

**ВОЕННОМЕДИЦИНСКА
АКАДЕМИЯ**

София 1606, бул. "Г. Софийски" №3,
Република България
Тел.: (+359 2) 92 25 188, 92 25 238



**MILITARY MEDICAL
ACADEMY**

№3, G. Sofiisky Str., 1606 Sofia,
Bulgaria
Tel.: (+359 2) 92 25 188, 92 25 238

До
Председателя на Научното жури,
определено със Заповед No 15-05-148/18.10.2022 г.
на Изпълнителния директор и Прокуриста на
„Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Цанка Луканова, д.м.

Първа клиника по коремна хирургия, МБАЛ-София към ВМА
Катедра „Хирургия“, МБАЛ-София към ВМА

Относно: Защитата на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ в област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, направление: 7.1. Медицина, докторска програма „Обща хирургия“, на тема: **„Резектабилност на карцином на главата на панкреаса - пред- и интраоперативни критерии“**, разработен от д-р Анастасия Симеон Петреска, докторант на самостоятелна подготовка към Клиниката по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия към „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД и с научен ръководител проф. д-р Кирил Драганов, д.м.н.

Предоставените ми материали на хартиен и електронен носител са в съответствие с процедурите за придобиване на ОНС „доктор“ в „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД съгласно законовите изисквания и публикуваните нормативни документи за това.

Д-р Анастасия Симеон Петреска завършва висшето си медицинско образование в МУ-София през 2001 г. и придобива специалност по „обща хирургия“ през 2008 г. след проведена специализация в Клиника по хирургически болести „Проф. д-р Александър Станишев“ – Втора Хирургия, към УМБАЛ „Александровска“. От 2008 г. и понастоящем тя е част от екипа на Клиниката по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия, АСК УМБАЛ Токуда, като от 2019 г. е хоноруван асистент към Медицински факултет на СУ „Св. Климент Охридски“.

Предоставеният за оценка научен труд „Резектабилност на карцином на главата на панкреаса - пред- и интраоперативни критерии“ е разработен в съответствие с изискванията за придобиване на научната и образователна степен „доктор“, онагледен е с 15 фигури и 38 таблици, и е с общ обем от 144 стандартни страници, разпределени както следва:

1. Въведение – 2 стр.
2. Литературен обзор – 29 стр.
3. Заключение от литературния обзор – 2 стр.
4. Методика на проучването: Цел и задачи – 2 стр.
5. Методика на проучването: Материал и методи – 9 стр.
6. Собствени резултати – 29 стр.
7. Анализ на собствените резултати и обсъждане – 29 стр.
8. Заключение – 2 стр.
9. Изводи – 3 стр.
10. Приноси – 1 стр.
11. Списък с публикации, свързани с дисертационния труд – 2 стр.
12. Библиография – 25 стр.

Дисертационният труд дискутира актуална за специализираната общност тематика, свързана с резекционната панкреатична хирургия, а именно определянето резектабилността при карцином на главата на панкреаса, което се оказва една от критичните стъпки в терапията на пациентите с локализирано заболяване. Поставят се

акценти върху подобрените предоперативна диагностика, основно интервенционалните методики, оперативната техника и оборудване, качеството на интензивните грижи, въвеждане на неoadювантната химиотерапия, като всички изброени фактори комплексно водят до подобрени постоперативни резултати, а именно морталитет и морбидитет при пациентите с тази патология. На този фон обаче авторът отбелязва, че макар и прогресивно намаляващи, абсолютният брой и относителният дял на случаите с карцином на главата на панкреаса, преценени предоперативно като резектабилни и с интраоперативно доказана нерезектабилност, остава притеснително висок, търсене отговор на причините за което следва в последващата разработка.

Изложението върху 29 страници литературен обзор е изчерпателен, ясно структуриран и актуален. Конкретизирано в първата глава са представени общите характеристики на карцинома на панкреаса (КП) и в частност на карцинома на главата на панкреаса (КГП) – демографски данни, карциногенеза, рискови фактори, клинична картина. Във втора глава от обзора са разгледани хирургични и онкологични аспекти, като са засегнати в детайли въпросите, свързани с тоталната мезопанкреатична ексцизия (ТМЕ), прогностичната роля на парааорталния лимфодуларен статус и пр. Прогностичните за резектабилност фактори, основен обект на дисертационния труд, са всестранно представени в следващата трета глава, като акцент се поставя върху класическите образни методики (ехографско изследване, ЯМР, КАТ) – и в частност КАТ с i.v. контраст с оглед определяне ангажирането на основните кръвоносни съдове – SMV, PV, SMA, CHA, CT в контекста на разработваната тематика, проследвани логично от обстойно дискутирани, актуално възприетите, дефиниции за резектабилност на КП. Особен интерес в обзора, пренесен в следствие и в цялостната разработка, представляват по-специфичните интервенционални методики за диагностика – ЕРХПГ с възможностите за терапевтично повлияване (и показанията за това), както и на иновативните, високоспециализирани методики като ендоскопската ехография с ролята ѝ за определяне резектабилността на КГП, високата чувствителност и специфичност на ендоскопски навигираната тънкоиглена биопсия, както и директната перорална холангио-панкреатоскопия, ролята на която в стадирането и предоперативната оценка на панкреато-билиарни неоплазми все още е

обект на проучвания, но са посочени специфичните към настоящия момент показания за панкреатоскопия.

Литературният обзор завършва със седем обосновани извода, част от които са особено актуални в контекста на показанията за оперативно лечение, насочването на пациенти с иктер към високоспециализирани центрове с оглед терапевтични интервенционални процедури и намаляване процента на експлоративните лапаротомии и палиативни интервенции при нерезектабилните случаи.

Поставената цел: "Анализ на достоверността, чувствителността и специфичността на някои предоперативни клинични, лабораторни и инструментални данни като предиктори за резектабилност при КГП (панкреатичния карцином)" е ясно формулирана с последващи, пряко произтичащи от нея, работна хипотеза и пет конкретизирани задачи.

Още в началото на главата "Материал и методи" прави впечатление изключително прецизната формулировка на дизайна на проучването, показател за уверено боравене с научната семантика в контекста на обработка на внушителен последващ клиничен материал. След подлагане на стриктен подбор от 695 пациенти, оперирани в клиниката по повод КГП в периода януари, 2007 г. - декември, 2019 г., за целта на дисертационния труд са селектирани 400 пациенти.

Описани са подробно в седем групи използваните клинични, лабораторни, образно-диагностични, интервенционални диагностично-лечебни, хирургични (различни по характер и обем интервенции), патохистологични и статистически методи.

В следващата трета глава, озаглавена „Собствени резултати“, систематично са представени данни за вида и обема на извършената интервенция (63.3% радикална интервенция с постигане на R0), подразделяне спрямо предоперативна преценка и интраоперативна находка, като критерият „резектабилност“ е в основата на по-нататъшните анализи и търсенето на статистически достоверни зависимости от останалите показатели – демографски данни, както и данните от различните групи методи. Прави впечатление още в началото появата на „един от нерешените проблеми“ в съвременната панкреатична резекционна хирургия – *„при 31.9% от случаите n=124 е планирана радикална хирургия, която практически не е осъществена след установената*

нерезектабилност при експлорацията. С други думи информацията за липса на съдова инвазия и/или органна и/или перитонеална дисеминация от образната диагностика се е оказала фалшиво отрицателна“.

Следват конкретни резултати за демографското разпределение и клиничните данни, последвани от оценка на СА 19.9 - средната му стойност е съществено по-ниска при операбилните случаи в сравнение с неоперабилните, без да се установява статистическа достоверност ($p=0.053$), предложена е гранична прогностична стойност от 500U/ml, чието значение не трябва да се тълкува изолирано, а само в комбинация с други фактори. Интересни резултати са представени по отношение стойностите на билурубина и процентът 38% на радикални операции, осъществени при персистиращ иктер след ЕРХПГ. Следват резултати за търсените в практика отговори от хирурга в контекста на мултидисциплинарния подход за диагностика и лечение на пациента с КГП – размер на тумора и главния панкреатичен канал, оценка на съдовия и чернодробен статус, достоверност на хистологичната диагноза (в случая основно ехо-ендо тънкоиглена биопсия). Конкретен практичен резултат е, че рискът „голям“ тумор ($> 35\text{mm}$) да се окаже нерезектабилен е 159.7 пъти по-голям, отколкото при „малък“ тумор ($< 20\text{mm}$). По отношение на инфилтрацията на съдове, установена с обобщени данни от КАТ и ЯМР, от една страна, и интраоперативните и патохистологичните данни, от друга, двете неинзавни методики демонстрират сравнително добра чувствителност и специфичност, съответно 80.3% ($n=176/219$) и 77.1% ($n=64/83$). Иноилтрацията на магистралните венозни съдове, установена с Ехо-ендо методиката показва статистически достоверна информативност и корелация с резектабилността. Статистическата обработка на информацията, касаеща ЕРХПГ и стентирането на ЕХЖП, не установява зависимост между процедурата, от една страна, и резектабилността на тумора, от друга.

В главата „Анализ на собствените резултати и обсъждане“ последователно и систематично са анализирани резултатите, свързани с отговор на поставените в началото 5 конкретни задачи. Коментарите след всяко обстойно сравнително обсъждане с наличните данни в световната литература обобщават и правят конкретни изводи за съответния показател. Правят впечатление елементите на самокритичност и формулиране на редица обосновани препоръки с цел подобряване предоперативната оценка при

пациентите и намаляване процента на експлоративни и палиативни интервенции. Акцент е поставен върху гранично резектабилните КГП и внедряването в българската практика на ABC-методиката с оценка на кондиционния статус на пациента посредством Surgical Outcomes Analysis and Research (SOAR) Pancreatectomy Score. Систематично са анализирани прогностичните фактори за резектабилността на КГП – анамнестични и физикални данни, туморни маркери, персистиращият иктер и изчакване във времето, важен е коментарът, че на данните от всички образни изследвания трябва да се гледа като на „части от пъзел“, да се разглеждат заедно и да се съпоставя цялата информация, че нито един от тях няма абсолютна достоверност, чувствителност и специфичност – в собствените резултати КАТ и ЯМР демонстрират сравнително добра чувствителност и специфичност (вече цитираните 80.3% и 77.1%) за наличието или отсъствието на инфилтрация на магистрални съдове от КГП; ендоскопската ехография се възприема за изключително полезна и достатъчно информативна по отношение на дилатацията на главния панкреатичен канал и определяне на съдовата инфилтрация. Недостатъчната достоверност на ехо-ендо тънкоиглената биопсия авторът отбелязва, че би могла да се разглежда в последващо мултидисциплинарно проспективно проучване. Ясно са посочени прилаганите в клиничния център критерии за стентирание на ЕХЖП. Следва прецизен анализ на хирургичната техника и методология с акцент върху ТМЕ, патологично изследване на резекционни линии, дефиниране на стандартна лимфна дисекция. Логичен извод в заключението на главата „Анализ на собствените резултати и обсъждане“ е, че „панкреатична онкохирургия трябва да се практикува у нас само в центрове, предлагащи пълния набор от диагностични средства, вкл. и интервенционални, с голям опит в резекционната хирургия на задстомашната жлеза и с налични структури за лекарствено лечение и лъчетерапия, с цел комплексен подход при всеки конкретен пациент“.

Въз основа на получените резултати и тяхното обсъждане са формулирани 13 извода. Самите изводи са ясни, съответстват на посочените задачи и резюмират смисъла на научната работа с акцент резектабилност на КГП.

Посочени са 5 приноси на дисертанта, като се отчита подразделение на един от тях. Изброените приноси могат да се подразделят на такива с оригинален (1;3.2; 4), научно-теоретичен (2; 3.1) и научно-практичен (5) характер. Извод 3.2, описващ

извеждането на прогностични фактори на резектабилност на базата на собствения материал, е изключително важен и категорично би могъл да отстоява самостоятелна позиция.

Приложен е списък с 8 публикации, покриващи цялостно тематиката на дисертационния труд и показващи както систематичност, така и последователност в публикуването на резултатите във времето и задълбочаване на анализа с натрупване на опит.

Библиографската справка е изчерпателна и съвременна, съдържа 199 заглавия на латиница, цитирани в класически АМА формат.

Дисертационният труд съдържа съдържа научни, научно-приложни и 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 за развитие на академичния състав на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Имайки предвид всичко гореизложено, както и лично известните ми научно-изследователски и професионални качества на дисертанта д-р Анастазия Петреска, изразявам категоричното си становище “за” защитата на дисертационния труд „Резектабилност на карцином на главата на панкреаса - пред- и интраоперативни критерии” и делегирам изцяло подкрепа си за присъждане на образователната и научна степен “доктор”.

07.11.2022 г.

гр. София

Член на журито:



(доц. д-р Цонка Луканова, д.м.)

