

СТАНОВИЩЕ

от

доцент д-р Теодор Димитров Атанасов, д.м. УМБАЛ "Софиямед"

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление *МЕДИЦИНА*

Автор: д-р Тодор Юриев Джендов

Тема: "Мултимодален подход при лечението на езофагеалния карцином. Прогностични и предиктивни маркери."

Научен ръководител: доцент д-р Стоян Сопотенски, д.м., УМБАЛСМ "Н.И.ПИРОГОВ",
София

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с чл. 4, ал.2 от Закона за развитие на академичния състав в Република България и на чл.10 от Правилника за развитието на академичния състав в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ ЕАД, съгласно протокол № НС-01/02.04.2015г. от заседание на Научния съвет.

Докторантът е приложил 3 публикации в български списания и сборници.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Тодор Юриев Джендов е роден на 18.10.1982 година. Завършил е медицинското си образование през 2007 г в МУ София. Работил е в отделение по гръдна хирургия, болница Токуда гр. София от 2008 до 2010 година. Работи в УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов" от 2010 до 2016 г. През 2014 г. придобива специалност по "Гръдна хирургия". През периода 2014г. започва специализация по обща хирургия, която завършва успешно през 2017г. Магистър по здравен мениджмънт от 2010г. От 2016 г. до момента работи в клиника по хирургия, университетска болница Линшьопинг, Швеция. Владее три езика. Участник е в над 30 конгреса и конференции в страната и чужбина. Преминал е курсове по мини-инвазивна хирургия у нас, в Швеция и Словения, както и по спешна медицина в Швеция и САЩ. Член е на БЛС, ШХД, ESTS, EACTS, EAES .

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Карциномът на хранопровода е един от най - агресивните висцерални тумори. Симптомите се изявяват късно, обичайно в напредналите стадии на болестта, изискващи агресивно поведение, като лечението не винаги е успешно. В западния свят доминиращ е аденокарцинома, чиято честота се е увеличила четирикратно през последните десетилетия. В изтока преобладава плоскоклетъчния хистологичен вариант. Хирургичната резекция на тумора с лимфна дисекция все още е основен метод за лечение на тези тумори. Мултимодалния под-

ход подобрява преживяемостта и се препоръчва при всички пациенти, но даже и в тези случаи 5г. преживяемост не надвишава 46%.

Разнообразните алгоритми на лечение, основно в областта на онкологията в различните части на света, водят до различни резултати по отношение на преживяемостта. Разликите в преживяемостта между пациенти с еднакъв хистологичен вариант и локализация на тумора и намиращи се в еднакъв клиничен стадий налагат търсенето на допълнителни прогностични маркери, които да помогнат за идентифицирането на пациентите с висок риск за развитие на рецидив или метастази. Тези пациенти биха били кандидати за по - агресивни терапевтични протоколи, целящи постигане на ремисия и удължаване на преживяемостта.

Всички изброени фактори обуславят актуалността на темата – мултимодален подход при лечението и анализ на прогностични предиктивни маркери.

4. Познаване на проблема

Представеният литературен обзор е на 37 страници и обхваща проблемите по епидемиологични особености, етиология, класификациите, особеностите на развитието, диагностика и мултимодалното лечение на езофагеалния карцином. Той е аналитичен и представя съвременните разбирания за поведението при това заболяване. Разгледани са проблемите в комплексното лечение на пациентите. Детайлно са анализирани описаните в литературата прогностични фактори при пациенти с езофагеален карцином след куративна резекция на хранопровода.

5. Методика на изследването

Поставена цел е ясна, конкретна и е логично следствие на заглавието на темата. Задачите са шест и са формулирани в съответствие с поставената цел.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният за рецензия дисертационен труд е написан на 146 машинописни страници и е структуриран по следния начин:

1. Въведение – 2 страници
2. Литературен обзор – 37 страници
3. Цел и задачи – 1 страница
4. Клиничен материал – 2 страници
5. Материали и методи – 14 страници
6. Резултати – 23 страници
7. Обсъждане – 19 страници
8. Заключение – 2 страници
9. Изводи – 1 страница
10. Научни трудове, свързани с дисертацията – 1 страница
11. Приложения – статистически таблици – 15 страници
12. Книгопис – 22 страници

Дисертационната тема е онагледена с 13 таблици и 33 фигури.

Представеният дисертационен труд обхваща две групи пациенти и два времеви периода.

Първата група включва 117 пациенти, оперирани за карцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка в Първа хирургична клиника на УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“, София, България в периода 2013 - 2015 година. При тези пациенти е направен проспективен анализ. Използваните оперативни техники са **Sweet-Garlock** (лява трансторакална трансдиафрагмална езофагектомия), **Orringer** (конвенционална трансхиатална езофагектомия), Трансхиатална езофагектомия, **Ivor-Lewis** и **McKeown**. При група от 20 пациенти е извършен и генетичен анализ и е извършено изследване за HPV, а от всички пациенти са събрани туморни и кръвни проби.

Втората група се състои от 115 пациенти, оперирани в периода 2010 - 2017 година в Клиниката по хирургия на Университетската болница в Линщюпинг, Швеция. Извършен е амбиспективен анализ. Използваните оперативни техники са **Ivor-Lewis** и **McKeown**. Предоперативно при част от пациентите е проведен ПЕТ-КТ при съмнение за далечни метастази. При голяма част от болните е проведена и предоперативна химиолъчетерапия.

Статистическата обработка на проучането е извършена с IBM SPSS Statistics 28.0.0.0. За ниво на значимост се прието $p < 0,05$.

Резултати

Преобладават мъжете, като съотношението е 4:1 в българската кохорта и 3:1 в шведската. Почти половината от пациентите в българската група са в трудоспособна възраст, докато в групата от Швеция младите пациенти са три пъти по-малко от пенсионерите.

Голяма част от пациентите в Швеция (90%) са получили неoadювантна терапия. Над половината болни (60%) са с негативен нодален статус (N0).

Не се отчитат съществени разлики между двете групи що се касае до M и R статуса.

Преобладаващ хистологичен вариант и в двете кохорти е аденокарцинома.

За българската група, тригодишната преживяемост е 12.8%, а петгодишната е 11.1%. За шведската група стойностите са 53.04% тригодишна преживяемост и 43,5% петгодишна преживяемост.

Фактори, повлияващи преживяемостта са мъжкия пол (в шведската кохорта), възрастта (в българската кохорта), радикалитета на резекцията (и в двете кохорти), хистологичния тип (плоскоклетъчен карцином за шведската кохорта).

Преживяемост по пол и възраст

При българските пациенти до 60 годишна възраст, средната преживяемост при жените е 17,5 месеца, а при мъжете е 23,0 месеца. Над 60 г възраст стойностите са 36,6 месеца за жените, а за мъжете 11,8 месеца. В шведската кохорта жените до 60 г преживяват 110,7 месеца а мъжете 65,4 месеца. Над 60 г възраст жени 84,0 месеца, мъже 61,6 месеца.

Преживяемост според T стадия

В българската група средната преживяемост в месеци при пациентите с T2 тумори е 32,5, с T3 - 14,5 и с T4 15,3. В шведската кохорта с T1 тумори е 89,8, с T2 тумори - 57,1, с T3 тумори - 66,7.

Преживяемост според дължината на тумора

За българските пациенти е 42,9 месеца в групата до 3 см и 22,1 месеца. За шведската кохорта преживяемостта е 91,5 месеца при пациентите с тумори до 3 см и 61,6 месеца в групата с тумори над 3 см.

Анализирана е и преживяемостта според N статуса и според съотношение метастатични към общ брой лимфни възли.

Преживяемост при нерадикална резекция – за българската група R1 – 4,8 месеца, за шведската – 43,6 месеца.

При нито един от изследваните 20 пациента с КХ не е доказано наличие на HPV-ДНК, т.е. вероятно този механизъм на възникване на езофагеалния карцином не се среща при българс-

ките пациенти или се среща по-рядко поради което е необходимо изследването на по-голяма група от пациенти.

Направени са 6 извода, които отговарят на поставената цел и задачи.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

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

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

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

Потвърдена е ролята на ролята на периоперативната онкологична терапия в комплексното лечение на този вид карцином.

Изведени са допълнителни прогностични показатели по отношение преживяемостта.

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

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

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представени са 2 публикации и едно научно съобщение.

Една в сп. "Спешна медицина" и една в сп. "Медицински преглед".

Научното съобщение е на национален форум и е публикувано в сборник с доклади.

9. Лично участие на докторанта

Дисертанта лично е провел дисертационното изследване, участвал е в всяка една стъпка на процеса.

10. Автореферат

Автореферата е направен според изискванията на съответните правилници и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят 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".

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Тодор Юриев Джендов притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Гръдна хирургия като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Тодор Юриев Джендов в докторска програма по „Гръдна хирургия”

21.07.2022 г.

Рецензент:.....

Доц. д-р. Теодор Атанасов, д.м., FACS