

## РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Милена Станева Станева, д.м.  
Началник на Клиника по Ангиология,  
"Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда" ЕАД, София

*Относно:* Дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Вътрешни болести“.

**Автор:** Д-р Таня Любомирова Златанова

**Форма на докторантурата:** Самостоятелна подготовка

**Структурно звено:** Клиника по вътрешни болести

**Тема:** „МАРКЕРИ ЗА СИСТЕМНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И ЕФЕКТИВНОСТ НА ИМУНОТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С МЕТАСТАТИЧЕН НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ“

**Научен ръководител:** Доц. д-р Желязко Илиев Арабаджиев, д.м.

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

При написването на дисертационния труд са спазени изисквания за процедурата по отношение на дисертабилност, избор на темата, вътрешна защита и избор на Научно жури.

Д-р Таня Златанова е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка със заповед № 15-05-139 от 30.09.2022 г. на Изпълнителния директор и Прокуриса на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Изпълнила е индивидуалния докторантски план и е положила успешно изпит за докторантски минимум. На 11.06.2024г. пред разширен Научен колегиум на Клиника по вътрешни болести е представен и успешно защитен завършения дисертационен труд, след което, на заседание на Научния съвет (Протокол 53/26.06.2024 г.) докторантът е отчислена с право на публична защита. Със заповед № 15-05-92 от 11.07.2024 г. на Изпълнителния директор и Прокуриса на болницата, съм определена за вътрешен член на Научното жури във връзка с дисертационния труд на д-р Таня Любомирова Златанова. На първото непосредствено заседание на Научното жури съм определена да подготвя Рецензия. Предоставените от докторанта дисертационен труд, автореферат към него и комплект документи и материали, свързани с официалната защита, отговарят напълно на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Не се открива плагиатство от представената справка Метаданни

StrikePlagiarism.com.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с автора на дисертационния труд.

Д-р Таня Златанова завършва медицина в Медицински университет София през 2001г. От 01.05.2002 до 01.05.2007г. е специализант по Вътрешни болести във ВМА – София. От 01.09.2004г. до 01.09.2009 работи в МБАЛ "Ихтиман" ЕООД, Вътрешно отделение, а от 01.09.2009 до 18.03.2012 - в Токуда Хоспис – София. От 19.03.2012 - до момента е лекар в Клиника по Медицинска онкология на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД. От м.10.2019г. е хоноруван асистент по Пропедевтика на вътрешните болести по медицина на английски език към МФ на СУ „Св. Климент Охридски“.

От МУ София придобива специалност по Вътрешни болести през 2008г и Медицинска онкология - от 01.01.2017 г., а 2005 г. от Югозападен университет "Неофит Рилски"-Благоевград - професионална квалификация по специалност "Здравен мениджмънт". От 05.09.2016 до 30.09.2016 г. провежда SESCOG Targeted Drug Fellowship - Специализация за лечение с таргетна терапия, Отделение по медицина I, Отделение по Онкология, Комплексен онкологичен център Виена, Медицински Университет Виена, Австрия.

Д-р Златанова участва в множество национални и международни обучителни курсове по онкология, включително като лектор.

## **2. Актуалност на тематиката**

Ракът на белите дробове (РБД) е на първо място по заболяемост и смъртност сред всички онкологични заболявания в световен мащаб. Преобладаващият брой случаи се причисляват към недребноклетъчния рак на белия дроб (НДРБД). Заболяването е агресивно и се характеризира с бърз растеж и ранно метастазиране, поради което повечето от пациентите се диагностицират в напреднал стадий и имат сравнително кратка преживяемост. Всичко това определя необходимостта от установяването на ясно дефинирани прогностични и предиктивни фактори с цел да бъде определено най-подходящото лечение при конкретния пациент. През последните години са проучвани редица прогностични индекси и скорове, сред които се открояват Индексът за системно имунно възпаление (Systemic immune inflammation index, SII), Инфламаторният индекс при авансирал РБД (Advanced lung cancer inflammation index, ALI) и Корана скор (Khorana score, KS). За изброените индекси съществуват данни, че биха могли да се прилагат като прогностични биомаркери при пациенти с авансирал НДРБД, но съществуват и противоречия, поради което посочените индекси все още не са получили всеобщо валидиране. Търсенето на нови леснодостъпни прогностични и предиктивни биомаркери с цел индивидуализиране на лечението е изключително актуален проблем в онкологията, поради социалната значимост и неблагоприятна прогноза при тези пациенти. Темата на дисертацията е добре избрана и е много актуална.

### **3. Познаване на проблема**

Докторантът показва задълбочени познания по темата и разглежда творчески литературния материал.

### **4. Структура и съдържание на дисертацията**

Дисертационният труд на д-р Златанова е написан в обем от 132 стр., онагледен е с 39 фигури и 60 таблици. Структуриран е правилно и включва: *Използвани съкращения и символи* – 2 стр., *„Въведение“* – 1 стр., *Глава първа*, *„Литературен обзор“* – 42 стр., *Глава втора „Методика на проучването“*: *Цел и задачи* – 1 стр., *Материали и методи на изследването* – 10 стр., *Глава трета „Резултати от проучването“* – 43 стр., *Глава четвърта „Обсъждане и анализ на резултатите“* – 13 стр., *Глава пета „Изводи и препоръки“* – 2 стр., *Библиография* – 16 стр., *Приложение* – 1 стр.

Библиографията включва 198 източника, всички на латиница, което подчертава актуалността и научната основа на дисертационния труд. Повече от 30% от цитираните източници са публикувани през последните пет години.

Всяка глава е добре обоснована и логично свързана с предходните, като ясно се проследяват изследователските цел и задачи.

**Въведение:** Във въведението е добре формулиран проблема и е обоснована целта на дисертационния труд. Представен е общ преглед на рака на белите дробове (РБД), който е сред водещите гричини за смъртност от онкологични заболявания в световен мащаб. Акцентира се върху важността на имунотерапията като лечение и на необходимостта от използване на прогностични и предиктивни маркери за определяне на ефективността на терапията.

**Литературният обзор** е написан компетентно и показва добро познаване на разглеждания проблем в различните му аспекти. Засяга епидемиологията на рака на белите дробове. Представени са данни за честотата и смъртността от РБД в световен мащаб и в България. Обсъдени са патогенеза, етиология и рискови фактори, разгледани са основните рискови фактори за възникване на РБД, включително тютюнопушенето и професионалните експозиции. Описани са методите за диагностика и стадиране на РБД, включително TNM класификацията. Разгледани са предиктивните биомаркери и ролята на таргетируемите мутации. Описани са прогностичните индекси и скорове, които се използват за оценка на риска и прогноза при пациенти с РБД.

**Методиката на проучването** включва цел, задачи, материали и методи на изследването.

**Целта** на дисертацията е ясно формулирана в съответствие с темата на дисертацията и представения литературен обзор. Д-р Златанова си поставя за **цел** на своята изследователска работа да се установи прогностичния потенциал на Индекса за системно имунно възпаление (SII), Khorana score (KS), модифициран Khorana score (mKS) и Инфламаторен индекс при авансирал РБД (ALI) по

отношение на терапевтичния отговор и преживяемостта в хода на проведена първа линия имунотерапия или химиоимунотерапия, при пациенти с метастатичен недребноклетъчен рак на белите дробове.

За постигане на целта са поставени *шест* ясно формулирани и изпълними задачи.

*Материали и методи.* Проведено е обсервационно амбиспективно проучване с ретроспективна и проспективна част. В раздела подробно са описани, изследваните 188 пациенти, лекувани за периода от 12.05.2017 до 12.05.2023 в Клиника по медицинска онкология на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, които са достатъчни по обем, за да отговори на поставените цели и задачи. Пациентите са разделени в две групи: ретроспективна и проспективна. Проучени са прогностичните маркери SII, KS, mKS, и ALI с оглед на туморния отговор, свободната от прогресия преживяемост и общата преживяемост.

За статистическата обработка на данните са използвани подходящи методи и специализиран статистически пакет IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 22, което гарантира достоверността на получените резултати.

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

*Резултати.* Дисертационният труд на д-р Златанова се отличава с яснота, точност и конкретика. Получените резултати са добре онагледени със статистически обработени таблици и графики и отговарят на поставените цели на изследването. Описани са клиничните и лабораторни характеристики на пациентите преди началото на терапията.

- Проучени са нивата на SII, KS, ALI и mKS преди започване на терапията.
- Анализирани е прогностичният потенциал на различни маркери по отношение на туморен отговор, преживяемост без прогресия и обща преживяемост.
- Анализирани е връзката между прогностичните индекси и риска от тромбози.
- Проучена е честотата на възникване на имуномедиирани токсичности при различни терапевтични режими.
- Изследвана е връзката между системното възпаление и ранната смърт при пациенти с метастатичен НДРБД.

В *Глава четвърта: Обсъждане и анализ на резултатите*, резултатите от проучването са обсъдени и анализирани в контекста на наличната литература и съществуващите данни. Направен е критичен преглед на резултатите и тяхната значимост за клиничната практика.

*Глава пета: Изводи и препоръки.* Въз основа на получените резултати д-р Златанова логично прави 10 извода и препоръки за клиничното приложение на откритията, които съответстват на поставените задачи. Акцентът е поставен

върху ролята на прогностичните маркери за оптимизиране на лечението на пациенти с метастатичен НДРБД.

#### **5. Основни научни приноси**

Основните научни приноси на дисертационния труд са 9, от тях 5 с оригинален характер и 4 с научно-практически характер. Най-важните се състоят в:

- **Роля на възпалителните маркери за прогнозиране на ранна смъртност:** За първи път в световен мащаб е проучена ролята на mKS и SII като фактори за ранна смъртност при пациенти с метастатичен НДРБД.
- **Валидация на прогностични биомаркери:** За първи път в България е извършено проучване на ролята на SII и mKS като прогностични фактори за преживяемост и терапевтичен отговор при пациенти с метастатичен НДРБД.
- **Изследване на тромботичния риск:** Проучена е връзката между KS, mKS и SII и риска от възникване на тромбози, което допринася за по-добро разбиране на усложненията при лечението на НДРБД. Акцентира се върху факта, че клиницистите би трябвало насочено да търсят симптоми на ДВТ и БЕ, а пациентите да бъдат обучавани да ги разпознават.
- **Обобщаване на данни за имуносвързана токсичност,** наблюдавана при пациенти с НДРБД, лекувани с първа линия имунотерапия или химиоимунотерапия.

6. **Авторефератът** е в обем от 86 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Съгласно изискванията, приносите и наличните публикации на дисертанта по представената тема са включени в автореферата.

#### **7. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Докторантът е приложил 4 публикации в национални списания и 8 научни съобщения в национални и международни научни форуми, 1 от които с IF. В две от приложените публикации д-р Златансва е първи автор, а във всички научни съобщения е самостоятелен автор. Тази научна активност е достатъчна да покаже, че докторантът е последователен в своята научна дейност и покрива националните минимални изисквания за образователната и научна степен «Доктор».

#### **8. Критични бележки и препоръки.**

Могат да бъдат отправени следните забележки, без това да намалява стойността на научната разработка :

- При фигурите от статистиката се наблюдава отсъствието на допълнителна обработка за по-добра визуализация на резултатите.
- В текста са използвани чуждици.
- В библиографията при изписването на част от източниците не е спазен приетия начин за АСК УМБАЛ Токуда, годината на изданието да бъде след името на списанието.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценявам високо дисертационния труд на д-р Таня Любомирова Златанова поради актуалността и навременността на извършеното проучване и основно по отношение на опита за решаване на много важен проблем – идентификация на лесно измерими биомаркери за прогнозирането на терапевтичния отговор и преживяемостта на пациенти с НДРБД, лекувани с имунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия с цел индивидуализиране на лечението. Представените резултати от проучването и разработената дисертация са принос в българската научна литература. Работата е научно обоснована, методологически правилна и практически приложима. Написана е в строго научен стил и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД за приложение на ЗРАСРБ. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на докторската програма. Налице са качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Д-р Таня Златанова е изграден клиницист и лекар с голям трудов стаж по вътрешни болести и медицинска онкология, с доказани теоритични знания и професионални умения, което се потвърждава в представения дисертационен труд.

**Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* и убедено препоръчвам на членовете на Научното жури да оценят положително дисертационния труд *„Маркери за системно възпаление и ефективност на имунотерапията при пациенти с метастатичен недребноклетъчен рак на белите дробове“* и да присъдят на д-р Таня Любомирова Златанова научната и образователна степен **„ДОКТОР“** в област на Висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма **„Вътрешни болести“**.**

02.09.2024 г.  
Град София

Изготвила рецензията:

Проф. Д-р Милена Станева, д.м.

