

СТ А Н О В И Щ Е

относно дисертационен труд
**„ НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ НЕВРОХИРУРГИЧНИ ПАЦИЕНТИ С
ГЛИАЛНИ ТУМОРИ“**

за присъждане на

образователната и научната степен „**Доктор**“ по научна специалност
неврохирургия КОД 03.01.41 професионално направление 7.1., Медицина,
област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт.

Автор на дисертацията: Д-р Елена Янкова Мойнова
Асистент в Катедра “Неврохирургия и УНГ болести” при Факултет
“Медицина”, МУ - Варна

Научни ръководител: Доц. д-р Тони Данков Аврамов, дм

Автор на становището: Доц. Д-р Владимир Наков д.м.,
Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда

Значимост на темата:

Представеният дисертационен труд е уницентрично проспективно проучване., чято цел е да верифицира кратък скринингов метод за диагностициране на когнитивните нарушения при пациенти с глиални мозъчни тумори. Отпадането на когнитивните мозъчни функции е най-честото и в редица случай най-ранното клинично проявяване на глиалните мозъчни тумори. Оценката на когнитивния статус на пациенти с глиални мозъчни тумори има клинично значение като като един от прогностичните фактори при тези пациенти. Още повече, както и авторката споменава, предвид невъзможността да се промени значимо продължителността на живота при пациентите с високостепенни глиални мозъчни тумори, се налага необходимостта от подобрене на качеството им на живот. Оценката на когнитивните функции е базисна част от пакета дейности, целящ подобрене или поне запазване на качеството на живот при пациентите с глиални мозъчни тумори. Поради това считам, че темата, макар и представена в литературта, включително и в българската литература (съществува подобен дисертационен труд от 2013 г.), е актуална и значима.

Структура на дисертацията: Дисертационният труд е представен върху 129 страници и според изискванията включва: въведение – 1 стр., литературен обзор – 22 стр., цел, задачи, методи и дизайн – 9 стр., резултати - 33 стр., обсъждане – 23 стр., изводи – 3 стр., заключение - 3 стр. самооценка на приносите – 2 стр., списък на публикациите във връзка с дисертационния труд – 1 стр., библиография – 19 стр. Онагледен е с 27 фигури и 32 таблици.

Литературният обзор е изчерпателен - включва 246 заглавия, от които две на български език. Литературният обзор започва с исторически преглед на дефинирането и класифицирането на глиалните мозъчни тумори, като специално внимание е отделено на последната им класификация (СЗО 2021 г.), след което авторката проследява данните от литературата относно влиянието на различни фактори върху развитието

на когнитивен дефицит - фактори от страна на тумора, фактори извън тумори, ятрогенни фактори, свързани с лечението на тумора, вкл. и операцията и адювантното лечение, и представя публикациите, фокусирани върху влиянието на тумора върху различни когнитивни области и върху прогностичното значение на степента и характера на когнитивния дефицит по отношение на рецидив на заболяването (според мен когнитивният дефицит не определя появата на рецидив) и съответно продължителността на живота. Стилизирано са споменати различни субтестове за съответно различни неврокогнитивни области. Представени са два кратки скринингови теста (MoCA и MMSE).

Цел и задачи: Целта е фокусирана върху откриването на кратък, достъпен, достоверен и лесно приложим скринингов метод за диагностициране на когнитивни нарушения при пациенти с глиални тумори. Поставените задачи съответстват на целта и се състоят в отграничаване на "най-обещаващия" скринингов метод (каквото и да означава термина "обещаващ"); сравняване на "най-обещаващия" метод с разширено невропсихологично изследване (за определяне степента на достоверност на скрининговия метод) и определяне влиянието на различни фактори (възраст, малигнитет на тумора и степен на образование) върху резултатите от краткия скрининговия метод.

Клиничният материал се състои от 49 пациенти с предоперативни данни от клиниката и образните изследвания, пораждащи съмнение за наличие на глиални тумори. От тях реално 32 пациента са с истински глиални тумори (27 с GBM и 5 с астроцитомии). Броят от 32 пациента като обем за извеждане на статистически достоверни резултати е окъден, като тази оскъдност може да бъде компенсирана само от умело приложение на специфични и високо сензитивни статистически методи.

Методите са представени ясно и систематично. Достойнство на дисертационния труд е неговият проспективен уницентричен характер, което предопределя по-високата достоверност на резултатите и на тяхната обработка. Авторката сравнява краткия скринингов тест MoCA с различни други тестове, които са субтестове на разширеното невропсихологично изследване за различни неврокогнитивни области, като различните тестове са описани кратко, разбрано и коректно. Избраните статистически методи за обработка на данните компенсират ограничения брой включени пациенти.

Резултати: Резултатите са документирани и представени коректно. Опитът на авторката да извлече предилекционна локализация на глиалните тумори, анализирайки локализацията на наличните 32 тумора, е меко казано нереалистично амбициозен, а установяването на преваляване на левостранната локализация има потвърждаващ характер, тъй като е известен факт. Лично за мен е интересен резултатът, установяващ липса на корелация между латерализацията на тумора и когнитивното представяне, както и липсата на корелация между локализацията на тумора в различните лобове и когнитивното представяне на тестовете. Според вида на глиалните тумори, тестът MoCA демонстрира значително по-изразена чувствителност за глиобластомите спрямо астроцитомите. Логично, високата възраст и ниското образование предопределят по-нисък когнитивен резултат от теста MoCA, което е

характерно за цялата човешка популация, а не само за пациентите с глиални тумори. За съжаление авторката не е провела изследвания в следоперативния период за да може да се направи сравнение между предоперативния и следоперативния когнитивен статус.

Обсъждане: Обсъждането е изчерпателно. Обоснована е необходимостта от въвеждането на достъпен кратък скринингов тест за когнитивни нарушения при пациенти с глиални тумори, предвид трудното приложение на стандартното разширено невропсихологично тестване. Анализирани са предимствата на теста МоСа пред другите кратки скринингови тестове и е анализирано практическото му приложение при пациенти с друга патология на ЦНС, вкл. и тумори на ЦНС, различни от глиомите. Анализирани са различни фактори и заблявания, които могат да модулират резултатите от скрининговия тест МоСа и ефектът от неутрализирането им чрез включването им в списъка с изключващи критерии за настоящето проучване. Обсъден е ефектът на оперативната интервенция, общата анестезия и антиедемната и антиепилептината терапия върху постоперативния когнитивен статус на пациентите, и е изказано преположението, че постоперативните промени в когнитивния статус обезсмислят постоперативното тестване, но поради липса на постоперативно тестване в настоящата дисертация, това твърдение е недоказано и си остава обикновено предположение, базирано на литературни данни, който факт от своя страна намалява стойността на настоящето проучване. Акцентирано е върху провеждането на изследването след въвеждането на новата класификация на мозъчните тумори от СЗО през 2021 г., което дава обективна възможност да се търсят зависимости между молекулярният и генетичният характер на тумора от една страна и когнитивните промени от друга страна. Анализирани са зависимости между резултата от когнитивния тест и степента на малигненост на тумора. Анализирани са когнитивният спад в различните когнитивни домейни в зависимост от хистологията и съответно от малигнитетата на тумора. Сравнени са резултатите на авторката от предоперативното тестване с литературни данни за постоперативно тестване или с литературни данни за тестване след лъчетерапия или комбинирана хирургична, лъче- и химио-терапия. Това сравнение според мен е некоректно, защото ако представляваше интерес за авторката, тя би следвало да проведе свое следоперативно тестване на пациентите и да го включи в своите резултати и в анализа. Ако обяснението на авторката, че резултатите от постоперативните тестове са некоректни тъй като са променливи величини, е вярно, тогава резултатите на други автори провели постоперативно тестване също би трябвало да се приемат за некоректни и да не се използват за сравнение. Анализирани са липсата на корелация между латерализацията и локализацията на тумора и резултата от теста. Анализът на данните за наличие на зависимост между малигнитетата на тумора, възрастта на пациента и образованието на пациента е логичен, коректен и обоснован. Според мен най-стойностен от неврохирургична гледна точка е анализът на различната степен на засягане на различните когнитивни функции при пациенти с глиални тумори (екзекутивни функции 23%, памет 23% и внимание 23%, езикова

функция 12%), който анализ според мен има конкретно приложно значение и е едно от достойнствата на дисертацията.

Изводите според мен са формулирани не съвсем ясно. В първия извод авторката предупреждава за риска от “непредвидими и нежелани последици” в постоперативния период ако не се проведе предоперативно тестване. Такива последици неминуемо ще настъпят, но те ще са резултат от естествения ход на заболяването или от неправилно хирургично и/или адювантно лечение, но не и от липсата на предоперативно когнитивно тестване. Изводите, че влошеният предоперативен когнитивен стаус е реален показател за очакваното постоперативно повлияване и че резултатът от теста е предиктор за последващ рецидив, според мен са пресилани, тъй като постоперативното повлияване зависи от характеристиките на тумора, от локализацията му и от степента на резекция, а появата на туморен рецидив зависи от молекулярната характеристика на тумора, от степента на резекция, от проведеното адювантно лечение, но не зависят от резултата от предоперативния когнитивен тест. Изводът, че резултатите от предоперативните когнитивни тестове могат да служат за оценка на лечението според мен е некоректен - за оценка на лечението могат да служат резултатите от постоперативните когнитивни тестове, и най-вече сравнението между резултатите от предоперативното и следоперативното тестване. Изводът, че тестът МоСА е подходящ при пациенти с глиобластоми е коректен и отговаря на резултатите от проучването. По отношение на астроцитомите резултатите от проучването са недостатъчни за формулиране на извод, тъй като броят на пациентите с такива тумори, включени в проучването е крайно недостатъчен (5 пациента). Формулиране на недостатъци на проучването в раздела на изводите е некоректно и не на място. Освен това в изводите са формулирани препоръки за бъдещи изследвания, които препоръки освен, че не би трябвало да се намират при изводите, не са и цел на настоящата дисертация, както пояснява и самата авторка. Изводите относно връзката между латерализацията на тумора, локализацията му и резултата от проведеният тест МоСА са коректни и обосновани от получените резултати. Същото се отнася за връзката между възрастта и образованието на пациента и резултата от теста МоСА.

Приносите са 8 и имат научно-теоритичен характер. Според мен приносите са реални и имат регионално значение. Считаю, че те са най-голямото достойнство на дисертационния труд.

Публикации: Дисертантката има 4 публикации във връзка с дисертационния труд като три от тях са публикувани в един брой на “International Bulletin of Otorhinolaryngology” 18 (2).

Заклучение: Посочените от мен несъгласия и забележки, са мое субективно мнение, и те не променят факта, че дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и правилника за прилагането му. Дисертационният труд е посветен на актуален и дискутабилен проблем и представлява добросъвестно проучване като формулирните приноси имат научно-практична стойност.

Поради това давам своята **положителна оценка** за проведеното проучване и предлагам на почитаемото жури да присъди образователната

и научната степен "Доктор" на д-р Анета Симеонова Петкова в докторска програма по неврохирургия – шифър 03.01.41.

19. 04. 2019
София

Изготвил становището:

Доц. д-р Владимир Стефанов Наков, дм

