

# РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Александър Петров Червеняков, дм, дмн,  
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД - София

**Относно:** дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, професионално направление *МЕДИЦИНА*, научна специалност *ГРЪДНА ХИРУРГИЯ*

**Автор:** Д-р Тодор Юриев Джендов

на тема: „**Мултимодален подход при лечението на езофагеалния карцином. Прогностични и предиктивни маркери**“

**Научен ръководител:** доц. д-р Стоян Сопотенски, дм

**Основание:** Участие в състав на научно жури по чл.10 от Правилника за развитието на академичния състав в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ ЕАД, съгласно Заповед № РД-26-1322 /30.05.2022 г. от заседание на Научния съвет.

## **1. Информация за дисертанта**

Дисертантът се е обучавал по свободна докторска програма към Секция и Клиника по хирургия на УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ по научна специалност ГРЪДНА ХИРУРГИЯ . Обучението е осъществено в свободна форма.

Представеният комплект материали са в съответствие с изискванията на Научния съвет на УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд.

Докторантът е приложил 12 публикации (в български издания), 7 научни съобщения в национални и 7 в международни форуми, 11 от които пряко свързани с темата на дисертационния труд.

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

Д-р Тодор Джендов завършва медицинското си образование през 2007г. в МУ-София и магистратура по Здравен мениджмънт през 2010 г. Специализира Гръдна хирургия в Болница Токуда и УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов. Специализира Обща хирургия в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ и в Университетска болница, Линшьопинг, Швеция. Придобива специалност по Гръдна хирургия през юни 2014 г, и по Обща хирургия през януари 2018 г. От 2014 г. работи като асистент и е докторант към Първа Хирургична Клиника на УМБАЛСМ ”Н. И. Пирогов“. От 05/2016 година е лекар специалист в Университетска болница, Линшьопинг, Швеция, където работи и по настоящем. Завършва над 15 курса и специализации по лапароскопска хирургия и миниинвазивна хирургия с основна тема “Хирургия на хранопровода и стомаха”, “Хирургия на белите дробове” и “Травма и хирургични усложнения” и др., последователно в България, Словения, Полша, Швеция, Белгия и САЩ. Преминава индивидуално обучение по темата. Владее три езика.

## **3. Актуалност на темата**

Карциномът на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка остава сериозно предизвикателство пред съвременната медицина. Прецизната диагноза, стадиране и хистологична верификация подобряват прогнозата на заболяването, но все още резултатите от лечението му остават неудовлетворителни. За 50 години осем пъти е променяна ТНМ

класификацията на рака на хранопровода, като включително и последната на UICC/AJCC, поради неудовлетворителни критерии, Въпреки въведения мултимодален подход с неоадювантно, хирургично, химио и лъчелечение, пет годишната преживяемост остава под 50%. Критериите за стадиране и терапевтичните алгоритми за рака на хранопровода търпят бързо развитие в последното десетилетие, но лечебните резултати нямат съществен прогрес. Освен приетото стадиране се търсят обективни критерии определящи прогнозата и метода на лечение. Редица автори търсят да определят диагностични маркери за прецизен терапевтичен подход и по-добри резултати. Това показва актуалността и навременната разработка на темата.

#### **4. Обща характеристика на представения дисертационен труд**

*Структура, обем; цел; задачи; обект; предмет; основна теза; използвана научна литература.*

Дисертационният труд е написан на 146 стандартни машинописни страници разпределени по следния ред:

- I. Съдържание, съкращения и въведение – до 8 страница
  - II. Литературен обзор – 38 страници
  - III. Цели и задачи – 1 страница
  - IV. Материали и методи – 13 страници
  - V. Резултати – 22 страници
  - VI. Обсъждане – 18 страници
  - VII. Заключение – 2 страници
  - VIII. Изводи – 1 страница
  - IX. Публикации – 1 страница
- Приложения – 14 страници  
Библиография - 23 страници

Дисертационната тема е онагледена с 33 фигури и 14 таблици.



Литературният обзор е разделен на седем основни параграфа и отразява проблема многостранно и цялостно. Обхваща епидемиологията, етиологията и патогенезата, КК, хистологично и ТНМ стадиране на рака на хранопровода. Настоящите тенденции в Мултидисциплинарния подход за лечение на езофагеалния карцином са разгледани изчерпателно в 7 подраздела с приетите диагностично-лечебни алгоритми. Съвременните данни за определящите прогностични фактори при заболяването след хирургично лечение са представени с най-актуалните научни данни, от демографски, данни до вирусни инфекции и генетично обуславяне на заболяването. Цитирани са 301 съвременни публикации.

### **Методика на изследването**

Целта е поставена ясно и конкретно. Задачите са точно формулирани и достатъчни за постигане на поставената цел. Докторанта постига адекватен отговор на задачите, които си е поставил в дисертационния труд.

Дисертационният труд обхваща период от 8 години: от 2010 до 2018 г. в Първа Хирургична Клиника на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” 117 болни и Университетска болница, Линшьопинг, Швеция 115 болни. Те са оперирани радикално и е извършен амбиспективен анализ на посочените пациенти. Посочени са приложените оперативни методи в двете болници и методологията на проведения генетичен анализ и за изследване на HPV. Пациентите са проследени до месец април 2022. В анализа общата преживяемост се определя от датата на операцията до датата на смъртта,

Получените данни са обработени със статистически пакет IBM SPSS Statistics 28.0.0.0, с ниво на значимост  $p < 0,05$ . посредством дескриптивен анализ и са анализирани демографските характеристики. Общата преживяемост е анализирана посредством Каплан-Майер метод, а log-rank тест се използва за оценка на разликата между отделните групи.

Мултивариационен анализ е извършен с Cox регресионен метод, калкулирайки Hazard ratio с 95% доверителен интервал (95% CI).

В глава Резултати е извършено сравнително проучване на двете кохорти (Швеция и България). Представени са статистически обработените данни и получените зависимости. В Таблица 6 са показани получените в двете кохорти данни от Hazard ratio за преживяемост при 95% Confidence interval от Cox регресионен анализ. Представени в Kaplan-Meier крива на преживяемост по пол, възраст, коморбидитет, T стадий, N стадий и обем на резекцията (R).

В отделни раздели са представени резултатите от генетичното изследване на 20 пациенти и HPV анализа.

Обсъждането е представено на 19 страници и следва последователността от анализа на литературните данни и данните от получените резултати.

Отчитат се основните фактори, които повлияват на преживяемостта и резултатите от лечението на пациентите с АК и ПКК в двете кохорти. Статистически значими се оказват демографските показатели, хистологичния резултат и коморбидитета. Др Тодор Джендов установява зависимост от T стадия, размера и дължината на тумора и N стадия за прогнозиране на резултатите. Установява прогностичното значение на дължината на тумора и препоръчва да бъде отчетена при стадирането. От съществено значение се проявява радикалността на резекцията, лимфната дисекция и обема на оперативната интервенция. Отново верифицира статистически прогностичното значение на нодалното отношение (lymph node ratio). Предимството на неoadювантната терапия (проведена предимно в Шведската кохорта) е явно статистически значимо за по добра преживяемост на пациентите и е обект на проучване в няколко мащабни международни изследвания. Авторът обсъжда и други фактори с предполагаемо прогностично значение, но без да установи статистически значими зависимости.

На края на обсъждането е предложен изключително ценен терапевтичен алгоритъм, отделно за АК и ПКК.

Заклучението обобщава данните от проучването.

Изводите са 7, правилно формулирани и отговарят на поставените задачи, като очертават напълно изпълнението на целта на дисертационния труд.

### **Приемам за приноси:**

1. Направено е амбиспективно клинично - епидемиологично проучване в два центъра по езофагеална хирургия в две европейски страни на оперираните пациенти с карцином на хранопровода и са представени данни за честотата, клинично - хистологичните характеристики .

2. Извършен е анализ на съвременните методи на лечение на езофагеалния карцином по стадии.

3. Обсъдени са методи за лечение при ранните стадии на тумора и при пациенти, които не са кандидати за хирургична резекция.

4. Потвърдена е статистически ролята на периперативната онкологична терапия в комплексното лечение на този вид карцином.

5. Изведени са статистически значими прогностични показатели по отношение преживяемостта.

6. Разработен е терапевтичен алгоритъм, съобразен с хистологичния вид и стадия на тумора.

7. Създадена е ДНК банка за тумори на хранопровода, която се съхранява в Центъра по молекулярна медицина и може да се използва за бъдещи проучвания.

Авторефератът отговаря на изискванията за докторски труд и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Представеният дисертационен труд е уникален с проведеното сравнително проучване на резултатите в две големи европейски клиники в Линшьопинг, Швеция и УМБАЛСМ “Н.И.Пирогов”, България. Определено доказва прогностичното значение на редица фактори при рака на хранопровода. Предлага алгоритъм за успешно лечение на пациентите.

Дисертационният труд „Мултимодален подход при лечението на езофагеалния карцином. Прогностични и предиктивни маркери“ на д-р Тодор Джендов покрива напълно критериите за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на УМБАЛСМ “Н.И.Пирогов”. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на УМБАЛСМ “Н.И.Пирогов”.

Това ми дава основание да дам положителен вот и да препоръчам на почитаемите членове на научното жури да присъди на д-р Тодор Джендов образователната и научна степен „Доктор”.

27.07.2022 г.  
.....

Рецензент:.



Проф. Д-р Александър Червеняков д.м.н.