

Рецензия

от проф. д-р Радина 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 Христо Бойчев Попов, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология”, Факултет по медицина при МУ-Варна „Проф. Д-р Параскев Стоянов”, на тема „Прогностични и предиктивни морфологични фактори при уротелен карцином на пикочния мехур” с научен ръководител проф. д-р Петър Иванов Генов, дм.

Предложеният ми за рецензия дисертационен труд на тема „Прогностични и предиктивни морфологични фактори при уротелен карцином на пикочния мехур” на д-р Христо Бойчев Попов е актуален. Карциномът на пикочния мехур е един от най-честите злокачествени тумори, с нарастваща честота в световен мащаб. Отличава се с голямо разнообразие от хистологични видове и подвидове, от които уротелния карцином е най-честият вид. През последните години значително нарастна ролята на морфологичната диагностика в съвременния мултидисциплинарен подход за диагноза и лечение на пациентите с карцином на пикочния мехур. При близо 70-80% от всички новодиагностицирани уротелни карциноми, туморът е ограничен само в мукозата (pTa) или субмукозата (pT1), поради което те се класифицират като неинвазиращи мускулатурата уротелни карциноми, наричани в миналото „повърхностни” уротелни тумори. Отличителен белег на този вид карциноми е високият риск за рецидив на тумора, достигащ до 50-70% и вариабилният риск за прогресия до инвазиращ карцином в около 10-20%. Въпреки, че използваните в рутинната клинична практика патологични и клинични параметри заемат основно място при определяне прогнозата на пациентите и избора на терапия, то тяхната способност да предскажат истинския малигнен потенциал на тумора е ограничена. През последните години изучаването на основните механизми включени в карциногенезата и туморната прогресия чрез молекулярната патология допринесе за откриването на редица маркери с потенциално диагностична и прогностична стойност за карцинома на пикочния мехур.

Натрупаните данни в литературата показват, че карциномът на пикочния мехур се отличава с молекулярна и клинично-патологична хетерогенност като връзката между биологичното му поведение и отделните молекулярни и генетични фактори е обект на усилената дискусия. Ролята на тези маркери при уротелния карцином все още не е напълно изяснена, поради което усилията на учените са насочени към изясняване на тяхното значение като фактори за прогресия на заболяването и мишена за нови терапевтични стратегии. Комбинацията от морфологични характеристики и включването на нови молекулярни биомаркери би допринесло за по-точно предсказване на биологичното поведение на уротелния карцином и провеждането на индивидуализирана терапия с оглед предотвратяване на рецидива или прогресията на тумора и подобряване на прогнозата на пациентите с тази потенциално летална неоплазма.

В тази насока е и дисертационният труд на д-р Христо Попов. Представеният дисертационен труд отговаря на изискванията за структура и обем на Факултета по медицина при МУ-Варна. Написан е на 119 страници и е добре оформен в следните основни раздели: Въведение (3 страници), Литературен обзор (26 страници), Цел и задачи (1 страница), Материал и методи (8 страници), Резултати и обсъждане (48 страници), Изводи (1 страница), Приноси (1 страница) и Използвана литература (21 страници).

Литературният обзор е посветен на уротелния карцином на пикочния мехур и синтезира състоянието на научното знание понастоящем. Д-р Попов се спира подробно на епидемиологията и рисковите фактори за развитие на уротелния карцином, както и на съвременните хистологична класификация и система за стадирането на карцинома на пикочния мехур. Най-голям дял от обзора е посветен на натрупаните данни в литературата, свързани с прогностичната и предиктивна стойност на множеството клетъчни и молекулярни фактори, произлизащи от туморната строма (фибробласти и свързания с тях FGF-2, тумор-асоциираните неутрофилни и еозинофилни левкоцити и мастоцити) и туморния паренхим (цитокератин 20, CD 10, GATA 3/Гуанин-аденин-тимин-аденин 3, Gr 130/гликопротеин 130 и др.) при злокачествените тумори с различна локализация, включително уротелния карцином на пикочния мехур. Библиографията съдържа 256 литературни

източника, от които само 1 - на български език. Литературната справка е актуална като близо половината от цитатите са от последните 10 години.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно, а именно да се анализират и съпоставят клинично-морфологичните, хистохимични и имунохистохимични характеристики на уротелния карцином на пикочния мехур с оглед откриването на критерии и белези с прогностично и предиктивно значение. Определени са 5 задачи, които отговарят напълно на поставената цел. За изпълнението на поставените задачи са проучени общо 163 пациенти с папиларен уротелен карцином на пикочния мехур в стадий pTa и pT1, хистологично диагностицирани в Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология на МУ-Варна за периода 2007-2011. Пациентите са разпределени в две групи: 95 пациента без хистологични или ендоскопски данни за рецидив и 68 пациенти с хистологично верифициран локален рецидив за 5-годишен период на проследяване от поставяне на диагнозата. При всички пациенти е извършен хистологичен анализ на тумора, оценявайки хистологичния тип и степен на диференциация според критериите на съвременната хистологична класификация на СЗО. При всички тумори е оценена полуколичествено и количествено тумор-асоцираните тъканни еозинофилни левкоцити и мастоцити (след оцветяване по Гимза и с Toluidine blue/pH 2.5), както и имунохистохимични изследвания на експресията на FGF2, GATA3, CK20 и gp130, оценена чрез H-score (histo-score). Изполваните морфологичните методи на изследване, както и методите за статистически анализ на получените резултати са адекватни на поставените цел и задачи, като са спазени всички условия и правила за провеждането им. За обработката на данните е използван съвременен софтуерен пакет SPSS.

Получени са оригинални резултати, онагледени с 28 фигури и 21 таблици. Извършен е подробен сравнителен анализ на клинично-морфологичните особености на нередицивиращите и рецидивиращи уротелни карциноми на пикочния мехур. Установено е, че уротелният карцином на пикочния мехур се среща три пъти по-често при мъжете на възраст между 61-70 г, като липсва статистически значима разлика по отношение на пола и възрастта при сравнение на туморите от двете групи пациенти. Получените резултати показват, че low grade уротелните карциноми или в стадий pTa са близо два

пъти по-често в сравнение с тези с high grade диференциация или в стадий pT1, съответно. Установява се, че вероятността за локален рецидив е по-голяма при уротелните карциноми с high grade диференциация в сравнение с тези с low grade диференциация, но не може да се предвиди според pT стадия на тумора. Въпреки това, времето до настъпване на локален рецидив е много по-кратко при пациентите с уротелен карцином с high grade диференциация или стадий pT1 . По мое мнение, съществен принос на дисертационния труд е факта, че за нашата страна това е първото систематично проучване на плътността на тумор-асоциираните еозинофилни левкоцити (TATE) и мастоцити (TAMT) в туморната строма на уротелния карцином на пикочния мехур. Резултатите показват, че броят на еозинофилните левкоцити и мастоцити в стромата на уротелния карцином корелира позитивно с повишения риск от локален рецидив, но не могат да определят времето до неговото настъпване. Получените резултати свързани с проведените имунохистохимични изследвания също показват съществени различия в експресията на отделните маркери при сравнение на нередидивиращите и рецидивиращи уротелни карциноми на пикочния мехур. Докладва се, че високите нива на експресия на FGF2 в туморната строма са свързвани с нисък потенциал за инфилтрация в субмукозата, докато високите нива на ядрена експресия на GATA3 предсказват по-висок риск за настъпване на локален рецидив. Резултатите от имунохимичното изследване на експресията на CK 20 показват, че високи нива на цитоплазмена експресия на CK20 се наблюдават при туморите с low grade диференциация, докато при тези с high grade диференциация е налице слаба или липсваща експресия. Извършеният статистически анализ на експресията на gp130 не открива връзка с проучените клинично-морфологичните показатели и риска за настъпване на локален рецидив. За отбелязване е, че всички резултати докладвани в настоящия дисертационен труд са много добре интерпретирани и съпоставени с тези на други автори.

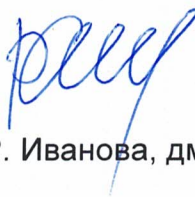
Направените 8 извода отговарят в пълна степен на получените резултати. Посочените приноси са с оригинален и научно-приложен характер и са с пряко значение за съвременната морфологична диагноза на уротелния карцином на пикочния мехур в клиничната практика. На базата на получените резултати д-р Попов предлага морфологичен профил на рецидивиращия уротелен карцином,

включващ следните критерии: тумор в стадий pT1; с high grade диференциация,; повишен брой на тумор-асоциирани еозинофилни левкоцити (повече от 5/мм²) и мастоцити (повече от 4мм²) в туморната строма и интензивна ядрена експресия на GATA3.

Авторефератът към дисертационния труд на д-р Христо Попов 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, докторантът има 3 публикации, от които 2 в специализирани научни списания (Acta morphologica et anthropologica и Trakia Journal of Sciences), реферирани в световната база данни Web of science, както и 2 научни съобщения на национални научни форуми. Д-р Попов е първи автор и в трите публикации, което е доказателство за водещата му роля в проведените изследвания.

В заключение, дисертационният труд на д-р Христо Бойчев Попов е напълно завършен, с ясна цел и задачи, оригинални резултати и изводи относно клинично-морфологичната характеристика, количествената оценка на тумор-асоциираните еозинофилни левкоцити и мастоцити в туморната строма, и имунохистохимичната експресия на някои прогностични и предиктивни маркери на уротелния карцином на пикочния мехур. 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 Христо Бойчев Попов.



19.07.2020 г.

/ Проф. д-р Р. Иванова, дмн /