правото и дебелото черво) с техните основни характеристики, диагностицирани през периода 2008-2012 г. и проследени до 01.06.2013 г. в Клиниката по химиотерапия на СБАЛ по онкология - ЕАД, гр. София. Според терапевтичния режим и вида лечение в адювантен аспект или за метастазирал КРК (първа, втора и трета линия химиотерапия) са оформени по осем групи пациенти. Изложени са използваните клинични, диагностични, фармакологични и др. методи съгласно правилата за добра клинична практика в страната. Именно в главата "Материал и методи" проличава умението на дисертанта правилно да поставя методологията на проучването и да използва точните статистически прийоми за количествена обработка на измерими признаци, за установяване на зависимости и за достоверност на резултатите.

За анализа на данните е използван богат набор от математико-статистически методи, а именно: описателна статистика, Chi-square test, метод на Mann-Witney, тест на Крускал-Уолис, метод на Kaplan-Meier, Log Rank тест и др. Материалът и използваните методи позволяват да се формулират ясни и конкретни изводи и да се очертаят приносите на дисертационния труд.

В главата "Резултати и обсъждане" подробно и задълбочено са представени основните характеристики на пациентите (пол, възраст, хистология, степен на диференциация на тумора, групиране по стадии, разпределение според TNM класификацията и др.), анализирана е токсичността по вид и степен на всеки един етап от лечението. Подробно са изследвани различните цитостатични режими в адювантен аспект и при лекарственото лечение за рецидив или далечно метастазиране на КРК - първа, втора и трета линия химиотерапия. При повечето пациенти постоперативното лекарствено

лечение е с продължителност 6 цикъла, като при тези от тях, които са получили сериозни странични реакции се е наложило модулиране на химиотерапевтичните режими. Направен е извода, че лекарственото лечение за рецидив или при далечно метастазиране на първичния процес принципно не се различава, което се обяснява със сложните патологични процеси в организма на болния, когато в хода на лечението или след приложено такова, се нарушава баланса между контрола на болестта и агресивността на туморните клетки. Водещо за по-нататъшното поведение в случая не се определя само от медицинските стандарти, но и от преценката на лекуващия лекар, общото състояние на пациента и неговите предпочитания. С нежелани странични реакции са 59.6% от изследваните пациенти, провели адювантна химиотерапия. Установява се статистически значима разлика при отделните схеми, прилагани за най-честата гастроентерологична токсичност ($p < 0.001$), докато при следващата по честота хематологична токсичност има съпоставимост на двата цитостатични режими. Различните странични реакции са анализирани според възрастта на пациентите, техния пол, проведените линии терапия за метастазирал КРК, ефекта от приложението на комбинирани схеми с анти-VEGFR блокери и EGFR блокери. Получените резултати за нежеланите странични реакции при метастазирал КРК от настоящото проучване са съпоставими с данните на други автори- Amado RG et al., 2008 и Pessino A et al., 2008. Представеният материал в първия раздел на "Резултати и обсъждане" е богато онагледен с таблици, графики и снимки.

Във втората част на Главата са проследени най-важните качествени показатели на лечебния процес - времето до прогресия и пет-годишната преживяемост за пациентите с колоректален карцином. Заложени са допълнителни фактори, а именно наличието на придружаващи заболявания и поведение при токсичност, с цел изясняване на тяхното влияние върху времето до прогресия. С помощта на сравнителен анализ е оценена средната обща преживяемост и времето от поставяне на диагнозата до появата на рецидив или метастаза на болните от настоящото проучване и това, от направен мета-анализ на болните с КРК в страната за периода 2005-2010 г. (Куртева Г., 2013 г.). Наблюдаваната пет-годишна преживяемост на болните с колоректален карцином, провели лечение в Клиниката по химиотерапия, е анализирана както общо, така и по пол, възрастови групи, стадии и степен на диференциация, като данните също са сравнени със съответните стойности на средната преживяемост при болните с КРК в страната.

Резултатите от настоящото изследване показват, че средната обща преживяемост при болните с КРК е 77.04 месеца (95% Доверителен интервал (ДИ) 58.62 - 86.39), като медианната пет-годишна преживяемост е по-висока при мъжете (41.72 мес.) в сравнение с жените (38.49 мес.). Установена е най-висока медианна преживяемост при изследваните болни във възрастовата група ≤ 39 години (6.80 мес. при 95% ДИ 3.71-9.89), докато при тези над 60-годишна възраст показателите са най-ниски (3.90 мес. при 95% ДИ 3.06 - 4.74). Болните във втори стадий са с най-добра медианна пет-годишна преживяемост (6.80 мес., 95% ДИ 4.78 - 8.82), а тези в четвърти стадий (1.76 мес., 95% ДИ 1.44 - 2.07), с най-неблагоприятна; съответно при високо диференцираните първични тумори медианна преживяемост е 5.68 (95% ДИ 3.61 - 7.74) срещу 1.08 (95% ДИ 0.67 - 1.49) при недиференцирания вид.

При изпълнение на Задача № 3 от проучването, е поставен акцент върху профилактиката на усложненията, като за всеки вид токсичност е предложено специфично поведение.

Изследователските търсения в посока редукция на токсичността на 5-флуороурацил не са постигнали задоволителни резултати, но въпреки това допринасят за израстването на дисертанта като иновативен професионалист.

Изработването на модели за оценка и препоръки за превенция на различните видове токсичност при лекарственото лечение на болните с КРК са съществен научно-приложим принос на д-р Маринова. Моделите на поведение са обобщени както следва: преценка на схемата - комбиниран режим, добавяне на таргетна терапия, инфузионен или перорален прием; определяне продължителността на лечението; оценка на общото състояние, коморбидността и параклиничните изследвания преди лечение и при всеки следващ цикъл; предпочитания на пациента за лечение; оценка качеството на живот на всеки един пациент; индивидуален подход при комбинирана токсичност и др.

Изводите от проучването следват съвсем логично данните от получените резултати и статистическия анализ. Изводите са 12 на брой и отговарят на поставените цели и задачи. В тях проличава умението на д-р Маринова да анализира и обобщава влиянието както на отделните фактори, така и на установените в проучването зависимости.

Справката на приносите от научно-фундаментален и научно-приложен характер съдържат най-важните моменти от дисертационния труд. Бих искала да акцентирам на два от тях, които имат иновативен характер: създаване на работна скала за определяне на риска от токсичност и на модел за превенция на токсичността при лекарственото лечение на КРК.

Приемам направените изводи и изведените приноси, посочени от дисертанта.

В критичен аспект могат да се направят следните забележки:

1. На някои места в текста фигурите/графиките са означени като таблици (стр. 61, 62, 63, 64 и 65), което променя действителната номерация на таблиците.
2. Всеки нов раздел от дисертацията трябва да започва на нова страница, за да има по-голяма пригледност и отделяне на текстовете с различно съдържание (стр. 60, 69, 75 и 76).
3. На някои места в текста, където е използван 95% Доверителен интервал, това не е написано, а са поставени само цифрите и по подразбиране трябва да се знае какво означават тези цифри (стр. 66).
4. При сравняване на резултатите за средната преживяемост от собственото проучване и от проведеното в страната не е изрично подчертано коя преживяемост за кое проучване се отнася (стр. 67 и 68).
5. На места в целия материал има допуснати правописни грешки, които не променят неговия смисъл.

Направените забележки са от техническо естество и са свързани с оформянето на дисертацията или имат уточняващ характер и в никакъв случай не омаловажават достойнствата и качествата на научната разработка.

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани четири публикации (в две от които д-р Маринова е първи автор) и едно участие в научен форум с публикувано резюме в *European Journal of Cancer*. Всички те са свързани с разработения научен труд и съдържат основните методологични постановки и резултати от дисертацията.

Авторефератът е правилно структуриран и съдържа необходимите основни части на дисертационния труд.

Научната разработка на Д-р Виолетка Маринова Венкова „Профил на токсичността и подход за оптимизиране на безопасността и ефективността при лечението на пациенти с колоректален карцином” е актуален и научно обоснован анализ на съвременното лечение на колоректалния карцином и свързаните с него странични реакции. За първи път у нас са изследвани и описани голям брой пациенти, получили усложнения при лекарственото лечение.

Прецизно и в дълбочина са анализирани основните характеристики на болните, като са сравнени различните групи по проявена токсичност в хода на проведената

противотуморна терапия. Този дисертационен труд е особено актуален, имайки предвид навлизането на нови прицелни молекули в лечението на онкологично болните. Индивидуализирането на терапевтичното поведение е залог за ефективност при запазване качеството на живот на пациентите. Практически приложими в рутинната практика са скалата за оценка на риска и алгоритъма на поведение, с оглед профилактика на нежеланите лекарствени реакции.

В резултат на гореизложеното, мога убедено да кажа, че през годините дисертантката се е изградила като медицински онколог с богат клиничен опит и задълбочени познания в областта на нежеланите странични реакции и ефективността на лечение при болни с онкологични заболявания и в частност с колоректален карцином. Тя е ерудиран учен-изследовател в областта на теоретичната и приложна медицинска онкология.

В заключение бих могла да кажа, че настоящият дисертационен труд е представен по един съвременен и аналитичен начин. Темата е дисертабилна, материала и методите са адекватни на научната разработка и приложени целесъобразно. Въз основа на тях са направени достоверни изводи и са очертани приносите. Представената за рецензиране научна разработка „ПРОФИЛ НА ТОКСИЧНОСТТА И ПОДХОД ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА И ЕФЕКТИВНОСТТА НА ЛЕЧЕНИЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ” на д-р Виолетка Маринова Венкова има всички необходими качества на дисертационен труд. Оценявам положително предложението ми за рецензиране дисертационен труд и предлагам на уважаемите членове на Научния съвет при СБАЛ по онкология - ЕАД, гр. София да гласуват за присъждане на д-р Виолетка Маринова Венкова на образователната и научна степен “Доктор”.

02.12.2015 г.

Рецензент:


/Проф. д-р Здравка Валерианова, дм/