

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Кирил Василев Драганов, дмн

Клиника по чернодробно-жлъчна, панкреатична и обща хирургия

Аджибадем Сити Клиник МБАЛ „Токуда“, София

Дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Направление: 7.1. Медицина

Научна специалност: „Обща хирургия“

Автор: д-р Натмир Мена

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Научна организация: „Катедра по Хирургия“, МФ, МУ - Плевен

Тема: „Оптимизиране на панкреато-дигестивната анастомоза при пациенти с панкреато-дуоденална резекция“

Научен ръководител: Проф. д-р Димитър Живков Стойков, дмн

Втори научен ръководител: Доц. д-р Кирил Георгиев Киров, дм

Актуалност на темата

Карциномът на панкреаса е една от най-танатогенните неоплазми. Въпреки напредъка в клиничната онкология и включването на нови терапевтични опции, като лъчетерапия и NIFU, далечните резултати са незадоволителни и дори отчайващи – висок процент на рецидиви и/или метакронни метастази, кратка обща и свободна от болест преживяемост, незадоволително качество на живот. Всички тези факти са резултат от една страна на агресивната туморна биология, а от друга - на късното диагностициране, като към този момент едва 20-25% от случаите са подходящи за радикална интервенция. Хирургичното лечение заема основно място в мултимодалния лечебен подход и без R0 резекция далечните резултати са още по-лоши. Панкреато-дигестивната анастомоза

при дуодено-панкреатичните резекции (ДПР) при карцинома на главата на панкреаса (КГП) продължава да е „Ахилесовата пета“ на процедурата. Търсенето на рационални решения е било и ще бъде тема на множество проучвания, включително и на настоящия дисертационен труд. Множество сравнителни проучвания са извършени и върху двете основни групи на панкреатична реконструкция – панкреато-йеюностомия (ПЙС) и панкреато-гастростомия (ПГС).

Обща оценка на дисертационния труд и процедурата по защитата

Дисертационният труд е в обем 136 стандартни страници и е структуриран правилно, съобразно приетите у нас изисквания за подобен вид научна продукция. Онагледяването е богато - 58 таблици и 43 фигури. Списъкът на цитираната литература включва 205 заглавия, от които 21 на кирилица и 184 на латиница. Цитираните източници са достатъчно на брой, като тук попадат проучванията и резултатите на множество водещи автори и центрове в областта на панкреатичната хирургия. Изключително приятно впечатление прави включването в библиографията и на редица руски автори – нещо, което през последните 2 декади липсва в повечето прочетените от мен дисертации на хирургична тематика, при това не само в качеството ми на член на научно жури. Считам, че постиженията на съвременната руска хирургия не са за пренебрегване и единствената пречка за използването им е езиковата бариера пред по-младите колеги в страната.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на „Катедрата по хирургически болести“, МФ на МУ - Плевен на основание чл. 24, ал. 6 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ и чл. 68, ал. 1 от Правилника за развитието на академичния състав, във връзка с решение на Академичния съвет (Протокол № 21/27.02.2023 г.).

В срок получих от докторанта пълен комплект материали на хартиен и електронен носител, включващ следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ - Плевен 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 Натмир Мена представя списък и копия на три пълнотекстови публикации, свързани с темата на дисертационния труд.

Познаване на проблема

Литературният обзор е в обем 41 стр. (стр. 8 - 48 вкл.) Той е достатъчно обстоен и целенасочен – в пълен унисон с темата на дисертацията. Представената информация е актуална и доказва добрата теоретична подготовка на докторанта. Посочени са критериите на National Comprehensive Cancer Network за резектабилни, гранично резектабилни и

нерезектабилни, които са крайъгълният камък при избор на подходящата стратегия, както и AJCC критериите за стадиране. В раздел 2.1.2. са посочени методите на лечение на рака на панкреаса. Достойно място е отредено и на пионерите на тази хирургия. Описани са подробно методите на панкреатични резекции и реконструкции.

Основно място в прегледа на литературата заемат данните от специализираната литература относно операцията на Whipple и различните ѝ модификации, палиативните намеси при КГП, специфичните следоперативни усложнения и поведението при възникването им. Акцентирано е върху оптимизираните на хирургични процедури и оптимизирането на анастомозиращите техники.

Изключително висока оценка давам на заключението на обзора - т.2.3. „Критическа оценка на литературата по проблемния кръг“ (стр.46-48). Тук д-р Мена обобщава литературните данни и дискутира предимствата и недостатъците на различните методи на панкреасно анастомозиране. Това от една страна обосновава актуалността на темата, а от друга затвърждава впечатлението в читателя за детайлното вникване в проблематиката от страна на докторанта.

Методология на изследването

Целта на дисертационния труд е точно и ясно формулирана, както и задачите (5 на брой) за постигането ѝ (стр. 49).

Дизайнът на проучването е ретроспективно, а използваните методи са правилните и подходящи инструменти за получаване на максимално точни данни и достигане до статистически достоверни заключения. Предпоставка за това е и материалът, включващ серия от 120 пациенти с панкреатични анастомози (със стомашен остатък и с ѝеюном) – напълно достатъчни като брой и информативност за нуждите на анализа. От тях 40 са претърпяли оперативна интервенция в МБАЛ „Св. Анна“ АД, Варна, а

другите болни (контролна група, n=80) са случайна извадка от диспансеризираните общо 710 пациенти с карцином на панкреаса (371 мъже и 339 жени) в Онкологичния диспансер на област Варна.

Хирургичните и статистическите методи са подробно описани в обем 10 стр. (стр.50-59 вкл.) и богато онагледени, включително девет интраоперативни снимки и една рентгенография (постоперативна горна гастроинтестинална серия).

Оценка на дисертационния труд, изводите и приносите

Рецензирането на литературния обзор, целта, задачите, материала и методите беше извършено по-горе. Тук ще се спра на постигнатите резултати, обсъждането им, изводите и приносите.

Резултатите са представени основно в табличен и графичен вид. По отношение на тях правя следните коментари. Ранният постоперативен морталитет от 2.5% след ПГС е приемлив и сравним с данните от литературата, но стойности от 15.0% след ПЙС и 10.8% за цялата серия са прекалено високи. Висока е и честотата на някои ранни постоперативни усложнения, особено след ПЙС - общо 47.5% морбидитет и в частност 17.5% хеморагии, 18.8% постоперативни панкреатични фистули степен „В“ и „С“, 13.8% билирагии в резултат на анастомозна инсуфициенция и т.н. От една страна тези данни са „притеснителни“, но от друга доказват достоверност и обективност при отразяването им от докторанта. Може да се потърси и друг позитив в регистрираните и анализирани резултати. Числата потвърждават правилото, че хирургията при КГП е много специфична и предизвикателна и е препоръчително да се практикува в центрове с голям обем на дейност. Като такива се приеман институции с повече от 32 случая на ДПР годишно.

Подобен анализ и разсъждения д-р Мена прави и в обсъждането, където сравнява собствените резултати и тези от рабработките на други

автори. Редица проучвания, вкл. и настоящото се стремят да установят съществуването на достоверни рискови и прогностични фактори по отношение на ранните следоперативни морталитет и специфичен морбидитет, както и начини, методи и средства за подобряване на резултатите. В този аспект докторантът представя редица демографски, клинични и интраоперативни характеристикти. Последните се отнасят до панкреатичния остатък (тип патология, плътност на паренхимата, диаметър на главния панкреатичен канал) и интраоперативната кръвозагуба.

С не по-малка тежест е и типа на реконструкция на панкреаса. Корелационен анализ в собствената серия установява статистически достоверна причинно-следствена връзка между типа на хирургичната процедура (ПЙС или ПГС) от една страна, и честотата и тежестта на проява на ранните следоперативни усложнения от друга страна.

Всички собствени данни са обработени статистически и критично сравнени с резултатите, докладвани в специализираната литература.

На стр. 109 д-р Натмир Мена формулира 3 извода, които са логичен завършек на дисертационния труд. Реално изводите са 5, тъй като първият от тях съдържа три самостоятелно формулирани и с различно съдържание „по-малки“ изводи, които се базират на цялостния анализ на получените собствени резултати.

По отношение на шестте приноса, посочени в края на автореферата към дисертационния труд приемам два от трите с оригинален и трите с потвърдителен характер.

Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Представен е списък и пълни копия на три заглавия, свързани с темата на дисертационния труд. И трите са пълнотекстови публикации в списания.

Автореферат

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

Критични бележки и препоръки

На вътрешната защита, проведена пред разширения научен колегиум на Катедрата, към която е зачислен докторантът представих критични бележки, формулирани в 11 точки, някои от които с по 3-4 подточки. Четири от тях касаеха сериозни проблеми, свързани с методологията, представените данни (дескриптивно, таблично и графично), обработката и анализирането им, както и собствените резултати. Повечето от бележките бяха „по-маловажни“ и имаха по-скоро препоръчителен характер. В крайна сметка, докторантът и научните му ръководители са се съобразили с всички тези мои коментари, за което им благодаря.

Заклучение

Дисертационният труд на д-р Натмир Мена на тема „Оптимизиране на панкреато-дигестивната анастомоза при пациенти с панкреато-дуоденална резекция“ 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 МУ-Плевен за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, имат оригинален характер и не се установява плагиатство.

Дисертацията е едно задълбочено проучване. Работата по него, получените резултати, анализът им, направените изводи и приноси

доказват личните заслуги на докторанта и показват, че той притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване и предлагам на почитаемото научно жури да присъди напълно заслужено образователната и научна степен „доктор“ на д-р Натмир Мена в докторска програма по „Обща хирургия“, за което аз убедено гласувам „ЗА“.

Изготвил рецензията: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/проф. д-р Кирил Драганов, дмн/

22.05.2023



DIALOGUE PLUS LTD

CONFERENCE INTERPRETERS, TRANSLATORS,
INFORMATION SPECIALISTS

OFFICE: 1000 Sofia, 22 Venelin Str., Tel.: (+359 2) 980 54 46

Fax:(+359 2)986 28 51 E-mail: dialog@dialog-bg.com, www.dialog-bg.com

Translation from Bulgarian

REVIEW

by Prof. Kiril Vasilev Draganov, MD, PhD, DSc

Department of Hepatobiliary, Pancreatic and General Surgery, "Acibadem City Clinic Tokuda
Hospital" – Sofia

Dissertation work for the award of the scientific and educational degree "Doctor"

Field of higher education: 7. Health care and sports

Direction: 7.1. Medicine

Scientific specialty: "General surgery"

Author: Dr. Natmir Mena

Form of doctoral study: independent form of study

Scientific organization: "Department of Surgery", Faculty of Medicine, Medical University -
Pleven

Topic: "**Optimizing the pancreatic-digestive anastomosis in patients with
pancreaticoduodenal resection** "

Supervisor: Prof. Dimitar Zhivkov Stoykov, MD, PhD, DSc

Second supervisor: Assoc. Prof. Kiril Georgiev Kirov, MD, PhD

Relevance of the topic

Pancreatic cancer is one of the most thanatogenic neoplasms. Despite advances in clinical oncology and the inclusion of new therapeutic options, such as radiotherapy and HIFU, the long-term results are unsatisfactory and even despairing – high rates of recurrence and/or metachronous metastases, short overall and disease-free survival, unsatisfactory quality of life. All these facts are

the result, on the one hand, of the aggressive tumor biology and, on the other hand, of the late diagnosis, and at this moment only 20-25% of cases are suitable for radical intervention. Surgical treatment is main to the multimodal treatment approach, and without R0 resection,

long-term outcomes are even worse. Pancreatic-digestive anastomosis in pancreaticoduodenal resection (PDR) for Pancreatic head carcinoma (PHC) continues to be the "Achilles heel" of the procedure. The search for rational solutions has been and will be the subject of many studies, including the present dissertation. Numerous comparative studies have been performed on the two main groups of pancreatic reconstruction – Pancreaticojejunostomy (PJS) and pancreaticogastrostomy (PGS).

General evaluation of the dissertation work and the defense procedure

The dissertation has a volume of 136 standard pages and has been structured correctly, according to the requirements accepted in our country for a similar type of scientific work. The presentation is abundant - 58 tables and 43 figures. The list of cited literature includes 205 titles, of which 21 are in Cyrillic and 184 are in Latin. The cited sources are sufficient in number, including the studies and results of numerous leading authors and centers in the field of pancreatic surgery. The inclusion of a number of Russian authors in the bibliography makes an extremely pleasant impression - something that in the last 2 decades has been missing in most of the dissertations on surgical topics that I have read, and not only in my capacity as a member of a scientific jury. I believe that the achievements of modern Russian surgery are not to be neglected, and the only obstacle to their use is the language barrier in front of younger colleagues in the country.

The dissertation work has been discussed and referred for public defense to the extended departmental council of the "Department of Surgical Diseases",

Faculty of Medicine of the Medical University - Pleven pursuant to art. 24, para. 6 and Art. 30, para. 3 of the Regulations for the implementation of. The Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and Art. 68, para. 1 of the Regulations for the development of the academic staff, in connection with the decision of the Academic Council (Protocol No. 21/27.02.2023).

I received from the doctoral student a complete set of materials in paper and electronic media in the required term, including the following documents:

- Application to the Rector of the Medical University - Pleven for opening the procedure for the defense of a dissertation work;
- Curriculum vitae in European format with the doctoral student's signature;
- Notarized copy of higher education diploma;
- Orders for enrollment in doctoral studies and for registration with right of defense;

- An order for conducting an exam from the individual plan and a corresponding protocol for passing the doctoral minimum in the specialty;

- Appointment order and protocol of the meeting of an extended scientific collegium for preliminary discussion of the dissertation work and the decisions taken for the opening the procedure and for the composition of a scientific jury;

- Dissertation work;

- Abstract for the dissertation work;

- List of scientific publications on the topic of the dissertation;

- Copies of scientific publications on the subject of the dissertation;

- Declaration of originality and authenticity of the attached documents.

Dr. Natmir Mena submits a list and copies of three full-text publications related to the topic of the dissertation.

Knowledge of the subject

The literature review is 41 pages long (page 8 - 48 incl.) It is sufficiently comprehensive and purposeful - in full harmony with the topic of the dissertation. The presented information is up-to-date and proves the good theoretical preparation of the doctoral student. The National Comprehensive Cancer Network criteria for resectable, borderline resectable, and unresectable are indicated, which are the cornerstone in choosing the appropriate strategy, as well as the AJCC staging criteria. In section 2.1.2. pancreatic cancer treatment methods are indicated. A worthy place is also given to the pioneers of this surgery. Methods of pancreatic resections and reconstructions have been described in detail.

The main place in the review of the literature is taken by the data from the specialized literature regarding the Whipple operation and its various modifications, palliative interventions in PHC, specific postoperative complications and behavior when they occur. Emphasis is placed on optimized surgical procedures and optimization of anastomotic techniques.

I give an extremely high grade to the conclusion of the review - item 2.3. "Critical evaluation of the literature on the problem circle" (page 46-48). Here, Dr. Mena summarizes the literature and discusses the advantages and disadvantages of various methods of pancreatic anastomosis. This, on the one hand, substantiates the relevance of the topic, and on the other, strengthens the reader's impression of the doctoral student's detailed insight into the issues.

Research methodology

The purpose of the dissertation is precisely and clearly formulated, as well as the tasks (5 in number) for its achievement (p. 49).

The study design is retrospective, and the methods used are the correct and appropriate tools to obtain the most accurate data and reach statistically reliable conclusions. A prerequisite for this is the material including a series of 120 patients with pancreatic anastomoses (with gastric remnant and with jejunum) - completely sufficient in terms of number and informativeness for the needs of the analysis. Of these, 40 underwent operative intervention at Sveta Anna AD Hospital, Varna, and the other patients (control group, n=80) are a random sample of the total of 710 patients with pancreatic carcinoma (371 men and 339 women) who were diagnosed in the Oncology Dispensary of the District of Varna.

The surgical and statistical methods are detailed in a volume of 10 pages (page 50-59 incl.) and well-off illustrated, including nine intraoperative photographs and one radiograph (postoperative upper gastrointestinal series).

Evaluation of the dissertation work, conclusions and contributions

The literature review, purpose, tasks, material and methods were reviewed above. I will focus on the achieved results here, their discussion, conclusions and contributions.

The results are mainly presented in tabular and graphical form. Regarding them, I am making the following comments. Early postoperative mortality of 2.5% after PGS is acceptable and comparable to literature data, but values of 15.0% after PJS and 10.8% for the entire series are too high. The frequency of some early postoperative complications is also high, especially after PJS - a total of 47.5% morbidity and in particular 17.5% hemorrhages, 18.8% postoperative pancreatic fistulas "B" and "C", 13.8% bilirrhagia as a result of anastomotic insufficiency, etc. On the one hand, these data are "worrying", but on the other hand, they prove credibility and objectivity in their reflection by the doctoral student. One can look for another positive in the registered and analyzed results. The numbers confirm the rule that surgery for PHC is very specific and challenging and is recommended to be practiced in high volume centers. Institutions with more than 32 cases of PDR per year are accepted as such.

Dr. Mena makes a similar analysis and reasoning in the discussion, where he compares his own results and those from the work of other authors. A number of studies, incl. the present one, seek to establish the existence of reliable risk and prognostic factors regarding early postoperative mortality and specific morbidity, as well as ways, methods and means to improve outcomes. In this aspect, the PhD student presents a range of demographic, clinical and

intraoperative characteristics. The latter relate to the pancreatic remnant (type of pathology, parenchymal density, diameter of the main pancreatic duct) and intraoperative blood loss.

The type of pancreas reconstruction is no less serious. Correlational analysis in our own series established a statistically reliable cause-effect relationship between the type of surgical procedure (PJS or PGS) on the one hand, and the frequency and severity of early postoperative complications on the other hand.

All own data were processed statistically and critically compared with results reported in the specialized literature.

On page 109, Dr. Natmir Mena formulates 3 conclusions, which are a logical conclusion of the dissertation work. In reality, there are 5 conclusions, since the first of them contains three independently formulated and with different content "smaller" conclusions, which are based on the overall analysis of the obtained own results.

Regarding the six contributions indicated at the end of the abstract to the dissertation work, I accept two of the three of original and the three of them of confirmatory character.

Assessment of the PhD student's publications and personal contributions

A list and complete copies of three titles related to the topic of the dissertation are presented. All three are full-text journal publications.

Abstract

The abstract to the dissertation work of Dr. Natmir Mena meets the requirements in terms of volume and content and gives a sufficiently clear idea of the essence of the development, reflects in sufficient detail the results achieved and the formulated conclusions and contributions.

Critical notes and recommendations

At the internal defense held before the extended scientific collegium of the Department to which the doctoral student was enrolled, I presented critical notes formulated in 11 points, some of which have 3-4 subpoints. Four of them concerned serious problems related to the methodology, the presented data (descriptive, tabular and graphical), their processing and analysis, as well as the own results. Most of the notes were "minor" and more advisory in nature. After all, the PhD student and his supervisors have taken all these comments of mine into account, for which I thank them.

Conclusion

The dissertation work of Dr. Natmir Mena on the topic "Optimizing the pancreatic-digestive anastomosis in patients with pancreaticoduodenal resection " contains scientific and scientific-applied achievements that represent an original contribution to science and meet all the requirements of the Law on the development of the academic staff in the Republic of Bulgaria, the Implementation Regulations of the Law on the development of the academic staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations of the Medical University-Pleven for acquiring scientific degrees and occupying academic positions. The presented materials and dissertation results fully correspond to the specific requirements, they are original in nature and no plagiarism has been detected.

The dissertation is an in-depth study. The work on it, the obtained results, their analysis, the conclusions and contributions made prove the personal merits of the doctoral student and show that he has in-depth theoretical knowledge and professional skills, demonstrating qualities and skills for independent conduct of scientific research.

Due to the above, I confidently give my positive assessment of the conducted research and propose to the honorable scientific jury to award the fully deserved educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Natmir Mena in the doctoral program in "General Surgery", for which I confidently vote "FOR".

The review was prepared by:

/Prof. Kiril Draganov, MD, PhD, DSc /

22.05.2023

I, Miroslava Delcheva Delcheva, hereby certify that this is a true and correct translation that I have made from Bulgarian into English of the attached document, namely: Review. The translation contains six (6) pages.

Sworn Translator:

Miroslava Delcheva MA

