

До  
Председателя на Научното жури  
обявено със Заповед N P-109-42/16.01.2026 г.  
на Ректора на МУ – Варна

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от проф. д-р Крум Сотиров Кацаров, д.м.н,  
Клиника по Гастроентерология, Военномедицинска Академия, гр. София

**Относно :** Дисертационен труд на тема:

**„Роля на ендоскопията при оценка на отговора след неоадювантна лъчехимиотерапия при карцином на ректума“** за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Гастроентерология“ – 7.1.

**Автор:** Д-р Александър Димитров Трифонов, редовен докторант към Втора катедра по Вътрешни болести на Медицинския факултет при МУ-Варна, с база за обучение Клиника по гастроентерология УМБАЛ „Св.Марина“ ЕАД –Варна.

**Научни ръководители:** Доц. Д-р Александър Канев Златаров, д.м.

### **1. Общо представяне на процедурата и докторанта**

Представения комплект материали и документи от д-р Александър Трифонов на хартиен и електронен вариант е съобразен с изискванията на Закон за развитие на академичния състав на Република България, Правилника за неговото прилагане, Закона за Висшето образование, Правилника за развитие на академичния състав на МУ Варна, а именно:

- Дисертационен труд
- Автореферат
- Списък на научните публикации
- Автобиография, дипломи, заповеди, протоколи и др.

Докторантът е проложил 1 (една) публикации по темата.

Д-р Александър Трифонов е зачислена като редовен докторант със заповед N P-109-552/03.12.2021 г. на Ректора на МУ - Варна, по докторска програма „Гастроентерология“, професионално направление 7.1 Медицина в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

На заседание на Катедрен съвет N 102-3328/19.12.2025 г.и с Решение на Факултетен съвет на Факултет Медицина-Протокол N 103-291/14.01.2026 г., докторантът е отчислен с право на защита, за срок от 1 година.

Наборът от документи отговаря на изискванията и след като се запознах с процедурата по разработване, представяне и развитие на обучението по докторската програма, считам че отговарят на нормативната база. Представените документи доказват законосъобразността и пълнотата на проведеното обучение и процедура.

## **2. Кратки биографични данни за докторанта**

Д-р Александър Трифонов е роден през 1994 г. Завършва с отличие висше образование – „Магистър“ по „Медицина“ в Медицински Университет Варна през 2019г. През периода 2019 - 2020 г. е лекар в спешно отделение на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна. През 2020 г. спечелва конкурс за асистент към Втора катедра по Вътрешни болести, МУ – Варна. Защишава специалност по гастроентерология през 2024 г. До момента работи в Отделение по гастроентерология и ендоскопска диагностика към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, Варна.

**3.Дисертационният труд** е представен на 139 страници и съдържа всички изискуеми раздели, разпределени в оптимално отношение като обем, онагледени с 21 фигури, 28 таблици и 5 приложения. Представена е една публикация във връзка с дисертационния труд.

**Значимост на проблема:**

Злокачествените заболявания на ректума са значим здравен и социален проблем поради ясно очертаната тенденция за увеличаване на тяхната честотата, липсата на национална скринингова програма и ясна стратегия за оценка на ефекта от проведеното лечение. От друга страна след въвеждането на пови хирургични стратегии, неоадювантаната лъчехимиотерапия и тоталната неоадювантна терапия се постигна значимо подобряване на честотата на органо съхраняващото лечение, локалния контрол и преживяемостта при тези пациенти. Литературните данни показват, че при стриктен подбор на пациентите, тоталната неоадювантна терапия може да осигури онкологична успеваемост съпоставима със стандартната хирургия. В този смисъл ендоскопската оценка е съществена част от диагностичния комплекс оценяващ наличието на рецидив, необходимостта от оперативна интервенция и последващото клинично наблюдение.

**4.Литературният обзор(ЛО)** е написан на 56 стр., на ясен и достъпен език с критично представяне и анализ на представените данни. Общия брой на цитираните заглавия е 113, пряко свързани с проучвания проблем. Състои се от 11 глави.

Първата и втора глава са посветени на анализ на данните свързани с епидемиологията и етиопатогенезата на ректалния карцином. Разгледани са и други основни въпроси свързани със скрининга , диагностичения алгоритъм, хирургичната стратегия, адювантаната и тоталната неоадювантна терапия, стратегии за запазване на органите както и на

алгоритмите за контрол на проведеното лечение. Т.е първа и втора глава са „базисни“ и структурират последващия анализ на информацията свързана с разглеждания проблем.

Трета глава е посветена на мястото и ролята на неоадювантната лъчехимиотерапия (нЛХТ) и тоталната неоадювантна химиотерапия (ТНХ) в лечебния алгоритъм на ректалния карцином. Разгледани са в детайли принципите и възможните варианти на цитираните методи, както и последователността на прилаганите методи, селекцията на пациентите, възможните странични ефекти. Специално място е отделено на системите за оценка на туморния отговор и регресия. Представено е мястото на двата метода в съвременния стандарт на лечение на ректалния карцином, както и бъдещите терапевтични стратегии базирани на тези методи.

Четвърта глава е посветена на методите за оценка на терапевтичния отговор. Авторът представя основните прогностични критерия използвани за оценка на резултатите от приложеното лечение – патологичен пълен отговор и хистопатологична оценка на туморната регресия. Представя и стандартизираните критерии за образна оценка на терапевтичния отговор – RECIST, PERCIST базиращи се на КТ, МР и ПЕТ критерии. Разглежда се и мястото на ендоректалната сонография в локалната образна оценка, като оценяща ефекта от приложеното лечение методика. Специално място е отделено на стандартизацията и ограниченията при оценката на терапевтичния отговор и ключовото място на мултимодалния подход в тези случаи.

Пета глава е ключова , доколкото тя представя анализ на информацията свързана с интересите на автора в дисертационния труд – място на ендоскопията в диагностичния и оценъчен етап от лечението и проследяването на резултатите след лечение на ректалния карцином. Д-р А. Трифонов развива детайлно различните етапи – начална диагноза, възможности за ендоскопско лечение на ранния карцином на ректума

(EMR, ESD и eFTR), както и трансаналните хирургически ендоскопски техники (TEM и TAMIS). Очертава мястото и времето за извършване на ендоскопията, като основен метод за оценка на терапевтичния отговор при ректален карцином. Представени са трите категории с които се класифицира ендоскопията, както и мястото на увеличителната хромоендоскопия и флуоресцентната ендоскопия като надграждащи възможности за оценка технологии. Авторът е анализирал диагностично-прогностичната връзка ендоскопия и образни изследвания – МРТ с надграждащите възможности на DWI-MRI, подчертавайки определящото значение на мултимодалния подход в оценката на тези пациенти.

Следващите глави са посветени на ограниченията пред диагностичните възможности на използваните методи за оценка на терапевтични отговор и сравнителната им ефективност.

Седма, осма и девета глави са посветени на т.н. "watch and wait" стратегия при лечението на напредналия ректален карцином. Авторът разглежда концепцията, свързаните с нея проучвания и метаанализи за да очертае мястото на този метод в общата терапевтична схема. Разглеждат се критериите за подбор на пациентите и прогностичните фактори за постигане на пълен клиничен отговор, както и прилаганите протоколи за наблюдение. Подчертава се, че те са базирани на мултимодалния подход интегриращ ендоскопия, МРТ, а напоследък и ctDNA като прогностичен критерии. Разгледани са хирургията при локален рецидив и ролята на далечните метастази като прогностичен фактор определящ преживяемостта при тези пациенти. Съпоставени са преживяемостта и качеството на живот с пациентите със стандартна оперативна техника. Анализирани са проблемите свързани със стандартизацията на подбора и проследяването на тези пациенти, както и икономическата ефективност на метода.

Последните две глави са посветени на бъдещи насоки и очаквани резултати свързани с развитието на персонализираната медицина и въвеждането на

нови образни технологии и биомаркери свързани с биологията на ректалния карцином.

**5.Целта** на научния труд е точно определена и базирана на резултатите от литературния обзор: „Да се извърши ретроспективно наблюдателно едноцентрово кохортно проучване при пациенти над 18 годишна възраст с ректален карцином, подложени на неoadювантна лъчехимиотерапия, насочено към определяне ролята на ендоскопията при оценка на отговора към проведеното лечение “.

За изпълнението и правилно са поставени 6 задачи, които обхващат всички аспекти на проблема.

**6.Материал и методи.** Научния труд се базира на ретроспективен анализ на 157-ма пациенти над 18 г., подложени на неoadювантна лъчехимиотерапия за периода 2019 – 2024 г. Проучването е определено като ретроспективно, наблюдателно, едноцентрово кохортно проучване при пациенти над 18 години с ректален карцином, лекувани с неoadювантна лъчехимиотерапия в Клиниката по лъчелечение към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна, за периода 2019–2024 г. Определени са включващи и изключващи критерии базирани на :

Стадия на заболяването - пациенти с ректален карцином в неметастатичен стадий II/III (T2-4;N0-2;M0) спрямо TNM-класификацията. Определянето на стадия на заболяването е

осъществено. чрез МРТ на малък таз, КТ с интравенозно контрастно усилване на гръден кош и абдомен и 18F-FDG ПЕТ/КТ. Ендоскопска оценка на локализацията и обхвата на тумора – съобразно дистанцията от АРЛ (три групи) и обхвата на циркумференцията (четири групи). При всички включени пациенти е изследван серумният туморен маркер СЕА, като част от рутинната клинична оценка преди започване на неоадювантната терапия и при последващото проследяване след нейното завършване.

МРТ- характеристики на тумора - чрез МРТ-T2-претеглени изображения (T2-MRI) и DWI-MRI са оценени локалните туморни характеристики.

Ендоректална ехография и ПЕТ също са включени в диагностично оценяващия алгоритъм.

След прилагане на изключващи критерии, като подходящи за целите на изследването са определени 103 души, които впоследствие са разделени в три групи спрямо ендоскопски оценки клиничен отговор.

Неоадювантна лъчехимиотерапия.

При пациентите са прилагани два стандартни режима:

- 28 фракции по 1.8Gy до обща огнищна доза 50.4Gy
- 25 фракции по 2.0 Gy до обща огнищна доза 50Gy

Химиотерапия - при всички пациентите едновременно с лъчелечението е прилагана конкомитантна химиотерапия с Сареситабине, дозировката е по протокол, 825mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, приемана перорално в дните на облъчване през целия курс на лъчелечението.

Ендоскопска биопсия и оценъчни скали - Ендоскопската оценка на терапевтичния отговор е извършвана в рамките на 6-8 седмици след края на нЛХТ. Съгласно въведената от MSKCC

ендоскопска класификация за оценка на отговора след неoadювантна терапия при ректален карцином, са обособени три групи, съответно: клиничен пълен отговор (cCR), клиничен почти пълен отговор (pCR) и клиничен непълен отговор (iCR), при спазване на съответните критерии.

МРТ оценка на пост терапевтичния туморен регрес - магнитнорезонансната оценка на туморния регрес е извършвана в рамките на 6-8 седмици след завършване на нХЛТ.

Магнитнорезонансното изследване се осъществява в деня след ендоскопското изследване. Степените на туморен отговор са дефинирани в пет групи - mrTRG1-5.

Патологоанатомична оценка на хирургичния резектат - степента на туморна инфилтрация след нХЛТ, е оценена по TNM-критериите урТ 0 – урТ4b. Определяни са и урN и степента на туморен регрес по Dworak - TRG 0-4.

Статистически методи - анализите са извършени чрез два специализирани статистически софтуера – Jamovi версия 2.6.3 и IBM SPSS Statistics версия 25. Jamovi е използван основно за описателни и сравнителни анализи,  $\chi^2$  тестове, непараметрични сравнения, корелации и графични визуализации на категориални разпределения. SPSS е използван за Kaplan–Meier анализи на преживяемостта, моделиране на времеви зависимости и създаване на графично представяне на кривите на преживяемост.

**7. Резултатите и обсъждането** са изложени на 32 стр., като резултатите са структурирани в осем подгрупи съотнесени към формулираните от автора шест задачи. Те са добре онагледени с 28 таблици и 21 фигури, което заедно с подробното им описание улеснява възприемането на представения материал. Получените данни са следствие от заложените от дисертанта изследвани вектори. Обобщените резултати показват, че :

При демографските показатели се установява лек превес на мъжете, средна възраст около 67 години и висока честота на кардиоваскуларни и метаболитни съпътстващи заболявания. Над половината от туморите са с ниска локализация в ректума, а циркуферентното обхващане е  $\geq 50\%$  при значителна част от пациентите. EMVI-позитивност и МРТ-доказана лимфна

ангажираност се наблюдават при голям дял от болните, което отразява напреднал локален стадий при диагностициране. и до известна степен се различава от пациентите в цитираните селективни клинични проучвания.

При мнозинството от пациентите се наблюдава ендоскопски непълен клиничен отговор, като честотата на ендоскопски установен пълен клиничен отговор (сCR) в е 5.8%, а на почти пълен отговор (nCR) се установява при около 10%. Патологичен пълен отговор (pCR, Dworak 4) се установява при приблизително една десета от оперираните пациенти. Повечето пациенти остават със стадий уpT2–3 и уpN0–1, показвайки, че при значителна част от болните неоадювантната терапия води до частична, но не пълна регресия на тумора. Честотата на pCR в анализирания кохорта се позиционира в долната граница на публикуваните стойности за стандартна дългокурсва неоадювантна лъчехимиотерапия, при които pCR обичайно варира между 10 и 25% в зависимост от схемата на лечение, стадийното разпределение и интервала до операция. Сходни резултати са докладвани в класическите проучвания за предоперативна лъчехимиотерапия и в част от кохортите, лекувани с конвенционални режими без ескалация на системната терапия. По-ниската честота на сCR в изследваната популация вероятно отразява по-неблагоприятния начален туморен профил (висок дял EMVI+, позитивни лимфни възли, голям циркумферентен обхват), както и факта, че данните са от рутинна практика, а не от строго стандартизиран клиничен протокол.

При анализ на прогностичните фактори за ендоскопски установен пълен клиничен отговор се очертават : по-малък максимален туморен диаметър, по-ниски изходни стойности на СЕА, както и по-рядко наличие на EMVI и застрашена мезоректална фасция при пациенти с сCR. Поради малкия брой случаи с сCR тези тенденции не достигат статистическа значимост, но очертават профил на пациент с локално ограничено заболяване и благоприятни туморни характеристики. Сравнителният анализ между групите с добър (сCR+nCR) и непълен ендоскопски установен клиничен отговор (iCR) демонстрира по-висока честота на благоприятен отговор при

дистално разположени тумори (0–6 cm) в сравнение с по-проксималните локализации, макар и при ограничен брой наблюдения.

Относно влиянието на интервала между края на неoadювантната лъчехимиотерапия и първата контролна ендоскопия върху патологичния отговор се установява медиана от 61 дни, с широк диапазон на вариация. Честотата на неблагоприятния патологичен отговор остава относително постоянна през първите 6-8 седмици след завършване на терапията.

Данните за оценка на прогностичната стойност на клинични, ендоскопски и образни показатели за постигане на патологичен пълнен отговор показват че, в многофакторния логистичен регресионен модел единствено ендоскопски установеният cCR остава независим статистически значим предиктор, асоцииран с приблизително 15-кратно увеличение на вероятността за pCR. Негативната биопсия и стойността на CEA  $\leq 5$  ng/mL показват тенденция към прогностична стойност, но без достигане на статистическа значимост, докато показателите от ПЕТ/КТ не демонстрират независима предиктивна роля.

Резултатите от настоящото изследване утвърждават ендоскопията като основен метод в оценката на отговора след неoadювантна терапия при ректален карцином. Наличието на ендоскопски cCR, дефинирано по строги морфологични критерии, се асоциира с многократно по-висока вероятност за pCR и може да служи като основа за обсъждане на органосъхраняващи стратегии. В същото време частичните отговори (nCR) и особено непълните отговори (iCR) изискват стандартно поведение – оперативно лечение или, при определени обстоятелства, ендоскопски или трансанални локални интервенции.

Асоциацията между EMVI-позитивността и непълния ендоскопски установен клиничен отговор прави тези пациенти високорискови, с ниска вероятност за истински pCR и агресивното локално поведение (радикална резекция) остава предпочитан стандарт на лечение. По аналогичен начин поголемият циркумферен туморен обхват и по-високите T-категории следва да насочат клинициста към по-консервативна

оценка на възможностите за органосъхранение, дори при привидно благоприятна ендоскопска находка.

7. Съгласен съм с формулираните от автора шест извода.

**8. Приносите** на дисертационния труд са в две групи:

- Научни – първия за България системен анализ на ендоскопски утановен клиничен отговор след неоадювантна лъчехимиотерапия при пациенти с локално авансирал карцином на ректума с анализ на резултатите от мултимодалния оценъчен подход включващ МРТ, ERUS, ПЕТ/КТ, ендоскопска биопсия, серумен СЕА и патологични показатели (ypT, ypN, Dworak).
- Научно-приложните приноси се отнасят до : практически критерии по отношение на формулиране на степените на ендоскопски отговор след проведена неоадювантна лъчехимиотерапия и критерии за селекция на пациенти с благоприятен профил за прилагане на органосъхраняващи терапевтични стратегии.

## 9. Заключение

Дисертационният труд е написан на разбираем език с точно и ясно формулирани изводи и приноси. Той отразява натрупания уникален опит на дисертанта в областта на ендоскопията и ролята и в мултимодалната стратегия за оценка на отговора след неоадювантна лъчехимиотерапия при карцином на ректума.

Всичко това, ми дава основание да предложа на членовете на почитаемото научно жури да присъдят на д-р Александър Димитров Трифонов образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Гастроентерология“.

20.01.2026 г.

София

Проф. Крѝм Капанов дмн

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