

Авторска справка за научните приноси в списъка с публикации, представени като хабилитационен труд

д-р Ася Андрианова Консулова-Кирова

От списъка с научни публикации за участие в конкурса, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация, са включени 12 публикации, които са представени като монографичен труд. Обемът на тези публикации надвишава минималните изисквания за монография от 100 стандартни машинописни страници с 1800 символа на страница. В литературата на тази справка за научните приноси в публикациите, представени като монографичен труд, те са означени като референции с номер от 1 до 12. Тематичното направление, в което попадат тези публикации, е

Поведение при редки тумори в онкологичната практика

I. Въведение

Като рядка болест или редки тумори се считат всички онкологични болести с честота < 1%. Причината да бъдат обобщени в обща подгрупа е необходимостта от допълнителни проучвания за поведение при тези малигнени локализации поради честа липса на детайлни познания за диагноза, стадиране и терапевтично поведение. Това може да доведе до забавяне на поставяне на диагнозата и съответно на последващото терапевтично поведение. Част от публикациите са плод на обобщение на база данни от Клиниката по Гинекологична онкология към Медицински Университет – Плевен. В резултат на колаборация с колеги от Университета в Плевен бяха обобщени данните от над 20 годишен период на проследяване и бяха идентифицирани различни редки тумори. Публикуваните в резултат 14 статии, изброени с референции 1-14 в използваната литература, затвърждават безценни данни за няколко изключително редки карциномни видове и подвидове. Необходимостта от обширни познания от Медицинската онкология доведе до моето активно участие като съавтор с равен принос в 8 от публикациите(1–9), съавтор (10–12) като национален представител за България и съавтор с равностоен принос в две публикации(13,14). Поведението при редки тумори в онкологичната гинекология е от особен интерес, тъй като често начално се започва с хирургия, но последващото поведение изисква специализирана онкологична грижа.(8)

II. Научни приноси

Научните приноси от горе-описаните публикации могат да се представят във вид на монография със заглавие Редки тумори в онкологичната практика – клинично поведение. С оглед на максимална концептуална яснота и простота на стадиране, хирургия, поведение, лечение и проследяване на тези тумори могат да се изведат обобщения, насочващи мисленето в реалната клинична практика. Като редки тумори, чието определени включва диагноза в < 1% от случаите, поведението при тези тумори е

често затруднено, изисква уточнение както на диагноза, така и на терапевтично поведение. Обобщението на тези данни способства за по-лесно идентифициране на тези редки болести и дава възможност за тяхното адекватно лечение без допълнително забавяне. От прегледа на литературата става ясно, че лечението на редките онкологични болести, често се забавя поради незнание, необходимост от диагностично уточнение и затруднение в клиничните решения. Това налага да се опишат и систематизират всички възможни случаи от клиничната практика

В четири от статиите (1,2,5,6) обект на публикация са карциномите на маточната шийка с редки хистологични подвидове. Описани са техните морфологично-биологични особености и значението им за клиничното поведение. Представили сме към момента най-голямата серия случаи, публикувани в литературата относно *lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC)*(5). Разгледали сме както поведението на този рядък подвид плоскоклетъчен карцином, така и вирусната му генеза. Това е първата статия в литературата, която оспорва наложеното мнение, че при европейската популация този карцином е свързан с човешкия папиломен вирус (HPV) или че няма доказан вирусен причинител. В резултат на анализирания данни заключаваме, че етиологично в значителен процент се открива инфекция с вируса на Epstein - Barr (EBV) или наличие и на двата вируса. За разлика от досега наличната публикувана литература, с нашите резултати показваме, че този подвид карцином на маточна шийка е с по-лоша прогноза спрямо класическия плоскоклетъчен карцином. Тези проучвания продължават и в момента имаме още една статия под печат в *European Journal of Gynaecological Oncology (EJGO)*, която доказва досегашните ни резултати. Дискутира се и високата честота на инфекция с EBV в млада репродуктивна възраст в България, което може да е причина за възникването по-често на този карцином.(12) За първи път в България са изследвани различни щамове от човешки папиломен вирус (HPV) и EBV като етиологични фактори за развитие на карцином на маточна шийка при редки хистологични подвидове карцином на маточната шийка като *lymphoepithelioma-like* карциноми на маточна шийка. Потърсена е връзка между различни щамове HPV и други вируси като EBV, който също се свързва с риск от развитие на карцином. Данните за редки хистологични подвидове и тяхната връзка с вирусна инфекция, обаче, са силно оскъдни поради рядкостта на туморните подвидове и липсата на бази данни за редките тумори. Установява се, че носителството на ко-инфекция с двата вируса (EBV и HPV) са потенциален рисков фактор за развитие на редкия подвид *lymphoepithelioma*-подобен карцином на маточна шийка. Допълнителни приноси с научно-практичен характер са, изводите, че инфекция с EBV се открива значително по-често при пациентките с *lymphoepithelioma*-подобен карцином на маточна шийка от известните до момента данни, публикувани в световната литература. Инфекция с HPV и или EBV е възможна етиологична причина за развитие и на *lymphoepithelioma-like* карциноми. (5,12)

Следващите публикации са насочени върху други редки карциномни подвидове като мукоепидермоидния - MEC,(1) и warty карцинома (2) на маточната шийка. Това отново са редки подвидове тумори и публикациите за тези две групи пациентки са най-големите серии, публикувани в световната литература до момента. Разгледани са клинично-морфологичните характеристики на болестите и са направени конкретни заключения относно тяхното протичане и прогноза. Анализът на данните и резултатите позволяват да се сравнят различни показатели при пациентките с MEC и други видове

карциноми на маточната шийка като не се потвърждава по-лошата прогноза в ранните стадии на болестта, както се предполагаше от наличната литература. (3)

Оскъдните публикации за различните карциномни подвидове с локализация в маточната шийка показват, че warty карциномът на маточната шийка не е така добре проучен и описан. Една от статиите изследва етиологичните причини за възникване на warty карцинома, който е рядка подформа на плоскоклетъчния карцином на маточната шийка. (2) Основна хипотеза в статията е, че той произлиза от кондиломите, в чиято етиопатогенеза участва инфекция с човешки папиломен вирус (HPV). Има и оскъдни данни за друг потенциално етиологичен вирус – вирусът на Epstein – Barr (EBV). Друг подвид на плоскоклетъчния карцином, обаче, който също произлиза от кондилومي, се свързва с инфекция с високорискови щамове от HPV. Между двата карцинома има разлика хистологично и е възможно причината за тяхното развитие да се дължи на инфекция с различни щамове HPV, които са с различна вирулентност. Събраните пациенти са за продължителен период и са изследвани чрез *in situ* хибридизация и полимеразна верижна реакция (PCR) като високорисковите щамове не водят до развитие на този карцином. Тези данни за първи път в литературата подчертават необходимостта от търсене на нискорискови щамове, които да водят до риск от развитие на този изключително рядък плоскоклетъчен карцином на маточната шийка. Важно заключение е и, че високорисковите щамове HPV не са единствените, които могат да предизвикат карцином на маточната шийка. Предвид разработените ваксини в тази област, нашето описание е мотивация за допълнително изследване и включване на разширен панел от щамове HPV в бъдеще.

Значителен интерес представляват и т.нар STUMP – гладкомускулни тумори на маточното тяло с неясен малигнен потенциал. (6) Представили сме данни за всички случаи със STUMP, както и възможното диагностично и терапевтично поведение. Анализирали сме съвременните разбирания за тази рядка болест, като на базата на натрупания опит извеждаме насоки и препоръки за диагностициране, лечение и проследяване на пациентки с тези редки и трудни за лечение карциноми на маточната шийка.

Рядка клинична констелация е и ситуацията, в която два синхронно съществуващи тумора се диагностицират едновременно. Обикновено това се счита за утежняващо обстоятелство, водещо до забавяне на диагнозата и ефективното лечение. Когато двата тумора са в една система (примерно гинекологична), по-ранната симптоматика на по-малко агресивния карцином (ендометриалния карцином) може да доведе до откриване в по-ранна фаза на по-агресивния безсимптомен до момента на диагноза втори карцином на маточната шийка.(9) В случая, от всички анализирани случаи, само 0.4 % от пациентите са със синхронни тумори на ендометриум и маточна шийка, но поради описаната динамика на симптомите и общото хирургично поведение, прогнозата не се влошава спрямо тази на пациентки с една карциномна локализация на по-агресивния тумор, в случая – карциномът на маточната шийка. (9) Набляга се на необходимостта от предоперативно стадиране и на двете карциномни локализации, за да може последващото локално и системно лечение да бъде ясно мотивирано и да не се допуска пропуск или забавяне в лечението на нито една от карциномните локализации.

Друга рядко срещана, но поставяща значителни диагностични трудности, е комбинацията на синхронно съществуващи карциномни локализации от различни системи. Диагноза на множествени първични тумори се поставя по-лесно при разлика в хистологията. Но при еднаква хистология (примерно аденокарцинома), винаги възниква въпросът дали единият карцином не е просто метастаза от другия. В публикацията се разглежда жена с ранен карцином на гърда, при чието стадиране преди лечение се диагностицира и белодробен нодул с малък размер.(7) Провеждането на разделно стадиране и подробна хистологична оценка не само чрез морфология, но и чрез имунохистохимия, разграничава два различни първични карциноми. Допълнително – всеки от тях изисква различно терапевтично поведение – различна локализация и време на хирургия, необходимост от системно лечение (химиотерапия и прицелна терапия). Както при всеки новодиагностициран карцином, лечението и прогнозата се определят от биологичният профил на туморите и техният стадий. При диагноза в ранен стадий, прогнозата не се влошава, което е основен много важен практически извод. Необходимостта от лечение и на двата карцинома, включително на травмираща хирургия за белодробен карцином, може да доведе до значително подобряване на прогнозата и в случая на синхронно протичащи множествени първични карциномни локализации и не трябва да бъде пропускана. Набляга се и на значението на пълно своевременно при диагноза адекватно стадиране в онкологията, което нерядко се пропуска в българската клинична практика.

Поредната рядко срещана констелация е разгледана в статия, обсъждаща поведение при вулварния малигнен меланом.(8) Като рядка локализация на малигнения меланом, диагнозата и бързото лечебно поведение са обект на различни клинични специалности (гинекология, дерматология, хирургия), но са основни за максимално ефективно лечение. Необходимостта от комбиниране на хирургичен опит в областта и онкологични познания за малигнения меланом и изготвяне на лечебна стратегия са ключови. Предложен е алгоритъм за диагностично и лечебно поведение в подобни клинични ситуации.

Карциномът на ендометриума не е рядка болест и е състояние, диагностицирано поради кървене в периода на менопауза. При жени преди настъпване на менопауза, обаче, е изключително рядко състояние, което е и трудно за диагноза и често отнема повече време след развитие на началните симптоми. Допълнително, при млади жени с ранни стадии на болестта се обсъжда деескалация на хирургичния обем с цел запазване на фертилитет. Описаните случаи(10,11) и обсъждането на литературата водят до извода, че запазване на яйчници в подобни клинични сценарии не трябва да бъде рутинна практика, а да се обсъжда само при конкретна хистология, стадий и ниска степен на инвазия в миометриума.

Лечение на преканцерозни редки състояния също е обект на две от публикациите. (3,4) Обсъдено е мястото на консервативното лечение на силно симптоматични състояния, чието лечение стандартно изисква приложение на хирургия. Проведеното консервативно лечение е довело до успех и регрес на преканцерозните състояния при последващото проследяване, което дава насока за бъдещи научни разработки с по-дългосрочно проследяване.

Обобщението на данните от по-горецитираните публикации (1,2,5,6,8,12) допринася за по-лесно идентифициране на множество редки болести и дава възможност за тяхното адекватно лечение без допълнително забавяне поради редкия хистологичен подвид. Допълнителен научен принос от горе-описаните публикации (1,2,5,6) е и сравнението с други тумори със същите хистологични характеристики, но с друга първична локализация. Обобщението на данни за различни първични карциномни локализации на рядко срещани, но хистологично сходни тумори дава ценна насока за клиничното поведение и чувствителността към различни методи на лечение. Освен това, предложените съответствия позволяват изпитване на сходни терапевтични стратегии като примерно лъче- или химиотерапия.

Последните две публикации (13,14) са следствие от дългогодишна работа в международен екип, чийто български представител съм аз. В няколко последователни фази бяха уточнени местата, изискващи специално внимание за унифициране на грижите в две различни пациентски популации: младежи и подрастващи(13), както и пациенти с белодробен карцином(14). Уточнена е необходимостта от създаване на специализирани звена за лечение на тази междинна между детската и възрастната група пациенти, която е значително по-рядко засегната от онкологични болести. За сметка на това, възможността за радикално лечение и дълга преживяемост изисква постигане на баланс между агресивно лечение и последваща дългосрочна токсичност. В резултат, в България започна създаване на центрове за специализирано лечение и грижите за тези пациенти започват да се подобряват. Направена е и класификация на онкологичните болести и е предложен алгоритъм за подобряване на лечението при тази подгрупа пациенти. Подобни са приносите и за структуриране на цялата лечебна система и поведение и при белодробен карцином.(14) Многобройният авторски колектив и в двата случая се дължи на множеството участващи държави и публикацията е резултат на значителен интелектуален труд в продължение на 3 години на всички съавтори, които са с еднакъв принос. Рядкостта на дискутирания проблем е и причината за включването на тези публикации в монографичната тема. Основни изводи и в двете публикации е широката вариабилност на грижите дори и сред европейските държави и се идентифицират предимствата и недостатъците на различните лечебни системи. Така се определят местата за възможно подобрене и са изведени съответните препоръки. Така, примерно, в България основно предимство е бързият и лесен достъп до специализирани медицински изследвания (КТ, ПЕТ/КТ и др.), както и до специалист от третичната лечебна система. Недостатък, обаче, остава липсата на специализирани за дадена локализация, лечебни центрове, водещо до спад в качеството на лечение. Създаден е и концептуален модел за функциониращ специализиран център, към който да се стремят всички държави.

III. Заключение

Научните приноси от горе-описаните публикации могат да се представят във вид на монография с оглед на максимална концептуална яснота и простота при стадиране, хирургия и определяне на поведението, лечението и проследяването на различни редки тумори и състояния. Така са изведени научни изводи, препоръки и обобщения, насочващи и улесняващи поведението в реалната клинична практика при изключително тридневния клиничен сценарий на редки тумори. Обобщението на тези данни способства за по-лесно идентифициране на тези редки болести и дава възможност за тяхното

адекватно лечение без допълнително забавяне за диагностично уточнение и затруднение в клиничните решения. Това налага да се опишат и систематизират всички възможни случаи от клиничната практика и да се търсят различни корелации.

Литература

1. Yordanov A, Karamanliev M, Tantchev L, Konsoulova A, Strashilov S, Vasileva-Slaveva M. Mucoepidermoid carcinoma of the uterine cervix—single-center study over a 10-year period. *Med.* 2020;56(1).
2. Yordanov A, Ivanov I, Dineva T, Slavchev S, Kostov S, Strashilov S, et al. Warty carcinoma of the uterine cervix: a virus-induced disease? *Arch Med Sci.* 2020;
3. Yordanov AD, Vasileva PP, Strashilov SA, Konsoulova A. Treatment of vulvar leukoplakia with theresienol - A new opportunity. *Arch Balk Med Union.* 2019;54(4):753–8.
4. Strashilov SA, Yordanov AD, Konsoulova AA. Two clinical cases of alternative treatment with Theresienöl in surgical site superficial infections. *Chir.* 2020;33(4).
5. Yordanov A, Karamanliev M, Karcheva M, Konsoulova A, Vasileva-Slaveva M, Strashilov S. Single-center study of lymphoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix over a 10-year period. *Med.* 2019;55(12).
6. Yordanov AD, Tantchev L, Vasileva P, Strashilov S, Vasileva-Slaveva M, Konsoulova A. Uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential: Single-centre experience and review of the literature. *Prz Menopauzalny.* 2020;19(1):30–4.
7. Vasileva-Slaveva M, Vlahova A, Valev S, Konsoulova A, Masliankov S. Complete Response in Synchronous Early Breast and Lung Cancer. *J IMAB - Annu Proceeding (Scientific Pap.* 2020;26(1):2883–6.
8. Vasileva PP, Slavchev SH, Kostov SG, Vasileva-Slaveva MB AK. A rare case of pigmented cutaneous malignant melanoma of the vulva. *Arch Balk Med Union.* 2020;55(3):523–6.
9. Yordanov A, Slavchev S, Kostov S, Strashilov S, Vasileva-Slaveva M, Konsoulova A. Synchronous primary carcinoma of uterine cervix and endometrium - a single-center restrospective study. *Eur J Gyn Oncol.* 2020;6.
10. Yordanov A, Tantchev L, Konsoulova A, Vasileva-Slaveva MB, Strashilov S. Unsuspected ovarian metastasis from well-differentiated, limited in endometrium endometrial cancer. *Gazz Medica Ital Arch per le Sci Mediche.* 2020;179(9).
11. Yordanov AD, Tantchev LS, Strashilov SA, Vasileva PP, Konsoulova AA, Vasileva-Slaveva MB. An extremely rare form of spontaneous vulvar endometriosis: A case report and review of the literature. *Gazz Medica Ital Arch per le Sci Mediche.* 2020;179(9):552–5.
12. Yordanov A, Ivanov I, Dineva T, Popovska S, Karcheva M, Strashilov S, et al. Lymphoepithelioma -like carcinoma of the uterine cervix: correlation with Epstein -Barr virus and human papillomavirus infection. A single -center experience. *Eur J Gyn Oncol.* 2020;1.
13. Stark D, Bielack S, Brugieres L, Dirksen U, Duarte X, Dunn S, et al. Teenagers and young adults with cancer in Europe: From national programmes to a European integrated coordinated project. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016;25(3):419–27.
14. Blum TG, Rich A, Baldwin D, Beckett P, De Ruyscher D, Faivre-Finn C, et al. The European initiative for quality management in lung cancer care. *Eur Respir J.* 2014;43(5).