

РЕЦЕНЗИЯ

От. Проф. Д-р Петко Иванов Карагъзов, ДМ, FASGE

Началник Клиника по Гастроентерология, АСК УМБАЛ „Токуда“, гр. София
Професор по Гастроентерология, Научноизследователски институт, Медицински
Университет- Плевен

Относно:

Защита на дисертационен труд **„Роля на ендоскопията при оценка на отговора след неoadювантна лъчехимиотерапия при карцином на ректума“** с научен ръководител Доц. Д-р Александър Каменов Златаров, ДМ за придобиване на ОНС „Доктор“

Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт; Направление 7.1 Медицина

Научна специалност: Гастроентерология

Автор: Д-р Александър Димитров Трифонов

Научна организация: Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“-Варна

Форма на докторантура: Самостоятелна подготовка

Бяха ми представени пълен комплект документи, свързани с официалната защита на дисертационния труд за придобиване на ОНС „Доктор“. Процедурата е изцяло съобразена със Закона за развитие на академичния състав на Република България, правилника за прилагане на ЗАСРБ в МУ-Варна, както и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Варна.

Със заповед N P-109-42/16.01.2026 на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна съм определен за член на Научното жури.

На първото, неприсъствено заседание на Научното Жури, бях избран да представя рецензия.

Д-р Александър Димитров Трифонов е роден на 18.08.1994. Завършва Медицина в Медицински Университет- Варна през 2019 г. През периода 2019-2020 е работил като лекар в Спешно отделение на УМБАЛ“Света Марина“, гр. Варна. През 2020 спечелва конкурс за асистент и става преподавател във Втора катедра по вътрешни болести на МУ-Варна. Специализира гастроентерология в Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене на УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна през периода 2020-2024 и придобива специалност по гастроентерология през 2024. От 2025 работи в Отделение по гастроентерология за ендоскопска диагностика при УМБАЛ“ Света Марина“, Гр. Варна. Кандидатът е изграден лекар гастроентеролог и университетски преподавател, преминал през специализация във водеща за страната университетска болница, владее Английски език, засвидетелства повишен интерес към интервенционалната ендоскопия, представя сертификати за участие в престижни международни гастроентерологични форуми и дава сериозна заявка за бляскава кариера в областта на интервенционалната ендоскопия и академичната гастроентерология.

Карциномът на ректума става все по- актуален проблем от една страна поради увеличаващата се честота и все по-младата възраст на диагностициране и все по-големия стремеж за запазване на органа от друга. При избора на лечебна стратегия се търси баланс между онкологична издържаност и запазване качеството на живот и социалната активност на пациентите. Свидетели сме на разширяване на индикациите за ендоскопска терапия при ректален карцином, все по-голяма роля на ендоскопската субмукозна дисекция, навлизането и утвърждаването на интермускуларната дисекция, която

предлага възможност за радикално лечение на T1B карциноми. Проправят си път стратегии с допълнителна лъчехимиотерапия след екстензивна ендоскопска терапия с оглед органно съхраняване и запазване на качеството на живот. Имайки предвид подмладяването на ректалния карцином и засягане на все повече хора в млада и социално активна възраст, органното съхраняване добива водеща роля. Ампутацията, макар и онкологично издържана, често се оказва катастрофална за качеството на живот и социалното съществуване. Освен това знаем, че предната резекция, колкото и съвършено извършена, е свързана с персистиращи симптоми при над половината от пациентите. С оглед органно съхраняване все повече се налага ендоскопската терапия. Намира си място и допълнителна лъчехимиотерапия. От друга страна във връзка с напредъка на онкологичната терапия при все повече пациенти се постига пълен отговор при лъчехимиотерапия на локално авансирани карциноми и последващото поведение при тях остава дискутабилно. Поради изложените факти, темата, разработвана от дисертанта, е много актуална.

Структура на представената разработка: Дисертацията е написана на 139 стандартни машинописни страници, съдържа 32 таблици, 22 фигури. Библиографията включва 113 източника, от които 109 на английски език и 4 на български език.

Литературният обзор е структуриран правилно. Обърнато е специално внимание на епидемиологията на ректалния карцином, глобалната тежест, най-вече във връзка с повишаващата се честота, подмладяването на заболяването, запазващата се висока смъртност. Особен проблем представлява очертаващата се тенденция за нарастване на честотата на диагностициране сред хора на възраст между 20 и 49 години. Същевременно се наблюдава редуция на новите случаи сред популацията над 50 години във връзка с успешното прилагане на скринингови програми за колоректален карцином (КРК) в другите държави. Изтъква се и ролята на неoadювантната лъчехимиотерапия и тоталната мезоректална ексцизия за редуциране на честотата на локалните рецидиви и вероятно за намаляване на смъртността. Последователно се разглеждат анатомичните и физиологичните особености на ректума, молекулярната патогенеза, хистологичните особености, рисковите фактори и етиологията на ректалния карцином. Изтъква се ролята на наследствените синдроми, обръща се внимание и на модифицируемите рискови фактори, стратегиите за скрининг за КРК, както и нуждата за по-ранно начало. Разгледан е диагностичният алгоритъм и ролята на долната ендоскопия, ендоскопската ехография, магнитнорезонансната томография, позитрон-емисионната томография (ПЕТ/КТ) за диагностика и стадиране, хирургичното лечение и неoadювантните стратегии. Разглежда се и т.нар. тотална неoadювантна терапия като нова стратегия, при която пациентът получава цялото системно лечение предоперативно. Особен интерес представляват пациентите, получили пълен клиничен отговор. При тях все по-често се прилага стратегията „watch and wait“. Основен проблем продължава да бъде диагностицирането и потвърждаването на пълния отговор, както и правилната селекция и стратегия за проследяване в тази ситуация. Обръща се внимание и на нови терапии, като имунотерапия, ролята на ранната диагноза като основен фактор, определящ преживяемостта, както и ключовата роля на мултидисциплинарния подход в лечението. Разгледани са и локалните рецидиви и далечните метастази като фактори за ограничаване на преживяемостта. Авторът акцентира и върху промяната в качеството на живот след хирургично лечение, особено във връзка с необходимост от перманентна или временна колостома, висотата честота на Синдрома на ниска предна резекция и благоприятния ефект върху качеството на живот на „watch and wait“ стратегията при пациенти с пълен клиничен отговор. Разгледани са и новите подходи и стратегии за

персонализирана медицина, имунотерапия, приложение на изкуствен интелект, иновативните органосъхраняващи подходи. Подробно е разгледана неoadювантната лъчехимиотерапия като водеща стратегия при напреднал ректален карцином, историческите аспекти и ключовите литературни данни в нейна подкрепа. Разгледана е подробно и тоталната неoadювантна терапия и резултатите от нея. Въведени са дефиниции за отговор на лечението, като се изтъква, че пациентите постигнали намаляване на стадия с предоперативна терапия, демонстрират по-добри постоперативни резултати, дори от тези, оперирани в ранен стадий. Представят се и различните системи за оценка на туморната регресия. При пациентите, постигнали пълен клиничен отговор все по-успешно се прилага watch and wait стратегия, като се натрупват все повече данни, че успешна R0 резекция се постига след установяване на рецидив и забавянето на хирургията в тези случаи не се отразява неблагоприятно на онкологичния резултат. Това кореспондира със сходните стратегии, които все повече се налагат при лечението на езофагеалния аденокарцином и тенденциите за органно съхранение и стриктно мониториране и при него. Макар и все още неутвърдена, стратегията "watch and wait" се оказва успешна, като откриването на рецидив не отменя възможността от радикално лечение. Дискутабилен е въпросът за оптималната стратегия за наблюдение, както и дали откриването и лечението на рецидив е свързано с увеличен риск от далечни метастази, в сравнение с незабавната хирургия. Изтъква се необходимостта от правилна селекция на пациентите, както и , че не всеки пациент с ректален карцином е показан за подобни органосъхраняващи стратегии.

Друго сериозно предизвикателство е оценката на терапевтичния отговор- независимо от големия напредък на образните и лабораторни методи и все по-широкото навлизане на изкуствения интелект, все още съществува значителна вариабилност в интерпретацията на отговора и липса на унифицирани протоколи. Авторът се спира и на ендоскопските техники, както като стратегии за лечение при ранни карциноми, така и като инструмент за проследяване. Изтъкват се както техните предимства, така и недостатъци, особено за проследяване след неoadювантна терапия, както и необходимостта от комбиниране с образни изследвания.

Необходимостта от стандартизиране на критериите за пълен клиничен отговор, както и от определяне на оптимални протоколи за проследяване, определяне на надеждни предиктори за отговор са част от мотивите на автора за написването на тази дисертация. Като че ли watch and wait стратегията е удачна за пациентите, постигнали пълен отговор и представлява алтернатива на хирургията и реална възможност за органно съхраняване. Нейната роля все още е неутвърдена, необходимо е стриктно придържане към протоколи, високо ниво на експертиза и мащабни институционални ресурси- факти, представляващи все още реални бариери пред нейното масово имплементиране. Освен това и може би най-важно е да определим, точно за кои пациенти е подходяща.

Целта е формулирана ясно: Да се извърши ретроспективно обсервационно едноцентрово проучване при пациенти с ректален карцином, подложени на неoadювантна лъчехимиотерапия, като основно да се проучи ролята на ендоскопията за оценка на отговора от лечението.

Задачите са шест на брой и са пряко свързани с изпълнението на целта. Особено важни са задачите да се анализират прогностичните фактори, свързани с постигане на пълен клиничен отговор от неoadювантната терапия, както и да се потърси асоциация между степен на клиничен отговор и характеристиките на тумора.

Материал и методи: Проучването е ретроспективно, наблюдационно, едноцентрово и обхваща 157 пациенти с карцином на ректума, провели неoadjuвантна лъчехимиотерапия за петгодишен период (2019-2024). Ясно са дефинирани включващите критерии. Всички пациенти са били с ректални карциноми T2-T4. Без далечни метастази, без да е дефиниран N-статусът?, като и при всички е проведен МРТ, КАТ и FDG-PET CT. При част от пациентите е извършван и ендоректален ултразвук. Ендоскопска оценка на терапевтичния отговор е извършвана при всички пациенти 6-8 седмици след приключване на лечението, като находките са класифицирани с използване на унифицирана класификация и при всички са взети щипкови биопсии от промените. Извършвана е посттерапевтична МРТ, обърнато е внимание на хистологичната оценка на резектата, определяна е степента на туморния регрес със използване на валидирана класификация. При всички пациенти е приложено оперативно лечение, като хирургичната тактика е избирана в зависимост от отстоянието на тумора от аналния ръб и отношението му към сфинктерния апарат. За обработка на данните са използвани подходящи статистически методи.

Резултати:

Броят включени пациенти е голям- 157, като реално покриващи критериите и продължили участието си в проучването са 101. Те са изключително добре проследени и анализирани от автора. Прави впечатление, че болшинството са с дистална локализация, само 6 от тях са демонстрирали пълен отговор, съответно 86 непълен и 11 почти пълен, съобразно приетите от автора дефиниции. Прави впечатление и късната диагноза в напреднал стадии при болшинството пациенти (при над 40% се наблюдава ангажиране на над 75% от обиколката на ректалната стена, в над 80% е установено лимфогенно метастазиране, потвърдено с МРТ и ПЕТ КАТ). Палпируема, авансирала туморна маса е установена в над 90%, както и в над половината от случаите туморът е оценен като T3 и над T3 от инициалната ендоректална ехография. От друга страна, интересен факт е, че при 51.6% от проследяваните пациенти, щипковите биопсии при контролната ендоскопия след неoadjuвантна терапия са негативни за туморни клетки, което може да се интерпретира разнопосочно. Клиничен пълен отговор е потвърден ендоскопски при 5.8%, непълен при 62.1% и почти пълен при 10.7%, което е в дисонанс със хистологичните резултати. Туморният регрес е оценен като добър при повечето пациенти (47.2%). От проследявания ПЕТ КТ при 14.8% са установени появили се далечни метастази редом с персистираща метаболитна активност на първичния тумор, а при 3.3% с ПЕТ се потвърждават само далечни метастази, неустановени при инициалната диагноза. Според класификацията на Dworak над половината пациенти са оценени като такива с лош патологичен отговор на проведеното лечение. Практически липсват прогностични фактори, индикиращи клиничен пълен отговор. Като цяло може да се заключи, че пълен клиничен отговор е постигнат при пациенти, при които процесът е диагностициран относително по-рано и шансът за такъв е по-висок при тумори с дистална локализация в сравнения с проксимална. Авторът установява, че екстрамурална венозна инвазия се среща по-често при пациенти с ендоскопски данни за непълен отговор, както и при тях е по-честа персистираща лимфогенна дисеминация, установена с проследяваща МРТ. Ендоскопските критерии за непълен отговор могат да се използват като предиктори за по-агресивен тумор с екстрамурална венозна инвазия и лимфогенно метастазиране, персистиращо след неoadjuвантната терапия. При корелационния анализ се установява силна обратна връзка между дълбочината на туморна инфилтрация и степента на туморен регрес на фона на терапия. Статистически се потвърждава и общоизвестният факт, че дълбочината на инвазия корелира с риска от лимфогенно метастазиране. Ендоскопският пълен отговор е най-силен предиктор за

патологичен пълен отговор. Отсъствието на туморни клетки от щипковата биопсия и ниските стойности на СЕА показват тенденция за патологичен пълен отговор, без, обаче, да се достига статистическа значимост.

Обобщавайки данните от проучването, проведено от дисертантна, ендоскопски установеният пълен отговор е единствен предиктор за пълен патологичен отговор след операцията. Потвърждава се, че диагностицираните в по-ранен стадии тумори, както и дистално локализираните, имат по-голям шанс за отговор от неoadювантната терапия. От друга страна, важен факт е, че ПЕТ/КТ, макар и надежден метод за доказване на далечни метастази, няма предиктивна стойност за пълен патологичен отговор и няма водеща роля в селекцията за органосъхраняващо лечение.

Авторът анализира и интервала до първа комплексна, включително ендоскопска оценка и очертава интервала от 61 дни като оптимален между необходимост от максимална туморна регресия от една страна и риск от забавено откриване на персистиращо или прогресирало заболяване от друга.

Особено достойнство на труда е фактът, че авторът сам очертава и дискутира методологичните особености и ограниченията на проучването си. Изтъква негативи като ретроспективен дизайн и ограничен брой пациенти, което предопределя предпазливост в интерпретацията на получените резултати. От друга страна, въпреки слабостите, трудът има редица достойнства, подчертавайки нуждата от ранна диагностика и мултидисциплинарно менажиране на тези пациенти, сложността и многоликостта на ректалния карцином и ключовата роля на ендоскопията не само в инициалната диагностика но и в проследяване на терапевтичния отговор.

Използването на валидирана класификационна система за ендоскопска оценка на терапевтичния отговор е от ключово значение и това проучване безспорно затвърждава нейната роля. Авторът доказва, че наличието на ендоскопски пълен отговор е предиктор за патологичен пълен отговор, което определя бъдещата му роля при избора на "watch and wait" или други органосъхраняващи стратегии. От друга страна, установяване на ендоскопски непълен отговор корелира с агресивно поведение на тумора и практически определя пациента като високорисков и подлежащ на радикална високообемна хирургична интервенция.

Изводи:

Авторът формулира 6 извода. От най-голямо практическо значение е следното: Провеждането на контролна ендоскопия след неoadювантна терапия при ректален карцином е с важна прогностична стойност. Използването на тристепенна ендоскопска класификация позволява идентифициране на пациенти, при които безопасно може да се прилага watch and wait или друга органосъхраняваща стратегия при установяване на пълен клиничен отговор. Пациенти с нисък карцином, диагностициран в по-ранен стадии, нормални стойности на СЕА, негативна биопсия при проследяваща ендоскопия, както и липса на метаболитна активност при проследяващ ПЕТ/КТ имат по-голям шанс за по-добър патологичен отговор.

Приноси:

Авторът формулира общо 10 приноса, 5 от които определени от него като научни и 5 научно-приложни. За пръв път в страната е разгледана сравнително голяма кохорта пациенти с локално авансирал ректален карцином, провели неoadювантна лъчехимиотерапия, щателно проследени с образни, лабораторни и хистологични методи. Изтъкната е водещата роля на долната ендоскопия, както за диагностика, така и за оценка на терапевтичния отговор и за определяне на прогноза. Доказва се, че ендоскопското установяване на пълен отговор е асоциирано с патологичен пълен

отговор. От значение за клиничната практика е и асоциацията между непълен клиничен отговор и екстрамурална венозна инвазия. Ендоскопското установяване на резидуален витален тумор корелира с агресивна биология и предполага агресивна хирургия. Дефиниран е и оптималният времеви интервал, през който да се проведе контролната ендоскопия. От важно значение за практикуващия клиницист е и формулирането на практически критерии за интерпретация на ендоскопски установен пълен клиничен отговор и неговото значение за подбор на адекватен клиничен подход. За пръв път си проправя път стратегията "watch and wait" или други органосъхраняващи подходи при строго селектирани пациенти, като са предложени критерии за тяхната оптимална селекция.

Обсъждане:

Представеният дисертационен труд е завършен, мащабен, добре структуриран и с голямо клинично значение. Направен е подробен анализ на сравнително голяма кохорта пациенти с новодиагностициран локално авансирал ректален карцином, които са оптимално проследени с модерни образни и лабораторни тестове. Макар в повечето случаи да са потвърдени известни вече факти, дисертационният има своите безспорни достоинства и е от значение за българската медицинска общност. Ретроспективният дизайн и реално малкото на брой пациенти, при които е документиран пълен клиничен и впоследствие патологичен пълен отговор, както и липсата на унифициран ендоскопски протокол за описване на находките, както при първото, така и при проследяващото изследване не променят съществено значимостта на дисертационния труд.

За съжаление трудът затвърждава тревожната тенденция за късна диагноза на ректалния карцином в нашата страна, когато терапевтичните ресурси и постигането на трайно излекуване са силно ограничени. Отново се забелязва парадоксът, че въпреки многото и постоянно откриващи се лечебни заведения страната, повечето рекламиращи бляскави медицински достижения, ректалният карцином продължава да се диагностицира в напреднал стадии при невъзможност за реализиране на съвременните органосъхраняващи стратегии. Една от основните причини за това е липсата на национална скринингова програма за превенция на колоректалния карцином.

Заклучение:

Имайки предвид удачно избраната, актуална за България тема на дисертационния труд, съответстващите цел и задачи, богатата и актуална литературна справка, големия брой обработени и проследени пациенти, включени в проучването, полезните за практиката изводи и безспорните приноси на работата, призовавам уважаемото Научно Жури да гласува „За“ получаването на научно-образователна степен „Доктор по медицина“ на Д-р Александър Трифонов.

22.02.2026
Гр. София

С уважение:...

/Проф. П. Карагъзов, FASGE/

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679