

## РЕЦЕНЗИЯ

*От доц. д-р Павел Бочев, дм*

*Доцент към катедра Образна диагностика и лъчелечение към МУ-Варна*

**На дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“  
от д-р Д-Р ГЕОРГИ НИКОЛАЕВ ВЪЛЧЕВ,**

**на тема**

**КЛАСИФИКАЦИЯ И ПОДБОР НА ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ ПРИ  
НЕВРОБЛАСТОМ**

**Биографични данни:** Д-р Георги Николаев Вълчев е роден през 1987г във Варна. Завършва първа езикова гимназия – Варна с първи език – английски. През 2012 г се дипломира като магистър по медицина в МУ-Варна. От 2012г работи в клиниката по образна диагностика на МБАЛ Света Марина, в момента на актуална длъжност – лекар асистент- специализант. Асистент към катедрата по Образна диагностика и лъчелечение на МУ-Варна и УНС „Рентгенов лаборант“ към Медицински колеж – Варна. Проведена специализация в АКН Wien, Виена, Австрия. Участва активно в проекти на МУ-Варна. Отлично владеене на английски и немски език (С2). Има специфична експертиза в работа с графични софтуерни програми и обработка на образи.

**Актуалност на темата на дисертация труд:** Невробластомът е най-честия екстракраниален солиден тумор при деца, с особено агресивно поведение лоша прогноза. Независимо от неблагоприятната статистика , обаче , заболяването представлява особен интерес като нозологична единица, предвид много разнообразното си клинично поведение, наличието, на макар и по-редки ремисии, включително пълни ремисии дори при метастатична болест и още порядката, но възможна редиференциация. В този смисъл детайлизирането на познанието за НБ и търсенето на нови методи, техники и протоколи за оптимизация на диагностиката изглежда почти толкова важна, колкото и подбора на провежданото лечение, основно с цел стратифициране на индивидуалния риск и персонализиране, до колкото е възможно с текущите терапевтични възможности, на лечебния подход. Прогнозата при НБ е многофакторно обусловена и определянето и, както и самото стадиране при пациентите е значително различно от стандартното TNM стадиране при солидни тумори при възрастни, като в този си вид е по правило непознато за общопрофилните лекари и голямата маса от специалистите. Адекватния мениджмънт на пациентите с невробластом в практически план изисква свърх специализация в рамките мултидисциплинарно взаимодействие и детайлизирани познания за заболяването, надхвърлящи значително ограничителните рамки на една или друга специалност. На база гореизложеното считам темата на дисертациония труд на д-р Георги Вълчев за актуална (а не „модерна“) и позволяваща актуализиране и детайлизиране на познанието при НБ, в контекста на все още много неблагоприятната прогноза на заболяването, независимо от натрупаната голяма маса от генетични, биологични и клинични данни, които осветляват немалка част от неизвестните при това заболяване.



**Структура на дисертационния труд:** Дисертационният труд на д-в Вълчев е поместен в 207 страници, от които 2стр. Въведение, 72 страници – литературен обзор, 1стр – изводи от литературния обзор, 1 стр- цел и задачи, 10 стр. Материали и методи, 82 стр. Резултати, 5 стр. Практически приложения-примерни протоколи и диагностичен чеклист, 6 стр обсъждане, 1 стр Изводи, 1стр Приноси. Дисертационният труд е подкрепен с 339 референции, от които една от български източник (реалните цитирания от български автори са повече, позоваването на референция 1 е неправилно). Дисертационния труд е илюстриран с 87 фигури и 61 таблици.

Дисертационният труд има класическа структура, отговаряща на изискванията по чл.41 и чл.42(1), (2) от ПРАС на МУ-Варна, като е с ретроспективен характер и представя обобщени данни от един център за период от 17 години. При преглед на тематиката и обема пациенти, включени в извадката е ясно, че не е възможна селекция на хомогенна група пациенти, като част от формулираните хипотези са решени с известно допускане и вариации на статистическата грешка, което предполага известна несигурност, специално на анализите, базирани на извадки с ниска честота на тестваното събитие/събития. Въпреки тези методологични несъвършенства и ограничение на статистическата тежест на данните, дисертационния труд има систематичен и завършен вид.

#### **Анализ по раздели на дисертационния труд:**

**Литературен обзор:** Литературния обзор е обширен (общо 72 страници), с отлична структура. Входящата част на обзора – историческите бележки, демонстрират колко бавно, трудно и неедноетапно се е трупало познанието при тази много специфична нозологична единица. Похвално е, че освен базисната референция, по която е водена тази част от обзора, са цитирани и част от оригиналните публикации (достъпни on-line). Епидемиологията е представена с актуални данни от 2017г (2016г за ЕУ) и разглежда като честотата, така и някои особености в демографските характеристики, както и данните за преживяемостта. Обсъдени са и литературните данни за предполагаеми рискови и протективни фактори за развитие на невробластом. Особен обширно – на цели 12 страници е обсъдена геномиката на невробластома, като са разгледани както валидирането генетични маркери, така и по-рядко използвани тестове и направо екзотични и категорично невалидирани генетични маркери. Считаю, че тази част на обзора е прекалено раздута със свърхспециализирани данни (разбира се в контекста и на евентуални таргети за бъдещо лечение), нямащи съществен принос конкретно към настоящата работа. В обзора е обърнато внимание на биологичното поведение на тумора и неговите специфики, правещи го уникална нозологична единица. Специално тази част е можело да бъде подсилена и подкрепена с данни от предходната глава за генетични/геномни маркери, свързани с конкретния тип поведение на тумора, а не въпросните маркери да се концентрират самоцелно като такива в откровено плашеща кохорта от мутации, делеции и дупликации. В обзорната част за морфологията на невробластома е обърнато изрично внимание на интракраниалния невробластом и естезионевробластома, като хистологични диагнози, имащи само омонимно сходство с невробластома. Представената описателно INPC- системата по Шимада би изглеждала по-добре в табличен вид. Обърнато е внимание на хистопатологичното съдържание на калцификати и наличието на некрози, което има отношение и към образната диагностика.



Клинична картина е описана в общ план, като са цитирани и няколко „специфични“ синдроми, извлечени като данни предимно от обзорни статии. В интерес на истината цитираното „накуцване“ като част от синдром на Hutchinson, не фигурира в оригиналното описание на Robert Hutchinson от 1907г, който описва поредица от случаи със „саркома на надбъбречната жлеза“ с метастази в черепни кости и предимно очна симптоматика. В този смисъл препоръчвам поименните упоменавания да бъдат цитирани с оригиналната им референция, а не екстраполирани от по-късни обзори. Обстойно е разгледано приложението на серумните туморни маркери при НБ, като представянето е маркер по маркер, в подробности. Персонално бих предпочел клинично релевантен тип представяне по индикации (скрининг, стадиране, прогноза, мониториране), каквито в интерес на истината са визирани в самия текст и са налични като информация от обзора, но се изисква насочен прочит на цялата подглава. Подглавата за генетични маркери частично приповтаря фактологията от главата за Генетика на НБ. Подробно са разгледани системите за стадиране и стратификация на риска -INSS и INRSSH. В тази част на обзора са представени и т.нар. образно дефинирани рискови фактори (IDRF), които са обект и на по-нататъшната работа на дисертанта и са логически свързани с глава 1.9 от обзора – определяне на прогнозата, в която прогностичните фактори и схемите за определяне на риска са представени вече в значително по лесен за осмисляне табличен вид и са подкрепени със съответните литературни данни. В глава 1,10. Е обърнато насочено внимание на оразните методи за диагностика (много подробно, на общо 27 страници, резонно и нужно предвид тематиката на дисертационния труд).Разгледани са както отделните образни изследвания и специфичните образни характеристики на НБ, така и техните предимства и недостатъци и субординация при оценка на различни топографски области. Изрично внимание е обърнато на диференциалната диагноза с други тумори. Главата е богато илюстрирана, като обаче липсва насочване към конкретна фигура в самия текст и самите фигури остават „висящи“ в текста. Глава 1,11 е особено ценна, тъй като вече представя чисто практически аспекти в образното описание на НБ и би могла да бъде ползвана и като самостоятелно четиво, за целите на рутинната практика. Изрично е описан начина на измерване и определяне/деклариране на терапевтичния отговор. Образните рискови фактори са разгледани и в пропедевтичен и в практически аспект, като са представени и собствени редки случаи, вплетени в обзора, което придава експертно звучене на литературния обзор в тази му част. Детайлно са разгледани типичните зони на метастазирание и характерните им и нехарактерни образни прояви. Сепарирано са разгледани и нуклеарно-медицинските методи, като за базова референция тук е използвана глава от ръководство, неправилно цитирана, както тук, така и в целия текст като „Йонков и съавт.2015“. Въпросния документ е мултидисциплинарно ръководство и цитиранията от него следва да са като глава от книга/ръководство със съответен автор и тема, а не по името на попадналия като първи автор по азбучен ред. Извън последната забележка, следва да отчетем, че независимо от използване на базов обзор от недалечната 2015г дисертанта е добавил нова, актуална информация от последните три години, с което фактологически е обогатил иначе сходния с референцията текст.

**Изводи от литературния обзор:** На база обширния литературен обзор, с аналитично представения специализиран подраздел за ролята на образната диагностика и известните IDFR дисертанта представя четири извода от



литературния обзор, релевантни към темата на дисертационния труд. Изводите на практика касаят не толкова рисковите фактори, които са ясно дефинирани и общоприложими като предоперативен класификатор, колкото наличните неясноти относно честотата на самите фактори както и тяхното конкретно влияние или връзка с по-общии показатели, като преживяемост на пациентите. Като важни и релевантни считам изводи 1 и 4, които сами по себе си могат да са мотивация и основа за структуриране на дисертационен труд.

**Цел на проучването** е „да се класифицират образно дефинираните рискови фактори при невробластом“, да се оцени тяхната честота и влиянието им върху преживяемостта, като елегантно (в рамките на формулировката на самата цел) е определена и очакваната практическа полза от това.

**Задачи:** Дисертанта поставя общо пет задачи, с различна степен на трудност и клинична релевантност. Задача 1 е провизорно с чисто информативен характер. Основната тежест на дисертационния труд се пада на задачи 2 и 3, които с характер на допускане на хипотеза и подлежат на статистически анализ. Задачи 4 и 5 имат практическа насоченост и позволяват генериране на алгоритми и конкретни практически препоръки. В дисертационния труд са използвани множество методи за статистически анализ, представени в пропедевтичен вид в текста.

**Резултати:** База на дисертационния труд на д-р Вълчев са общо 42 пациенти с Невробластом, от един център, събирани за период от 17 години, оценени ретроспективно. Тъй като се касае за рядка диагноза и периода на събиране на данните е голям и не е отчетено провежданото лечение (което предполагаемо е и различно за такъв период от време, е ясно, че статистическата тежест на резултатите не може да се приеме за абсолютно категорична, но така или иначе броя пациенти позволява дефиниране на изводи, поне в частите където са сравняване по обемни групи. Отново поради рядкостта на диагнозата, също е ясно, че не е възможно селектиране и обработка на хомогенни групи (което е проблем и в световната литература), което не омаловажава резултатите, които са в посока, не дотам зависима от терапевтичното поведение и които на практика са екстраполация на конкретни данни, в рамките на общия мениджмънт на пациента. Материалът, върху който е работено и представен в таблица 9 от дисертационния труд, която е и базова таблица за последващия анализ и включва основни детерминанти като INSS/INRGSS, IDRF, както и крайните точки за оценка – EFS и OS. Смъртността/преживяемостта е представена като бинарен параметър за целите на последващата статистическа обработка. Не е ясно дефинирано какви параметри се считат като events за определяне на EVS. Резултатите по задача 1 са представени в табличен вид, като е видно, че най-честия IDRF е ангажирането на бъбречния педикул, като много уместно в текста е посочена и предполагаема причина – наличието на занижени критерии за ангажиране, спрямо други васкуларни структури. Като втори по честота фактор е отчетено наличието на интраспинално разпространение на тумора. И при двата фактора смъртността е 50% и над 50%. Останалите IDRF са представени с до три включвания и са повече с информативен характер, без възможност за еднопосочна оценка. Интересен момент представлява анализа на не-IDRF състояния, където като най-честа съпътстваща находка е отчетено наличието на плеврален излив, допълнително анализирано като негативен прогностичен фактор в последващите глави на работата.



Работата по задача 2 е най-мащабна и с представляващи особен интерес резултати, като обработката на данните тук е на база логистичен регресионен анализ, дисперсионен анализ и тест на Стюдънт. С най-голяма тежест е логистичният регресионен анализ, който е възможен само при IDRF – ангажиране на бъбречния педикул и допълнително състояние – плеврален излив. И при двата фактора е налице статистически значима зависимост между наличието на съответния фактор и преживяемостта (бинарен изход-жив/починал), т.е и при наличието на IDFR ангажиране на бъбречен педикул или наличие на допълнително състояние – плеврален излив е по вероятно пациента да не оцелее.

Останалите фактори са представени при малък брой пациенти, което не позволява регресионен анализ и налага използване на дисперсионен анализ вече като взаимовръзка с EFS/OS. В анализа е определена връзката между наличието и броя на рисковите фактори и EFS и общата преживяемост. С известно допускане ( $p=0.08$ ) е предположено, че по-големия брой рискови фактори е свързан с по кратък EFS, като допускането е и на база сходни резултати на други автори. Проведен е дисперсионен анализ фактор по фактор, като обаче резултатите са разнопосочни, на места противоречиви и противоречащи на тези от регресионния анализ и като цяло ги считам най-малкото подлежащи на допълнително верифицирани. Базовите данни са анализирани и с t-test на Стюдънт, като резултатите показват статистически значима връзка между наличието на почти всички фактори и бинарно представения изход – преживял/непреживял. Сравнените извадки обаче са на база единични събития, което прави анализа съмнителен като достоверност. Куриозно именно най-често диагностицираният фактор – ангажиране на бъбречен педикул не показва сигнификантна връзка с изхода, което също противоречи на резултатите от логистичния регресионен анализ.

В глава 3 на резултатите е разгледана връзката между наличието или отсъствието на IDFR и общата преживяемост (OS). Видно е, че OS и EFS за цялата извадка са ниски, което разбира се е очаквано. Като вече статистически по-достоверно може да се отбележи констатацията, че EFS е по-дълъг при пациентите без IDFR, сравнено с тези с един IDRF. Същото е онагледено и доказано и за общата преживяемост. Останалите проведени анализи в тази глава считам ненадеждни, предвид малкия брой пациенти и високите нива на допускания и статистическа грешка, както и на места правилно отбелязаните като „нелогични“ крайни констатации.

Вече извън аналитичната част на резултатите дисертанта представя примерни протоколи за провеждане на КТ и ЯМР при деза с невробластом, както и особено подробен, полезен и бих препоръчал – задължителен чек лист за описание на образните данни и базираните на тях параметри от стадирането на пациента. Би било особено полезно (извън контекста и рамката на дисертационния труд) същият да се допълни и с резултати от клинични данни и MIBG скениране (със схема за точкуване по SIOPEN) и да съпътства досието на пациента.

Получените от дисертационния труд резултати са дискутирани в обсъждането в премерен обем и с корелиране с литературните данни. Дискутирани са резултатите от задача едно- най-често идентифицирания IDFR е ангажирането на бъбречния педикул, втори по честота е интраспиналното разпространение и трети – симултанно ангажиране на целиачен ствол и мезентериална вена в комбинация с ангажиране на аорта/вена кава. Кат втора съществена



констатация от тази задача се явява и определянето на допълнително състояние – плеврален излив като често срещано състояние. И двата показателя са оценени с логистичен регресионен анализ и убедително е показано прогностичното им значение за непреживяване на пациента, като са обсъдени и приликите и разлики с подобни констатации от други автори и е потърсено логично обяснение, вече извън контекста на формалната статистика. Обсъдени са в по-конспективен план и останалите резултати от дисперсионния анализ и t-теста на Стюдънт (които аз лично преценявам като ненадеждни на база малкия брой пациенти), като е демонстрирана и наличната хетерогенност в литературните резултати, т.е. за съжаление и настоящото проучване не доказва надеждно тезите, визирани в глава 2, но би представлявало допълнителна база данни за един по-обширен метаанализ. Като цяло, считам че обсъждането и методологичните несъвършенства на проучването можеха да бъдат значително по-обширни, тъй като пълния текст на дисертационния труд би се ползвал от много специализирана аудитория, която би имала полза от по-задълбочен анализ.

Изводи: Установени са най-честите образно дефинирани рискови фактори – засягане на бъбречния педикул, интраспиналното ангажиране и обхващането на магистрални абдоминални съдове и големите мезентериални клонове. Най – често срещания IDFR и допълнителното състояние – плеврален излив са асоциирани с по-лоша прогноза. Всеки IDFR и допълнително състояние поотделно влияе върху преживяемостта. Съществува разлика в преживяемостта при пациенти със и без рискови фактори, с поне един рисков фактор и с повече от един рисков фактор. Наличието на IDRFR влошава преживяемостта. С най-неблагоприятна прогноза са пациентите с най-голям брой образно дефинирани рискови фактори.

Изводите са с констативен и аналитичен характер и са базирани изцяло на получените данни, представени в резултатите.

**Приносите на дисертационния труд** са с научно-приложен или изцяло практически характер:

1. За първи път в България се извършва изследване, базирано на образнодиагностичните характеристики на НБЛ.
2. За първи път се извършва разбор на образно дефинираните рискови фактори при невробластом по честота на поява – идентифицирани са най-честите фактори в изследваната извадка.
3. За първи път в България се извършва изследване, търсещо влияние на индивидуални образно дефинирани рискови фактори върху преживяемостта.
4. За първи път в България се извършва изследване, анализиращо влиянието на броя образно дефинирани рискови фактори върху преживяемостта.
5. Изработени са примерни протоколи за изобразяване при НБЛ с КТ и МРТ.
6. Изработен е примерен чек лист в помощ на образната диагностика.

Дисертанта представя общо три публикации по темата и две участия в конгреси, които дублират две от публикациите. Дисертанта представя и автореферат от общо 74 страници, който в достатъчен обем представя резултатите от дисертационния труд.

**Заключение:** *Предоставения ми за рецензия дисертационен труд третира рядка патология с тежка прогноза и комплициран цялостен мениджмънт на пациентите, с все още налични множество неясноти дори на ниво*

стадиране и определяне рисковия профил на пациентите, в която тема образната диагностика има емпирично водеща роля, но без детайлизиране на спецификите на тази роля и връзката и с по-обща параметри като време до прогресия и обща преживяемост. В този смисъл темата е актуална и подлежаща на допълнително проучване. Поставените задачи са изпълнени в обема до който позволява лимитирания брой на пациентите (отново поради ниската честота на заболяването). Изводите са логични и с научно-практически и практически характер. Генерирани са примерни протоколи и диагностичен чеклист, които са с практическа стойност. Прави впечатление на места прекаления уклон към статистическа обработка дори на миниатюрни извадки от по двама –трима пациенти, като статистическия анализ изцяло доминира в глава Резултати, а в същото време клиничния анализ и интерпретация на резултатите е по-слабо застъпен. Независимо от споделените забележки, считам, че дисертантът е демонстрирал, че работи добре с научна информация и данни, умее да структурира научна теза и да я подкрепи с доказателства, и не на последно място, че проявява необходимата смелост и отговорност да работи с малко познат и тежък контингент пациенти, за който се изисква свръхспециализация на познанията и много специфични компетенции.

**На база гореизложеното давам ПОЗИТИВНА оценка за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Георги Николаев Вълчев.**

10.04.2018

Доц.д-р Павел Бочев, дм

