

# СТАНОВИЩЕ

от  
доц. д-р Веселин Т. Беловеждов, дм  
Катедра по обща и клинична патология, Медицински университет - Пловдив

*в качеството му на член на научно жури въз основа  
на заповед Ректора на МУ - Варна № Р-109-203 /04.06. 2020 г.*

*относно дисертационен труд на тема*

## **„ПРОГНОСТИЧНИ И ПРЕДИКТИВНИ МОРФОЛОГИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР “**

*с автор*

д-р Христо Бойчев Попов

*и*

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:  
проф. д-р Петър И. Генов, дм

Карциномът на пикочния мехур, както е представен във въведението на дисертацията на д-р Попов, е изключително коварно неопластично заболяване, протичащо дълго без оплаквания. Той е деветият най-често срещан рак в света. Над 90-95% от всички тумори на пикочния мехур са с уротелен произход, като той е доминиращият хистологичен тип при този вид карциноми сред населението в Северна Америка, Северна Африка и Западна Европа. През последните 10-15 години честотата на уротелния карцином в световен мащаб непрекъснато нараства, като най-уязвими са мъже със светъл цвят на кожата и индивиди във възрастовата група 65-80 години. По данни на националния онкологичен институт в България се наблюдава тенденция за нарастване на заболяемостта от уротелен карцином, като през 2015 год. делът му е 8,2% при мъжкия пол и 2,7% при женския от общата онкологична заболяемост.

Едва 47.7% от пациентите, заболели от рак на пикочния мехур в България, са диагностицирани в първи стадий.

Около 70-80% от всички новодиагностицирани уротелни карциноми, определени

като неинвазиращи мускулатурата, често, въпреки слабата агресия, дават рецидив или прогресия към инвазивен растеж. В същото време 20-30% от авансиралите карциноми имат склонност към развитие на метастази. Всички тези данни подсказват, че изследванията свързани с този тумор следва да бъдат достатъчно адекватни и да се основават на съвременните тенденции насочени към определяне на предиктивни фактори и на такива способстващи за по-ефикасна терапия.

Затова не е изненада, че все по-често вниманието е насочено към търсене на нови маркери, участващи в процеса на ангиогенеза, клетъчна пролиферация и диференциация, които биха могли да помогнат при разгадаването на туморната биология. Тези маркери са обект на интерес при различните типове карциноми, включително и на уротелния карцином. Определянето и прилагането на маркери за прогнозиране на биологичното поведение на тумора в ранните стадии от неговото развитие, когато все още не са настъпили рецидиви, съчетани с приложено адекватно лечение, могат да увеличат шансовете за благоприятен изход. Идентифицирането и използването в практиката на по-прецизни молекулярни маркери при уротелния карцином, в комбинация с морфологичните характеристики на тумора и стадирането на раковия процес, дава възможност за прецизиране на диагнозата и по възможност определяне на прогнозата при болните. А допълнителното изследване на маркери би могло да послужи като предиктор на рецидивите на заболяването, което определя и актуалността на работата на д-р Попов.

Дисертационният труд е разпределен по следния начин : съдържание, 3 стр., опис на съкращенията – 2 стр., 3 стр. увод, литературен обзор, 25 стр., цел и задачи - 1стр., материали и методи - 9 стр., резултати - 37 стр., обсъждане 8 стр., изводи и приноси – по 1 стр. и литература – 256 източника, от които 1 на бълг. език, останалите на латиница. Работата е онагледена с 21 табл. и 31 фиг., като последните включват и 15 хистологични снимки, част от които комбинирани – включващи няколко микроснимки.

В литературния обзор е направен задълбочен преглед на епидемиологията, етиологията и рисковите фактори за развитие на РГ. Представени са хистологичните видове на уротелния карцином, различните класификации актуални към момента, правилата за градиране и стадиране, pTNM класификацията и прогностичните фактори. Особено внимание е обърнато на факторите на околотуморната среда – фибробластите,



неутрофилите, еозинофилите, мастоцитите, някои фактори на туморния паренхим - СК 20, CD 10, GATA 3, gp 130 и влиянието на молекулярните фактори, вкл. на FGFR2.

Информацията от тези данни е позволила на авторите да определят целта на работата - анализ и съпоставка на клинично-морфологични, хистохимични, имунохистохимични характеристики на уротелния карцином на пикочния мехур с оглед откриването на критерии и белези с прогностично и предиктивно значение. За осъществяването и те си поставят 5 задачи, които са адекватни и изпълними, а именно : проучване на уротелните карциноми в стадий pTa и pT1 за петгодишен период, изследване на клинично-морфологичните показатели между рецидивиращите и нерцидивиращи уротелни карциноми, полуколичествен и количествен анализ на тумор-асоциираните еозинофили и мастоцити, оценка и сравнение на имунохистохимичната експресия на FGF2 в туморната строма при инвазивни и неинвазивни карциноми и имунохистохимичната експресия на цитоскелетния протеин СК20, транскрипционния фактор GATA3 и сигнал-индуциращ рецепторен протеин gp130 в туморния паренхим.

За решаването им са използвани достатъчен брой биопсични материали за 5 г. период (2007 – 2011) от масива на УМБАЛ „Света Марина“ взети от 163 пациенти с папиларен уротелен карцином на пикочния мехур в стадий pTa и pT1, разпределени в две групи. Първата състояща се от 95 пациенти без данни за настъпил рецидив и втората, 68 пациента с данни за локален рецидив. Всички пациенти са проследявани с цистоскопия, лекувани са с трансуретрална резекция и последваща интравезикална терапия.

Използваните методи са стандартните хистологични методи, хистохимични за определяне на мастоцитите, полуколичествени, количествени, ИХХ за оценка на експресията на СК20, GATA3, FGF2, gp130 и статистически методи, които обосновават обективния характер на получените резултати и основаващите се на тях изводи.

Намерените резултати показват, че средната възраст на пациентите с уротелен карцином на пикочния мехур в стадий pTa и pT1 е 65 г, че подчертано доминират пациентите от мъжки пол – 119 случая (73%), докато жените са почти три пъти по-малко на брой - 44 (27%); преобладават уротелни карциноми в стадий pTa – 109 от случаите (66,9%), докато пациентите в стадий pT1 са два пъти по-малко на брой – 54 (33,1%), диференциацията при по-голямата част от пациентите е оценена като low grade

– 107 (65,6%), докато пациентите с high grade тумори са приблизително два пъти по-малко – 56 (34,4%), 68 от пациентите са с настъпил локален рецидив и са на средна възраст 47 г., като процентът на тези без настъпил рецидив е най-голям във възрастовата група 61-70 години. В изследваната група на пациентите с уротелен карцином с настъпил локален рецидив, степента на диференциация при по-голямата част е определена като low grade - 38 (55,9%) и по-малко са с high grade – 30 (44,1%). В групата от карциноми без настъпил локален рецидив повечето от пациентите са с диференциация на карциномите low grade 69 (72,6%) и приблизително три пъти по-малко са тези с high grade уротелен карцином – 26 (27,4%). Намира се, че липсва статистически значима разлика между променливите „възраст“ и „стадий“ при пациентите с уротелен карцином на пикочния мехур без настъпил рецидив, както и липсата на статистически значима разлика между променливите „възраст“ и „диференциация“ при пациентите с настъпил рецидив. При комбинация на променливите „стадий“ и „пол“ се установява, че няма процентна разлика и при двете групи пациенти. Между променливите „стадий“ и „диференциация“ в двете групи се установява статистически значима права корелационна зависимост при рецидивиращите и нерцидивиращите тумори. Количествената оценка на TATE в туморната строма и направения ROC Curve анализ показват, че има статистически значимо по-изразена TATE в първичното огнище на уротелните карциноми, при които има тенденция да рецидивират. Количествената оценка на TATM и направеният ROC Curve анализ показват, че има по-висок брой мастоцити в първичното огнище на уротелните карциноми, които са с тенденция да рецидивират. Не се установява връзка между FGF2 и клинично-патологичните показатели (пол, възраст, диференциация и настъпване на локален рецидив), не се установява връзка между GATA3 и клинично-патологичните показатели (пол, възраст, диференциация и стадий) при статистически значимо  $p < 0.05$ , докато високите нива на цитоплазмена експресия на CK20 се свързват с туморите, имащи low grade диференциация, а уротелните карциноми с high grade на диференциация губят експресията си за CK20 и също така не се установява зависимост между CK20 и клинично-морфологичните показатели (пол, възраст, стадий и настъпване на локален рецидив). Анализът на цитоплазмена експресия на gp130 в туморните клетки показва, че няма връзка между експресията на нива и стадия на уротелните карциноми, както и по отношение на клинично-морфологичните показатели (пол, възраст и настъпване на локален рецидив).



В раздела за дискусията резултатите са съпоставени с изследвания на други автори като при обобщението на резултатите, получени при изследването на 163 пациенти с уротелен карцином в стадий pTa и pT1, се декларират данни, потвърждаващи от една страна тези от литературата, а от друга - изясняващи някои нови обстоятелства, имащи отношение към прогресията на уротелния карцином. Доказва се, че увеличеният брой на еозинофили и мастоцити в стромата, както и позитивната експресия на GATA3 при 92 случая в първичния тумор статистически предопределят по-висок риск за по-ранно локално рецидивирание. Статистически значима връзка се установява и между експресията на FGFR2 и инвазивността на карцинома.

На финала са направени следните изводи – че локален рецидив при pT1 настъпва по-рано и е по-вероятен статистически при high grade карциноми, и при наличие на повишен брой еозинофили и мастоцити, както и при високи нива на GATA3 без да определя времето на настъпването му; висока експресия на FGFR2 е предпоставка за намален инфилтративен растеж, CK 20 корелира с low grade уротелни карциноми, а gp130 не корелира с клинично-морфологичните показатели.

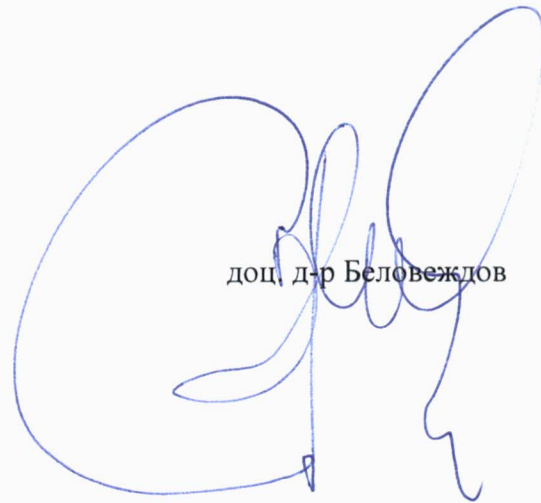
Дисертацията на д-р Попов е добре оформен труд посветен на проблеми на уротелния карцином. В него се очертават следните групи приноси, които напълно приемам: 1. *С оригинален характер* – морфологична оценка на голяма група уротелни карциноми, интерполирани спрямо склонността към локален рецидив, доказана зависимост между плътността на TATE, мастоцитите и настъпването на локален рецидив, предложен е примерен морфологичен профил на рецидивирания уротелен карцином; 2. *С потвърдителен характер* – потвърждава се връзката между стадия (pT), high grade на диференциация и по-ранното настъпване на локален рецидив, както и значението на експресията на FGFR2 и стадия (pT)/инвазивност; 3. *Научно-приложни* - позитивната експресия на CK20 не може да бъде използвана като категоричен хистогенетичен маркер, но е налице такава между експресията на CK20 и low grade на диференциация и че GATA3 от уротелните тумори се свързва с настъпването на локален рецидив, но не може да бъде категоричен хистогенетичен маркер за уротелен произход на тумора.

Материали от дисертацията са включени в две научни съобщения и в три публикации, едната от които в чуждо научно списание.

В заключение считам, че дисертационния труд на д-р Попов има достатъчно качества и отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в България и на условията и реда за придобиване на научни степени в МУ - Варна.

**Затова давам позитивна оценка на работата, ще гласувам за, а и си позволявам да препоръчам на членовете на уважаемото Научното жури да подкрепят присъждането на образователната и научната степен „доктор” на д-р Христо Попов.**

19.07. 2020 г.



доц. д-р Беловежлов