

Рецензия

От проф. д-р Татяна Димитрова Хаджиева, д.м. дмн, отделение Лъчелечение
УМБАЛ Св. Иван Рилски, София

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
"Доктор" в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт,
Професионално направление 7.1 Медицина, по докторантска програма
"Онкология

На д-р Кирил Желев Желев

на тема:

"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"

Научни ръководители: проф. д-р Иглика Спасова Михайлова, д.м.

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

Съгласно Заповед № 3-194/13,06,2024 на Директора на УСБАЛ по Онкология „Проф. Иван Черноземски“ ЕАД – София и съм избрана за член на Научно жури, а на основание Протокол № 1/ 20,06,2024 съм определена да изготвя рецензия 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 "Онкология"

1. Общо представяне на процедурата и документите:

Представеният комплект документи е в съответствие с правилника за придобиване на ОНС Доктор в УСБАЛО.

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

В съвременната онкология лечението на ректалния карцином е предизвикателство, поради често ниското си разположение и възможността на сфинктерсъхраняваща лечебна стратегия. Предоперативното ЛХЛ предоставя възможности за запазване качеството на живота на пациента с предоперативно ЛХЛ и при индикации тотална неoadюванта терапия.

Разпространението на саркопения при различни видове рак и стадии не е добре дефинирано в литературата поради липса на универсална дефиниция и

диагностични модели. Поносимостта към лъчехимиолечението (ЛХЛ) при пациенти със саркопения крие риск за по-лоша поносимост поради разлика в скелетната маса / повърхност / свързана с дозиране на химиотерапията. респ. повишаване на странични ефекти.

Ефектът на саркопенията върху ефективността на предоперативно ЛХЛ при пациенти с РК не е напълно изяснен.

Предоперативната скала за оценка на ректалния калцином (NAR score) е разработена като съставна, краткосрочна крайна точка за клинични изпитвания, включващи неoadjuвантна терапия за ректален карцином, като неговата полза като предиктор на общата преживяемост при тези пациенти е доказана.

Нито едно проучване не е изследвало връзката между наличието на саркопения и NAR score

Този дефицит от данни определя особено амбициозната цел на дисертацията : Идентифициране на нов диагностичен и прогностичен биомаркер при български пациенти чрез изследване връзката между скелетния мускулен индекс преди лечението (SMI) и NAR score. Задачите включват основно : Търсене и изследване на зависимости между SMI и NAR score, стадий на заболяването, други клинични показатели на пациента и най-важното влиянието им върху свободната от заболяване преживяемост след предоперативно ЛХЛ и операция.

3. Структура на дисертацията

Представеният дисертационен труд съдържа 117 стандартни страници със следните раздели: "Въведение" – 2 страници, "Литературен обзор" – 40 страници, "Цел и задачи на изследването" – 2 страници, "Изследвани групи и методи" – 10 страници, "Резултати" – 17 страници, "Дискусия" – 3 страници, "Заклучение" – 1 страница, "Изводи" – 1 страница, "Принос на дисертационния труд" - 1 страница, "Научни публикации и съобщения" - 2 страница (Представени са 7 научни публикации, от които 3 в международни издания). Трудът е илюстриран с 8 таблици и 18 фигури. Литературната справка съдържа 302 литературни източника - 1 на кирилица и 301 на латиница.

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана, спазени са съотношенията между отделните раздели, съобразно изискванията на Закона за развитие на научния състав на Република България

4. Литературен обзор:

Дисертанта познава добре темата. Подбраните са литературни данни за връзката между ниския SMI и високите нива на NAR score за онкогенната трансформация, туморната прогресия и лъчехимиорезистентността при ректалния карцином. Подобни изследвания не са провеждани в българска пациентска популация.

5. Материал и методи

Извършено е ретроспективно проучване на 91 пациенти, провели предоперативно ЛХЛ, стадираны чрез анамнеза, клиничен преглед и клинично-лабораторни изследвания въз основа на критериите на American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th Edition. Спазени са всички етични изисквания и ограничения, съгласно Декларацията от Хелзинки и използването на данните е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания.

Методи: Освен рутинните изследвания, необходими за определяне на включващите и изключващите критерии се прилага и **Специфичен метод на изследване** - Определяне на скелетната мускулна площ върху КТ, използвана при планиране на ЛХЛ. Дисертантът свободно борави с разнообразните статистически методи, които открояват резултатите и проявяват зависимостите.

6. Резултати и изводи:

Резултатите са изложени подробно и аналитично в 8 таблици и 18 фигури. Един от най-важните резултати след обемната многопластова статистическа обработка е, че пациентите с нисък NAR score имат статистически значима ($p < 0.001$) по-дълга свободна от заболяване преживяемост DFS (48.2 месеца) в сравнение с пациенти с междинен и висок NAR score (31.01 месеца). Това води до важния извод, че пациенти с нисък NAR score имат 78% по-нисък риск за прогресия (HR 0.22 95%, CI 0.103-0.457; $p < 0.001$) и след постигната пълна хистологична ремисия биха могли да бъдат оставени под наблюдение, особено ако подлежат на трайна илеостома за радикалност. Обратно, високият NAR score може да идентифицира пациенти с очакван по-нисък туморен контрол след предоперативно ЛХЛ и след съответна роборираща терапия да се включи стратегията тотална неоадювантна терапия за по-добри резултати и качество на живота.

Изводите, се базират на обширни клинични данни и отлична статистическа обработка, но са многословни, повтарят резултатите и биха могли по-добре да се формулират за да отразят по-ясно изпълнението на целта на дисертацията. Те биха могли да се формулират така:

7. Изводи

1. Установена е свободната от прогресия преживяемост при 91 пациенти, провели предоперативно едновременно ЛХЛ и операция със среден период на наблюдение с cut-off 32 месеца, като липсваща за България информация.
2. Статистически достоверно е доказана връзка между нивата на индекс на скелетната мускулатура /SMI/ и предоперативната скала за оценка на ректален карцином /NAR score/ - висок SMI корелира с нисък NAR

- score и обратно, при карцином на ректума II и III стадии, подлежащи на лъчехимиолечение.
3. Установено е, че нивата на NAR score са статистически достоверно свързани с клиничния ($p=0.012$), патологичния ($p<0.001$) стадий, стойностите на SMI ($p=0.046$) и на честота на рецидив ($p<0.001$)
 4. Установено е, че пациенти с нисък NAR score имат по-висока свободна от заболяване преживяемост (DFS) в сравнение с пациентите с висок NAR score, което насочва към прилагането му като възможен биомаркер за прогноза при ректален карцином.
 5. Установено е, че пациентите с нисък или среден SMI имат по-висок NAR score, като фактор за повишен риск от рецидив и може да бъде приложен за промяна в терапевтичното поведение при авансирал рак на ректума.

Независимо от тези забележки, поставената целта и задачи са изпълнени и са налице доказателства за това.

8. Приносите на дисертацията виждам така:

Концептуален принос – За развиване на концепцията влияние на предоперативната скала за оценка на ректален карцином /NAR score/ и скелетния мускулен индекс /SMI/ при ректален карцином са събрани база данни, които да послужат за интерпретиране на NAR score като вероятен биомаркер при оценка на риска и респ. лечебно поведение при ректален карцином.

Научно-практически принос

Потвърдена е връзка между нивата на SMI и NAR score - висок NAR score и нисък SMI, като възможен отрицателен предиктивен маркер за пациенти с ректален карцином след НАЛХЛ и операция, което може да насочва към промяна на лечебното поведение.

9. Публикации по дисертационния труд:

Съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичните кадри на УСБАЛ докторантът представя 5 научни публикации, свързани с дисертационния труд, на които е първи автор. Три от публикациите са на английски език и две на български. Публикациите, обаче, не са цитирани съгласно правилата на Citation index и не е отразен индивидуалния и общия импакт фактор.

10. Авторефератът е от 42 страници и отразява същността на дисертацията. Цитирането на 8мо издание на TNM е общо известно и излишно създава обем в автореферата.

11. Лично участие на дисертанта:

Д-р Желев е събрал, обработил и оформил резултатите и изводите, водещи до формулираните от мен концептуален и научно-пактически принос считам за негова лична заслуга.

12. Критични бележки и препоръки.

Изводите следва да бъдат по-кратки и по-ясно формуирани за да отразят изпълнението на целта на дисертацията. Публикациите е по дисертацията не са цитирани съгласно правилата на Citation index. В автореферата и дисертацията има правописни грешки.

13. Кратки биографични данни за дисертанта.

Д-р Желев е получил специалност Лъчелечение през м. 5. 2022 г. като последователно е специализирал от 1.2017- 2019 г. в УМБАЛ Св. Марина гр. Варна , а от 9,2019 до 05,2022 г в МБАЛ Уни хоспитал гр. Панагюрище. От 05. 2022 г и досега работи като лъчетерапевт специалист в Отделение Лъчелечение МБАЛ „Сърце и мозък“ Плевен

Заключение:

Представените документи заедно на д-р Желев отговарят на изискванията, залегнали в ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ, както и в правилника за придобиване на ОНС Доктор в УСБАЛО. Качествата на дисертационния труд – оригинален, водещ към изясняване на интересна и не изяснена концепция, събраните множество данни, обработени отлично статистически с различни методи, изводите с концептуален и научно-практически принос и достатъчният брой публикации, ми дават основание за **положителна рецензия**, като препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “Доктор” по научната специалност „Онкология” (шифър 03.01.46) на д-р Кирил Желев Желев.

18,06,2024 г.

Заличена информация
на основание чл. 6 от
Регламент (ЕС) 2016/679
Проф. Т. Хаджилова, дм.дмн

Заличена информация
на основание чл. 6 от
Регламент (ЕС) 2016/679