

РЕЦЕНЗИЯ

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

Началник на Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,

Доцент към катедра „Онкология“ към МУ Варна

ОТНОСНО: Дисертационен труд на д-р Желязко Илиев Арабаджиев

На тема: ПРЕДИКТИВНА И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ТУМОР-ИНФИЛТРИРАЩИТЕ ЛИМФОЦИТИ ПРИ ЖЕНИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

за придобиване на образователна и научна степен „Доктор”

Научен ръководител: Научен ръководител: доц. д-р Елеонора Димитрова-Господинова, д.м.

Рецензията е изготвена съобразно изискванията на:

- *Закона за развитие на академичния състав в Република България;*
- *Правилника за прилагане на ЗРАСРБ;*
- *Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на МУ - Варна*

Биографична справка за кандидата

Д-р Желязко Илиев Арабаджиев завършва медицина в Медицински университет - гр. Варна през 1997 г. От 2008 г. до 2014 г. е специализант в Клиниката по медицинска онкология на УСБАЛО - София. През 2012 г. се дипломира в УНСС със специалност “Здравен мениджмънт”, а през 2014 г. придобива специалност “Медицинска онкология”. От 2015 до 2017 г. работи в “Аджибадем Сити Клиник Онкологичен Център” в Клиника по медицинска онкология, а през юни 2018 г. се премества в отделението по Медицинска онкология в “Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда”, където заема поста началник отделение. През месец март 2019 г. е зачислен като докторант свободна докторантура към Медицински университет - Варна в Катедрата по онкология. От месец октомври 2019 г. е асистент в Софийски университет “Св. Климент Охридски” - София, Медицински факултет, в катедра “Пропедевтика на вътрешните болести”. За периода 2015 - 2019 г. е представител на България в European Society for Medical Oncology (ESMO). През периода 2008 - 2019 г. участва активно в редица национални и международни конгреси, конференции и др. Д-р Арабаджиев владее английски, руски и италиански език.

Член е на:

- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- American Society for Clinical Oncology (ASCO);
- American Association for Clinical Research (AACR);
- General Medical Council (GMC) in the United Kingdom, Specialists Register;
- Обучителна Академия по Онкология (ОАО) – съосновател, член на УС;
- Сдружение “Клуб Млад Онколог”, заместник-председател

Член е на редакционния борд на списание „Pro Medic”, European Medical Journal, Oncostar, Българска Асоциация по Клинични изпитвания.

- *Ракът на гърдата (РГ) е най-честият злокачествен тумор при жените в света;*
- *По данни на Световната здравна организация (СЗО) в световен мащаб заболяемостта от РГ е с около 2.1 млн. нови случаи, диагностицирани годишно;*
- *В България годишно се регистрират около 4000 нови случаи;*
- *В България една от всеки 16 жени има вероятност да се разболеет от РГ.*

Ракът на гърдата е най-честото злокачествено заболяване при жените в България, както и в държавите от ЕС и Северна Америка. По данни на СЗО заболяемостта в света от това заболяване е около 2.1 млн. нови случаи, диагностицирани годишно, които представляват една четвърт от всички злокачествени заболявания при тях.

Въпреки значителния напредък в диагностиката, все още немалък процент от новите случаи на РГ се откриват в напреднал стадий с наличие на далечно метастазиране, което се отбелязва като неблагоприятен факт. В тези случаи целта на лечението е да забави развитието на болестта, да съхрани качеството на живот и да отложи времето до достигане на палиативно и симптоматично лечение.

За да се оптимизира клиничното поведение при рак на гърдата, се търсят прогностични и предиктивни фактори, които да определят съответно протичането на заболяването и за ефекта от лечението. Отскоро ракът на гърдата все повече се разглежда като имуногенен тумор и като такъв, отговорът на имунната система срещу раковите клетки е от особена важност за прогнозата и ефекта от лечението. Имулната система и имунният отговор имат ключова роля при възникването и развитието на рака. Напоследък се проучва дали степента на пери- и интратуморна лимфоцитна инфилтрация, количествено оценявана чрез тумор-инфилтриращите лимфоцити, може да служи като прогностичен и предиктивен фактор при РГ. Към настоящия момент се приема, че степента на лимфоцитна инфилтрация, оценявана само на базата на хематоксилин и еозин (H&E) оцветени туморни участъци предоставят надеждна и статистически потвърдена прогнозна и прогностична стойност при

някои субтипове РГ (например тройно-негативен рак гърдата (ТНРГ) и HER2+), поради което на този етап необходимостта от подробна информация за имунните субпопулации на инфилтратата не се свързва с допълнителна информативност за прогнозата на пациента с РГ. По отношение на степента на лимфоцитна инфилтрация, като израз на имуен отговор, резултатите от някои клинични проучвания доказват, че с нарастване на броя на тумор-инфилтриращи лимфоцити (ТИЛс) в тумора и стромата се удължава общата преживяемост (ОП), свободната от болест преживяемост (СБП) и се подобрява клиничният отговор към лечението. Въпреки значителния напредък в областта на терапевтичното поведение при РГ, все още има нерешени проблеми. Един от тези нерешени проблеми в лечението на РГ е намирането на надеждни маркери, на които да се основава персонализиранят индивидуализиран терапевтичен подход. Това определя необходимостта от проучването на значението на лимфоцитната инфилтрация на тумора и перитуморната строма за ОП и ефекта от лечение, като по възможност се оформи примерен алгоритъм за оценка на този фактор и се изготвят препоръки за приложението му в клиничната практика.

Характеристика на представения за рецензиране дисертационен труд

Дисертационният труд е представен върху 118 стр., вкл. и библиография, като съдържа 21 таблици и 31 фигури. Научният труд има класическа структура: „Увод“ – 3 стр. „Обзор на литературата“ – 52 стр., „Методика на проучването“ – 7 стр. (с подраздели: „Цел и задачи“, „Подбор на пациенти“, „Специфични методи на изследването“), „Резултати“ – 22 стр., „Дискусия“ – 3 стр., „Изводи“, „Заклучение“ и „Приноси на дисертационния труд“ – 2 стр., „Приложения“ – 5 стр. „Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд“ – 6 на брой, „Участие в научни форуми с публикувани резюмета“ – 1 брой. Литературната справка включва 246 заглавия.

В изследването са проучени данните на 118 жени с РГ за период от януари 2019 г. до януари 2020 г., които са анализирани ретроспективно по медицинска документация на пациентки, диагностицирани с РГ от 1997 до 2020. В задълбоченото проучване са включени за изследване 58 жени с хистологично потвърден лобуларен или дуктален карцином на млечна жлеза в стадии от I до IV. База на проучването - „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ

Токуда“ ЕАД: Отделение по медицинска онкология и Отделение по обща и клинична патология.

Основен акцент на **литературния обзор** са тумор-инфилтриращи лимфоцити (ТИЛс), като също така се разглежда фундаменталната роля на имунната система в процесите на туморогенезата, влиянието и върху поведението на раковите клетки чрез т.нар. двупосочното интерфериране (cross talk) - между раковите клетки и тяхната имунна микросреда, наличието или отсъствието на определени имунните елементи, които определят имунният „пейзаж“ около тумора и прогностичното им значение. Авторът представя доказателства, които разбиват „митът“, че ракът на гърдата не е имуногенен тумор и прави научен обзор на ролята на имунното инфилтриране при рака на гърдата. Разгледани са също и техниките за оценка и препоръки за анализ на ТИЛс. Като не на последно място в литературния обзор се анализират факторите, свързани с етиологията, патогенезата и развитието на карцинома на млечната жлеза. Разглежда детайлно възможностите на съвременното медикаментозно лечение, като се акцентира върху регистрационните проучвания, утвърдили един или друг лечебен режим в клиничната практика. Авторът разглежда и мястото на хормоналната терапията и биологичната терапия при рака на гърдата.

Целта на автора е да се проучи степента на ТИЛс при пациентки с РГ с оглед установяване на прогностичната и предиктивната им стойност и възможността за конкретно приложение в практическата дейност.

За реализиране на поставената цел авторът си поставя следните **задачи**:

Селекция на болни с РГ в адювантен и метастатичен стадии и определяне на степента на ТИЛс в туморния материал. Анализ на корелациите между степента на ТИЛс с клинично-патологичните характеристики на болните с РГ в проучването – възраст, локализация, ИХХ, стадий на заболяването, развитието на болестта, провеждано лекарствено лечение, провеждано адювантно лъчелечение. Определяне на прогностичният потенциал на степента на ТИЛс в зависимост от развитието на болестта и ИХХ и анализ на предиктивната стойност

на степента на ТИЛс за отговор към провеждана лекарствена противотуморна терапия и при провеждано проведено адювантно лъчелечение (АЛЛ).

Ясно са формулирани включващи и изключващи критерии, които да селектират подходящите пациенти за проучването, като параметрите за изследване и проследяване са предварително дефинирани и ретроспективно събирани в рамките на проучването.

Резултати

В проучване са включени данните на 118 жени с РГ за период от януари 2019 г. до януари 2020 г. като в задълбоченото проучване са включени за изследване 58 жени с хистологично потвърден лобуларен или дуктален карцином на млечна жлеза в стадии от I до IV. Всички пациенти са стратифицирани по демографски и клинично-патологични характеристики и са получили адювантно лечение и/или палиативно лечение за метастазирало заболяване – лекарствено лечение (химиотерапия и/или хормонална терапия) и/или лъчетерапия. По отношение на стадия на болестта са разделени в 3 групи: адювантни без прогресия (адювантни+SD), адювантни с прогресия (адювантни+PD) и метастатични при диагнозата.

Резултатите са представени в йерархични категории и са много добре визуализирани, като са разделени в следните раздели:

1. Корелации по отношение на общата преживяемост и времето на преживяемост без събитие;
 - 1.1. Корелации по отношение на общата преживяемост и времето на преживяемост без събитие спрямо стадия на болестта;
 - 1.2. Корелации по отношение на общата преживяемост и времето на преживяемост без събитие спрямо развитието на болестта;
 - 1.3. Корелации по отношение времето на ПБЗ спрямо постигната 3-годишната преживяемост (<36 и >36 месеца);
2. Оценка на степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити спрямо някои характеристиките на болестта

- 2.1. Оценка на степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити спрямо развитието на болестта;
- 2.2. Оценка на степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити спрямо стадия при диагнозата;
- 2.3. Оценка на степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити спрямо локализацията на тумора;
- 2.4. Оценка на степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити спрямо възрастта;
- 2.5. Оценка на степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити спрямо вида оперативна интервенция;
- 2.6. Оценка на степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити спрямо проведено адювантно лъчелечение (АЛЛ);
- 2.7. Оценка на степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити спрямо имунохистохимичните характеристики (ИХХ) на тумора;
3. Корелация на общата преживяемост и времето на преживяемост без събитие спрямо степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити и развитието на болестта;
4. Корелация на общата преживяемост и времето на преживяемост без събитие спрямо степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити и вида на получаваното лекарствено лечение;
5. Корелация на общата преживяемост и времето на преживяемост без събитие спрямо степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити и АЛЛ;
6. Корелация на общата преживяемост и времето на преживяемост без събитие спрямо степента на тумор-инфилтриращи лимфоцити и имунохистохимичните характеристики на тумора;
7. Корелация на свободна от болест преживяемост и спрямо тумор-инфилтриращите лимфоцити и развитието на болестта.

Някои акценти върху резултатите:

Важен резултат е, че при ниска степен на ТИЛс, пациентките, лекувани с ендокринна терапия или последователност от химиотерапия и ендокринна терапия, имат по-голяма полза по отношение на ОП, отколкото тези с висока степен на лимфоцитна инфилтрация,

докато в групата на пациентки, лекувани само с химиотерапия се установява, че при висока лимфоцитна инфилтрация ОП има тенденция да се удължава.

Установена е статистическа зависимост за ниска ОП при нарастване на степента на ТИЛс в групата на HR-позитивни/ HER2-негативни варианти (като ТИЛс са прогностичен фактор за по-кратка преживяемост) и липса на статистическа значимост или наблюдавана статистическа тенденция в групите на HR-позитивни /HER2-позитивни и HR-негативни / HER2-негативни ИХХ варианти.

Установена е интересна и провокативна статистическа тенденция, която може би дефинира нужда от АЛЛ, която да доведе до удължена ОП при пациентки с нисък ТИЛс, независимо от ИХХ типа.

Дискусията върху получените резултати подчертава тяхната значимост, като дава насоки и към интересни бъдещи разработки.

Изводи: Формулирани са 9 ясни изводи, които водят до логични приноси с **научно-теоретичен характер** и с **научно-практичен характер**.

Авторефератът е в обем 44 стр. и представя в сбит вид основните проблеми и изводи, представени в дисертационния труд: формулирани цел и задачи, използвани методи, резултати и обсъждане, изводи и приноси на дисертационния труд. Представен е и списък на основните публикации на кандидата, свързани с темата на дисертацията.

Критични бележки и препоръки:

Запознат съм с множеството задачи, функции и отговорности, които има д-р Арабаджиев през последните години, което естествено и логично не позволява да разгърне целия потенциал, който има и да осъществи пълномащабно това перспективно изследване.

Основна слабост на дисертационния труд е относително малката бройка пациенти, които са изследвани и от друга страна свръхстратифицирането им, което води до още по-малки групи и от там до затрудняване на статистическия анализ. Сигурен съм, че този проект ще бъде разширен и оптимизиран в близкото бъдеще.

Научната продукция на кандидата, свързана с темата на дисертационния труд, включва 4 публикации и едно участие и представяне на резултатите на научен форум.

Заключение

Дисертационният труд съдържа научни и научно – приложни резултати с оригинален принос в науката и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника на МУ – Варна. Представените материали (дисертация, публикации и научни съобщения) съответстват на специфичните изисквания на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторанта д-р Желязко Илиев Арабаджиев притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност медицинска онкология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното давам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по – горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси като предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на д-р Желязко Илиев Арабаджиев в докторска програма „Онкология“.

06 август 2020 г.

Рецензент:

доц. Николай Цонев, д.м.

