



## Становище

от проф. д-р Данаил Борисов Петров, дмн,

Началник на клиника по гръдна хирургия към СБАЛБ „Света София“

Относно: Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

на д-р Наталия Петева Чилингирова, асистент към клиника по Химиотерапия при СБАЛ по  
Онкология ЕАД

на тема

**„РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ – ИНДИВИДУАЛИЗИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ“**

*С научни ръководители проф. д-р Галина Куртева и чл. кор. проф. д-р Драга Тончева*

Кандидатът д-р Наталия Чилингирова представя за изготвяне на становище 1 брой дисертационен труд, 1 брой автореферат и необходимите заповеди и протоколи съгласно правилника на СБАЛО ЕАД.

Д-р Чилингирова завършва медицина през 2011 в Медицински Факултет, Медицински Университет София. Държавните си стажове по вътрешни болести провежда в Университетската болница в Цюрих. Започва работа като асистент в клиниката по Химиотерапия в СБАЛО през ноември 2011, където и до момента специализира медицинска онкология. За периода 2011-2015 участва активно в редица международни конгреси, посещава международни курсове за повишаване на квалификацията, включително към Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), провежда специализации в клиниката по медицинска онкология в Университетската болница във Виена (AKH), както и във болница Вилхелмина (Wilhelminenspital) във Виена. Член е на ESMO, ASCO, БОД, Образователна Академия по Медицинска Онкология и е член на управителния съвет на клуб „Млад Онколог“ България. Владее немски, английски и руски.

### Структура на дисертационния труд

Представеният научен труд на д-р Наталия Чилингирова е написан е на 160 стандартни страници, онагледен с 41 фигури и 48 таблици. Разделен е равномерно на следните части: Въведение, Цели и Задачи, Материали и Методи, Резултати, Дискусия, Изводи и Приноси. Библиографията съдържа 245 литературни източници.

### Актуалност и значимост на дисертационния труд

Актуалността на темата на дисертационния труд на д-р Чилингирова се определя от факта, че ракът на белите дробове е социално значимо заболяване, поради широкото разпространение,

водещо до икономически, социални и демографски щети, като броят на заболялите се изравнява с броя на починалите. За България е най-честото злокачествено заболяване при мъжете и е седмо по честота сред жените. На фона на увеличаващата се заболяемост и смъртност от рак на белите дробове в страната около 70 % от пациентите се диагностицират в напреднал (трети и четвърти) стадий на заболяването, което превръща оптимизирането на терапевтичните подходи и търсенето на нови такива в терапевтично предизвикателство.

**Литературният обзор** структуриран равномерно и обхваща всички основни аспекти на диагнозата, лечението и новостите в терапията на рака на белите дробове. Доказателство за това е факта, че 149 публикации от цитираната литература са от последните 10 години, а 96 са от последните 5 години.

**Целта** е дефинирана точно, като отговаря на съвременните научно практически тенденции в тази област. Задачите са 2 основни, като първата е с 6 подзадачи, втората съответно с 5. Те са ясно и последователно формулирани.

За обработката на **клиничния материал** са използвани различни статистически методи: описателна статистика, анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier и за първи път в България факторен анализ с корелационни коефициенти по Пирсън и критерия на Мак-Немар. За генетичния анализ е използвана последно поколение методика NGS (next-generation sequencing) с комплексен панел от 96 гени (Tru Sight Rapid Capture – Cancer Panel, на Illumina). Изборът на методика е обоснован и свързан с направените заключения в литературния обзор.

Научната разработка на дисертационния труд се базира на изцяло проспективно проучване върху 187 пациенти в периода ноември 2012 – януари 2014 в четири онкологични центъра (СБАЛО ЕАД София, КОЦ Стара Загора, МБАЛ Сердика София и КОЦ Хасково). Получените собствени данни са статистически обработени, изложени и пояснени, онагледени с 41 фигури и 48 таблици. Д-р Чилингинова групира материала си на две основни части като акцент на първата е създаването и валидирането посредством факторен анализ на въпросник, оценяващ отношението на пациента към терапията на фона на лекарствено лечение при карцином на белите дробове, изхождайки от психологическото състояние на пациента и втора, при която на част от пациентите е направен генетичен анализ за отдиференциране на патологични мутации и фармакогенетични такива с пряко отношение към ефекта от проведената терапия.

**Резултатите** потвърждават водещата роля на плоскоклетъчния карцином като основен хистологичен подтип при пациентите в България, демонстрира се значимо разнообразие на прилаганите схеми при първа линия химиотерапия.

Оценена е промяната в отношението на пациента към терапията чрез разработен и валидиран за целта за първи път в България въпросник преди започване на лечение и след него, която корелира със степента на изява на страничните ефекти, но не оказва влияние върху общата преживяемост.

Чрез проведените генетични анализи на базата на NGS секвениране е доказана хетерогенността при различните хистологични подтипове на НДКБК, като са изведени и ключови патологични мутации с изявена роля, както в туморната генеза и прогресия, така и в отговора към терапия на база полиморфизми с фармакогенетична стойност.

В **дискусията** е представен сравнителен анализ на получените резултати и литературните данни. Направено е коректно обсъждане на резултатите по направленията на проучването.

**Изводите** са ясно формулирани и отговарят на поставените задачи. Те са изградени върху основните резултати от проучването и правилната интерпретация на данните чрез обобщаващи заключения за това.

Приемам изредените от дисертанта приноси за реални, като акцентирам върху разработения авторски въпросник за оценка отношението на пациента към терапията, който е валидиран посредством факторен анализ. С не по-малко значение е проведеното за първи път при пациенти с карцином на белите дробове в България селектиране на маркери (генетични полиморфизми) според тяхната честота и разнообразие както и пълен фармакогенетичен анализ за чувствителност и отговор към терапията, които допълват генетичната база данни.

Реалните публикации във връзка с научната работа включват една международна публикация в научно списание с импакт фактор (TruSight Cancer Sequencing Panel reveals pharmacogenetic variants associated with sensitivity to chemotherapy in lung cancer към момента вече публикувано в MEMO Magazine) и четири в български списания. Кандидатът първи автор във всички от тях. С това д-р Чилингинова е надминала минималните изисквания за изготвяне на дисертационен труд, съгласно правилника на СБАЛО ЕАД. Освен това кандидатът има и 4 публикувани в международни списания абстракта по темата на дисертационния труд – два в Annals of Oncology и два в Nature, както и множество участия с представянния на български и международни научни форуми между които European Lung Cancer Congress Geneva (ELCC), European Cancer Congress Vienna (ESMO), ESHG 2015 Glasgow и международните срещи на клуб Млад Онколог България.

#### Автореферат

Авторефератът на д-р Наталия Чилингинова „РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ – ИНДИВИДУАЛИЗИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ“ съдържа 60 страници и отразява основното съдържание на дисертационния труд и получените резултати. Авторефератът е конструиран правилно, съобразно изискванията, посочени в нормативните документи на СБАЛО ЕАД.

#### **В Заключение:**

Дисертационният труд на д-р Наталия Чилингинова съдържа научно-теоретични и научно-приложими резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на СБАЛО ЕАД.

Разработката на дисертационния труд „РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ – ИНДИВИДУАЛИЗИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ“ показва, че д-р Чилингинова има задълбочени теоретични познания и професионални умения по научната специалност Медицинска Онкология. Дисертантът притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Въз основа на гореизложеното, давам своята положителна оценка на дисертационния труд и проведените проучвания, представени от рецензираните по-горе: дисертационен труд, автореферат, постигнатите резултати и приноси, и предлагам на почитаемите членове на Научното жури да присъди образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Наталия Чилингирова в професионално направление 7.1 Медицина и докторска програма на специалността Медицинска Онкология.

16.01.2016

София

Суважение

(проф. д-р Данаил Петров, дмн)

