

РЕЦЕНЗИЯ

от професор д-р Петър Иванов Генов, д.м.

Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,
Медицински университет - Варна

върху дисертационен труд на д-р Лиляна Николова Петкова, на тема:
”Експресия на Cyclin D1, BCL2, p53 и други меланоцитни маркери в малигнени меланоми на кожата и меланоцитни невуси - сравнителен анализ на имунохистохимичната експресия, морфологичен профили значимостта им за диагностиката и туморната прогресия“,

за присъждане на образователно-научно степен „ДОКТОР“, по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“.

С решение от заседание на Факултетния съвет при Факултет ”Медицина”, Медицински университет – Варна, (Протокол № 57/21.12.2021) и със заповед № Р-109-594/31.12.2021 на Ректора на Медицински университет - Варна съм избран за вътрешен член и председател на научното жури, а на основание протокол №1/07.01.2022 г. съм определен да изготвя рецензия

Приложено представям: Рецензия по дисертационния труд за присъждане на ОНС “Доктор” на **д-р Лиляна Петкова**, с научен ръководител проф. Богомила Гатева Маневска, д.м.н.

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт.

Професионално направление 7.1. Медицина.

Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”, за нуждите на Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет „Медицина“ на Медицински университет – Варна.

I. Данни за процедурата

Д-р Петкова е на основен трудов договор в Катедрата по Обща и клинична патология към Медицински университет – Варна и е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка на обучение за придобиване на научна и образователна степен „Доктор” по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология” със заповед на Ректора на МУ-Варна № **P-109-77/1.02.2019**.

Д-р Петкова работи върху тезиса, като използва материалите и базата на Клиниката по обща и клинична патология при УМБАЛ “Света Марина” – Варна и със съдействието на Докторантското училище при МУ-Варна. Представя протоколи за успешно положени изпити за докторантски минимум – по специалността и по английски език. Отчислена с право на защита на Катедрен съвет (протокол №386/16.12.2021 и Заповед P-109-594/31.12.2021 на Ректора на МУ-Варна.

Кандидатът е представил за участие в конкурса комплект материали на електронен носител, които са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на ПРАС МУ-Варна.

II. Биографични данни и кариерно развитие

Д-р Лиляна Петкова е родена на 23.09.1961 година. Завършва средно образование през 1979 година в Математическата гимназия в Добрич. През 1988 г. се дипломира в МУ – Варна, специалност „Медицина”. Започва

работа като лекар-ординатор и хонорирован асистент в Катедрата по „Обща и клинична патология“ към МУ – Варна, филиал Добрич. Придобива специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ в МУ – София (Свидетелство серия АС № 01342/1995) и по-късно – професионална квалификация „Цитопатология“ (Свидетелство серия Ц № 0027/2000). През 2014 г. започва работа в Клиниката по обща и клинична патология на УМБАЛ „Света Марина“ Варна и по-късно - след успешно представяне на конкурс, като асистент в Катедрата. През тези години участва в учебната работа – провежда практически занятия по всички преподавани дисциплини със студенти по медицина и дентална медицина и участва в диагностичния процес в болницата, като владее добре всички основни методи на биопсичната диагностика и проявява интерес към пигментните тумори, патологията на млечната жлеза, имунохистохимичните методики и цитологичните изследвания, за които притежава задълбочени познания и практически умения.

Д-р Петкова има повече от 32 години трудов стаж, като патолог; членува в Българското и Европейското дружество по патология, в Българския лекарски съюз и Съюза на учените в България.

III. Структура на дисертационния труд

Д-р Петкова е представила за рецензия дисертационен труд, написан на много добър български език на 148 стандартни страници, структуриран според стандартните изисквания и разпределен както следва: Съдържание и съкращения (6 стр.), Въведение (2 стр.), Литературен обзор (41 стр.), Цел и задачи (1 стр.), Материал и методи (8 стр.), Резултати (57 стр.), Обсъждане (14 стр.), Заключение (2 стр.) и Изводи и приноси (3 стр.). Онагледен е с 41

фигури и 30 таблици. Библиографията обхваща 126 литературни източника, 10 на кирилица и 116 на латиница.

Актуалност на темата

Малигненият меланом е един от най-злокачествените тумори в човешката патология. Агресивният му биологичен потенциал произтича от бързия темп на нарастване и метастазиране, както по лимфен, така и по кръвен път. Това прави прогнозата за пациентите изключително неблагоприятна. Заболяването е хетерогенно и лечението му се основава на обективни критерии, повечето от които се определят при биопсичното изследване. Специфичен проблем за малигнения меланом е наличието на меланоцитни лезии с доброкачествен ход, които са широко разпространени и съществуват дълго във времето, но част от тях притежават потенциал за малигнена трансформация. С оглед прецизната диагностика и определяне на биологичното поведение на тумора, все повече са научните изследвания, насочени към етиологията, патогенезата и разпространението на малигнения меланом, за откриването на надеждни прогностични и предиктивни фактори, както и за своевременното му разграничаване от бенигни прекурсори. Дисертационният труд третира точно тези проблеми в детайли и това го прави изключително актуален.

Литературен обзор

Литературният обзор е базиран върху 126 литературни източника, предимно от последните десетина години. Въвежда в темата последователно, очертава проблемите, като разглежда подробно епидемиологията, етиологията, рисковите фактори, генетиката и вече известните фактори за

появата, протичането и морфологичната диагностика на меланоцитните тумори. Подробно е представена хистологичната класификация на пигментни неоплазии - бенигнени и малигнени, както и съвременните методи за диагностиката им. Прави впечатление, че д-р Петкова умело е анализирала и обобщила литературната информация, така че да се открият неясните или противоречиви данни и съответно да определи целта и да формулира задачите на проучването. Проявява и личното отношение на докторанта към проблема, особено в тези сфери, където има собствени резултати.

Цел и задачи на дисертационния труд

Целта е ясно формулирана: върху добре подбрани, морфологично диагностицирани биопсични случаи на доброкачествени и злокачествени пигментни тумори, да се анализира имунохистохимичната експресия на съвкупност от утвърдени и обещаващи меланоцитни маркери, за да се предложат критерии в помощ на морфологичната диагноза, особено за отдиференциране на граничните лезии от малигнения меланом, както и за възможното предвиждане на биологичното поведение при тези тумори и определяне на подходяща терапия. За постигане на тази цел са формулирани пет конкретни задачи.

Материал и методи на изследване

Изследването е проведено върху биопсични материали от общо 91 пациента с кожни пигментни лезии, включващи 57 доброкачествени меланоцитни невуси, 10 атипични невуса и 24 малигнени меланома. Микроскопската оценка на всяка лезия е извършена върху серийни топографски срези, включващи цялата площ и ръбовете по периферията и в дълбочина, според приетите стандарти за морфологична диагностика за на

пигментни лезии. Имунохистохимично е изследвана експресията S100, HMB 45, Ki 67, p53, BCL2 онкопротеин и Cyclin D1 и е оценена качествено и полуколичествено по интензитет и разпространение. Получените данни са обработени с разнообразни статистическите методи.

Резултати

Резултатите са представени по реда на поставените задачи. Най-напред всички случаи са разпределени в три диагностични групи според хистологичния им вид, съответно – доброкачествени невуси, атипични невуси и меланоми. След това са изследвани демографски показатели (пол и възраст) и топографската локализация. Малигнените меланоми са анализирани според дебелината по Breslow, нивото на инвазия по Clark, митотичната активност, наличието на улцерации, сателитоза и тумор инфилтриращи лимфоцити. Подробно е описан и единственият случай с регресия при меланомите. В рамките на трите групи е осъществено сравнение на резултатите от имунохистохимично изследваната експресия на Cyclin D1, BCL2, S100 protein, p53, HMB45 и Ki 67.

Експресията на Cyclin D1, p53 protein и HMB45 е отчетена по въведена от д-р Петкова единадесетмоделна схема, която включва комбинирана преценка на интензивността, характера и локализацията на реакцията. При отчитане на имунореактивността на HMB45, докторантът включва и нов критерий - градиент в експресията.

Сравнителното изследване на имунохистохимичните маркери за малигнен потенциал показва, че комбинацията Cyclin D1, p53 protein и HMB 45 е с най-висока статистическа достоверност. В този аспект са разгледани и други морфологични особености на пигментните лезии, като улцерации,

микросателити и тумор-инфилтриращи лимфоцити, за които не са установени значими закономерности.

Особено интересен и иновативен е подходът, който докторантът прилага, оценявайки градиента на експресия на НМВ 45. Резултатите показват високо ниво на асоциация между градиента в експресията на НМВ45 и доброкачествените невуси, тенденция за намаляне на градиента в експресията при атипичните невуси и липса на градиент при меланомите. Това е нов научен факт с голямо значение за диференциалната диагноза на трудните случаи.

Регресията при малигнен меланом е обект на специално внимание, въпреки че в извадката за тезиса е описан само един случай. Спонтанната регресия е рядко срещан феномен и това затруднява задълбочено проучване. Според данните от литературата корелацията на регресията с прогнозата е противоречива. Установяването на молекулните механизми при регресия би позволило определянето на таргети за терапевтичното ѝ индуциране.

Обсъждане

В обсъждането собствените резултати са анализирани подробно и са съпоставени с данните от литературата. Посочени са аргументи и нови научни факти, потвърждаващи постигането на целта, които са оформени като изводи. Докторантът скромно отбелязва приносите на тезиса, разделени на оригинални научно-приложни и потвърдителни.

Д-р Петкова е представила за рецензия автореферат (111 страници с таблици и цветни фигури), оформен според изискванията на нормативните документи. Макар и в съкратен вид, той отразява точно съдържанието и дава цялостна представа за дисертационния труд.

Д-р Петкова участва в конкурса с четири публикации в български научни списания, отпечатани в периода на докторантурата, всички стриктно по темата, в които тя е първи или единствен автор.

IV. Заключение

Представената документация и дисертационен труд отговарят на процедурните изисквания според нормативните документи на Медицински университет - Варна. Научната продукция на кандидата съответства на изискуемите критерии. Приемам справката за научни приноси без забележки. Оценявам високо професионалните качества на кандидата, както и възможността за кариерно развитие.

По тези причини ми е особено приятно да изпълня задълженията си като член на Научното жури и да гласувам позитивно на д-р Лиляна Николова Петкова да бъде присъдена образователна и научна степен „Доктор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“.

10.II.2022

Рецензент:



(проф. д-р Петър Генов, д.м.)