



СТАНОВИЩЕ

за представения дисертационен труд на тема:

„МОЛЕКУЛНИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО И ПРОГНОЗАТА НА КАРЦИНОМА НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА ”

за придобиване на образователната и научна степен „доктор”
по шифър на специалността „Патологоанатомия и цитопатология“
03.01.03

от д-р Кони Ванчо Иванова – докторант отчислен с право на защита
към катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина,
деонтология и дерматовенерология“ на Медицински Факултет,
Тракийски Университет – Стара Загора

От проф. д-р Жулиета Борисова Геренова, дм – Ръководител
Катедра пропедевтика на Вътрешни болести – Медицински
Факултет, Тракийски Университет, Стара Загора

Актуалност на темата: Представеният дисертационен труд на д-р Кони Иванова е посветен на актуалния проблем за оценка на връзката между развитието на карцинома на щитовидната жлеза и различни молекулни фактори играещи роля за прогнозата на процеса. Факторите, които биха могли да помогнат за идентифициране на риска от рецидиви и експанзия на процеса, продължават да бъдат обект на дискусия в ендокринната онкопатология, поради наличието на все още много дискуссионни и нерешени въпроси за механизма на развитие на патологичния процес и наблюдаваните случаи на рецидиви след дори повече от 20 години на „светъл период“. Мотивацията на този труд е породена от факта, че честотата на тиреоидния карцином бележи нарастване през последните десетилетия.

Обем и структура: Преставеният за рецензия научен труд е написан на 155 страници и включва: въведение – 3 стр., литературен обзор – 50 стр., цел и задачи – 1 стр., материал и методи – 15 стр., резултати – 42 стр., дискусия – 18 стр., изводи – 2 стр., приноси – 1 стр., библиографска справка – 21 стр. Дисертационният труд съдържа 241 заглавия, от които основната част са на латиница. Онагледяването е богато и се състои от 67 фигури, включващи и микроскопски снимки и 14 таблици.

Литературен обзор: Литературният обзор на труда последователно разглежда известните до момента етиологични фактори за развитието на рака на щитовидната жлеза (радиация, фактори на околната среда, наследственост, роля на BRAF-мутацията и др.) Представени са съвременните хистологични класификации и начина за стадиране на тиреоидния карцином. Представени са съвременните доказателства за ролята на TGF- β сигналния път в туморогенезата, в тъканната инвазия и метастазирание; разгледано е наличието на различни субтипове дендритни клетки, взаимоотношенията им с тумор-инфилтриращите макрофаги и с някои цитокини, модулиращи имуногенния Th1 и толерогенен Th2 имунен отговор. Разгледана е ролята на васкуларния ендотелен разтежен фактор като един от основните потенциални регулатори на ангиогенезата и клетъчната миграция при тиреоидния карцином. При описанието на значението на GSTP1 Ile105Val еднонуклеотидния полиморфизъм за развитието на рака на щитовидната жлеза не са представени данни от световната литература за резултатите на други колективи върху разглежданата проблематика (тиреоиден карцином).

Цел и задачи: Целта на дисертацията е формулирана точно и ясно. Поставените 5 задачи от д-р Иванова са адекватни за решаване на поставената цел.

Клиничен материал и методи на изследване: Обект на ретроспективно проучване са 112 пациенти с рак на щитовидната жлеза оперирани в Хирургичните клиники на УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ - Стара Загора, в периода 1998-2015 година. Биопсичните материали на изследваната група са обработени хистологично, хистохимично и имунохистохимично. Считаю че, наличието на контролна група от пациенти с доброкачествени нодули на щитовидната жлеза, при извършване на генотипния анализ би довела до по-висока степен на достоверност на резултата по отношение на изследвания полиморфизъм.

Подробно са описани и богато онагледени използваните методи. Представени са прилаганите статистически методи за анализ.

Резултати:

Представени са клиничните, морфологични и хистологични характеристики при различните типове рак на щитовидната жлеза като са направени корелации с експресията на TGF- β , TGF- β рецептор-II (TGF β RII); експресията на Smad4 и Smad7 в цитоплазмата и ядрата на туморните клетки. Извършена е корелация между експресията на TGF- β 1 и TGF β RII и CD68 положителни макрофаги; между експресията на Smad4, Smad7 и CD68 положителни макрофаги.

Изключително интересен резултат са описаните многоядрени гигантски клетки (MGCs) във фоликулите при папиларния тиреоиден карцином (ПТК). За първи

път е установена корелация между MGCs и туморния стадий, като по този начин броят на MGCs може да бъде морфологичен белег за прогноза за ПТК.

Резултатите са адекватно и богато онагледени със снимков материал, фигури, таблици, схеми. Към всеки резултат има кратък описателен текст, в някои случаи съдържащ важни интерпретации. Използвани са редица статистически методи, което навежда на мисълта, че докторантката свободно си служи с тях. Всички резултати са съпътствани с коефициент на достоверност и описание. Едновременно с резултатите, при които се открива статистически достоверна разлика, д-р Иванова не спестява в труда си и всички резултати, при които няма такава, също са представени. Напр. при анализа на клинично-морфологичните данни и експресията на VEGF, не се отчета статистически значима разлика между големината на тумора, засягането на лимфни възли, хистологичния тип, възрастта, пола и имунохистохимичната експресия на изследваното антитяло.

Обсъждане: В обсъждането е поставен акцент върху наличните резултати. Твърденията са подкрепени с много и повечето от които съвременни проучвания и техните резултати, от наличната литература. При обсъждането на влиянието на GSTP1 Ile105Val полиморфизма, като рисков фактор за карцином на щитовидната жлеза при лица от района на Стара Загора, България бих препоръчала сравнението на получените резултати да бъде само с данните от научни съобщения, разглеждащи влиянието му за развитие на тиреоиден карцином.

Изводите и приносите са в пълно съответствие с получените резултати и поставят възможност и за бъдеща работа в тази област и продължаване на проследяването на пациентите оперирани за тиреоиден карцином. Като принос с приложен характер е описанието на многоядрените гигантски клетки и корелацията им с туморния стадий, като по този начин броят на MGCs може да бъде морфологичен белег за прогноза за ПТК.

В заключение, мога да обобщя, че д-р Кони Иванова е извършила внимателен подбор на пациентите си, специфично изследване и анализиране на резултатите, както и дискутирането им в контекста на наличните данни в световната литература по този проблем. Извършените нови изследвания за нашата страна, наличните резултати и видимо актуалното състояние на проблема ми дават основание да дам висока оценка на представения дисертационен труд и да препоръчам на уважаемото специализирано жури по Патологоанатомия и цитопатология да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен „доктор” на д-р Кони Иванова.

05.06.2017 год.

Проф. д-р Жулиета Геренова, дм