

СТАНОВИЩЕ

от професор д-р Галина Куртева, д.м. (Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Св.Екатерина гр.София) - член на Научно жури съгласно заповед №НО-05-05-2 от 21.01.2025 г на Директора на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей - Българска академия на науките (ИЕМПАМ-БАН)

Относно дисертационен труд на тема: „Проучване върху експресията на PD-L1 при уротелен карцином на пикочния мехур като основа за терапевтична стратегия“

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ по научна специалност „Морфология“, шифър 01.06.26, професионално направление „Биологически науки“ 4.3, област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“

на д-р Росен Александров Спасов, задочен докторант в секция „Патология“ на ИЕМПАМ-БАН

с научен ръководител проф.Радостина Ивайлова Александрова, секция „Патология“ на ИЕМПАМ-БАН.

1.Актуалност и значимост на дисертационния труд

Актуалността и значимостта на представения дисертационен труд се определят от задържащите се високи нива на заболяемост и смъртност от онкологични заболявания и по-специално голямата медицинска и социалнат тежест на карциномите на пикочния мехур. Тревожни факти са намаляващата възраст на пациентите, честите рецидиви и мултирезистентните тумори. На този фон възможността за прилагане на съвременни антитуморни имунотерапевтични стратегии чрез терапевтични антитела-инхибитори на имунните контролни точки през последните години революционизира лечението на карцинома на пикочния мехур. За да бъде успешна терапията с имунни check-point инхибитори, пациентите трябва да бъдат стратифицирани чрез прилагане на предиктивни биомаркери. Редица клинични проучвания отчитат обещаващи трайни отговори при наличие на PD-L1 експресия, но не се открива категорична корелация между степента ѝ и терапевтичния отговор, още повече че и пациенти с тумори без PD-L1-експресия показват трайни отговори. По-висока PD-L1-експресия на тумор-инфилтриращи имунни клетки с гранична стойност 5% е предиктивна за по-добър отговор към анти-PD-1/ PD-L1-

имунотерапия, но не и тази на туморни клетки. От друга страна, PD-L1-статусът е прогностичен биомаркер за преживяемост без прогресия, но не и за обща преживяемост при пациенти с уротелен карцином и приложена анти-PD-1/PD-L-имунотерапия. Поради това към момента клиничната полза от определянето на експресията на PD-L1 при уротелен карцином на пикочния мехур остава ограничена и необходимостта от надеждни предиктивни биомаркери се задълбочава предвид наличието на разрастващ се набор от нови лечебни антитуморни имунотерапевтични препарати.

2.Преглед на дисертационния труд

Представеният Дисертационен труд е написан на 136 страници и включва: Заглавна страница (1 стр.), Съдържание (3 стр.), Списък на използваните съкращения (1 стр.), Въведение (2 стр.), Литературен обзор (48 стр.), Цели и задачи (1 стр.), Материали и методи (10 стр.), Резултати и Обсъждане (41 стр.), Обобщение (3 стр.), Изводи (1 стр.), Приноси (1 стр.), Библиография (18 стр.), Списък с публикации и участия (2 стр.). Илюстриран е с 10 цветни фигури (в „Литературен обзор“), 39 комбинирани пана от микроскопски фотографии в раздел „Резултати и обсъждане“ и 8 таблици (5 в „Литературен обзор“, 1 в „Материали и методи“ и 1 в „Резултати и обсъждане“).

Въведението разкрива мотивите, които са провокирали интереса към темата на дисертационния труд, нейната актуалност и значимост. Литературният обзор разглежда последователно основните моменти на съвременната концепция за имунологията на малигнените тумори и антитуморната имунотерапия - туморни антигени, антитуморен имуноен отговор, роля на апоптозата. Посочени са етапите в историческото развитие на имунотерапията в медицинската онкология, както и видовете имунотерапия при онкологични заболявания. Много подробно е описана биологична функция на PD-1 и PD-L1, сигналният път PD-1/PD-L1, ролята му при неоплазми и механизъм на действие на терапевтичните инхибитори на имунните контролни точки. Направен е задълбочен и подробен анализ на епидемиологичните и клинично-морфологични характеристики на карцинома на пикочния мехур с много актуален акцент върху широкия кръг от рискови фактори – тютюнопушене и други новоразпространяващи се вредни навици, фактори на околната среда, професионални вредности, употреба на медикаменти, предходни заболявания, хранителни навици и влияние на мехурния и чревния микробиом.

Докторантът е направил анализ на използваните към момента разнородни патоморфолгични класификации и особено на Консенсусната молекулярно-биологична класификация на уротелните карциноми, в която за характеризирането на хистологичните варианти и специфични морфологични модели на уротелните карциноми са използвани многообразни характеристики: представяне на туморни клетки и техните микросреда (имунни клетки, фибробласти и гладкомускулни клетки); скала на диференциация, показваща характеристики, свързани с градиент от луминална към базална и невроендокринна диференциация; отчитане на онкогенни механизми, мутации, стромален инфилтрат, имуноен инфилтрат, хистология, клинични характеристики и средна обща преживяемост.

Цел и задачи. Целта е ясно и точно формулирана. Задачите (7 на брой) са описани подробно и структурират последователно планираната изследователска дейност. Разделът „Материали и методи“ съдържа подробно описание на приложените методики и протоколи за работа, както и на използваните диагностични антитела и китове, приложени за визуализация на описаните реакции антиген-антитяло.

Резултатите отговарят на поставените цел и задачи. Те са подробно представени и отлично онагледени чрез фигури от микрофотографии с много високо качество, таблици и диаграми, които улесняват възприемането им. Обсъждането на получените резултати е поместено последователно заедно с тяхното излагане в структурата на дисертационния труд, което улеснява оценката на значението им.

При подготовката на дисертационния труд са изследвани туморни тъкани от 110 диагностицирани уротелни карцинома на пикочния мехур, 1 саркоматоиден вариант на карцином на пикочния мехур, 5 метастатични лимфни възела и 9 костни и мекотъканни метастази. Получени са оригинални данни за разпределение на уротелните карциноми по пол и възраст, по степен на диференциация и дълбочина на туморната инвазия при първични тумори и при рецидиви, стадий на заболяването към момента на диагностициране. Имунохистохимично са установени високи нива на експресия на PD-L1 при нискодиференцираните уротелни карциноми, при метастатични лимфни възли и най-отчетливо при остеолитични костни метастази. В хода на работата по дисертационния труд, докторантът д-р Росен Спасов логично прави извод, че определянето на статуса на PD-L1 преди да се пристъпи към имунотерапия с инхибитори на имунните контролни точки е от

съществено значение, но не е достатъчно. Затова докторантът разширява кръга на изследване на предполагаеми предиктивни и прогностични биомаркери с други хистологични характеристики – наличие на тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs), CD8+ Т-лимфоцити, тумор-асоциирани макрофаги (TAMs) и формиране на метастатични огнища.

Получените оригинални резултати обогатяват познанията ни за възможностите за прецизно определяне на индивидуалната полза за всеки конкретен пациент от въвеждащите се нови имунотерапевтични и таргетни лечебни стратегии и необходимостта от прилагане на молекулярно-биологични и генетични методи, надграждащи утвърдените морфологични и имунохистохимични биомаркери и разкривайки нови диагностични, прогностични и терапевтични възможности.

Изводи и приноси - въз основа на получените резултати са систематизирани 7 извода, които напълно приемам. Съгласна съм с обособените 2 приноса с оригинален характер, 3 приноса с потвърдителен характер и 1 с приложен характер, открояващи иновативните елементи в дисертационния труд.

Цитираната литература обхваща общо 224 заглавия (1 на кирилица, а останалите на латиница), като 196 от тях (~87%) са публикувани през последните 10 години.

3. Публикации и участия в научни форуми на докторанта по темата на дисертационния труд

По темата на дисертационния труд са публикувани 3 статии в издания, 2 от които са в реферирани и индексирани в световно известни бази данни за научна информация (Scopus, Web of Science). Забелязани до момента 21 цитирания. Получените резултати са представени с 3 съобщения на 3 научни форума, от които 1 е с международно участие.

4. Критични бележки и коментари, препоръки, въпроси към докторанта

Нямам забележки по същество. Забелязах технически грешки при подредбата на цитираните литературни източници. Към докторанта д-р Росен Спасов бих искала да задам следния въпрос: Ще продължи ли работата си в тази област и в каква посока?

5. Биографични данни и лични впечатления от докторанта

Д-р Росен Александров Спасов е роден на 14.09.1966 г. в град София. Завършва средно образование в Окръжна математическа гимназия гр.Кюстендил. През 1996 г. се дипломира в Медицински университет - София, специалност „Медицина“. Работи като лекар ординатор в Отделението по клинична патология на МБАЛ „Д-р Н.Василиев“ в гр. Кюстендил от 1997 г. Придобива специалност „Обща и клинична патология“ през 2008 г. След проведен конкурс е назначен за Началник на Отделението по клинична патология на МБАЛ „Д-р Н.Василиев“ в гр. Кюстендил, като заема тази длъжност до момента. Едновременно с това през периода 2012-2019г извършва биопсична, цитологична и експресна интраоперативна диагностика като лекар ординатор в Отделение „Клинична патология“ на УСБАЛ по онкология гр.София и придобива експертни познания и умения в патоморфологичната диагностика при тумори на млечната жлеза и гастро-интестиналния тракт.

През 2016 г е избран за асистент в Катедрата по анатомия и хистология, патология и съдебна медицина към Медицинския факултет на СУ“Св.Климент Охридски“ след успешно представяне на конкурс. Като асистент д-р Росен Спасов участва в учебната работа в Катедрата по анатомия и хистология, патология и съдебна медицина - провежда практически занятия по обща и клинична патология със студенти по медицина, фармация и ерготерапия. Включва се активно в диагностичния процес на УМБАЛ „Лозенец“ като прилага всички основни методи за патоморфологична диагностика и проявява задълбочен интерес към туморната патология и лезиите с граничен малигнен потенциал на урогениталния и гастроинтестиналния тракт. От 2019 г до момента д-р Росен Спасов е началник на Отделение по клинична патология в Специализирана болница по онкология „Св.Мина“ гр.Благоевград и консултант в Отделение по клинична патология на УМБАЛ „Лозенец“ гр.София. Дългогодишният му диагностичен опит е подкрепен от сертифицирани курсове и обучения - Дигитална патология на гърда (2022), Академия по молекулярна уропатология (2021), Академия по персонализирана молекулярна патология и онкология – Агностични малигнени тумори (2020), PD-L1 Immunohistochemistry – principles of scoring (2017, Cassel, Germany).

Като задочен докторант по научна специалност Морфология в секция Патология на ИЕМПАМ-БАН д-р Росен Спасов подготвя за защита дисертационен труд на тема

„Проучване върху експресията на PD-L1 при уротелен карцином на пикочния мехур като основа за терапевтична стратегия“.

Съавтор е на 9 публикации и участва в колектива на 5 научноизследователски проекта.

Д-р Росен Спасов членува в в Българския лекарски съюз, Българското дружество по патология и в Българското анатомично дружество.

6. Заключение

Представеният дисертационен труд е посветен на актуална и значима тема, заложените в него цели и задачи са изцяло постигнати, при това на високо професионално ниво, а получените оригинални резултати са безспорен принос в областта на патоморфологията и онкологията.

В хода на подготовката докторантът е добавил към своите диагностични и медицински познания богат набор от съвременни методи и техники, израснал е като способен и перспективен учен. Получените при изпълнението на дисертационния труд нови резултати допринасят в борбата с едно от водещите медицински и обществени предизвикателства на 21 век – злокачествените заболявания и по-конкретно уротелният карцином на пикочния мехур. Положените от докторанта усилия при подготовката на дисертационния труд и полученият краен продукт заслужават висока оценка.

Всичко това ми дава основание да смятам, че представеният дисертационен труд отговаря напълно на Закона за развитие на академичния състав в Република България, както и на Правилника за неговото приложение в ИЕМПАМ - БАН за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Убедено давам своята положителна оценка на подготовения от д-р Росен Александров Спасов дисертационен труд и подкрепям участниците в научното жури придобиването на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Морфология“, шифър 01.06.26, професионално направление „Биологически науки“ 4.3., област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“.

18.03. 2025 г.

.....
/проф/ д-р Г.Куртева, дм/