

## РЕЦЕНЗИЈА

**НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ЕВАЛУАЦИЈА НА СТЕПЕНОТ НА РЕЛЕВАНТНОСТ НА ТУМОРСКИТЕ БИОМАРКЕРИ КАКО СКРИНИНГ ИНДИКАТОРИ ЗА РАНО ОТКРИВАЊЕ НА КАРЦИНОМОТ НА ПРОСТАТИЧНАТА ЖЛЕЗДА“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП**

Со Одлука број 0206-756/9 од 24.10.2025 година, донесена на 106. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторска дисертација со наслов „Евалуација на степенот на релевантност на туморските биомаркери како скрининг индикатори за рано откривање на карциномот на простатичната жлезда“, пријавена и изработена од д-р Игор Минев, студент на трет циклус студии на студиската програма Базични и клинички истражувања во медицината, во следниов состав:

- проф. д-р Оливер Станков – претседател;
- проф. д-р Јован Ивчев – член (ментор);
- проф. д-р Катерина Тошеска-Трајковска – член (екстерен ментор);
- проф. д-р Сотир Ставридис – член;
- проф. д-р Јасмин Циривири – член.

Комисијата во наведениот состав детално го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

## ИЗВЕШТАЈ

**Анализа на трудот**

Докторската дисертација со горенаведениот наслов претставува оригинален научноистражувачки труд, пријавен и изработен од д-р Игор Минев – докторанд на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип. Дисертацијата е напишана на 183 страници, формат А4, со вкупно 15 табели, 18 слики и околу 155 литературни цитати. Содржи листа на објавени научни трудови во релевантни списанија и учества на научни собири поврзани со темата (што укажува на исполнување на условите за пријавување на одбраната).

Дисертацијата започнува со кратка содржина (апстракт) на македонски јазик и на англиски јазик. Потоа следи содржина (преглед на поглавја) која опфаќа вкупно 12 поглавја, организирани по следниов редослед: *Вовед*, неколку поглавја посветени на проширен *преглед на литературата* (теоретска основа) за проблематиката, излагање на *целите на истражувањето*, опис на *материјалот и методите* (интегриран во рамките на експерименталните поглавја), *резултати* од сопственото истражување (преку две посебни студии), *дискусија*, *генерален заклучок* и поглавје *Користена литература*.

Во трудот, докторандот д-р Игор Минев користи соодветна стручна терминологија и јасен академски стил на изразување, обезбедувајќи кохерентност и следливост на сите делови. Трудот е конципиран логично, со јасно и видно образложение на спроведеното истражување, што овозможува читателот лесно да ги следи целите, методологијата, резултатите и заклучоците на дисертацијата.

Основната поставеност на истражувањето кандидатот ја темели на современите литературни податоци и претходни истражувања за сите аспекти на рано откривање и прогноза на агресивните форми на карцином на простатата. Посебен акцент е ставен на можностите за подобрување на точноста на дијагнозата и процената на ризикот од агресивен тек на болеста преку употреба на нови биомаркери и напредни дијагностички техники.

Во *воведниот* дел, кандидатот дава основни податоци за карциномот на простатата (CaP) – истакнувајќи дека CaP е еден од најчестите малигни тумори кај машката популација и втора водечка причина за морталитет во светот. Накратко се објаснува потребата од прецизно предвидување на агресивноста на туморот заради донесување соодветни терапевтски одлуки. Преку овој вовед, читателот се запознава со проблемот на раната детекција на клинички значајниот карцином на простатата и се нагласува значењето на новите дијагностички алатки (биомаркери, напредни слики со магнетна резонанца) за подобрување на исходот кај пациентите.

Поглавјата 2 - 9 претставуваат сеопфатен *преглед на литературата*, систематски распоредени во тематски целини кои ја опфаќаат теоретската заднина на трудот. Кандидатот презентира детални и актуелни информации поделени во повеќе глави и поттеми, како што следи:

- *Поглавје 2: Простатична жлезда – анатомија, хистологија, физиологија и клиничка релевантност.* Во овој дел е опишана нормалната градба и функција на простатата, вклучувајќи ги анатомските делови, хистолошката структура (ацинуси, жлезден и стромален состав) и физиологијата на простатичната жлезда. Исто така се разгледуваат честите заболувања на простатата (како бенигна хиперплазија, простатитис) и нивната патофизиолошка основа, со цел да се истакне клиничката релевантност на промените во простатата.

- *Поглавје 3: Карцином на простата.* Овој дел е посветен на основите на карциномот на простатата, поделени во повеќе поттеми. Опфатени се *епидемиологијата* (распространетост, инциденца и смртност од CaP глобално и локално), *етиологијата и ризик факторите* (генетски предиспозиции, влијание на возраста, етникумот, хормоналниот статус и животните навики врз ризикот за CaP), *патофизиологијата* на настанување и прогресија на туморот, вклучувајќи ги механизмите на туморски раст, инвазија и *метастази*, како и улогата на андрогените рецептори и други молекуларни патеки. Понатаму, се разгледуваат *клиничката слика и дијагноза* на CaP – традиционалните методи за *скрининг* (Дигитален ректален преглед – DRE, простата-специфичен антиген – PSA) и нивните ограничувања, како и современите дијагностички стратегии. Кандидатот дава осврт и на *стратегии за превенција* (вклучувајќи хемопревенција, промени во стилот на живот) и ги резимира *најновите истражувања и напредок* во разбирањето на CaP, поставувајќи ја рамката за потребата од нови биомаркери и техники.

- *Поглавје 4: Биомаркери за предвидување на агресивноста на карциномот на простата – сеопфатен преглед.* Во ова поглавје кандидатот дава длабински приказ на голем број биомаркери кои се истражуваат во светски рамки за процена на агресивноста и прогностичките аспекти на CaP. Потпоглавјата опфаќаат: *конвенционални клинички биомаркери* (вклучувајќи го тоталниот PSA, процентот на слободен PSA, деривати како [-2]proPSA и сл.), *молекуларни и генетски биомаркери* (како генетски фuzioni TMPRSS2-ERG, туморски

супресорни гени PTEN, Ki-67 индекс, присуство на андрогени рецепторни варијанти како AR-V7, геномски класификатори – Oncotype DX, Decipher, Prolaris итн.), *нови биомаркери и неодамнешни напредоци* (на пр. течна биопсија – циркулирачка туморска ДНК, екзозоми и сл.), како и *клиничка важност и примена* на овие биомаркери, нивната *предвидувачка точност и споредбена ефикасност*. Кандидатот ги истакнува придобивките, но и ограничувањата на секој биомаркер, нагласувајќи дека и покрај значителниот напредок, сè уште нема единечен биомаркер кој самостојно е доволно чувствителен и специфичен за прецизна прогноза – што го оправдува комбинираниот пристап.

- *Поглавје 5: Процена на агресивноста на CaP со индексот на здравјето на простатата (PHI)*. Во ова поглавје е посветено посебно внимание на Prostate Health Index (PHI), нов биохемиски индекс кој комбинира три параметри (тотален PSA, слободен PSA и [-2]proPSA). Кандидатот дава *преглед на PHI* (концепт и формула), објаснува како се врши *интерпретација на PHI* резултатите и нивните категории, дискутира за *клиничкото значење на PHI* во детекција и прогноза на CaP, сумира *клучни студии и клинички испитувања* кои го оценувале PHI (неговиот придонес во подобрување на специфичноста на дијагнозата, особено кај пациенти со PSA во сивата зона 4–10 ng/mL) и ги наведува *ограничувањата и предизвиците* поврзани со примената на PHI (на пр. преклопување на вредности кај некои пациенти, потреба од стандардизација на прагови). Исто така се посочени *идни насоки и истражувања* за унапредување на PHI и слични комбинирани индекси.

- *Поглавје 6: Улогата на мултипараметарската магнетна резонанца (mpMRI) во дијагноза и оценка на агресивноста на карциномот на простатата*. Овде кандидатот детално ја обработува современата слика со магнетна резонанца на простатата. Објаснето е што претставува mpMRI и зошто е револуционерна алатка во раното откривање на клинички значајниот CaP. Разгледани се *PI-RADS стандардите* (Prostate Imaging Reporting and Data System) за оценка на лезиите на простатата на MRI и нивната *дијагностичка точност* и специфичност. Објаснето е како mpMRI се користи за *навигација на биопсијата* (таргетиран биопсии водени со MRI – фузија на MRI со ултразвук), улогата на mpMRI во *стадирањето и стратификацијата на ризикот* кај CaP (идентификација на екстракапсуларна екстензија, суспектни лимфни јазли и сл.), како и *интеграција со PSMA PET* снимање за подобра детекција на метастази. Клучни студии и актуелни упатства се цитирани, покажувајќи дека mpMRI значајно ја подобрува детекцијата на агресивните тумори споредено со традиционалните методи и овозможува повеќе персонализиран пристап.

- *Поглавје 7: MRI спектроскопија во предвидување на агресивноста на карциномот на простатата*. Во овој дел кандидатот опишува уште една современа техника – *протонската магнетна резонантна спектроскопија (MRS)* – и нејзината додадена вредност во процената на туморите. Даден е *преглед на MRI спектроскопијата* и нејзината физичка основа (детекција на метаболити, однос на холин и цитрат како биомаркери на туморска активност), заедно со *клиничките примени во дијагноза на CaP*. Презентирани се *најновите истражувачки наоди* кои покажуваат дека додавањето на 3D MRSI на mpMRI ја зголемува точноста во локализација и одредување на обемот на агресивните тумори. Направена е *споредба со други дијагностички методи* – се истакнува дека MRS е комплементарна на MRI и дека комбинирањето на анатомските со

метаболичките информации дава покомплетна слика за туморот. Истакнати се и *ограничувањата и предизвиците* на MRS кај CaP (на пр. потребата од специјализирана опрема, експертиза за интерпретација на спектрите, релативно помала достапност), како и *идните перспективи и можности за надградба* на оваа метода.

- *Поглавје 8: Комбинирани мултимодални пристапи и значајни студии.* Кандидатот овде ги обединува претходно разгледаните аспекти. Се дискутира за *комбинирањето на различните биомаркери и дијагностички модалитети* (на пример, користење на PHI заедно со mpMRI/MRS) со цел да се постигне подобра прецизност во дијагнозата. Прикажани се *клучни студии* кои анализираат мултимодални пристапи, се разгледува како *прехируришките* (биопсиски) наоди наспроти *постхируришките* (радикална простатектомија) можат да се разликуваат, и се наведуваат тековни *клинички испитувања* и идни истражувања кои се во тек за нови биомаркери или комбинации. Овој дел создава мост меѓу теоретската основа и конкретните истражувања на кандидатот, нагласувајќи ја потребата од интеграција на информациите од различни извори за подобро управување со болеста.

- *Поглавје 9: Патохистолошка анализа во предвидување на агресивноста на карциномот на простатата.* Ова поглавје се фокусира на улогата на класичната патохистологија во процената на CaP и како таа се споредува со новите методи. Овде кандидатот дава *преглед на патохистолошката анализа* на простатата – од биопсија до хируршки препарат – и нејзината значајност за одредување на прогнозата. Детално е објаснет *Глисоновиот систем за градација* на аденокарциномот на простатата, со шематски прикази на Глисоновите обрасци 1–5 и дефинирање на Глисонов скор и Grade Groups. Разгледани се и *имунохистохемиските (ИНС) маркери* кои понекогаш се применуваат (на пр. Ki-67, p53 и сл.) и *молекуларните и генетски маркери* во патологијата (пример, детекција на ERG фузија или други генетски промени во биопсиски материјал). Сумирани се *најновите истражувачки наоди* во полето на патологија на CaP, кои покажуваат дека иако новите молекуларни методи се корисни класичната хистопатологија (особено Глисон оценката, присуството на перинеурална инвазија – PNI, лимфно-васкуларна инвазија – LVI и статусот на хируршките рабови) останува златен стандард за проценка на агресивноста. Кандидатот прави *споредба на ефикасноста на хистопатологијата наспроти новите методи*, истакнувајќи дека хистопатологијата и натаму е неопходна и незаменлива, но нејзината информативност може да се зголеми кога се комбинира со современи биомаркери. Исто така, се дискутира за *ограничувањата и предизвиците* во патохистолошката процена (пример, хетерогеност на туморот која може да доведе до потценување или преценување на агресивноста врз база на мал биопсиски примерок).

По обемниот преглед на литературата, дисертацијата преминува на сопствени истражувачки наоди. *Целите на трудот* се прецизно дефинирани и преку нив јасно се претставени тезите што кандидатот ги проверува во истражувањето. Основната цел на ова истражување е да се утврди степенот на релевантност и комплементарност на одредени туморски биомаркери и дијагностички методи како скрининг индикатори за рано откривање и прогноза на карциномот на простатата. Тоа опфаќа проценка на нивната способност да ја предвидат агресивноста на туморот и нивниот потенцијал да го подобрат

клиничкото одлучување. Во рамките на основната цел се поставени следниве конкретни цели:

- *Да се испита улогата на индексот на здравјето на простатата (PHI) кај пациенти со гранични PSA-вредности (таканаречена „сива зона“ 4–10 ng/mL) во раната детекција на карцином на простатата, односно дали PHI може значајно да ја подобри специфичноста на скринингот во споредба со класичниот PSA.*

- *Да се оцени придонесот на мултипараметарската MRI со MR спектроскопија во раното откривање и карактеризација на туморите кај истата група пациенти, односно дали додатните информации од MRI/MRS (PI-RADS скор, метаболички профил) го подобруваат откривањето на клинички значајните тумори и помагаат во одлуката за понатамошен третман.*

- *Дасеспоредат преоперативните и постоперативните патохистолошки наоди кај пациенти со CaP (биопсија на простатата наспроти радикална простатектомија) за да се утврди присуството на разлики во Глисоновата оценка и другите прогностички параметри (PNI, LVI, хируршки рабови), со цел да се согледа колку често и во кој правец доаѓа до „надградба“ или „деградирање“ на стадиумот и градусот на туморот по финалната хируршка интервенција.*

- *Дасеутврди прогностичката вредност на класичните патохистолошки параметри во однос на клинички значајните исходи – особено дали присуството на PNI, LVI или позитивни хируршки маргини се поврзува со пократок период до биохемиски рецидив и полоша прогноза, и како тие информации (кои не се достапни пред операцијата) можат да влијаат на понатамошното лекување.*

- *Да се предложи оптимизиран алгоритам за рано откривање и процена на ризик кај CaP врз основа на резултатите од истражувањето – односно комбинација на биомаркери (како PHI) и напредни слики (mpMRI/MRS) која би имала најголема сензитивност и специфичност за детекција на агресивен карцином, и која би ги минимизирала непотребните инвазивни процедури кај пациенти со индолентни тумори.*

Реализацијата на предвидените цели од страна на кандидатот е јасно презентирана и објаснета, со дефинирање на дизајнот на студиите и експерименталниот дел прикажан низ поглавјата за *Материјали и методи* и *Резултати*. Кандидатот д-р Минев детално го образложил дизајнот на две *одделни студии* кои ги спровел во рамките на докторската дисертација:

- *Студија бр. 1: „PHI и MR спектроскопија како водичи за рана дијагноза и третман на Ca на простата кај пациенти во сива зона на PSA“. Оваа студија опфаќа група пациенти (испитувана група – ИГ) со умерено зголемени PSA вредности (помеѓу 4 и 10 ng/mL) кај кои, покрај стандардните испитувања, биле применети PHI-тестирање и mpMRI со MR спектроскопија пред одлуката за биопсија. Контролната група (КГ) во студијата ја сочинуваат пациенти со слични PSA вредности кај кои е следен вообичаениот дијагностички алгоритам (базиран на DRE, тотален и слободен PSA) за индицирање на биопсија. Прецизно се дефинирани критериумите за вклучување во истражувањето: мажи со суспектен CaP (PSA во граници 4–10 ng/mL) без претходна дијагноза, од приближно ист возрасен распон, и за контрола можеби и некои здрави или со докажано бенигна состојба. Кандидатот истакнува дека кај испитуваната група одлуката за биопсија не зависела од резултатот на дигиталниот преглед,*

туку главно од резултатите на PHI и наодите од mpMRI/MRS. Студијата е спроведена во соодветна здравствена установа (Градската општа болница „8-ми Септември“ – Скопје, каде што кандидатот е професионално ангажиран) во текот на определен временски период, при што за сите пациенти се собрани податоци за демографија, вредности на PSA, резултати од PHI, наоди од mpMRI/MRS (PI-RADS скор), а потоа и резултатите од простатичната биопсија. За контролната група се евидентирани истите параметри, при што оние со негативна биопсија се сметаат за „контроли“ во однос на присуство на CaP.

- *Студија бр. 2: „Компаративна анализа на патохистолошките наоди од биопсија на простатата и радикална простатектомија: разлики, значење и прогностички импликации“.* Оваа студија е спроведена како ретроспективна анализа кај пациенти со докажан карцином на простатата кои биле подложени на радикална простатектомија. Од клиничката база на податоци се издвоени случаи каде што постојат целосни податоци од иницијалната биопсија (Глисон скор, број позитивни биопсиски цилиндри, присуство/отсуство на PNI) и од конечниот хируршки препарат (финален Глисон скор и стадиум, присуство на PNI, LVI, состојба на хируршки рабови итн.). Целта е да се утврдат *разликите помеѓу биопсискиот наод и хируршкиот наод* во однос на градацијата и стадиумот на туморот, како и да се испита *прогностичката значајност* на одредени карактеристики. Кандидатот дефинира дека клучни параметри за споредба се: промена на Глисон (дали постои „upgrading“ или „downgrading“ по операцијата), процентуалната застапеност на туморот во простатата, појавата на PNI во биопсија наспроти хируршки препарат, појавата на лимфно-васкуларна инвазија и позитивни ресекциони маргини (што природно можат да се евидентираат само по простатектомијата). Собраните податоци се обработени статистички за да се квантитизира фреквенцијата на промени (пример, колкав процент од случаите имаат повисок Глисон постоперативно) и дали одредени биопсиски фактори (на пр. присуство на PNI во биопсија) се статистички поврзани со понеповолен финален исход.

Кандидатот д-р Минев го опишал текот на истражувањата и применетата методологија детално и систематски во поглавјата за материјали и методи на двете студии. Особено се обрнува внимание на статистичката анализа на добиените податоци. За статистичка обработка е користен соодветен софтвер (SPSS), а изборот на тестови е направен согласно природата на податоците: за споредба на континуирани променливи меѓу групите е применет *Ман-Витни U тест* (бидејќи PSA не следи нормална дистрибуција), за споредба на пропорции кај категоријални податоци – *хи-квадрат тест* или Фишеров тест, за корелации меѓу рангирани вредности – *Спирманов корелациски коефициент*, а нивото на значајност е дефинирано на  $p < 0.05$ . Дополнително, кандидатот пресметал *дијагностички перформанси* (чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност) на новите тестови (PHI и mpMRI/MRS) во однос на „gold standard“ (хистопатолошкиот наод од биопсијата), што е особено важно за оценување на нивната употребливост како скрининг алатки. Применетата методологија и статистички пристап се соодветни за остварување на поставените цели, обезбедуваат валидни резултати и даваат јасна основа за понатамошна дискусија и извлекување заклучоци.

Во поглавјето *Резултати*, кандидатот д-р Игор Минев на систематичен начин ги претставува добиените резултати од сопственото истражување,

следејќи ги однапред поставените цели. Резултатите се прегледно прикажани табеларно и графички, што го олеснува согледувањето и споредбата на податоците. Презентацијата на резултатите е организирана согласно со двете спроведени студии:

- *Резултати од Студија бр.1:* Во првиот дел од резултатите, кандидатот ги прикажува споредбено податоците за испитуваната (интервенциона) и контролната група. Опфатени се параметрите: просечна возраст на пациентите (како демографски податок, каде што не е најдена статистички значајна разлика меѓу групите, што значи дека двете групи се со споредливи возрасни профили), дистрибуцијата на PSA-вредностите во двете групи (потврдувајќи дека најголемиот дел од пациентите и во ИГ и во КГ имаат PSA во интервалот 4–10 ng/mL, што е очекувано бидејќи селекцијата е направена токму за таа „сива“ зона), како и процентот на абнормални наоди при DRE во контролната група. Резултатите покажуваат дека *сите испитувани параметри* (на пр. PHI-скор, PI-RADS скор, процент на позитивни биопсии) имаат статистички значајни разлики помеѓу двете групи. Конкретно, *стапката на детекција на CaP* кај испитуваната група (каде што беше применет PHI + MRI) е повисока во однос на контролната група, што е во корелација со податоците од литературата и потврдува дека воведувањето на овие новидиагностички модалитети резултира со подобро откривање на клинички значајните карциноми. Така, кандидатот демонстрира дека PHI има значително повисока специфичност од само PSA (при слична чувствителност), а mpMRI/MRS додадено на PHI овозможува да се идентификуваат сомнителни лезии кои би останале незабележани со стандардните методи. Овие разлики се прикажани статистички и визуелно – на пример, графички е илустрирано дека дистрибуцијата на PI-RADS скор во испитуваната група покажува присуство на лезии со висок ризик (скор 4 и 5), додека кај контролите такви информации воопшто не се достапни без MRI. Слично, прикажани се PHI-вредностите: во испитуваната група PHI бил значително повисок кај пациентите со позитивна биопсија споредено со оние без канцер, што укажува на потенцијалот на PHI за разликување на малигна од бенигна состојба. Наодите од биопсијата се резимирани – процентот на пациенти со потврден карцином е значајно поголем во ИГ, што имплицира дека стратегијата PHI+MRI подобро ги селектира пациентите кај кои навистина постои тумор. Овие резултати, генерално, ја потврдуваат хипотезата дека примената на PHI и mpMRI/MRS кај пациенти со умерено покачен PSA може да го подобри раното откривање на CaP и истовремено да спречи непотребни биопсии кај лица без тумор (за кои во КГ биопсиите би биле негативни).

- *Резултати од Студија бр.2:* Во овој дел од резултатите, кандидатот ги презентира наодите од споредбата на биопсиските и хируршките патохистолошки резултати. Преку соодветни табели, прикажано е распределувањето на пациентите според *Глисоновите категории пред и по операцијата*. Јасно се гледа трендот на „*upgrading*“: значителен дел од пациентите кои на биопсија биле класифицирани со понизок Глисон (на пр. 3+3=6 или 3+4=7) постоперативно добиле повисока оценка (на пр. откриени се примери со Глисон 4+3=7 или 4+4=8), со што *конечниот Глисон скор е повисок во споредба со почетниот кај одреден процент случаи*. Ова е квантитативно изразено – пример, кандидатот наведува дека по радикалната простатектомија процентот на пациенти со Глисон 7 се зголемил во однос на биопсискиот

наод, а појавиле се и случаи со Глисон 8–9 кои претходно не биле детектирани на биопсија. Овие податоци целосно се совпаѓаат со објавените податоци во литературата, каде што се опишува дека до една третина од пациентите доживуваат „надградба“ на Глисоновиот скор од биопсија до простатектомија.

Исто така, од *компаративните табели* кандидатот истакнува неколку клучни разлики: присуството на *перинеурална инвазија (PNI)* било многу почесто во конечниот хируршки препарат отколку во биопсиските примероци (што е очекувано, бидејќи биопсијата зема многу мал дел од туморот), додека *лимфно-васкуларната инвазија (LVI)* и *статусот на хируршките рабови* се информации кои природно можат да се оценат дури по отстранувањето на целиот орган. Во овој контекст, кандидатот потенцира дека значителен процент пациенти имале позитивни хируршки рабови, што укажува на локално напредната болест кај нив и дека присуството на LVI, иако не може да се знае претходно, е важен прогностички фактор поврзан со поголем ризик од метастази. Овие наоди ја нагласуваат *важноста на радикалниот хируршки третман и детален патохистолошки преглед* за целосна процена на распространетоста и агресивноста на туморот. Кандидатот ги анализира и *прогностичките импликации*: на пример, забележано е дека пациенти со PNI во биопсијата имале тенденција кон повисок стадиум постоперативно (иако не во секој случај), но генерално PNI и LVI постоперативно се поврзуваат со пократок период до биохемиска прогресија (што е во склад со литературата). Сите добиени резултати се прикажани табеларно и графички согласно применетата статистичка алатка и се протолкувани соодветно во текстот.

Ова јасно покажува дека применетата методологија и во двете студии одговара на поставените цели и води до *невдвосмислени заклучоци*. Добиените резултати директно ги потврдуваат работните хипотези на кандидатот: (1) дека комбинацијата на PNI и mpMRI/MRS значајно ја подобрува детекцијата на агресивен CaP во однос на стандардните методи и (2) дека постои јаз меѓу биопсиските и хируршките наоди кој мора да се има предвид при планирање на третманот (односно биопсијата честопати го *потценува* вистинскиот степен на малигнитет). Овие наоди се значајни и можат да послужат како показател за понатамошно користење на слична методологија, односно воведување на PNI и mpMRI како стандарден дел од алгоритмот за пациенти со сомнение на CaP во рана фаза, како и внимателно разгледување на опцијата за рана хируршка интервенција кај пациенти со среден ризик, со оглед на можноста за недетектирана покомплицирана болест.

Во поглавјето *Дискусија* што следува, докторандот д-р Игор Минев на еден разбирлив, детален и стручно аргументиран начин ги толкува добиените резултати. Темелно е објаснета значајноста на одделните вредности и исходи од двете спроведени студии. Кандидатот врши споредба на своите наоди со оние од релевантната литература, при што истовремено ја потврдува исправноста на применетата методологија и ја става својата работа во контекст на глобалните научни сознанија. На пример, кандидатот дискутира дека откриената поголема специфичност на PNI во однос на тоталниот PSA се совпаѓа со наодите од големи мултицентрични студии и наведува конкретни референци, каде што слични вредности на PNI го намалиле бројот на непотребни биопсии. Исто така, го анализира значењето на позитивните PI-RADS 4-5 лезии кај пациенти со негативна биопсија, истакнувајќи дека

ниеден метод не е совршен, но комбинирањето на информациите ја зголемува веројатноста за точна дијагноза.

Во однос на втората студија, кандидатот ги разгледува можните причини за разликите меѓу биопсијата и хируршкиот примерок – на пример, ја објаснува *туморската хетерогеност* (фактот дека биопсијата зема мал дел и може да го промаши најагресивниот дел од туморот), како и влијанието на *искусноста на патологот и бројот на биопсиски цилиндри* врз точноста на биопсиската Глисонова оценка. Тој прави споредба со објавените податоци (наведува дека пронајдениот процент на „upgrading“ во неговата серија е сличен со оној во студиите на Learman и сор. 2024, каде што ~33% од пациентите имале повисок Глисон постоперативно). Притоа, кандидатот извлекува значајни поенти за клиничката пракса: сугерира дека пациентите во „сива зона“ на PSA треба да се проценуваат мултидисциплинарно (комбинација на биомаркери и сликање) за да се минимизираат пропустите и дека кај пациенти со докажан CaP, особено ако постојат фактори на ризик (повисок Глисон на биопсија, PNI, висок PHI, суспектен MRI), лекарите треба да бидат подготвени дека вистинскиот обем на болеста може да е поголем – што може да влијае на одлуката за понатамошно следење или агресивен третман. Со ова, дискусијата на кандидатот не само што ги сумира резултатите туку дава и *клиничка интерпретација* и препораки кои произлегуваат од истражувањето.

Во поглавјето *Заклучок* јасно се презентирани заклучоците што логички произлегуваат од добиените резултати и дискусијата, при што се дава одговор на поставените цели. Кандидатот сумира дека: (1) Воведувањето на комбиниран скрининг пристап со PHI тест и mpMRI/MRS значајно ја подобрува детекцијата на карциномот на простатата во споредба со класичниот пристап базиран само на PSA и DRE, особено за тумори кои се клинички значајни (Глисон  $\geq 7$ ); со тоа, овој пристап може да придонесе за рано откривање на заболувањето додека е уште во излечива фаза и да ги намали непотребните инвазивни процедури кај пациенти без малигнитет. (2) Класичните патохистолошки параметри (Глисон скор, PNI, LVI, статус на рабови) и натаму се клучни прогностички индикатори – меѓутоа, често дури по хируршката интервенција се добива целосна слика за нивното присуство, а иницијалната биопсија може да го потцени степенот на малигност. Оттука, (3) се препорачува внимателност при интерпретација на „поволни“ биопсиски наоди кај пациенти со фактори на ризик, како и проактивен пристап во лекувањето (радикална простатектомија или друга соодветна терапија) кај пациенти со интермедиерен ризик, бидејќи значаен дел од нив може да имаат посериозна болест отколку што сугерира биопсијата.

Исто така, се препорачува воведување на MRI fusion трансперинеална биопсија на простата која дава многу поточни резултати од сега употребуваната во нашата земја TRUS биопсија на простата. (4) Комбинирањето на современите биомаркери и слики со класичните дијагностички постапки треба да стане стандард, затоа што таквиот мултимодален пристап води кон подобро стратифицирање на ризикот, индивидуализација на терапијата и во крајна линија – подобри исходи за пациентите. Овие заклучоци се директно поврзани со целите на трудот и во целост ги исполнуваат истите. Од нив произлегува и практична препорака: да се *интегрираат PHI и mpMRI* како рутина за пациенти со сомнеж за CaP, заедно со класичните методи, со цел

порана и поточна дијагноза, а кај дијагностицираните пациенти да се спроведе *рано агресивно лекување* кога индикаторите покажуваат висока агресивност, но и да се избегне претерано лекување кај оние со нискоризични тумори.

Библиографските податоци – вкупно околу 155 референци – наведени од кандидатот во поглавјето *Користена литература* укажуваат на тоа дека темата на истражувањето е актуелна и обработена со внимание кон најновите научни сознанија. Литературата опфаќа релевантни современи извори (статии во врвни списанија, упатства од Европската и Американската асоцијација за урологија, студии до 2024/2025 година), што сведочи за тоа дека кандидатот се запознал со најновите трендови и откритија во областа на биомаркерите и дијагностиката на СаР. Ова додава тежина на трудот и покажува дека истражувањето се темели на цврста и модерна научна основа.

### Научен придонес

Докторската дисертација на кандидатот д-р Игор Минев, изработена под менторство на проф. д-р Јован Ивчев (вонреден професор на Факултетот за медицински науки, УГД-Штип) и проф. д-р Катерина Тошеска-Трајковска (редовен професор на Медицински факултет, УКИМ – Скопје), е напишана јасно и на високо научно и стручно ниво. Таа претставува *оригинален труд*, кој е самостојно и прецизно дефиниран, јасно структуриран и систематски разработен. Дисертацијата опфаќа оригинални научни истражувања и резултати во областа на урологијата (онкоурологијата) и дава значаен придонес кон проширување на знаењето во оваа област.

Изработката на овој труд е во целост во согласност со принципите на современо научно истражување. Врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научната обработка, дисертацијата *ги задоволува и исполнува условите* потребни за докторска дисертација. Научниот пристап во решавањето на проблемот е внимателно избран и методолошки е современ и соодветен. Кандидатот користи комбинација од клиничко-епидемиолошки методи, лабораториски тестирања и радиолошки техники, интегрирани со статистичка анализа – што е мултидисциплинарен пристап карактеристичен за врвни истражувања во медицината денес.

Проблематиката на рана детекција и прогноза на карциномот на простатата е од исклучително значење во современата урологија. СаР е болест со *хетероген клинички тек* – од индолентни тумори кои споро напредуваат до високоагресивни форми кои брзо метастазираат. Токму заради таа хетерогеност, оптимизацијата на скринингот и прогностичките алатки е приоритет во научните истражувања глобално. Во Република Северна Македонија, како и насекаде, *раното откривање на клинички значајниот карцином на простатата* претставува актуелен предизвик за уролозите и останатите специјалисти (онколози, радиолози, патолози). Ова истражување на д-р Минев е спроведено во локален контекст и ги адресира токму тие предизвици преку воведување нови дијагностички пристапи и споредување со исходите. Според податоците од релевантната литература, интеграцијата на биомаркери, како РН1 и слики како mpMRI е најсовремен правец во уролошката онкологија, а трудот на кандидатот ја следи и потврдува таа насока, додавајќи податоци кои се од значење и за нашата средина.

Со истражувањето на застапеноста на болеста и последиците од неа, како и со оцена на новите методи за дијагноза, се добиваат информации за *влијанието на различните фактори врз појавата и детекцијата на болеста* во нашата држава. Тоа овозможува да се предложи соодветен приод при дијагностицирањето, третманот и следењето на пациентите со CaP, како и планирање на потребните мерки за намалување на појавата на доцна откриени, агресивни случаи. Исто така, резултатите од трудот даваат научен придонес во сфаќањето на корелацијата помеѓу биомаркерите/сликовните наоди и патолошките карактеристики на туморот, што може да отвори нови прашања и хипотези за понатамошни истражувања (на пр., идни студии би можеле да се фокусираат на уште понови биомаркери или на оптимизација на праг-вредностите на РНІ специфично за наша популација). Крајната цел на ваквите истражувања, кон која придонесува и трудот на д-р Минеv, е *намалување на појавата на сериозни последици од карциномот на простатата* и подобрување на квалитетот на животот и преживувањето на заболените.

#### **Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот**

Кандидатот д-р Игор Минеv, пред поднесувањето на докторската дисертација на одбрана, има реализирано научни активности со кои ги исполнува законските услови пропишани за докторандите. Имено, резултатите од истражувањето се публикувани во релевантни научни списанија и презентирани на научни собири, со што кандидатот го демонстрирал јавниот карактер и верификација на својот труд.

Конкретно, кандидатот (како прв автор) ги има објавено следните трудови поврзани со темата на дисертацијата со презентација на дел од добиените резултати:

1. Minev I, Ivcev J, Izairi A, Markovski D, “PHI AND MR SPECTROSCOPY AS GUIDELINES TO EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CA PROSTATE IN PATIENTS IN THE GRAY ZONE OF PSA – OUR EXPERIENCES” *Medicus* 2024, Vol. 29 (2): 117-122 <https://www.medalb.com/revista/medicus-gusht-2024.pdf>

2. Minev I, Ivcev J, Markovski D, Izairi A, Stojkovski V “COMPARATIVE ANALYSIS OF PATHOHISTOLOGICAL RESULTS FROM PROSTATE BIOPSY SAMPLES AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS – OUR EXPERIENCES” *Medicus* 2025, Vol. 30 (1): 37-44 <https://www.medalb.com/revista/medicus-prill-2025.pdf>

3. Minev I, Ivcev J, B. Noveska-Petrovska, Izairi A, Markovski D. “DIFFERENCES AND SIGNIFICANCE OF PATHOHISTOLOGICAL FINDINGS FROM CORE BIOPSY AND RADICAL PROSTATECTOMY IN PROSTATE CANCER PATIENTS” *Medicus* 2025, Vol. 30 (2): 231-240 <https://www.medalb.com/revista/medicus-gusht-2025.pdf>

4. Minev I, Ivcev J, Noveska-Petrovska B, Markovski D, Izairi A “INTEGRATED PROGNOSTIC VALUE OF PSA, MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING, AND PATHOHISTOLOGICAL MARKERS IN PROSTATE CANCER” *Уронет*, 4/2025 : 5-12 <https://uroweb.bg/download/uronet-04-2025.pdf>

Со тоа, д-р Минеv го исполнил условот за имање на објавени трудови и активно учество во научната размена пред одбраната на докторската дисертација.

### ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана на докторската дисертација темелно ја разгледа дисертацијата со наслов „Евалуација на степенот на релевантност на туморските биомаркери како скрининг индикатори за рано откривање на карциномот на простатичната жлезда“, изработена од кандидатот д-р Игор Минев. По анализата, Комисијата едногласно констатира дека дисертацијата претставува *оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд*, во кој е систематски разработена актуелна проблематика од областа на урологијата, со оригинални научни истражувања и резултати.

Докторската дисертација, според својата содржина, обем и постигнатото ниво на квалитет на научната работа, целосно ги задоволува критериумите и условите пропишани за докторска дисертација. Трудот се одликува со научна и практична вредност, нуди нови сознанија со потенцијал за примена во клиничката пракса и претставува значаен придонес во соодветното научно поле.

Врз основа на гореизнесеното, Комисијата со особена чест му предлага на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки при УГД-Штип да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Евалуација на степенот на релевантност на туморските биомаркери како скрининг индикатори за рано откривање на карциномот на простатичната жлезда“ (на англиски *“Evaluation of the Degree of Relevance of Tumor Biomarkers as Screening Indicators for Early Detection of Prostate Carcinoma”*), изработена од д-р Игор Минев и да одобри истата да биде јавно одбранета.

### РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Оливер Станков – претседател, с.р.

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Проф. д-р Јован Ивчев – член (ментор), с.р.

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Проф. д-р Катерина Тошеска-Трајковска – член (екстерен ментор),

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Проф. д-р Сотир Ставридис – член, с.р.

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Проф. д-р Јасмин Циривири – член, с.р.

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип