

# СТАНОВИЩЕ

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

Началник на Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД - Варна, Професор към Катедра онкология, МУ - Варна

Относно дисертационен труд 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 ректум, лекувани с предоперативно лъчехимиолечение”.

Автор: д-р Кирил Желев Желев

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

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

*Съгласно Заповед № 3-194/13.06.2024 г. на Директора на УСБАЛ по Онкология „ Проф. Иван Черноземски“ ЕАД – София и Протокол №1 от 20.06.2024 г. съм избран за член на Научно жури и съм избран да изготвя становище 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. Значимост на проблема, формулиране на целта и задачите

Колоректалният карцином е социално значимо заболяване, което и до днес представлява предизвикателство да практикуващия онколог. Усъвършенстваното на диагностичните методи, лъчелечението, откриването и приложението на различни предиктивни биомаркери, персонализирания подход в комплексното лечение значително

подобрява качеството на живот на пациентите и общата преживяемост. Въпреки това постигането на траен локален контрол при пациентите с ректален карцином II-ри и III-ти стадий остава незадоволителна.

Саркопенията все повече се приема за лош предиктивен маркер при лечение на пациенти с различни видове онкологични заболявания. Има доказателства, които предполагат, че пациентите със саркопения са изложени на по-висок риск от развитие на непосредствени усложнения свързани с типа онкологично лечение. Поносимостта към лъчехимиолечението (ЛХЛ) при пациенти със саркопения е лоша поради повишената честота на нежеланите реакции.

Развитието на саркопения, представена чрез промяната в площта на скелетния мускулен индекс (SMI) на ниво L3 при компютърна томография (СТ), може да бъде отрицателен индикатор за отговора към неoadювантното ЛХЛ.

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

Всичко това е определило и формулирането на целта и основните задачи на научното изследване, представени в дисертационния труд.

## **2. Структура на дисертацията**

Представения 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 5 научни публикации, от които 3 в международни издания). Трудът е онагледен с 8 таблици и 18 фигури. Литературната справка съдържа 302 литературни източника, от които 1 на кирилица и 301 на латиница.

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана, спазени са пропорциите между отделните раздели и отговарят на изискванията на Закона за развитие на научния състав на Република България.

### **3. Литературна осведоменост**

Докторантът представя задълбочен литературен анализ на голям обем научна информация. Представя актуални данни за честотата, заболяемостта, преживяемостта при ректалния карцином, съвременен поглед върху рисковите фактори, патогенезата на заболяването, познатите и използваните до момента биомаркери, както и използването на SMI, като нов прогностичен биомаркер и връзката му с NAR score. Задълбочено и в детайли е представена връзката между ниския SMI и високите нива на NAR score представящ онкогенната трансформация, туморната прогресия и лъчехимиорезистентността при ректалния карцином. Представени са и резултати от проведени до момента изследвания в световен мащаб. Такива изследвания сред българската пациентска популация не са провеждани.

### **4. Методично ниво и дизайн на научното изследване**

Представянето е ретроспективно едноцентрово неинтервенционално проучване с включени 91 пациенти, отговарящи на формулираните включващи критерии и без наличие на изключващи критерии. Описани са извършените рутинни клинични изследвания и специфичните такива. Представени са използваните методи за статистическа обработка на получените резултати.

### **5. Съответствие между целта, задачите и изводите**

Съществува съответствие между поставената цел, формулираните задачи и докладваните получени резултати, обобщени в дискусията и изводите. Данните от проведеното собствено проучване дисертантът е онагледил с таблици, фигури и графики. Като основен фокус на изследването е изведено идентифицирането на потенциалната стойност на NAR score и SMI като нови прогностични биомаркери при пациенти с хистологично верифициран ректален карцином. В проучването дисертантът е потвърдил корелация между нивата на NAR score и нейната връзка със SMI, клинично-патологични характеристики, преживяемост без прогресия в изследваната пациентска популация. Собствените резултати са сравнени с натрупаните до момента данни от световната литература.

## 6. Анализ на изводите и приносите

Формулирани са 5 извода, отразяващи получените резултати. Изводите са ясни и конкретни. Приемам представените приноси. За първи път се установява корелация между нивата на SMI и NAR score и се докладва, че ниските нива на SMI сред пациентите са свързани с повишена вероятност от по-висок NAR score и могат да се разглеждат като неинвазивен диагностичен биомаркер за прогресия на болестта след неoadювантна лъчехимиотерапия при пациенти с карцином на ректума. Това проучване позволява на клинициста да идентифицира пациенти провеждащи локално лечение изложени на риск към постигане на по – лош терапевтичен отговор.

Докторанта представя 5 научни публикации, свързани с дисертационния труд, на които е първи автор.

Авторефератът е от 40 страници, съдържа основните глави от дисертационния труд.

## 7. Заключение

Дисертационния труд на д-р Кирил Желев Желев представлява задълбочена и сложна научна разработка. Темата е актуална и обширна. Приложените методи са адекватни за постигане на формулираните цели и задачи, резултатите са убедителни, изводите са ясно формулирани, приносите са значими теоретична и потенциална практическа стойност.

Дисертационния труд 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” покрива показателите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Въз основа на горензложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Кирил Желев Желев и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да му присъди образователна и научна степен „ДОКТОР“.

18.07.2024г.

Заличена информация  
на основание чл. 6 от  
Регламент (ЕС) 2016/679  
проф. д-р Николай Цонев, д.м

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

# СТАНОВИЩЕ

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

Началник на Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД -  
Варна, Професор към Катедра онкология, МУ - Варна

Относно дисертационен труд 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 ректум, лекувани с предоперативно лъчехимиолечение”.

Автор: д-р Кирил Желев Желев

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

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

*Съгласно Заповед № 3-194/13.06.2024 г. на Директора на УСБАЛ по Онкология „Проф. Иван Черноземски“ ЕАД – София и Протокол №1 от 20.06.2024 г. съм избран за член на Научно жури и съм избран да изготвя становище 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. Значимост на проблема, формулиране на целта и задачите

Колоректалният карцином е социално значимо заболяване, което и до днес представлява предизвикателство да практикуващия онколог. Усъвършенстваното на диагностичните методи, лечелечението, откриването и приложението на различни предиктивни биомаркери, персонализирания подход в комплексното лечение значително

подобрява качеството на живот на пациентите и общата преживяемост. Въпреки това постигането на траен локален контрол при пациентите с ректален карцином II-ри и III-ти стадий остава незадоволителна.

Саркопенията все повече се приема за лош предиктивен маркер при лечение на пациенти с различни видове онкологични заболявания. Има доказателства, които предполагат, че пациентите със саркопения са изложени на по-висок риск от развитие на непосредствени усложнения свързани с типа онкологично лечение. Поносимостта към лъчехимиолечението (ЛХЛ) при пациенти със саркопения е лоша поради повишената честота на нежеланите реакции.

Развитието на саркопения, представена чрез промяната в площта на скелетния мускулен индекс (SMI) на ниво L3 при компютърна томография (СТ), може да бъде отрицателен индикатор за отговора към неoadювантното ЛХЛ.

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

Всичко това е определило и формулирането на целта и основните задачи на научното изследване, представени в дисертационния труд.

## **2. Структура на дисертацията**

Представения 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 5 научни публикации, от които 3 в международни издания). Трудът е онагледен с 8 таблици и 18 фигури. Литературната справка съдържа 302 литературни източника, от които 1 на кирилица и 301 на латиница.

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана, спазени са пропорциите между отделните раздели и отговарят на изискванията на Закона за развитие на научния състав на Република България.

### **3. Литературна осведоменост**

Докторантът представя задълбочен литературен анализ на голям обем научна информация. Представя актуални данни за честотата, заболяемостта, преживяемостта при ректалния карцином, съвременен поглед върху рисковите фактори, патогенезата на заболяването, познатите и използваните до момента биомаркери, както и използването на SMI, като нов прогностичен биомаркер и връзката му с NAR score. Задълбочено и в детайли е представена връзката между ниския SMI и високите нива на NAR score представящ онкогенната трансформация, туморната прогресия и лъчехимиорезистентността при ректалния карцином. Представени са и резултати от проведени до момента изследвания в световен мащаб. Такива изследвания сред българската пациентска популация не са провеждани.

### **4. Методично ниво и дизайн на научното изследване**

Представянето е ретроспективно едноцентрово неинтервенционално проучване с включени 91 пациенти, отговарящи на формулираните включващи критерии и без наличие на изключващи критерии. Описани са извършените рутинни клинични изследвания и специфичните такива. Представени са използваните методи за статистическа обработка на получените резултати.

### **5. Съответствие между целта, задачите и изводите**

Съществува съответствие между поставената цел, формулираните задачи и докладваните получени резултати, обобщени в дискусията и изводите. Данните от проведеното собствено проучване дисертантът е онагледил с таблици, фигури и графики. Като основен фокус на изследването е изведено идентифицирането на потенциалната стойност на NAR score и SMI като нови прогностични биомаркери при пациенти с хистологично верифициран ректален карцином. В проучването дисертантът е потърсил корелация между нивата на NAR score и нейната връзка със SMI, клинично-патологични характеристики, преживяемост без прогресия в изследваната пациентска популация. Собствените резултати са сравнени с натрупаните до момента данни от световната литература.

## 6. Анализ на изводите и приносите

Формулирани са 5 извода, отразяващи получените резултати. Изводите са ясни и конкретни. Приемам представените приноси. За първи път се установява корелация между нивата на SMI и NAR score и се докладва, че ниските нива на SMI сред пациентите са свързани с повишена вероятност от по-висок NAR score и могат да се разглеждат като неинвазивен диагностичен биомаркер за прогресия на болестта след неoadювантна лъчехимиотерапия при пациенти с карцином на ректума. Това проучване позволява на клинициста да идентифицира пациенти провеждащи локално лечение изложени на риск към постигане на по – лош терапевтичен отговор.

Докторанта представя 5 научни публикации, свързани с дисертационния труд, на които е първи автор.

Авторефератът е от 40 страници, съдържа основните глави от дисертационния труд.

## 7. Заключение

Дисертационния труд на д-р Кирил Желев Желев представлява задълбочена и сложна научна разработка. Темата е актуална и обширна. Приложените методи са адекватни за постигане на формулираните цели и задачи, резултатите са убедителни, изводите са ясно формулирани, приносите са значими теоретична и потенциална практическа стойност.

Дисертационния труд 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” покрива показателите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Въз основа на гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Кирил Желев Желев и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да му присъди образователна и научна степен „ДОКТОР“.

Заличена информация  
на основание чл. 6 от  
Регламент (ЕС) 2016/679  
проф. д-р Николай Цонев, д.м

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

18.02.2024