

СТАНОВИЩЕ

от

доц. д-р Елена Гълъбова Порязова-Маркова, д.м.
Катедра „Обща и клинична патология и съдебна медицина“
Медицински факултет, МУ-Пловдив

Определена за член на научното жури със Заповед № Р-109-594/31.12.2021г.
на Ректора на Медицински Университет-Варна и Протокол от ФС №1/07.01.2022г.
по процедура за придобиване на образователна и научна степен “доктор”
професионално направление: *медицина*, докторска програма
„Патологоанатомия и цитопатология“, шифър 03.01.03

Автор: д-р Лиляна Николова Петкова

Форма на докторантурата: *редовна докторантура*

Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“
МУ-Варна „Проф. д-р Параскев Стоянов“

Тема: “Експресия на *Cyclin D1*, *BCL2*, *p53* и други меланоцитни маркери в малигнени меланоми на кожата и меланоцитни невуси – сравнителен анализ на имунохистохимичната експресия, морфологичния профил и значимостта им за диагностиката и туморната прогресия“

Научен ръководител: Проф. д-р Богомила Г. Маневска, дмн

Кратки биографични данни и професионално развитие на докторанта

Д-р Лиляна Николова Петкова е родена на 23.09.1961г. Завършва Математическа гимназия в град Добрич през 1979г. Дипломира се като магистър по медицина в Медицински университет – гр. Варна през 1988г. Придобива специалност по обща и клинична патология през 1995г. Има общ трудов стаж по специалността над 30 години. Веднага след дипломирането си и към настоящия момент работи като патолог в УМБАЛ "Св.Марина" – гр. Варна. Работила е като лекар ординатор в МБАЛ-гр. Добрич и гр. Русе и като началник Отделение по Клинична патология в МБАЛ в Добрич. От 2014 е лекар ординатор в клиника по Обща и клинична патология на УМБАЛ "Св.Марина" Варна и от 2019 г. е асистент в МУ – Варна, Катедра "Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология" и редовен докторант. Д-р Петкова владее писмено и говоримо английски и руски език.

Оценка на личното участие на докторанта в дисертационния труд

Темата на дисертацията е актуална и не повтаря други проучвания във връзка с малигнения меланом у нас и в чужбина. Малигненият меланом (ММ) е злокачествен тумор, произхождащ от епидермалните меланоцити и е най-сериозният онкологичен проблем в дерматологията. Диагностиката на ММ е трудна и за опитния патолог. Правилният диагностичен подход изисква познаване и оценка на голям брой хистологични параметри и често допълнителен имунохистохимичен анализ, както за доказване произхода на тумора, така и за диференциране на малигнения меланом от имитиращите го гранични лезии. Изисква се дълъг опит и отлични морфологични познания в подобни случаи. Заболеваемостта и смъртността от малигнен меланом в световен мащаб и у нас се увеличават в последните десетилетия. Прогнозата остава неблагоприятна. Ранната диагноза, последвана от адекватна хирургична експизия, води до оздравяване в над 90% от нискорисковите меланоми. Навременната и точна диагноза корелира с успеха от лечението и преживяемостта на пациентите, като подобрява прогнозата.

Дисертацията е написана на ясен и точен български език в добър научен стил. Дисертационният труд съдържа 154 стандартни машинописни страници и е онагледен с 41 фигури и 30 таблици. Литературната справка включва общо 126 литературни източника, от които 10 на кирилица и 116 на латиница. Библиографията е структурирана според изискванията. Конструирването на дисертационния труд е в обичайната последователност (въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати от собственото проучване, обсъждане, изводи, приноси, библиография).

Подбрани са две групи биомаркери (имунохистохимични антитела): **меланоцитни** (S100 protein, Melanosome clone HMB45) и **немеланоцитни** (Cyclin D1, BCL2, p53 protein), които значително повишават възможността за по-сигурно потвърждаване на малигнения потенциал на пигментните кожни лезии и са значително по-точни предиктори на туморната прогресия. Сравнителният анализ на имунореактивността на такива биомаркери при бенигнените невуси, атипичните пигментни лезии и малигнения меланом подобрява диагностичните възможности на патолога и го предпазва от възможността за диагностични грешки. Тези биомаркери могат да бъдат използвани както за диагностика, така и за научни изследвания. Морфологичните особености в съчетание с експресията на **меланоцитни и немеланоцитни биомаркери** за всеки тип лезия - меланоми, бенигнени и атипични невуси, може да помогне за ранната диагностика и за последващата терапия.

Въведението е кратко, точно и насочва към целта на разработката и темата на дисертацията. Литературният обзор е добре структуриран и показва уменията на докторантката да борава с литературните източници. Представен е на 41 стандартни страници. Описва съвременните тенденции в англоезичната литература по отношение на класификацията и етиологията на пигментните кожни лезии. Представено е значението на рисковите фактори и генетичните мутации за прогресията на

малигнения меланом. Литературните източници са от последните 10 години, като са цитирани и автори от последните години. В 9 глави се разглеждат последователно епидемиологията, етиологията и патогенезата на пигментните кожни лезии. Описана е подробно съвременната класификация и хистологичната характеристика на бенигнените пигментни неоплазми и малигнения меланом, направена е кратка характеристика на основните хистологични подвидове малигнени пигментни кожни неоплазми, както и особеностите на атипичните пигментни невуси и методите за тяхната диагностика.

Целта е ясно и точно формулирана. Добре селектиран биопсичен масив от туморни и нетуморни кожни лезии се тестват с меланоцитни (S100 protein, Melanosome clone HMB45) и немеланоцитни (Cyclin D1, BCL2, p53 protein) биомаркери, с цел да се потърсят сигнификантни разлики и да се изработят критерии в помощ на морфологичната диагноза, особено за диференциране на граничните лезии от малигнен меланом с възможна предикция на биологичното поведение при тези тумори.

Задачите са правилно структурирани. Поставени са 5 задачи, първата от които е свързана с подбор на трите групи на изследвания материал – бенигнени, гранични лезии и малигнени меланоми. Следва задача за паралелно изследване на имунохистохимичната експресия на биомаркерите, с търсене на сигнификантни разлики в тази експресия, за да се изработи диагностичен алгоритъм, подпомагащ и осигуряващ морфологичната диагноза при диагностично трудните случаи, които могат да имитират малигнен меланом. След анализ на получените резултати да се търсят възможни прогностични белези за поведението на граничните лезии и малигнения меланом.

Използваният в проучването **материал** е достатъчен за получаване на статистически достоверни резултати. Изследвани са общо 91 пигментни неопластични лезии, включващи 57 (петдесет и седем) доброкачествени меланоцитни невуси, 10 (десет) атипични невуса и 24 (двадесет и четири) малигнени меланом. Целият материал за настоящото изследване е диагностициран в ДКЦ2 ЕООД Добрич, за 5-годишен период от време - от 2014 до 2019 година.

Методите на изследването са съвременни и дисертантката показва, че владее тяхното отчитане и описание на резултатите. Групите са обособени методологично правилно. Рутинните хистологични методи са представени кратко, точно и ясно. Акцентирано е върху морфологичното и имунохистохимичното изследване, които са подробно описани. Ясно са формулирани и обосновани критериите за оценка на имунохистохимичната експресия на всички използвани антитела. Описани са и използваните статистически методи на изследване.

Резултатите от изследванията, получени при изпълнение на задачите, са добре обяснени и коректно описани, придружени от добре структурирани таблици. Правилният избор на използваните статистически методи е предпоставка за достоверността на получените резултати. Всеки резултат е съпътстван от логично

научно обсъждане, което помага за по-лесното възприемане и осмисляне на цялостния материал.

Собствените резултати са изложени в 57 стандартни страници, добре онагледени с таблици, фигури, и графики, както и с микроскопски снимки с високо качество и на подходящи увеличения по реда на поставените задачи. В представеното обсъждане на резултатите е направен критичен обзор, който се основава на съпоставяне на литературните данни с резултатите от собственото проучване. Умело са използвани литературните източници с цел да се конкретизират данните от други проучвания съобразно нуждите за сравнение със собствените резултати.

След обобщаване на получените резултати и обсъждането са направени 12 **извода**, които обобщават критерии за точна диагностика и за прогнозиране на биологичното поведение на пигментните неоплазми на кожата. Формулираните изводи и приноси са в съответствие с поставените задачи и получените резултати. По отношение на **приносите**, те са разделени на оригинални научно-приложни приноси и потвърдителни. Най-голямо значение според мен има доказването на връзката на високата прогностична стойност на предложената тройна комбинация от маркери - Cyclin D1, p53 протеин експресия и HMB45 и малигнения потенциал при пигментните лезии. По-високият пролиферативен индекс при малигнените меланоми, отчетен с Ki 67, се свързва с по-агресивен растеж и метастазирание на тумора, макар в посочените резултати да показва по-ниски стойности в сравнение с други подобни проучвания на други колективи.

Във връзка с дисертационния труд д-р Лиляна Петкова има представени четири публикации, като във всички е първи автор.

Автореферат

Авторефератът отговаря на изискванията, написан е на 108 страници и включва всички основни части на дисертационния труд, а също и таблици, фигури и снимки. Съдържанието на автореферата дава подробна представа за цялостния дисертационен труд и отразява основните резултати и направените изводи и приносите.

Оценка на професионалните и лични качества на докторанта

Д-р Петкова е утвърден специалист по обща и клинична патология, винаги с ясна позиция, както по обсъждани диагностични казуси, така и по организационни въпроси на колегиумите, на които е присъствала.

От съвместната ни работа познавам д-р Петкова като възпитан и интелигентен колега, много добър диагностик, който непрекъснато се стреми да се усъвършенства както в диагностичната си дейност като патолог, така и в научно-изследователската дейност, въпреки голямата си натовареност.

Заклучение

Дисертационния труд, разработен от д-р **Лиляна 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, морфологичния профил и значимостта им за диагностиката и туморната прогресия“ съдържа достатъчно научно-приложни и приложни резултати, които са принос в биопсичната диагностика на пигментните кожни лезии и малигнения меланом. На основание на изложените факти считам, че представената дисертация съдържа всички научно-приложни и приложни резултати, които представляват принос и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в Република България.

Докторантката притежава необходимите теоретични познания по темата на дисертацията, като притежава професионални умения за провеждане на самостоятелно научно изследване. Дисертационният труд на д-р Петкова съдържа значими и оригинални резултати, които умело са изведени като изводи и приноси с оригинално-приложен и потвърдителен характер.

В заключение, убедено давам **положителна оценка** и препоръчвам на останалите членове на Научното жури да гласуват позитивно за присъждане на Образователната и научна степен „доктор“ на д-р Лиляна Петкова в Докторска програма по Патологоанатомия и цитопатология.

14.02.2022г.

Изготвил становището:



Доц. д-р Елена Порязова-Маркова, д.м.