

## Рецензия

от проф. д-р Радиана Стефанова Иванова, дмн  
УСБАЛЕ „Ак. Иван Пенчев“, Катедра по ендокринология, МФ, МУ-София

относно дисертационния труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на д-р Доротея Василева Малинова, докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“, Факултет по медицина при МУ-Варна „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, на тема „Морфологична и имунохистохимична сравнителна характеристика на туморите на щитовидната жлеза“ с научен ръководител проф. д-р Мария Ангелова Цанева, дм.

Предложеният ми за рецензия дисертационен труд на тема „Морфологична и имунохистохимична сравнителна характеристика на туморите на щитовидната жлеза“ на д-р Доротея Василева Малинова е актуален. Доброкачествените и злокачествените тумори на щитовидната жлеза заемат важно място в ендокринната патология. Тиреоидният карцином (ТК) е най-честият сред злокачествените ендокринни тумори, отличаващ се с голямо разнообразие от хистологични видове и подвидове. През последните 20 години нарастна ролята на цитологичната и хистологична диагностика на ТК в съвременния мултидисциплинарен подход за диагноза и лечение на пациентите с тиреоидни нодули. Напредъкът в изучаването на биологията и прогнозата на отделните видове на тиреоидния карцином доведе до създаването на нова хистологична класификация и субкласификация на тиреоидните тумори (СЗО, 2017) и ревизирана версия на TNM стадираща система на ТК. Особен напредък в този аспект бе постигнат в проучването на диагностичната и прогностична стойност на редица клетъчни, молекулярни и генетични фактори. С нарастване на честотата на тиреоидния карцином в световен мащаб, връзката между развитието и прогнозата на туморите на щитовидната жлеза и отделните молекулярни и генетични фактори е обект на усилена дискусия. Въпреки засиленият интерес в изучаване на тяхното диагностично и прогностично значение, все още има редица неразрешени проблеми, свързани с тяхната специфичност и чувствителност. Идеалният молекулярен биомаркер или панел

от биомаркери в комбинация с морфологичните характеристики на тумора би допринесъл за разграничаване на доброкачествените от злокачествените неоплазми, верифицирането на отделните хистологични видове и подвидове на тиреоидния карцином, както и до подобряване на точността на диагнозата и определянето на прогнозата на пациентите с ТК.

В тази насока е и дисертационният труд на д-р Доротея Василева Малинова. Представеният дисертационен труд отговаря на изискванията за структура и обем на Факултета по медицина при МУ-Варна. Написан е на 156 страници, като е добре оформен в следните основни раздели: Въведение (3 страници), Литературен обзор (35 страници), Цел и задачи (2 страница), Материал и методи (11 страници), Резултати и обсъждане (72 страници), Заключение (2 страници), Изводи (2 страници), Приноси (2 страници) и Използвана литература (21 страници).

Литературният обзор е посветен на доброкачествените и злокачествени тумори на щитовидната жлеза и синтезира състоянието на научното знание към този момент. Д-р Малинова се спира подробно на хистологичната класификация и стадирането на тиреоидния карцином. Направен е критичен анализ относно приложенията на имунохистохимията за поставяне на диагнозата и определяне на прогнозата при пациентите с различните видове ТК. Значителен дял е посветен на натрупаните данни в литературата свързани с диагностичната и прогностична стойност на експресията на цитокератин 19, CD 34 (маркер за оценка на микроваскуларна плътност/МВП) и тази на протеините, регулиращи апоптозата (Bcl-2 и Вах) при туморните и нетуморни заболявания на щитовидната жлеза. В края на литературния обзор са обобщени най-важните решени и нерешени въпроси относно приложението на имунохистохимията в клиничната практика. Библиографията съдържа 190 литературни източника, от които само 5 са на български език. Литературната справка е актуална като над 50% от цитатите са от последните 10 години.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно, а именно да се проучи диагностичната и прогностична стойност на морфологичните характеристики и имунохистохимичната експресия на цитоскелетния протеин СК19, съдовия ендотелен маркер CD34, проапоптотичния Вах протеин и антиапоптотичния

Vcl2 протеин при доброкачествени и злокачествени тумори на щитовидната жлеза. Определени са 6 задачи, които отговарят напълно на поставената цел. За изпълнението на първата задача, включваща оценка на относителният дял на доброкачествените и злокачествени тумори на щитовидната жлеза за петгодишен период и връзката им с клинично-морфологични показатели и фоновете процеси на щитовидната жлеза са проучени 607 неселектирани пациенти, оперирани в УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна за периода 2013 -2017 г. Морфологичната диагноза на тиреоидните тумори е поставена според критериите на съвременната хистологична класификация на СЗО, 2017. Във връзка с втората задача са проведени хистологични изследвания на туморната и перитуморната тъкан при 122 селектирани пациента с доброкачествени (n=50 - 41 фоликуларни аденома/ ФА и 9 онкоцитарни аденома/ОА) и злокачествени тиреоидни тумори (n=72 -55 папиларен карцином/ПК, 4 фоликуларен карцином/ФК, 3 медуларен карцином/МК и 6 онкоцитарен карцином/ОК). При всички случаи са определени големината на тумора, наличието на калцификати, капсула, некроза, фиброза, кръвоизливи и тиреоидит. Експресията на имунохистохимичните маркери СК 19, CD 34, Вах и Vcl-2 е оценена в туморната и перитуморната тъкан при 25 аденома и 40 карцинома, както и при 10 контроли с нетуморни заболявания. Изполваните методи за статистически анализ, както и морфологичните методи на изследване са адекватни на поставените цел и задачи, като са спазени всички необходими условия за провеждането им. За обработката на данните е използван съвременен софтуерен пакет SPSS.

Получени са оригинални резултати, отразени на 72 страници и онагледени с 45 фигури и 20 таблици. Извършен е подробен анализ на клинично-морфологичните особености на доброкачествените и злокачествени тиреоидни тумори.

Установено е, че аденомите на щитовидната жлеза се срещат по-често при жени на възраст между 41-50 г, имат по-големи размери в сравнение с карциномите, интактна съединително-тъканна капсула, често с калцификати в нея, съдържат колоид и рядко в тях се откриват фиброзни промени.

Карциномите се срещат по-често при жени на възраст между 31 и 40 г., развиват се често на фона на хроничен лимфоцитарен тиреоидит (ХЛТ) и се характеризира с по-малък размер на тумора, наличие на централни калцификати и фиброзни промени в стромата, инвазия на капсулата и честа

липса на колоид. Карциномите с малки размери – под 2 см в диаметър, обикновено са папиларни, докато с най-големи размери са онкоцитарните карциноми. Налице е позитивна връзка между наличието на фиброзни промени и калцификати в туморната строма и негативна връзка между наличието на ХЛТ от една страна и риска за поява на лимфни метастази. Получените резултати от имунохистохимичните изследвания на експресията на СК 19, CD 34, Вах и Vcl-2 показват, че туморите на щитовидната жлеза, освен морфологично се различават и имунофенотипно. Околният на туморите паренхим и контролите (нетуморните заболявания) също са с различен имунофенотип от туморните заболявания. Съществен принос на дисертационния труд е факта, че за нашата страна това е първото систематично проучване на имунохистохимичната експресия на използваните маркери, имащи отношение към диагнозата и прогнозата на карциномите с различна локализация, включително тиреоидния карцином. Най-честият тиреоиден карцином, а именно ПК има имунохистохимичен профил, различен от останалите тиреоидни аденоми и карциноми по отношение експресията на СК 19, Вах и CD 34. СК 19 и проапоптозният протеин Вах се експресират интензивно и дифузно при класическия и фоликуларен вариант на ПК, докато при ФА, ФК и ОК е налице липса или фокална експресия. Вах протеинът не се открива в тиреоцитите при нодозна струма и в нормална щитовидна тъкан. Микроваскуларната плътност, оценена според експресията на ендотелния маркер CD 34, при ПК е по-ниска в сравнение с ФА, ФК и ОК, като най-ниска е при класическия и фоликуларен ПК. Всички тумори, независимо от хистологичния им вариант, както и нетуморните заболявания показват дифузна с различен интензитет експресия на антиапоптозния протеин Vcl-2. Получените резултати са добре интерпретирани и съпоставени с тези на други автори. Обобщава се, че установеният имунофенотип на папиларния карцином може да се има предвид при диференциалната диагноза с други тиреоидните неоплазми с фоликуларен строеж. Добрата прогноза на повечето пациентите с ТК също може да се асоциира частично с установения имунофенотип.

Направените 9 извода отговарят в пълна степен на получените резултати. Посочените приноси са с предимно научно-приложен характер и са с пряко значение за съвременната морфологична диагноза на тиреоидните тумори. На

базата на получените резултати д-р Малинова създава диагностичен алгоритъм за туморите на щитовидната жлеза с фоликуларен строеж.

Авторефератът към дисертационния труд на д-р Доротея Малинова отговаря на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени на МУ-Варна и отразява основните елементи от изследванията и резултатите в дисертацията.

Във връзка с дисертационния труд, дисертантката има 3 публикации, от които една в специализирано научно списание (Trakia Journal of Sciences), реферирано в световната база данни (Web of science), както и 3 научни съобщения на национални научни форуми. Д-р Малинова е първи автор и в трите публикации, което е доказателство за водещата ѝ роля в проведените изследвания.

В заключение, дисертационният труд на д-р Доротея Василева Малинова е напълно завършен, с ясна цел и задачи, оригинални резултати и изводи относно морфологичната характеристика и имунохистохимичната експресия на някои маркери с диагностично и прогностично значение за тиреоидния карцином. Той отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав у нас и на условията и реда за придобиване на научни степени на Факултета по медицина при МУ-Варна. Затова с пълна убеденост препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури по провеждане на защитата да дадат положителен вот за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ на д-р Доротея Василева Малинова.

31.05.2019 г.

/ Проф. д-р Р. Иванова, дмн /

