



До
Председателя на научно жури,
определено със Заповед № Р - 19/08.01.....2021 г.
на Ректора на Медицински университет – Пловдив

Приложено представям: Рецензия
по процедура за заемане на ОНС „доктор“
по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“

Рецензент: доц.д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм
Научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“
Институция: Медицински Факултет, Тракийски университет

Адрес и контакти:

Пощенски адрес: 6000 Стара Загора, ул. Армейска 11

Електронен адрес: julian.r.ananiev@gmail.com

Телефон: 0035942664200

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм, - Декан, МФ, Тракийски университет,
Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, и
дерматовенерология,
Медицински Факултет, Тракийски университет

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление: 7.1. Медицина

докторска програма: Патологоанатомия и цитопатология

Автор: Д-р Милена Гулинац

Вид докторантура: докторант на самостоятелна подготовка

Катедра: Обща и клинична патология

Тема: ИМУНОМОРФОЛОГИЧНИТЕ АСПЕКТИ НА УРОТЕЛНИТЕ
КАРЦИНОМИ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР

Научен ръководител: Доц. д-р Дориян Иванчев Диков, дм

1. Кратки биографични данни на кандидата

Д-р Милена Гулинац е родена на 30 април 1986 година в гр. Куманово, Р Северна Македония. Средното си образование получава в родния си град, а пред 2011 г. завършва специалност „Медицина“ в МУ Пловдив. От 2013 г. до 2020 г. работи като лекар-ординатор в УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД. През 2016 г. започва работа като асистент в К-рата по обща и клинична патология на МУ Пловдив. След като през 2016 г. придобива специалност, д-р Гулинац започва работа в МБАЛ-Асеновград. Владее свободно английски и сръбски език.

2. Актуалност на тематиката и проблема

Неоплазмите на урогениталната система и в частност тези на пикочния мехур представляват съществена част от човешката онкопатология. Уротелният карцином продължава да бъде сред най-дискутабилните по отношение на диагностиката, стадирането, терапията и прогнозата. Съществуват редица проучвания акцентирани върху връзката между диференциация и стадий от една страна, и прогноза и отговор към терапия от друга. През последните няколко години се натрупаха данни свързани с приложението на checkpoint-инхибиторите в лечението и на този тип неоплазми. Спорадични са и публикациите търсещи връзка между клетъчните и молекулни фактори определящи прогнозата и развитието на уротелния карцином.

3. Характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Милена Гулинац е разположен на общо 153 стандартни страници. От съдържанието е видно, че същият се състои от следните глави: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, библиография и публикации и участия в научни форуми.

В началото д-р Гулинац прави литературна справка върху епидемиологията, етиологията и патогенезата, клиниката, морфологичната и хистологична характеристика на уротелния карцином. Особен интерес тук представлява и сравнителната характеристика на системите за хистологично градиране и стадиране, което се явява и ключов момент в изграждането на част от последващите цели и задачи на труда. Следват съвременното описание на концепцията за процеса на онкогенезата и

влиянието на имунната система, взаимодействието между протеина за програмирана клетъчна смърт PD-1 и неговия лиганд PD-L1, а след това и описание ролята на морфологията и значението за клиничния отговор и преживяемостта без прогресия след приложение на неoadювантна химиотерапия и противотуморна имунотерапия с checkpoint-инхибитори. В подглава посветена на концепцията за гигантоклетъчни стромални промени в мехурната лигавица при патологични промени и норма, авторката поставя акцент върху ролята на „гигантоклетъчни структури“ давайки сравнение с откритите в литературата до този момент данни. Главата завърша с пет извода от литературния обзор.

Следва главата „Цел и задачи“, в която д-р Гулинац си поставя за цел да изследва епидемиологични, морфологични и имунохистохимичните особености на уротелния карцином, като основен акцент поставя върху експресията на PD-L1 и на имуноморфологията на гигантските клетки в туморната строма, както и да открие диагностичната и прогностичната стойност на тези показатели и да ги съпостави с хистологичната диференциация и туморния стадий. За да бъде постигната целта, подробно са описани пет задачи пряко обвързани с нея.

В главата „Материали и методи“ дисертантката нагледно описва изследвания ретроспективно и текущ урологичен материал от пикочен мехур, включващ биопсии и ТУР-ове от биопсичния масив на Отделението по клинична патология на УМБАЛ „Св.Георги“ ЕАД – Пловдив и Отделението по патология на Grand Hôpital de l'Est Francilien, Jossigny, Франция, за период от 4 години. Д-р Гулинац разпределя случаите в две групи: едната група от 28 случаи с неинвазивни УК на пикочния мехур, а втората 77 случаи с инвазивни нискостепени и високостепени УК на пикочния мехур. Добавена е и контролна група пациенти. Подробно са описани конвенционалната хистологична и имунохистохимичната методики, включващите и изключващи критерии, принципите и правилата за ИХХ диагностика на PD-1 и PD-L1 при УК и др. Представени са и стандартни протоколи и моноклонали за изследване на гигантските стромални клетки в мехурната лигавица при уротелен карцином. В края на главата са посочени статистическите методи на обработка, нивото на значимост на отхвърляне на нулевата хипотеза, както и софтуеъра за анализ.

Следва главата „Резултати“, в която в широк обем, включващ таблици и фигури са описани получените резултати по всяка от поставените задачи. *В резултатите по задача 1.* е представен анализ на честотата на УК в българската и френска популации;

установено е, че УК се наблюдава най-вече във възрастовата декада 60 – 69 години и по-често при мъже; представените резултати показват, че не се открива статистически значима разлика по отношение на един от основните епидемиологични показатели – възраст, при пациентите с УК на пикочния мехур, в зависимост от географското разпространение на този вид злокачествена неоплазия: Източна Европа /Западна Европа. В резултатите по задача 2. се установява, че най-чест е класическият вариант на УК, следван от този с плоскоклетъчна диференциация, жлезиста диференциация, микрокистична диференциация, микроропапиларна диференциация; сред УК на пикочния мехур най-голям дял заемат туморите с инвазия в ламина проприя, следвани от неинвазивни УК; при извършване на корелационен анализ в търсена на асоциация между степента на инвазия по TNM и съответно пола и възрастта на пациентите с УК на пикочния мехур, се установява че няма статистически значима зависимост между тях. В резултатите по задача 3. е видимо, че в 42/105 случая (40%) се касае за УК на пикочния мехур с ниска степен на малигненост, а в 63/105 случая (60%) – за УК с висока степен на малигненост; сред първично диагностицираните УК на пикочния мехур, преобладаващо място заемат умерено и високо диференцираните УК (G2 и G3) според класификацията на СЗО 1973, съответно такива с висока степен на малигненост (HG) според класификацията на СЗО 2016; извършената съпоставка между тристепенната и двустепенната система за оценка на малигненост на туморите по СЗО 1973 и по СЗО 2016 установява изразена корелация между тях; отчита се корелация между възрастта на пациентите и тристепенната скала за оценка на малигнеността по СЗО 1973; проведенят корелационен анализ между хистологичния грейдинг на УК на пикочния мехур, съответно по СЗО 1973 и СЗО 2016 и TNM системата за стадиране, показва умерено значима статистическа асоциация. Резултатите по задачи 4. и 5. – изследване на ИХХ-та експресия на PD-L1 в паренхима на УК на пикочния мехур и търсене на корелация на получените резултати с пола и възрастта на пациентите, със стадия, с хистологичния вид и грейдинг на карцинома, както и хистологично, и ИХХ изследване на гигантските клетки в стромата на УК на пикочния мехур с общо патологично и прогностично значение в съпоставка с туморния стадий, с хистологичния вид и грейдинг на мехурен уротелен карцином, са онагледени и с множество, добре подбрани и висококачествени снимки, подкрепени с репрезентативни таблици и схеми. В края на резултатите по задача 5 е представен обобщен алгоритъм от

5. Критични бележки

По-голямата част от критичните ми бележки дадени на предходните етапи в работата по дисертационния труд са съобразени и коригирани в настоящия вариант.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следва да обобщя, че така представената дисертация се отличава със своята актуалност и приложимост. Поставените цел и задачи, както и тяхното умело разрешаване и описание, във висока степен демонстрира възможностите на д-р Милена Гулинац да анализира, обобщава и прави изводи за връзката между основни морфологични и имуноморфологични показатели, и ролята им в диагнозата, предикцията и проследяването на уротелния карцином.

Въз основа на по-горе изложеното считам, че дисертационният труд на д-р Милена Гулинац представлява напълно завършен научен продукт с научно-приложими и диагностично сигнификантни приноси.

Ето защо давам своята положителна оценка и ще гласувам „За“ присъждане на ОНС „доктор“ в професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма: Патологоанатомия и цитопатология на д-р Милена Гулинац, като призовавам и останалите членове на уважаемото Научно жури да гласуват положително.

15/01/2021 г
гр. Стара Загора



доц. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм