

СТАНОВИЩЕ

относно защита на дисертационен труд на тема

Клинико-морфологични характеристики, хистотипизация и корелацията им с някои молекулярни маркери при кожен меланом

за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР”

по научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”,

на д-р Ина Георгиева Кобакова

Рецензент: доц. д-р Мария Ангелова Цанева, д.м., Катедра по предклинични и клинични науки, Факултет по фармация, МУ-Варна

Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”,

Адрес и контакти: Пощенски адрес: Варна - 9002, ул. „М. Дринов“, 55

Електронен адрес: mtzaneva@hotmail.com моб. тел. 0897/630496

На основание на заповед № **P-109-385/09.11.2017 г.** на Ректора на Медицински университет – Варна и с решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина на Медицински университет – Варна, (протокол № 40/9.10.2017 г. и № 41/30.10.2017 г.) представям становището си на дисертационния труд на **д-р Ина Георгиева Кобакова**, докторант към Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология при МУ-Варна на тема: **„Клинико-морфологични характеристики, хистотипизация и корелацията им с някои молекулярни маркери при кожен меланом“** за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР”, Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина., Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”.

I. Данни за процедурата

Д-р Ина Кобакова е лекар-асистент-специализант и докторант на самостоятелна подготовка на обучение за придобиване на научната и образователна степен „доктор” по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология”, зачислена със заповед на Ректора на МУ-Варна № P-109-168/17.05.2016 год. Представена е и заповед за промяна на научния ръководител на дисертацията № P-109-88/31.03.2017 г. Д-р Ина Кобакова е отчислена с право на защита – заповед № P-109-385/09.11.17 г. на Ректора на МУ-Варна на основание протокол № 311/25.10.2017 год. от решението на Катедрения съвет на Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология.

Представени са комплект материали на електронен носител в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на ПРАС МУ-Варна, както и протокола за успешно положен изпит по докторантския минимум.

II. Биографични данни и кариерно развитие

Д-р Ина Кобакова е родена на 22.04.1983 год. в гр. Варна. Завършва средното си образование в гр. Варна през 2002 г. в Първа езикова гимназия с основен профил – английски език, има 5-годишен курс по немски език и приравнен профил „Немски език“. През 2008 год. придобива образователно-квалификационна степен магистър по специалност „Медицина“ в МУ – Варна. От 2008 г. до 2012 г. д-р Кобакова работи отначало като технически секретар, а после като клиничен лекар в СБАЛОЗ „Д-р М. Марков“, кв. Аспарухово гр. Варна. От 14.02.2012 г. тя е асистент в Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология на МУ-Варна.

Д-р Кобакова преподава на студенти от четирите Факултета на МУ-Варна „Медицина“, „Дентална медицина“, „Фармация“ и „Обществено здравеопазване“ – на български и на англоезични студенти.

Докторантката е представила 4 статии, които са по темата на дисертацията ѝ.

Д-р Кобакова има над 4 години трудов стаж като преподавател по специалността „Обща и клинична патология“. Предстои ѝ вземането на специалност по „Обща и клинична патология“.

III. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Актуалност на разработвания проблем в дисертационния труд

Дисертационният труд е актуален в научно-приложно отношение, защото е посветен на една от най-злокачествените малигнени неоплазми – меланом, честотата на която в световен мащаб непрекъснато нараства. Изясняването на биологичните особености на различните клиничко-морфологични субтипове на меланом във връзка с имунохистохимичните и молекулярно-генетични параметри разкрива възможност за изработване на диагностично-прогностичен алгоритъм на тумора.

Структура на дисертационния труд и анализ на резултатите

Дисертационният труд на докторанта е в обем от 162 страници и съдържа 49 фигури и 36 таблици. Структурно дисертацията включва: въведение и литературен обзор - 49 стр., цел и задачи - 1 стр., материал и методи – 10 стр., резултати и обсъждане - 62 стр. изводи и приноси – 4 стр. Цитирани са 240 автора от които 7 на кирилица и 233 на латиница. Библиографията е актуална - повече от 50% от цитираните автори са от последните 10 години. Дисертацията е написана на добър български език, добре е онагледена, качеството на снимките и фигурите е отлично. Представени са и статиите, свързани с дисертационния труд.

В началото на обзора авторът доста подробно се спира на социалната значимост на кожния меланом, на нарастващата заболяемост и смъртност в света и в България. Посочва най-честите етиологични фактори, патогенетични механизми и разглежда в детайли най-честите хистологични форми на кожния меланом. Дисертантът подробно разглежда задължителните макро- и микроскопски критерии при оценка на тумора, като акцентира върху имунохистохимичните маркери, използвани за верификация на неговата хистогенеза и за определяне на прогностичните

параметри. Д-р Кобакова анализира, сравнява и съпоставя възможностите на молекулярно-генетичното изследване с възможностите на имунохистохимията при определяне на мутационния статус на пациентите с кожен меланом.

На базата на обстойния литературен обзор, д-р Кобакова естествено преминава към целта на настоящия труд, а именно да се проучи заболяемостта и смъртността от кожен меланом в България и конкретно във Варненска област, да се анализират и съпоставят клиничните, хистологични, имунохистохимични и молекулярни характеристики на тумора с оглед изясняване биологията му и изработване на примерен диагностичен алгоритъм. За осъществяване на поставената цел дисертантът формулира девет задачи, които биха могли да бъдат по-обобщени.

Материал и методи. В изследването са включени три групи пациенти: *първата група* са заболели и починали от меланом на кожата за периода 1980-2013 г. по данни на Националната болница по онкология, София; *втората група* се състои от 452 пациента с кожен меланом, включени в базата данни на СБАЛОЗ „Д-р М. Марков“ Варна за периода 2007 – 2016 г. и *третата група* са 50 пациента с кожен меланом, на 27 от които е извършен BRAF-мутационен тест в Лабораторията по молекулярна патология към Клиниката по обща и клинична патология, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна. Д-р Кобакова анализира редица морфологични параметри спрямо имунохистохимичната експресия на BRAF и CD117 и сравнява резултатите от молекулярния анализ на BRAF V600 мутация с тези получени от имунохистохимичното изследване. Подробно са описани полуколичествените методи за оценка експресията на изследваните антитела, молекулярното профилиране и статистическите методи. Оценката на кожния меланом в зависимост от степента на инвазия е описана в обзора и липсва в раздела материал и методи.

Използваните методи, хистологични, имунохистохимични и молекулярно-генетичен позволяват постигането на поставената цел и задачи.

Резултати. Логично в началото са представени данните за заболяемостта и смъртността от кожен меланом в България и Варненска област, последвани от основните клинични, хистологични, имунохистохимични и молекулярни характеристики на кожния меланом

Сравнителният анализ между възрастта и клинико-морфологичния субтип с молекулярното изследване BRAF-мутационния статус разкрива хетерогенността на кожния меланом. Съпоставимост на резултатите между имунохистохимичната експресията на BRAF V600E и молекулярния анализ на BRAF V600E има при 70.4% от пациентите с кожния меланом. Интерес представят данните относно влиянието на хистологичните параметри върху имунохистохимичната експресия на BRAF V600E.

В резултатите д-р Кобакова разглежда васкуларизацията на меланомата, оценена, имунохистохимично с антитялото VEGF. В главата резултати и обсъждане има описание на използваните антитела и методите им на оценка, което би трябвало да бъде в раздела материал и методи.

Д-р Кобакова представя резултатите и тяхното обсъждане успоредно, което ѝ дава възможност аналитично да интерпретира и обсъжда собствените си резултати и да ги сравнява с тези от литературата.

Изводи. Формулирани са десет извода, които в по-голямата си част са с характер на приноси и не отразяват напълно получените резултати.

Основни научни и научно-приложни приноси

Дисертацията на д-р Ина Кобакова има научно-приложно значение за съвременната медицинска наука. С многобройните морфологични и клинични показатели, молекулярно-генетичния и имунохистохимичен анализ, дисертантът извършва системен анализ на кожния меланом и неговите субтипове, което представлява принос с оригинален характер. Оценката на морфологичните параметри върху имунохистохимичната експресия на BRAF в туморната тъкан на меланом и изясняването на тяхното влияние несъмнено има научно-приложно значение. Приносен характер има сравнителната оценка на имунохистохимията и молекулярно-генетичния анализ при определяне на най-често срещаната мутация при кожния меланом. Приемам по-голямата част от приносите на д-р Кобакова със забележката, че статистическите методи са средство за установяване на зависимости или за липса на такива и тяхното приложение не може да има приносен характер.

Авторефератът отразява съдържанието на дисертационния труд. Той е представен в обем от 46 страници, структурата му съответства на тази на дисертационния труд.

Във връзка с дисертацията си д-р Кобакова е посочила 4 публикации пълен текст и три участия в научни форуми.

Независимо от критичните ми забележки, считам, че дисертацията на **д-р Ина Георгиева Кобакова** е актуален, значим и оригинален труд, който притежава сериозни научни качества.

Всичко това ми дава основание да изразя позитивния си вот в подкрепа за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР“ от **д-р ИНА ГЕОРГИЕВА КОБАКОВА**

Варна

12.02.2018 г.

Изготвил становище:

/Доц. Мария Ангелова Цанева д.м./