

До  
Председателя на научното жури,  
определено със Заповед № Р-109-204/05.06.2020 г.  
на Ректора на Медицински университет – Варна  
ул. „Марин Дринов” №55, 9002 - Варна

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Мария Ангелова Цанева д.м.

по процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС “Доктор” на **д-р Калин Петров Калчев**, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, и научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология” – докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна, с решение на ФС по протокол № 23/29.05.2020 г. на Факултет „Медицина” и заповед № Р-109-204/05.06.2020 г. на Ректора на Медицински университет – Варна, ул. „Марин Дринов” №55, 9002 - Варна, съм определена да изготвя рецензия по описаната процедура.

*Приложено представям:* Рецензията си по дисертационен труд на тема „Експресия на маркер за некроптоза RIP3 в случаи на простатен карцином” за присъждане на ОНС “Доктор” на **д-р Калин Петров Калчев**.

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт.

Професионално направление 7.1. Медицина.

Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”, към Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет „Медицина“ на МУ-Варна.

Научен ръководител: проф. д-р Петър Иванов Генов, д.м.

Изготвил рецензия: Проф. Мария Ангелова Цанева д.м.

Научна специалност „Обща и клинична патология”, Институция: Медицински

университет – Варна; Адрес и контакти: Пощенски адрес: Варна - 9002, ул. „Марин Дринов“, 55

Електронен адрес: [mtzaneva@hotmail.com](mailto:mtzaneva@hotmail.com) моб. тел. 0897/630496

### **I. Данни за процедурата**

Д-р Калин Петров Калчев е лекар-асистент по Обща и клинична патология към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна от август 2005 и към МУ-Варна от юли 2006 г. Зачислен като докторант на самостоятелна подготовка на обучение за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ със заповед за зачисляване на Ректора на МУ-Варна №Р-109-237/26.06.2017 г. Представен е и протокола за успешно положен изпит за докторантския минимум.

На основание Решение от заседание на Факултетен съвет при Факултет „Медицина“ към МУ –Варна по протокол №23/29.05.2020 г и заповед № Р 109-204/05.06.2020 г. на Ректора на МУ-Варна, д-р Калин Калчев е отчислен с право на защита.

Представените от кандидата комплект материали на електронен и хартиен носител са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на ПРАС МУ-Варна.

### **II. Биографични данни и кариерно развитие**

Докторантът д-р Калин Петров Калчев е роден през 1974 год. в гр. Добрич. През 2001 г. завършва МУ – Варна – магистър по медицина и работи като лекар-ординатор в МБАЛ-Тервел ЕООД, общо практикуващ лекар в с. Телериг обл. Добрич, лекар-ординатор в МБАЛ Добрич АД в отделение по клинична патология. От 2006 г. с кратко прекъсване е асистент в Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология към МУ-Варна. Докторантът има специалност по Обща и клинична патология от 2010 г. От март 2014 г. до юли 2016 г. работи Швеция, Шотландия, Англия и Уелс като лекар патолог.

Има представени 3 статии по темата на дисертацията.

Към момента той има 18 години и 9 месеца трудов стаж като лекар, от които над 14 години стаж по специалността Обща и клинична патология. Дисертантът има активно участие в диагностичния процес на Клиниката по обща и клинична патология при УМБАЛ „Света Марина“ и голяма заслуга във връзка с

интерпретацията на имунохистохимичната оценка на експресията на PDL-1 при недробноклетъчен карцином на белия дроб, имунохистохимичната интерпретация на HER2 и HER2 Dual ISH при карцином на гърда и стомах и др., във връзка с които е провел обучителни семинари у нас и в чужбина. С цел подобряване качеството на диагностичния процес, д-р Калчев е участвал в редица курсове у нас в областта на дерматопатологията, заболяванията на щитовидната жлеза, нервната и костна система и др.

Д-р Калчев е изграден преподавател по патология, води упражнения и изнася избрани лекции на български и английски език на студенти по медицина 3-ти и 4-ти курс. Има проведени курсове във връзка с подобряване процеса на преподаване: „Работа със системи за видеообучение“ и „Педагогически основи на академичното преподаване“.

Дисертантът има много добро ниво на владение на английски и шведски език. Той има изключително добра компютърна грамотност. Участвал е в голям брой национални конференции

Професионалните и научни интереси на д-р Калчев са предимно в областта на уропатологията, в каквито насоки са и разработените от него научни съобщения и публикации. Описани са и редица редки случаи на тумори с обзор на литературата.

Д-р К. Калчев е член на Българския лекарски съюз, Българското дружество по патология и General Medical Council.

### **III. Структура на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд на д-р Калин Калчев е в обем от 110 нестандартни страници и включва 49 фигури и 25 таблици. Библиографията обхваща 162 автора, от които 7 на кирилица и 155 на латиница.

Трудът е написан на добър български език, структуриран според стандартните изисквания в осем глави: Увод, Литературен обзор, Цел и задачи, Методология, Резултати и обсъждане, Заключение, Изводи и Приноси. Представени са и статиите, свързани с дисертационния труд и списъка с използваната литература.

Технически дисертацията е оформена според изискванията, библиографията е изчерпателна, актуална и обхваща най-съвременните източници по темата.



### **Актуалност на темата**

Разработеният от д-р Калин Калчев дисертационния труд е изключително актуален за диагностиката и лечението на карцинома на простатата с възможност за практическо приложение в урологичната практика. Изследването на клиничко-морфологичната характеристика на простатния карцином и връзката с некроптозата има не само научно-теоретично, но и научно приложно значение, защото дава възможност за нови терапевтична стратегия за лечение на тумора. Хистологичният тип, степента на диференциация, TNM стадия и други морфологични параметри като перинеурална и съдова инвазия, туморна некроза и др. са основните фактори, определящи лечението и прогнозата на пациентите с простатен карцином. Терапевтичните стратегии като андрогенна аблация, химио- и лъчетерапия унищожават туморните клетки чрез индуциране на апоптоза, но в хода на лечението настъпват промени в сигналните пътища, които водят до резистентност към терапия и неуспех на лечението. Предизвикването на неапоптотична клетъчна смърт може да осигури алтернативни пътища за отстраняване на устойчивите на апоптоза туморни клетки. Представената разработка е първият успешен опит не само в България, но и в света да бъде извършено едно системно и задълбочено проучване, посветено на некроптозата при простатния карцином. В литературата има само единични съобщения за некроптозата при простатни клетъчни линии. За първи път некроптозата при карцином на простатната жлеза е проучена при хора във връзка с клиничко-морфологичните му параметри, с цел по-добра предикция и прогноза на неопластичния растеж.

### **Литературен обзор /32 стр./**

Представеният литературен обзор е задълбочен анализ на съвременното състояние на проблема, отнасящ се до диагностиката, лечението и прогнозата на пациенти с карцином на простатната жлеза. Той е структуриран в няколко раздела: исторически преглед, епидемиология, етиология и рискови фактори, морфологична характеристика, стадиране, прогностични и предиктивни хистологични параметри, лечение и некроптоза. В началото на обзора д-р Калчев ни въвежда в темата като ни запознава с първите публикувани случаи на простатен карцином. После представя доста подробно епидемиология, етиологията и рисковите фактори, включително и най-често срещаните генетични промени при тумора. Дисертантът е много добре запознат с постиженията на световната наука и практика, представя в детайли

съвременната класификация на простатния карцином, основните морфологични субтипове, диагностиката, молекулярната биология и др. на тумора. Базирайки се на проучените литературни източници, той разглежда патологоанатомичната класификация на карцинома, сравнява я с клиничната класификация, представя различните хистологични категории на диференциация по Gleason, включително използваната понастоящем модифицирана от ISUP скала за диференциация. Д-р Калчев прави задълбочен анализ на възможностите на имунохистохимичното изследване за диагностиката на карцинома на простатната жлеза и разграничаването му от нетуморните процеси. Той разглежда основните методи на лечение и накрая на обзора представя основните форми на клетъчна смърт като подробно се спира на некроптозата, която е обект на настоящото изследване. Литературните данни, представени в достъпен и обобщен вид, показват уменията на дисертанта да анализира литературните източници.

#### **Цел и задачи на дисертационния труд /1 стр./**

Целта е ясно формулирана: да се анализират заболяемостта и смъртността от простатен карцином, да се направи оценка на експресията на RIP3, маркер за некроптоза в туморната тъкан на простатната жлеза във връзка с клинично-морфологичните показатели и да се определи прогностичната и предиктивна стойност на некроптозата за преживяемостта на пациентите. Формулирани са 6 конкретни задачи.

#### **Материал и методи на изследване /10 стр./**

Д-р Калчев посочва базите за реализиране на изследването: Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет по медицина, МУ-Варна и Клиниката по обща и клинична патология при УМБАЛ „Света Марина“ Варна. В проучване са включени 83 пациента, от които 73 пациента са с простатен карцином и контролна група от 10 пациента, обем, осигуряващ представителност на резултатите. Подробно са описани критериите за категоризиране на клинично-морфологичните параметри: хистологичен тип на тумора, Gleason score, периневрална инвазия, туморна некроза, високостепенна простатна интраепителна неоплазия, възпаление, TNM стадий и 5 годишна преживяемост на пациентите. Дисертантът използва полуколичествен метод за определяне на експресията на RIP3 и определя H-score на базата на интензитета и процента на експресия от туморните клетки. Той

използва разнообразни статистическите методи: дисперсионен анализ, вариационен анализ, корелационен анализ, ROS curve анализ, анализ на преживяемостта - Kaplan Meier криви, Cox регресионен анализ, прогностичен анализ, сравнителен анализ, графичен и табличен метод, които гарантират достоверност на получените резултати.

### **Резултати и обсъждане /53 стр./**

Резултатите и последващото обсъждане в дисертационния труд са представени заедно. Д-р Калчев с компетентност и задълбоченост анализира данните за заболяемостта и смъртността от простатен карцином в света, Европа и България. От особен интерес са представените данни за прогнозната заболяемост и смъртност от простатен карцином за периода 2020-2040 г., с очаквана постоянна тенденция към повишаване, което е в подкрепа на актуалността на дисертационния труд. Анализът на преживяемостта и смъртността на пациентите с простатен карцином във връзка с клинично-морфологичните му характеристики са съществена част от резултатите, които позволяват да се направят значими по своята същност изводи и заключения. Най-съществената част от дисертационния труд е изследването на RIP3, маркера за некроптоза в туморната тъкан на простатен карцином. Много подробно и аналитично е изследвана експресията на RIP3 във връзка с всеки един от клинично-морфологичните показатели и с преживяемостта на пациентите с простатен карцином. Високата експресия на RIP3 разширява възможностите на клиничния подход при лечение на заболелите пациенти. Според дисертантът експресията на RIP3 зависи преди всичко от хистологичния тип на простатния карцином и Gleason score.

Сравнителният анализ между високата и ниска експресия на маркера за некроптоза позволява да се разграничат две групи пациенти, което има теоретична и практическа стойност при избора на лечение и с възможност за много по-добри резултати за преживяемостта на пациентите. Тази оценка е най-големия принос на дисертантът.

Авторът определя профила на пациентите с повишен риск от ниска преживяемост: възраст над 65 г., Gleason score >7, слuzна и невроендокринна компонента на простатния карцином, присъствие на периневрална инвазия, некроза и метастази.

Онагледяването с цветни фигури много добро. Използваните статистически методи са приложени с голяма опитност и са адекватни за целите на изследването.



## **Изводи и приноси на дисертационния труд /1, 1 стр./**

Изводите на д-р Калчев са 7 на брой и се базират на цялостния анализ на информацията от литературния обзор, на собствените резултати и на обсъждането. Те са добре формулирани и отразяват съществена част от разделите на дисертацията.

Приносите от дисертационния труд, изведени от д-р Калчев са общо **8**, от които **2** са с теоретичен и **6** с приложен характер. Приемам приносите, тъй като те отразяват обективно резултатите от работата му.

**Авторефератът** следва съдържанието на дисертационния труд. Подготвен е в обем от 47 страници и е съставен от части, които представят структурата и съдържанието, изложението, приносите и публикациите по дисертационния труд.

### **Критични бележки**

- Използване на съкращения в текста, които не са разяснени: PAP, PSMA, TTF1, p63 и др.
- Фиг. 3 в обзора е озаглавена - оценка на броя на новооткритите случаи, което не е правилно. На фигурата са посочени броят и относителният дял на най-разпространените злокачествени неоплазми за 2018 г.
- Описанието на Gleason score в обзора е доста пропедевтично и не е подходящо за научен литературен обзор.
- При кор биопсии на простатната жлеза, определянето на модифицирания Gleason score е общият сбор от най-разпространената и най-ниско диференцираната по Gleason степен, а не най-високата степен на диференциация, както твърди докторантът.
- В материал и методи липсва категоризация на хистологичните типове карцином на простатната жлеза: аденокарцином със слузообразуване и карцином с невроендокринна диференциация.
- В материал и методи не са определени категориите ранен и напреднал простатен карцином.
- От материал и методи не става ясно колко от изследваните 73 биопсични материала са от кор биопсии и колко са от резецирани материали. Подобна информация се открива в резултатите.

- Не е оправдана липсата на информация за нодалния статус в повече от половината от изследваните случаи. Докторантът има данни за далечните метастази и е имал възможност на базата на образните методи да определи N стадия.
- Докторантът твърди, че в 24 (32,9%) от случаите няма метастази, но категорията е определена като N2.
- В дисертационния труд на практика липсва дискусия. Това донякъде е обяснимо, защото в литературата липсват изследвания на некроптозата при простатен карцином при хора, но има данни, макар и малко на брой при простатни клетъчни линии. Смятам, че това е доста съществен недостатък на дисертационния труд.
- Изрази като доминация, докладва се..... са директен превод от английски език.
- Не всички статии от книгописа са подредени в азбучен ред.

#### **IV. Заключение**

Дисертационният труд на д-р Калин Петров Калчев представлява системен и оригинален клинично-морфологичен анализ на карцинома на простатната жлеза във връзка с некроптозата, една от формите на клетъчна смърт. За първи път при хора е осъществено комплексно изследване и е определена прогностичната стойност на RIP3, един от маркерите за некроптоза. Методите са добре подбрани и съответстват на поставените цел и задачи. Дисертацията е лично дело на д-р Калчев - обзорът демонстрира добрата осведоменост на докторанта и умение за интерпретация на резултатите. Направени са оригинални приноси, които са основа за бъдещи проучвания на други форми на клетъчна смърт. Критичните забележки не намаляват стойността на научния труд, а по-скоро са препоръка към по-голяма прецизност в бъдещите научни изследвания на докторанта.

Дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на Академичния състав на Република България и Правилника за развитие на Академичния състав на МУ-Варна за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Това ми дава основание да заявя на членовете на НЖ, че гласувам „за“



(положително) присъждането на **д-р Калин Петров Калчев** на ОНС „доктор“ по научната специалност “**Патологоанатомия и цитопатология**”.

13.08.2020.

гр. Варна

Изготвил рецензия:



Проф. д-р Мария Ангелова Цанева, д.м.