

Рецензия

от проф. д-р Радиана Стефанова Иванова-Боянова, дмн
УСБАЛЕ „Ак. Иван Пенчев“, Катедра по ендокринология, МФ, МУ-София

относно дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на д-р Мартина Георгиева Стоева, редовен докторант към Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“, Факултет по медицина при МУ-Варна „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, на тема „Имунохистохимична експресия на маркера за некроптоза RIPK3 при карцином на млечна жлеза“ с научен ръководител проф. Д-р Мария Цанева дм.

Предложеният ми за рецензия дисертационен труд на тема „Имунохистохимична експресия на маркера за некроптоза RIPK3 при карцином на млечна жлеза“ на д-р Мартина Георгиева Стоева е актуален. По литературни данни карциномът на гърдата е най-често диагностицираният злокачествен тумор при жените и една от най-честите причини за карцином-свързана смъртност в резултат на туморна прогресия и метастазирание. Редица рискови фактори, включително фамилна обремененост, някои генетични мутации, хормонални, репродуктивни и други фактори на околната среда участват в онкогенезата на карцинома на гърдата, но точните механизми остават неясни. В рутинната онкологична практика клиничните и морфологични параметри (хистологичен вид, степен на диференциация, TNM стадий на тумора), както и молекулярният профил на тумора (експресия на естрогенния и прогестероновия рецептор/ ER и PR, и рецептора за епидермален растежен фактор HER2) заемат основно място при определяне прогнозата на пациентите и избора на терапия. Съвременната онкология непрекъснато се стреми към усъвършенстване на диагностичните и терапевтични подходи при пациентите с неопластични заболявания чрез изучаване на нови молекули, които биха имали значение като прогностични фактори и или потенциални молекули-мишени за таргетна терапия. През последните години ролята на некроптозата в регулирането на биологичните особености на злокачествените тумори с различна локализация е обект на усилено изучаване. Некроптозата е форма на програмирана клетъчна смърт, която прилича по механизъм на апоптозата и има морфологично сходство с некрозата. Ключови медиатори на некроптозата

са RIPK1 и RIPK3 (Receptor Interacting Serine/Threonine Kinase 1 and 3), и MLKL (Mixed Lineage Kinase Domain Like Pseudokinase). Натрупаните данни показват, че некроптозата играе важна роля в туморния имунитет и при прогресията и метастазирането на злокачествените тумори с различна локализация. Литературните данни за ролята на некроптозата в туморната биология и прогноза на пациентите с карцином на млечната жлеза са оскъдни. Изучаването на експресията на медиаторите на некроптотичните сигнални пътища би допринесло за изясняване ролята на некроптозата в развитието, метастазирането и бъдещото лечение на пациентите с карцином на млечната жлеза.

В тази насока е и дисертационният труд на д-р Мартина Стоева. Представеният дисертационен труд отговаря на изискванията за структура и обем на Факултета по медицина при МУ-Варна. Написан е на 134 страници и е добре оформен в следните основни раздели: Въведение (2 страници), Литературен обзор (42 страници), Цел и задачи (1 страница), Материал и методи (8 страници), Резултати и обсъждане (57 страници), Изводи (2 страници), Приноси (1 страница), Публикации, свързани с дисертационния труд (1 страница) и Използвана литература (17 страници).

Литературният обзор е посветен на карцинома на млечната жлеза и синтезира състоянието на научното знание понастоящем. Д-р Стоева се спира подробно на епидемиологията и рисковите фактори за развитието на карцинома на млечната жлеза, на морфологичната класификация и диагноза на отделните хистологични видове, на съвременните критерии за определяне на степените на диференциация и стадиране на карцинома на гърдата, както и на морфологичните и молекулярни маркери с прогностична и предиктивна стойност. Голям дял от обзора е посветен на натрупаните данни в литературата за некроптозата, нейните молекулярни механизми и ролята ѝ за туморната прогресия и метастазиране при злокачествените тумори с различна локализация, включително карцинома на гърдата. Библиографията съдържа 204 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 проучи имунохистохимичната експресията на маркера за некроптоза RIPK3 и връзката му с клинично-морфологичните показатели, рецепторния статус, пролиферативния маркер Ki 67 и преживяемостта на пациентите с карцином на гърдата. Определени са 6 задачи, които отговарят напълно на поставената цел. За изпълнението на поставените задачи са проучени 79 пациенти с карцином на гърдата и 19 случая с фибро-кистична болест (ФКБ) на гърдата (контролна група), хистологично диагностицирани в Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология на МУ-Варна. При 71 от случаите с мамарен карцином диагнозата и стадият на тумора са определени според 5-то издание на СЗО на туморите на млечна жлеза, 2019 г, на хирургични биопсии, а при останалите 8 случая - диагнозата е поставена на „tru-cut“ биопсии, а стадият е определен според данните от проведените образни изследвания. За определяне на молекулярния профил на тумора е оценена имунохистохимичната експресия на маркерите ER, PR, HER2 и Ki 67. При 58 от от случаите е проведена последваща хормоно-, лъче- или химиотерапия в УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна и е определена преживяемостта на пациентките без заболяване. Имунохистохимичната цитоплазмена и ядрена експресия на RIPK3 при всички проучени пациенти (с карцином на гърдата и ФКБ) 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 40 фигури и 44 таблици. Извършен е задълбочен анализ на отделните клинично-морфологичните характеристики на пациентите с карцином на млечната жлеза. Установено е, че карциномът на гърдата е диагностициран най-често при жени във възрастовата група 61-70 г, като 66% от тях са на възраст над 65 г. При 80% от случаите хистологичният вид е дуктален карцином, а при останалите 20% - лобуларен карцином. По отношение на T-стадия, хистологичната степен на диференциация и пролиферативната активност на тумора, оценена чрез имунохистохимичната експресията на Ki 67, се установява, че дяловете на случаите с T2 стадий, умеренодиференциран (G2) карцином и висок Ki 67

индекс са най-големи. Докладваната средна преживяемост без прогресия на проучените пациенти с карцином на гърдата, при които е проведена адювантна химио- и лъчетерапия и е постигната ремисия, е 113,8 месеца.

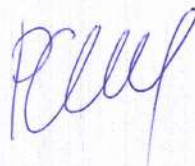
Резултатите от проведеното имунохистохимично изследване на маркера на некроптозата RIPK3 показват съществени различия по отношение на нивото на цитоплазмена и ядрена експресия на маркера при сравнение на групите с карцином на гърдата и ФКБ. Цитоплазмената експресия на RIPK3 в туморната тъкан на мамарния карцином е по-ниска, докато ядрената експресия на RIPK3 е по-висока при сравнение с контролната група. Извършените статистически анализи показват, че цитоплазмената експресия на RIPK3 при лобуларния карцином е по-висока в сравнение с дукталния карцином, както и при високодиференцираните карциноми на гърдата при сравнение с нискодиференцираните тумори. При карциномите на гърдата с изразена интензивност и висок общ скор на ER или PR, или ниска експресия на Ki67 се наблюдава най-често интензивна цитоплазмена експресия на RIPK3. Обратно, при тройно негативните карциноми средната стойност на цитоплазмената експресия на RIPK3, оценена чрез H-score, е най-ниска. Цитоплазмената експресия на RIPK3 в туморната тъкан не показва връзка с възрастта на пациентите с карцином на гърдата, T-стадия, нодалния статус, HER2 статуса на тумора и не е асоциирана с преживяемостта на пациентите без прогресия. По отношение на ядрената експресия на RIPK3 в туморната тъкан на мамарния карцином се установява, че високата нуклеарна експресия на RIPK3 показва връзка с наличието на метастази в лимфните възли (N1 стадий) и по-ниската преживяемост без прогресия на пациентките с карцином на гърдата. Ядрената експресия на RIPK3 в туморната тъкан на карцинома на гърдата не показва връзка с другите клиничко-морфологични параметри като възраст на пациентката, хистологичен вид на карцинома, T-стадия, степента на диференциация и молекулярния профил на тумора. За отбелязване е, че всички получени резултати в настоящия дисертационен труд са много добре интерпретирани и съпоставени с тези на други автори.

Направените 12 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 карцинома на гърдата в ежедневната клинична практика.

Авторефератът към дисертационния труд на д-р Мартина Стоева 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, докторантката има 2 публикации (в научното списание „Варненски медицински форум“), както и 1 научно съобщение на национален научен форум. Д-р Стоева е първи автор и в двете публикации, което е доказателство за водещата ѝ роля в проведените изследвания.

В заключение, дисертационният труд на д-р Мартина Стоева е напълно завършен, с ясна цел и задачи, оригинални резултати и изводи относно цитоплазмената и ядрената имунохистохимичната експресия на маркера на некроптозата RIPK3 и връзката им с клинично-морфологичните показатели, молекулярния профил и преживяемостта без прогресия на пациентките с карцином на гърдата. 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 Мартина Георгиева Стоева



14.02.2022 г.

/ Проф. д-р Р. Иванова, дмн /