

До
Председателя на научното жури,
определено със Заповед № Р-109-203/04.06.2020 г.
на Ректора на Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ №55, 9002 - Варна

СТ А Н О В И Щ Е

от проф. Мария Ангелова Цанева д.м.

по процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС “Доктор” на **д-р Христо Бойчев Попов**, 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, решение на ФС по протокол № **23/29.05.2020 г.** на Факултет „Медицина“ и заповед № **Р-109-203/04.06.2020 г.** на Ректора на Медицински университет – Варна, ул. „Марин Дринов“ №55, 9002 - Варна, съм определена да изготвя становище по описаната процедура.

Приложено представям: Становището си по дисертационен труд на тема „*Предиктивни и прогностични морфологични фактори при уротелен карцином на пикочния мехур*“ за присъждане на ОНС “Доктор” на д-р Христо Бойчев Попов 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 Генев д.м

Изготвил становището: Проф. Мария Ангелова Цанева д.м. ръководител
Катедра по обща и клинична патология
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 моб. тел. 0897/630496

I. Данни за процедурата

Д-р Христо Бойчев Попов е лекар-асистент в Клиниката по обща и клинична патология на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна и Катедрата по обща и клинична

патология, съдебна медицина и деонтология при Медицински факултет на МУ-Варна. 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 №**P-109-213/06.11.2014 г.** Представен е и протокол за успешно положен изпит за докторантски минимум.

На основание Решение от заседание на Факултетен съвет при Факултет „Медицина“ към МУ – Варна по протокол № **23/29.05.2020 г.** и заповед № **P-109-203/04.06.2020 г.** на Ректора на МУ-Варна, д-р Христо Попов е отчислен с право на защита.

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

II. Биографични данни и кариерно развитие

Докторантът д-р Христо Бойчев Попов е роден на 19.09.1986 год. в гр. Провадия. През 2011 г. завършва МУ – Варна – магистър по медицина. От 3.10.2011 г. работи в Клиниката по обща и клинична патология към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, а от 09.02.2012 г. и в Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет по медицина на МУ-Варна. Към момента има 8 г. и 8 месеца стаж по специалността. От 01.06.2017 г. д-р Попов има призната специалност по „Обща и клинична патология“. Той има интереси в областта на морфологичната диагностика на бъбречните заболявания и две проведени индивидуални обучения във ВМА - София през 2014 г и 2015 г. През май 2018 г. участва в Европейското училище по патология на тема: „Заболявания на уринарната система и мъжкия генитален тракт“. Докторантът участва в проект на тема: „Прогностични и предиктивни фактори при карциноми на отделителната система“, одобрен и финансиран от МУ- Варна – научна сесия 2015 г.

Д-р Попов притежава сертификат за „Педагогическа квалификация на обучители от лечебни заведения“

Той е член на Българското дружество по патология.

Има представени 3 статии и две участия от конференции по темата на дисертацията. Освен статиите, свързани с дисертационния му труд има над 10 публикации, реферирани в световни бази данни: Scopus и Web of Science.

Д-р Хр. Попов ползва английски и френски език.

III. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд на д-р Христо Попов е в обем от 95 страници и включва 31 фигури и 22 таблици. Библиографията обхваща 256 автора, от които 1 на кирилица и 255 на латиница.

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

Технически дисертацията е оформена според изискванията, но само около 23% от библиографията е през последните десет години.

Актуалност на темата

За двата пола, по данни на GLOBOCAN от 2018 г., карциномът на пикочния мехур е на десето място по честота сред злокачествените неоплазми в света. Той се среща по-често при мъже, при които е на 6-то място по заболяемост от неоплазми и на девето място като причина за смърт сред малигнените тумори. Основните рискови фактори за неговата поява са тютюнопушене, професионална експозиция на химикали, замърсявания на водата с арсен, ароматни амини и др. Стадият на заболяването и степента на диференциация са класически прогностични фактори, които определят прогнозата на пациентите с карцином на пикочния мехур. Разглежданият в дисертационния труд проблем е актуален, защото е насочен към откриване на нови прогностични и предиктивни фактори при карцинома на пикочния мехур и изясняване ролята на туморната микросреда и туморния паренхим в неопластичната прогресия.

Литературен обзор /27 стр./

Д-р Попов в началото на обзора се спира върху епидемиологията на карцинома на пикочния мехур и сравнява данните за честота и смъртността му в България с тези в света и в Европа. Той разглежда основните етиологични и рискови фактори за неговото развитие. Докторантът прави анализ на възможностите на различните методи на диагностика на карцинома на пикочния мехур. Той представя последната патохистологична класификация на карцинома на пикочния мехур и се спира върху различните модели на туморен растеж, които са от прогностично значение. В края на обзора подробно са разгледани сложните взаимодействия между туморната строма и туморния паренхим и е обоснована необходимостта от настоящото проучване с цел изясняване ролята им в туморното рецидивирание и прогресия.

Цел и задачи на дисертационния труд /1 стр./

Целта е формулирана доста общо: да се анализират и съпоставят клиничко-морфологични, хистохимични, имунохистохимични характеристики на уротелния карцином на пикочния мехур с оглед откриването на критерии и белези с прогностично и предиктивно значение.

Формулирани са 5 конкретни задачи.

Материал и методи на изследване /9стр./

Д-р Попов посочва базите за реализиране на изследването: „Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“ – Медицински университет – Варна. В проучването са включени 163 пациенти с папиларен уротелен карцином на пикочния мехур в стадий pTа и pT1, разпределени в две групи: първата група от 95 пациента без данни за ендоскопски рецидив в продължение на 5 години след поставяне на диагнозата (контролна група) и втора група от 68 пациенти с хистологично верифициран рецидив в рамките на 5 години след поставяне на първоначалната диагноза. При двете групи са анализирани следните морфологични показатели: хистологичен тип, степен на диференциация и стадий на тумора. Тумор-асоциираната тъканна еозинофилия и тумор-асоциираните тъканни мастоцити са оценени полуколичествено и количествено на препарати, оцветени с хемалаун еозин,

Гимза и Toluidine blue (pH 2.5). Анализирана е имунохистохимичната експресия на фибробластния растежен фактор 2 (FGF2), гуанин-аденин-тимин-аденин 3 нуклеотидната последователност (GATA3), цитокератин 20 (СК20) и гликопротеин 130 (gp130) полуколичествено чрез използване на H-score.

Авторът използва разнообразни статистическите методи: дескриптивен анализ, Кростабулация, Хи-квадрат (χ^2), корелационен анализ, Kaplan-Meier test за анализ на преживяемостта без прогресия, сравнителен анализ (оценка на хипотези), ROC графичен анализ за определяне на точността и специфичността на изследваните показатели, които гарантират достоверност на получените резултати.

Резултати /38 стр./

Съвсем логично, следвайки поставените задачи д-р Попов в началото представя клинично-морфологичните данни на пациентите с уротелен карцином на пикочния мехур. В последствие докторантът анализира показателите: възраст, пол, диференциация и стадий на тумора във връзка със свободната от рецидив преживяемост на пациентите с уротелен карцином. Докторантът прави задълбочен анализ на туморната строма и последователно изследва тумор-асоциираната тъканна еозинофилия, тумор-асоциираните тъканни мастоцити и EGF2 позитивните клетки във връзка с клинично-морфологичните показатели. От туморния паренхим той разглежда интрацитоплазмения цитокератин 20, транскрипционния фактор GATA3 и сигнал, индуциращия рецепторен протеин Gr 130.

Обсъждане /9 стр./

Докторантът анализира собствените си резултати и ги сравнява с данните от литературата. Този е най-същественият раздел от дисертацията и д-р Хр. Попов се е справил много добре.

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

Изводите на д-р Попов са 8 на брой и се базират на собствените резултати. Те са добре формулирани и отразяват съществена част от разделите на дисертацията. От извод 7 не става ясно кои нива корелират с low grade диференциацията на уротелния карцином.

Приносите от дисертационния труд, изведени от д-р Христо Попов са общо 8, от които 3 са с оригинален характер, 2 с потвърдителен характер и 3 с научно-приложен характер. Приемам по-голяма част от приносите, тъй като те отразяват обективно резултатите от работата му. От научно-приложните приноси, принос 2 не е достатъчно конкретизиран.

Авторефератът следва съдържанието на дисертационния труд. Подготвен е в обем от 74 страници и е съставен от части, които представят структурата, съдържанието, изложението, приносите и списък с публикациите и участията, свързани с дисертационния труд.

Критични забележки:

- Има частично припокриване на задача 1 със задача 2.
- В материал и методи не са описани в детайли полуколичественото и количествено определяне на тумор-асоциираните тъканни еозинофили и

тумор-асоциираните тъканни мастоцити. Не става ясно как е определена плътността на клетките, както и колко зрителни полета (400x) са изброени от една биопсия.

- В статистическите методи не са посочени статистическия корелативен анализ по Спирман и анализа по Mann–Whitney.
- В раздела на резултатите са посочени критерии за категоризиране на някои от изследваните параметри, които би трябвало да фигурират в раздел материал и методи.
- В раздела на резултатите има елементи на дискусия, чести повторения, неясноти като „по-ниска преживяемост до настъпването на локален рецидив“ вместо свободна от рецидив преживяемост на пациентите.
- Авторите, цитирани в текста на дисертацията не са подредени по години или по азбучен ред.
- Голяма част от данните, посочени в таблиците и графиките се припокриват като информация.
- В заглавията на таблиците са посочени стойностите на $p > 0,05$ или $< 0,05$, които ги има в текста и в таблиците.
- При описание на резултатите първо трябва да се посочи броя на пациентите, а след него %.
- Заглавията на някои от разделите на резултатите внушават зависимост без тя да е доказана.
- Интрацитоплазменият цитокератин 20, транскрипционният фактор GATA3 и сигнал, индуциращия рецепторен протеин Gr 130 са фактори, произлизащи от туморния паренхим, а не от туморната строма, както е посочено в раздел резултати.

IV. Заключение

Дисертационният труд е представен в завършен и добре структуриран вид, отговарящ на изискванията на Закона за развитие на Академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника на МУ – Варна.

Независимо от критичните ми забележки, отчитайки актуалността и значимостта на темата, обемът и начинът на провеждане на проучването, обработката на материала, постигнатите резултати, изводите и приносите с теоретичен и приложен характер, както и научните изяви, заявявам на членовете на НЖ, че гласувам „за“ (положително) присъждането на д-р **Христо Бойчев Попов на ОНС „доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“**.

17.07.2020.

гр. Варна

Изготвил становище:

Проф. д-р Мария Ангелова Цанева, д.м.



