

СТАНОВИЩЕ

относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

на

д-р Стоян Генчев Стоянов

на тема:

„Ендометриален карцином клиничко-морфологични проучвания върху ранната диагностика, стадирането, преживяемостта и микросателитна нестабилност“

с научен ръководител Доц. д-р Божидар Николаев Славчев, дм и научен консултант проф. д-р Мая Владова Гълъбова, дм.

От: проф.д-р Мая Владова Гълъбова, дм

Д-р Стоянов избира за тема на своята дисертация „Ендометриален карцином клиничко-морфологични проучвания върху ранната диагностика, стадирането, преживяемостта и микросателитна нестабилност“, като това се базира от една страна на дългогодишния му опит като акушер-гинеколог с богата клинична практика и интерес в онкогинекологията, а от друга на желанието му за по-добро разбиране на някои важни механизми в развитието на неоплазмения процес и анализирането на част от нерешените задачи в тази сложна материя. Темата е актуална като с това че, разглежда част от съвремените тенденции за интегрирането на биологично значима молекулярна информация и диагнозата и прогнозата за развитие на ендометриалния карцином (ЕК). В зависимост от клиничния контекст, тази информация може да даде яснота за лечението на ЕК както предоперативно така и след оперативно в зависимост от FIGO стадия. Изследването на микросателитната нестабилност като част от четерите молекулни субтипа на ЕК според The Cancer Genome Atlas (TCGA) дава възможност за определяне на развитието на ЕК и прогнозата за пациентите. Съвместни изследвания, ангажиращи изследователски екипи от цял свят, изработват анализи, с цел подобряване на системите за стратификация на риска, чрез комбиниране на

молекулярните характеристики и традиционните клиничко-патологични параметри, което е и част от задачите на докторанта.

Още в самото начало, преди формулиране на темата докторантът, е извършил търсене, анализ и синтез в литературата като: етиологичните фактори и патогенеза на злокачествените процеси ангажиращи женската полови система; епидемиологията на туморните заболявания; диагностичните и терапевтични подходи, както и съвременните тенденции при определяне прогнозата и прогресията им. След избора на ендометриалния карцином за обект на своя научен труд, д-р Стоянов извърши продължително проучване върху определен брой пациенти оперирани с диагноза ЕК върху техните клинични, епидемиологични и лабораторни характеристики. Създаде информационна база данни под формата на стандартни фишове, excel-таблици и статистически файлове, грижливо кодира и попълни необходимата информация. На покъсен етап д-р Стоянов участва в подготовката за съответните имунохистохимични анализи на биопсичния материал и заедно с останалите членове на научния екип - в отчитането и анализа на получените резултати.

Дисертационния труд е представен от 122 страници, включващ: Литературен обзор – 44 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материали и методи - 10 страници; Резултати – 31 страници; Дискусия – 10 страници; Изводи – 2 страници; Приноси – 1 страница; Приложение – 2 страници; Библиография – 15 страници.

В литературният обзор представен на 44 страници подробно са разгледани етиологията, епидемиологията и рисковите фактори за развитие на тумора.

Въз основа на подробния и изчерпателен литературен обзор е формулирана логична цел - да се изследва експресията на различни клетъчни и молекулни маркери и връзката им с рисковите фактори, ранната диагностика, прогнозата и преживяемостта при пациенти с ЕК. Определени са 8 задачи, които отговарят напълно на поставената цел.

В раздела Материали и методи, подробно са описани хистологичните типове, използваните методики както и диагностичните методи.

Получените резултати са разнообразни и интересни. За първи път в българската научна литература е проведено имунохистохимично изследване за микросателитна нестабилност с антитела MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. На същите пациенти е проведен успоредно и MSI тестинг.

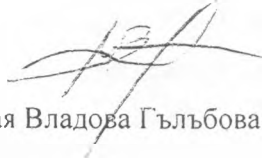
За първи път в българската литература е направено изследване на дендритните клетки (ДК) в туморната тъкан и в инвазияния фронт и тези данни са корелирани с MSI\MSS статуса и с преживяемостта на пациентите.

На базата на извършените корелации д-р Стоян Стоянов успява да подготви своя научен труд, както и 3 броя статии отпечатани в съответно реферирани и индексирани научни списания („Акушерство и гинекология“) както и участия в национални и международни научни форуми, като 1 от абстрактите е публикуван в списание с импакт фактор.

Прави впечатление, че д-р Стоянов осъществява добра колаборация с екипа от патолози, акушер-гинеколози, хирурзи и други, което става и предпоставка за реализацията на научния му труд. По време на съвместната ни работа той отговорно и своевременно изпълнява поставените задачи, участва в дискусиата по тях и успява да защити тезите и идеите си.

На базата на посоченото по-горе, смятам, че д-р Стоян Стоянов е един добре подготвен и опитен лекар с голям интерес и множество идеи в областта на онкогинекологията, което е и предпоставка за успешното реализиране на дисертационния му труд, а в бъдеще и за разширяване научното му творчество и в други насоки. Окончателното ми мнение е, че дисертационния труд отговара на Правилника на ТрУ, Медицински факултет и предлагам на уважаемите членове на Научно жури по провеждане на защитата да присъдят на д-р Стоян Генчев Стоянов образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност „Акушерство и гинекология“.

26.08.2019г.


Проф.д-р Мая Владова Гълъбова, дм

OPINION

Re: a dissertation for the award of a Doctor's degree to
to

Dr. Stoyan Genchev Stoyanov

on the topic:

"Endometrial Carcinoma clinical and morphological studies on early diagnosis, staging, survival and microsatellite instability"

Scientific Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Bozhidar Nikolov Slavchev, MD, PhD,

Scientific Advisor: Prof. Dr. Maya Vladova Galabova, MD

By: Prof. Dr. Maya Vladova Galubova, MD

Dr. Stoyanov has chosen as a topic of his dissertation the **"Endometrial Carcinoma clinical and morphological studies on early diagnosis, staging, survival and microsatellite instability"** because of his long years of experience as an obstetrician and a gynecologist with a rich clinical practice and interest in oncology, on the one hand, and, on the other, because of his desire for better understanding of some important mechanisms in the development of the neoplastic process and for analysis of some of the unresolved tasks in this complex matter. The topic is relevant since it addresses some of the current trends for integrating the biologically significant molecular information and the diagnosis and prognosis for the development of endometrial carcinoma (EC). Depending on the clinical context, this information may provide clarity on EC treatment both pre-operatively and post-operatively depending on the FIGO stage. The study on microsatellite instability as part of the four molecular subtypes of EC according to The Cancer Genome Atlas (TCGA) enables the determination of EC development and prognosis for the patients. Collaborative research that involves research teams from all over the world is developing analyses aimed at improving the risk stratification systems by combining molecular characteristics and traditional clinicopathologic parameters, this being part of the tasks of the doctoral candidate. From the very beginning, prior to formulating the topic, the doctoral candidate has conducted a search, analysis and synthesis in the literature with regard to the etiological factors and the pathogenesis of malignant processes involving the female genital system; the epidemiology of tumors; the diagnostic and therapeutic approaches, as well as the current trends in determining their prognosis and progression. Following the selection of Endometrial carcinoma as a subject of his scientific work, Dr. Stoyanov has conducted a long-term study on a number of operated patients diagnosed with EC on their clinical, epidemiological and laboratory characteristics. He has created an information database in



Georgi Dinev

the form of standard datasheets, excel tables and statistical files, carefully coding and filling in the necessary information in them. At a later stage, Dr. Stoyanov has participated in the preparation of appropriate immunohistochemical analyses of the biopsy material and then jointly with the other members of the scientific team, in the reporting and analysis of the obtained results.

The dissertation is presented in 122 pages, including: Literature overview -44 pages; Purpose and tasks - 1 page; Materials and methods - 10 pages; Results - 31 pages; Discussion - 10 pages; Conclusions - 2 pages; Inputs - 1 page; Attachments - 2 pages; Bibliography - 15 pages.

The 44-page literature overview details the etiology, epidemiology, and risk factors for tumor development. Based on the detailed and comprehensive literature overview, a logical goal has been formulated - to investigate the expression of various cellular and molecular markers and their relationship with the risk factors, early diagnosis, prognosis and survival of EC patients. Eight tasks have been set that fully meet the goal.

The Materials and Methods section describes in detail the histological types, the techniques and diagnostic methods used.

The obtained results are varied and interesting. This is the first time in the Bulgarian scientific literature, that an immunohistochemical study of microsatellite instability with antibodies MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 has been performed. In line with it, MSI testing was carried out to the same patients.

For the first time in the Bulgarian literature, a study has been conducted on the dendritic cells (DCs) in tumor tissues and the invasion front, and these data have been correlated with patients' MSI\ MSS status and survival.

Based on the correlations he has made, Dr. Stoyan Stoyanov has developed his scientific work, as well as 3 articles published in refereed and indexed scientific journals ("Obstetrics and Gynecology"), and he has also participated in national and international scientific forums. One of the abstracts has been published in a magazine with an impact factor.

It is noteworthy that Dr. Stoyanov has been in good collaboration with the team of pathologists, obstetricians, surgeons and others, which has been a prerequisite for the realization of his scientific work. During our joint work he completed all tasks set to him in a responsible and timely manner, took part in the discussions on them and managed to defend his theses and ideas.

Based on the above, I think that Dr. Stoyan Stoyanov is a well-prepared and experienced physician with great interest and numerous ideas in the field of oncogynecology, which has been a precondition for the successful development of his dissertation, as well as for extending his future scientific efforts in other fields. My final opinion is that the



Georgi Dinev

dissertation meets the Rules of the Faculty of Medicine at Trakia University of Stara Zagora and I would suggest that the honorable members of the Scientific Jury evaluating the dissertation defense, confer a Doctor's degree in the field of Obstetrics and Gynecology on Dr. Stoyan Genchev Stoyanov.

August 26, 2019

Prof. Dr. Maya Vladova Galabova, MD (signature)

True to the original.

Responsible person for the accuracy of this translation:

Georgi Dinev

