

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. Д-р Георги Тодоров, дм

Началник на клиника по Ендокринна Хирургия на УСБАЛПЕ „Академик Ив. Пенчев“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, направление 7.1. Медицина

Научна специалност „Обща хирургия“

Автор: д-р Анастазия СиEMON Петреска

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Институция: Научен съвет, АСК УМБАЛ „Токуда“, София

Тема: „Резектабилност на карцинома на главата на панкреаса – пред- и интраоперативни критерии“

Научен ръководител: Проф. д-р Кирил Драгатнов, дмн, АСК УМБАЛ „Токуда“, София

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният от докторанта комплект материали на хартиен и електронен носител е в пълно съответствие с изискванията на действащата нормативна рамка в страната, а именно – чл. 74, ал.1, т.1 от ЗВО, чл. 24, ал. 2, ал.3, ал.6 от Правилника за прилагане на Закон за развитие на академичния състав в Република България (ПП ЗРАСРБ) и чл.23, ал.6 от Правилника за развитие на академичния състав в Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“, София.

Посоченият комплект материали включва следните документи:

- Заявление до Директора на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“, София за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд;
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта;
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование;
- заповеди за записване в докторантура и за отчисляване с право на защита;
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан докторантски минимум по специалността;
- заповед за назначаване и протокол от заседанието на разширен научен колегиум за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури;

- дисертационен труд;
- автореферат към дисертационния труд;
- списък на научните публикации по темата на дисертацията;
- копия на научните публикации по темата на дисертацията;
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи;

Д-р Анастазия Петреска е приложила 8 (осем) пълнотекстови публикации, свързани с темата на дисертационния труд.

Бележки и коментар по документите

Процедурата по защитата на дисертационния труд, както и свързаните с това документи отговарят изцяло на изискванията на действащата нормативна рамка в Република България.

На първото неприсъствено заседание на научното жури бях определен за рецензент.

Кратки биографични данни

Д-р Анастазия Симеон Петреска завършва медицина в МФ на МУ-София през 2001 год. В периода 2002-2007 е специализант към Клиниката по хирургични болести „Проф. А.Станишев“, УМБАЛ „Александроска“. Придобива специалност по „Обща хирургия“ през 2008 год. През същата година става част от екипа на Клиниката по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия, МБАЛ „Токуда Болница София“ (сега Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда).

Стремежът на докторанта за постоянно професионално усъвършенстване и развитие се доказва от проведените специализации и курсове – лапароскопска хирургия, чернодробно-жлъчна хирургия, панкреатична хирургия (всичките към МУ – София). Има и две специализации във Болница Фундени, Букурещ с ръководител проф. Иринел Попеску (години 2015,2016), както и курс в института „Johnson and Johnson“, Cincinnati, USA за използване на автоматични ушиватели.

На 19.04.2018 г. д-р Анастазия Петреска е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка по научната специалност „Обща хирургия“ (заповед № 161/19.04.2018г.) на Изпълнителния директор на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“. След успешно

положен изпит за докторантски минимум (06.10.2021 г.) и вътрешна защита (27.06.2022) е отчислена с право на защита (заповед № 15-05-138/30.09.2022 г. на Изпълнителния директор на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“).

2. Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е изключително актуална за българската медицина и в чисто научен, и в научно-приложен аспект по редица причини.

Панкреатичният рак е един от най-танатогените тумори. Това се дължи на неговата агресивна биология: склонност към инфилтрация на съседни тъкани и структури; перинеурална, лимфоваскуларна и съдова инвазия; ранно лимфогенно и хематогенно дисеминиране; висок процент на локални рецидиви и метакронни метастази след потенциално „радикална“ резекция. Специално по отношение на хирургичното лечение на карцинома на главата на панкреаса (КГП) има съществено подобрене по отношение на ранните резултати (морталитет и морбидитет), но не и по отношение на отдалечените резултати – свободна от болест преживяемост и обща преживяемост. Проблем остава и късното поставяне на диагнозата, като към този момент резектабилни са едва 20% от случаите. При 40 % се установява локално агансиране със съдова инфилтрация, а при останалите 40% - хематогенни и/или перитонеални метастази.

Сериозно предизвикателство за хирурга се явява вземането на решение предоперативно дали конкретният тумор е резектабилен или не. Все още остава голям относителният дял на случаите, преценени предоперативно като радикално операбилни, което не е потвърдено интраоперативно.

Понастоящем липсват общоприети прогностични фактори за резектабилност. Данните от литературата са спорни, дори противоположни. Някои проучвания установяват зависимост на резектабилността от дадени фактори, но други проучвания ги отхвърлят.

Екипът на Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда има натрупан над 15-годишен опит в панкреатичната резекционна хирургия. Това е една солидна база, на която стъпва д-р Петреска и основната мотивация за започване на проучването. Допълнителна подкрепа в подобен тип проучване и в конкретния случай е силната интервенционална гастроентерология в институцията на докторанта. Адмиравам идеята

постигнатите резултати, формулираните изводи и препоръките да помогнат в ежедневно работата и на други центрове, диагностициращи и лекуващи тази патология.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор е представен в обем 32 стр. (от стр.6 до стр. 37 вкл.). Докторантът подробно е разгледал цялата съвременна информация, касаеща КГП – епидемиология, честота, рискови фактори, генетични аспекти на карциногенезата, клинични прояви, диагностика, лечение.

Основно място в обзора заема описанието на различните диагностични методи, тяхната специфичност, чувствителност и достоверността спрямо резектабилността, както и хирургичните аспекти за постигане на радикалност – тотална мезопанкреатична екцизия, адекватна лимфна дисекция, постигане на R0 и т.н.

Всичко това доказва задълбочените и детайлни познания на д-р Петреска по темата на дисертационния труд.

Прегледът на специализираната литература завършва с кратко, но много съществено заключение (стр. 36-37). В него докторантът формулира 7 извода върху спорни и дискутабилни въпроси, касаещи диагностиката и предоперативната преценка по отношение операбилността на КГП. Именно те са основната мотивация за започване и провеждане на проучването.

4. Методика на изследването

Целта на проучването е ясно формулирана :

да се анализира достоверността, чувствителността и специфичността на някои предоперативни клинични, лабораторни и инструментални данни като предиктори за резектабилност при КГП.

В унисон с нея и както е редно при всяко съвременно изследване е изградена и работна хипотеза, според която съществуват такива предиктори и правилното им комплексно интерпретиране може да е надежден инструмент в преценката дали един КГП е резектабилен или не.

За постигането на целта и доказване/отхвърляне на хипотезата д-р Анастазия Петреска формулира 5 задачи

1. Преглед на медицинската документация на пациентите, оперирани по повод на КГП в „Клиниката по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия“, АСК МБАЛ Токуда за периода 01.01.2007- 31.12.2019 година и избор на подходящите случаи за включване в проучването;

2. Анализ на няколко предоперативни данни като възможни прогностични фактори за резектабилността на тумора в следните аспекти:

2.1. Клинични данни - демографски показатели, клинични прояви на заболяването, вредни навици, фамилност, коморбидност;

2.2. Лабораторните показатели, основно билирубин и туморни маркери;

2.3. Информация от образните диагностични методи, най-вече КАТ с i.v. контрастиране - съдова инфилтрация, лимфна и хематогенна дисеминация?;

2.4. Интервенционални диагностично- лечебни методи – ЕРХПГ, стентирание на ЕХЖП и иновативните за страната ни ендоскопска ехография и тънкоиглена пункционна биопсия на тумора под ендо-ехоконтрол;

3. Съпоставяне на предоперативните данни от образната диагностика за резектабилност/нерезектабилност и интраоперативната находка по отношение на размер на тумора, лимфна и хематогенна дисеминация, макроскопска съдова инфилтрация, дилатирани общ жлъчен и главен панкреасен канал;

4. Съпоставяне на предоперативните данни за резектабилност и патохистологичните резултати на резецираните спесимени;

5. Изготвяне на алгоритъм, базиран на предоперативните данни в качествен (наличие или отсъствие) и количествен аспект (степен на изява) за прецизиране на преценката за потенциална резектабилност при пациентите с КГП.

Едната от тях е с 4 подточки – конкретни, точни и ясни, без да се влиза в ненужни детайли от една страна, а от друга да позволят да се направи едно задълбочено научно проучване.

Висока оценка давам на формулираните включващи и изключващи критерии, на базата на които измежду 695 пациенти е селектирана серия от 400 случая, преценени като подходящи за целта и задачите на изследването.

Използваните методи за обобщени в 7 групи, подробно описани и добре онагледени с интраоперативни снимки.

Поредно доказателство за изследователски качества на докторанта е разделянето на клиничния материал в три групи в зависимост от предоперативната преценка и обема на извършената интервенция - радикална, палиативна и експлоративна хирургия. Специален интерес представляват втората група („палиативна“) и третата („експлорация“), при които предоперативно е преценено, че са подходящи за радикална хирургия, но интраоперативно това е отхвърлено. В по-нататъшното изложение докторантът търси отговор на въпросите на какво се дължи тази „погрешна“ преценка и можело ли е тя да не е „погрешна“.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е с обем 144 стандартни страници. Онагледен е с 38 таблици и 15 фигури. Библиографията включва 199 източника.

Рецензията относно литературния обзор, целта и задачите беше посочено по-горе. Тук ще се спира на постигнатите резултати, представянето и обсъждането им, изводите и приносите.

„Собствени резултати“ (стр.50-78) и „Анализ на собствените резултати и обсъждане“ (стр.79-108) представляват най-обширните глави в дисертационния труд.

Анализа на собствените резултати е ясен и аналитичен. Добро впечатление оставят оформените след края на всяка подточка коментари, които ясно резюмират и акцентират на важната информация.

Важно от научна и от практическа гледна точка са редица установени зависимости на резектабилността на КГП, както и отхвърляне на други такива. Всичко това се базира на задълбочена статистическа обработка и е добре аргументирано и представено дескриптивно, в табличен и графичен вид.

На стр.113 д-р Анастазия Петреска формулира 13 извода, които се базират на цялостния анализ на получените резултати и са логичен завършек на дисертационния

труд. Някои от тях са с потвърдителен, други с оригинален характер като изводи 3,12 и 13 напр.

ERCP със стентирание на ЕХЖП при пациенти с КГП и механичен иктер няма прогностична стойност по отношение на резектабилността, но е важен и неотменен инструмент в предоперативната подготовка на този контингент болни за евентуална бъдеща радикална интервенция. Както и извод 13 : При пациенти с BR-PDAC е редно да се използва пълният набор от предоперативни диагностични методи, както консултации със съответни специалисти и оценка на всеки индивидуален болен по „ABC“-методиката.

Ценна за практиката е методологията „ABC“, при която прогнозата се базира не само на анатомичните характеристики на КГП, но така също се държи сметка и за неговата биология, както и за кондиционното състояние на пациента, т.е. дали би понесъл и как би се възстановил след подобна агресивна интервенция.

Дисертанта извежда пет приноса на дисертационния труд както следва:

1. Обработена е сравнително голяма за българската хирургия серия от пациенти с КГП при постигнати добри ранни следоперативни резултати;

2. Отчетен е сравнително висок относителен дял на болката като симптом при КГП, като тя вероятно има различна патогенеза и категорично не може да се отчита като прогностичен фактор за резектабилност.

3. Анализирани и сравнени са редица данни, получени от една страна при предоперативната диагностика с данни от интраоперативната находка и патохистологичните изследвания от друга страна:

3.1. Всички тези данни касаят екзактната анатомична характеристика и биологията на тумора (локално авансиране?, метастазирание?), определени на базата на образна диагностика и интервенционална гастроентерология и този смисъл касаят неговата радикална операбилност;

3.2. За някои от тези характеристики е доказано прогностично значение спрямо резектабилността;

4. При 98 пациенти е приложена EUS и EUS-FNA, което допринася съществено за точната предоперативна диагностика.

5. Предложено е рутинна използване на „ABC“-подходът при съставяне на предоперативния план за лечение на пациентите с КГП.

Повечето от тях са с потвърдителен характер като а тези с номера 4 и 5 са с оригинално приложен характер. Приемам и признавам всички изведени от дисертанта приноси.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Д-р Анастазия Петреска представя списък от осем публикации, свързани с темата на дисертационния труд, като и осемте са пълнотекстови статии или доклади в пълен текст, отпечатани в сборници от национални научни форуми.

Бих искал да отбележа че в библиографията към дисертационния труд не е цитиран нито един български автор. Това в никакъв случаи не намалява стойността на труда, но аз считам че включването и обсъждането на нашия опит само би допринесло за пълнотата му както и би дало поле за обсъждане на родния опит в тази патология.

След подробно запознаване с дисертационния труд и публикациите, свързани с него давам изключително висока оценка на цялостната работа на д-р Анастазия Петреска върху предикцията на резектабилността на КГП.

Дисертацията е едно задълбочено проучване. Работата по него, получени резултати, анализът им, направените изводи и приносите доказват личните заслуги на докторанта.

7. Автореферат

Авторефератът към дисертационния труд на д-р Анастазия Петреска отговаря на изискванията като обем и съдържание и дава достатъчно ясна представа за същността на разработката, отразява достатъчно детайлно постигнатите резултати и формулираните изводи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Анастазия Симеон Петреска на тема „Резектабилност на карцинома на главата на панкреаса – пред- и интраоперативни критерии“ съдържа научни и научно-приложни постижения, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на АСК УМБАЛ Токуда.

Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, имат оригинален характер и не се установява плагиатство.

Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични познания, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Важно за мен е да отбележа и да подчертая, че аз познавам дисертанта от първите и крачки в полето на хирургията. През професионалния си път Д-р Петреска се отличава с амбициозност, желание за усъвършенстване и стремеж за овладяване и внедряване на новостите в нашата специалност. Всичко това съчетано с високия и професионализъм и несъмнените и лични качества я издигат като един от водещите хирурзи в клиниката.

В заключение предвид гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за представения ни дисертационен труд и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди напълно заслужено образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Анастазия Симеон Петреска в докторска програма по „Обща хирургия“, за което аз убедено гласувам „за“

Дата 07.11.22 г.

Изготвил рецензията:

.....

(Проф. д-р Георги Годоров, дм)



