

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р ЕКАТЕРИНА БОЯНОВА СОФТОВА-ЗЛАТАРОВА, дм,

специалист по патоанатомия и цитопатология

ОТНОСНО: защита на дисертационния труд на д-р Ина Георгиева Кобакова

по процедура за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“

НА ТЕМА: „КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ХИСТОТИПИЗАЦИЯ И КОРЕЛАЦИЯТА ИМ С НЯКОИ МОЛЕКУЛЯРНИ МАРКЕРИ ПРИ КОЖЕН МЕЛАНОМ“,

В област на висше образование: 7.Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7. 1. Медицина, Научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ шифър 03.01.03.

С решения от заседанията на ФС на Факултет „Медицина“ при МУ-Варна по протоколи № 40/09.10.2017 г. и № 41/30.10.2017 г. и със заповед № Р-109-385/09.11.2017г. на Ректора на МУ-Варна , съм избрана за външен член на Научното жури, а със заповед № Р-109-414/30.11.2017г. съм определена да представя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Ина Георгиева Кобакова, докторант в самостоятелна форма на обучение при МУ-Варна, по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“.

Становището е изготвено според изискванията на ЗРАСРБ и с Правилника за приложението му в Медицински Университет- Варна.

Данни по процедурата

От представените изискуеми и задължителни документи се вижда, че цялата процедура по зачисляване, полагане на изпит за докторантски минимум, отчисляване и насочване към публична защита отговаря на законовите разпоредби и правилника за РАС на МУ-Варна. Със заповед на Ректора на МУ -Варна проф. д-р Красимир Иванов № Р-109-168/17.05.2016год., д-р Ина Кобакова е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ на тема:“ Клинико-морфологични характеристики, хистотипизация и корелацията им с някои молекулярни маркери при кожен меланом“ , по научната специалност „Патоанатомия и цитопатология“ в Катедра по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“ при МУ-Варна. Представена е и заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-88/31.03.2017 год. за смяна на научния ръководител на д-р Ина Георгиева Кобакова. На 05.09.2017 год. дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология при МУ-Варна. Със заповед на Ректора на МУ-Варна № р-109-385/09.11.2017 год., и на основание чл.26 ал.3 и чл.30, ал.3 от ППЗРАСЗБ , чл.44, ал.2 от ПРАС на МУ-Варна, и Решение на ФС по протоколи № 40/09.10.2017 и № 41/30.10.2017 г на Факултет „Медицина“ във връзка с доклади № 102-1939/19.09.2017ги № 102-2287/25.10.2017г. от Ръководителя на Катедра по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, д-р Ина Георгиева Кобакова е отчислена с право на защита на дисертационния труд. Представеният комплект документи е в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и ПРАС в МУ-Варна.

Кратки биографични данни и кариерно развитие на докторантката.

Д-р Ина Георгиева Кобакова е родена на 22.04.1983 год. в гр. Варна. Завършва с отличен успех средното си образование през 2002 год в Първа езикова гимназия –Варна с преподаване на английски и немски език, който изучава и овладява отлично в допълнителен 5-годишен курс за приравняване към профил „немски език“. През 2002 год. е приета за студентка в МУ-Варна, където придобива магистърска степен по медицина през 2008 година.

След завършване на университетското си обучение, през периода 2008-2010 год. д-р Ина Кобакова работи като технически секретар в сферата на администрацията в СБАЛОЗ-Варна; от 2010-2011 год. работи като лекар в клинична лаборатория в СБАЛОЗ-Варна; през периода 2011-2012 год. е назначена в УМБАЛ „Св. Марина“ -Варна като лекар и хонорован асистент в Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология при МУ-Варна.

От 14.02.2012 год. , след спечелен конкурс, е избрана за редовен асистент в Катедрата по Обща и клинична патология, при МУ-Варна, където продължава да работи и досега.

През 2012 год. е зачислена като специализант по патологоанатомия и цитопатология в Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, а през 2016 год-като докторант за самостоятелна форма на обучение в същата Катедра.

Д-р Кобакова има близо пет години трудов стаж като асистент-преподавател по специалността „Обща и клинична патология“, като участва активно в преподаването на дисциплината на българските и чуждестранни студенти от II, III и IV курс, съотв. от специалностите „Медицина“, „Дентална медицина“ и „Фармация“, както и на студентите от специалностите „Медицински сестри“ и „Акушерки“, и на обучаващите се в Медицински колеж към МУ-Варна по специалностите медицински лаборанти и фармацевти.

Д-р Кобакова има завършени със сертификат шест курса, вкл. два от Европейското училище по патология през 2015год.и през 2017 год. Завършила е квалификационен курс „Педагогически основи на академичното преподаване“. Дисертантката има участие в 11 научни статии, четири от които са по темата на дисертацията ѝ. С научни доклади, постери и презентации д-р Кобакова е участвала в 12 национални и 3 конференции с международно участие.Професионалните ѝ и научни интереси са насочени предимно в областта на дерматопатологията, молекулярната биология и лицево-челюстната патология.

Д-р Кобакова владее на много добро ниво писмено и говоримо английски, немски и руски език и има изключително добра компютърна грамотност. Тя е артистична натура с музикални наклонности, завършила е музикални курсове с профил пиано и китара.

Д-р Кобакова е член на Европейското Дружество по патология; членува в БЛС, Българското научно дружество по патология и Съюз на учените в България- клон Варна.

Актуалност на темата

Темата на дисертационният труд е актуална, с научна и приложно-практическа значимост. Представената разработка е успешен опит за първи път в България да бъде извършено едно системно и задълбочено проучване, посветено на малигнения меланом-

един от най-злокачествените тумори на кожата, с неблагоприятна прогноза, нередко-причина за инвалидизация и възможен летален изход. Проблемите, свързани обаче с клиничните прояви, морфологичната диагностика, и лечението на меланомите са все още недостатъчно проучени, а литературните данни, касаещи корелацията между резултатите от ИХХ-изследванията, молекулярния статус на тумора и прогностично/ предиктивните параметри са противоречиви и недостатъчно изяснени. Съвременните методи за диагностика на меланома, въпреки непрекъснатото им доразвиване и усъвършенстване, в някои случаи не са достатъчно адекватни и показват недостатъци, което налага търсене на други, допълнителни възможности за по-добра предикция и прогнозиране в процеса на туморния растеж. Във връзка с това в морфологичната практика все по-често се търсят и прилагат нови маркери-предимно такива, използвани при тумори с различна от тази на меланома хистогенеза, които биха помогнали при изясняване на неговата биология.

Имайки предвид непрекъснатото нарастване честотата на заболяването в световен мащаб, все още недостатъчния брой комплексни клинично-морфологични проучвания, биологичната характеристика и най-вече хистологичното разнообразие на меланома, систематизирането на отделните компоненти и дефинирането на алгоритми в комплексния диагностично-терапевтичен подход биха могли да играят решаваща роля с оглед прецизиране на прогностичните и предиктивни туморни характеристики, налагащи комплексен индивидуален подход при лечението. Доказването на корелации и връзки между основните за заболяването клинично-морфологични и имунохистохимични показатели, както и алтернативния и икономически изгоден вариант за имунохистохимична оценка на молекулярния статус на тумора, биха допринесли за по-прецизното предвиждане на евентуална прогресия на меланома, с възможност за по-широка достъпност и прилагане на адекватна прицелна терапия при всеки отделен пациент.

В заключение трябва да се отбележи, че проблематиката и съдържанието на представения труд са широкообхватни и многоаспектни, изискващи професионална култура, компетентност и изследователски опит за разрешаването им - качества, които дисертантката безспорно притежава, и които ѝ позволяват да се справи с предизвикателствата на избраната тема.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Кобакова е правилно структуриран, написан на издържан научен стил и терминология, изграден е върху материал и методики с висока степен на достоверност, при спазване на изискуемите пропорции. Дисертацията е написана на 164 стр., и е богато илюстрирана с 49 цветни фигури и 36 таблици. Разпределението по раздели е както следва: титулна страница, съдържание и използвани съкращения-6 стр; въведение 2 стр; литературен обзор 47 стр; цел и задачи 1 стр; материал и методи 10 стр; резултати и обсъждане 62 стр; изводи и приноси 4 стр; библиография/32 стр/ /включва общо 240 заглавия, от които 7 на кирилица и 233 на латиница, като 72 от заглавията са публикувани през последните 5 години/30 %/, а 71 заглавия /29%/са публикувани през последните 10 години.

Към дисертационния труд има приложени 4 публикации, свързани с разработваната тема.

Оценка на литературния обзор

Представеният литературен обзор впечатлява с многостранността и задълбочеността при анализа на достъпната литература и показва отличната осведоменост на д-р Кобакова по разработената тема. Дисертантката е много добре запозната с постиженията в световната наука и практика, дава правилна оценка на нерешените въпроси по отн. на проблемите, касаещи класификацията, основните морфологични субтипове, диагностиката, имунохистохимията, молекулярната биология и др. на меланомите. Базирайки се на литературните данни, д-р Кобакова е разработила обзор, в който теоретичната обосновка на проучените налични литературни източници обхваща 29% от обема на целия труд. Структуриран е в 11 раздела, отнасящи се до: Социална епидемиология на кожния меланом; Етиология, патогенеза и рискови фактори за развитието му; класификация и основни клинично-морфологични субтипове на тумора; диагностични критерии при меланом; регресия, ангиогенеза и анти- VEGF-антитяло при меланом; имунохистохимия, молекулярна патология на меланом и анти- BRAF-антитяло. Обзорът завършва със заключение, изводите от което насочват към целта и задачите, които предстои да бъдат разработени в дисертационния труд. Обзорът представя авторката като отлично информиран и задълбочен изследовател. Литературните данни са е представени в достъпен и обобщен вид и показва умението на дисертантката не само да анализира литературните източници, но и да обърне внимание към съществуващите по някои пунктове спорни въпроси.

Цел и задачи

Целта на дисертационния труд „Да се проучат заболяемостта и смъртността от кожен меланом общо за България и конкретно за Варненска област, както и да се анализират и съпоставят клинични, хистологични, имунохистохимични и молекулярни характеристики на заболяването с оглед изясняване биологията на тумора и съставяне на примерен диагностичен алгоритъм“ е добре, точно и ясно формулирана, конкретна и адекватна на дисертационната тема. Тя и произтичащите от нея 9 задачи са логично продължение на литературния обзор.

Материал и методи на изследване

За целите на разработвания дисертационния труд е използван достатъчен по обем материал, необходим за статистическа обработка на данните и определяне на тяхната достоверност. Предметът, обектите и признаците на изследването са подбрани адекватно. В дисертацията обект на проучването са болни, разпределени в три групи, а именно: 1. Регистрирани за периода 1980-2013 год болни с меланом в България, на които е извършен ретроспективен анализ с оглед проследяване заболяемостта и смъртността от тумора за този период; 2. Проследяване на заболяемостта и смъртността сред регистрираните в базата данни на СБАЛОЗ-Варна през периода 2007-2016 год болни с меланом от Варненска област; 3. Изследване на материали от 50 пациента с кожен меланом, при 27 от които е бил извършен BRAF-мутационен тест в лабораторията по молекулярна биология при Клиниката по обща и клинична патология- УМБАЛ „Св.Марина“ –Варна; останалите 23 пациента, диагностицирани в периода 01.01.2016-01.22.2017 год. в СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков“-Варна, са без извършен мутационен тест, с отчетен първичен кожен меланом.

В разработката дисертантката е подбрала и включила голям набор от адекватни за целите на изследването методи- рутинни хистологични / с определяне на голям брой характеристики/, имунохистохимичните методи и метод за определяне молекулярния профил на туморите. При имунохистохимичното изследване са използвани 5 антитела / BRAF, CD117, CD3, HMB45 и VEGF/, като оцветяването е извършено по протокол FLEX за четири от антителата, и FLEX + linker за VEGF-Ат. Дадено е подробно описание на полуколичествените методи за оценка на експресията на посочените маркери, подкрепено от снимков и табличен материал. Молекулярното профилиране е извършено на ДНК, изолирана от парафиновите блокчета с материал от меланома.

Получените резултати са обработени чрез богат набор от статистически методи за анализ на данните- дескриптивни, непараметричен и параметричен анализ; извършени са мултифакторен регресионен анализ /за причинната обусловеност на явленията/ и t-test анализ, които са съвременни, и напълно отговарят на поставените цел и задачи.

Оценка на получените резултати и тяхното обсъждане

Резултатите от проведеното в дисертационния труд изследване са най-значителната част от труда и демонстрират задълбоченост и опит за максимална обективност на автора. Представени са в 8 раздела, като при описанието им е спазена последователността на поставените задачи, а интерпретацията им се осъществява паралелно с описанието. Анализът на резултатите е проведен на изключително добро методично ниво, което е позволило на д-р Кобакова да направи значими по своята същност изводи и заключения. В обсъждането им д-р Кобакова аргументирано излага съвременните научни познания по разглежданите въпроси, придружени от съответно тълкуване. Значителна част от получените резултати е представена в изключително прегледен и добре оформен табличен вид и фигури.

Ако трябва да се направи класация на получените резултати по степента на тяхната важност и възможност за приложение в практиката, бих ги обединила в няколко групи: 1. Резултати от приложението на имунохистохимичните изследвания с трите маркера- анти BRAF-антитяло; анти -CD117 Ат и анти- VEGF-Ат; 2. Възможността за взаимозаменяемост на молекулярното профилиране с IXX- изследване на BRAF V600E ; 3. Създадените два мултифакторни регресионни модела - с изследване на параметрите митози, улцерации, некрози и ТИЛ спрямо експресията на BRAF- антитяло, и - изследване на мултифакторния регресионен модел на параметрите субтип, пол и възраст спрямо експресията на същото антитяло. 4.Изработеният примерен алгоритъм, приложим в практиката, за диагностициране на кожния меланом.

От проведеното изследване особено внимание заслужава установената обратна корелация м/у експресията на CD117 и BRAF-Ат, като получените резултати позволяват с вероятност да се предположи, че анти- CD117антитяло експресията може да служи като предиктор за мутационния статус относно BRAF V600E мутация. Установяването на такава взаимовръзка, която не е проследена в достъпната литература, би била полезна и приложима в диагностичната рутинна практика, а това от своя страна предполага едно по-задълбочено проучване на BRAF-антитяло като прогностичен фактор при меланома.

От особена важност и с голям принос в разработването на дисертационния труд са създадените и изследвани за първи път у нас два мултифакторни регресионни модела със силна предиктивна стойност по отн. експресията на BRAF анти тяло. Трябва обаче да се има предвид, че приложимостта на моделите би била безспорно полезна в клиничната и патоанатомична практика само при многократното им доказване.

С присъщите за нея себекритичност и перфекционизъм д-р Кобакова прави уговорката, че в настоящото проучване са изследвани и обсъждани само част от недостатъчно изяснените проблеми, свързани с диагностиката на меланома. Данните от получените резултати би трябвало и могат да послужат като основа за едно бъдещо проучване върху голям брой болни, с оглед потвърждаване на откритите зависимости и търсене на нови такива.

Д-р Кобакова представя много добре резултатите от собствените проучвания, които са статистически достоверни, онагледяването им е на високо ниво, а обсъждането е изчерпателно, при направена съпоставка с данните от достъпната литература. Това е първото по рода си научно изследване у нас, посветено на меланома, с комплексна клинично-морфологична, ИХХ и молекулярна характеристика на тумора и с такъв голям обем от показатели и статистически методи при обработката на резултатите.

Изводи:

В резултат на проведеното изследване са формулирани 10 извода, които резюмират подробно представените резултати. Последните могат да бъдат използвани с оглед профилактиката и снижаване на общата заболяемост сред уязвимите възрастови групи.

Приноси:

Д-р Кобакова е формулирала общо 12 приноса на дисертационния труд, разпределени в три групи, а именно: 1. Оригинални- 5, като сред тях се открояват 2,3 и 4; 2. Потвърдителни приноси-4 и три приноса с научно-приложен характер. Основателен интерес буди и представлява принос в разработката представеният алгоритъм за диагностициране на кожния меланом, който може да бъде приложен в патологоанатомичната практика.

Д-р Кобакова е представила 4 научни публикации, свързани с темата на дисертационния труд, публикувани в наши списания. Публикационната активност- брой на публикациите, тяхното съдържание и стойност отговарят на изискванията за представяне на резултатите от научните изследвания.

Авторефератът е изготвен в съответствие с приетите научни изискванията. Той е написан на 46 страници, и достатъчно пълно, точно и адекватно представя дисертационния труд по отношение структурата на методологията, резултатите и изводите от разработката .

Лични впечатления

Личните ми впечатления от д-р Кобакова са положителни.Тя е изключително етична, прецизна в работата си, и, колегиална; включва се винаги активно в инициативите на

катедрата. Д-р Кобакова е млад , тепърва изграждащ се, но многообещаващ научен работник, който заслужава подкрепа в своя нелек път. Тя е изграден преподавател по патология, и смятам, че постигнатите в дисертационния труд резултати се дължат на уметото съчетание на изследователска с преподавателска дейност.

Заклучение:

Дисертационният труд на д-р Ина Георгиева Кобакова третира един изключително актуален проблем, отнасящ се до възможностите за подобряване диагностиката и превенцията на малигнения меланом, решаването на който би имал голям социално-икономически ефект. Целта на разработката е постигната, поставените задачи са изпълнени. Изводите са точни, ясно формулирани и изчерпателни. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията. Дисертацията е написана на добре издържан научно-литературен език и е онагледена по най-добър начин.

Дисертационен труд на д-р Ина Кобакова съдържа научни и научно-приложни резултати, отговарящи на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Р България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна. Представените материали и резултати от проучването напълно съответстват на специфичните изисквания на ЗРАСРБ. Дисертационният труд показва, че д-р Кобакова притежава задълбочени теоретични знания и умения по научната специалност Патологична анатомия, като демонстрира качества за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, напълно убедено давам своята **положителна оценка** на предложения дисертационен труд , като горещо препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Ина Георгиева Кобакова по научната специалност „Патоанатомия и цитопатология“

14.02.2018г.

Гр.Варна

Член на Научното жури:.....

/ доц. д-р Е.Софтова, дм /