

До Научното жури

определенено със заповед № 3286 от 25.10.2022 г.

На Ректора на Медицински Университет – Плевен

**РЕЦЕНЗИЯ**

от

**Проф. д-р Николай Колев, д.м.**

Началник на Клиника по урология

УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, Плевен

Медицински университет, Плевен

Относно: дисертационния труд на д-р Николай Иванов Николов на тема „**МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С НЕМУСКУЛНО ИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР**” за присъждане на образователна и научна степен „доктор” Професионално направление: 7.1 „Медицина”, Научна специалност: „Урология”, шифър 03.01.42

Кациномът на пикочния мехур е един от най-честите тумори на отделителната система. Над 90 % от новооткритите пациенти са с морфологична характеристика на преходно-клетъчен карцином. Неговата прогнозата зависи от степента на диференциация, броя на туморните лезии, мултифокалността и честотата на появя на рецидиви. Оперативната интервенция в много случаи не е достатъчна за лечение на това заболяване. Много често се налага да се приложи и адjuвантна терапия. Приложението на интравезикална химио- и имунотерапия, както и лъчелечението допълнително подобряват резултатите. Въпреки това над 50% от туморите на пикочния мехур прогресират към инвазивен карцином и дават далечни метастази.

Карциномът на пикочния мехур е хетерогенно заболяване в генетичен, хистологичен и клиничен аспект. През последните години се наблюдава неговото подмладяване. Много са рисковите фактори за появата и рецидивирането на това заболяване. Ранната диагностика и лечение са приоритет на урологи, онкологи и лъчетерапевти. Използването само на

различни оперативни методи не може да отговори на критериите за мултимодален подход при лечението. Затова прилагането на интравезикалната терапия и радиотерапията са последващ етап.

Преходноклетъчния карцином е най-често срещания рак на пикочния мехур. Мултидисциплинарният подход за лечение и проследяване е изключително актуален в клиничен и социален аспект за съвременната урология.

Това води до търсене на оптimalни методи за органохраниваща лечение на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур и ограничаване появата на рецидиви и прогресия на заболяването. Използването на различни видове ендоскопски методи и схеми за адювантна терапия е оправдано решение.

Търсенията на д-р Н. Николов в тази посока са обосновани и актуални за урологичната наука и практика. Това заслужава позитивна оценка, отнасяйки се към трайният му интерес към темата и проблема. Според нас настоящето проучване е с доказан научно-практически характер.

Представеният за рецензия дисертационен труд е разгънат 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 4 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.

Дисертационния 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 задълбочен и подробен. Той е съставен от 10 подглави. Отделено е място на използваната терминология при карцинома на пикочния мехур. Обсъжда се хематурията като начален и рисков симптом при карцинома на пикочния мехур.

В няколко подглави авторът се произнася за епидемиологията, етиологията и патогенезата на туморите на пикочния мехур в България и по света. Очевидна е разликата между половете като мъжете са малко повече от 3/4 от годишно новорегистрираните пациенти. Подходено е професионално при интерпретацията на фактите от използваната литература. Направен е задълбочен преглед на новата патоанатомична класификация на карцинома на пикочния мехур от 2016 г.

Последва подчертаване значението на безболковата хематурия като основен симптом. Микционните и дизурични оплаквания са много добре характеризирани и разтълкувани. Авторът проучва подробно съвременните диагностични методи при туморите на пикочния мехур. Коментира се открито водещите симптоми, образните изследвания и методите на инвазивно изследване.

Симптомите при карцином на пикочния мехур се проявяват и при други възпалителни, заболявания. Затова д-р Н. Николов е представил в нагледен вид и систематизирано широк диференциално - диагностичен комплекс.

Дисертантът обобщава мнението на редица автори, като подчертава, че лечението трябва да е комбинирано и налага мултидисциплинарен подход.

Литературният обзор е отлично балансиран с достатъчна информативност. Той е богато представен от систематизираната библиография.

**Целта** на дисертацията е формулирана кратко и ясно. Дисертантът я представя точно и тя отговаря на заглавието на проучването.

За постигане на набелязаната цел д-р Н. Николов си поставя 7 изпълними задачи, които са ясни, разбирами и постижими. Те обобщават неговия опит и отговарят на въпросите, поставени в литературния обзор.

## **Материал и методи**

В проучването от януари 2011 г. до декември 2020 г. са включени общо 444 пациенти на възраст между 27 и 91 години (средна възраст 67,5 г.). По пол са разпределени 342 мъже и 102 жени. Те са лекувани и проследявани в Клиниката по урология, УМБАЛ "Света Марина", Плевен, Отделението по урология, Отделението по медицинска онкология и Лъчелечебния център при КОЦ, Враца. 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, патоанатом и анестезиолог и са включени в проучването в зависимост от критериите за включване и изключване.

Дисертантът е взел активно участие при подбора, лечението и проследяването на пациентите. Използвал е голям набор от методи на изследване, лечение и наблюдение. Подробно е описан инструментариума и техниката за извършване на различните операции.

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 му позволява да получи достатъчно достоверна информация.

В глава **“Резултати”** всичко е представено в хронологичен ред. Дисертантът представя собствените си наблюдения, сравнява, обобщава и дискутира резултатите, за да достигне до конкретните изводи. Стремежът на автора е да подчертая и изясни нерешените проблеми и да изрази собствено мнение.

- **Изготвянето на алгоритъм за подбор на пациенти е истинско предизвикателство, което е похвално.** 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. Въведени са критерии за включване и изключване на пациенти. При всички е проведен задължителен клиничен минимум от лабораторни изследвания, коремна ехография на ПОС, уретроцистоскопия с бяла и NBI светлина и са обобщени съответните резултати.

- **След това работата му продължава с проучване сигурността и безопасността на трансуретралната монополярна, биполярна и лазерна резекция** при пациенти с повърхностен уротелен карцином. Те са разпределени в три групи - с монополярна, биполярна и лазерна резекция. Обърнато е внимание на общия брой на пациентите, средното оперативно време, средния болничен престой и дните с постоянен трипътен катетър. Акцентуирано е на възрастта, интраоперативните, ранните и късни усложнения. Резултатите са подробно представени и голям брой таблици и графики и са статистически анализирани.

- **Проучена е клиничната ефективност на различните методи на трансуретрална хирургия върху локалния туморен контрол.** Пациентите са проследявани за 48 месеца, като са били хоспитализирани и провеждани лабораторни, образни и инвазивни изследвания. Д-р Н. Николов систематизира и анализира резултатите по месеци, с което може да се оцени ефективността на различните методи на лечение.

- Д-р Н. Николов предоставя в своята дисертация интересни факти относно фармакодинамиката и фармакокинетиката на различните химиотерапевтици и локални имунотерапевтици при интравезикална терапия. Спазени са критериите за използване на различните медикаменти като тяхното приложение е съобразено с възрастта, степента на диференциация, коморбилитет, мултифокалност. Авторът възприема и се съобразява с мнението на водещите специалисти и ръководства за лечение на повърхностния карцином на пикочния мехур. Неговите усилия са да повиши ефективността локалната терапия и да докаже тяхната роля за намаляване появата на локален рецидив.

- Задълбочено е проучено влиянието и страничните действия на локалната лъчетерапия при пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур. Резултатите му доказват, че често рецидивиращите тумори на пикочния мехур с висок и умерен риск подлежат на високофокусирано лъчелечение.. Пикочният мехур е с добър толеранс към лъчетерапията и използването на линеен ускорител за радитерапия има добър туморен контрол като се запазва структурата и функцията на околните тъкани.

- Дисертантът установява пряка връзка между коморбилитет, хранене и тютюнопушенето върху появата на първичен и рецидивиращ повърхностен карцином на пикочния мехур. Той установява, че тютюнопушенето, коморбилитета, начина на хранене и приема на различни медикаменти имат водеща роля в появата, рецидивирането и прогресията на карцинома на пикочния мехур. Всичко това е статистически обосновано.

- Д-р Н. Николов прави опит да изготви мултимодален алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур. Няма утвърден скрининг за откриване и проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур. Цистоскопията и образните изследвания са водещи за поставяне на диагноза. Предложението му за схема и алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване е важно и необходимо.

Получените резултати на проучването имат съществен принос по този проблем. Аргументите са достатъчни с богат клиничен материал и допринасят да дадем отговори на поставените въпроси.

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

- създаване на алгоритъм – тук се подчертава, че карциномът на пикочния мехур е важен медико-социален проблем в национален и световен мащаб. Акцентира се, че има тенденция за повишаване на заболеваемостта в развитите страни, включително и у нас. Това проучване има огромен приносен характер. Данните от проучването показват ясно, че в много

световни центрове работят по сходни критерии за селекция на пациентите и прилагане на мултимодален подход при лечение и проследяване. 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 дисертанта разделя пациентите в три групи – с монополярна, биполярна и лазерна резекция по определени критерии. Те са статистически изравнени по възраст и пол с оглед коректното им сравняване. Анализът показва, че неговите изводи и заключения напълно съвпадат с резултатите от други клинични проучвания.

- д-р Н. Николов коментира и доказва клиничната ефективност на различните методи за трансуретрална хирургия при появата на рецидив. Установява тяхната взаимовръзка с хирургичния метод, размера и мултифокалността на тумора, степента на диференциация, коморбидността и отказа от тютюнопушене. Няма конкретни данни за предимство на един пред останалите методи

- проучена е фармакодинамиката и фармакокинетиката на локалните химио- и имунотерапевтици при лечение на пациенти с повърхностен 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. Обобщени и документирани са както предимствата така и странични ефекти.

- в следващата подглава д-р Н. Николов се обръща внимание на 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.

- естествено и задължително се проучва влиянието на различни рискови фактори върху появата и рецидивирането на повърхностния карцином на пикочния мехур. Доказва, че придружаващите заболявания увеличават риска от поява на първичен и рецидивиращ тумор. Тютюнопушенето е тютюнопушенето е основен фактор за поява на заболяването.

- важно място заема изготвянето на мултимодален алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с повърхностен карцином на пикочния мехур, което е основна цел на д-р Н. Николов в настоящето клинично проучване. Всичко това е съобразено с насоките на Българското онкологично дружество, Българското урологично дружество и Европейската асоциация по урология. Видно е, че дисертатта се справя с лекота с поставените задачи. Тримодалният модел трябва да бъде водещ и успешно следван.

**Изводите** в дисертационния труд са 10 на брой. Те са синтезирани по вид с оглед огромния труд на дисертанта. Голям акцент се дават на 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. Интравезикалното приложение на различни химио- и имунотерапевтици постига добър онкологичен контрол, минимални странични реакции и нисък процент на локален рецидив.
3. Прилагането 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. Спиралият 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. Мултидисциплинарният 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.

1. Извършен е задълбочен анализ на появата на първичен и рецидивиращ повърхностен уротелен карцином на пикочния мехур.
2. Извършен е задълбочен анализ при използването на локална химио- и/или имунотерапия спрямо утвърдено стандартно оперативно лечение.
3. Приложен е нов метод за лечение на рецидивиращите повърхностни тумори чрез радиохирургия и са проучени усложненията и резултатите от него.
4. Прилагането на системна имунотерапия при пациенти с висок онкологичен риск от прогресия има добър онкологичен контрол

5. Създаден е алгоритъм за мултидисциплинарно лечение и проследяване на пациенти с повърхностен тумор на пикочния мехур.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертатът има лечебна, диагностична и хирургична натовареност. Взема активно участие в национални и международни форуми по урология, медицинска онкология и обща медицина. Има научни интереси в областта на онкоурологията, лапароскопската и роботизирана хирургия.

Проследил съм професионалното развитие и научните интереси на д-р Н. Николов свързани с повърхностния карцином на пикочния мехур и неговото лечение. Неговият опит и научна работа определят качествата на представения дисертационен труд. Приносите му имат научна и приложна стойност в областта на онкоурологията.

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”.

09.11.2022

Плевен

Рецензент:



/Проф. Д-р Н. Колев, д.м./

**R E V I E W**  
**from**  
**Prof. Dr. Nikolay Hristov Kolev, D.M.**  
Clinic of urology  
UMBAL "Dr. Georgi Stranski", Pleven  
Medical University - Pleven

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"**

One of the most common tumors of the excretory system is the bladder carcinoma. More than 90% of patients have features of transitional cell carcinoma. Its prognosis depends on the degree of differentiation, the number of tumor lesions, multifocality and the frequency of recurrence. Operative intervention is not sufficient to cure the disease and this necessitates the application of adjuvant therapy. The application of intravesical chemotherapy and immunotherapy, as well as radiation therapy, give an excellent result. But over 50% of bladder tumors progress to invasive carcinoma and give distant metastases.

Bladder carcinoma is a heterogeneous disease in genetic, histological and clinical aspects. In recent years, its rejuvenation has been observed. There are many risk factors for the occurrence and recurrence of this disease. Early diagnosis and treatment are a priority for urologists, oncologists and radiation therapists. The use of different operative methods alone cannot meet the criteria for a multimodal approach to treatment. Therefore, the application of intravesical therapy and radiotherapy are a subsequent stage.

Transitional cell carcinoma is the most common bladder cancer. The multidisciplinary approach to treatment and follow-up is extremely relevant in a clinical and social aspect for modern urology.

This leads to the search for optimal methods for organ-preserving treatment of patients with superficial carcinoma of the bladder and limiting the occurrence of relapses and progression of the disease. The use of various types of endoscopic methods and regimens for adjuvant therapy is a justified decision.

The searches of Dr. N. Nikolov in this direction are justified and relevant for urological science. This deserves a positive assessment, referring to his enduring interest in the subject and the problem. In our opinion, the present study is of proven scientific and practical nature.

The dissertation submitted for review is spread over 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, 4 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 made stylishly thorough and detailed. It is composed of 10 subchapters. A section is devoted to the terminology used in bladder carcinoma. Hematuria as an initial and risk symptom in bladder carcinoma is discussed.

In several sub-chapters, the author speaks about the epidemiology, etiology and pathogenesis of bladder tumors in Bulgaria and around the world. The difference between the sexes is obvious, as men are slightly more than 3/4 of the annually newly registered patients. It is approached professionally in the interpretation of the facts from the literature used. A comprehensive review of the new 2016 pathoanatomical classification of bladder carcinoma was performed.

The importance of painless hematuria as the main symptom was emphasized. Miction and dysuric complaints are very well characterized and interpreted. The author studies in detail modern diagnostic methods for bladder tumors. The leading symptoms, imaging studies, and invasive research methods are openly commented.

Bladder carcinoma symptoms are similar to other inflammatory diseases. That is why Dr. N. Nikolov has presented in a visual form and in a systematized wide differential - diagnostic complex.

The dissertation summarizes the opinion of a number of authors, emphasizing that the treatment must be combined and requires a multidisciplinary approach.

The literature review is excellently balanced with sufficient informativeness. It is richly represented by the systematized bibliography.

**The goal** of the dissertation is formulated concisely and clearly. The dissertation presents it accurately and it fits the title of the study.

To achieve the intended goal, Dr. N. Nikolov sets himself 7 feasible tasks that are clear, understandable and achievable. They summarize his experience and answer the questions posed in the literature review.

## **Material and methods**

A total of 444 patients aged between 27 and 91 years (mean age 67.5 years) were included in the study from January 2011 to December 2020. By gender, 342 men and 102 women were distributed. They were treated and followed up at the Urology Clinic, "Sveta Marina" UMBAL, Pleven, the Department of Urology, the Department of Medical Oncology and the Radiation Treatment Center at the Medical Center, Vratsa. 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 took an active part in the selection, treatment and follow-up of the patients. He used a wide range of research, treatment and observation methods. The instrumentation and technique for performing the various operations is described in detail.

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 him to obtain sufficiently reliable information.

In the "Results" chapter, everything is presented in chronological order. The dissertation student presents his own observations, compares, summarizes and discusses the results in order to reach the specific conclusions. The author's aspiration is to highlight and clarify unresolved issues and express his own opinion.

- **Developing a patient selection algorithm is a real challenge that is commendable.** 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. Patient inclusion and exclusion criteria were introduced. In all, a mandatory clinical minimum of laboratory tests, abdominal ultrasonography of POS, white light urethrocytostoscopy and NBI were performed and the relevant results were summarized.

- **His work then continues to investigate the safety and security of transurethral monopolar, bipolar and laser resection** in patients with superficial urothelial carcinoma. They are divided into three groups - with monopolar, bipolar and laser resection. Total number of patients, mean operative time, mean hospital stay, and indwelling three-way catheter days were considered. Emphasis is placed on age, intraoperative, early and late complications. The results are presented in detail in a large number of tables and graphs and are statistically analyzed.

- **The clinical effectiveness of different methods of transurethral surgery on local tumor control was studied.** The patients were followed for 48 months, being hospitalized and undergoing laboratory, imaging and invasive tests. Dr. N. Nikolov systematizes and analyzes the results by month, which can be used to evaluate the effectiveness of the various treatment methods.

- **In his dissertation, Dr. N. Nikolov provides interesting facts about the pharmacodynamics and pharmacokinetics of various chemotherapeutics and local immunotherapeutics in intravesical therapy.** The criteria for the use of the various medications were met, as their application was tailored to age, the degree of differentiation, comorbidity, multifocality. The author adopts and complies with the opinion of the leading specialists and guidelines for the treatment of superficial carcinoma of the bladder. His efforts are to increase the effectiveness of local therapy and to prove their role in reducing the occurrence of local recurrence.

- **The influence and side effects of local radiotherapy in patients with superficial carcinoma of the bladder have been thoroughly studied.** His results prove that frequently recurrent high and moderate risk bladder tumors are subject to highly focused radiotherapy.. The bladder has a good tolerance to radiotherapy and the use of a linear accelerator for radiotherapy has good tumor control while preserving the structure and function of the surrounding tissues.

- **The doctoral student establishes a direct relationship between 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 leading role in the occurrence, recurrence and progression of bladder carcinoma. All this is statistically justified.

- **Dr. N. Nikolov is trying to prepare a multimodal algorithm for diagnosis, treatment and follow-up of patients with superficial carcinoma of the bladder.** There is no established screening for the detection and follow-up of patients with superficial carcinoma of the bladder. Cystoscopy and imaging studies lead to diagnosis. His proposal for a scheme and algorithm for diagnosis, treatment and follow-up is important and necessary.

The obtained results of the study make a significant contribution to this problem. The arguments are sufficient with rich clinical material and contribute to give answers to the questions posed.

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

- creation of an algorithm - here it is emphasized that bladder carcinoma is an important medico-social problem on a national and global scale. It is emphasized that there is a tendency to increase morbidity in developed countries, including in our country. This study has a huge contribution to make. The data from the study clearly show that many centers around the world are working on similar criteria for patient selection and applying a multimodal approach to treatment and follow-up. When creating his own algorithm, he established a correlation between the criteria and the occurrence of relapse and/or progression of the disease. Exclusion criteria are introduced to avoid inconsistent findings and results.

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

- Dr. N. Nikolov comments and proves the clinical effectiveness of the various methods of transurethral surgery in the event of recurrence. It establishes their relationship with the surgical method, the size and multifocality of the tumor, the degree of differentiation, comorbidity and smoking cessation. There is no specific data on the superiority of one over the other methods

- the pharmacodynamics and pharmacokinetics of local chemo- and immunotherapeutics in the treatment of patients with superficial urothelial carcinoma were 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. Both benefits and side effects are summarized and documented.

- in the next subsection, Dr. N. Nikolov draws attention to 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.

- the influence of various risk factors on the occurrence and recurrence of bladder carcinoma is naturally and necessarily studied. Through his research, he proved that co-morbidities increase the risk of a primary tumor by 4 times and significantly reduce the survival of patients. In his sample, smoking was a major factor in disease recurrence.

- the preparation of a multimodal algorithm for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with superficial carcinoma of the urinary bladder occupies an important place, which is the main goal of Dr. N. Nikolov in the present clinical study. All this is in accordance 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 it must be leading and successfully followed.

**The conclusions** in the dissertation are 10 in number. They are synthesized by type in view of the enormous work of the dissertation. Great emphasis is given to 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. The intravesical application of various chemo- and immunotherapeutic agents achieves good oncological control, minimal side effects and a low rate of local recurrence.
3. The application of radiotherapy with highly focused radiation therapy achieves good oncological control, minimal side effects and a low rate of local recurrence.
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.

1. An in-depth analysis of the occurrence of primary and recurrent superficial urothelial carcinoma of the bladder was performed.
2. A thorough 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

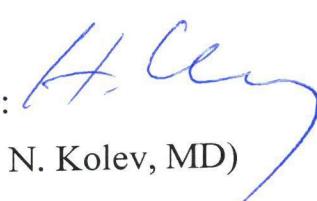
He has a medical, diagnostic and surgical workload. Participates in national and international forums on urology, endourology, oncurology, medical oncology and general medicine. His research interests are related to oncurology, laparoscopic and robotic surgery.

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 scientific processing of the data determine the qualities of the presented dissertation work. His own contributions have scientific 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".

09.11.2022

Pleven

Reviewer:   
(Prof. Dr. N. Kolev, MD)