

СТАНОВИЩЕ

от Проф. Д-р Кирил Василев Драганов, д.м.н.

на дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „Доктор” по научна специалност „Обща хирургия” 01.03.37 на тема: „Гастро-ентеропанкреасни невроендокринни тумори – роля на имунохистохимичната експресия на соматостатинови рецептори 2 и 5 и хирургична радикалност при различни локализации“, разработен от Д-р Паулина Трифонова Владова

На основание чл. 9, ал.1 от Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен, решението на заседание на Академичния съвет на МУ – Плевен (Протокол № 17/05.03.2019) и със заповед №674/06.03.2019 на Ректора на МУ – Плевен съм определен за член на *Научното жури по защитата на дисертационния труд на Д-р Паулина Трифонова Владова*. На първото, неприсъствено заседание бях определен да изготвя становище.

В групата на невроендокринните тумори (НЕТи) са включени множественооплазми, чиято обща характеристика е произходът им от клетките на дифузната невроендокринна система. НЕТи се различават според първичната локализация, функционалната активност, биологичното поведение и прогнозата. Гастро-ентеропанкреатичните НЕТи (ГЕП-НЕТи) са най-честите представители на тази група с относителен дял от около 70 % от всички НЕТ.

Експресията на соматостатиновите рецептори (СР) заема съществено място в диагностичния арсенал на НЕТи. Въобще, познанията ни в този домейн на онкологията непрекъснато се разширяват, обогатяват и актуализират, особено през последните 2-3 декади. В същото време редица проблемите относно диагностиката и последващото лечение са актуални и днес, особено в малки страни с малък брой случаи, каквато е и България. У нас първоначалният опит за създаване на единен национален регистър за НЕТ през 2012 год., както и идеята за обособяване и развитие на два референтни републикански центъра, претърпяха неуспех и в момента регистърът не съществува, а центровете не функционират като такива. Не винаги диагностично-лечебните стандарти и алгоритми се спазват в различните болници и хирургичните структури към тях, като причините за това са много.

Тези данни са малка част от фактите и аргументите, определящи научно-теоретичния и практически интерес към диагностиката и лечението на болните с НЕТi у нас, както и актуалността на темата на дисертационния труд на Д-р Паулина Трифонова Владова.

Разработката е представена на 140 стандартни страници и съдържа: Заглавна страница; Съдържание, списък с таблиците и фигурите използвани съкращения –6 стр.; Въведение - 2 стр.; Литературен обзор –36 стр.; Цел и задачи - 1 стр.; Материал и методи – 4 стр.; Резултати – 39 стр.; Обсъждане - 11 стр.; Изводи - 2 стр.; Приноси – 1стр.; Практически приложения – 9 стр.; Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертацията – 2 стр.; Библиография - 24 стр. Библиографската справка включва 279 автори-10 на кирилица и 269 на латиница. Над 60% от цитиранията са актуални и са от последните 10 години. Дисертацията е богато онагледена с 30 фигури, 30 таблици и 8 приложения.

Литературният обзор е много обстоен и представлява малко повече от 1/3 от целия обем. В началото на 8 страници са посочени актуални данни, касаещи епидемиологията на ГЕП-НЕТ като цяло, както и по органа локализация – стомах, дуоденум, тънко черво, апендикси, колон, ректум, панкреас. С оглед пълнота на това изложение биха могли да се споменат и чернодробните първични НЕТ, въпреки тяхната казуистичност – описани около 150 случая в света до края на 2018 год. По-нататък Д-р Паулина Владова представя данни за епидемиологията на НЕТ в България, като за това се базира на данните от 2012-2013 год., поради посочената вече липса на единен регистър след тази година. Дисертантката подробно е представила различните класификационни системи и патологонатомични характеристики на НЕТ-и на 8 страници, с включена богата информация в табличен вид (7 таблици). Познанията ни върху съвременната патоанатомична констелация при НЕТi и имуноохистохимичният панел са разгледани в различни аспекти - според органната локализация, диференциацията и степента. Част от дефинициите, включени от Д-р Владова в тези части на литературния обзор, напр. за диференциация, степен, биомаркер и т.н. считам за „прекалено пропедевтични“ за подочен вид научна продукция, но и не отчитам като сериозен недостатък на разработката.

Идентифицирането на биомаркерите е важно за адекватното лечение на НЕТи, представено от Д-р Владова в т.5 от Литературния обзор. Във връзка с темата на дисертационния труд съществено място е отделено и на характеристиката на СР.

Изключително подробно в обем 10 стр. са описани лечебните подходи при НЕТи според локализацията и други характеристики – симптоми, хормонална продукция, размер, брой на лезиите, диференциация, потенциална/изявена малигненост, дисеминация т.н. Мисля, че част от информацията в този раздел, касаеща някои епидемиологични данни и общи туморни характеристики е можело да не се включва, но приемам това като решение на дисертантката с цел обосновка на различния и индивидуализиран лечебен подход.

Адмирам начина, по който в края на обзора Д-р Паулина Владова изключително точно и синтезирано формулира някои основни проблеми, касаещи темата: често променяща се терминология; наличие на няколко класификационни системи; липса на унифицирани регистри, респ. променлива честота на регистриране; неизяснена докрай туморна биологията; липсата на еднороден пакет от биомаркери с цел диагностика, лечение и проследяване, както и това, че имунохистохимичното верифициране на СР не е валидиран и стандартизиран метод. *Това доказва дълбоко познаване на материята и вникването в нея, а не само цитиране на числа, факти и данни.*

Целта на дисертационния труд е точно и ясно формулирана. За постигане на тази цел Д-р Владова си поставя **седем задачи**, също точно и ясно формулирани. Давам висока оценка на всяка една задача, но последните две се открояват и наистина представляват тема за размисъл, тъй като реализирането им е от национално значение – „Дасе предложи единен регистър за НЕТ-и“ и „Дасе подпомогне създаването на специализирани центрове за НЕТ-и в България, реферирани от Европейската асоциация по невроендокринни тумори“.

В раздела **“Материалът и методите”** са представени демографските данни за включените в проучването 41 пациенти. Радикални хирургични намеси са получили 46.34% от тях, палиативни – 36.59%, а при останалите е извършена биопсия. Подробно е описана техниката на имунохистохимичното изследване и интерпретацията на резултатите. Статистическите методи за обработка на данните са стандартните за този тип научна продукция.

Резултатите, касаещи преживяемостта са представени в табл. №13 и на фиг.2 (криванакумулативната вероятност за преживяемост). В обем 20 страници дескриптивно, в табличен и графичен вид Д-р Владова представя извършения анализ на фактори с вероятно влияние върху преживяемостта: размер на тумора, диференциация, хистологичен вид, брой метастатични лимфни възли, вид операция, стадий на заболяването, Ki67 индекс, експресия на СР 2 и 5. *По мое мнение именно този анализ е най-ценния момент в дисертацията.*

В раздела, *„Обсъждане“* докторантката прави сравнение между собствените си наблюдения и постигнатите резултати и тези от специализираната литература, като акцентът е върху СР 2 и 5 - честота на експресия, връзка с диференциацията на тумора и т.н. Добро впечатление прави констатацията в дух на самокритичност и коректност, че един от недостатъците на проучването е невъзможността за изследване на експресията на СР чрез сцинтиграфия, тъй като в страната това изследване се провежда само на едно място, както и фактът, че 7 от пациентите не са оперирани.

Изводите са логичен завършек на дисертационния труд и са формулирани в три групи - относно епидемиологията и класификацията на ГЕП-НЕТи (три, като третият е представлява „препоръка“), относно имунохистохимичната експресия на СР 2 и 5 (четири на брой) и относно хирургичното лечение (три на брой).

Приемам представените от Д-р Паулина Владова *приноси*, свързани с работата по дисертацията - с научен характер и с приложен характер.

Авторефератът към дисертацията отговаря на приетите у нас изисквания, както и броят на статиите и докладите, свързани с темата са достатъчно на брой.

Критичните бележки бяха посочени в хода на изложението, като те в никакъв случай не намаляват достойнствата на работата.

На базата на всичко горепосочено считам, че дисертационният труд на Д-р Паулина Трифонова Владова е с много добри качества и е написан е в добър. Няма нарушения на процедурата и са спазени всички изисквания на нормативната рамка.

Всичко това ми дава основание да препоръчам на почитаемите членове на Научното жури да присъдят напълно заслужено образователната и научна степен „доктор“ на Д-р Паулина Трифонова Владова, за което аз гласувам убедено „Да“.

Изготвил становището:

Проф. Д-р Кирил Василев Драганов, д.м.н.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long vertical stroke extending downwards.