

## **СТАНОВИЩЕ**

### **НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

На д-р Александър Димитров Трифонов, на тема: „РОЛЯ НА ЕНДОСКОПИЯТА ПРИ ОЦЕНКА НА ОТГОВОРА СЛЕД НЕОАДЮВАНТНА ЛЪЧЕХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА РЕКТУМ“ за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7 „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“ по научна специалност 01.03.14. „Гастроентерология“.

Научен ръководител: Доц. д-р Александър Каменов Златаров, д.м.

От

**Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, д.м.**

Интернист и гастроентеролог, Началник на Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св.Марина“, Ръководител на УС по Гастроентерология, хепатология и хранене към Втора Катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Д-р Параскев Стоянов“ – Варна

С решение на заповед на Ректора на Медицински университет – Варна No P-109-42/16.01.2026 г. и протокол 1 от заседание на научното жури от 29.01.2026 г. съм определена да представя настоящото становище.

#### **1. Кратки биографични и професионални данни на докторанта**

Д-р Александър Трифонов е възпитаник на МУ – Варна, където се дипломира с отличие през 2019 година. След това започва работа в УМБАЛ Св.Марина гр. Варна, последователно като лекар в многопрофилно спешно отделение, в Клиника по гастроентерология и в Отделение по гастроентерология за ендоскопска диагностика /след 2025 г./. От 2020 год. е асистент към Втора Катедра по Вътрешни болести на МУ-Варна. Към тази структура Д-р Трифонов завършва докторантура в редовна форма. През 2024 г. придобива специалност „Гастроентерология“. За кратък период на обучение и специализация д-р Трифонов се оформя като компетентен лекар с широки интереси към диагностична и терапевтична ендоскопия, асоциирани с метаболитна дисфункция болести, редки заболявания на гастроинтестинален тракт и като млад учен с ежегодни участия в научни конференции у нас в чужбина.

#### **2. Актуалност на темата на дисертацията**

През последните десетилетия стандарт на поведение при неметастатичен локално напреднал ректален аденокарцином е неoadювантната лъчехимиотерапия /нЛХТ/. При нарастваща честота на карциномите на ректума, включително при пациенти в активна, млада възраст, решението за следваща стъпка от алгоритъма - хирургично лечение с ниска предна резекция или абдоминоперинеална резекция на ректума или активно наблюдение и изчакване е трудно. Затова методите за оценка на отговора на нЛХТ са с изключително важно клинично значение. След първоначалната диагностика на карцинома на ректума, пациентите се насочват повторно към гастроентерологичните

звена за рестадиране след нЛХТ чрез преглед, вкл. ректално туше, колоноскопия с биопсия и магниторезонансна оценка на посттерапевтичния туморен регрес. Нито една от посочените модалности няма самостоятелна и напълно акуратна роля в този процес. Биопсичното изследване има добре описани ограничения за доказване на локалния туморен отговор /с фалшиво негативен резултат, когато биопсията не обхваща цялата стена, т.е. да включва *muscularis propria*/. Няма утвърдени маркери за прогнозиране на биологичното поведение на карцинома. Така, клиничното решение изисква внимателно обсъждане, висока компетентност и използване на високо технологични методи и апаратура. Следователно, настоящата дисертация е актуална и необходима за научното познание и за клиничната практика.

### **3. Характеристика, обем, структура и оценка на дисертационния труд**

Дисертацията на д-р Александър Трифонов се състои от 139 страници и следва традиционната структура: въведение - 1 страница; литературен обзор – 53 страници; цел и задачи – 1 страница; клиничен материал и методи на изследването – 13 страници; резултати – 23 страници; дискусия – 7 страници; изводи, заключение и приноси по 1 страница; литературна справка от 113 източника. От цитираните източници, 5 са публикации на български колективи, голяма част от референциите са актуални, от последните 5 години. Собствените резултати и обобщаването им позволява на дисертантът да предложи алгоритъм за ръководене на поведението при напреднал ректален карцином, адаптиран и съобразен с препоръките на ESMO. Дисертацията има сравнително балансирано съдържание; написана е с ясен, правилен български език и има добър и изчерпателен стил.

В литературния обзор компетентно са изложени както основните, така и най-актуалните публикации, в съображение с темата. Прави впечатление отличното подреждане на информацията, но от друга - често липсата на съответствие с очакваната референтна литература /под номер в списъка/. Обзорът дава съвременен преглед на тревожните данни за преживяемост и смъртност на ректалния карцином, приетите правила за диагностика, стадиране и терапевтично поведение. Задълбочено е разгледан въпросът за нЛХТ в аспектите схема, лечебен отговор и проследяване. Критично е обсъдена стратегията за проследяване с активно наблюдение „WW” в различните клинични стадии на ректалния карцином, с балансиране между онкологичните и функционални резултати. Всяка основна част на обзора завършва със заключения. Ключово е обобщението, че комбинираната с ендоскопия и МРТ оценка на клиничния отговор след нЛХТ дава субоптимална информация за хистопатологичния туморен регрес, което е основание за бъдещи проучвания. В перспектива е посочено, че поведението ще бъде по-успешно и индивидуализирано чрез надеждата за нови биомаркери и алгоритми, базирани на обработка на данни от изкуствен интелект. Обзорът би спечелил от таблично представяне на данните от ретро и проспективни рандомизирани проучвания за оценка на ролята на ендоскопията и МРТ в оценка на терапевтичния отговор след инициална лъчехимиотерапия, както и от по-пълно систематизиране на всички добри публикации в областта.

Целта на дисертационния труд е насочена към ролята ендоскопското изследване при оценка и рестадиране на пациентите с карцином на ректума след нЛХТ в университетски реферативен център. За постигане на целта се формулират 6 задачи: характеристика на обхванатите в ретроспективен анализ пациенти; търсене на фактори – предиктори за пълен клиничен отговор (сCR) след нЛХТ; сравнителна оценка на дефинициите от контролната ендоскопия (в категориите сCR, nCR, iCR) с други образни методи и туморни характеристики; различия в категориите пълен, почти пълен и непълен клиничен отговор; проучване на периода между приключване на нЛХТ и проследяващата ендоскопия и последната, най-важна задача се насочва към съответствието между оценката с клинични методи и крайното хистопатологично стадиране след хирургична интервенция. Задача 3 е основателна, но с не много ясна формулировка. Разделът „Материали и методи“ успешно и в логична последователност описва дизайна на проучването и конкретните аспекти на класифициране на пациентите, според наличието на клиничен и хистопатологичен отговор на нЛХТ. За правилния подбор на кохортата са добре формулирани критерии за включване и изключване. Важен включващ критерий е наличната писмена, фотодокументация и изображения от ендоскопското изследване след лечение. Добре би било да се посочи конкретния брой пациенти, при които са налице данни от всяка една образна методика. Така например, в раздел „Резултати“ е явно, че изходен и проследяващ ендоректален ултразвук е извършен при съответно 13 и 16 пациенти. Анализ на хирургични резектати е извършен при 55 болни. Статистическите методи са приложени в съответствие със задачите на протокола.

В ретроспективно проучване д-р Трифонов анализира 103 пациенти, провели нЛХТ за инвазивен, хистологично верифициран неметастатичен карцином на ректума /T2-T4/ в Клиника по лъчелечение на УМБАЛ „Св.Марина“ за период от 5 години /от 2019 до 2024 г./. Изследването е проведено в реферативен център с традиции и с качествена и комплексната помощ при тази патология. Основната изходна характеристика на групата пациенти с ректален карцином е посочена в табличен вид в Приложение №1, накъсано в първата част на раздела „Резултати“ и с известно повторение при анализа по задача 1. Тъй като информация е събирана от болничната база данни ретроспективно, клиничните и туморни характеристики не са налични в пълнота при всички обхванати пациенти. Изложението бързо преминва към анализ на кохортата след нЛХТ, като рестадирането е показано в графичен и табличен вид по отношение на дял случаи, според съответния метод: „находка от ректално туше“; МРТ отговор в 5 групи; находка от контролен ПЕТ/КТ в 4 групи; данни от ендоректалния ултразвук в 5 категории; ендоскопска биопсия при проследяване в групите с и без малигнени клетки при морфологичното изследване. Ендоскопски оцененият клиничен отговор е класифициран като непълен при 62.1%, почти пълен при 10.7% и пълен при 5.8%. Малкият дял пациенти с пълен клиничен отговор вероятно се явява основна причина да не се дефинират със статистическа значимост фактори-предиктори за успеха на нЛХТ /по задача 2/. При около половината от третиранията с нЛХТ при контролна ендоскопска биопсия не се откриват малигнени клетки. Липсва статистически значимо съвпадение в категориите ендоскопски оценен клиничен

отговор и клиничен отговор с МРТ-установения градиент на регрес /по задача 3/. Фактор, асоцииран с непълен клиничен отговор, макар и анализиран при малка част от включените пациенти е първоначалната локализация на неопластичния процес, защото нито един болен с карцином в среден и висок ректум не постига добър клиничен отговор /по задача 4/. Времевият интервал до първа контролна ендоскопия не показва асоциираност със степента на хистопатологичен отговор /по задача 5/. В последния си етап протокола анализира важни показатели от рестадиращите изследвания, като наличието на ендоскопски данни за пълен отговор (сCR), липсата на туморни клетки от контролната биопсия, нормално ниво на туморния маркер СЕА и липсата на активност от ПЕТ/КТ за прогнозиране наличието на хистопатологичен пълен отговор (pCR), съответно TRG 4 (по Dworak). Така, наличието на ендоскопски сCR е с ниска чувствителност, но оптимална специфичност за прогнозиране на pCR, общо с диагностична точност 91.3% при ниво на статистическа значимост 0.052. Собствените резултати са илюстрирани чрез 21 фигури и 28 таблици. Дискусията обобщава, без да повтаря ненужно данните, посочени в раздел „Резултати“. Изложението критично показва добрите и лимитиращи страни на проучването. Дисертантът компетентно анализира и съпоставя получените резултати с данните от публикуваната литература в ясен и приятен за усвояване формат. Би трябвало, обаче становищата да са подкрепени с цитат от референтната справка, посочена по-нататък. Така, Д-р Трифонов извършва един полезен анализ, макар и по ретроспективни данни, но стойностен в интелигентното му и честно представяне.

Логично следствие на посочените резултати и дискусия са шест ясно формулирани и информативни изводи. Потвърждавам, че изводите са подкрепени от проведеното проучване. Дисертационният труд на д-р Александър Трифонов има безспорни приноси, като първи системен анализ на ендоскопския отговор след нХЛТ в нашата страна и комплексна оценка на предимствата и недостатъците на методите за рестадиране на пациентите с ректален карцином от реалната клинична практика.

Във връзка с дисертационния труд Д-р Александър Трифонов предлага един публикуван пълнотекстов обзор по темата.

#### **Оценка на приносите на дисертационния труд**

Приемам напълно посочените заключения и приноси на дисертационния труд. Значимостта на разработката се подкрепя от компетентния анализ, в съчетание с интелигентност и познания на дисертанта в областта на заболяванията на ГИТ.

#### **Критични бележки**

Липсват основания за важни критични бележки. Бих искала да препоръчам разширяване на публикационната активност на д-р Трифонов, на база на резултатите, описани в настоящото проучване.

#### **4. Заключение**

Дисертационният труд на д-р Александър Димитров Трифонов на тема: „Роля на ендоскопията при оценка на отговора след неoadювантна лъчехимиотерапия при

карцином на ректума“ представя резултати и заключения с оригинален принос в науката и отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че д-р Александър Трифонов притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване на базата на задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Гастроентерология“.

Във връзка с това давам своята положителна оценка на работата на д-р Трифонов и предлагам на Научното жури да присъди на д-р Александър Димитров Трифонов образователна и научна степен „доктор“.

Дата: 12 март 2026 година

Варна

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

/Доц. Д-р Ирина Иванова, дм/

Доц. Д-р Ирина Иванова Иванова, дм  
вътрешни болести и гастроентерология  
УИН 0400001199