

До Доц. Д-р Цв.Луканов

Председател на научно жури,

Определено със Заповед №2065/ 08.10.2014 г
на Ректора на Медицински университет - Плевен

На Ваш Протокол от 21.10.2014 г.,

Приложено представям : Р Е Ц Е Н З И Я,
за придобиване на образователна и научна степен
„Доктор” по научната специалност Оториноларингология
/ шифър 03.01.35/

с дисертант д-р Георги Николов Николов, гл.асистент от
катедра „ Очни болести, УНГ болести и ЛЧХ при
Факултет „Медицина” на МУ-Плевен

На тема: „Приложение на имунохистохимичните методи
P16NK4a и Ki-67 в ранната диагностика на HPV-
асоциирания ларингеален карцином и доброкачествени
ларингеални лезии

РЕЦЕНЗЕНТ: проф.Досю Иванов Досков,д.м.н.,
Научна специалност „ Оториноларингология”,
Зав. Отделение заболявания на гласа УМБАЛ „Царица
Йоанна-ИСУЛ „ София 1040 Бяло море № 8
Електронен адрес: doskov@abv.bg
Телефони: 0888378942, 029432394

Представеният за рецензия дисертационен труд е написан на 188 страници и е унагледен с 42 графики и 62 фигури, като библиографската справка включва 205 заглавия от които 18 на кирилица, а останалите на латиница. Повечето от ползуваните източници/ 103/ са от последните 10 години, което говори за много добра съвременна информация на проблема.

Темата „ Приложение на имунохистохимичните методи в ранната диагностика на HPV-асоциирания ларингеален карцином и доброкачествените ларингеални лезии е изключително актуална, поради високата заболяемост от ларингеален карцином при мъжете/ на 4-5 място/ и голямото разпространение на HPV - над 100 типа, от които 13 с предполагаема онкологична генеза. Бурното развитие на хистохимичните методи в последните години доведе до подобряването на диагностиката на типа HPV, както и приноса на отделни щамове в предизвикването на канцерогенеза на засегнатите участъци. Именно в търсенето на допълнителни хистохимични методи и оптимизирането на тяхната диагностична стойност, както и изработването на алгоритъм за ранна диагностика на ларингеалния карцином е правилния избор на заглавието на дисертационния труд. За постигането на тази цел авторът си е поставил 4 задачи, които считам за правилно подбрани.

В литературният обзор прекалено голямо внимание е отделено на анатомията и физиологията на ларинкса/ 11 стр./, както и по отношение лечението на ларингеалния карцином/ 6 стр./, което не кореспондира със целта на дисертационната разработка. Смятам за особено ценни са съвременните интерпретации, относно характеристиката на човешкия папиломен вирус, както и патогенезата на HPV инфекцията/ епидимиология, начин

на предаване, теории за възможната онкогенеза на определени типове на молекулярно ниво/. Много подробно са разгледани и различните хистохимични техники за верификация на вируса, с оглед тяхната диагностична стойност.

Материалът на дисертационната разработка включва 73 пациенти на възраст 35 до 70 г, от които 43 с ларингеален карцином, 15 с хиперкератоза и папиломатоза и контролна група от 15 с хроничен ларингит/ не са представени данни за съотношение мъже жени/, оперирани в УМБАЛ д-р Странски Плевен за период от 3 години/2011 -2014/. На всички пациенти е направен рутинен оториноларингологичен статус, като се акцентираше на фамилна онкогенна обремененост, сексуални контакти и наличие на множествена канцерогенеза, както и патохистологичната оценка. За доказване наличие на типа на HPV инфекцията е използван теста на верижната полимеразна реакция/PCR/. Особено ценни хистохимични методи идентифициращи HPV асоциираната канцерогенеза са положителните оцветявания на изпратените оперативни препарати със специфичните биомаркери p16INK4a и Ki-16, показващи вътреклетъчното реплициране на вирусната ДНК в клетъчния геном, което води до генетична нестабилност и предполагаема онкогенеза на засегнатия епител. Резултатите са обработени със статистическа програма Statgraph.

В главата « Резултати и обсъждане» д-р Николов е направил критичен анализ на съпоставимостта и ефикасността на използваните от него съвременни хистохимични методи за подобряване на етиопатогенезата на ларингеалния карцином и факултативните преканцерози. Той доказва наличието на HPV инфекция

при 17 /39,5%/ от оперираните пациенти с ларингеален карцином, като при 14/82%/ хистологичната верификация високо диференциран кератинизиращ плоскоклетъчен вариант. При 15 оперирани пациенти с кератоза и папиломатоза е установено наличието с използваните биомаркери на HPV инфекция само при трима болни/ 20%/. При нито един от пациентите от контролната група не е установено наличие на HPV инфекция. Интересни са наблюденията на HPV ларингеален карцином, засягащи пола/ преобладават мъжете/, възрастовия диапазон/50-59 г./, начина на предаване на HPV инфекцията/ в 92% наличие на орални сексуални контакти/, наличието на семейна онкогенеза/ 37.2% наличие на онкологично заболяване на пряк или близък роднина/, както и наличието на втори карцином с папиломовирусна инфекция при 16.3% от оперираните пациенти.

Според мен най-съществените практически приноси на дисертационната разработка са:

1. За първи път в страната се използвани специфични хистохимични методи за доказване на HPV асоциирания ларингеален карцином, което оформя нов поглед върху етиопатогенезата му.
2. Предложен е алгоритъм за диагностика и лечение на HPV асоциирания ларингеален карцином , който оптимизира поведението на онколога в диагностично лечебната стратегия.
3. Много интересни са и интерпретациите на проникване на вирусната ДНК инфекция в клетъчния геном, установени с специфичните биомаркери, а оттам и настъпващата онкогенеза на засегнатия епител.

4. Показани са важни корелации на HPV асоциирания ларингеален карцином с начина на предаване/ сексуален трансмисивен/, преобладаващата хистологична характеристика, както и наличието на семейна и множествена онкогенеза.

В края на дисертационният труд са направени и изводите, които напълно кореспондират с поставените задачи. Като цяло работата е структурирана правилно с някои редакционни пропуски/ на някои места не са посочени годините на публикациите, тавтологии по отношение епидимиологията и лечението на ларингеалния карцином/

Във връзка с темата са публикувани 12 разработки, от които една на 9 Балкански конгрес по оториноларингология в Будва, Черна гора. Като принос смятам и участието на автора в два научни проекта на МФ Плевен, включващи елементи от дисертационната разработка.


Представеният ми автореферат отговаря на най-съществените части от дисертационната разработка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представения дисертационен труд «Приложение на имунихистохимичните методи – p16INKa и Ki-67 в ранната диагностика на HPV-асоциирания ларингеален карцином и доброкачествените ларингеални лезии» с посочените по-горе научно-практически приноси ми позволява да препоръчам

на «Почитаемото жури по оториноларингология» да
да бъде присъдена научната и образователна степен
« ДОКТОР» на д-р Георги Николав Николов.

София, 26.10.2014 г.

С уважение 

/ проф. Д. Досков, д.м.н./