

**РЕЦЕНЗИЯ**

от

**ПРОФ. Д-Р ДИМИТЪР ДИНКОВ МЛАДЕНОВ, ДМ, ДМН**

Катедра по урология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София

Клиника по урология  
УМБАЛ „Александровска”, София

на

дисертационния труд на **Д-Р НИКОЛАЙ ИВАНОВ НИКОЛОВ**

Асистент

Катедра по урология  
Медицински университет, Плевен

на тема:

**„МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА  
ПАЦИЕНТИ С НЕМУСКУЛНО ИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯ  
МЕХУР”**

за присъждане на образователната и научна степен

**“ДОКТОР”**

Кациномът на пикочния мехур е един от най-честите тумори на отделителната система. При над 90 % от пациентите той се проявява като преходноклетъчен карцином. Прогнозата на заболяването зависи както от неговия стадий, така и от броя на лезиите и честотата на рецидивите му. Много често оперативната интервенция не е достатъчна за излекуване на заболяването и се налага прилагане на адювантна терапия. Интравезикалното приложение на химио- и имунотерапия и лъчелечението дават положителен резултат. За съжаление около 50% от туморите на пикочния мехур прогресират към инвазивен карцином.

Заболяването има различно проявление в молекулярен, хистологичен и клиничен аспект. През последните години се наблюдава неговото подмладяване. Налице са и редица рискови фактори за появата му. Усилията на цялата урологична общност са насочени към неговата ранна и своевременна диагностика и лечение. Днес консервативното и оперативното лечение на заболяването не представлява проблем. Използват се както различни оперативни достъпи и методи, така и интравезикална и системна химио- или имунотерапия, лъчетерапия и др.

Туморите, които не обхващат *muscularis propria* на пикочния мехур се приемат за немускулноинвазивен рак (NMIBC). Днес преходноклетъчният карцином е най-често срещаният рак на мехура. В този смисъл в началото на 21-ви век мултидисциплинарният подход за лечение и проследяването му продължава да бъде изключително актуален в медицински и социален аспект за съвременната урология.

Всичко това налага търсенето на оптимални методи за органосъхраняващо лечение на пациенти с NMIBC и предотвратяване на рецидиви на заболяването. Ето защо използването на различни видове ендоскопски операции и методи за адювантна терапия е напълно оправдано решение.

От всичко казано дотук става пределно ясно, че търсенията на д-р Н. Николов в тази посока не са самоцелни, а актуални за урологичната практика. Те заслужават позитивна оценка като се има предвид трайният му интерес към темата и проблема. Според нас настоящето проучване има доказан научно-практически характер.

Представеният за рецензия дисертационен труд е представен на 156 стандартни машинописни печатни страници, в които са включени 46 фигури, 39 таблици, 30 графики и 5 приложения, всички цветни, последователно разположени в текста. Трудът включва и справка за приносите. В автореферата са посочени 6 публикации, свързани с дисертационния труд. Книгописът включва 230 заглавия, от които 59 на кирилица и 171 на латиница. Това потвърждава високата информираност на автора по проучвания проблем. Библиографията е подбрана според темата на дисертационния труд.

Дисертационният труд е написан на професионален език и стил като навсякъде проличава активното лично отношение на дисертанта по спорните въпроси.

Дисертацията започва с въведение, а разпределението по глави е както следва:

1. Въведение - 2 стр.
2. Литературен обзор - 38 стр.
3. Цел и задачи – 1 стр.
4. Материал и метод - 22 стр.
5. Резултати - 34 стр.
6. Обсъждане – 17 стр.
7. Приноси – 1 стр.
7. Изводи - 1 стр.
9. Книгопис - 18 стр.

**Литературният обзор** е оправдано задълбочен и подробен. Той е съставен от 10 подглави. В първата от тях се разглежда използваната терминология при карцинома на пикочния мехур. Обсъжда се хематурията като първоначален сигнален и рисков симптом при повърхностните и мускулно инвазивните тумори. В исторически план това има дидактичен характер.

В следващите няколко подглави авторът коментира епидемиологията, честотата и патогенезата на туморите на пикочния мехур в България и световен мащаб. Той подчертава, че разликата между половете е очевидна като мъжете са малко повече от 75% от годишно новорегистрираните пациенти. Подробно е разгледана етиологията на заболяването. Тя е свързана най-често с филтрирането на токсини през уротела, тютюнопушенето, наследственост, диетични рискови фактори, хронични възпалителни процеси на пикочните пътища и др. Тази предварителна информация до голяма степен улеснява диагностицирането на заболяването.

Дисертантът подхожда професионално при интерпретацията на научните факти от проучената литература. Това проличава при многостранния и задълбочен преглед на новата съвременна патолоанатомична класификация на уротелните карциноми на СЗО от 2016 г.

В следващата подглава д-р Н. Николов дебело подчертава значението на интермитентната безболкова хематурия като основен клиничен симптом при карцинома на пикочния мехур. От друга страна иритативните прояви като често уриниране и дизурия са на второ място в клиничната картина. За съжаление в условията на доболничната медицинска помощ тези симптоми често се тълкуват погрешно.

В осмата подглава авторът проучва подробно съвременните диагностични възможности при туморите на пикочния мехур. Той коментира отново клиничните симптоми, образните изследвания, цитологичното изследване на урина, цистоскопията с биопсия, PDD с аминолевулинова киселина и др.

Симптомите при карцином на пикочния мехур могат да са водещи и при други хиперпластични, метапластични, възпалителни, инфекциозни и реактивни заболявания. Затова д-р Н. Николов правилно отделя необходимото внимание и на диференциалната диагноза.

И не на последно място дисертантът подчертава мнението на редица автори, че лечението трябва да е комбинирано и изисква мултимодален подход. Днес се прилага оперативно (ТУР, лазертерапия), консервативно (интравезикалната химио- или имунотерапия), лъчелечение и комбинация от тях.

Литературният обзор е високо информативен и балансиран. Той е богато подкрепен с библиографски източници.

**Целта** на дисертацията е формулирана кратко и ясно. Тя е определена точно и съответства на заглавието и възможностите на проучването.

Дисертантът си поставя 7 изпълними **задачи**, които са ясно формулирани. Те обобщават натрупания опит в тази насока и отговарят на въпросите, поставени в литературния обзор.

### **Материал и методи**

За периода от януари 2011 г. до декември 2020 г. в проучването са включени общо 444 пациенти на възраст между 27 и 91 години (средна възраст 67,5 г.). По пол се разделят на 342 мъже и 102 жени. Те са лекувани и проследявани в Отделението по урология, Отделението по медицинска онкология и Лъчелечебния център при КОЦ, Враца и Клиниката по урология, УМБАЛ "Света Марина", Плевен. Пациентите са разпределени в осем възрастови групи през интервал от 10 години. В три от възрастовите групи между 50 и 80 години попадат над 80 % от тях. Всички пациенти са консултирани от мултидисциплинарен екип от уролог, медицински онколог, лъчетерапевт, рентгенолог, патолоанатом и анестезиолог и са включени в проучването в зависимост от критериите за включване и изключване.

Дисертантът е участвал активно в екипа при подбора, лечението и проследяването на пациентите. Използвал е голям брой разнообразни методи на изследване. Това са документални източници на информация, неинвазивни и инвазивни методи на диагностика, оперативни методи на лечение, консервативно поведение и др. Той прави и подробно описание на инструментариума и техниката на извършване на различните методики.

За обработка на данните, анализ на получените резултати и графичното им представяне д-р Н. Николов използва пакет Office 2019 за Windows 10, SPSS и PSPP и други статистически методи – описателни, корелационни и такива за проверка на хипотези.

Това позволява да се осъществи научното дирене по отношение целите и задачите на дисертацията и да се получи достатъчно достоверна информация.

В глава **“Резултати”** проблемите са представени в хронологичен ред. Дисертантът представя своите наблюдения, сравнява и дискутира резултатите си и достига до съответните изводи. Навсякъде проличава стремежа на автора да подчертае и изясни спорните и неясни моменти и да изрази личното си мнение по въпроса.

- **Похвален е активния стремеж на автора да изготви алгоритъм за подбор на пациенти, подходящи за трансуретрална резекция.** За тази цел пациентите са разпределени в няколко групи в зависимост от локализацията на туморния процес, степента на диференциация, размера на тумора, мултифокалността, коморбидитета и отказа от тютюнопушене. При всички пациенти е извършен задължителния клиничен минимум от лабораторни изследвания, коремна ехография на ПОС, уретроцистоскопия с бяла и NBI светлина и са изведени съответните резултати.

- **Усилията му продължават и при проучване сигурността и безопасността на трансуретралната монополярна, биполярна и лазерна резекция при пациенти с повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур.** Пациентите са разпределени в три групи - с монополярна, биполярна резекция и лазерна резекция. В тях са разгледани общия брой на пациентите, средното оперативно време, средния болничен престой и дните с постоянен трипътен катетър. Вниманието е обърнато и на възрастта, интраоперативните и ранните и късни усложнения. Резултатите са подробно представени и анализирани в голям брой таблици и графики.

- **Извършена е значителна по обем работа за проучване на клиничната ефективност на различните методи на трансуретрална хирургия върху локалния туморен контрол.** Всички пациенти са проследявани периодично, хоспитализирани и извършени лабораторни и образни изследвания на корем и малък таз. Д-р Н. Николов систематизира и обобщава резултатите по месеци, което му позволява да направи научно-обоснована оценка на ефективността на метода на лечение.

- **Д-р Н. Николов представя интересни резултати относно фармакодинамиката и фармакокинетиката на различните химиотерапевтици и локални имунотерапевтици при пациенти с повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур.** За постигане на адекватни и достоверни резултати той използва критериите за приложение на различните медикаменти, съобразени с възрастта на пациентите, коморбидност, степен на злокачественост и мултифокалност. Авторът се съобразява с мнението на водещите специалисти за лечение на повърхностния карцином на пикочния мехур, които категорично препоръчват химиотерапевтични и имунотерапевтични препарати за предотвратяване на късен рецидив и прогресия на заболяването. Това подчертава усилията на дисертанта да повиши ефективността консервативното лечение на туморите на пикочния мехур.

- **Авторът проучва задълбочено влиянието и страничните действия на локалната лъчетерапия при пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур.** Резултатите му показват, че често рецидивиращите повърхностни тумори на пикочния мехур с висок и умерен риск могат да се третират ефективно с високофокусирано лъчелечение. Съвременното лечение при пациенти с G2, G3, мултифокалност, чести рецидиви и прогресия се допълва от използването на линеен ускорител за радиотерапия. Той подчертава, че пикочният мехур е с добър толеранс към лъчетерапията като се запазва структурата и функцията на околните нормални тъкани.

- **Дисертантът проучва влиянието при коморбидитета, храненето и тютюнопушенето върху появата на първичен и рецидивиращ повърхностен карцином на пикочния мехур.** Той установява, че тютюнопушенето, коморбидитета,

начина на хранене и приема на различни медикаменти имат възлова роля в появата, рецидивирването и прогресията на уротелния карцином на пикочния мехур. Авторът извежда статистически обоснована зависимост между тях и препоръчва спиране на тютюпопушенето, здравословно хранене и промяна в начина на живот.

**- Като обобщение на получените в хода на проучването резултати д-р Н. Николов прави успешен опит да изготви мултимодален алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с повърхостен карцином на пикочния мехур.** Той потвърждава още веднъж добре известната истина, че най-често срещаният симптом при карцином на пикочния мехур е интермитентната безболкова хематурия. От друга страна няма специфичен скринингов метод за откриване на мехурния карцином. Единствено цистоскопията и образните изследвания поставят точната диагноза. Ето защо неговото предложение за схема и алгоритъм за диагностика и лечение на NMIBC заслужава внимание.

Получените резултати, пречупени през призмата на поставената цел и задачи на проучването обогатяват съвременните ни познания по този проблем. Те са базирани на достатъчен клиничен материал и помагат по безспорен начин да отговорим на някои от нерешените досега въпроси.

В глава **“Обсъждане”** резултатите са дискутирани от автора в хронологичен ред.

- създаване на алгоритъм - в тази подглава авторът отново изтъква, че карциномът на пикочния мехур е важен социален и здравен проблем в световен и национален мащаб. Той подчертава, че е налице постоянна във времето тенденция за повишаване на заболяемостта в развитите индустриални държави, включително и в България. Настоящото проучване има съществен приносен характер. Дисертантът дискутира задълбочено възможностите за ранна диагностика и прогнозиране на заболяването. Проучваните данни от достъпната литературата показват ясно, че повечето европейски центрове работят по сходни критерии за селекция на пациентите и мултимодален подход при лечение на повърхностните тумори на пикочния мехур. Д-р Н. Николов използва регресиите на Кокс за определяне на ефекта от локализацията на тумора върху общата преживяемост при пациенти, лекувани оперативно с последваща интравезикална терапия. При създаването на собствен алгоритъм той установява взаимовръзка между критериите и появата на рецидив и/или прогресия на заболяването. Критериите за изключване се въвеждат с оглед избягване на несъпоставими изводи и резултати.

- в подглавата за проучване сигурността и безопасността на трансуретралната хирургия авторът разделя пациентите в три групи – монополярна, биполярна и лазерна резекция по определени критерии. Те са статистически изравнени по възраст с оглед коректното им сравняване по вид на хирургичната интервенция. Анализът показва, че неговите изводи и заключения напълно съвпадат с резултатите от други проучвания.

- в тази подглава д-р Н. Николов коментира и доказва клиничната ефективност на различните методи за трансуретрална хирургия при появата на рецидив. Той установява тяхната корелация с хирургичния метод, размера и мултифокалността на тумора, степента на диференциация, коморбидността и начина на живот. Не намира категорични данни, които да потвърждават или отхвърлят предимствата на един от трите вида трансуретрална резекция.

- в отделна подглава е проучена фармакодинамиката и фармакокинетиката на локалните химио- и имунотерапевтици при лечение на пациенти с повърхостен уротелен карцином. За тази цел авторът създава четири групи. Той установява и аргументирано проучва корелационната зависимост между различните медикаменти, възрастта на пациента, пола, степента на диференциация и мултифокалността. Документирани са и наблюдаваните странични ефекти, които се разделят на локални и системни.

- в следващата подглава д-р Н. Николов дискутира влиянието и страничните действия на локалната лъчетерапия при пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур. Критериите за включване са рецидивиращи тумори, високорискови пациенти, мултифокалност и отказ от радикална цистектомия. Според него съвременната лъчетерапия е ефективно лечение, което осигурява дългосрочен контрол на заболяването, нормална функция на мехура и намаляване на неблагоприятните ефекти от радиационното лъчение. Той потвърждава, че тримодалната терапия (TURB, интравезикална и лъчелечение) е с доказани възможности за постигането на пълна ремисия и добър онкологичен отговор.

- задължително и естествено дисертантът проучва влиянието на различни рискови фактори върху появата и рецидивирането на повърхностния карцином на пикочния мехур. Чрез своите търсения той доказва, че придружаващите заболявания повишават 4 пъти риска от поява на първичен тумор и значително намаляват преживяемостта на пациентите. Той подчертава, че има засилен интерес към превенцията на болестите чрез прилагане на различни медикаменти и промяна в начина на живот. В направената от него извадка тютюнопушенето е главен фактор за рецидив на заболяването.

- и не на последно място изготвянето на мултимодален алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с повърхностен карцином на пикочния мехур е основна цел на д-р Н. Николов в настоящето клинично проучване. Той е съобразен с насоките на Българското урологично дружество, Европейската асоциация по урология и Международния комитет за лечение на рака. От всичко казано до тук е видно, че авторът се справя успешно с тази задача. Той дебело подчертава, че при тримодалния модел оперативната интервенция при всички пациенти трябва задължително да бъде последвана от интравезикална химио- и/или имунотерапия и високофокусирана лъчетерапия.

От друга страна с ръка на сърцето трябва да отбележим, че голяма част от коментиранияте в обсъждането данни би могло да намерят своето естествено място в глава "Резултати". Разбира се това не намалява качествата на дисертационния труд.

**Изводите** в края на дисертационния труд са 10 на брой. Те представят в синтезиран вид огромния труд на дисертанта и са принос в урологичната практика. По-важните от тях са следните:

1. Създадени са алгоритми за подбор на пациенти за трансуретрална хирургия и лечение и проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур.
2. Чрез интравезикалното приложение на различни химио- и имунотерапевтици се постига добър онкологичен контрол, минимални странични реакции и нисък процент на локален рецидив.
3. Чрез прилагане на радиотерапия с високофокусирано лъчелечение се постига добър онкологичен контрол, минимални странични реакции и нисък процент на локален рецидив.
4. При пациенти с придружаващи заболявания се установява значително по-висок процент на първичен и рецидивиращ карцином на пикочния мехур.
5. Спирането или ограничаването на тютюнопушенето намалява до 30% появата и рецидивирането на уротелния карцином.
6. Промяната в начина на живот и хранене намалява риска от нов рецидив и прогресия на заболяването.
7. Мултидисциплинарния подход при лечение на повърхностния уротелен карцином има водещо място в новите ръководства за терапия на това заболяване. Добрият онкологичен отговор и качеството на живот са първостепенни при борбата срещу раковата болест.

**Научните приноси** на дисертационния труд съдържат най-важните моменти от предложения за рецензиране труд и са изцяло свързани с медицинската практика. Те са 5 на брой. Считаю, че по-съществените от тях са следните:

1. В дисертационния труд е извършен задълбочен анализ на появата на първичен и рецидивиращ повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур. Това идентифицира прогностичните фактори за намаляване на риска от прогресия на заболяването.
2. Извършен е задълбочен сравнителен анализ при използването на локална химио- и/или имунотерапия спрямо утвърдено стандартно оперативно лечение.
3. Описан е нов консервативен метод за лечение на рецидивиращите повърхностни тумори чрез радиохирургия и са проучени усложненията и резултатите от него.
4. Приложена е системна имунотерапия при пациенти с висок онкологичен риск от прогресия на заболяването.
5. Създаден е алгоритъм за мултимодално лечение и проследяване на пациенти с тумор на пикочния мехур.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д-р Николай Иванов Николов е роден на 22.05.1973 в Бяла Слатина. Женен, с две деца. Завършва медицина в Медицински университет, Плевен през 1997 г. Между 1997 г. до 2000 г. работи като терапевт във Вътрешно отделение, Бяла Слатина. Между 2000 г. и 2009 г. работи като общопрактикуващ лекар в Бяла Слатина. През 2006 г. придобива специалност по Обща медицина в Медицински университет, София. През 2002 г. започва специализация по урология в Клиниката по урология към УМБАЛ "Д-р Г. Странски", Плевен. През 2009 г. придобива специалност урология. От 2009 г. до 2015 г. работи в Отделение по урология, МБАЛ "Христо Ботев", Враца. От 2015 г. и до сега работи като лекар-ординатор в Клиника по урология в УМБАЛ "Света Марина", Плевен. От 2018 г. е хоноруван асистент по урология в Катедра „Сестрински хирургични грижи“, а от 2022 г. в Катедра по урология, Медицински университет, Плевен.

Той има лечебна, диагностична и хирургична натовареност. Участва в национални и международни форуми по урология, ендоурология, онкоурология, медицинска онкология и обща медицина. Следдипломната му квалификация включва курсове по ултразвукова диагностика в урологията, ендоскопски методи за диагностика и лечение в урологията, вземане на биологични материали в урологията, удостоверение за лапароскопска урология 1 ниво, удостоверение за лапароскопска хирургия 1 ниво, специализации в областта на ендоурология и онкоурология и др.

Научните му интереси са свързани с онкоурологията и ултразвуковата диагностика. Владее английски и руски и има компютърна грамотност. Член е на Български лекарски съюз, Българското урологично дружество, Европейска асоциация по урология, Световна асоциация по ендоурология, Българска асоциация по ултразвук в медицината, Асоциация на фамилните лекари в България.

Със Заповед на Ректора №1117/11.05.2021 г. д-р Н. Николов е зачислен за докторант на самостоятелна подготовка в Катедра „Сестрински хирургични грижи“, Факултет "Здравни грижи", Медицински университет, Плевен. Съгласно Решение на Факултетен съвет на Факултет „Медицина“ от 15.09.2022г. и Заповед на Ректора №2423/15.09.2022 г. д-р Николай Иванов Николов е отчислен като докторант на самостоятелна подготовка по урология с право на защита. Всички изисквания по процедурата са спазени.

Имал съм възможност да проследя професионалното развитие и научните дирения на д-р Н. Николов по проблема за лечение и проследяване на немускулно инвазивния карцином на пикочния мехур. Натрупаният практически опит и съвестната научна обработка на данните определят качествата на представения дисертационен труд. Посочените собствени приноси имат научна и приложна стойност за урологичната практика.

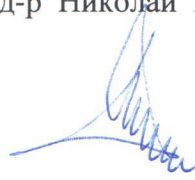
Всичко това ми дава морално основание да препоръчам на членовете на почитаемото научно жури да гласуват положително и присъдят на д-р Николай Иванов Николов образователната и научна степен "доктор".

07.11.2022

София

Рецензент:

(Проф. Д-р Д. Младенов, дм, дмн)



# **REVIEW**

**from**

**PROF. DR DIMITAR DINKOV MLADENOV, MD, DMN**

Department of Urology, Faculty of Medicine,

Medical University of Sofia

Clinic of urology

UMBAL "Alexandrovska", Sofia

**on**

the dissertation work of Dr. NIKOLAI IVANOV NIKOLOV

Assistant

Department of Urology

Medical University, Pleven

**on the subject:**

## **"A MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CARCINOMA"**

for awarding the educational and scientific degree

### **"DOCTOR"**

Bladder carcinoma is one of the most common tumors of the excretory system. In over 90% of patients, it manifests as transitional cell carcinoma. The prognosis of the disease depends both on its stage and on the number of lesions and the frequency of its recurrences. Very often, surgical intervention is not sufficient to cure the disease and adjuvant therapy is required. Intravesical application of chemo- and immunotherapy and radiation therapy give a positive result. Unfortunately, about 50% of bladder tumors progress to invasive carcinoma.

The disease has a different manifestation in molecular, histological and clinical aspects. In recent years, its rejuvenation has been observed. There are also a number of risk factors for its appearance. The efforts of the entire urological community are directed towards its early and timely diagnosis and treatment. Today, conservative and operative treatment of the disease is not a problem. Various operative approaches and methods are used, as well as intravesical and systemic chemo- or immunotherapy, radiotherapy, etc.

Tumors that do not involve the muscularis propria of the bladder are considered non-muscle invasive cancer (NMIBC). Today, transitional cell carcinoma is the most common bladder

cancer. In this sense, at the beginning of the 21st century, the multidisciplinary approach to treatment and its follow-up continues to be extremely relevant in a medical and social aspect for modern urology.

All this necessitates the search for optimal methods for organ-preserving treatment of patients with NMIBC and prevention of disease recurrence. That is why the use of various types of endoscopic operations and adjuvant therapy methods is a fully justified decision.

From everything that has been said so far, it is extremely clear that the searches of Dr. N. Nikolov in this direction are not self-serving, but relevant for urological practice. They deserve a positive assessment given his enduring interest in the subject and the problem. In our opinion, the present study has a proven scientific-practical nature.

The dissertation submitted for review is presented in 156 standard typewritten printed pages, which include 46 figures, 39 tables, 30 graphs and 5 appendices, all in color, sequentially arranged in the text. The work also includes a report on contributions. In the abstract, 6 publications related to the dissertation work are indicated. The book collection includes 230 titles, of which 59 are in Cyrillic and 171 are in Latin. This confirms the author's high awareness of research issues. The bibliography is selected according to the topic of the dissertation work.

The dissertation is written in a professional language and style, showing everywhere the active personal attitude of the dissertation student to the controversial issues.

The dissertation begins with an introduction, and the chapter distribution is as follows:

1. Introduction - 2 pages.
2. Literature review - 38 pages.
3. Purpose and tasks - 1 page.
4. Material and method - 22 pages.
5. Results - 34 pages.
6. Discussion - 17 pages.
7. Contributions - 1 page.
7. Conclusions - 1 page.
9. Book review - 18 pages.

**The literature review** is justifiably thorough and detailed. It is composed of 10 subchapters. The first of these examines the terminology used in bladder carcinoma. Hematuria as an initial signal and risk symptom in superficial and muscle invasive tumors is discussed. Historically, this has a didactic character.

In the next few sub-chapters, the author comments on the epidemiology, frequency and pathogenesis of bladder tumors in Bulgaria and worldwide. He emphasizes that the gender gap is evident, with men making up just over 75% of the annual newly registered patients. The etiology of the disease is discussed in detail. It is most often associated with the filtering of toxins through the urothelium, smoking, heredity, dietary risk factors, chronic inflammatory processes of the urinary tract, etc. This preliminary information greatly facilitates the diagnosis of the disease.

The dissertation student approaches the interpretation of scientific facts from the studied literature in a professional manner. This is evident in the multifaceted and in-depth review of the new 2016 WHO modern histopathological classification of urothelial carcinomas.

In the next subsection, Dr. N. Nikolov strongly emphasizes the importance of intermittent painless hematuria as the main clinical symptom in bladder carcinoma. On the other hand, irritative manifestations such as frequent urination and dysuria are second in the clinical picture.

Unfortunately, in the conditions of pre-hospital medical care, these symptoms are often misinterpreted.

In the eighth subchapter, the author examines in detail the modern diagnostic options for bladder tumors. He re-commented on clinical symptoms, imaging studies, urine cytology, cystoscopy with biopsy, PDD with aminolevulinic acid, etc.

Bladder carcinoma symptoms can also lead to other hyperplastic, metaplastic, inflammatory, infectious and reactive diseases. Therefore, Dr. N. Nikolov rightly pays the necessary attention to the differential diagnosis.

And last but not least, the dissertation emphasizes the opinion of a number of authors that the treatment must be combined and requires a multimodal approach. Today it is applied surgically (TUR, laser therapy), conservatively (intravesical chemo- or immunotherapy), radiation therapy and a combination of them.

The literature review is highly informative and balanced. It is richly supported by bibliographical sources.

**The goal** of the dissertation is formulated concisely and clearly. It is precisely defined and corresponds to the title and capabilities of the study.

The dissertation student sets 7 achievable tasks, which are clearly formulated. They summarize the accumulated experience in this direction and answer the questions posed in the literature review.

### **Material and methods**

For the period from January 2011 to December 2020, a total of 444 patients aged between 27 and 91 years (mean age 67.5 years) were included in the study. By gender, they are divided into 342 men and 102 women. They were treated and followed up in the Department of Urology, the Department of Medical Oncology and the Radiation Treatment Center at the Medical Center, Vratsa and the Urology Clinic, UMBAL "Sveta Marina", Pleven. Patients were divided into eight age groups over a 10-year interval. More than 80% of them fall into three of the age groups between 50 and 80 years. All patients were consulted by a multidisciplinary team of urologist, medical oncologist, radiation therapist, radiologist, pathologist and anesthesiologist and included in the study depending on the inclusion and exclusion criteria.

The dissertation student actively participated in the team in the selection, treatment and follow-up of the patients. He used a large number of diverse research methods. These are documentary sources of information, non-invasive and invasive methods of diagnosis, operative methods of treatment, conservative behavior, etc. It also provides a detailed description of the instrumentation and the technique of performing the various methods.

For data processing, analysis of the obtained results and their graphical presentation, Dr. N. Nikolov uses the Office 2019 package for Windows 10, SPSS and PSPP and other statistical methods - descriptive, correlational and hypothesis testing.

This allows to carry out the scientific search regarding the goals and tasks of the dissertation and to obtain sufficiently reliable information.

In the "**Results**" chapter, the problems are presented in chronological order. The dissertation student presents his observations, compares and discusses his results and reaches the relevant conclusions. The author's desire to highlight and clarify controversial and unclear points and to express his personal opinion on the matter is evident everywhere.

**- The author's active effort to develop an algorithm for selecting patients suitable for transurethral resection is commended.** For this purpose patients were divided into several groups depending on the localization of the tumor process, the degree of differentiation, the size of the tumor, multifocality, comorbidity and smoking cessation. In all patients, the mandatory

clinical minimum of laboratory tests, abdominal ultrasound of POS, urethrocystoscopy with white light and NBI was performed and the corresponding results were displayed.

- **His efforts continue to investigate the safety and security of transurethral monopolar, bipolar and laser resection** in patients with superficial urothelial carcinoma of the bladder. Patients were divided into three groups - with monopolar, bipolar resection and laser resection. They looked at the total number of patients, mean operative time, mean hospital stay and days with an indwelling three-way catheter. Attention is also paid to age, intraoperative and early and late complications. The results are presented and analyzed in detail in a large number of tables and graphs.

- **Considerable work has been done to investigate the clinical effectiveness of various methods of transurethral surgery on local tumor control.** All patients were monitored periodically, hospitalized and laboratory and imaging studies of the abdomen and small pelvis were performed. Dr. N. Nikolov systematizes and summarizes the results by month, which allows him to make a scientifically based assessment of the effectiveness of the treatment method.

- **Dr. N. Nikolov presents interesting results regarding the pharmacodynamics and pharmacokinetics of various chemotherapeutics and local immunotherapeutics in patients with superficial urothelial carcinoma of the bladder.** In order to achieve adequate and reliable results, he uses the criteria for the application of the various medications, according to the age of the patients, comorbidity, degree of malignancy and multifocality. The author agrees with the opinion of the leading specialists in the treatment of superficial carcinoma of the bladder, who strongly recommend chemotherapeutic and immunotherapeutic preparations to prevent late recurrence and progression of the disease. This highlights the dissertation's efforts to increase the effectiveness of conservative treatment of bladder tumors.

- **The author thoroughly investigates the impact and side effects of local radiotherapy in patients with superficial carcinoma of the bladder.** His results show that high- and moderate-risk recurrent bladder tumors can be effectively treated with highly focused radiation therapy. Modern treatment for patients with G2, G3, multifocality, frequent relapses and progression is complemented by the use of a linear accelerator for radiotherapy. He emphasizes that the bladder tolerates radiation therapy well, preserving the structure and function of the surrounding normal tissues.

- **The dissertation examines the influence of comorbidity, nutrition and smoking on the occurrence of primary and recurrent superficial carcinoma of the bladder.** He finds that smoking, comorbidity, diet and taking various medications have a pivotal role in the occurrence, recurrence and progression of bladder urothelial carcinoma. The author derives a statistically justified dependence between them and recommends stopping smoking, healthy eating and lifestyle changes.

- **As a summary of the results obtained during the study, Dr. N. Nikolov made a successful attempt to prepare a multimodal algorithm for diagnosis, treatment and follow-up of patients with superficial carcinoma of the bladder.** It confirms once again the well-known truth that the most common symptom in bladder carcinoma is intermittent painless hematuria. On the other hand, there is no specific screening method to detect bladder carcinoma. Only cystoscopy and imaging studies provide the correct diagnosis. Therefore, his proposal for a scheme and algorithm for the diagnosis and treatment of NMIBC deserves attention.

The obtained results, refracted through the prism of the set goal and tasks of the study, enrich our modern knowledge of this problem. They are based on sufficient clinical material and help in an indisputable way to answer some of the hitherto unsolved questions.

In the chapter "**Discussion**" the results are discussed by the author in chronological order.

- creation of an algorithm - in this sub-chapter the author again points out that bladder carcinoma is an important social and health problem on a global and national scale. He emphasizes that there is a constant tendency over time to increase morbidity in developed industrial countries, including Bulgaria. The present study has a substantial contributory character. The dissertation student thoroughly discusses the possibilities for early diagnosis and prognosis of the disease. The studied data from the available literature clearly show that most European centers work according to similar criteria for patient selection and a multimodal approach in the treatment of superficial bladder tumors. Dr. N. Nikolov used Cox regressions to determine the effect of tumor location on overall survival in patients treated surgically with subsequent intravesical therapy. When creating his own algorithm, he established a correlation between the criteria and the occurrence of relapse and/or progression of the disease.

- in the sub-chapter on researching the security and safety of transurethral surgery, the author divides the patients into three groups – monopolar, bipolar and laser resection according to certain criteria. They are statistically equalized by age in order to correctly compare them by type of surgical intervention. The analysis shows that his findings and conclusions completely coincide with the results of other studies.

- in this subchapter, Dr. N. Nikolov comments and proves the clinical effectiveness of the various methods of transurethral surgery in the event of recurrence. It establishes their correlation with the surgical method, the size and multifocality of the tumor, the degree of differentiation, comorbidity and lifestyle. He found no conclusive data to support or reject the advantages of one of the three types of transurethral resection.

- in a separate subchapter, the pharmacodynamics and pharmacokinetics of local chemo- and immunotherapeutics in the treatment of patients with superficial urothelial carcinoma have been studied. For this purpose, the author created four groups. He established and reasonably studied the correlation dependence between different medications, the patient's age, gender, the degree of differentiation and multifocality. Observed side effects are also documented, which are divided into local and systemic.

- in the next subsection, Dr. N. Nikolov discusses the influence and side effects of local radiotherapy in patients with superficial carcinoma of the bladder. Inclusion criteria were recurrent tumors, high-risk patients, multifocality, and refusal of radical cystectomy. According to him, modern radiation therapy is an effective treatment that provides long-term control of the disease, normal bladder function and reduction of the adverse effects of radiation radiation. He confirms that trimodal therapy (TURB, intravesical and radiotherapy) has proven possibilities to achieve complete remission and good oncological response.

- necessarily and naturally, the dissertation examines the influence of various risk factors on the occurrence and recurrence of bladder carcinoma. Through his research, he proved that comorbidities increase the risk of a primary tumor by 4 times and significantly reduce the survival of patients. He emphasizes that there is an increased interest in disease prevention through the use of various medications and lifestyle changes. In his sample, smoking was a major factor in disease recurrence.

- and last but not least, the preparation of a multimodal algorithm for diagnosis, treatment and follow-up of patients with superficial carcinoma of the urinary bladder is the main goal of Dr. N. Nikolov in the present clinical study. It complies with the guidelines of the Bulgarian Urological Society, the European Association of Urology and the International Committee for the Treatment of Cancer. From everything that has been said so far, it is clear that the author successfully copes with this task. He strongly emphasizes that in the trimodal model, surgical intervention in all patients must necessarily be followed by intravesical chemo- and/or immunotherapy and highly focused radiotherapy.

On the other hand, with a hand on the heart, we should note that a large part of the data commented on in the discussion could find its natural place in the "Results" chapter. Of course, this does not reduce the quality of the dissertation work.

**The conclusions** at the end of the dissertation there are 10 in number. They present in a synthesized form the enormous work of the dissertation student and are a contribution to urological practice. The most important of them are the following:

1. Algorithms were created for the selection of patients for transurethral surgery and the treatment and follow-up of patients with superficial bladder carcinoma.
2. Through the intravesical application of various chemo- and immunotherapeutic agents, good oncological control, minimal side effects and a low rate of local recurrence are achieved.
3. By applying radiotherapy with highly focused radiotherapy, good oncological control, minimal side effects and a low rate of local recurrence are achieved.
4. A significantly higher rate of primary and recurrent bladder cancer was found in patients with comorbidities.
5. Stopping or limiting smoking reduces the occurrence and recurrence of urothelial carcinoma by up to 30%.
6. Change in lifestyle and nutrition reduces the risk of new relapse and progression of the disease.
7. The multidisciplinary approach in the treatment of recurrent urothelial carcinoma has a leading place in the new guidelines for the therapy of this disease. Good oncological response and quality of life are paramount in the fight against cancer.

**Scientific contributions** of the dissertation work contain the most important points of proposed work for review and are entirely related to medical practice. There are 5 of them. I believe that the most important of them are the following:

1. In the dissertation, an in-depth analysis of the occurrence of primary and recurrent superficial urothelial carcinoma of the bladder was carried out. This identifies prognostic factors to reduce the risk of disease progression.
2. An in-depth comparative analysis of the use of local chemo- and/or immunotherapy versus established standard surgical treatment was performed.
3. A new conservative method for the treatment of recurrent malignant tumors by radiosurgery is described and its complications and outcomes are studied.
4. Systemic immunotherapy was administered to patients with a high oncological risk of disease progression.
5. An algorithm for multimodal treatment and follow-up of patients with bladder tumor was created.

## CLOSING

Dr. Nikolay Ivanov Nikolov was born on 22.05.1973 in Byala Slatina. Married, with two children. He graduated from the Medical University, Pleven in 1997. Between 1997 and 2000, he worked as a therapist in the Internal Medicine Department, Byala Slatina. Between 2000 and 2009 he worked as a general practitioner in Byala Slatina. In 2006, he acquired a specialty in General Medicine at the Medical University, Sofia. In 2002, specialization in urology began at the Urology Clinic at the "Dr. G. Stranski" UMBAL, Pleven. In 2009, he acquired a specialty in urology. From 2009 to 2015, he worked in the Department of Urology, MBAL "Hristo Botev", Vratsa. From 2015 until now, he has been working as a resident doctor in the Urology Clinic at

the "Sveta Marina" UMBAL, Pleven. Since 2018, he has been a part-time assistant in urology at the Department of "Nursing Surgical Care", and from 2022 at the Department of Urology,

He has a medical, diagnostic and surgical workload. Participates in national and international forums on urology, endourology, oncurology, medical oncology and general medicine. His post-graduate qualification includes courses in ultrasound diagnostics in urology, endoscopic methods of diagnosis and treatment in urology, biological material collection in urology, certificate in laparoscopic urology level 1, certificate in laparoscopic surgery level 1, specializations in the field of endourology and oncurology, etc. .

His scientific interests are related to oncurology and ultrasound diagnostics. He speaks English and Russian and is computer literate. He is a member of the Bulgarian Medical Union, the Bulgarian Urological Society, the European Association of Urology, the World Association of Endourology, the Bulgarian Association of Ultrasound in Medicine, the Association of Family Physicians in Bulgaria.

By Rector's Order No. 1117/11.05.2021, Dr. N. Nikolov was enrolled as a doctoral student of independent training at the Department of Surgical Nursing, Faculty of Health Care, Medical University, Pleven. According to the Decision of the Faculty Council of the Faculty of Medicine dated 15.09.2022. and Rector's Order No. 2423/15.09.2022, Dr. Nikolay Ivanov Nikolov was assigned as a doctoral student of independent training in urology with the right to defense. All the requirements of the procedure have been met.

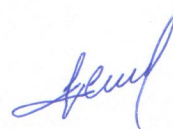
I had the opportunity to follow the professional development and scientific pursuits of Dr. N. Nikolov on the problem of treatment and follow-up of non-muscle invasive carcinoma of the bladder. The accumulated practical experience and the conscientious scientific processing of the data determine the qualities of the presented dissertation work. The indicated own contributions have scientific and applied value for urological practice.

All this gives me a moral reason to recommend to the members of the honorable scientific jury to vote positively and award Dr. Nikolay Ivanov Nikolov the educational and scientific degree "Doctor".

07.11.2022

Sofia

Reviewer:



(Prof. Dr. D. Mladenov, MD, PhD)