



Становище

относно защита на дисертационен труд на тема
**Значение на човешките епидермални растежни фактор рецептори и
туморното микрообкръжение в развитието и прогнозата на
недребноклетъчния белодробен карцином**

на д-р Пламен Ангелов Минков,

редовен докторант, отчислен с право на защита

за придобиване на образователна и научна степен “Доктор”

Научен ръководител: доц. Д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм

Научен консултант: проф. д-р Мая Владова Гълъбова, дм

От доц. д-р Елена Гълъбова Порязова-Маркова, д.м., МУ – Пловдив, научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“, гр. Пловдив, 4002, бул. „В. Априлов“ № 15А, Катедра „Обща и клинична патология“, email: eporiazova-a@abv.bg. Член на научно жури, съгласно Заповед № 1533 от 31.05.2019 г. на Ректора на Тракийски Университет - Стара Загора и решение на Факултетен Съвет на Медицински Факултет на Тракийски Университет, протокол №4 от 27.05.2019 г. Относно процедура за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ по научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология“, шифър 03.01.03, Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология“ на Медицински Факултет на Тракийски Университет - Стара Загора.

Д-р Пламен Ангелов Минков е представил на хартиен и електронен носител всички необходими документи, съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника на Тракийския Университет - Ст. Загора.

Белодробният карцином е с водещо значение в онкологичната заболеваемост в човешката популация, както по света, така и в нашата страна. В последните две десетилетия той заема челно място като причина за смърт сред онкологично болните. Най-засегната е възрастта над 65 г. като при мъжете честотата и смъртността са няколко пъти по-високи. Като цяло прогноза на това онкологично заболяване е лоша.

През последното десетилетие в англоезичната научна литература се натрупаха редица експериментални данни във връзка с произхода и прогресията на белодробните карциноми. Има данни и от съвременни онкологични, морфологични и химиотерапевтични проучвания за различното и понякога непредвидимо поведение при пациенти в един и същи клиничен стадий.

В морфологичен план белодробният карцином е хетерогенна неоплазма с разнообразни хистологични подвидове. Резултатите от лечението се определят от умело поставената патологична диагноза. Разделя се на два типа, недребноклетъчен и дребноклетъчен белодробен карцином, които показват различна биология, имат различна прогноза и лечение. Недребноклетъчният карцином на белия дроб е над 85% от случаите и включва различни групи: плоскоклетъчен карцином, аденокарцином, едроклетъчен карцином и др. През последните години с приложението на таргетна терапия, свързана с определени хистологични типове на недребноклетъчен карцином, се промени и концепцията за лечението на тези неоплазми. Хистологичният тип на карцинома има важна роля и при определяне на стадия на тумора, който при недребноклетъчните карциноми е важен критерий за избор на терапия. Дребноклетъчният карцином е по-рядко срещана форма, като в голям процент от случаите се намират зони на недребноклетъчна туморна диференциация.

Съществуват редица диагностични и прогностични маркери, използвани за определяне на развитието и прогнозата на недребноклетъчният белодробен карцином. Освен като диагностичен метод при белодробни карциноми, имунохистохимията намира широко приложение при маркирането на туморни клетки и техните протеини, свързани с биологичното поведение на тумора, както и със степента на отговор към терапията. Степента на имунохистохимична експресия на един или друг маркер от дадена популация клетки и връзката му с клинични и морфологични данни за изследваните пациенти могат да бъдат добър ориентир при терапията и прогнозата.

Темата е актуална и не повтаря други проучвания във връзка с недребноклетъчният белодробен карцином у нас или в чужбина. Подбраните имунохистохимични антители са достъпни в рутинната практика за диагностика и научни изследвания. Това обезпечава възможността за приложението им в диагностичната практика. Дисертацията е написана на 162 стандартни страници с библиографията. Онагледена е с, 45 фигури, които включват таблици, графики и микроскопски снимки. Използвани са 444 литературни източника на латиница, представени в библиографията според изискванията. Конструирането на дисертационния труд е в обичайната за такава разработка форма (въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати от собственото проучване, обсъждане, изводи, приноси, библиография).

Въведението насочва директно към целта на разработката, коментира нерешени въпроси в диагнозата и терапията на белодробния карцином и поражда интерес към темата на дисертацията. Литературният обзор е представен в 58 стандартни страници. Описани са етиологията и епидемиологията на белодробния карцином, рисковите фактори за развитието му и патогенетичните механизми. Коментирани са имунните механизми свързани с трансформацията на епителните белодробни клетки в туморни и сигналните пътища, по които протича този преход. Разгледана е връзката между EGFR мутацията и хистологичния тип на тумора, терапевтичния план и прогнозата. Подчертана е ролята на HER2 в туморната патогенеза на белодробните тумори. Описана е имунохистохимичната експресия на HER3 на базата на използваната англоезична литература, както и връзката на тази експресия с някои клинично-патологични фактори, прогнозата и терапията с тирозин киназни инхибитори при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином. Разгледана е ролята на тумор-инфилтриращите дендритни клетки и имунохистохимичната им експресия при недребноклетъчните белодробни карциноми и връзката им с тумор-асоциираните макрофаги. Описано е влиянието на отношенията неутрофили-лимфоцити и тромбоцити-лимфоцити в определяне на прогнозата на белодробния карцином и значението им за развитието на неоплазмения процес на основата на литературните данни. Направено е разглеждане на методите за отчитане на имунохистохимичната експресия на имунохистохимичните маркери CD11c и CD123 от тумор-инфилтриращите дендритни клетки и експресията на CD68 в тумор-асоциираните макрофаги при недребноклетъчния белодробен карцином, описани в различни проучвания от използваната литература. Направен е критичен анализ на литературните данни и са изведени съответните изводи във връзка с дисертацията.

Целта е ясно и точно формулирана. Тя обосновава поставените 5 задачи, първата от които е свързана с описателна статистика на изследваните групи пациенти, а останалите 4 отговарят на насоките, коментирани в литературния обзор и допринасят за постигане на формулираната цел.

Използваният в проучването материал е достатъчен за получаване на статистически достоверни резултати. Изследвани са ретроспективно и проспективно 57 случая на недребноклетъчен белодробен карцином за период от 8 години, 2007-2015 година. Пациентите са биопсирани и/или оперирани в Клиниката по гръдна хирургия и Отделение по пулмология на Университетска многопрофилна болница за активно лечение – ЕАД – Стара Загора. Методите на изследването са съвременни и тяхното отчитане, описание и коментари показват, че дисертантът умело си служи с тях.

Групите изследвани пациенти са обособени методологично правилно. Рутинните хистологични методи са представени кратко, без излишни подробности. Акцентирано е върху имунохистохимичното изследване. Ясно са формулирани и обосновани критериите за оценка на имунохистохимичната експресия на използваните антители. Описани са и използваните статистически методи на изследване. Извършен е вариационен, корелативен и непараметричен анализ на данните от проучването на случаите.

Собствените резултати са изложени в 37 стандартни страници, добре онагледени с таблици, фигури и микроскопски снимки с добро качество и на подходящи увеличения. Интересно е описанието им по реда на поставените задачи. По първа задача пациентите са разпределени по съответните клинични, хистологични и демографски показатели. Проследена е преживяемостта на всички изследвани пациенти. По задача 2 е изследвана експресията на имунохистохимичните маркери - CD11c и CD123 от тумор-инфилтриращите дендритни клетки и връзката на инфилтрацията им с клинично-морфологичните параметри и преживяемостта на пациентите. Направено е сравнение на средното им разпределение в туморната строма и в туморната граница. Резултатите по задача 3 представят анализ на инфилтрацията със CD68-позитивните тумор-асоциирани макрофаги в туморната строма и инвазивния фронт на недребноклетъчния белодробен карцином и връзката им с клинично-морфологичните параметри и преживяемостта на пациентите. Представените резултати по задача 4 се основават на изследване на експресията на EGFR, HER2 и HER3 в туморната тъкан при недребноклетъчния белодробен карцином и връзката им с развитието на тумора и преживяемостта на пациентит. Обърнато е внимание и на връзката между отчетената имунохистохимична експресия, TNM стадия на тумора и наличието на далечни метастази. Резултатите по задача 5 представят анализ на лабораторните резултати и значението на Neu/Lym и Pl/Lym ratio за развитието на неоплазмения процес. Тази връзка е неотдавна установена по литературни данни и е обект на проучване в съвременните изследвания, като данните в литературата са все още недостатъчни.

В Глава V е направено обсъждане на резултатите, представено в отделни точки съобразно с формулираните задачи. Посоката е критична, като се основава на съпоставяне на литературните данни с резултатите от собственото проучване. Изводите са изчерпателни, като подчертават най-важните резултати от собственото проучване, съобразно с поставената цел на дисертационния труд. Изведените приноси (научно-теоретични и научно-приложни) дават яснота на резултатите от положения труд и очертават позицията на докторанта и научния ръководител в съответната област на изследването. Авторефератът е изготвен, съгласно изискванията за написването му.

В заключение: Представеният дисертационен труд на д-р Пламен Ангелов Минков "Значение на човешките епидермални растежни фактор рецептори и туморното микрообкръжение в развитието и прогнозата на недребноклетъчния белодробен карцином" е актуален. Използвани са съвременни методи на изследване и са получени задълбочени и стойностни резултати, които са с принос за диагнозата, терапията и прогнозата при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином. Дисертацията отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България за придобиване на образователна и научна степен „Доктор” по научната специалност “Патологоанатомия и цитопатология” и аз предлагам на уважаемото научно жури да присъди тази степен на кандидата.

гр. Пловдив

доц. д-р Елена Порязова-Маркова, дм

20.06.2019г.

