

## СТАНОВИЩЕ

за дисертация на тема :

### **„Клинико-морфологични аспекти на тумор асоциираните лимфатици при рака на гърдата”**

от д-р Иван Недков Иванов

с научен ръководител доц. д-р Савелина Л. Поповска, д.м.

(Катедра "Патологоанатомия", МУ Плевен)

за присъждане на научната и образователна степен „доктор”

Дисертацията на д-р Иван Н. Иванов е написана на 212 стр. (въведение – 2стр., лит. обзор – 38 стр., цели и задачи – 2 стр., мат. и методи – 34 стр., собств. проучвания и резултати – 50 стр., дискусия и препоръки – 33 стр., изводи и заключения – 5 стр., приложения – 9 стр.). Тя включва 254 библиографски източника (12 на кирилица) и е онагледена с микрофотоснимки, таблици, графики и приложения. Неин предмет са важни аспекти в развитието на рака на гърдата (РГ), неоплазма с висока социална значимост, защото е една от водещите причини за смърт от онкологични заболявания при жените в света и България, което определя и значението на настоящия труд.

Във въведението, представяйки основните принципи за лечение на РГ, авторът подчертава, че значението и ролята на лимфните структури при разпространението на този тумор не са недостатъчно проучени. По този начин е мотивирана темата на дисертацията, от която произтичат и съответните цели и задачи, които, най-общо могат да бъдат резюмирани така - определяне на подходящ/и маркери за онагледяване на лимфните съдове, възможностите за точна диагноза и избягването на грешки, и значението на туморната лимфна дисеминация за прогнозата на РГ.

За изпълнението на тези задачи дисертантът е разчитал на достатъчен материал (от архива на отделението по ОКП на УМБАЛ „Д-р Г. Странски”, Плевен) - 187 произволно подбрани случая с инвазивни карциноми и 15 с бенигнени непролиферативни лезии. В работата си той е използвал нашироко имунохистохимични маркери – D2-40, p63, HER-2, ER, PR,  $\alpha$ -SMA, vimentin, E-cadherin, S 100, EGFR, collagen IV, Ki-67, коктейли от цитокератини и др., което показва добро владение на тези методики. Данните са оценени с количествени, полуколичествени и статистически методи, които обективизират резултатите на изследването.

В началото е направен уместен преглед на нормалния строеж на дукто-лобуларните единици на гърдата. Представени са маркерите за идентификация на лимфните съдове, както и съпоставка с други позитивни структури. Потвърждава се, че реакцията за подопланин (D2-40), която е интензивна и дифузна в цитоплазмата на лимфния ендотел, е морфологичното средство визуализиращо тези съдове в норма и патология. Важно място за диагностиката има и p63 - маркер за миоепителни клетки. А, коктейлът от двата - D2-40/p63 – има важна диференциално диагностична стойност, тъй като може да бъде определящ при диференциацията между инвазивен и неинвазивен карциноми, както и инситу туморите от лимфно-съдова ивазия.

Други практически резултати на работата са определянето на формата на лимфните съдове маркирани с D2-40 в норма спрямо срез - окръглени при напречен и елипсовидни при надлъжен срез спрямо оста на дуктусите, и най-вероятната причина за възникване на

феномена „съд в съда” - промени в съдовото налягане без патологични отклонения, или поради наличие на туморни емболи, или на терапевтична намеса – хирургическо отстраняване на тъкани съдържащи лимфни капилари. Накратко, феноменът „съд в съда”, може да се приеме за вид функционален клапен механизъм, възникващ при различни физиологични и патологични състояния.

Подчертана е значимостта на Chalky шаблона за адекватна оценка на лимфно-съдовата площ.

Проучванията на дисертанта върху дискутабилната тема за пре-лимфатичната система, му дават основание да приеме, че тя съществува и че е динамична структура, която се влияе от хормоналния и физиологичния статус и зависи от патологични промени, какъвто е и РГ, при който намалява и дори „изчезва”.

Други важни резултати на дисертацията са установените липса на пролиферативна активност на лимфния ендотел при РГ съпоставена с други непролиферативни лезии и редукцията на лимфно-съдовата мрежа свързана с тумора спрямо нормалните и перитуморните тъкани.

По отношение на различните биологични видове на РГ е доказано увеличение на интратуморната ЛСПл при HER-2 позитивните тумори, което подсказва възможната активация на последния именно от HER-2.

В диагностичен и прогностичен аспект много важни са следните две констатации : 1/ използването на коктейла D2-40/p63 има висока специфичност, което го прави съществен за определяне на аксиларния статус и 2/ няма разлики при лимфогенното метастазирание на карциномите от различен биологичен тип.

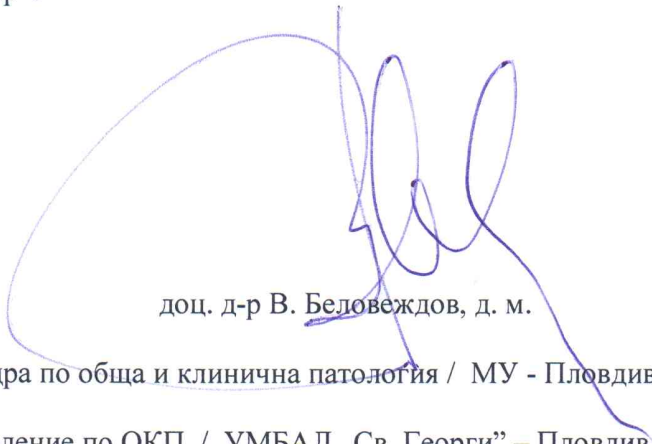
В дисертацията си д-р Иванов умело е използвал информацията от литературните данни и убедително е интерпретирал своите резултати. Като се има предвид броя на литературните източници, на използваните маркери и обемът на резултатите, мисля, че дискусиата би могла да бъде и по-подробна, а, от технически аспект, смятам, че по-удачно би било тя да е в отделен от резултати раздел.

Изводите от резултати са резюмирани в девет точки. Приноси авторът е раздели в три групи – практически, научно-теоретични и потвърдителни. Най-важните са практическите: създаване на разграничителен ИХХ протокол за ЛСИ и интраепителни неоплазии, алгоритъм за прогнозиране на ЛСИ с точност да 70 %, на такъв за прецизно отчитане на лимфно-съдовата васкуларизация при РГ, изработване на модифициран Chalky шаблон. Не по-малка стойност имат и научно-теоретичните като: описанието на прелимфатичната система през фазите на менструалния цикъл, изясняване на феномена „съд в съда”, описанието на лимфангиогенезата при молекулните типове РГ.

**Заклучение:** Дисертацията на д-р Иванов е добре оформена, убедителна и достоверна работа. Зад нея стои упорит и продължителен труд. Положени са усилия за овладяване на сложни имунохистохимични и статистически методики, които са приложени умело и успешно. Онагледяването е на добро ниво. Разсъжденията при обсъждането свидетелстват за качествата на дисертанта, както и за умелата водеща роля на неговия ръководител.

Материали от дисертацията са представени в 3 публикации и в 3 научни съобщения.

Затога аз смятам, че трудът на д-р Иванов дава основание да му бъде присъдена научната и образователна степен „доктор“.

A large, stylized handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long trailing line that extends downwards and to the right.

доц. д-р В. Беловеждов, д. м.

Катедра по обща и клинична патология / МУ - Пловдив

Отделение по ОКП / УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

24.08. 2012 г