

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Илия Петров Биволарски, д.м.  
Катедра по обща и клинична патология,  
Медицински университет - Пловдив

в качеството му на член на Научно жури,  
въз основа Заповед на Ректора на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев  
Стоянов” – Варна, № Р-109-204 / 05.06.2020 г. и решение на Факултетния съвет по  
протокол № 23 / 29.05.2020 г. на Факултет „Медицина“

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Професионално направление: медицина

Докторска програма: „Патологоанатомия и цитопатология”, шифър 03.01.03

Автор: д-р Калин Петров Калчев

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология”, МУ-Варна

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

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

За конкурса са депозиран комплект материали на хартиен и електронен носител, включващи всички изискуеми документи - дисертационен труд, автореферат, биографични и професионални данни, административни документи, копия от публикации от д-р Калин Петров Калчев. Докторантът е приложил три публикации по темата на дисертацията.

Д-р Калин Петров Калчев е роден на 19 юли 1974 г. в гр. Добрич. През 2001 г. завършва магистърска степен по медицина в МУ „проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна. В края на същата година започва трудовия си стаж като лекар ординатор в Хирургично отделение на МБАЛ-Тервел ЕООД. От май 2002 до декември 2003 работи като

общопрактикуващ лекар в с. Телериг, обл. Добрич, а от януари 2004 г. до юли 2005 – в Отделението по клинична патология, МБАЛ-Добрич АД. От август 2005 г. работи като лекар – патолог в Клиниката „Обща и клинична патология” към МБАЛ „Св. Марина”, а от следващата година (юли 2006) – като асистент в Катедрата по „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология” към МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, гр. Варна. Д-р Калчев е придобил специалност по Обща и клинична патология на 20.01.2010. От началото на 2013 год. до края на 2016 год. е работил като лекар – патолог (Locum Consultant) в различни градове на Англия, Шотландия, Швеция и Уелс. Д-р Калчев е преминал през курсове за повишаване на квалификацията на различна тематика в България и Германия. Съавтор е на 24 публикации и има 15 участия на научни форуми. Член е на Български лекарски съюз, Българското дружество по патология, и General Medical Council. Владее английски и шведски език, ниво B2.

## **2. Актуалност на тематиката**

Дисертационният труд на д-р Калчев е посветен на актуален проблем в областта на човешката патология - простатния карцином. Това е второто по честота злокачествено заболяване мъжете в световен мащаб, след белодробния карцином. Както заболяемостта, така и смъртността от простатен карцином варират в широки граници в различните райони на света. През последното десетилетие се отчита увеличаване честотата на заболяването в целия свят. Като основна причина за това, в медицинската литература основно се визират разширяването обхвата на скрининговото изследване и усъвършенстването на диагностичните методи, но останалите фактори остават неизяснени.

## **3. Познаване на проблема**

Литературният обзор е добре структуриран и изчерпателен. В него са посочени най-важните проблеми, свързани с епидемиологията, етиологията и рисковите фактори на простатния карцином. Подробно е представена морфологичната характеристика на тумора, хистологичния строеж, принципите на стадиране. Детайлно са представени хистологичните варианти, имунохистохимичната характеристика и факторите, които са от значение за прогресията на заболяването. Посочени са видовете лечение и е направена оценка на преживяемостта. Отделна част е посветена на формите на клетъчна смърт, с акцент върху некроптозата. Анализът на литературните данни дава теоретична обосновка за ясно формулирана цел и логично произтичащи от нея 6 задачи, формулирани конкретно и точно.

## **4. Методика на изследването**

За решаването на поставените задачи са използвани биопсични материали от 83 пациента, с основна група от 73 пациента с диагноза простатен карцином и 10 – контролна група без карцином. Диагностиката и лечението на пациентите са проведени в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Диагнозата и стадият са определени съгласно 8-то издание на AJCC, на базата на хистологичното изследване.

Използваните методи – рутинна биопсия и критериите за категоризиране на всеки клиничко-морфологичен параметър са подробно описани. Надлежно са представени хистологичния тип на тумора, Gleason score, TNM стадирането, наличието на перинеурална инвазия, възпаление и туморна некроза, виталния статус на пациента. На всички биопсични материали е проведено изследване за RIP-3, с оценка чрез H-score за IXX експресия на маркера.

Използвани са и значителен брой статистически методи – дисперсионен анализ (ANOVA), вариационен, корелационен, регресионен, ROC curve, анализ на преживяемостта и прогностичен анализ, които обективизират преценката и интерпретацията на резултатите.

## **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Дисертационният труд е съобразен с изискванията за структура и обем, залегнали в правилника на МУ- Варна. Дисертацията е написана на 104 страници. Спазени са пропорциите между отделните основни части: използвани съкращения (1 стр.), увод (1 стр.), литературен обзор (32 стр.), цел и задачи (1 стр.), материали и методи (10 стр.), резултати и обсъждане (53 стр.), заключение (1 стр.), изводи (1 стр.), приноси (1 стр.). Библиографията (13 стр.) включва 162 литературни източника, 6 от които на български език, а останалите на английски, преобладаващата част от които са от последните 10 г.

Системно и добросъвестно са изложени всички данни от литературния обзор и получените резултати, които са онагледени с 25 таблици и 31 фигури, сред които – микрофотографии с отлично качество. В „Резултати и Обсъждане“ са съпоставени данните от литературата със собствените резултати, с критична интерпретация, обобщения и изводи за всяка позиция.

По отношение на простатния карцином вече съществуват прогностични критерии с практическо приложение, но допълването им с нови такива определено има клинично значение за прецизиране на терапевтичния подход, с цел удължаване преживяемостта на пациентите. Представените в дисертацията резултати за експресията на маркера за некроптоза – RIP-3, при различните хистологични варианти на простатния карцином, стадия на неговото развитие и корелацията на този маркер с клиничко-

морфологичните характеристики на изследваните пациенти са в известна степен противоречиви. Експресията на RIP-3 не може да бъде използвана като самостоятелен прогностичен маркер при простатен карцином, а само в комбинация със съществуващите показатели и най-вече - с Gleason score. Въпреки това, резултатите дават ценен принос в хистопатологията на тумора и могат да послужат за основа на нови бъдещи научни разработки.

Изведени са 7 извода, отговарящи на целта и задачите на дисертацията. Два от тях са с потвърдителен характер по отношение на известните до момента литературни данни за простатния карцином – честотата на заболяването се повишава на национално ниво, синхронно с повишаването на заболеваемостта и смъртността по света и в Европа; преживяемостта при простатен карцином е ниска при висок Gleason score, наличието на перинеурална инвазия и далечни метастази. Останалите изводи резонно съпоставят експресията на RIP-3 с различните хистологични варианти на простатния карцином, клинично-морфологичните параметри на изследваните пациенти и останалите предиктивни фактори.

## **6. Преценка на личния принос на докторанта**

Представеният научен труд съдържа два научни приноса с оригинален характер:

1. Извършено е комплексно имунохистохимично и клинично-морфологично определяне характеристиките на некроптозата при пациенти с простатен карцином.
2. Оценена е полуколичествено експресията на маркера за апоптоза - RIP3, с цел изясняване на прогностичната ѝ роля при простатен карцином.

Други шест приноса са с практическо-приложен характер, а именно: определен е профилът на пациентите с простатен карцином; оценена е експресията на RIP-3 за първи път в туморна и нетуморна тъкан при простатен карцином; определена е преживяемостта на пациентите във връзка с клинично-морфологичните параметри и експресията на RIP-3, при пациенти с простатен карцином; оценена е прогностичната стойност на степените на експресия на RIP-3 в туморната тъкан при различните хистологични варианти на простатен карцином; изведени са рисковите фактори, свързани с ниската преживяемост на пациентите с простатен карцином; извършен е подробен анализ на честотата на разпространение, заболеваемостта и смъртността от простатния карцином в световен мащаб, Европа и България.

## **7. Автореферат**

Авторефератът към дисертационния труд на д-р Калчев е изготвен *lege artis*, според изискванията за подобен тип публикация. Той адекватно отразява постигнатите

резултати и представя на читателската аудитория всички значими за проучването графики и микрофотографии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на Калин Петров Калчев е напълно завършен, съдържа оригинални научни резултати и приноси, както и такива с приложен характер и практическа значимост. Научната разработка отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и на условията и реда за придобиване на научни степени в МУ - Варна. Дисертационният труд демонстрира, че д-р Калин Калчев притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология”, както и качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд и гласувам **ЗА присъждането на образователната и научна степен „Доктор” на д-р Калин Петров Калчев.**

10.08. 2020 г.



доц. д-р Илия Биволарски, дм