

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова- Господинова, д.м.

доцент по научна специалност „Онкология“, Професионално направление 7.1
Медицина, област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт,
Ръководител на Катедра по онкология, Медицински университет „Проф. д-р
Параскев Стоянов“- Варна

Относно дисертационен труд на тема: „Маркери за системно възпаление и ефективност на имунотерапията при пациенти с метастатичен недренноклетъчен рак на белите дробове“

Автор: Д-р Таня Любомирова Златанова

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

След заседание на Научния съвет на „АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА" ЕАД от 26.06.2024г. (Протокол № 53/26.06.2024г.) и съгласно Заповед № 15-05-92/11.07.2024г. на Изпълнителния директор и Прокурориста на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“- ЕАД съм избрана за член на Научно жури, като съм определена да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Вътрешни болести“.

1. Кратки сведения за кандидата

Д-р Таня Златанова е родена на 14.12.1976 г. През 1995г. завършва езикова гимназия „Йоан Екзарх“ гр. Враца, профил английски език. През 2001г. се дипломира като лекар в Медицински университет- гр. София. През 2005г. придобива професионална квалификация по специалност „Здравен мениджмънт“, през 2008г. придобива специалност по Вътрешни болести, а през 2017г. – по Медицинска онкология.

От 2004г. до 2009г. работи във Вътрешно отделение на МБАЛ „Ихтиман“- ЕООД, от 2009г. до 2012г. работи в Токуда Хоспис - София, а от 2012г. до

момента - в Клиника по Медицинска онкология на „АСК УМБАЛ Токуда“-ЕАД.

Д-р Таня Златанова има множество участия, включително и като лектор в различни национални и международни научни форуми.

Хоноруван преподавател е на студенти по медицина 3 курс по дисциплината Пропедевтика на Вътрешните болести към Софийски университет.

Участва в обучението на специализанти по Медицинска онкология в КМО, като от м. 03.2022г. е и ръководител на специализация на д-р Владимир Милов.

Член е на Клиничната комисия по Химиотерапия на Аджибадем Сити Клиник-Токуда болница.

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

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

Представен е списък на 34 научни публикации, на които д-р Златанова е част от авторския колектив, а на 17 от тях е първи автор.

2. Актуалност на дисертационния труд, значимост на проблема

Карциномът на белия дроб е сред социално значимите болести в съвременното общество. Високата заболяемост и смъртност от белодробен рак, честото диагностициране в авансирал стадий, кратката преживяемост на пациентите определят тази нозология като едно от сериозните предизвикателства в съвременната онкологична практика.

Въпреки усъвършенстваните диагностични методи, подобрените възможности за характеризиране на туморната биология и въвеждането на нови медикаменти и персонализирани терапевтични подходи, 5-годишната преживяемост на пациенти с авансирало и метастатично заболяване остава ниска - под 5-10%. Това определя необходимостта от търсенето и внедряването в клиничната практика на повече ясно дефинирани

прогностични и предиктивни маркери, осигуряващи най-подходящото лечение при конкретния пациент. Въведените през последните години индекси и скали, сред които Индексът за системно имунно възпаление (SII), Инфламаторният индекс при авансирал белодробен рак (ALI) и Корана скор (Khorana score, KS) са обсъдени като потенциални прогностични биомаркери при пациенти с авансирал НДРБД, но поради противоречивост на данните, не са валидирани.

3. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 132 страници, от които „Въведение“ - 1 стр, „Литературен обзор“- 42 стр, „Методика на проучването - Цел и задачи“ - 1 стр, „Материали и методи на изследването“ - 10 стр, „Резултати от проучването“ - 43 стр, „Обсъждане и анализ на резултатите“ - 13 стр, „Изводи и препоръки“ - 2 стр, „Библиография“ - 16 стр, „Приложение“ - 1 стр.

Онагледен е с 39 фигури, 60 таблици и 1 приложение.

Библиографската справка включва 198 заглавия, всички на латиница.

Целта на изследването е ясно и конкретно дефинирана и дава основните насоки на изследователския труд - да се установи прогностичния потенциал на Индекса за системно имунно възпаление (SII), Khorana score (KS), модифициран Khorana score (mKS), 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 изпълнение на поставената цел са формулирани точно и ясно 6 задачи:

- Да се изследват и анализират клиничните и лабораторни характеристики на пациентите с метастатичен НДРБД, лекувани с първа линия имунотерапия или съчетана химиоимунотерапия.
- Да се потърси корелация между индекса за системно имунно възпаление SII, Khorana score, ALI score, mKS.

- Да се определи прогностичния потенциал на SII, Khorana score, ALI score, mKS, 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 KS, mKS, SII score като прогностични маркери за възникване на тромбози.
- Да се анализира честотата и вида на имуномедираните токсичности.
- Да се потърси връзка между маркерите за системно възпаление (KS, mKS, SII, ALI) и ранна смърт (в рамките на 6 месеца от стартиране на системната терапия) при пациенти с метастатичен НДРБД.

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана и подредена. Отделните раздели имат логична последователност и комплексно съдържание. Научният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България.

4. Литературна осведоменост

Докторантът представя задълбочен анализ на голям обем научна информация. Представени са данни за медицинската тежест и социалната значимост на проблема - авансирал и метастатичен НДРБД, високата честота на тромбоемболичните събития и високата смъртност сред тези пациенти.

Описани са проучваните до момента маркери за системно възпаление под формата на скали и индекси, които са обследвани в рамките на малки ретроспективни проучвания сред пациенти, лекувани с химиотерапия или таргетна терапия, преди широкото навлизане на имунотерапията в клиничната практика, както и необходимостта от утвърждаването и валидирането на лесни за изчисление и приложение в клиничната практика скали и индекси, въз основа на които да бъдат идентифицирани болните с повишен риск от тромбози и смърт и при необходимост да бъде оптимизиран терапевтичният подход.

5. Дизайн на проучването и методология

Проведено е обсервационно амбиспективно проучване - ретроспективно за периода 12.05.2017г.- 12.05.2023г. и проспективно - за периода 01.07.2022г.- 12.05.2023г. Всички включени 188 пациенти отговарят на включващите критерии и нямат изключващи критерии, лекувани са в КМО на Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда-ЕАД от 12.05.2017г. до 12.05.2023г. Пациентите са разпределени в две групи - ретроспективна група - РГ и проспективна група - ПГ. Получили са първа линия имунотерапия или химиоимунотерапия.

Подробно са описани методите, използвани за оценка на предварително определените и ретроспективно обработени параметри за изследване и проследяване, представени са специфичните методи на изследването: за ретроспективната група- SII и KS , за проспективната група- SII, KS, ALI и mKS , както и начина на калкулирането. им. Представени са използваните терапевтични режими, начина на проследяване на пациентите, прилаганите образни методи, както и критериите за оценка на терапевтичния отговор. Описани са използваните за обработка на данните методи от описателната и аналитичната статистика - специализиран статистически пакет IBM SPSS, версия 22.

6. Съответствие между цел, резултати и изводи

Налице е съответствие между поставената цел, формулираните задачи и получените резултати, обобщени в дискусията и изводите.

Резултатите от изследването са описани подробно от докторанта и са онагледени с таблици и фигури. На базата на получените репрезентативни данни е развита задълбочена дискусия и са формулирани съответните изводи:

- Сходното разпределение на пациентите от двете групи по основните зададени характеристики намалява вероятността от пристрастие (bias) при анализиране на данните.

- Установена е положителна зависимост между SII и Khorana score, както и между SII и mKS. Взаимовръзката между тях е потвърждение на хипотезата за взаимосвързаност между възпалението и тромботичния риск.
- Установена е отрицателна зависимост между ALI и остналите маркери (KS, mKS, SII); покачването на ALI (при подобрене на BMI и корекция на хипоалбуминемията) и намаляването на SII, KS, mKS могат да доведат до редукция на тромботичния риск.
- Не се установява статистически значима връзка между изследваните скали и отговора към първа линия терапия както в ретроспективната група, така и в проспективната група. Поради това не е препоръчително използването на маркери за системно възпаление като предиктивен фактор за отговор към първа линия лечение.
- Установен е потенциал KS, mKS да бъдат използвани като прогностични фактори за OS при пациенти, лекувани с моноимунотерапия на първа линия в проспективната група.
- SII би могъл да се използва като прогностичен фактор по отношение на OS при пациенти, получили химиоимунотерапия на първа линия.
- ALI има потенциала на надежден прогностичен фактор за OS при пациенти с НДРБД.
- KS, mKS, SII, ALI нямат прогностична стойност по отношение на възникването на венозен тромбоемболизъм сред изследваната популация пациенти.
- При пациенти, лекувани с моноимунотерапия и при тези, лекувани с комбинирана химиоимунотерапи, наблюдаваните имуномедиирани токсичности са сходни по честота и вид.
- Използвайки mKS, SII могат да бъдат идентифицирани пациентите с повишен риск от смърт в първите 6 месеца и това да насочи към определени терапевтични подходи.

7. Анализ на приносите

Въз основа на анализраните данни са формулирани конкретни изводи и приноси.

Основни приноси с оригинален характер:

- За първи път в световен мащаб е проучена ролята на mKS, SII като фактор за ранна смърт при пациенти с метастазирал НДРБД
- За първи път в България е проучена ролята на някои маркери за системно възпаление като прогностични фактори за туморен отговор, PFS, OS при пациенти с НДРБД, лекувани на първа линия с моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия.
- За първи път в България се изследва ролята на SII, KS, mKS, ALI по отношение на риска от тромбози.
- За първи път в България се провежда проспективно проучване сред пациенти с метастатичен НДРБД с изследване на албумини и D- димер с оглед оценка на раковата кахексия и тромботичния риск.
- За първи път в България се описани видът и честотата на имуномедираните токсичности, възникнали в хода на провежданата първа линия терапия при пациенти с метастатичен НДРБД.

Основни приноси с научно-практически характер:


- доказва се негативната прогностична роля на нарастването на SII по отношение на OS при пациенти, лекувани с химиоимунотерапия;
- доказва се ролята на ALI скор по отношение на OS при пациентите от проспективната група;
- mKS, SII имат потенциал на клинични предиктори за селектиране на пациенти с неблагоприятна прогноза.

8. Заключение

Разработеният от д-р Таня Любомирова Златанова дисертационен труд „Маркери за системно възпаление и ефективност на имунотерапията при

пациенти с метастатичен недребноклетъчен рак на белите дробове“ покрива и надминава необходимите наукометрични изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за РАС на Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда-ЕАД за придобиване на ОНС „Доктор“. Това, както и представената научна продукция, са основание убедено да дам своята положителна оценка и да препоръчам на членовете на уважаемото Научно жури да присъди ОНС „Доктор“ на д-р Таня Любомирова Златанова.

Изготвил становището:



12.08.2024

доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова-Господинова