

# СТАНОВИЩЕ

ОТ ДОЦ. Д-Р ЕЛЕОНОРА ДИМИТРОВА – ГОСПОДИНОВА, Д.М.

Доцент по научна специалност „Онкология“, Професионално направление 7.1. Медицина, Област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, Ръководител на Катедра по онкология, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – 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 ректума, 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” съм избрана за член на Научно жури, а на основание на Протокол №1/20.06.2024 г. съм определена да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, докторска програма „Онкология“

## 1. Кратки сведения за кандидата

Д-р Кирил Желев Желев е роден на Заличена информация на основание чл. 6 от Регламент (ЕС) 2016/679 г. в гр. Сливен. Завършва ПМГ “Добри Чинтулов”. През 2016 г. се дипломира като магистър по медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

От 2017 до 2019 г. д-р Желев е асистент към Катедра по образна диагностика и лъчелечение на МУ – Варна.

От 2017 до 2019 г. работи като лекар в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, от 2019 до 2022 г. в МБАЛ “Уни Хоспитал” – Панагюрище. От 2022 г. до момента работи в МБАЛ “Сърце и Мозък” – гр. Плевен.

През 2023 г. придобива специалност „Лъчелечение“.

Владее английски и немски език.

През 2023 г. със заповед на Директора на УСБАЛ по Онкология „Проф. Иван Черноземски“ ЕАД – София е зачислен за докторант в Научната организация на УСБАЛ по Онкология „Проф. Иван Черноземски“ ЕАД – София с научни ръководители проф. д-р Иглика Михайлова д.м и доц. д-р Наталия Чилингинова д.м.

Д-р Желев проявява подчертан интерес към научно – изследователска работа.

Има множество участия в национални и международни събития. Във връзка с разработения дисертационен труд, д-р Желев е представил 5 научни публикации, от които 4 в реферирани издания, 3 с импакт фактор.

Документите на д-р Желев отговарят на законовите изисквания за развитие на академичния състав според ЗРАСРБ в Република България и Правилника за РАС на УСБАЛ по Онкология „Проф. Иван Черноземски“ ЕАД – София. Подредени са добре и съдържат достатъчно информация.

## 2. Актуалност на дисертационния труд, значимост на проблема

През последните години честотата на колоректалния карцином (КРК) се увеличава значително. Обогатяването на познанията, свързани с рисковите фактори, патогенезата и биологичните особености на КРК, в т.ч. и на РК, усъвършенстването на диагностичните методи, въвеждането на мултимодални терапевтични подходи и прилагането на индивидуални алгоритми за противотуморно лечение подобряват сигнификантно качеството на живот и общата преживяемост при болните с това заболяване.

Саркопенията все повече се приема за негативен прогностичен фактор при лечение на пациенти с различни онкологични нозологии. Поносимостта към лъчехимиолечението (ЛХЛ) при пациенти със саркопения е лоша поради високата честота и повишената изява на нежелани странични ефекти, често налагащи прекъсване на лечението. Това може да бъде обяснено с вариациите във фармакокинетиката на прилаганите медикаменти при използване на телесната повърхност за изчисляване на дозите.

Саркопеничните пациенти с различни форми на рак имат по-кратка преживяемост в сравнение с тези без саркопения. Наличието на саркопения при пациенти с ректален карцином (РК) е свързано с повишена токсичност на прилаганата химиотерапия и по-чести и тежки постоперативни усложнения. Лечението на пациенти с рак със саркопения е с повишен риск, което може да наложи промяна в лечебната стратегия на клиницистите.

Развитието на саркопения, измерено чрез промяната в площта на скелетната мускулна маса (SMMA) на ниво L3 при компютърна томография (СТ), може да бъде индикатор за негативен отговор към неoadювантно ЛХЛ.

Предоперативната скала за оценка на ректалния карцином (NAR score) е разработен като съставна, краткосрочна крайна точка за клинични изпитвания, включващи неoadювантна терапия за РК. Проучвания подкрепят неговата полза като предиктор на общата преживяемост при тези пациенти.

### 3. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 117 стандартни страници, от които. „Въведение“-2 страници, „Литературен обзор“- 42 страници, „Цел и задачи“-1 страница, „Изследвани групи и методи“- 11 страници, „Резултати“- 17 страници, „Дискусия“- 3 страници, „Заклучение“- 1 страница, „Изводи“- 1 страница, „Приноси“-1 страница, „Библиография“- 27 страници.

Онагледен е с 8 таблици и 18 фигури. Литературната справка включва 302 литературни източника.

Целта на изследването е ясно и конкретно дефинирана и дава основните насоки на изследователския труд - да се идентифицира нов диагностичен и прогностичен биомаркер при български пациенти, диагностицирани с ректален карцином в локално - авансирал стадий, провеждащи ЛХЛ, последвано от оперативно лечение чрез изследване връзката между скелетния мускулен индекс преди лечението (SMI) и NAR score.

За постигането на целта са формулирани точно и ясно 9 задачи:

- Да се селектират пациенти с карцином на ректум, които са провели НАЛХЛ и оперирани радикално, да се стратифицират по демографски и клиникопатологични показатели и да се проследят за прогресия на заболяването;
- Да се определи SMI при пациентите преди започване с НАЛХЛ и след извършване на оперативно лечение.
- Да се изчисли NAR score след извършване на оперативно лечение;
- Да се потвърди потенциалната прогностична роля на NAR score при пациенти с локално авансирал ректален карцином;
- Да се изследва промяната в нивата на SMI сред участниците;
- Да се установи има ли корелация между нивата на SMI и NAR score;

- Да се установят корелации между нивата на NAR score и различни клиникопатологични показатели (възраст, пол, стадий);
- Да се определи значението на SMI, като потенциален биомаркер;
- Да се потърси зависимост между високият SMI и ниският NAR score и времето свободно от рецидив на заболяването;

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана и подредена. Отделните раздели имат логична последователност и комплексно съдържание. Научният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България.

#### **4. Литературна осведоменост**

В дисертационния труд е направен подробен, аналитичен литературен обзор, обхващащ най-съвременните разработки, свързани с епидемиологията, рисковите фактори, патогенезата, стадирането и лечението на пациенти с ректален карцином, същността, видовете саркопения и значението и при онкологично болни, както и дефиницията, значението и ролята на NAR score в онкологичната практика, които доказват актуалността на темата и ползата от неговото разработване.

#### **5. Дизайн на проучването и методология**

В разработения дисертационен труд са приложени съвременни клинични, диагностични, епидемиологични и статистически методи, които са достатъчни за решаване на поставените задачи за постигане на научната цел.

Проучването обхваща 91 болни с локално авансирал ректален карцином, II-III-ти стадий, провели НАЛХЛ, 6-8 седмици след което претърпели оперативно лечение в МБАЛ "Уни Хоситал" – Панагюрище. Лъчелечението проведено до обща доза от 50 Gy в 25 фаракции, съчетано с Капецитабин (1600 mg/m<sup>2</sup>) per os (p.o.). Всички пациенти са стадирани с компютърна томография (КТ) и магнитно - резонансна томография (МРТ).

Болните с РК са проследени в рамките на 48 месеца. В хода на проследяването пациентите са рестадирани на всеки 3 месеца чрез КТ или ПЕТ/КТ.

Анализирана е медицинската документация, рутинните клинични изследвания, биологичните маркери, както и приложеното лечение. Основен фокус на дисертационната работа е изследването на скелетната мускулна площ на ниво L3, представена чрез скелетния мускулен индекс преди лечението (SMI) и оценка на NAR score след извършване на оперативно лечение.

Със статистически програмен пакет SPSS for Windows, v.23 е извършен анализ на данните, които се оказват с потенциално значение по отношение на прогнозирането на РК.

#### **6. Съответствие между цел, резултати и изводи**

Налице е съответствие между поставената цел, формулираните задачи и получените резултати, обобщени в дискусията и изводите.

Резултатите от изследването са описани подробно от докторанта и са онагледени с таблици и фигури. На базата на получените достоверни и репрезентативни данни е развита задълбочена дискусия и са формулирани съответните изводи:

- Потвърдена е потенциалната прогностична роля на NAR score при пациенти с локално авансирал карцином на ректума
- Ниският SMI е отрицателен предиктивен маркер за пациенти провеждащи НАЛХЛ
- Има връзка между нивата на SMI и NAR score - висок NAR score и нисък SMI и обратно
- Пациентите с нисък или среден SMI са свързани с повишена вероятност от по-висок NAR score
- Пациентите с нисък NAR score са имали значително по-дълго времето свободно от болест (DFS)

## 7. Анализ на изводите и приноси

Представеното заключение е логично и обосновава изводите от дисертационния труд. В хода на проучването е сравнена връзката между нивата на NAR score и SMI сред българска група индивиди с РК. Установена е асоциация на NAR score и SMI, както е и потвърдена потенциалната прогностичната роля на NAR score при пациенти с лосално-авансирал РК. Установена е корелация между NAR score и времето свободно от прогресия на болестта (DFS).

Настоящото изследване е първото в България и света, което проучва и предлага за първи път SMI да се използва за селектиране на „крежки“ пациенти, които са изложени на по-висок риск да реагират слабо на предоперативно лъчехимиолечение. Ниският SMI е негативен предиктивен маркер за пациенти провеждащи предоперативно лъчехимиолечение. Това може да помогне на клиницистите да селектират подходящи пациенти за операция или предоперативно лъчехимиолечение.

Приносите на дисертационния труд са значими, с теоретично и приложно значение:

1. За първи път в България се проследяват пациенти с карцином на ректума, които са провели НАЛХЛ, с цел да се идентифицира нов биомаркер, който да предсказват отговора към проведеното лечение.
2. Това проучване е едно от малкото в световен мащаб и първото в България, което се фокусира и разглежда пациенти с ректален карцином провеждащи НАЛХЛ като отделна и обособена група с различна прогноза от пациентите II и III стадий.
3. За първи път в световен мащаб се установява корелация между нивата на SMI и NAR score и се докладва, че ниските нива на SMI сред пациентите II и III стадии са свързани с повишена вероятност от по-висок NAR score имат статистическа значимост и могат да се разглеждат като неинвазивен диагностичен биомаркер за рецидив след неoadвантна лъчехимиотерапия при пациенти с карцином на ректума.

4. Това проучване позволява на клинициста да идентифицира пациенти, провеждащи НАЛХЛ, изложени на риск от по-лош терапевтичен отговор.
5. Това проучване позволява на клинициста да обмисли възможността за добавяне на тотална неoadвантна химиотерапия (TNT) към НАЛХЛ при пациенти изложени на риск с цел постигане на по-добър терапевтичен отговор.
6. Пациентите, попадащи в благоприятната група, които провеждат НАЛХЛ, би следвало да постигнат pCR или резултат близък до pCR, което създава предпоставка да се обмисли варианта за „Watch and Wait“.

### 8. Заключение

Разработения от д-р Кирил Желев Желев 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” покрива и надминава необходимите наукометрични изисквания на ЗРАСРБ и правилника за РАС на УСБАЛ по Онкология „Проф. Иван Черноеземски“ ЕАД – София за придобиване на ОНС „Доктор“. Това, както е представената научна продукция са основание, убедено давам своята положителна оценка и да препоръчам на членовете на почитаемото Научно жури да присъди ОНС “Доктор” на д-р Кирил Желев Желев.

Изготвил становището:

Доц. д-р Елеонора Димитрова, д.м.