

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Сергей Димитров Илиев, д.м.

Декан на Факултет „Медицина“ на МУ – Плевен

Ръководител катедра „Пропедевтика на хирургическите болести“

избран за член на Научното жури (Протокол № 21/27.02.2023 г.) въз основа на Решение на Академичния съвет на МУ – Плевен и съгласно Заповед №715/01.03.2023 г. на Ректора на Медицинския университет – Плевен на дисертационен труд и автореферат на тема:

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

Представен за публична защита пред научно жури за присъждане на ОНС „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. „Медицина“, докторска програма „Обща хирургия“

Автор: д-р Натмир Мена

Форма на докторантурата: самостоятелна форма на обучение

Катедра: „Хирургически болести“, Факултет „Медицина“ на МУ – Плевен

Научен ръководител: проф. д-р Димитър Живков Стойков, д.м.н.

Втори научен ръководител: доц. д-р Кирил Георгиев Киров, д.м.

Кариерен профил на докторанта:

Д-р Натмир Мена е роден на 16.05.1978 г. в гр. Струга, Република Северна Македония. През 1997 г. завършва Медицинската гимназия в гр. Тетово, Република Северна Македония, а през 2004 г. - Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна. През 2005-2009 г.

специализира по хирургия и придобива тази специалност през 2009 г. През 2010 г. специализира по диагностична и терапевтична фиброгастроскопия и фиброколоноскопия. През 2004-2005 г. работи като ординатор във Втора коремна хирургия на УМБАЛ "Света Марина"-Варна. През 2005-2008 г. работи като ординатор, а през 2009-2017 г. - като водач на екип във Втора коремна хирургия на УМБАЛ "Света Анна"-Варна. От 2017 г. до днес работи като началник на отделение в Хирургичната клиника на болничния център в гр. Оберваллис, Швейцария. През 2008-2017 г. е хоноруван асистент в Катедрата по хирургически болести на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

Описание на представените материали:

Представени са ми в електронен и печатен вариант дисертация и автореферат, които отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане в Медицинския университет-Плевен. Предоставени са ми и копия на три от свързаните с дисертационния труд публикации в електронен и печатен вариант.

Актуалност на темата :

Ракът на панкреаса заема четвърто място в световен мащаб като причина за смърт от онкологични заболявания. Радикалната операция е ключова в лечението на карцинома на главата на панкреаса (КГП), но R0 резекция е възможна едва при 15,0 - 20,0% от случаите. Към момента на поставяне на диагнозата рак на главата на панкреаса, 33,0% от болните имат далечни метастази, а при рак на тялото и опашката - 75,0%

Качеството на Панкреато-дигестивната анастомоза при дуодено-панкреатичните резекции (ДПР) при карцинома на главата на панкреаса е определяща за успеха от оперативното лечение. Инсуфициенцията на анастомозата продължава да поддържа високи нива и води до значителен морбидитет, морталитет и влошаване в качеството на живот на пациентите. Съвременните анастомозиращи техники при болните, оперирани по повод на рак на панкреаса, имат един основен недостатък – анастомозата остава физиологично обременена и макар частично намален, рискът за панкреатична фистула остава висок. Авторът разработва и апробира една нова хирургична стратегия за намаляване на механичното обременяване на панкреато-дигестивната анастомоза чрез прилагане на оптимизиран подход за реконструкция и оптимизиран

метод за дрениране след извършената панкреато-дуоденална резекция. Затова, считам, че темата е актуална не само за нашата страна, но и в международен план.

Структура:

Дисертационният труд е представен на 136 машинописни страници. Основните раздели са следните: Въведение - 1 стр.; Литературен обзор - 41 стр.; Цел и задачи - 1 стр.; Материал и методи - 10 стр.; Собствени резултати - 24 стр.; Обсъждане - 25 стр.; Изводи - 1 стр.; Литература - 25 стр.; Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд - 1 стр. и Приноси на дисертационния труд - 1 стр. Библиографията включва 205 заглавия, от които 21 на кирилица и 184 на латиница. Дисертационният труд е онагледен с общо 58 таблици и 43 фигури.

Три от посочените от автора общо шест приноса са с научно-приложен и оригинален характер и три - с потвърдителен характер.

Познаване на проблема:

Литературният обзор включва два основни раздела с общо 14 подраздела към тях, както и самостоятелен раздел „Критическа оценка на литературата по проблемния кръг“, в който се обобщават настоящото ниво на познаване на тази патология и основанията за провеждането на настоящото проучване. Подробно са описани общите принципи на хирургичното лечение на рака на панкреаса, историческото му развитие, усложненията при проксималната панкреато-дуоденална резекция, както и оптимизираните хирургични и анастомозиращи процедури. 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 за детайлното вникване в проблематиката от страна на докторанта.

Основната цел на дисертацията е „Да се оптимизира панкреато-дигестивната анастомоза чрез панкреато-гастро-анастомоза със смесен дренаж и да се намалят ранните следоперативни усложнения при пациентите с рак на панкреаса и периампуларната област, подложени на панкреато-дуоденалната резекция“.

Целта е ясно дефинирана и поставя ударението върху възможностите за успешно и ефективно оперативно лечение.

Поставените от докторанта пет задачи са конкретни и пряко свързани с дефинираната цел. Бих подчертал амбицията му да постигне съществено намаляване на механичното обременяване на панкреато-дигестивната анастомоза чрез оптимизиране на реконструкцията и дренирането на дигестивните анастомози след панкреато-дуоденалната резекция.

Клиничният материал на дисертацията включва ретроспективно, проспективно, наблюдателно, аналитично и кохортно проучване на данните за 120 болни, оперирани с панкреато-дуоденални резекции по повод на рак на панкреаса и периампуларната област през периода между 2007 г. и 2017 г. включително. Пациентите са хоспитализирани в УМБАЛ “Света Анна“-Варна, където докторантът работи през този период. Болните са разпределени в две групи. При 40 болни са извършени панкреато-гастро-анастомози със смесен дренаж, а при останалите 80 болни - термино-латерални панкреато-йеюнални анастомози с външен дренаж. Хирургичната техника на тези интервенции е детайлно описана и илюстрирана.

Изследвани са както ранната следоперативна смъртност, така и следните ранни следоперативни усложнения: панкреатична инсуфициенция и фистула, интраабдоминален абсцес, интраабдоминална хеморагия и инфекция, стомашна пареза и забавено изпразване на стомаха, ранева инфекция и билиарно изтичане.

Информацията за изследваните в дисертацията показатели е събирана и обработвана с подходящи съвременни методи за статистически анализ, използвани в медицинската практика.

Оценка на дисертационния труд, изводите и приносите:

В раздела „**Собствени резултати**“ д-р Натмир Мена анализира и илюстрира резултатите от проучването си с подходящи таблици и фигури. Този раздел представя два основни аспекта на настоящото проучване.

Пациентите са рандомизирани според основните им епидемиологични характеристики (пол, възраст, клинична симптоматика, първична туморна локализация, стадий на туморния растеж, степен на

туморната диференциация G и структура на панкреасния паренхим). Получените резултати са съпоставени в зависимост от типа на приложената анастомоза и по отношение и на симптоматиката на болните.

Във втория подраздел на този раздел са систематизирани в съпоставителен план конкретните резултати от анализа на честотата, относителния дял и относителния риск на тези ранни следоперативни усложнения (до края на първия месец) при болните с двата типа на анастомозата. Представят се установените статистически достоверни различия по отношение на следоперативните резултати. Общата едномесечна смъртност на болните след панкреато-йеюналната анастомоза с външен дренаж възлиза на 15,0%, а след панкреато-гастро-анастомозата със смесен дренаж - на 2,5%.

Несъмнен практически интерес представлява поставянето на дрен в панкреасния канал и замяната на дренажите, изведени перкутанно извън коремната кухина, с една конструирана специално за целта двукамерна назо-гастрална сонда. Тя позволява общо интралуменно дрениране на трите дигестивни анастомози - термино-латералната панкреато-гастро-анастомоза, термино-латералната хепатико-йеюно-анастомоза и термино-терминалната гастро-йеюно-анастомоза.

Собствените резултати на д-р Натмир Мена по отношение на заболяемостта и смъртността са сравними с тези на съвременните автори.

В раздела „Обсъждане“ се съпоставят собствените резултати с тези, посочени в публикации на чуждите автори. Касае се както за предоперативните особености на двете групи пациенти, така и за следоперативните резултати от приложението на двата типа на анастомозата.

Прави впечатление позоваването на редица рандомизирани контролирани проучвания и мета-анализи на чужди автори по тази специфична проблематика

В заключителния раздел „Изводи“ са направените пет извода, които следват логично от цялостния материал и изложението му, проведените статистически анализи и интерпретацията на данните. Тези изводи потвърждават научно-практическата стойност на поставената цел и задачите за постигането ѝ.

Приноси с научно-приложен и оригинален характер и с потвърдителен характер - приемам и шестте приноса, описани от автора.

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.

Авторефератът на дисертационния труд е структуриран съобразно изискванията. Неговото съдържание съответства напълно на дисертацията.

Критични бележки и препоръки:

Изключително приятно впечатление прави включването в библиографията и на редица руски автори – нещо, което липсва в повечето публикации в Българската хирургична литература. Считаю, че постиженията на съвременната руска хирургия не са за пренебрегване.

Друг факт, който искам да отбележа е, че д-р Мена се е съобразил с всички критични бележки и е изпълнил всички препоръки направени на вътрешната защита, проведена пред разширения научен колегиум на Катедрата, към която е зачислен докторантът.

Заключение:

Дисертационният труд на д-р Натмир Мена е обстойно и задълбочено проучване върху значим клиничен материал за десетгодишен период. Той е лично дело на докторанта. Съдържа научни и научно-приложни постижения, които представляват оригинален принос в науката и отговаря 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 резултати имат оригинален характер и не се установява плагиатство.

На базата на всичко изложено дотук, давам напълно убедено своята **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка и предлагам на Уважаемото Научно

жури да гласува положително за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Натмир Мена.

27 май 2023 г.
Гр. Плевен

Рецензент: На основание чл. 59 от ЗЗЛД
(Проф. д-р Сергей Димитров Илиев, д.м.)



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. Sergey Dimitrov Iliev, MD, PhD.

Dean of the Faculty of Medicine at the Medical University - Pleven

Head of the Department of Propaedeutics of Surgical Diseases

elected as a member of the Scientific Jury (Protocol No. 21/27.02.2023) based on the Decision of the Academic Council of the Medical University - Pleven and according to Order No. 715/03.01.2023 of the Rector of the Medical University - Pleven for a dissertation and abstract on a topic:

„Optimizing the pancreatic-digestive anastomosis in patients with pancreaticoduodenal resection“

Presented for public defense before a scientific jury for the awarding of the scientific and educational degree "Doctor" in the field of higher education 7. Health care and sports, professional direction 7.1. "Medicine", doctoral program "General surgery“

Author: Dr. Natmir Mena

Form of doctoral study: independent form of study

Department: "Surgical Diseases", Faculty of Medicine of the Medical University – Pleven

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

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

Doctoral applicant career profile:

Dr. Natmir Mena was born on 16.05.1978 in the town of Struga, Republic of North Macedonia. In 1997 he graduated from the Medical High School in Tetovo, Republic of North Macedonia, and in 2004 he graduated from Prof. Dr. Paraskev Stoyanov Medical University, Varna. In 2005-2009, he specialized in surgery and acquired this specialty in 2009. In 2010, he specialized in diagnostic and therapeutic fibrogastroscopy and fibrocolonoscopy. In 2004-2005, he worked as a doctor in the Second Abdominal Surgery

Department of Sveta Marina University Hospital, Varna. In 2005-2008, he worked as a doctor, and in 2009-2017 - as a team leader in the Second Abdominal Surgery Department of Sv. Anna University Hospital, Varna. Since 2017 he has been working as a department head in the Surgical Clinic of the hospital center in Obervallis, Switzerland. In 2008-2017, he was an honorary assistant at the Department of Surgical Diseases of Prof. Dr. Paraskev Stoyanov Medical University, Varna.

Description of the presented materials:

I have been presented in electronic and printed versions a dissertation and an abstract that meet the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for its Implementation at the Medical University-Pleven. I have also been provided with electronic and hard copy copies of three of the dissertation-related publications.

Relevance of the topic:

Pancreatic cancer is the fourth leading cause of death from cancer worldwide. Radical surgery is key in the treatment of Pancreatic head carcinoma (PHC), but R0 resection is only possible in 15.0 - 20.0% of cases. At the time of diagnosis of pancreatic head carcinoma, 33.0% of patients have distant metastases, and in case of body/tail cancer - 75.0%

The quality of Pancreatic digestive anastomosis in pancreaticoduodenal resection (PDR) for carcinoma of the head of the pancreas is decisive for the success of surgical treatment. Anastomotic failure continues to maintain high rates and results in significant morbidity, mortality, and deterioration in patient quality of life. Modern anastomosis techniques in patients operated on for pancreatic cancer have one major drawback – the anastomosis remains physiologically burdened and, although partially reduced, the risk of pancreatic fistula remains high. The author develops and approves a new surgical strategy to reduce the mechanical strain on the pancreatic digestive anastomosis by applying an optimized reconstruction approach and an optimized drainage method after the performed pancreatic duodenal resection. Therefore, I believe that the topic is relevant not only for our country, but also internationally.

Structure:

The dissertation is presented on 136 typewritten pages. The main sections are the following: Introduction - 1 page; Literature review - 41 pages; Purpose and tasks - 1 page; Material and methods - 10 pages; Own results - 24 pages; Discussion - 25 pages; Conclusions - 1 page; References - 25 pages; List of publications related to the dissertation work - 1 page and Contributions of the dissertation work - 1 page. The bibliography includes 205 titles, of which 21 are in Cyrillic and 184 are in Latin. The dissertation work is illustrated with a total of 58 tables and 43 figures.

Three of the total six contributions indicated by the author are of a scientific-applied and original nature and three - of a confirmatory nature.

Knowledge of the problem:

The literature review includes two main sections with a total of 14 subsections to them, as well as an independent section "Critical evaluation of the literature on the problem circle", which summarizes the current level of knowledge of this pathology and the reasons for conducting the present study. The general principles of surgical treatment of pancreatic cancer, its historical development, complications of proximal pancreatic duodenal resection, as well as optimized surgical and anastomotic procedures are described in detail. Dr. Mena summarizes the literature and discusses the advantages and disadvantages of various methods of pancreatic anastomosis. This, on the one hand, substantiates the topicality of the topic, and on the other hand, strengthens the impression of the detailed insight into the issues on the part of the doctoral student.

The main purpose of the dissertation is "To optimize the pancreatic digestive anastomosis by pancreatic-gastro-anastomosis with mixed drainage and to reduce early postoperative complications in patients with pancreatic and periampullary cancer undergoing pancreatic duodenal resection“.

The purpose is clearly defined and emphasizes the possibilities of successful and effective surgical treatment.

The five tasks set by the doctoral student are specific and directly related to the defined purpose. I would emphasize his ambition to achieve a substantial reduction in the mechanical burden of the pancreatic digestive anastomosis by optimizing the

reconstruction and drainage of the digestive anastomoses after pancreatic duodenal resection.

The clinical material of the dissertation includes a retrospective, prospective, observational, analytical and cohort study of data on 120 patients operated on with pancreatic duodenal resections for pancreatic and periampullary cancer between 2007 and 2017 inclusive. The patients were hospitalized at Sv. Anna University Hospital, Varna, where the doctoral student worked during this period. The patients were divided into two groups. Pancreatic-gastro-anastomoses with mixed drainage were performed in 40 patients, and termino-lateral pancreatico-jejunal anastomosis with external drainage in the remaining 80 patients. The surgical technique of these interventions is described and illustrated in detail.

Both early postoperative mortality and the following early postoperative complications were studied: pancreatic insufficiency and fistula, intra-abdominal abscess, intra-abdominal hemorrhage and infection, gastric paresis and delayed gastric emptying, wound infection, and biliary leak.

The information about the indicators studied in the dissertation was collected and processed with appropriate modern statistical analysis methods used in medical practice.

Evaluation of the dissertation work, conclusions and contributions:

In the **Own Results** section, Dr. Natmir Mena analyzes and illustrates the results of his study with relevant tables and figures. This section presents two main aspects of the present study.

Patients were randomized according to their main epidemiological characteristics (gender, age, clinical symptoms, primary tumor location, stage of tumor growth, grade of tumor differentiation G and structure of pancreatic parenchyma). The obtained results were compared depending on the type of anastomosis applied and in relation to the symptoms of the patients.

In the second subsection of this section, the specific results of the analysis of the frequency, relative share and relative risk of these early postoperative complications (up to the end of the first month) in patients with both types of anastomosis are systematized in a comparative plan. Statistically significant differences in postoperative outcomes are presented. The overall one-month mortality of patients after pancreatico-jejunal

anastomosis with external drainage is 15.0%, and after pancreatico-gastro-anastomosis with mixed drainage - 2.5%.

Of undoubted practical interest is the placement of a drain in the pancreatic duct and the replacement of the drains brought percutaneously outside the abdominal cavity with a specially constructed two-chamber nasogastric probe. It allows general intraluminal drainage of the three digestive anastomoses - the termino-lateral pancreatico-gastro-anastomosis, the termino-lateral hepatico-jejuno-anastomosis and the termino-terminal gastro-jejuno-anastomosis.

Dr. Natmir Mena's own results in terms of morbidity and mortality are comparable to those of contemporary authors.

In the **Discussion** section, his own results are compared to those indicated in publications by other authors. It concerns both the preoperative characteristics of the two groups of patients and the postoperative results of the application of the two types of anastomosis.

It is impressive to refer to a number of randomized controlled studies and meta-analyses by foreign authors on this specific issue

In the final section **Conclusions**, the five conclusions are made, which follow logically from the overall material and its presentation, the conducted statistical analyzes and the interpretation of the data. These conclusions confirm the scientific and practical value of the set goal and the tasks for its achievement.

Contributions of a scientific-applied and original nature and of a confirmatory nature - I accept all six contributions described by the author.

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 have been presented. All three are full-text journal publications.

The abstract of the dissertation work is structured according to the requirements. Its content fully corresponds to the dissertation.

Critical notes and recommendations:

An extremely pleasant impression is made by the inclusion in the bibliography of a number of Russian authors - something that is missing in most publications in the

Bulgarian surgical literature. I believe that the achievements of modern Russian surgery are not to be neglected.

Another fact that I would like to note is that Dr. Mena complied with all the critical remarks and fulfilled all the recommendations made at the internal defense held before the extended scientific collegium of the Department to which the doctoral student is enrolled.

Conclusion:

Dr. Natmir Mena's dissertation is a comprehensive and in-depth study of significant clinical material over a ten-year period. It is the personal work of the doctoral student. It contains scientific and scientific-applied achievements, which represent an original contribution to science and meets all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for the implementation of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Rules of the Medical University-Pleven for acquiring scientific degrees and holding academic positions. The materials and results presented are original and no plagiarism was detected.

On the basis of everything presented so far, I give my **POSITIVE** assessment with full conviction and propose to the Respected Scientific Jury to vote positively for awarding the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Natmir Mena.

27th May, 2023

Reviewer:

The town of Pleven

(Prof. Sergey Dimitrov Iliev, MD, PhD)

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

