

До
Председателя на научното жури,
определено със Заповед № Р-109-136/30.03.2020 г.
на Ректора на Медицински университет – Варна

РЕЦЕНЗИЯ

от професор Петър Иванов Генов, д.м.,
Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и
деонтология, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна,

РЕ: процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС “Доктор”, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, и научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология” на д-р Василена Росенова Цветкова, – докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна; с решение на ФС по протокол № 20/16.03.2020 г. на Факултет „Медицина” и заповед № Р-109-136/30.03.2020 г. на Ректора на Медицински университет – Варна, ул. „Марин Дринов” №55, 9002 - Варна, съм избран за член на Научното жури, а с Протокол №1/2.04.2020 съм определен за официален рецензент по процедурата.

Приложено представям: Рецензия на дисертационен труд на тема „Молекулярни биомаркери при тройно негативен карцином на гърдата” за присъждане на ОНС “Доктор” на д-р **Василена Росенова Цветкова**. Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”, към Катедрата по обща и

клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет „Медицина“ на МУ-Варна.

Научен ръководител: проф. Мария Ангелова Цанева д.м., ръководител Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология

Изготвил рецензията: проф. Петър Иванов Генов д.м.

Научна специалност „Патоанатомия”,

Институция: Медицински университет – Варна;

Адрес и контакти: Пощенски адрес: Варна - 9002, ул. Марин Дринов, 55

Електронен адрес: ghenev@gmail.com; мобилен тел. 0885163760

Д-р Василена Росенова Цветкова е лекар-специализант по Обща и клинична патология към Университетска болница, Верона, Италия от ноември 2019 г. Зачислена като докторант на самостоятелна подготовка на обучение за придобиване на научна и образователна степен „Доктор” по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология ” със заповед за зачисляване на Ректора на МУ-Варна №Р-109-376/31.10.2017 г. Представен е и протокол за успешно положен изпит за докторантски минимум.

На основание Решение от заседание на Факултетен съвет при Факултет „Медицина” към МУ – Варна по протокол №20/16.03.2020 г. и заповед № Р 109-136/30.03.2020 г. на Ректора на МУ-Варна, д-р Василена Цветкова е отчислена с право на защита.

Представените от кандидата материали по процедурата съответстват на нормативните изисквания на ЗРАСРБ и на ПРАС МУ-Варна.

I. БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Докторантът д-р **Василена Росенова Цветкова** е родена на 12.09.1989 год. в гр. Разград. Завършва Втора английска езикова гимназия в София с профилирана подготовка по английски и испански език, химия и биология. През 2014 г. завършва Медицински университет – Варна и от януари 2015 до август 2015 г. работи като общопрактикуващ лекар в Първа детска консултативна клиника в София. От ноември 2015 до ноември 2016 година е стажант изследовател, а от ноември 2016 до ноември 2019 - изследовател към Университетска болница, Отделение по обща и клинична патология, Падуа, Италия. От ноември 2019 г. до настоящия момент е специализант по Обща и клинична патология към Университетска болница, Верона, Италия.

По време на следването си д-р Цветкова се занимава и с обществена дейност и членува в различни организации като: Управителен съвет на Асоциацията на студентите по медицина в България – ресор „Човешки права и мир“ (2012-2013); Lions Club Academica, Варна, България и в организационния комитет на интернационалния проект “Teddy Bear Hospital”.

Към момента има повече от пет години стаж като лекар (8 месеца общопрактикуващ лекар, 4 години като изследовател и 5 месеца като лекар-специализант). Има представени 3 статии по темата на дисертацията. Д-р В. Цветкова владее английски, италиански и испански език на много добро ниво и притежава необходимите за медицинската професия и научната дейност компютърни умения.

Д-р Василена Цветкова представя за рецензиране дисертационен труд на български език, оформен и структуриран съгласно стандартните изисквания в обем от 110 нестандартни страници с 36 фигури и 13 таблици. Съдържа всички изисквани раздели в приемливо съотношение, включително и библиография, която обхваща 156 източника. Представени са и три статии с авторско участие на докторанта, тематично свързани с дисертационния труд. .

II. АКТУАЛНОСТ И ЗНАЧИМОСТ НА ТЕМАТА

Карциномът на млечната жлеза е голям здравен проблем със значими обществени и социални последици при жените в целия свят. Заболеваемостта от рак на млечната жлеза продължава да се увеличава, въпреки че са постигнати значителни успехи в диагностиката и в лечението пред последните десетилетия. В момента ракът на млечната жлеза е най-често срещаният при жените по света и в България (25% от всички злокачествени тумори) и е на второ място като причина за смърт. От тази гледна точка може да се твърди, че този карцином е обект на особен интерес и представлява едва ли не най-задълбочено проучваната туморна локализация. Новооткритите факти за карцинома на млечната жлеза много бързо се проверяват и отнасят към неопластичните процеси с друга локализация и проучванията в тази сфера се превръщат в катализатор на изследвателската активност в медицинската онкология. От друга страна този неопластичен процес е с най-малко предвидимото биологично поведение и продължава да бъде предизвикателство въпреки безспорните успехи на персонализираната медицина. Определени са (и обект на задължително изследване при всеки случай) предиктивни показатели като: естрогенен и прогестеронов рецептор, HER2 рецептор, Ki67 (маркер за пролиферативна активност). При възможност и необходимост се изследват андрогенни рецептори, E-кадхерин и други. Около 20% от карциномите на млечната жлеза са тройно негативни за основните предиктивни маркери (ER, PR, HER2) и остават без перспектива за съвременните терапевтични схеми.

Точно към тази проблемна група д-р Цветкова насочва изследователските си усилия като се опитва да намери закономерности в поведението карцинома на млечната жлеза произтичащи не само от самите туморни клетки но и от сравнително слабо изследваната сфера на туморното

микрообкръжение. От цялото многообразие на околната на тумора среда, д-р Цветкова избира да се съсредоточи върху присъствието и евентуалната роля на някои от имунните клетки в стромата на карцинома на млечната жлеза. Всяко научно изследване в тази сфера има потенциал да определи зависимост, каузалност или корелация, които да послужат за определяне на терапевтична цел или терапевтична стратегия.

III. СТРУКТУРА И АНАЛИЗ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Литературният обзор е добре структуриран, макар на места да е дори обстоятелствен; базиран е върху 156 източника, предимно статии от научната периодика от последните 20 години, но има цитирани неоправдано стари данни от седемдесетте години на XX век. Броят на източниците е общо взето малък, особено като се има предвид, че справка в PubMed® към днешна дата по ключови думи „triple negative breast cancer“ показва 13,127 резултата. В обзора последователно са разгледани епидемиологията, хистологичната и най-новата молекулярна класификация на карцинома на млечната жлеза. В отделна глава общо са разгледани етиологията и рисковите фактори, което не е напълно оправдано – акцентът пада върху рисковите фактори (статистически показатели за корелация), а етиологичните фактори (действителната каузалност) остават на заден план. В обзора е разгледана и туморната микросреда, по-подробно – присъствието на Т-лимфоцити, но не са представени други клетъчни популации (В-лимфоцити, еозинофили, мастоцити, фибробласти), както и компоненти на екстрацелуларния матрикс, които определено имат значение за клетъчните взаимодействия при процеси като: туморна трансформация, прогресия, фенотипна хетерогенност, епително-мезенхимна транзиция, метастатична сигнатура и други.

В крайна сметка д-р Цветкова е успяла умело да анализира и обобщи така подбраните литературни данни и да въведе в темата последователно, да очертае проблемите и съответно да аргументира целта и да формулира задачите на проучването.

Д-р Цветкова провежда настоящото проучване върху 244 пациента с диагноза тройно негативен карцином на млечната жлеза – брой случаи, който е много голям предвид честотата на комбинацията и напълно достатъчен за анализ, включително и статистически. Приложените методи са добре подбрани и включват съвременни средства за морфологично изследване – морфометрия, пероксидазна и имунофлуоресцентна имунохистохимия с необходимите за диагнозата и три допълнителни антитела. Микроскопските наблюдения в тези случаи включват необходимите контроли. Прилагането на софтуерно разпознаване на туморните клетки, автоматизирано тъканно подравняване на срези са сравнително нови техники, които не само улесняват преценката, но и придават допълнително обективност на получените резултати.

Следвайки поставената цел д-р Цветкова съпоставя определени клиничко-морфологични параметри на пациентите с тройно негативен карцином на млечната жлеза с получените резултати за избраните елементи от туморното микрообкръжение – наличие на TILs и позитивна експресия на CD8 и FOXP3 и ги сравнява помежду им, както и с преживяемостта без прогресия. Така се установяват зависимости, които са интерпретирани в обсъждането и докторантът обобщава в изводите.

Докторантът представя за оценка автореферат, който в стегнат вид (59 страници) дава достатъчно точна информация за дисертационния труд. Приложени са и три пълнотекстови публикации в периодичния печат по темата на дисертацията, написани по време на докторантурата.

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 възможностите на кандидата за кариерно развитие.

По тези причини убедено мога да изпълня задълженията си като член на Научното жури и да гласувам позитивно на д-р Василена Росенова Цветкова 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”.

4 юни 2020 г.

Варна

Рецензент:



Проф. д-р Петър Иванов Генов, д.м.