

РЕЦЕНЗИЯ

от Доц. д-р Ася Консулова, дм
Началник Клиника *Медицинска онкология*,
УСБАЛ по онкология *Проф. Иван Черноземски* – ЕАД, София

Относно: присъждане на образователна и научна степен *Доктор* от областта на висшето образование 7. *Здравеопазване и спорт*, професионално направление 7.1 *Медицина*, Докторантска програма *Онкология*

Дисертант: д-р Кирил Желев Желев

Научни ръководители:

проф. д-р Иглика Спасова Михайлова, д.м.

доц. д-р Наталия Петева Чилингирова, д.м.

Резензията е изготвена според изискванията на Закона и Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в република България, Правилника за развитие на академичния състав в УСБАЛ по онкология *Проф. Иван Черноземски* – ЕАД, София, както и според изискванията за придобиване на научни степени – част *Доктор*.

1. Кратки биографични данни и и кариерно развитие

Д-р Кирил Желев Желев придобива Магистратура по Медицина в Медицински университет проф. д-р Параскев Стоянов – Варна през 2016, придобива медицинска специалност по *Лъчелечение* през 2022.

2. Тема на дисертационен труд

Прогностичното значение на предоперативната скала за оценка на ректален карцином (NAR score) и нейната връзка със скелетния мускулен индекс при пациенти с карцином на ректума, лекувани с предоперативно лъчехимиолечение

3. Актуалност на темата на дисертационния труд, цел и задачи

Онкологичното мислене за поведение при карциноми на долен ГИТ, особено при ректален карцином, еволюира през последните години. В съвременната клинична онкология лечението на ректалния карцином зависи освен от анатомичен стадий, локализация на болестта (горна, средна и долна трета на ректум), така и от

предпочитанията на пациента за обем на последваща хирургия с възможност за запазване на функцията на органа, вкл. и при ниските локализации на болестта.

Предоперативното лъчехимиолечение е комбинирана модалност, която може да се прилага като дефинитивен или като предоперативен подход. След лечение, оценката на терапевтичен отговор позволява динамично проследяване на болестта *in vivo*, преценка за хирургия или удължено неoadювантно лечение, последващо постнеoadювантно лечение и диференциране на поведението според постигнатите резултати. Така биха могли да бъдат определени пациенти с индикация за тотален неoadювантен подход, както и за хирургия.

Данните за *саркопения* при пациенти с онкологични болести не е доказан самостоятелен предиктивен маркер за терапевтично поведение към момента. Значима саркопения корелира с риск за по-лоша поносимост към лъчехимиолечение и по-значима токсичност в резултат от системно и лъчелечение. Прогресия на саркопенията може да доведе съответно до синергично негативно въздействие върху пациента със засилване на страничните ефекти от двете лечения и потенциално нарастващ риск за непровеждане на цялостното предоперативно лечение адекватно.

Влиянието на саркопенията върху ефективността на предоперативно лъчехимиолечение при пациенти с карцином на ректум е в ход на изучаване. Предоперативната скала за оценка на ректалния карцином като неoadювантно лечение (NAR score) е разработена като съставна краткосрочна комплексна крайна цел, въведена като сурогатен прогностичен за преживяемост биомаркер, прилаган в клинични изпитвания при неoadювантно лечение за ректален карцином. Прогностичното значение на NAR score при тези пациенти е доказано.

Липсват данни от доказателствената медицина за връзка между наличие на саркопения изходно преди лечение и NAR score, което идентифицира потенциално място за научни изследвания. По тази причина формулираната цел на дисертацията цели запълване на тази неразработена област с голямо клинично значение. Темата на дисертацията: *Прогностичното значение на предоперативната скала за оценка на ректален карцином (NAR score) и нейната връзка със скелетния мускулен индекс при пациенти с карцином на ректума, лекувани с предоперативно лъчехимиолечение* е актуална и с клинично значение. Задачите включват клинично значими концепции, изследващи: потенциални корелации между SMI и NAR score, стадий на болестта, други клинични показатели на пациента и влиянието им върху преживяемостта от след предоперативно лъчехимиолечение и хирургия.

4. Структура на дисертационния труд

Трудът е структуриран и в 8 таблици и 18 фигури. Литературната справка съдържа 302 литературни източника - 1 на кирилица и 301 на международни, като основната част от референциите са от 2018 и 2019 година. Структурата на дисертационния труд е изградена в основни линии, спазени са съотношенията между отделните раздели, съобразно изискванията на *Закона за развитие на научния състав на Република България*. Материалите и методите позволяват изготвяне адекватно на цели, задачи за дисертационен труд и определяне на приноси. Представеният дисертационен труд съдържа 86 стандартни страници, както и 27 страници за цитирани източници, разпределени като отделни раздели:

“Въведение” – 2 страници

“Литературен обзор” – 41 страници

“Цел и задачи на изследването” – 2 страници

“Изследвани групи и методи” – 10 страници

“Резултати” – 17 страници

“Дискусия” – 3 страници

“Заключение” – 1 страница

„Изводи” – 1 страница

“Принос на дисертационния труд” - 1 страница

“Научни публикации и съобщения” - 2 страници.

„Литература“ – 27 страници

5. Литературен обзор

Подбрани са научни литературни източници от актуални научни публикации по темата на дисертационния труд. Подобни научни данни липсват за българска пациентска популация, потвърдено и от единствената реферираща публикация на български език и 301 чуждоезични. Значима част от публикациите са от последните години с основна тежест до 2018-19 година.

6. Изследвани групи и методи

Извършен е ретроспективен анализ на 91 пациенти, при които е проведено предоперативно лъчехимиолечение. След адекватно стадиране според осмо издание на AJC, проведени образна и лабораторна диагностика, пациентите са включени в анализа. Спазени са етичните изисквания и използването на данните е одобрено от *Комисията по етика на научните изследвания*. Поведението е фокусирано върху групата пациенти със среден и нисък ректален карцином, при които се обсъждат различни терапевтични модалности и е възможно начално поведение с лъчехимиолечение (стадий II и III). Изключени са пациентите с висок ректален карцином, метастатична болест, ранен клиничен стадий. Предвид ретроспективният анализ на проучването са налични различни небалансирани характеристики, произлизащи от типа проучване с доминиране на групата с умерена диференциация на ректален карцином и мъжкият пол, както и разлика в средната възраст при мъже и жени.

Освен рутинните изследвания, необходими за определяне на включващи и изключващи критерии се прилага и Специфичен метод на изследване - Определяне на скелетната мускулна площ върху образи от КТ, създадени при планиране на лъчехимиолечението.

5. Резултати

Резултати са значими и позволяват извеждане на клинично и научно значими изводи, потвърждаващи академичното, клиничното и аналитично мислене на дисертанта, адекватно структурирани в 8 таблици и 18 фигури. Изведени са клинично значими изводи в резултат на обстоен статистически анализ.

6. Изводи

Изведените изводи отговарят на зададените цели и задачи на дисертационния труд. Изводите се базират на обширни научни и клинични данни в резултат на зададените

задачи и статистическа обработка. Разделените на персентили групи пациенти дават възможност за директно сравнение между групите с определяне на значими изводи. Извеждане на стойностите на NAR score, диференцирани като ниски и високи, го идентифицира като потенциален прогностичен маркер за преживяемост при пациенти с ректален карцином в средна и дистална трета. Установено е предиктивно значение на скелетен мускулен индекс преди лечение (SMI) като ниските му стойности корелират с малка вероятност за постигане на пълен патологичен отговор от лъчехимиолечение. Установява се и корелация с предиктивно значение между нисък / среден скелетен мускулен индекс преди лечение (SMI) и висок NAR score, идентифицираща по-високорискова за рецидив на болестта група пациенти.

7. Приноси

Приносите на дисертацията са множество, но биха могли да бъдат обобщени до два аспекта: **Научно-теоретичен принос и Научно-практически.**

Научно-теоретичните приноси биха могли да се формулират като:

1. При пациенти с аденокарцином в средна и дистална трета на ректум с индикация за начално лъчехимиолечение определяне на скелетен мускулен индекс преди лечение (SMI) има предиктивно значение за постигане на пълен патологичен отговор
2. При пациенти с аденокарцином в средна и дистална трета на ректум с индикация за лъчехимиолечение определяне на NAR score има прогностично значение

Научно-практическите приноси биха могли да се формулират като:

1. При пациенти с ректален карцином с индикация за начално лъчехимиолечение с наличие на саркопения и нисък SMI / висок NAR score може да са кандидати за ескалация на лечение поради по-висок риск от рецидив/прогресия на болестта

8. Публикации

За защита на докторска степен са представени 5 научни публикации, на които е първи автор: 3 са в международни реферирани издания – оригинални публикации като 2 абстракта на международни събития, 1 пълнотекстова публикация, 1 обзор на литература и две пълнотекстови публикации на български език.

9. Заключение

Проведеният анализ притежава научна и практическа стойност и позволява оформяне като дисертационен труд – оригинален, собствен и български, клинично значим опит с цел за развитие на интересна и имплементираща се в практиката концепция в много онкологични нозологии, вкл. карцином на ректум. Всичко това ми дават основание за **положителна** рецензия на труда на д-р Кирил Желев Желев за придобиване на образователна и научна степен *Доктор* по научната специалност *Онкология*.

Заличена информация

на основание чл. 6 от

Регламент (ЕС) 2016/679

Доц. д-р Ася Консулова

Заличена информация

на основание чл. 6 от

Регламент (ЕС) 2016/679

22.07.2024