

ДО ГОСПОДИН  
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ  
ЗАП. № Р-19/08.01.2021 Т У К

### СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Станислав Минчев Филипов, дм  
Катедра „Анатомия, Хистология,  
Обща и Клинична патология и Съдебна медицина“  
Медицински факултет  
Софийски университет „Св.Климент Охридски“

Относно:  
ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД НА ТЕМА  
„ИМУНОМОРФОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА УРОТЕЛНИТЕ КАРЦИНОМИ НА  
ПИКОЧНИЯ МЕХУР“,

за придобиване на образователната и научната степен „ДОКТОР“ по  
направление 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1.  
Медицина и Научна специалност „Патологоанатомия и Цитопатология“ с  
шифър 03.01.03.

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

#### **Д-р Милена Гулинац**

докторант на самостоятелна  
подготовка към

Катедра „Обща и Клинична патология“, МФ, МУ - Пловдив

УВАЖАЕМИ ГОСПОДИН ПРЕДСЕДАТЕЛ НА НАУЧНО ЖУРИ,

Предоставям на Вашето внимание становище относно  
дисертационния труд за получаване на образователната и научна степен  
„доктор“ от докторант

д-р Милена Гулинац съгласно изискванията на Правилника за  
условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на  
академични длъжности в МУ - Пловдив във връзка със заповед от Ректора  
на МУ - Пловдив:

## I. Кратки биографични данни за докторанта:

Образование и квалификации:

2002 -2005 – Гимназия с медицински профил СОУ „Гоце Делчев”, гр. Куманово, Р.Македония

2005 – 2011 – МУ Пловдив, специалност „Медицина“

2016 – Придобиване на специалност

Кариерно развитие:

2011 – 2015 – лекар в Отделение по клинична патология на УМБАЛ „Каспела“ ЕООД, Пловдив,

2013 – 2020 - лекар- патолог в Отделение по клинична патология на УМБАЛ “Свети Георги” ЕАД, Пловдив,

2015 – Асистент в Катедра по Обща и Клинична патология, МУ-Пловдив

2016- Лекар-патолог в Отделение по клинична патология на МБАЛ “АСЕНОВГРАД”, гр.Асеновград,

2016 – Лекар-патолог в Клиника Медикус Алфа - Пловдив,

Отделение по обща и клинична патология.

Интересите ѝ са насочени в областта на патология на щитовидната жлеза и патология на отделителната система.

Членува в Българско и Европейско дружества по патология.

## II. Обща оценка на дисертационния труд:

Представеният дисертационен труд е посветен на **недостатъчно изследван научно-медицински проблем** – карциноми на пикочен мехур, който все още заема едно от водещите места като причина за смърт поради малигнено заболяване и представлява изпитание пред медицинските екипи. Лечението на карциномите на пикочния мехур е мултидисциплинарен проблем. Решенията за терапевтично поведение трябва да бъдат взети съвместно от голям брой медицински специалисти: уролози, медицински онколози, интервенционални рентгенолози и не на последно място патолози и лабораторни специалисти.

Въз основа на последните данни на GLOBOCAN, карциномът на пикочния мехур представлява 3% от поставените диагнози в световен мащаб и е особено разпространен в развитите страни. В САЩ карциномът на пикочния мехур е седмо по честота новообразувание. Общо 90% от диагнозите за карцином на пикочния мехур се поставят над 55 и повече години и заболяването е четири пъти по-често при мъжете, отколкото при жените. Докато средната 5-годишна преживяемост в САЩ е 77%, 5-

годишната преживяемост за пациенти с метастатично заболяване е необнадеждаващите 5%.

Най-тежкият рисков фактор за карцином на пикочния мехур е тютюнопушенето, което представлява 50–65% от всички случаи. Професионалните токсини и токсичните продукти от околната среда също допринасят значително за тежестта на заболяването (което представлява приблизително 20% от всички случаи), въпреки че точната пропорция може да бъде скрита от факта, че карциномът на пикочния мехур се развива десетилетия след излагане на нокси, дори ако експозицията е продължила само няколко години. Шистозомиазната инфекция е често срещаната причина за карцином на пикочния мехур в региони на Африка и Близкия изток и се счита за втория по обем тропически патоген след маларията. С 81% от случаите, дължащи се на известни рискови фактори (и само 7% на наследствени мутации), карциномът на пикочния мехур е основният кандидат за превантивни стратегии. Доказано е, че спирането на тютюнопушенето, практиките за безопасност на работното място, загубата на тегло, упражненията и профилактиката на шистозомиазата (чрез дезинфекция на вода и масово приложение на лекарства) значително намаляват риска от карцином на пикочния мехур, който представлява нарастваща тежест по целия свят.

Цели 7 от всеки 10 случая на рак на пикочния мехур се откриват в ранни етапи, като по този начин се дава възможност за резекция и подобрена преживяемост. Немускулно инвазивният карцином на пикочния мехур (NMIBC) обикновено се отстранява чрез трансуретрална резекция.

Като алтернатива може да се използва процедура за цистоскопия плюс биопсия за определени резекции. За високорискови случаи може да се добави интравезикална цитостатична терапия.

За 30% от пациентите, които имат мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур (MIBC), неoadювантната или адювантна химиотерапия се счита за стандарт за намаляване на риска от рецидив, а радикалната цистектомия е основно хирургично лечение. Възможно е да се използва и външно лъчево лечение.

За лечение на метастатично заболяване (което в момента има само 5% 5-годишна преживяемост), платиновата химиотерапия остава стандарт, въпреки че новите имунотерапии, а именно инхибиторите на контролни точки, нарастват все повече като възможности за лечение на първа линия и след това.

Туморната имунотерапия се очертава като переспективен компонент за повлияване на неопластични заболявания.

Най-обещаваща имунотерапия, която показва добри резултати, включва антитела, насочени към инхибиторни имунни контролни точки.

В тази връзка разработването на оптимизирани функционални алгоритми за оценка и селекция на пациенти с първични уротелни карциноми, подлежащи на хирургично и комбинирано лечение е актуален медицински проблем.

Дисертационният труд, представен от докторант д-р Милена Гулинац **съответства на основните изисквания** на чл. 27 от Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България (Обн. ДВ. бр.75/24.09.2010г., изм. ДВ. бр.19/8.03.2011):

Дисертационният труд е представен във вид и обем от общо 153 страници, като съдържа: съдържание (общо 2 страници); изложение, структурирано в следните раздели - I. литературен обзор (28 страници); II. цел и задачи (1 страници); III. материали и методи (13 страници); IV. резултати (52 страници); V. дискусия (25 страници); основни изводи от проведените изследвания и приноси (6 страници); библиографска справка. Дисертационният труд е онагледен с 25 фигури и 37 микроскопски снимки. Библиографията включва 157 печатни източника – 8 на кирилица и 149 на латиница. В текста се приложени и 10 таблици, които са номерирани.

Приложен е списък на публикациите във връзка с дисертационния труд, който включва две публикации на английски език в чуждестранни научни издания с импакт фактор, литературен обзор в сборник и два постера.

Приложен е автореферат в обем от 64 страници, който отразява основните моменти на дисертационния труд разпределени в осем глави.

Дисертационният труд показва, че докторантът притежава теоретични знания по своята специалност и способност за провеждане на научни изследвания. Представени са резултати, които представляват самостоятелен научен принос.

Дисертационният труд съдържа **Литературен обзор**, който показва необходимата информированост на докторанта по проблемите на уротелните карциноми. В обем от 28 страници докторантът представя преглед на клетъчната и функционална характеристика на уротелните карциноми и основни нозологични категории. Анализът на данните относно хирургични, медикаментозни методи на лечение и асоциирани категории позволяват на докторанта да формулира нерешени и спорни проблеми, които да залегнат в настоящия дисертационен труд.

Докторантът показва умения за анализ и обобщение на цитираните научни факти, въз основа на което формулира амбициозна цел на дисертационния труд – **да се изследват епидемиологични, морфологични и имунохистхимични /ИХХ/ особености на уротелен карцином /УК/, с внимание върху експресията на програмиран рецептор за смърт-1 (PD-1) и негов лиганд - програмиран лиганд за**



смърт-1 (PD-L1) и на имуноморфологията на гигантските клетки в туморната строма, както и да се определят диагностичната и прогностична стойност на тези показатели, съпоставени с хистологичната диференциация и туморния стадий.

1.1. Докторантът е представил използваните в научната разработка **Материали и методи**, които са подбрани в съответствие с поставената цел и основни задачи.

Предложен е набор от лабораторни методи, подробно описани и обяснени в раздела по начин, който позволява ясно разбиране на същността на извършените изследвания.

Използвани са:

- набор от хистопатологични методи (светлинно-микроскопски, хистохимични, имунохистохимични)
- статистически методи за анализ.

1.2. Дисертационният труд представя **Научни резултати**, описани коректно, онагледени с фигури, снимков материал и таблици, както следва:

**Проучване на основните епидемиологични показатели на УК на пикочен мехур в популации от български и френски пациенти по честота, възраст, пол и съпоставка на резултатите при тези групи за определяне елементи на географска патология.**

**Проучване на морфологични показатели на УК на пикочния мехур:** хистологичен вариант и туморен стадий.

**Проучване на ИХХ-та експресия на програмиран рецептор за смърт-1 (PD-1) и негов лиганд, програмиран лиганд за смърт 1 (PD-L1) в паренхима на УК на пикочния мехур и корелация на получените резултати за пола и възраст на пациентите със стадий, хистологичен вид и степен на диференциация на туморните клетки.**

**Хисто-епидемиологично, хистологично и ИХХ изследване на гигантските клетки в стромата на УК на пикочния мехур:** патологично и прогностично значение съпоставено с туморен стадий, хистологичен вид и степен на диференциация на туморните клетки.

**Изграждане на диференциален алгоритъм за диагностика на многоядрени гигантски клетки в стромата на УК на пикочния мехур.**

1.3. В представеното **Обсъждане** докторантът прави анализ на данните от собствените изследвания и тези на други изследователски групи, намерени в литературните източници, което му позволява да формулира обобщения и **Изводи и Приноси**, по отношение на възможностите за оценка на клиничко-патологични параметри.

Доказано е, че терапиите с ICI /immune checkpoint inhibitors, инхибитори на имунната контролна точка/ предизвикват трайни реакции и дългосрочна ремисия при няколко вида карциноми, като много пациенти не реагират, развиват резистентност с течение на времето или показват имунозависими неблагоприятни ефекти.

Липсата на отговор или токсичността на ICI представляват силна обосновка за комбинацията от ICI с други лечения за увеличаване на степента на отговор на неимунологичните тумори. Терапевтичните подходи, които индуцират освобождаването и представянето на туморни антигени, биха могли да стимулират de novo антитуморен Т-клетъчен отговор. Във връзка с това кандидати за комбинирана терапия с ICI могат да бъдат ваксини срещу рак, онколитични вируси, лъчева или химиотерапия с ниски дози.

Предложеното изследване може да подпомогне процеса на вземане на клинични решения за терапевтично поведение и мониториране.

### **III. Заключение.**

В заключение, представеният дисертационен труд на д-р Милена Гулинац, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Обща и Клинична патология“, МФ, МУ - Пловдив, на тема „ИМУНОМОРФОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА УРОТЕЛНИТЕ КАРЦИНОМИ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР“, представлява собствена разработка на докторанта по актуален научно-медицински проблем, структуриран, оформен и онагледен съгласно изискванията.

Дисертационният труд, с приложените към него научни публикации, отговаря на критериите на чл.6 от Закона за развитието на академичния състав в Република България

(ДВ. бр.38 от 21 Май 2010г., посл. изм. ДВ. бр.68 от 2 Август 2013г.) и правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ - Пловдив .


На базата на гореизложеното, давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на почитаемото Научното жури да присъди образователната и научна степен "ДОКТОР" по направление 7. Здравеопазване и спорт,

Професионално направление

7.1. Медицина и Научна специалност „Патологоанатомия и Цитопатология” с шифър 03.01.03. на докторант **д-р Милена Гулинац.**

Изготвил становище:

2021, Януари 15

  
**доц. д-р Станислав Минчев Филипов, дм**  
Катедра „Анатомия, Хистология,  
Обща и Клинична патология и Съдебна медицина“  
Медицински факултет  
Софийски университет  
„Св.Климент Охридски“

