

ДО  
НАУЧНОТО ЖУРИ,  
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД  
№ 3-355/ 03.11.2015 г.  
НА ИЗПЪЛНИТЕЛНИЯ ДИРЕКТОР  
НА СБАЛ ПО ОНКОЛОГИЯ, ЕАД

### РЕЦЕНЗИЯ

От: Проф. д-р Здравка Василева-Валерианова, дм,  
Ръководител на Българския национален раков регистър,  
Председател на Научното жури

**Относно:** Провеждане на процедура за защита на дисертационен труд на д-р Наталия Петева Чилингирова на тема: "Рак на белия дроб - индивидуализиране на лекарственото лечение" 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".

Уважаеми членове на Научното жури,

Д-р Наталия Чилингирова завършва медицина в Медицинския факултет на Медицинския университет, гр. София през 2011 г. Работи в Частен лекарски кабинет, Казанлък през периода 2009-2011 г. На 14.11.2011 г. е назначена като лекар в Клиника по Медицинска онкология на СБАЛ по онкология, гр. София, където продължава да работи и понастоящем. Била е на лятна стипендия последователно в: КМК - Deutschland, Uelzen, Niedersachsen през август/септември 2004 г. и Ludwig Maximilian University, Мюнхен, Германия през август 2010 г., на стипендия на DAAD. Преминала е обучение при: проф. Сп. Станилова по "Молекулярни биологични методи в медицината" в Катедрата по Молекулярна биология, имунология и генетика на МФ, Тракийски университет, гр. Ст. Загора през 2005-2006 г.; проф. д-р А. Кнут, Клиника по

Медицинска онкология в Университетската болница в Цюрих; Workshop по Рак на белия дроб във Виена, 2010 г.; Expert Practice in Hepatocellular Carcinoma, 2011; Good Clinical Practice for Investigators, TFS Academy, Варшава, 2012г.; при проф. Лудвих в болница "Wilhelminenspital", Виена, Австрия, 2013г.; Preceptorship Meeting Lung cancer в Университетска клиника Базел, Швейцария, 2015 г. През периода 2007-2015 г. е участвала активно в множество национални и международни научни конгреси, конференции и др., в които се е представила като водещ автор и съавтор на доклади, постери и публикации. Това спомага за нейното израстване не само като медицински онколог, но и като перспективен и надежден млад научен работник - изследовател. Изключително съм впечатлена от нейните професионални и научни интереси в областта на съвременните методи за диагностика и лечение на белодробния карцином, генетичните анализи на туморите при тази локализация и приложението на молекулярно-биологичните методи в онкологията, които са намерили пряко отражение в задълбоченото разработване на настоящия дисертационен труд. Заслужава да се отбележи и нейния интерес към отношението на пациента към терапията на фона на лекарствено лечение при карцином на белите дробове.

Д-р Чилингирова е член на ESMO, ASCO, БОД, Образователна академия по онкология и е част от Управителния съвет на клуб „Млад Онколог“ България. Владее отлично немски, английски и руски език.

Със Заповед № 3-158/ 27.05.2015 г. на Изпълнителния директор на СБАЛ по онкология - ЕАД, д-р Наталия Чилингирова е зачислена като дисертант за самостоятелно разработване на дисертационен труд на тема: "Нагласа на пациента към терапията и значение на генетичните сигнатури като фактори при карцинома на белия дроб". На 16.07.2015 г., след проведена апробация на дисертационния труд, Научният съвет на СБАЛО взема решение да се даде ход за официална защита.

Представеният ми за рецензиране научен труд съдържа 167 машинописни страници, включително 41 графики и 48 таблици. Книгописът се състои от 245 литературни източници, от които 2 на кирилица и 243 на латиница - 1/3 от

цитиранията са от последните 5 години (след 2010 г.). Основният текст съдържа: увод - 6 страници; литературен обзор - 48 страници; цел и задачи - 2 страници; материали и методи - 24 страници; резултати от собствени проучвания - 58 страници; дискусия - 7 страници; изводи - 1 страница, приноси - 1 страница; научни изяви във връзка с дисертацията - 3 страници.

Идейният замисъл на изследването е намерил реализация в разработения дисертационен труд. Работата е изключително актуална от научен интерес и първата по рода си с практически принос. Ракът на белия дроб е най-честото злокачествено новообразование при мъжете и с все по-нарастваща честота при жените в света. Постиженията в първичната профилактика на заболяването, насочени срещу тютюнопушенето, значителният напредък в диагностиката и таргетното лечение при тази локализация доведоха до стационаране и дори намаляване на показателите за заболяемост и смъртност при мъжете в редица развити икономически страни. Нарастването на болните с това заболяване все по-остро поставя въпроса за качеството на живот при тях и за необходимите действия, които биха довели до неговото реализиране. Съществен момент в тази насока са постиженията на съвременната наука за развитието на генетичната верификация и влиянието върху индивидуализираните схеми за лечение на заболяването. Не по-маловажен е и въпроса за отношението на самия пациент към лекарствено лечение, изхождайки от неговото психологическо състояние. Ето защо, всички изследвания в тази област биха допринесли за разкриване на механизмите за тези процеси, както и подготовката и компетентността на всички участници в диагностично - терапевтичното поведение при лечение на рака на белия дроб. Досега, в страната не е провеждано проучване в такъв мащаб и не е разглеждан така задълбочено цялостния проблем на фона на най-съвременните постижения на медицинското познание и наука. Изследванията на докторанта д-р Чилингинова, да хвърли светлина върху този процес и с методите на науката да обоснове необходимостта от конкретни действия в тази насока, са повече от похвални. Надявам се, че направените оценки, изводи и препоръки в дисертационния труд ще намерят широко приложение в онкологичната

практика и ще благоприятстват изхода на това тежко заболяване и преживяемостта на болните. Всичко казано ми дава основание да твърдя, че настоящата разработка е актуална, приоритетна и дори, уникална по своята същност.

В литературния обзор на представения ми за рецензиране научен труд са анализирани източниците, касаещи: диагностичните, лечебни и прогностични фактори при рак на белия дроб; отношението и нагласата на пациента към новите подходи в лечението, които оказват влияние върху изхода от терапията и преживяемостта. Разгледани са различните диагностични методи на изследване, а именно: образни, медиастиноскопски, медиастинотомни, видеоасистираната торакоскопия, перкутанната иглена биопсия и др., имащи отношение към откриване на заболяването и неговата инвазия във възможно най-ранен стадий, свързано с по-нататъшното терапевтично поведение.

Фокусирано е върху клиничните, параклинични, морфологични, молекулярно-биологични и генетични прогностични фактори. Направен е анализ на лечението на двете основни групи рак на белия дроб - недребноклетъчен (НДРБД) и дребноклетъчен (ДРБД), в зависимост от стадия на заболяването, като е акцентирано върху мултидисциплинарния подход при неговото провеждане. Обърнато е особено внимание на традиционните терапевтични схеми и таргетното лечение. Задълбочено са разгледани патогенетичните механизми на канцерогенезата при рака на белия дроб, мутациите в раковия геном, промените в ядрената ДНК и др. Подчертана е ролята на фармакогенетиката при определяне на най-точния терапевтичен режим при отделните тумори. Направен е извода, че справянето със страничните ефекти на химиотерапията могат успешно да бъдат контролирани, ако добре се познава тяхната етиология. Съвсем логично в края на литературния обзор е обобщено, че изборът на терапия трябва да се извършва след първоначална оценка на състоянието на пациента, неговите личностни особености и нагласи към лечението.

Целта на дисертационния труд е правилно и точно определена и отговаря на неговата тематика. Задачите са кратки, в съответствие с поставената цел и

формулирани в две главни насоки - изграждане скала за оценка на отношението на пациента към прилаганото лечение и изследване на генетичните сигнатури при група от 20 болни с НДРБД, с оглед на общата преживяемост и терапевтичната схема.

Материалът и методите са в зависимост от поставената цел и задачи и са адекватно подбрани. Те включват описание на обектите на наблюдение с техните основни характеристики, методологията на генетичния анализ и на отношението на пациента към прилаганото му лечение. Тук проличава умението на д-р Чилингинова правилно да поставя дизайна на проучването и да използва точните статистически методи за обработка на данните, за установяване на зависимости и за достоверност на резултатите. За изследване на отношението на пациента към терапията е разработен специален въпросник със съответни скали за оценка. За анализа на получените резултати са използвани правилно подбрани математико-статистически методи - описателна статистика, факторен анализ, критерия на Мак-Немар за значимост на наблюдаваните промени, метода на Kaplan-Meier за оценка на преживяемостта, последно поколение методика NGS (next-generation sequencing) с комплексен панел от 96 гени (TruSightRapidCapture – CancerPanel, на Illumina) за генетичния анализ и др. Материалът и използваните методи позволяват да се формулират точни и конкретни изводи и да се очертаят приносите на дисертационния труд.

В критичен аспект бих искала да отбележа, че представянето на основните характеристики на 187те пациенти от собственото проспективно проучване и на 19те пациенти, на които е проведен генетичен анализ, са в главата "Материали и методи", а в същност с тях трябва да започва представянето на собствените резултати. Същото важи и за изследването на отношението на пациента към провежданата терапия. Освен това, самият въпросник може да се даде като приложение и да не отежнява допълнително описанието на материала, като същото важи и за табл. 17 за изследваните гени. По този начин ще се намали обема на Главата и тя ще стане по-компактна и по-синтезирана.

По отношение на таблиците също имам някои критични забележки, свързани с

тяхното структуриране и използването на английски термини, без да е посочен българския превод. Това затруднява тяхното интерпретиране и анализирането на материала.

Д-р Чилингирова започва представянето на собствените резултати от проучването с анализ на преживяемостта при 187 пациенти, попълнили въпросника. Мъжете (1.7 години) имат по-добра преживяемост от жените (1.3 години), като разликата не е статистически значима. Анализирани са данните и за преживяемостта при пациенти с ДКРБД при наличието на метастази и при локализирано заболяване, на базата на фактора фамилна обремененост и други рискови агенти, но получените резултати също не показват статистически значима разлика. С помощта на факторен анализ са представени получените отговори за: отношението на пациента към лекуващия екип при първо попълване на въпросника; при повторно попълване на въпросите; отношението към терапията преди нейното започване; повторно попълване на въпросника след проведени 2-4 курса на лечение. Правилно е използван теста на Мак-Немар за оценка на промяната при анализа на резултатите от попълнения въпросник. Отчита се статистически значима промяна на отговорите преди и след проведената терапия при мотивацията за излекуване; желанието за агресивно лечение и мотивацията за медицинските мерки срещу болестта.

При генетичния анализ са идентифицирани общо 243 варианта при отделните хистологични видове белодробен карцином. Направен е извода, че вариантите със загуба на функция, включваща nonsense-, frameshift- и splicesite мутации, са открити при всички изследвани пациенти, повечето в халлонедостатъчните гени.

В главата "Дискусия" проличава умението на д-р Чилингирова да синтезира и обобщава собствените резултати и да ги съпоставя с тези на други автори. Бих отбелязала, че за мен това е най-силната част от нейната дисертация. Логично се обосновава необходимостта от въвеждането на таргетната терапия при рака на белия дроб и необходимостта от изследването на генните мутации за правилното определяне на терапевтичната схема. Съществен е направения анализ на рисковите фактори при рака на белия дроб и ролята на

тютюнопушенето, самостоятелно и в комбинация с други фактори, за появата на заболяването. Друг силен момент е извода, че причината за ниската успеваемост при лечението на белодробния карцином е липсата на индивидуална терапевтична схема за лечение при всеки един пациент, което се потвърждава от проучвания и на други автори. В днешно време, единствено персонализираната медицина ще даде възможност за пълното прекъсване в механизма на растеж на раковите стволови клетки, които са причина за рецидивирание на заболяването след радикална оперативна интервенция с последвала химио и/или лъчетерапия. Много съществен е извода, че една от причините за неблагоприятните резултати от лечението на рака на белия дроб са фармакогенетичните особености на всеки един пациент. Отдиференцираните 15 мутации с фармакогенетично значение от собственото проучване и по литературни данни имат отношение към отговора и ефекта от терапията. Ето защо, заключението на Главата, че фармакогенетиката е крайъгълен камък в терапията на злокачествените заболявания и проучванията в тази насока ще доведат до оптимизиране и индивидуализиране на подхода в лечението на онкологичните пациенти и в частност на тези с рак на белия дроб е преломен момент и бъдеще при третиране на заболяването рак.

Направените изводи са 8 на брой, кратки и ясни и отразяват получените резултати. Смятам, че при тях може да се наблегне повече не на самата фактология, а да имат по-скоро аналитичен, а не констативен характер.

Приемам направените от автора научно-теоретични и научно-приложни приноси на дисертационния труд. Повечето от тях имат уникален характер и са изследвани и установени за първи път в страната, а именно: нагласата на болни с НДРБД към лечението едновременно с определяне на молекулните подтипове на рака, чрез пълно геномно секвениране; определяне на генетичните профили на НДРБД, въз основа на които са установени прогностични и предиктивни маркери за отговор към лечението; доказани са генетични полиморфизми с фармакогенетично значение, основа за индивидуализиран подход при лечението на болните; авторски въпросник за оценка отношението на пациента към терапията, валидиран чрез факторен анализ; допълване на генетичната база

данни с нови генетични маркери и полиморфизми в туморния геном при болни с НДРБД.

Във връзка с дисертационния труд са направени 5 публикации в международни списания и 4 в български; изнесени са 6 доклади на национални и международни конгреси и научни конференции. Всички публикации и доклади са свързани с разработения научен труд и съдържат основните методологични постановки и резултати от дисертацията. Доказателство за значимостта на направените изследвания, анализи и изводи, залегнали в дисертационния труд, е общия импакт фактор 11.566 (European journal of human genetics, Annals of Oncology и Magazine of European Medical Oncology An International Journal for Oncology and Haematology Professionals). Това, по своята същност, представлява най-голямата оценка за научния труд на д-р Наталия Чилингирова.

Авторефератът съдържа 60 страници и включва всички основни части на дисертационния труд.

Направените забележки и препоръки се отнасят до структурата на дисертацията или имат уточняващ характер и в никакъв случай не омаловажават достойнствата и качествата на научната разработка.

**В заключение мога да кажа, че темата е дисертабилна, използваните методи са адекватни за постигане на поставените цели и задачи, резултатите са значими и добре отразени в направените изводи, приносите са съществени. Представената ми за рецензиране научна разработка "Рак на белия дроб - индивидуализиране на лекарственото лечение" на д-р Наталия Петева Чилингирова притежава всички необходими качества на дисертационен труд. Оценявам положително предложената ми за рецензиране дисертация и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват единодушно за присъждане на д-р Наталия Петева Чилингирова на образователната и научна степен "Доктор".**

01.02.2016 г.

Рецензент:   
(проф. д-р Здр. Валерианова, дм)