

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. д-р Цана Петрова Бошнакова – Празникова

На дисертационния труд на доц.д-р Савелина Любенова Поповска, дм,
Ръководител Катедра „Патологоанатомия” в Медицинския университет гр.Плевен

Озаглавен „Клиноморфологични и фенотипни аспекти
на тройно негативните карциноми на гърдата”

Дисертационният труд на доц.Савелина Любенова Поповска е посветен на изключително важен и актуален проблем на клиничната патология – онкопатологията на най-често диагностицираното злокачествено новообразование сред жените – рака на гърдата. /РГ/. У нас РГ е най-честият злокачествен тумор у жените и е причина за смърт в 18.5 % от всички починали. Ежегодно в страната се откриват 1500 нови случаи с РГ.

Карциномът на гърдата се характеризира със значително многообразие по отношение на морфологичната, биологичната и генетичната си характеристика. До момента са обособени 21 хистологични варианта на инвазивния карцином. Съвременното лечение на карцинома изисква точно определяне на вида на тумора. Специалните типове с тройно негативен фенотип предвид на техния агресивен растеж са особено предизвикателство за съвремените учени и налагат задълбочено изследване. Неслучайно доц.Поповска избира тази тема на дисертационния си труд. Точното диагностициране на злокачествения процес е важно за планиране на подходяща терапия.

В литературния си обзор авторката подробно и задълбочено представя съвременни данни за РГ , които сочат като наложително групирането на множеството хистологични субтипове в клинично значими групи.

Биологичният ход на даден тумор не може да се предвиди само с метода на конвенционалната хистопатология и налага извършването на допълнителни имунохистохимични изследвания. През 2000 та година учени от Станфордския университет установяват хетерогенност на РГ и поставят основите на молекулярната класификация на карцинома. Класификацията на РГ с помощта на генетичен експресионен анализ на туморна тъкан с цел идентификация на вида се приема за златен стандарт в субстратификацията на РГ, но е трудно приложим при нашите условия. Генетичната характеристика на различните субтипове карциноми на гърдата дава възможност за откриване на нови таргети, които могат да бъдат превърнати в ефикасни лекарства, различни за всяка популация. Извършвайки преглед на литературата доц.Поповска стига до практическия извод, че молекулярните субтипове могат да бъдат приблизително определени ползвайки клиникопатологични параметри и панел от сурогатни имунохистохимични маркери, което служи за основа на предприетото от нея научно изследване. Не случайно централно място в работата на авторката заемат тройнонегативните тумори на РГ, тъй като те са с по-висок риск на рецидиви с пик между първата и третата година, увеличена смъртност през първите 5 години преобладаване на висцералните метастази с бърза прогресия на заболяването от метастазите до леталния изход. Тази морфологична и биологична характеристика на тройнонегативния рак на гърдата /ТНРГ/ дава основание на Доц.Поповска да го избере като обект на своите изследвания. Въз основа на обширния литературен обзор тя формулира целта на дисертационния труд- проучване на клиникоморфологичните и фенотипни аспекти на ТНРГ. За реализацията на целта са поставени осем задачи, които отговарят на поставената цел. Трудът е написан на 363 стр.

Структурата е следната: започва с въведение и литературен обзор - 78 стр., цел и задачи -2 стр., материал и методи -22 стр , собствени проучвания, резултати и обсъждане- 183 стр.. изводи и препоръки - 15 стр., библиография- 41 стр., списък на публикациите -5 стр., цитирания -6 стр., научни проекти .1 стр.

Цялостният труд на доц.Поповска е задълбочено проучване на огромен материал, какъвто рядко може да се срещне в съвременната литература.

Материалът включва 498 пациентки с карцином на гърдата, диагностицирани, оперирани , лекувани и впоследствие диспанеризирани в УМБАЛ – Плевен. При 69 от случаите е извършен статистически анализ на зависимостите, свързани с някои основни туморни характеристики. Преканцерозните лезии са проучени на 97 случая. Лимфносъдовата васкуларизация на първичния тумор при ТНРГ е проследена в 179 случая, случайно подбрани пациенти с инвазивен карцином като 35 случая с ТНКГ са сравнени с 144 случая от контролната група. Имунотипът на ТНКГ и експресията на различните биомаркери са проучени общо в 47 пациентки. Изследвани са 17 биомаркера на 71 случая. Флуоресцентна ин ситу хибридизация за проучване на бройки генетични аномалии на EGFR е направена при 29 селектирани случая. Изследваният материал е достатъчен за добиване на цялостна представа и пълно охарактеризиране на изследваните тумори , съобразно поставената цел. За определяне на основните характеристики на болните с ТНКГ са анализирани следните показатели : възраст на пациента, стадий на заболяването, големината на първичния тумор, степен на хистологична диференциация /степен на малигнитет –G , статус на изследваните лимфни възли, хистологичен вид- клинично стадиране по TNM класификацията. Използван е метод на морфологично проучване на ТНКГ. Статистическият анализ на изследванията е извършван с помощта на софтуерния продукт Statgraphics plus 2.0

Документацията на научния труд е на високо ниво. Тя съдържа 277 снимки на хистологични и имунохистохимични находки, 21 таблици и 17 графики.

Резултатите са представени с подробно описание на находките, които са богато илюстрирани. Работата завършва с изводи, които произтичат от установените морфологични данни. Използвани са 644 литературни източника. От които 7 са на кирилица.

Могат да се посочат следните приноси, които в голямата си част са оригинални:

1. За първи път у нас се проучва честотата на ТНКГ в регионален и национален мащаб, кликопатологичните характеристики и преживяемостта на пациентите.

2. За първи път у нас се извършва кликоморфологично проучване на 97 случая с ТНКГ като се описват в детайли и с вещина 15 подтипа. Проучва се вътрегрупово честотата на различните хистологични типове ТНКГ като вариантите се разделят на ниско и високорискови типове с различна клинична значимост. Съобщава се за 45 базални карцинома, които се подразделят на същински базални с хомогенна и базолуминални с хетерогенна експресия на CK5.

3. Задълбочено и цялостно се проучва морфологичната находка на редки форми на ТНКГ, някои от които се съобщават за първи път в нашата литература - метапластични карциноми - източеноклетъчен, плоскоклетъчен, метапластичен с хондроиден матрикс, бифенотипен карцином-хетерогенен тумор и др.

4. За пръв път у нас се проучва честотата и видовете преканцеириози, наблюдавани и асоциирани с ТНКГ като микрогландуларната аденоза и атипичната дуктална хиперплазия.

5. За пръв път у нас се изследват промените в нетуморната тъкан в съседство като лобулит, който се асоциира с BRCA 1 мутации и налична фиброза.

6. За пръв път в страната се проучва ролята на амплификацията на EGFR за свръхекспресия на протеиновия продукт с помощта на двойна флуоресцентна проба и техниката на ин ситу хибридизация (FISH техника).

7. Дисертантката изгражда собствена хипотеза за произхода на ТНКГ от незрели прожениторни клетки, на база на установена коекспресия за базални и луминални маркери. Честа експресия на c-kit, коекспресия на епителни и мезенхимни биомаркери и установена рядка миоепителна диференциация при ТНКГ.

8. С широк спектър от имунохистохимични изследвания авторката успява да внесе нови данни в научната съкровищница и да обогати литературата с познания, касаещи процесите на клетъчната пролиферация, значението на експресията на Cyclin E, протеиновата експресия на мутантен тип p53, експресията на андрогенови рецептори, c-kit и др.

9. Съществен принос за практиката е предлагания алгоритъм за морфологична диагностика на ТНКГ като са посочени възможните грешки и начините за избягването им включително при фенотипизиране.

Работата е написана на литературен български език.

От всичко изложено до тук е видно, че доц. Поповска е изпълнила поставените в дисертационния труд задачи. Чрез задълбоченото си изследване на широк спектър от типове на ТНКГ тя прави успешен принос в пълната им характеристика и обогатява родната и чуждестранна литература. Използван е значителен по обем материал изследван с най-модерни съвременни методики, като е отлично документиран.

Приемам изцяло изводите на дисертантката и посочените от нея приноси. Те произтичат от работата, която е изцяло нейно дело. Работено е в тесен контакт с клиницистите и поставените диагнози са били съобразявани с клиничните данни. Дисертационният труд има качествата на монография и би следвало да намери място в севремениия медицински печат. Той би бил ценно помагало както за патолози така и за клиницисти при намирането на пътя за ефективно лечение на стотиците постстрадали от това коварно заболяване.

Работата на доц. Поповска е плод на дългогодишен задълбочен труд в резултат на който тя се изгради като водещ национален специалист в областта на онкопатологията на гръдната жлеза и получи и международно признание. За това свидетелстват участията и в 5 клинични ръководства ,една монография, 3 публикации в чужди списания и 13 в български списания и периодични сборници. Във връзка с дисертационния труд доц. Поповска има 6 участия в международни конгреси в чужбина и 14 у нас. Публикациите ѝ са с общ импакт фактор 19.195 ,има индивидуален импакт фактор 4.407 и 83 цитирания от чужди автори..Тя е водещ специалист в 5 от 6 научни проекта в които участва.

Рецензията дисертационен труд представлява ценен принос в медицинската съкровищница.

Въз основа на всичко гореизложено предлагам убедено на членовете на почитаеия научен съвет да гласува за присъждане по достойнство на доц. Савелина Любенова Поповска научната образователна степен “**ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ.**”

Изготвил рецензията:.....

/ проф. Цана Бошнакова- Празникова, дмн /