



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ ВАРНА
КАТЕДРА ПО ОНКОЛОГИЯ**

Д-Р ТЕОДОРИКА ВИТАЛИНОВА ПАНАЙОТОВА

**ВЛИЯНИЕ НА РАЗСТОЯНИЕТО И ВРЕМЕТО ЗА
ПЪТУВАНЕ ДО ОНКОЛОГИЧНИЯ ЦЕНТЪР ВЪРХУ
РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА БЕЛОДРОБЕН
КАРЦИНОМ**

АВТОРЕФЕРАТ

**ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА
СТЕПЕН**

"ДОКТОР"

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Доц. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м.

ВАРНА, 2023 г.

Дисертационният труд е представен в обем от 110 страници и е онагледен с 6 таблици и 15 фигури. Литературната справка съдържа 259 заглавия, от които 1 на кирилица и 258 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за защита на заседание на Катедрен съвет на Катедра по Онкология към Факултет Медицина на Медицински Университет – Варна и съгласно Заповед на Ректора на МУ-Варна е избрано научно жури в състав:

Външни членове:

Проф. д-р Петранка Петрова Кънева-Троянова, д.м.

Проф. д-р Жасмина Михайлова Миланова, д.м

Доц. д-р Желязко Илиев Арабаджиев, д.м.

Вътрешни членове:

Проф. д-р Красимир Димитров Иванов, д.м.н.

Доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова-Господинова, д.м.

Резервен външен член:

Проф. д-р Жанет Грудева Грудева-Попова, д.м.

Резервен вътрешен член:

Проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на _____ от _____ часа във виртуална зала на електронната платформа Blackboard към МУ- Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински университет – Варна и на интернет страницата на МУ (mu-varna.bg).

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Използвани съкращения	4
2. Въведение	5
3. Цел и задачи на изследването	8
3.1 Цел на изследването	8
3.2 Задачи	8
4. Хипотези	10
5. Материали и методи	12
5.1 База за реализиране на дисертационния труд.....	12
5.2 Пациентска популация.....	12
5.3 Събрана информация	13
5.4 Статистически дизайн и анализ	14
6. Резултати.....	16
а.Дескриптивен анализ на изследваната група пациенти.....	16
б.Корелативен анализ между разстоянието и времето за достигане до онкологичния център и общата преживяемост.	20
7. Дискусия	28
8. Заключение	41
9. Изводи	43
10. Приноси на дисертационния труд	44
11. Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд.....	45

1. Използвани съкращения

КТ – компютърна томография

НДКБК – недребноклетъчен белодробен карцином

ДКБК – дребноклетъчен белодробен карцином

OS - обща преживяемост

HR – Hazard ratio

CI - confidence interval (доверителен интервал)

SCLC – small cell lung cancer (дребноклетъчен белодробен карцином)

NSCLC – non-small cell lung cancer (недребноклетъчен белодробен карцином)

SCC - Squamous cell carcinoma

EGFR - рецептор на епидермален растежен фактор

SABR или SBRT - стереотактичната радиотерапия

IASLC - International Association for the Study of Lung Cancer

QOL - качеството на живот на пациентите

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

DFS - преживяемост без заболяване

ASCO - American Society of Clinical Oncology

2. Въведение

Първичният белодробен карцином заема второ място по разпространение сред злокачествените новообразувания след карцинома на гърда при жените. Смъртността от белодробен карцином надвишава тази от която и да е друго малигнено заболяване в световен мащаб. Социално значимият характер на заболяването се определя от редица условия: демонстрирана висока смъртност и заболяемост, необходимост от извършване на специализирана медицинска помощ и прилагане на комплексна терапия с употреба на скъпоструващи медикаменти, имплементиране на високотехнологични методи за диагностика и др. Приемането на едно заболяване за социално значимо, поставя високи изисквания към здравната система по отношение на неговите високоспециализирани и навременни превенция, профилактика, диагностика и лечение.

Съществуват редица проучвания насочени към обогатяване познанията относно биологията на тумора, неговите генетични и епигенетични особености, както и определяне безопасността и ефикасността на голям брой нови лекарствени молекули. Съвременната медицина основана на доказателства е базирана на стремеж към прецизно и детайлно изучаване както на отделния пациент с неговите етнически, расови, социални, икономически и духовно-емоционални особености, така и на самия канцерогенен процес в най-голяма дълбочина. Този подход позволява обособяване на отделни пациентски профили, съобразно които се прилагат утвърдени стандартизирани лечебно-диагностични методи.

Бремето на онкологичните заболявания включва психологически, емоционални и социоекономически

предизвикателства, които съпътстват целия период от поставяне на диагнозата, лечението, проследяването до end of life care (грижа за края на живота). Идентифицирането на факторите, водещи до възникването на тези предизвикателства е от ключово значение, тъй като те засягат не само самите пациенти, но и техните близки и медицинския персонал, и в крайна сметка резултатът във влошено качество на медицинската грижа. В отрицателния спектър от въздействия влизат понижен къмплайънс към избрания терапевтичен подход, липса на удовлетворение от оказаните медицински грижи, отсъствие на доверие към здравните работници и цялостно по-лошо качество на живот у пациентите.

Обстоен анализ на натрупаните до момента литературни данни сочи, че комплексните онкологични центрове с голям обхват и висока специализираност на прилаганата медицинска дейност демонстрират по-висока ефективност при лечението на белодробен карцином, спрямо центрoвете с по-ограничен обем на извършваната дейност. Като краен резултат се постига своевременно и прецизно стадиране, осигуряват се предпоставки за придържане към най-съвременните терапевтични препоръки и се повишава преживяемостта на пациентите. Централизацията като глобален феномен има пряко отражение и върху здравната система. Изграждането на централизирани лечебни структури в големите населени места, разполагащи с високоспециализирана техническа база и квалифицирани кадри, обезпечават ранния достъп до нови скъпоструващи медикаменти, включването в клинични изпитвания, извършването на големи по обем оперативни интервенции, изискващи взаимодействие между различни специалисти, редуциране на риска от постпроцедурни усложнения и др. Напредъка, който бележи съвременната медицина направи възможно превръщането на онкологичните

заболявания в хронични такива, което само по себе си е свързано с продължителен период на лечение и чести посещения в съответния онкологичен център. Това води до по-големи разходи и удължаване на времето прекарано извън работното място и дома, както и забавяне на диагнозата.

Анализ на предишни проучвания показва, че по-голямата дистанция, респективно по-продължителното време за пътуване до онкологичния център, се асоциират с по-напреднал стадий при диагнозата, субоптимално лечение, по-лоша прогноза и качество на живот. Разстоянието и времето са модифицируеми фактори, подлежащи на допълнителна оценка и валидация.

Изследването в дисертационния труд цели да докаже влиянието на разстоянието и времето за пътуване до онкологичния център върху резултатите от лечение при белодробен карцином.

3. Цел и задачи на изследването

3.1 Цел на изследването

Да се обследва влиянието на разстоянието и времето за пътуване до онкологичния център върху резултатите от лечението на белодробен карцином.

3.2 Задачи

1. Да се селектират пациенти с белодробен карцином.
2. Да се изчисли разстоянието между местоживеенето на пациентите и онкологичния център в който се провежда лечението.
3. Да се изчисли времето необходимо за достигане до онкологичния център.
4. Да се изчисли едногодишната обща преживяемост спрямо разстоянието за пътуване до съответното лечебно заведение.
5. Да се изчисли петгодишната обща преживяемост спрямо разстоянието за пътуване до онкологичния център.
6. Да се съберат основни клиничко - патологични характеристики на пациентите.
7. Да се установи корелация между разстоянието за пътуване до онкологичния център и резултатите от лечението при белодробен карцином.

8. Да се установи корелация между времето за пътуване до онкологичния център и резултатите от лечението при белодробен карцином.
9. Да се определят предиктори за резултатите от лечението на белодробен карцином.

4. Хипотези

На база на натрупаните световни литературни данни и данните от ретроспективен едноцентров анализ на 9240 пациента с белодробен карцином се формулира хипотеза, че пациентите, намиращи се на по-голямо разстояние от онкологичния център, респективно пътуващи по-дълго до него, имат по-ниска обща преживяемост.

Ускореният темп на развитие на медицината в днешно време е неделима съставна част от цялостната съвременна концепция за непрекъсната модернизация и прогрес във всяка една сфера от живота. За жалост този напредък е неповсеместно явление. Типичен пример е урбанизацията довела до постоянно разрастване и развитие на големите градове и недостиг в малките. Пренесен този модел в медицинската сфера, ситуацията изглежда по следния начин: съвременните ръководства препоръчват с висока степен на препоръчителност и доказателственост прилагането на мултимодален подход при онкологичните заболявания (и не само), какъвто може да се осигури в големите онкологични центрове и университетски болници. Тези центрове предлагат безапелационно най-съвременната медицинска апаратура, висококвалифицирани кадри, по-голям достъп до нови лекарствени молекули, различни хирургични интервенции и клинични изпитвания. Всичко това има ясно отражение и върху резултатите от лечението на пациентите с белодробен карцином. Най-мощабния до момента анализ на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (общо 1 150 722 пациента) сочи че, медианата на OS се е подобрила значително за пациентите, диагностицирани през 2010-2013 г. (14,8 месеца [95% CI: 14,7-14,9]) в сравнение с 2004 - 2009 г. (12,4 месеца [95% CI: 12,3-12,5]) (P <0,001). Провеждането на лечението в

университетски центрове се свързва с подобрена OS (мултивариативен HR за OS = 0,929 [95% CI: 0,92-0,94], P <0,0010). Четиригодишната обща преживяемост за университетските и неуниверситетските кохорти е съответно 28,5% и 22,1% (P <0,001) и разликата е по-изразена в стадий I до III NSCLC. От друга страна пациентите в малките населени места са изправени пред необходимостта да пътуват до съответната многопрофилна или университетска болница в опит да получат качествена медицинска грижа. Това от своя страна резултира в по-дълго отсъствие от работа, значителен финансов товар, зависимост от дадено разписание и/или друг човек за предоставяне на шофьорски услуги. В някои случаи тези фактори могат и да представляват пречка за получаване на необходимата адекватна медицинска грижа. Според други проучвания разстоянието до центъра в които се провежда лечението на пациенти с белодробен карцином не е фактор оказващ въздействие върху резултатите от лечението.

Хипотезата на научното изследване гласи, че пациентите с белодробен карцином, които живеят в по-отдалечени региони спрямо онкологичния център в които провеждат своето лечение, респективно пътуват по-дълго до него, имат по-ниска обща преживяемост. На база на това се предположи, че е възможно разстоянието да има роля на прогностичен фактор за резултатите от лечението при пациенти с белодробна неоплазма.

5. Материали и методи

5.1 База за реализиране на дисертационния труд

Отделение по медицинска онкология - Комплексен онкологичен център – Пловдив.

5.2 Пациентска популация

Проведе се ретроспективен неинтервенционален едноцентров анализ. Изследването обхваща периода 2005 г. до 2020 г. Общият брой на участниците е 9240. Всеки от тях отговаря на всички включващи критерии, без наличие на изключващи критерии.

Включващи критерии:

1. Възраст над 18 години.
2. Хистологично верифициран белодробен карцином – недребноклетъчен и дребноклетъчен патологичен подтип.
3. Провеждане на лечение и проследяване в съответния онкологичен център.

Изключващи критерии:

1. Липсваща ключова информация в базата данни за адреса по местоживеене.
2. Липсваща информация в базата данни за пола и възрастта на пациента при поставяне на диагнозата.

3. Липсваща информация за датата на поставяне на диагнозата.
4. Отсъстваща информация за хистологичния тип.
5. Отсъстваща информация за стадия на заболяването.
6. Липсваща информация за виталния статус по времето на изготвяне на анализа.
7. Липсваща информация за датата на смърт.

5.3 Събрана информация

В използваната електронна база данни за всеки от пациентите в изпитването е събрана следната информация:

Демографски данни:

- *Три имена*
- *ЕГН*
- *Местоживееене с точен адрес*
- *Възраст*
- *Професия*
- *Месторабота*
- *Семеен статус*

Медицинска история:

- *Описание на хистологичен или цитологичен материал, вкл. място на придобиване (от първичен тумор или вторична лезия)*

- *TNM стадиране и клиничен стадий*
- *Дата на поставяне на диагнозата*
- *Витален статус*
- *Дата на смърт*
- *Причина за смърт*

5.4 Статистически дизайн и анализ

Разстоянието между града на пребиваване и комплексния онкологичен център бе изчислено с онлайн инструмент (Google Maps) за да се определи най-краткия маршрут за пътуване на базата на съществуващата пътна мрежа. Този метод бе предпочетен пред измерване на разстоянието по права линия, използвано от други изследователи, тъй като отразява действителното разстояние, изминато от пациента и евентуални теренни препятствия. Последните следва да се вземат под внимание, тъй като комплексният онкологичен център е разположен в близост до планинска верига. Изборът на тази платформа се основава на пълното покритие на картата на съществуваща пътна мрежа в България и възможността за избор на най-краткия маршрут за пътуване. Google Maps също беше използван за определяне на времето за пътуване до онкологичния център. Използвайки възможностите на платформата, ние контролирахме промените в ежедневния трафик чрез изчисляване на времето за пътуване за всеки работен ден от седмицата (от понеделник до петък) с час на пристигане, зададен от 09:00 ч., който отразява приемното време на онкологичния център. В анализа бе използвана средната стойност на времето за пътуване за всеки работен ден с оглед отчитане на типичната

дневна вариация на трафика по маршрутите на пациентите до лечебното заведение.

Събраните данни са анализирани със статистически софтуер – IBM SPSS Statistics Software ver. 23. За всички тестове за сигнификантни се приемат p value < 0.05 (двуопашат тест). χ^2 (хи-квадрат) анализ беше използван за сравняване характеристиките на пациентите, попадащи в различните подгрупи, отразяващи разстоянието и времето за пътуване до онкологичния център. Мултивариативни логистични регресионни модели бяха използвани за оценяване предполагаемата връзка между тежестта на пътуването и стадия при диагностициране на заболяването. Изчислени бяха съотношения на шансовете (Odds Ratio, OR). Беше изчислена общата преживяемост (OS) от момента на поставяне на диагнозата до датата на смъртта, предизвикана от причина от всякакво естество. По време на анализа данните за преживяемостта бяха цензурирани. Вероятната преживяемост беше оценена с помощта на метода на Каплан-Майер, а разликата в преживяемостта за всяка подгрупа беше оценена с log-rank тест. Cox регресионен анализ с пропорционални опасности беше използван за изследване на връзката между OS и характеристиките на пациентите, клиничко-патологични фактори и тежестта на пътуване с изчислението на коефициенти на опасност (HRs).

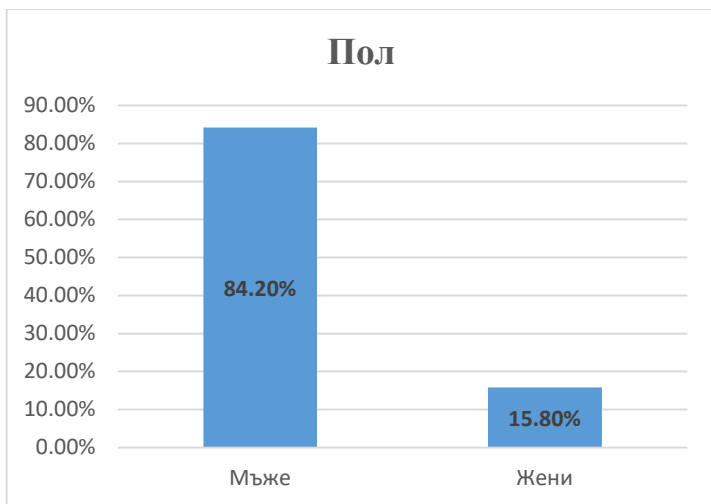
6. Резултати

а. Дескриптивен анализ на изследваната група пациенти

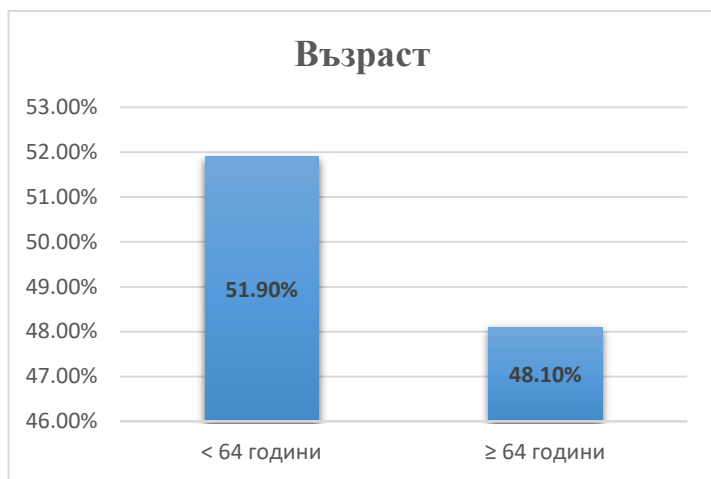
Общо 9240 пациента с белодробен карцином участваха в изследването. От тях 7776 са мъже (84.2%) и 1464 са жени (15.8%). Средната възраст при поставяне на диагнозата е 64 години. От участниците в анализа 4798 (51.9%) са на възраст под 64 години, а 4442 (48.1%) са на възраст 64 и повече години. Най-младият пациент е на 20 години, а най-възрастният – на 96 години. Извадката включва пациенти с белодробен карцином: 7807 (84.5%) с недребноклетъчен и 1433 (15.5%) с дребноклетъчен хистологичен подтип. По отношение подразделението по стадий данните изглеждат по следния начин: 422 (4.6%) пациента са I стадий, 1135 (12.3%) са II стадий, 3391 (36.7%) са III стадий и 4292 (46.4%) са IV клиничен стадий. Детайлно дескриптивно описание на пациентската извадка е налично в таблица 1. Разпределението на участниците според техните социодемографски и клиникопатологични характеристики е онагледено във Фиг. 9, Фиг. 10, Фиг. 11 и Фиг. 12.

Табл. 1 Социодемографски и клиникопатологични характеристики на пациентите

Пол	
Мъже	7776 (84.2%)
Жени	1464 (15.8%)
Възраст	
< 64 години	4798 (51.9%)
≥ 64 години	4442 (48.1%)
Хистологичен подтип	
Недребноклетъчен	7807 (84.5%)
Дребноклетъчен	1433 (15.5%)
Стадий	
I	422 (4.6%)
II	1135 (12.3%)
III	3391 (36.7%)
IV	4292 (46.4%)



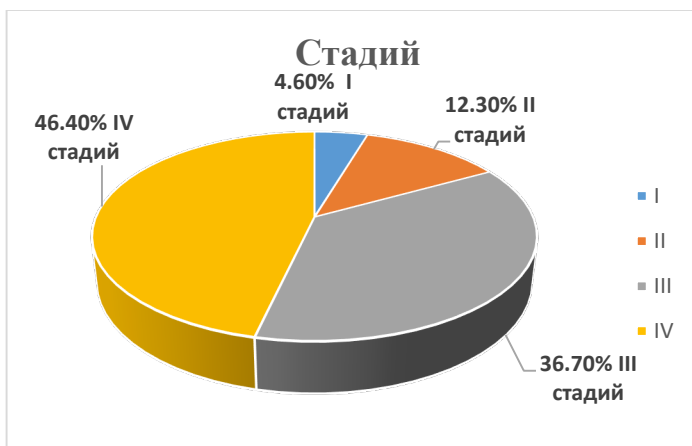
Фигура 9. Стълбовидна диаграма отразяваща разпределението на участниците по пол.



Фигура 10. Стълбовидна диаграма отразяваща разпределението на участниците по възраст.



Фигура 11. Стълбовидна диаграма отразяваща разпределението на участниците според хистологичния вариант.



Фигура 12. Кръгова секторна диаграма отразяваща разпределението на участниците според клиничния стадий.

б. Корелативен анализ между разстоянието и времето за достигане до онкологичния център и общата преживяемост.

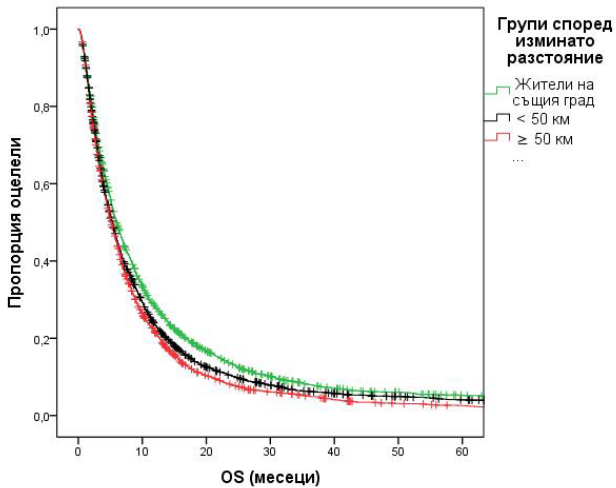
9240 пациента бяха преценени като отговарящи на предварително изготвените включващи критерии. Около една трета от всички тях са живели в същия град, където се намира онкологичния център в който са провеждали своето лечение (n=2746, 29,7%). Средната стойност и медианата на разстоянието от местоживеенето на пациенти, живеещи извън града, е съответно 54,172 км и 42,6 км (минимум, максимум.: 7,8 км, 374 км). За граница бе използвано разстоянието от 50км, според което пациентите бяха стратифицирани в 3 категории: живеещи в същия град, изминаващи <50 км и пътуващи ≥50 км. По сходен начин бяха групирани пациентите според времето необходимо за достигане до лечебното заведение. Средната стойност и медианата на времето за пътуване за пациенти, живеещи извън града, е съответно 59,99 минути и 46 минути (минимум, максимум: 11 мин., 280 мин.). За граница бе използване времето от 60 минути, според което пациентите бяха разпределени в три групи: време на пътуване – жители на същия град, време за пътуване <60 мин. и ≥60 мин. Пациентите в тези групи демонстрират сходни демографски и клиникопатологични характеристики (*Таблица 2 и Таблица 3*). При извършване на сравнителен анализ на групите според разстоянието за пътуване, беше установено, че колкото по-дълго е пропътуваното разстояние, толкова по-висок е процента на мъжете (80,4% срещу 85,2% спрямо 86,6%, p<0,001). Според бинарния логистичен регресионен модел, не е установена връзка между диагностицирането в метастатичен стадий и изминатото разстояние

(OR=1,0, p=0,806), както и времето за пътуване (OR=1,0, p=0.981).

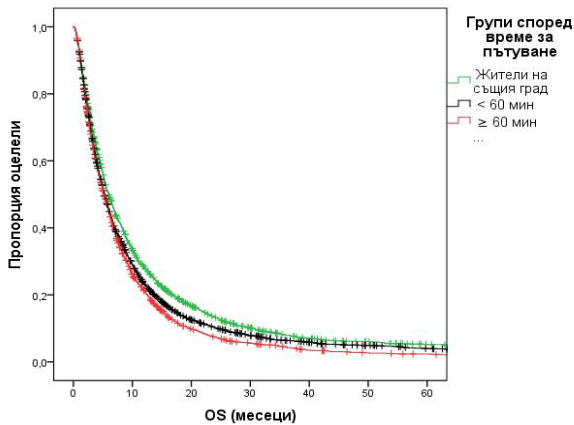
Общата преживяемост в нашата популация пациенти е значително по-ниска с увеличаване на разстоянието (p <0,001, Mantel-Cox log rank) и времето за пътуване (p<0,001, Mantel Cox log rank) (*Таблица 4 и Таблица 5*). Фиг. 13 и Фиг. 14 отразяват данните в графичен вид.

Едногодишната обща преживяемост според изминатото разстояние е както следва: 27,1% в същата градска група, 22,4% в <50 км групата и 20,5% в групата ≥50 км (p<0,001). Съответните стойности за петгодишната обща преживяемост са 2,9%, 2,6%, и 1.4% (p<0.001). (*Таблица 6*)

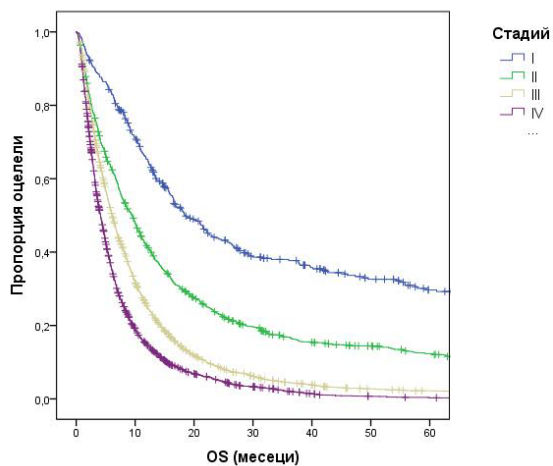
Беше извършен Соx регресионен анализ, за да се оцени влиянието на различните клиникопатологични характеристики на пациентите и тежестта на пътуването върху общата преживяемост. Мъжкият пол и възраст ≥64 години корелират със значително завишен риск от по-лоша преживяемост. С нарастване на клиничния стадий, общата преживяемост намалява (*фиг. 15*). Пациентите изминаващи по-дълго разстояние или нуждаещи се от повече време за достигане до онкологичния център демонстрират по-лоша преживяемост.



Фигура 13. Обща преживяемост в различните подгрупи според изминатото разстояние.



Фигура 14. Обща преживяемост в различните подгрупи според времето за пътуване.



Фигура 15. Обща преживяемост според стадия.

Табл. 2 Корелация между клиникопатологичните характеристики на пациентите и изминатото разстояние до лечебния център

Характеристики на пациентите	Изминато разстояние			
	Същия град	<50 км	≥50 км	<i>p</i>
Пол				<0.001
Мъже	2207 (80.4%)	3272 (85.2%)	2297 (86.6%)	
Жени	539 (19.6%)	570 (14.8%)	355 (13.4%)	
Възраст				0.644
< 64 години	1425 (51.9%)	1977 (51.5%)	1396 (52.6%)	
≥ 64 години	1321 (48.1%)	1865 (48.5%)	1256 (47.4%)	
Хистологичен подтип				0.248
Недребноклетъчен	2303 (83.9%)	3238 (84.3%)	2266 (85.4%)	
Дребноклетъчен	443 (16.1%)	604 (15.7%)	386 (14.6%)	
Стадий				0.074
I	138 (5.0%)	168 (4.4%)	116 (4.4%)	
II	367 (13.4%)	468 (12.2%)	300 (11.3%)	
III	951 (34.6%)	1443 (37.6%)	997 (37.6%)	
IV	1290 (47.0%)	1763 (45.9%)	1239 (46.7%)	

Табл. 3 Корелация между клиникопатологичните характеристики на пациентите и времето за достигане до лечебния център

Характеристики на пациентите	Време за пътуване			
	Същия град	<60 мин	≥60 мин	<i>p</i>
Пол				<0.001
Мъже	2207 (80.4%)	3712 (85.4%)	1857 (86.6%)	
Жени	539 (19.6%)	637 (14.6%)	288 (13.4%)	
Възраст				0.793
< 64 години	1425 (51.9%)	2246 (51.6%)	1127 (52.5%)	
≥ 64 години	1321 (48.1%)	2103 (48.4%)	1018 (47.5%)	
Хистологичен подтип				0.406
Недребноклетъчен	2303 (83.9%)	3675 (84.5%)	1829 (85.3%)	
Дребноклетъчен	443 (16.1%)	674 (15.5%)	316 (14.7%)	
Стадий				0.028
I	138 (5.0%)	183 (4.2%)	101 (4.7%)	
II	367 (13.4%)	538 (12.1%)	240 (11.2%)	
III	951 (34.6%)	1655 (38.1%)	785 (36.6%)	
IV	1290 (47.0%)	1983 (45.6%)	1019 (47.5%)	

Табл. 4 Корелация между разстоянието до лечебния център и общата преживяемост

Изминато разстояние	Обща преживяемост					
	Медиана	95% доверителен интервал		Средна стойност	95% доверителен интервал	
		Долна граница	Горна граница		Долна граница	Горна граница
Същия град	6.000	5.662	6.338	14.757	13.592	15.992
< 50 км	5.300	5.049	5.551	12.221	11.419	13.022
≥ 50 км	5.100	4.819	5.381	10.692	9.804	11.580

Табл. 5 Корелация между времето за достигане до лечебния център и общата преживяемост

Време	Обща преживяемост					
	Медиана	95% доверителен интервал		Средна стойност	95% доверителен интервал	
		Долна граница	Горна граница		Долна граница	Горна граница
Същия град	6.000	5.662	6.338	14.757	13.592	15.992
< 60 мин	5.267	5.038	5.495	12.179	11.427	12.931
≥ 60 мин	5.133	4.806	5.461	10.255	9.362	11.148

Табл. 6 Cox регресионен анализ на общата преживяемост

Променливи	HR (95% CI)	p
Пол Мъже Жени	1.311 (1.235–1.392) 1 (2)	<0.001
Възраст < 64 години ≥ 64 години	1 (2) 1.157 (1.109–1.207)	<0.001
Хистологичен подтип Недребноклетъчен Дребноклетъчен	 1 (2) 1.034 (0.975–1.096)	 0.260
Стадий I II III IV	1 (2) 1.796 (1.575–2.048) 2.935 (2.599–3.316) 4.160 (3.684–4.697)	<0.001
Изминато разстояние Същия градус < 50 км ≥ 50 км	1 (2) 1.118 (1.063–1.177) 1.192 (1.127–1.260)	<0.001
Време Същия градус < 60 мин ≥ 60 мин	1 (2) 1.123 (1.068–1.180) 1.200 (1.132–1.273)	<0.001

7. Дискусия

Бремето на онкологичните заболявания придобива все по-мощни размери, което се дължи на факти като тенденцията за застаряване на населението, късната диагностика на немалка част от солидните тумори, липсата на ефективни скринингови програми, отсъствие на доверие в специалистите по здравни грижи, което резултира в непридържане към лекарските предписания, недостатъчното финансиране на част от медицинските процедури, консумативи и медикаменти, и много други. Проблемите в здравната система имат многолик, непрекъснато променящ се образ, силно зависим от спецификите на местно ниво, но позволяват формиране на следния унифициран извод: съществува необходимост от непрекъснато идентифициране недостатъците на здравноосигурителната сфера и упорито търсене на методи за тяхното минимизиране или пълно отстраняване с оглед осигуряване на качествена медицинска грижа, съобразно съвременните препоръки. Например разстоянието и времето необходими за достигане до лечебното звено могат да играят роля на лимитиращ фактор за получаване на адекватна медицинска грижа. Основната предпоставка за този феномен се крие в така наречената централизация, определяща съсредоточаване на голям брой квалифицирани специалисти и високоспециализирани лечебни заведения с последно поколение апаратура в големите градове. По този начин пациентите, живеещи в по-отдалечени региони, трябва да пропътуват десетки километри за да получат нужната медицинска грижа. Най-различни съображения от финансово, психо-емоционално и логистично естество могат да представляват сериозна пречка за навременно търсене на лекарска помощ и спазване на диагностично - лечебния план. От друга страна, концентрацията на голям брой висококвалифицирани кадри и специализирани

центрове, многопрофилни и университетски болници в големите градове става предпоставка за упражняване на медицински познания според последните европейски препоръки. Като краен резултат се практикува медицина основана на доказателствата, а не на личния опит, което неминуемо води до по-добри резултати. В изложения ретроспективен анализ са обхванати 9240 пациента с белодробен карцином, дали съгласието си за участие в проучването, отговарящи на всички включващи и нито един от изключващите критерии. Пациентите са провеждали активно противотуморно лечение по повод хистологично верифициран белодробен карцином в Комплексен онкологичен център – гр. Пловдив в периода 2005 г. до 2020 г. Това позволи оформянето по безпристрастен начин на репрезентативна извадка от пациенти и достигане до следния извод: открити бяха значителни разлики по отношение на общата преживяемост в зависимост от разстоянието и времето за пътуване от адреса по местоживеене до лекуващото онкологично звено. Въпреки че пациентите демонстрират сходни клиникопатологични характеристики (възраст, пол, стадий при първоначална диагноза, хистологичен подтип), средната обща преживяемост е значително по-ниска при тези подгрупи, които се налага да изминават по-дълго разстояние, респективно да пътуват по-дълго до онкологичния център, където провеждат своето лечение.

Разстоянието като фактор, оказващ влияние върху резултатите от лечението на различни онкологични заболявания, е обект на анализ в редица проучвания. Известна е връзката между обема на дадена хирургична интервенция и резултатите от нея. Процедура с голям обем има по-висока степен на сложност, което налага нейното извършване да бъде в специализиран център, покриващ съответните изисквания и стандарти. Тази така наречена регионализация може да повлияе отрицателно върху

достъпността до здравни услуги и резултатите от лечението. Отдалечеността от здравното заведение корелира с по-продължителен болничен престой, по-напреднало заболяване и по-висок риск от рецидив. Анализ на 634 пациентки с ранен стадий карцином на гърда сочи, че с отдалечаване от радиологичния център, намалява вероятността за извършване на орган - съхраняваща операция и последващо лъчелечение за сметка на мастектомията. Според други данни, по-голямото разстояние корелира именно с отсъствие на радикалност: намалява честотата на хирургични резекции при пациентите с белодробен карцином. Пациентите попадат в близко разположени центрове по местоживеене, чийто обем на дейност не отговаря на стандартите за безопасна хирургична интервенция. В някои случаи хирургията е заместена от други методи за локо - регионален контрол като лъчелечението.

Дистанцията до онкологичния център оказва своето въздействие едновременно в две направления. Първото е свързано с чисто медицинския аспект на казуса, като вероятността за извършване на дадена оперативна интервенция с голям обем и ниво на сложност, степента на прилагане на алтернативни лечебни подходи, интервала до започване на даден вид лечение и др. Второто направление е строго зависимо от самите пациенти и техните виждания. В немалък процент от случаите, въпреки по-високия риск от смъртност, пациентите предпочитат да се доверят на локален център за дадена оперативна интервенция с цел да избегнат пътуване. Други са все пак склонни да потърсят помощ в комплексен онкологичен център, но необходимостта от финансова, емоционална и логистична подкрепа ги спира. Пациентите обикновено фаворизират терапевтична стратегия, основаваща се на по-малък брой посещения.

Разгледан от друг ъгъл, факторът разстояние/време би могъл да придобие следното значение: отдалечените пациенти, бидейки по-ограничени в достъпа до здравни услуги, биват диагностицирани на по-късен етап, когато заболяването налага изразходване на значителни финансови средства с цел лечение на основното заболяване, съпътстващите го усложнения и end of life care. Данните в световната литература са противоречиви по този въпрос. Представеният труд също не открива връзка между стадия при диагнозата и разстоянието. Систематичен анализ на 12 ретроспективни проучвания гласи че, при 10 от тях е отчетена връзка между диагностициране в напреднал стадий и по-голямото разстояние до онкологичния център. Изключение правят само две изпитвания, касаещи пациентки с карцином на гърда. В почти всички от анализирания проучвания, пациентите, които се е налагало да пътуват повече от 80 км до лечебния център, са демонстрирали в по-малка степен придържане към лечението, по-неблагоприятна прогноза и по-лошо качество на живот. Според резултатите от друг ретроспективен анализ, удълженото време за пътуване оказва отрицателно финансово въздействие върху една силно уязвима група, каквато са онкологичните пациенти. Зад предпочитането на местни лечебни заведения стоят мотиви като липса на желание или способност за шофиране, невъзможност за осигуряване на средства за пътуване, притеснения относно паркирането и ориентацията, желание да бъдат близо до семейството и приятелите или нетранспортабилност поради влошено общо състояние. Според същия анализ, транспортните и финансови проблеми са сред петте основни причини за дистрес, най-вече сред малцинствените групи. 63% от пациентите, нуждаещи се от end of life care, са хоспитализирани в местни лечебни заведения поради отсъствие на хосписи в тези региони или влошено общо състояние,

непозволяващо пътуване до отдалечена дестинация. В представения труд не са включени пациенти на палиативни грижи, а единствено такива, които провеждат активно противотуморно лечение. Въз основа на гореизброените факти, можем да заключим, че разстоянието е фактор, оказващ своето въздействие през всички етапи на заболяването: от диагностицирането до end of life care.

Въпреки хетерогенността на данните, съществуват неоспорими доказателства за ролята на разстоянието върху диагностиката, хода на лечението и продължителността на живота при онкологични пациенти. Този факт налага нуждата от извършване на допълнителни анализи в тази насока с цел повлияване на причинно - следствената връзка и подобряване прогнозата на пациентите. Голяма част от усилията са насочени за разработване на иновативни методи за увеличаване на достъпа до здравни услуги. Телемедицината и така наречените пациентски навигатори са един от начините за преодоляване на проблема. За разлика от телемедицината, пациентските навигатори са сравнително ново понятие за територията на България. Тяхната роля има комплексен характер и включва предоставяне на информация за възможните видове терапевтично поведение, в това число и клинични изпитвания, проучване на специалистите в дадена област, организиране на консултации, предоставяне на физическа, социална, емоционална, психологическа и практическа подкрепа на пациентите и техните семейства, ангажиране с административната страна на даден медицински казус и др. Въпреки съществуващия огромния поток информация до който пациентите имат достъп – редица пациентски платформи, сайтове на медицински центрове, онкологични дружества, рейтингови скали и т.н., е много трудно да се достигне до извода,

че за някои пациенти получаването на медицинска информация е предизвикателство. Под този знаменател обикновено попадат различни етнически малцинства, жени, деца, възрастни, пациенти в неравностойно положение, както и такива живеещи в трудно достъпни региони. Онкологичните пациенти също спадат към една пациентска група с особени потребности поради психосоциалните последици на болестта. В подобни ситуации, здравният навигатор би могъл да разпознае признаците на дистрес и да работи за тяхното преодоляване, което резултира в по-добро качество на живот и придържане към лечението. За съжаление, осигуряването на пациентски навигатор, нерядко е свързано с допълнителни финансови разходи. От друга страна съществуват и други способи за подобряване на достъпа до здравни услуги, които не са финансово -обвързани. Някои от тях включват мащабни кампании за информираност на населението по отношение на скринингови програми, превенция и активни клинични изпитвания. Друга насока в която може да се работи е увеличаване сферата на ангажираност на общопрактикуващите лекари. Когато става въпрос за пациент, живеещ в отдалечен район спрямо онкологичното звено, не би следвало да се използват по-щадящи режими или субдузиране с оглед избягване на токсичност, която би могла трудно да се овладее поради затруднено проследяване от страна на лекуващия екип. При тази ситуация контрола и лечението на нежеланите последици от противотуморното лечение би могло да се извършва от общопрактикуващите лекари. Разбира се за целите на тази идея е необходимо те да придобият съответните знания по онкология, по възможност още по време на обучението си като студенти. Съществуват доклади, които регистрират спад в преподавания обем по онкология. Това е още една насока в която може да се работи и да се постигат подобрения. Необходимо е да се

отбележи, че в данните от представения труд не влизат анализи от ролята на общопрактикуващите лекари в лечението на онкологични пациенти.

Телемедицината се е обособила като отделно понятие и по дефиниция представлява предоставяне на здравни грижи и обмен на медицински познания от разстояние. Представката “теле“ идва от гръцки и означава “на разстояние“. Или на кратко, телемедицината е медицина, но упражнявана на разстояние. В обхвата ѝ попадат всички познати медицински дейности, в това число превенция, диагностика, лечение, обучение както на пациентите, така и на здравните работници, оценяване и проучване. Телемедицината е част от съвременния устрем към улесняване на комуникацията между хората. Нейното място безапелационно се утвърди по време на ковид пандемията, въпреки че според литературни данни концепцията за телемедицина при епидемични взривове е заложена още през 2015 година. При наличие на толкова много предимства, които тя осигурява, ролята ѝ продължава да е значителна и след нейния пик. Още повече, че ковид пандемията бе последния “повик“ за държавите, които не бяха осигурили механизми за интегриране, реимбурсация и контрол на телемедицината да го направят. През 2021 ASCO (American Society of Clinical Oncology) публикува стандарти и консенсус – базирани препоръки за упражняване на телемедицина в онкологията. Тяхната цел е да одиференцират кои пациенти биха могли да станат обект на телемедицината, да начертаят пътищата за стабилна и ефективна комуникация между лекарите, да посочат ролята на останалите специалисти по здравни грижи, да утвърдят значението виртуалните мултидисциплинарни срещи, както и клиничните изпитвания в условия на отдалеченост. Начините за осъществяване на връзка включват най-често телефонен разговор или видеоразговор,

което изисква определено ниво на техническа грамотност. Необходима е предварителна оценка на пациентите относно техните възможности за използване на различни устройства. Телемедицината при онкологичните пациенти има място във всяка фаза от заболяването: както при пациенти при които предстои започване лечение, така и при такива в активна фаза. При провеждане на различни консултации, видеоразговорите могат дори да бъдат предпочитан метод за връзка. От друга страна, извършване на физикален преглед предполага директен досег на лекаря с пациента. Но дори в тази ситуация съществува начин, разстоянието да бъде неутрализирано като фактор. Например, лекар на местно ниво извършва прегледа и дискутира своите открития с някой с по-голям опит посредством директна видеовръзка или регистрира и обсъжда на последващ етап. Важно е да се обърне внимание, че събирането на данните от представения труд е извършено преди навлизането на телемедицината в ежедневната клинична практика. Дискутабилен остава въпросът дали нейното участие би могло да оптимизира броя посещения в онкологичния център с което да намали тежестта на разстоянието като фактор.

Могат да бъдат посочени няколко ограничения на представения анализ. Основният недостатък е ретроспективния характер на проучването, който се изразява в разполагане с определена база данни, достъпна за анализ, но непозволяваща формулиране на различни хипотези и търсене на допълнителни корелации. В наличната информация отсъстват данни за коморбидността на пациентите, техния социално - икономически статус и степента на образование, които са от голямо значение. Според предишни анализи, пациентите с нисък социално - икономически статус са локализирани предимно в по-малките населени места, намиращи се на значително разстояние от

комплексните онкологични центрове, предоставящи мултидисциплинарен подход. При тази група се наблюдава така наречения порочен кръг в който е налице следната зависимост: ниският социално-икономически статус е обвързан с местоживеене в по-отдалечен регион, където отсъстват специализирани здравни заведения. Това налага пътуване на дълги разстояния, което пък е трудно осъществимо поради същия този нисък социално -икономически статус, предполагащ недобра парична обезпеченост. Финансовият товар упражнява своята тежест по два начина – директно чрез разходи, необходими за пътуване и индиректно чрез увеличаване времето извън работното място, което неминуемо води до намаляване на доходите. В анализа са включени единствено пациенти, които са пътували регулярно до комплексния онкологичния център, където са провеждали своето лечение. Няма налична информация за техните нагласи, т.е склонността и възможността да изминават по-дълги разстояния. Също така отсъства информация за конкретния тип транспорт. Анализът се основава на хипотезата, че всички пациенти са пътували с кола. Всъщност достъпността до лечебното заведение е от изключителна важност, тъй като наличието на удобна транспортна мрежа в лицето съответната линия и разписание биха могли да силно да наклонят везните в полза на отдалеченото онкологично звено и да редуцират транспортните разходи. Освен това отсъства информация и за нуждата от помощ при пътуването, тоест дали пациентите са разчитали на финансова, логистична или емоционална подкрепа от близки, приятели и институции.

Продължителността на живот категорично е един от най-важните показатели, заложен в голяма част от клиничните изпитвания като първична крайна цел, но не е единственият, който има голяма информативна стойност. В изложения анализ

отсъства възможността за изследване влиянието на времето и разстоянието върху избора на противотуморна терапия, режима, интензитета на дозата, честотата на усложненията, възможността за техния контрол и качеството на живот. Бидейки ретроспективен анализът е обвързан с конкретен времеви интервал, попадащ извън обсега на най-съвременните препоръки и стандарти. Нужно е да се отбележи, че продължителността на живот е изчислена във времеви диапазон, преди ерата на имунотерапията, която постига отлични резултати при пациентите с онкологични заболявания. Таргетната терапия също не е била толкова широко използвана. Към сегашния момент тези пациенти очаквано биха имали по-голяма продължителност на живота. Друг важен момент е мултидисциплинарния подход, комбиниращ методи за локо-регионален и системен контрол, който е навлязъл в клиничната практика в България от едва няколко години. Анализът освен това е извън сферата на влияние на телемедицината, която значително подобрява комуникацията между специалисти и пациенти. В реално време е възможно да бъде осъществена консултация с експерт и лекуващият екип да предприеме най-адекватните действия. От друга страна пациентите са в непрекъснат контакт със здравните специалисти и получават указания, предписания и планиране на посещения при нужда. Естеството на заболяването предполага емоционална лабилност, обусловена най-вече от страх от неизвестното и безсилие. За тези пациенти достъпността до медицинска помощ и усещането, че има към кого да се обърнат във всеки един момент е от изключително значение. Телемедицината е един от начините това да бъде осъществено.

Най-значителното предимство на изложения анализ е големия брой пациенти, включени в него. Освен това кохортата е изключително хомогенна – единствено пациенти с белодробен

карцином. Това позволи да бъдат изчислени статистически значими разлики по отношение на общата преживяемост между отделните подгрупи според разстоянието и времето. По този начин се разкри прогностичната стойност на факторите време и разстояние. Необходимо е да се спомене, че в българската литература няма толкова мащабен анализ фокусиран върху изследване тежестта на времето и разстоянието като фактори имащи значение за прогнозата. Що се отнася до световната литература при изготвяне на литературния обзор направи впечатление, че повечето анализи със сходен дизайн включват пациенти с различни онкологични заболявания или са насочени към хирургичния, а не лекарствения аспект от лечението. В заключение можем да твърдим, че за първи път в световната литература се изготвя анализ, включващ толкова голям брой пациенти с белодробен карцином, целящ да конкретизира ролята на факторите време и разстояние до онкологичния център. Тежестта на фактора време/разстояние до голяма степен се определя от нивото на развитие на дадена държава. Добре развитите държави имат разгърната инфраструктура и утвърдени методи за избягване на феномена на така наречената централизация. Трудът представя поглед върху един често пренебрегван, а дори и непознат за повечето клиницисти проблем, а именно този за физическия достъп до здравни услуги. Човекът в неговата комплексност и многообразност налага да бъде обследвана всяка една брънка от верижния процес, обхващащ диагностиката, лечението и end of life care. Благодарение на изложения труд за първи път е разкрит един проблем, а решението на всеки проблем започва с неговото откриване. След признаване ролята на времето и разстоянието като фактори, корелиращи с по-лоша преживяемост, здравните специалисти са една стъпка напред в процеса на елиминиране на

проблема. Обобщени в едно изречение предимствата на труда се свеждат до голямата пациентска популация, нейната хомогенност, достигането до статистически значими резултати и очертаването на един проблем, който не е сред добре познатите, лесно може да бъде пренебрегнат и да резултира в незадоволителни лечебни резултати. И въпреки, че фокусът на труда са конкретни фактори и строго - селектирана пациентска популация, всеки проблем следва да бъде разгледан и дискутиран в неговата сложност и многообразност. Известно е, че продължителността на живота много случаи служи като ориентир за нивото на здравеопазване в дадена държава. Позволяваме си да направим извода, че дори елиминирайки фактора/време разстояние, по-кратката продължителност на живота е напълно възможно да индикира многопластови проблеми в здравната система, които трябва насочено да бъдат търсени и премахвани. Затова и в съвременния свят огромни ресурси се отделят за клинични изпитвания и научна дейност, тъй като те представят новооткритията.

Представения анализ разкрива статистически значима разлика в общата преживяемост при пациенти с диагностициран белодробен карцином, които пътуват по-голямо разстояние, респективно по-дълго време до онкологичния център, където провеждат своето активно лечение. По-голямата отдалеченост корелира с по-лоша обща преживяемост. На база на представения труд може да бъде формулирано заключението, че факторите време и разстояние са не само сигнификантни, но и нещо повече - те имат прогностична стойност. Тези открития предполагат насочено търсене на методи и стратегии за елиминиране на тяхното въздействие. Или по-конкретно представено, необходимо е разработване на методи за увеличаване на достъпа до здравни услуги на пациентите с белодробен карцином с оглед

подобряване резултатите от лечението и удължаване на тяхната преживяемост. Но както вече бе споменато, с известна доза оптимизъм, решаването на всеки проблем започва с неговото идентифициране.

8. Заключение

В обобщение, най-важният принос на изследването в дисертационния труд е откриването на корелация между времето и разстоянието, необходими за достигане до онкологичния център, и общата преживяемост на пациентите с белодробен карцином. Резултатите показват, че колкото по-голяма е дистанцията, респективно повече време е необходимо за нейното преодоляване, толкова по-кратка обща преживяемост имат пациентите. Следва да се обърне внимание, че анализът обхваща единствено пациенти, подлежащи на активно противотуморно лечение за хистологично верифициран белодробен карцином, не и тези на палиативни грижи. Доколкото ни е известно, изследването е първото в света, фокусирано върху такава голяма пациентска популация (9240 пациента) с белодробен карцином, целящо да докаже ролята на времето и разстоянието до лекуващия център като фактори с прогностично значение. За първи път в България се обследва целенасочено такава голяма кохорта онкологични пациенти с цел установяване влиянието на времето и разстоянието до онкологичния център върху резултатите от лечението. Анализът на събраните данни сочи статистически значима разлика по отношение на общата преживяемост в зависимост от времето и разстоянието. Изчислено бе, че общата преживяемост в нашата популация пациенти е значително по-ниска с нарастване на разстоянието и времето за пътуване. Очаквано с напредване на клиничния стадий, общата преживяемост намалява. Мъжкият пол и възраст ≥ 64 години се явяват предиктори за риск от по-лоша преживяемост. Зависимост между диагностицирането в метастатичен стадий и изминато разстояние не бе установена. Изложената до момента информация позволява да бъде формулиран следния извод: мащабният обем на пациентската

извадка и статистически достоверната разлика в преживяемостта между пациентите дава основание времето и разстоянието да бъдат назовани фактори с прогностична тежест. Разпознати като такива следва да бъдат взети под внимание при изграждане на диагностично - терапевтичен подход.

Онкологичните пациенти винаги са били и ще продължават да бъдат изключително предизвикателство за медицинските специалисти. Многообразните болестни проявления, съпътстващите коморбидности, социалните, емоционални и психологични последици налагат нуждата лекуващия екип да съобразява изключително много фактори при общуването и лечението на тези болни. В този процес за жалост има все още твърде много неразпознати трудности и подводни камъни, но целенасоченото търсене и изучаване на всички фактори с евентуално въздействие върху хода на онкологичните заболявания е стремеж, който всеки, част от здравната система, следва да носи. Представеният труд цели да постигне информираност по отношение на една сравнително рядко дискутирана тема, а именно тази за ролята на разстоянието и времето за достигане до лекуващото звено върху преживяемостта на онкологичните пациенти. Разпознаването на тези фактори като прогностични, съвсем естествено би довело до изграждане на стратегии за тяхното отстраняване и по-добри лечебни постижения.

9. Изводи

1. Установи се, че общата преживяемост в изследваната популация пациенти е значително по-ниска с увеличаване на разстоянието до онкологичния център.
2. Установи се, че общата преживяемост е значително по-ниска с увеличаване на времето, необходимо за стигане до онкологичния център.
3. С помощта на бинарен логистичен регресионен модел се установи отсъствие на зависимост между диагностицирането в метастатичен стадий и изминатото разстояние.
4. С помощта на бинарен логистичен регресионен модел се установи липсата на зависимост между диагностицирането в метастатичен стадий и времето за пътуване.
5. С помощта на Cox регресионен анализ бе изчислено, че мъжкият пол корелира със значително завишен риск от по-лоша преживяемост.
6. С помощта на Cox регресионен анализ бе изчислено, че възраст ≥ 64 години корелира със завишен риск от по-лоша преживяемост.
7. Установено бе, че с нарастване на клиничния стадий общата преживяемост намалява.

10. Приноси на дисертационния труд

1. За първи път в световен мащаб се доказва връзка между разстоянието до онкологичния център и преживяемостта на пациенти с хистологично верифициран белодробен карцином с помощта на ретроспективен анализ, базиран на толкова голяма кохорта от пациенти. Изследваната извадка обхваща 9240 пациента, провеждащи активно противотуморно лечение.
2. За първи път в световен мащаб се доказва връзка между времето за пътуване до онкологичния център и преживяемостта на пациенти с хистологично верифициран белодробен карцином с помощта на ретроспективен анализ, базиран на толкова голяма кохорта от пациенти (9240 пациента).
3. За първи път в България се извършва толкова мащабен анализ на пациенти с белодробен карцином, фокусиран върху доказване ролята на разстоянието и времето като прогностични фактори при пациенти с белодробен карцином в активна фаза от своето лечение.
4. За първи път в България се търсят корелации между клиничко - патологични характеристики на пациенти с белодробен карцином и разстоянието до онкологичния център.
5. За първи път в България се търсят корелации между клиничко - патологични характеристики на пациенти с белодробен карцином и времето за пътуване до онкологичния център.

11. Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд

Публикации:

1. Съвременни терапевтични алгоритми при недребноклетъчен белодробен карцином

Автори: **Т. Панайотова**, М. Пенкова, Н. Цонев

Дата на публикуване: 01/2021, Източник: GP MEDIC (Година III)

Брой: 1

Страници: 56-58

Издател: Медик Принт ЕООД

2. Циркулиращи нуклеозоми с посттранслационни модификации като епигенетични биомаркери при злокачествени солидни тумори

Автори: М. Раданова, **Т. Панайотова**, Р. Манев, М. Манева, Д.
Стоянов, М. Пенкова, Н. Цонев

Дата на публикуване: 2021/4

Периодично издание: MEDINFO

Брой: 4/2021

Страници: 94-99

Издател: МЕДИНФО ЕООД

3. Impact of travel burden on clinical outcomes in lung cancer

Автори: Dragomir Svetozarov Stoyanov, Nikolay Vladimirov Conev, Ivan Shterev Donev, Ivan Dimitrov Tonev, **Teodorika Vitalinova Panayotova**, Eleonora Georgieva Dimitrova-Gospodinova

Дата на публикуване: 2022/3/15

Периодично издание: Supportive Care in Cancer

Страници: 1-7

Издател: Springer Berlin Heidelberg

4. Алгоритъм за лечение на недребноклетъчен белодробен карцином и мястото на Нинтеданиб

Автори: **Т. Панайотова**, Д. Стоянов, М. Пенкова, Н. Цонев

Дата на публикуване: 2022

Периодично издание: PRO MEDIC

Брой: 3/2022

Страници: 30-35

Издател: Медик принт ЕООД

Участия:

1. Key Apoptosis Signaling Pathways In Malignant Diseases

Автори: **Teodorika Panayotova**, Dragomir Stoyanov, Rostislav Manev, Margarita Maneva, Boryana Stefanova, Eleonora Dimitrova, Nikolay Tsonev

Дата на публикуване: 2021/12/30

Периодично издание: Varna Medical Forum

Том: 10

Брой: 3

Страници: 9-13

2. Impact of travel burden on overall survival in patients with lung cancer.

Автори: Dragomir Svetozarov Stoyanov, Ivan Tonev, Eleonora Dimitrova, **Teodorika Panayotova**, Rostislav Manev, Ivan Donev, Nikolay Conev

Дата на публикуване: 2022/6/1

Източник: Journal of Clinical Oncology

Том: 40

Брой: 16_suppl

Страници: 6522-6522

Издател: American Society of Clinical Oncology

С благодарности,

на научния ми ръководител доц. д-р Николай Цонев, д.м.;

на доц. д-р Елеонора Димитрова, д.м.;

на целия екип на Клиника по Медицинска онкология към
УМБАЛ Света Марина – Варна и КОЦ Пловдив;

на семейството ми за безрезервната подкрепа!