

До Г-н Председателя на научното жури,
определено със заповед на Ректора на МУ-Плевен
№ РК 674/06.03.2019г.

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Соня Борисова Сергиева, дм

СБАЛОЗ-ЕООД, София

ОТНОСНО: Дисертационен труд на д-р Паулина Трифонова Владова, асистент по хирургия в Катедра по Пропедевтика на хирургичните болести към Медицински университет-Плевен, на тема: **”Гастроентеропанкриасни невроендокринни тумори – роля на имунохистохимичната експресия на соматостатинови рецептори 2 и 5 и хирургична радикалност при различни локализации”**, представен за присъждане на образователната и научна степен “Доктор” по научната специалност “Обща хирургия”.

Кратки биографични данни: Д-р Владова е родена на 11.02.1986г. Завършва висше образование, специалност медицина в Медицински Университет– Плевен през 2013г., представена диплома № 000011/06/12/2013г. Първото ѝ назначение е като хоноруван асистент по хирургия в Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия в УМБАЛ „Д-р Георги Странски ЕАД” Плевен, като преподава на студенти по медицина с англоезично обучение за периода 2014-2016г. Като докторант работи върху научна тема: ”Проучване върху честотата, локализацията и морфологията на невроендокринните гастроентеропанкреасни тумори”. През 2016г. д-р Владова е назначена за лекар-асистент в Катедра по Пропедевтика на хирургичните болести към МУ-Плевен след спечелен конкурс, където работи и до настоящия момент. Нейната доктуратура от редовна преминава в задочна форма, с конкретизирано заглавие: **”Гастроентеропанкриасни невроендокринни тумори – роля на имунохистохимичната експресия на соматостатинови рецептори 2 и 5 и хирургична радикалност при различни локализации”**.

Основните научни интереси и компетенции на д-р Владова са в областта на диагностични и терапевтични подходи при невроендокринните тумори, колопроктологията и гнойно-септичната хирургия. За повишаване на своята професионална квалификация и усъвършенстването си като хирург в тази област, тя е участвувала в 17 образователни курса по линия на СДО, организирани в България и в 5 международни специализации, проведени в Испания, Швеция, Германия и Великобритания.

Д-р Владова е преподавател в Медицински университет, Плевен на студенти по медицина с пълна учебна натовареност: провежда практически упражнения и изнася тематични лекции по хирургия. Тя е председател на Кръжока по хирургия към отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия; председател на докторантите към МУ-Плевен; член на Общото събрание към МУ-Плевен; член на Академичния съвет към МУ-Плевен; отговорник по качеството на обучение в Катедра по Пропедевтика на хирургическите болести, МУ-Плевен.

Д-р Влодова е рецензент в сп. "International Journal of Surgery and Medicine", като печели награда за почетен рецензент на списанието за 2016г. През 2015г. получава награда на БЛС „Ти си нашето бъдеще“.

Д-р Влодова е активен член на следните научни организации:

- Българско хирургическо дружество
- Български лекарски съюз
- Европейската асоциация по колопроктология
- Европейската асоциация по невроендокринни тумори (ENETS)
- Европейската асоциация по медицинска онкология (ESMO)
- Европейска асоциация по клинично хранене и метаболизъм (ESPEN)

Темата на настоящия дисертационен труд на д-р Влодова е много актуална. Невроендокринните тумори /НЕТ/ представляват хетерогенна група неоплазми, с различен произход и разнообразна клинична картина. Правилната диагноза, своевременното коректно стадиране, определянето на оптимален терапевтичен подход и алгоритъм за проследяване при тези болни са истинско предизвикателство за онкохирурга.

Представеният дисертационен труд е структуриран съобразно стандартните изисквания, написан е в обем от 140 страници и съдържа следните основни части:

1. Титулна страница, използвани съкращения, съдържание, текст към приложените фигурите и таблиците – 8 страници
2. Въведение – 2 страници
3. Литературен обзор – 40 страници
4. Цел и задачи – 1 страница
5. Материал и методи – 3 страници
6. Резултати – 37 страници
7. Обсъждане – 10 страници
8. Изводи – 2 страници
9. Приноси на дисертационния труд – 1 страница
10. Приложения – 8 страници
11. Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд- 2 страници
12. Библиография – 23 страници

Представената дисертация е илюстрирана много добре с 30 фигури, а резултатите са обобщени в 30 таблици и онагледени с 8 приложения. Библиографската справка включва 279 заглавия, от които 10 на кирилица и 269 на латиница, като книгописът е в съответствие с цитиранията в дисертационния труд. Д-р Влодова е цитирала резултатите от задълбочените изследвания на чуждестранните и български автори, касаещи различни аспекти на етиологията, патогенезата, клинично-морфологичните характеристики, диагностично-терапевтичния подход към болните с гастроентеропанкреатични НЕТ (ГЕП-НЕТ).

Литературният обзор е разработен много задълбочено и всеобхватно. В него детайлно се разглежда епидемиологията, рисковите фактори, патогенеза, клинично-морфологичните и биологични характеристики, включващи 5 подтипа соматостатинови рецептори и степента на тяхната експресия при отделните туморни локализации и степен на малигнена диференциация, различните видове патоморфологични класификации, създадени и използвани през годините от 2006 до 2018г., диагностичния

алгоритъм и комплексното хирургично и консервативно лечение, прогностични фактори и индекси, предопределящи общата преживяемост при ГЕП-НЕТ.

Въз основа на изводите от литературните данни д-р Владова е формулирал точно и ясно целта на своята работа и си е поставил 7 задачи за нейното реализиране, с оглед определяне предиктивната роля на соматостатиновите рецептори и степента на тяхната експресия при болните с ГЕП-НЕТ, анализиране обема и вида на хирургичното лечение на оперираните пациенти в клиниката болни за периода 2010-2018г., сравнявайки ги с европейските препоръки, предложение за единна стратегия и алгоритми в лечението и проследяването на тези пациенти, създаване на национален регистър за ГЕП-НЕТ в съответствие със съвременните световни стандарти.

Клиничният материал обхваща 41 оперирани или с проведена диагностична биопсия болни, с хистологично и имунохистохимично доказани ГЕП-НЕТ, при които са изследвани основните епидемиологични фактори, вида на хирургичното лечение, патологични и биологични характеристики на отделните тумори – хистологичен вид, степен на клетъчна диференциация G, пролиферативен индекс Ki67, наличие и степен на експресия на соматостатинови рецептори SSTR2 и SSTR5 и определяне на тяхната предиктивна стойност по отношение на общата заболяемост, определен е клиничният стадий в зависимост от TNM класификацията на всеки пациент.

Допълнително болните са разделени на подгрупи според получените клинично-хистологични резултати, направен е анализ на тяхното значение за общата преживяемост.

Приложените методи са обобщени в 4 основни групи:

1. Епидемиологични методи
2. Хистологични и имунохистохимични методи
3. Статистически методи:
 - Дескриптивен анализ
 - Вариационен анализ
 - Графичен анализ
 - ROCcurve
 - Метод на Каплан-Майер
 - Тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware
 - Бинарен логистичен регресионен анализ

Резултатите и обсъждането са представени подробно, като са анализирани във връзка с всяка конкретно поставената задача в дисертационни труд и са съпоставени с данните, съответстващи на разглеждания проблем, публикувани в научната литература.

Направени са следните основни обобщения въз основа на **получените резултати**:

1. Средно време на проследяване на включените 41 пациента е $22,41 \pm 2,45$ месеца. Средната обща преживяемост е $42,72 \pm 6,38$ месеца, която е значително по-ниска в сравнение с тази, описана в европейските страни.
2. По отношение на хистологичния вид от статистическите данни е видно, че в изследвания контингент болни преобладават слабо диференцираните G3 тумори (NEC), с относителен дял 31.7%. Добре диференцираните тумори (G1+G2) заемат 24.4% от общия брой тумори, докато смесени хистологични типове имат най-малък дял – 9.8%. Най-голям процент (48.8%) от пациентите са с III стадий на заболяването, което корелира с големия брой пациенти с G3 неоплазми

3. Интерпретацията на данните по отношение на локализацията на туморите, показва, че с най-голям дял са пациентите с локализация в дебелото черво, следвани от тези в апендикса.
4. Данните, получени за степента на експресия на соматостатинови рецептори, тип SSTR2 и SSTR5, показват, че позитивна експресия на SSTR2 се наблюдава при 22% от пациентите, а на SSTR5 при 20%. Ниската честота на експресия на двата рецептора може да се обясни с високия процент на слабо диференцирани невроендокринни карциноми G3 в изследваната кохорта от пациенти. Съотношението дифузна/фокална експресия за SSTR2 е приблизително 1.2/1, докато за SSTR5 е 1/3. При сравнението на тези данни с резултатите от други цитирани проучвания, е необходимо да се подчертае ролята на фокалната експресия като причина за липсата на ефект от лечението със соматостатинови аналози.
5. Хирургичната тактика при ГЕП-НЕТ се базира на специфични патологоанатомични и клинични критерии, разработени и препоръчани от Европейската асоциация по невроендокринни тумори (ENETS), в зависимост от локализацията на първичния тумор, неговия размер и степен на разпространение на заболяването. При 18 от включените болни, е извършена радикална оперативна интервенция. Анализът на резултатите показва статистически значима по-висока средната преживяемост с 47 месеца при тези пациенти. По литературни данни, благоприятен ефект от хирургичното лечение е установен дори при пациенти с метастазирало заболяване, както за подобряване на клиничната симптоматика, така и за удължаване на общата преживяемост. Хирургията, радиочестотната аблация и чернодробната емболизация са включени в текущия терапевтичен подход при налични чернодробни метастази.

Направените изводи засягат основните теоретични и практически аспекти на проблема, отговарят на поставените цел и задачи и съответствуват на получените резултати, разгледани в дисертационния труд:

1.Изводи, отнасящи се до епидемиологията и класификацията на ГЕП-НЕТ:

- Отчита се стабилно нарастване на честота на ГЕП-НЕТ, лекувани в хирургичните звена на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен за изследвания период.
- Преобладават пациентите с хистологичен вид на тумора NEC (31,7%), следвани от NET с 24,4%, а с най-малък дял са NET G1 и MANEC (9,8%). По отношение на диференциацията най-много са G3 туморите (53,7%), а с най-честа локализация са НЕТ на дебело черво (26.8%).
- Необходимо е унифициране и стандартизиране на класификацията на ГЕП-НЕТ, която да позволи да се извършват сравнителни анализи от различни проучвания.

2.Изводи, отнасящи се до имунохистохимичната експресия на SSTR2 и SSTR5:

- Позитивната имунохистохимична експресия на SSTR2 и SSTR5 е приблизително еднаква и за двата маркера, но няма сигнификтен характер. Този резултат не съвпада с данните в достъпната до нас литература.

- SSTR5 има предиктивно значение за обща преживяемост и прогноза, но са нужни нови проучвания върху големи кохорти, за да се валидира като прогностичен маркер.
- Едновременната експресия на двата рецептора в комбинация с Ki-67 индекса може да се използва като прогностичен маркер.
- Усилията в бъдеще трябва да са насочени към обособяване на отделен раков регистър за НЕТ под контрола на ENETS за експресия на тъканни маркери.

3. Изводи, отнасящи се до хирургичното лечение на ГЕП-НЕТ:

- Вследствие на оперативната интервенция с радикален характер, при 18 болни се регистрира средна преживяемост 57.45 месеца. Това показва необходимостта от познаване на стандартите за радикалност при различни локализации с цел удължаване на средната преживяемост.
- Основните фактори, определящи обема и вида на оперативната намеса, са размер на тумора, локализация, диференциация, васкуларна инвазия, лимфна инвазия и инвазия в мезоапендикса.
- Прогнозата при тези тумори е многофакторна и зависи от синхронната комуникация между патолози, хирурзи и онколози.

Въз основа на анализиранияте резултатите и обобщения д-р Владова представя следните приноси на дисертационния труд:

1. Приноси с научен характер.

- Проучени са възможностите и пропуските в епидемиологията, класификацията и оперативното лечение на ГЕП-НЕТ.
- Предложен е протокол за имунохистохимична оценка на ГЕП-НЕТ, съобразен с последните препоръки на ENETS.
- Предложен е план за създаване на център по компетентност по НЕТ в България под егидата на ENETS.

2. Приноси с приложен характер.

- Проучена е ролята на хирургичното лечение при ГЕП-НЕТ и са предложени алгоритми за радикално хирургично лечение при различни локализации.
- Проучена е експресията на соматостатинови рецептори SSTR2 и SSTR5 и е изведена ролята им като предиктивни и прогностични фактори при ГЕП-НЕТ.
- Набелязани са промени, свързани с диагностика и лечение на НЕТ в България:
 - ✓ В България към момента липсва единен раков регистър за невроендокринни неоплазми.
 - ✓ Погрешно се приемат невроендокринните тумори като рядко заболяване.
 - ✓ Употребява се неточна и неактуална терминология за невроендокринните неоплазми.
 - ✓ Използват се различни схеми за класификация от патолози, хирурзи и онколози, което води до сериозно забавяне в диагностиката на пациентите и неадекватно и навременно лечение.

- ✓ Липсва център по компететност за НЕТ в страната. Има създадени два центъра в България, но те не са под контрола на ENETS, което е предпоставка за несъвършенства по отношение диагностика, лечение и проследяване на пациентите с НЕТ-и.
- ✓ Липсват достатъчно обучени специалисти в България в областта на невроендокринните неоплазми.

Във връзка с изискванията за защита на дисертационния труд, д-р Владова представя 8 реални публикации, съответно 2 на кирилица и 6 на латиница и 7 участия в международни научни форуми,

Дисертационният труд има всички необходими качества и отговаря на изискванията на Закона за придобиване на научни степени и звания и Правилника за неговото приложение. Важна характеристика на невроендокринните тумори е именно свръхекспресията на соматостатинови рецептори, която има антипролиферативен, антимиотичен и имуномодулаторен ефект, което позволява приложението с лечебна цел при рецептор-позитивни пациенти на соматостатинови аналози. Соматостатиновите аналози, маркирани със съответните радионуклиди, се прилагат освен за диагностика, също така и за терапия при локално авансирани или метастатични ГЕП-НЕТ, като по този начин се реализира индивидуализиран подход при всеки болен с рецептор-позитивни НЕТ.

Актуалността на темата на представената дисертация, начинът, по който дисертантката е подхождала към нея, резултатът и анализът, включващи предложените оптимални диагностични и лечебни подходи при болни с ГЕП-НЕТ, както и оригиналните приноси на работата ми дават основание **убедено да подкрепя присъждането на образователната и научна степен "Доктор" на д-р Паулина Трифонова Владова.**

С уважение,

Проф. Д-р Соня Б.Сергиева, дм

15.04.2019г.

СБАЛОЗ-ЕООД, София