

СТАНОВИЩЕ

върху дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен
”Доктор”

от проф. д-р Иван Янков Дечев, дм, началник на Клиника по урология, УМБАЛ ”Св. Георги“ ЕАД – Пловдив, назначен със заповед № *P-19* / *108.01.2021* на Ректора на МУ – Пловдив за член на научното жури

Автор на дисертационния труд: д-р Милена Гулинац, Катедра по обща и клинична патология при Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив

Тема на дисертационния труд: “Имуноморфологичните аспекти на уротелните карциноми на пикочния мехур”

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

1. Актуалност на разработвания в дисертационния труд проблем в научно и научно-приложно отношение

Мехурният карцином (МК) е в топ 10 на солидните злокачествени тумори при мъже и жени с непредсказуемо променяща се туморна биология, което го превръща в сериозен проблем за световната онкологична общност. Според разпределението на новите случаи за 2018 г. той е петата по честота ракова локализация при двата пола и всички възрастови групи след злокачествените заболявания на дебелото черво, простатата, белия дроб и млечната жлеза (*Bulgaria Globocan 2018*). Ето защо той продължава да буди нестихващ научен интерес поради доказаните тревожните факти – МК остава една от основните причини за загуба на трудоспособност и преждевременна раково обусловена смъртност, които го определят като значим медико-социален проблем и истински бич за човешката популация над средна възраст. В днешно време той основателно заслужава повече внимание от страна на широката общественост, държавата и учените. Стремещът за редуциране на локалните рецидиви и прогресията на заболяването днес става все по-реален в резултат на постигнатите значителни и задълбочени успехи в познанието за неговата патология, епидемиология и генетика. Затова идеята на д-р Гулинац да разгледа в дълбочина имуноморфологичните аспекти на уротелните карциноми на пикочния мехур заслужава адмирации. Необходимостта от провеждане на сериозна и задълбочена изследователска работа за оценка и анализ на морфологичното разнообразие в епителните клетки на пикочния мехур и хетерогенността на уротелния карцином паралелно с експресията и активността на панел от нови диагностично надеждни туморни биомаркери, подходящи за спорните, съмнителни и не винаги разрешими с конвенционално прилаганите патохистологични методи е иновативна, предизвикателна и амбициозна задача. Преценен от позицията на гореизложените аргументи дисертационният труд се отличава с подчертана

целенасоченост, актуалност и практическа полза. Доколкото ми е известно на практика у нас липсват подобни актуални и комплексни разработки, което обуславя необходимостта от настоящия труд и безсъмнено той е принос в нашата медицинска наука.

2. Степен на познаване на състоянието на проблема и на литературния материал

Литературният обзор като структура и съдържание заслужава висока оценка (полезен и с познавателния си характер) и показва отличната осведоменост от страна на докторантката по изследваните проблеми. Основателно се акцентира върху епидемиологичните аспекти на МК в света и у нас, неговите патохистологични особености според *The 2016 WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part II: prostate and bladder tumours* (съдържа нови хистологични типове и субтипове с особени морфологични белези), които разкриват голяма хетерогенност с изразена тенденция за различна (дивергентна) диференциация и на уротелни неоплазии със смесена хистологична характеристика, което превръща диагностицирането им в съвременно предизвикателство. В синтезиран вид и сравнителен аспект стегнато са представени типичната хистологична характеристика на папиларните високостепенни и нискостепенни и инвазивни уротелни карциноми на пикочния мехур - разнородна група тумори с многообразна и неспецифична патохистологична картина и подчертано терминологично разногласие, на което уролозите са жертва. Патологичното стадиране на уротелния карцином на пикочния мехур е представено с общовалидни и международно приети критерии за дълбочина на инфилтрация и степен на малигненост на първичния тумор, позиционирани в новите стадийни и патохистологични WHO класификации. Аналитично и точно е представена актуалната концепция за взаимодействието между протеина за програмирана клетъчна смърт PD-1 и неговия лиганд PD-L1 в нормална и ракова клетка и че експресията на PD-L1 от туморните клетки може да потисне противотуморния имунен отговор чрез дезактивиране на цитотоксичните Т-лимфоцити в туморната микросреда или да доведе до предотвратяване на активирането на новите Т-лимфоцити. Специално внимание е отредено и на имунотерапията и изследване на PD-L1 при уротелен карцином на пикочния мехур и особено значението му за противотуморната имунотерапия с Checkpoint Inhibitors. Актуалната концепция за гигантоклетъчните стромални промени в мехурната лигавица в норма и патология, морфологичните находки и объркващата терминология, тяхното доказване със съвременни диагностични методи (хистологични и имуноморфологични) са възлови проблеми и теоретична основа на това проучване и ще имат важно практическо приложение. Като естествен и логичен завършек на литературния обзор е обобщението, където изрично е подчертано, че понастоящем детайлното изучаване на МК в морфологичен план в контекста на актуалните промени в хистологичната класификация на WHO и в последната версия на TNM класификацията е ключ за адекватна диагностика и лечение.

Намирам подбраните литературни източници за адекватни по количество и като съдържание, за да очертаят настоящето познание и нерешените въпроси в областта на дисертационния труд. Считаю определено, че дисертационният труд на д-р Гулинац,

посветен преди всичко на решаването на проблеми, свързани с диагностиката на уротелния МК е едно от сериозните предизвикателства на медицинската наука и клинична практика предвид тяхната проблемност, диагностични трудности и животрептящата необходимост от разработване на ефикасен подход за тяхното овладяване. Неоспорим факт е свободното и компетентно боравене с онкологичната терминология, демонстриране на широко владение на материята и творческото използване на цитирания литературен материал, позволяващ правилна и задълбочена интерпретация на наличните и получените данни.

3. Съответствие на избраната методология на изследване с поставената цел и задачи на дисертационния труд

Балансираният литературен обзор и проявената компетентност, с която са анализирани наличните до сега резултати, са позволили на авторката да формулира ясно и коректно целта и конкретните задачи на дисертационния труд, с което се постига добър баланс от гледна точка на бъдещото приложение на научните приноси. Поставените 5 задачи са съобразени с дефинираната цел и действително спомагат за нейното реализиране. Целесъобразността е ясно мотивирана и от постановката на собствените проучвания. Използваният клиничен материал е достатъчен по обем, добре документиран, което гарантира достоверност на резултатите и извеждане на правилни и сигурни изводи. В методично отношение дисертационният труд е изграден правилно и класически. Обърнато е специално и сериозно внимание на *протеина за програмирана клетъчна смърт PD-1 и експресията на неговия лиганд PD-L1 в туморния паренхим и строма и хистологичното и имунохистохимичното изследване на терциерните лимфоидни структури в стромата на инвазивните и неинвазивни карциноми на пикочния мехур, и е разгледана връзката между наличието на терциерни лимфоидни структури и експресията на PD-L1 в уротелния МК*. В светлината на експериментално разкритите взаимовръзки между проучваните маркери и локалния туморен стадий и грейдинг се коментира тяхната експресия, което съществено допринася за пълна формулировка на хистологичната диагноза на уротелния карцином на пикочния мехур. Главна цел при изучаване на тези специфични туморни биомаркери е подобряване на точността при формулиране на патохистологичната диагноза на уротелния МК и избягване на диагностичните грешки. Трудностите в патохистологичната диагностика са породени от хистологичната хетерогенност на това злокачествено новообразувание, широкия спектър на уротелни лезии с вариабилно биологично поведение и многообразните морфологични и не винаги достатъчно ясни и точни патоморфологични критерии за достоверното разграничаване на нискостепенните и високостепенните папиларни уротелни карциноми. Посредством разнообразието и категоричността на получените резултати е постигната както набелязаната цел (*комплексно имуноморфологично изследване на уротелния карцином на пикочния мехур с акцент върху експресията на PD-L1 и на имуноморфологията на гигантските клетки в туморната строма*), а така също и основната задача на една дисертационна разработка – да се покаже, че докторантката владее и прилага в практиката определени методични познания. Намирам поставените 5 задачи на дисертационния труд като правилно

дефинирани, разположени върху свободните в научен план бели полета, съответстващи на поставената цел и те действително спомагат за нейното реализиране.

Натрупаните доказателства в научната литература, както и получените собствени резултати убедително сочат, че PD-L1 се експресира в 28.8% от случаите с уротелен карцином на пикочния мехур, по-често при мъже между 50 и 80 години и експресията на PD-L1 е по-честа при инвазивните високостепенни МК и тези с плоскоклетъчна диференциация. Изказана и потвърдена е хипотезата, че гигантски клетки в стромата на уротелния МК се установяват в 35.6% от случаите с висока честота при високостепенните и мускулоинвазивните карциноми. Това прави посочените биомаркери ключови в диагностиката на МК и те основателно могат да се добавят в рутинния имунохистохимичен панел. Дисертационният труд дава нова информация относно тяхната диагностична значимост и надеждност и респективно допълнително подпомага и подобрява степента на детекция на МК. Значителна част от труда е посветена на проучване на основните морфологични показатели на уротелния карцином на пикочния мехур (хистологичен вариант и туморен стадий), които директно могат да бъдат приложени в клиничната практика и гарантират научен подход по отношение на тази малигнена локализация. Друг израз на компетентността на авторката е извеждане на диференциално диагностичен алгоритъм от хистологични, хистохимични и ИХХ критерии за диагностика на многоядрените гигантски клетки, наблюдавани в стромата на уротелния карцином на пикочния мехур. Посредством многообразието и категоричността на получените резултати е постигната както набелязаната цел, а така също и изпълнението на основните задачи. Направените 7 обобщени изводи са убедителни, логични и полезни.

Обсъждането на получените резултати от докторантката илюстрира майсторство при извършване на научен анализ.

4. Приноси на дисертационния труд

Приносите са представени на стр. 61 - 63 в автореферата и аз съм съгласен с тях. Излагането им по задачи и стратифицирането им като оригинални приноси, такива с теоретичен и потвърдителен характер намирам за оригинално хрумване на авторката и са изцяло с клинично приложен характер.

5. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Списъкът с публикациите и научната активност на докторантката е в съответствие с изискванията, тематично всички те са обвързани с проблематиката на разработения дисертационен труд и отразяват резултатите от собствените проучвания. Дисертационният труд се основава на 3 публикации в специализирани научни издания, 2 от които са публикувана в пълен текст в престижни международни списания с IF. Докторантката има 2 участия в научни форуми у нас. По този начин дисертационният труд покрива (дори превишава) задължителните наукометричните показатели за получаване на образователната и научна степен „доктор” на Медицински Университет-Пловдив.

6. Мнения, препоръки и бележки

Нямам съществени забележки към дисертационния труд в композиционно, методично и интерпретационно отношение. Моите градивни препоръки от предишните становища са съобразени при окончателното му оформяне. Личните ми впечатления от нашата съвместна работа са, че Д-р Гулинац е висококвалифициран млад специалист с висок академичен потенциал. Дисертационният труд оставя добро впечатление със своето графично оформление и научния език, на който е написан. Като цяло текстът е добре онагледен с фигури и таблици, които помагат за по-доброто възприемане и осмисляне на получените резултати.

7. Заключение

Въз основа на направения анализ на дисертационния труд (разработен много компетентно и с висока степен на оригиналност) по отношение на актуалността и значимостта на темата, задълбочения анализ на резултатите, характера на приносите от собствените изследвания, които обогатяват и доразвиват клиничната онкоурология считам, че докторантурата е изпълнила своята мисия както в образователния, така и в научния си аспект. Докторантката показва задълбочени теоретични познания и професионални умения. Този труд същевременно е в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и ПУДМУ - Пловдив. Изложените съображения ми дават основание да дам изцяло *положителна оценка* на разработения дисертационен труд и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор”* на д-р Милена Гулинац в област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1. Медицина и научна специалност 03.01.03 “Патологоанатомия и цитопатология” .

15.01.2021 г.

Пловдив

.....
(проф. д-р Иван Дечев, дм)