

# РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м.

Началник на Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД -  
Варна, Професор към Катедра онкология, МУ - Варна

Относно дисертационен труд на тема:

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

Автор: Д-р Тая Любомирова Златанова

Научни ръководители: Доц. д-р Желязко Илиев Арабаджиев, д.м.

*Съгласно Заповед № 15-05-92, София, 11.07.2024 г. на Изпълнителния директор на АДЖИБАДЕМ СИТИКЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА, ЕАД и на основание чл. 4 от ЗРАСРБ, чл. 31 от ППЗРАСРБ, чл. 29 от Правилника за развитието на академичния състав на „Аджибадем Ситиклиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД и решение на Научния съвет (Протокол номер 53/26.06.2024 г.) съм избран за член на Научно жури по процедура за придобиване на образователна и научна степен “Доктор” в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1 Медицина, по докторантска програма “Вътрешни болести”.*

## **Биографична справка на кандидата:**

### **Образование**

- 30.09.2022 – Зачислена за Докторантура на самостоятелна подготовка към Клиника по Медицинска онкология на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД;
- 01.07.2013 – 01.07.2016 – Специализация по Медицинска Онкология, положен успешно държавен изпит за специалност по Медицинска онкология, Свидетелство Серия АС номер 015675/02.02.2017, Рег. номер 020470;
- 01.05.2002 - 01.05.2007 – специализация по Вътрешни болести към Медицински университет - София, Свидетелство Серия , АС №011798 ; рег. № 013024; база за обучение - ВМА – София;
- 04.10.2004 - 12.03.2005 - професионална квалификация по специалност “Здравен мениджмънт”. Югозападен университет “Неофит Рилски”- Благоевград, Серия ЮЗУ – 2005 №2450, регистрационен № 106267;
- 1999 – 2001г - Висше образование – Медицински университет София, специалност медицина, диплома Серия, МУС № 011402;
- 1995 – 1998 – Медицински университет, Плевен;
- 1990 – 1995 – Езикова гимназия “Йоан Екзарх” - гр. Враца, профил английски език;

### **Трудов стаж**

- 19.03.2012 - до момента - Клиника по Медицинска онкология на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД;
- 01.09.2009 - 18.03.2012 - Токуда Хоспис – София;
- 01.09.2004г. - 01.09.2009 – МБАЛ “Ихтиман” ЕООД , Вътрешно отделение;
- 01.05.2002 - 1 май 2007- ВМА - София - специализант по Вътрешни болести;

### **Професионални курсове и участия в международни събития**

- Участие в 6th Annual SITC Women in Cancer Immunotherapy Network (WIN) Leadership Institute, 28-29 September 2023, Chicago, USA;
- Участие в Masterclass in Lung Cancer, 5-6 октомври 2022, School of Cancer Sciences, Gustave Roussy – France;
- Участие в ESMO Virtual Advanced Course on KRAS Targeting in NSCLC 13-14 октомври 2021;
- 16 – 17 Февруари 2018 , Amsterdam, Netherlands – Участие в ESMO Advanced Course on Unsolved Questions in Immuno- Oncology;
- 10/11/2017 – 11/11/2017 – участие в prIME Masterclass in Neuroendocrine Tumors , Amsterdam, Netherlands;

- 05.09.2016 – 30.09.2016 - CECOG Targeted Drug Fellowship Специализация за лечение с таргетна терапия, Отделение по медицина I, Отделение по Онкология, Комплексен онкологичен център Виена, Медицински Университет Виена, Австрия;
- 04.07.2016 – 05.07.2016 – участие в ESMO Preceptorship on Immuno – Oncology, Сиена, Италия;
- 16.11.2015 – 18.11.2015 – Курс за Диагностика и лечение на НЕТ, Упсала, Швеция;
- 03.07.2015 – 08.07.2015 – 2-ри Масٹرклас на ESO-ESMO по Медицинска онкология за Източна Европа и Балканския регион в Братислава, Словакия;
- 21.11.2014 – 22.11.2014 – участие в Симпозиум по Имуно -Онкология , организиран от ESMO, Женева, Швейцария;
- 19.11.2014 – 20.11.2014 – участие в ESMO Preceptorship on Immunotherapy of cancer в Лозана, Швейцария;
- 27.06.2014 – 02.07.2014 – участие в ESO-ESMO Масٹرклас по Медицинска онкология за Източна Европа и Балканския регион в Бърдо, Словения;
- 22.05.2014 - 23.05.2014 – участие в ESMO Preceptorship on Colorectal Cancer, Прага, Чешка република;
- 29.11.2013 – 30.11.2013 – участие в курс Молекулярна Диагностика в клиничната онкология , организиран от Европейско училище по Онкология, Виареджо, Италия;

Д-р Таня Любомирова Златанова е хоноруван преподавател на студенти по медицина 3 курс, по специалност „Пропedeutика на Вътрешните“ болести към Софийски университет, а също така е ръководител на специализанти по специалност Медицинска онкология.

Има редица изяви като лектор на местни и международни научни събития.

Автор е на над 30 пълнотекстови научни публикации в български и международни научни издания.

Д-р Таня Любомирова Златанова владее английски, немски език и руски език.

Член е на ESMO, ASCO, IASLC, ESCO, БНДИО.

#### **Характеристика на представения дисертационен труд:**

Дисертационния труд има класическа структура.

Дисертационният труд съдържа 132 стандартни страници със следните раздели: 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.

Трудът е онагледен с таблици и фигури с високо качество и информативност. Литературната справка включва 198 литературни източника. Дисертацията е с балансирана структура, пропорциите между



отделните раздели са спазени и отговарят на изискванията на Закона за развитие на научния състав на Република България.

Дисертантът е избрал критична тема в областта на онкологията, като я е проучил в детайли и я е представил задълбочено в разработката си. Ракът на белия дроб е на първо място по заболеваемост и смъртност сред всички онкологични заболявания в световен мащаб с повече от 2,4 милиона случаи. Наличните данни показват, че повечето от пациентите се диагностицират в напреднал стадий и имат сравнително кратка преживяемост. Въпреки съществения напредък в лекарственото лечение на белодробния карцином в последните десетилетия, 5-годишната преживяемост при пациенти с авансирало и метастатично заболяване остава твърде ниска – под 5-10%, като съществуват вариации в различните региони на света (включително и в българската популация).

През последните години е все по-голям интересът за откриване на нови биомаркери, които да послужат за предсказване и проследяване на отговор към проведеното лечение. Първоначалното стратифициране на пациентите според прогнозата би помогнало да се изработи индивидуална стратегия за лечение. Кандидати за такива маркери са 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), които ги правят „научно атрактивни“ за по-задълбочен анализ и оценка.

В **Литературния си обзор** д-р Таня Любомирова Златанова подробно е представила основните точки в етиологията, епидемиологията, патогенезата, стадирането, диагностиката и лечението на рака на белия дроб. Изключително впечатление прави широката информация, която представя дисертантът, точната употреба на научната терминология и правилното цитиране на авторите на научните публикации в областта. Изключително важно е експертно представяне от страна на д-р Таня Любомирова Златанова на същността на гореспоменатите индекси (маркери). Дисертантът задълбочено и прецизно представя научната логика и проучванията, които са доказали първичната целесъобразност за използването на маркерите.

Прави добро впечатление и резюмирането на изложените данни в точката **„Изводи от литературния обзор“**.

**Основната цел**, която д-р Таня Любомирова Златанова си поставя е съсредоточена върху актуален и ключов проблем при пациенти с белодробен карцином, а именно 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.

Реализирането на тази цел е свързано с изпълнението на **основните задачи**, които си е поставил дисертантът, а именно:

- Да се изследват и анализират клиничните и лабораторни характеристики на пациентите с метастатичен НДРБД, лекувани с 1-ва линия имунотерапия или съчетана химиоимунотерапия;



- Да се потърси корелация между индекса за системно имунно възпаление SII, Khorana score, ALI score и модифициран Khorana score;
- Да се определи прогностичния потенциал на индекса за системно имунно възпаление SII, Khorana score, ALI score и модифициран Khorana score, изследвани преди старта на лечението, по отношение на туморен отговор, свободна от прогресия преживяемост и обща преживяемост при пациентите, провели моно-имунотерапия, спрямо пациентите на комбинирана химиоимунотерапия;
- Да се проучи ролята на Khorana score, модифициран Khorana score и SII score като прогностични маркери за възникване на тромбози;
- Да анализира честотата и вида на имуномедираните токсичности;
- Да се потърси връзка между маркерите за системно възпаление (KS, mKS, SII и ALI) и ранна смърт (в рамките на 6 месеца от стартиране на системната терапия) при пациенти с метастатичен НДРБД;

Поставените задачи са ясно и точно формулирани и съответстват на поставената цел, което показва добрата теоретична подготовка и владенето на проблема от дисертанта.

**Материалите и методите на изследване** са добре подбрани и изчерпателно обяснени. Анализът на събраните данни е осъществен чрез прилагане на методите за медико-статистическа обработка на данните.

Дисертационният труд се основава на обсервационно амбиспективно проучване: с ретроспективна и проспективна част. Включени са пациенти, които отговарят на предварително дефинирани включващи и изключващи критерии, лекувани от 12.05.2017 до 12.05.2023 в Клиника по медицинска онкология на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Пациентите са разпределени в две групи: Група за ретроспективно наблюдение (ретроспективна група - РГ) и Група за проспективно наблюдение (проспективна група- ПГ). В групата за ретроспективно наблюдение са включени пациенти, започнали първа линия имунотерапия или химиоимунотерапия след 12.05.2017г, проследени до 12.05.2023г. В групата за проспективно наблюдение са включени пациенти, започнали първа линия имунотерапия или химиоимунотерапия след 01.07.2022г, проследявани до 12.05.2023.

**Собствените резултати** са представени подробно на 43 страници и са онагледени със статистически обработени шифрови таблици и графики. Представени в раздели:

1. Клинични и лабораторни характеристики на изследваните лица;
2. Нива на SII, KS, ALI и mKS преди започване на системната терапия;
3. Прогностичен потенциал на SII и KS (ретроспективна група), SII, KS, mKS, ALI (проспективна група), изследвани преди старта на лечението, по отношение на туморен отговор, свободна от прогресия преживяемост и обща преживяемост;
4. Роля на Khorana score, модифициран Khorana score и SII score като прогностични маркери за възникване на тромбози;
5. Честотата и вид на имуномедираните токсичности;

6. Връзка между маркерите за системно възпаление(KS, mKS, SII и ALI) и ранна смърт (в рамките на 6 месеца от стартиране на системната терапия) при пациенти с авансирал и метастатичен НДРБД;

В раздел „Обсъждане и анализ на резултатите“ (дискусия) д-р Таня Любомирова Златанова сравнява резултатите от своето изследване с подобни проучвания в световен мащаб, като така подчертава иновативността и актуалността на проведеното изследване, а също така идентифицира някои недостатъци на дизайна.

В раздел „Изводи и препоръки“ са описани подробно в десет точки изводите.

**Авторефератът**, който е в обем от 86 страници е резюме на основните точки на дисертационния труд – материали и методи, цел и задачи, резултати, дискусия, приноси и изводи на дисертационния труд. Представен е списък на публикациите на д-р Таня Любомирова Златанова, които са свързани с дисертационния труд. Тук са представени и основните приноси на научния труд:

#### *Научни приноси с оригинален характер*

1. За първи път в света се проучва ролята на mKS и SII като фактор за възникване на ранна смърт (в рамките на 6 месеца от започване на моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия) при пациенти с метастазирал НДРБД.
2. За първи път в България е проучена ролята на маркерите за системно възпаление SII, KS, mKS и ALI като прогностични фактори за PFS, OS и туморен отговор при пациенти с метастазирал НДРБД, получили I-ва линия моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия.
3. За първи път в България се изследва ролята на SII, KS, mKS и ALI по отношение на риска от възникване на тромбози.
4. За първи път в България се провежда проучване с проспективно наблюдение на пациенти с метастатичен НДРБД с изследване на албумин и D-димер от кръв , преди започване на системна терапия, което е възможно да се превърне в рутинно в практиката, с цел оценка на раковата кахексия и определяне на риска от възникване на тромбози.
5. За първи път в България се проучват и описват честотата и вида на имуномедианите токсичности в хода на лечение от I-ва линия моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия при пациенти с НДРБД.

#### *Приноси с научно-практически характер*

1. Негативната прогностична роля на нарастването на KS и mKS по отношение на OS сред пациенти с метастатичен НДРБД, лекувани с моноимунотерапия, би могло да послужи за селекция на пациенти с висока експресия на PD-L1  $\geq 50\%$ , при които е удачно назначаване на комбинирана химиоимунотерапия с цел оптимизиране на терапевтичните резултати.
2. Доказа се негативната прогностична роля на нарастването на SII по отношение на OS при пациентите, лекувани с комбинирана химиоимунотерапия.

3. Доказа се достоверната роля на ALI скор по отношение на обща преживяемост при пациентите на лечение с моноимунотерапия, както и пациентите с комбинирана химиоимунотерапия, в проспективно проследените пациенти, като по-дълга обща преживяемост се наблюдава при пациенти с  $ALI \geq 18$ . Тези резултати биха могли да дадат основание за по-машабно проспективно проучване с цел валидиране на този маркер при пациенти с метастатичен НДРБД, провеждащи първа линия имунотерапия или химиоимунотерапия, включително изграждане на алгоритъм за клинично поведение.

4. Доказа се по-висок риск от ранна смърт в рамките на първите 6 месеца от лечение с моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия при пациенти със стойности на mKS от 3 и повече, и пациенти със SH от 2082,5 и повече. Поради това mKS и SH се очертават като потенциални клинични предиктори за селектиране на пациенти с неблагоприятна прогноза, което налага активно и стриктно проследяване с оглед своевременни терапевтични действия.

#### **Някои критични бележки:**

В структурата на дисертационния труд правят впечатление някои минимални йерархични неточности, а също така използване на необщоприети научни термини. По отношение на фигурите, които се използват за визуализация на статистическия анализ (SPSS генерирани) се забелязва, че липсва допълнителна обработка за по-добра визуализация – увеличение на шрифт, премахване на фон и цветове на кривите, а също така добавяне на данни за наличие или отсъствие на статистическа значимост, което би подобрило разбирането и интерпретацията им. Също така има различия в пропорциите и в размерите на логично сходни таблици и фигури.

Препоръчвам също така да няма разминаване между основните точки на дисертационния труд и автореферата.

#### **Заклучение**

Дисертационния труд на д-р Таня Любомирова Златанова представлява задълбочена и сложна научна разработка. Темата е актуална и обширна. Приложените методи са адекватни за постигане на формулираните цели и задачи, резултатите са убедителни, изводите са ясно формулирани, приносите са значими теоретична и потенциална практическа стойност.

Дисертационния труд на тема **“МАРКЕРИ ЗА СИСТЕМНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И ЕФЕКТИВНОСТ НА ИМУНОТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С МЕТАСТАТИЧЕН НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ”** покрива показателите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Въз основа на гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Таня Любомирова Златанова и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да и присъди образователна и научна степен „ДОКТОР“.

Проф. Николай Цонев, д.м.

14.08.2024г.

