

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Радина Стефанова Иванова, дмн

Катедра по ендокринология, Медицински Факултет, МУ-София

относно дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на д-р Любен Людмилов Стоев, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“, Факултет по медицина при МУ-Варна „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, на тема „Експресия на тетраспанинови маркери при доброкачествена хиперплазия и карцином на простатната жлеза“ с научен ръководител проф. д-р Мария Ангелова Цанева, дм.

Предложеният ми за рецензия дисертационен труд на тема „Експресия на тетраспанинови маркери при доброкачествена хиперплазия и карцином на простатната жлеза“ на д-р Любен Людмилов Стоев е актуален. Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) и простатният карцином са едни от най-честите заболявания на урогениталната система при мъжете. По литературни данни карциномът на простатната жлеза е вторият по честота злокачествен тумор при мъжете и една от най-честите причини за карцином-свързана смъртност в резултат на локална туморна прогресия и метастазиране. Редица рискови фактори, включително възраст, фамилна анамнеза, някои генетични мутации, хормонални и растежни фактори участват в онкогенезата на простатния карцином, но точните механизми остават неясни. Въпреки, че използваните в рутинната онкологична практика клинични и морфологични параметри заемат основно място при определяне прогнозата на пациентите и избора на терапия, то тяхната способност да предскажат риска за туморна прогресия и метастазиране е ограничена. Съвременната медицина непрекъснато се стреми към усъвършенстване на диагностичните и лечебните методи в онкологията чрез изучаване на нови молекули, които биха имали значение като прогностични фактори или като потенциални молекули-мишени за таргетна терапия. През последните години ролята на протеините от групата на тетраспанините по отношение на инвазивния и метастатичен потенциал на злокачествените тумори с различна локализация е обект на усилено изучаване.

Установено е, тетраспаниновите молекули са трансмембранни белтъци, които действат като посредници в процесите на клетъчната миграция и сложните клетъчни взаимодействия с екстрацелуларния матрикс. Литературните данни за ролята на тетраспаниновите маркери CD9 и CD151 като супресори или промотори на туморната прогресия при различните неоплазми са противоречиви. Изучаването на експресията на тези маркери при простатния карцином би допринесло за по-точно предсказване на биологичното му поведение и провеждането на индивидуализирана терапия с оглед подобряване прогнозата на многобройните пациенти с този карцином.

В тази насока е и дисертационният труд на д-р Любен Стоев. Представеният дисертационен труд отговаря на изискванията за структура и обем на Факултета по медицина при МУ-Варна. Написан е на 115 страници и е добре оформен в следните основни раздели: Литературен обзор (34 страници), Цел и задачи (1 страница), Материал и методи (6 страници), Резултати (38 страници), Обсъждане (12 страници), Изводи (2 страница), Приноси (2 страници), Публикации, свързани с дисертационния труд (1 страница) и Използвана литература (18 страници).

Литературният обзор е посветен на простатния карцином и синтезира състоянието на научното знание понастоящем. Д-р Стоев се спира подробно на епидемиологията и рисковите фактори за развитие на простатен карцином, на морфологичната диагноза на конвенционалния аденокарцином и отделните му хистологични варианти, на съвременните критерии за определяне на степента на диференциация и системите за стадиране на простатния карцином, както и на серумните и морфологични параметри с прогностична и предиктивна стойност. Голям дял от обзора е посветен на натрупаните данни в литературата, свързани с ролята на протеините от групата на тетраспанините и по-специално на тетраспанините CD 9 и CD 151 в канцерогенезата и туморното метастазиране при злокачествените тумори с различна локализация, включително простатния карцином. Библиографията съдържа 194 литературни източника, от които само 4 - на български език. Литературната справка е актуална като повече от половината цитати са от последните 10 години.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно, а именно да се анализират клинично-морфологичните параметри на пациенти с неавансирал и

авансирал простатен карцином във връзка с имунохистохимичната експресия на тетраспанините CD9 и CD151 и изясняване ролята им в туморната прогресия. Определени са 4 задачи, които отговарят напълно на поставената цел. За изпълнението на поставените задачи са проучени 91 пациенти с простатен карцином и 10 пациента с ДПХ (контролна група), хистологично диагностицирани в Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология на МУ-Варна. Пациентите с простатен карцином са разпределени в две групи – с неавансирал карцином (n=50, без далечни метастази/M0) и с авансирал карцином (n=41, с данни за далечни метастази/M1 при поставяне на диагнозата). При всички пациенти с простатен карцином е извършен хистологичен анализ на тумора, оценявайки хистологичния тип на тумора, степента на диференциация, наличието на перинеурална инвазия, туморна некроза и/или крибриформен хистологичен строеж, както и T-стадия. Имунохистохимичната експресията на тетраспанините CD9 и CD151 при всички проучени пациенти (с простатен карцином и доброкачествена простатна хиперплазия) е оценена чрез използване на H-score (хистологичен скор). Изполваните методи за статистически анализ, както и морфологичните методи на изследване са адекватни на поставените цел и задачи, като са спазени всички необходими условия за провеждането им.

Получени са оригинални резултати, онагледени с 38 фигури и 48 таблици. Извършен е задълбочен анализ на отделните клиничко-морфологичните характеристики на простатния карцином при двете групи пациенти (с неавансирал и авансирал простатен карцином). Установено е, че неавансираният и авансираният простатен карцином се среща най-често при мъже във възрастовите групи 60-69 и 70-79, като при пациентите с авансирал простатен карцином е налице тенденция за увеличаване на Gleason score с напредване на възрастта. Получените резултати показват, че средната стойност на PSA при пациентите с простатен карцином и далечни метастази е значимо по-висока в сравнение с тази при пациентите с неавансирал карцином. При пациентите с простатен карцином без метастази се установява връзка между стойностите на PSA от една страна и отделните хистологични параметри, включващи крибриформен модел на туморен растеж, Gleason score и перинеурална инвазия. Във връзка с по-високите стойности на PSA при

Всички пациенти с авансирал простатен карцином такава връзка не се открива.

Честотата на крибриформения модел на растеж в групата пациенти с авансирал простатен карцином е значимо по-висока в сравнение с тази при пациентите с неавансирал тумор (73% и 54%, съответно). Сравнителният анализ между стойностите на Gleason score от една страна и М стадия (M0/M1) при пациентите с простатен карцином също открива връзка между двете променливи. При пациентите с авансирал простатен карцином дялът на туморите с Gleason score 9 или 10 е 51%, докато в групата пациенти с неавансирал карцином - 14%. При двете групи пациенти с простатен карцином (с M0 и M1 стадий) честотата на хистологично установената перинеурална инвазия е висока - 70% и 68%, съответно. По мое мнение, докладваните резултати за Т-стадия са недостатъчно убедителни т.к. хистологичната диагноза при част от пациентите с неавансирал простатен карцином (18/50) и при всички пациенти с авансирал простатен карцином е поставена на материали от иглена биопсия. Резултатите от проведените имунохистохимични изследвания показват съществени различия в експресията на тетраспаниновите маркери CD 9 и CD151 при сравнение на групите с неавансирал и авансирал простатен карцином и ДПХ. Установено е, че средните стойности на цитоплазмената експресия на CD 9 при ДПХ са по-високи в сравнение с тези при неавансирал и авансирал простатен карцином, но без статистически значима разлика. Натрупаните литературни данни показват, че понижена експресия на CD9 се свързва с по-лоша прогноза при редица карциноми с различна локализация (лобуларен карцином на гърдата, меланом, белодробен и колоректален карцином, неоплазми на панкреас, яйчник и простата). В настоящето поучване се докладва, че както при неавансиралите простатни карциноми, така и при авансиралите тумори експресията на CD9 не показва връзка със степента на туморната диференциация, определена чрез Gleason score и крибриформения модел на растеж на тумора. Тези резултати са в подкрепа на тезата, че транспаниновият маркер CD9 има слабо влияние върху туморната прогресия при карцином на простата. Резултатите от имунохистохимичното изследване на експресията на CD 151 показват, че най-висока експресия на CD151 е налице при простатните карциноми с далечни метастази, следвана от тази при простатните карциноми без далечни метастази и най-ниска при ДПХ, но разликата е статистически

незначима. Извършеният сравнителният анализ при неавансиралите простатни карциноми показва наличието на позитивна връзка между нивата на експресията на CD151 от една страна и крибриформения модел на растеж, степента на диференциация на тумора, оценена по Gleason score и перинеуралната инвазия. При авансиралите простатни карциноми липсва статистически значима връзка между експресията на CD151 в туморната тъкан и отделните клиничко-морфологични параметри. На базата на получените резултати се обобщава, че транспаниновият маркер CD151 участва в туморния растеж и метастазирание, но не самостоятелно, а като компонент на тетраспанин-интегринови комплекси при взаимодействие с други молекули. За отбелязване е, че всички резултати докладвани в настоящия дисертационен труд са много добре интерпретирани и съпоставени с тези на други автори.

Направените 11 извода отговарят в пълна степен на получените резултати. Посочените приноси са с оригинален и научно-приложен характер и имат пряко значение за съвременната морфологична диагноза на простатния карцином в ежедневната клинична практика.

Авторефератът към дисертационния труд на д-р Любен Стоев отговаря на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени на МУ-Варна и отразява основните елементи от изследванията и резултатите в дисертацията.

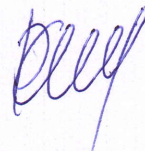
Във връзка с дисертационния труд, докторантът има 2 публикации (в научното списание „Варненски медицински форум“), както и 1 научно съобщение на национален научен форум. Д-р Стоев е първи автор и в двете публикации, което е доказателство за водещата му роля в проведените изследвания.

В заключение, дисертационният труд на д-р Любен Людмилов Стоев е напълно завършен, с ясна цел и задачи, оригинални резултати и изводи относно клиничко-морфологичната характеристика и имунохистохимичната експресия на тетраспаниновите маркери CD 9 и CD151 при пациенти с неавансирал и авансирал простатен карцином. Той отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав у нас и на условията и реда за придобиване на научни степени на Факултета по медицина при МУ-Варна. Затова препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури по провеждане

на защитата да дадат положителен вот за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ на д-р Любен Людмилов Стоев.

18.11.2021 г.

Рецензент:



(Проф. д-р Радина Иванова-Боянова, дмн)