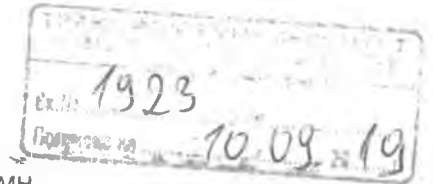


Рецензия

от Проф. д-р Явор Димитров Корновски, дмн
акушер-гинеколог Медицински Университет, Варна



относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на д-р Стоян Генчев Стоянов, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра «Хирургични болести и анестезиология», Медицински факултет - Тракийски университет, 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.

Предложеният ми за рецензия дисертационен труд на тема „Ендометриален карцином клиничко-морфологични проучвания върху ранната диагностика, стадирането, преживяемостта и микросателитна нестабилност“ от д-р Стоян Генчев Стоянов е актуален. Злокачествените тумори на ендометриума заемат важно място в гинекологичната патология. Ендометриалния карцином (ЕК) е най-честото малигнено заболяване на женската полова система, отличаващ се с голямо разнообразие от хистологични видове и подвидове. През последните години в редица проучвания се акцентуира върху големия брой клиничко-морфологични фактори, оказващи влияние върху развитието и прогнозата на ЕК. Възрастта, туморният размер и стадий на развитие (по FIGO), екстранодалното разпространение, както и далечните метастази, са част от добре проучените параметри. Особен напредък в този аспект бе постигнат в проучването на диагностичната и прогностична стойност на множество клетъчни, молекулни и генетични фактори. С нарастване на честотата на ендометриалния карцином в световен мащаб, връзката между развитието и прогнозата на неоплазмите на ЕК и различните молекулни и генетични фактори е обект на усилен дискусия в гинекологичната онкопатология. Въпреки засиленият интерес в изучаването на молекулните фактори за развитието и прогнозата на ЕК, все още има редица неразрешени проблеми,

свързани с тяхната специфичност и чувствителност, което от своя страна ограничава употребата им в клиничната практика.

В тази насока е и дисертационният труд на д-р Стоян Генчев Стоянов. Представеният дисертационен труд отговаря на изискванията за структура и обем на МФ към Тракийския Университет-Стара Загора. Написан е на 122 страници, като е добре оформен в следните основни раздели: Въведение (2 страници), Литературен обзор (44 страници), Цел и задачи (1 страница), Материал и методи (10 страници), Резултати (31 страници), Дискусия (10 страници), Изводи (2 страници), Приноси (1 страници) и Библиография (15 страници).

Литературният обзор е добре структуриран и синтезира състоянието на научното знание към този момент. Разглежда въпросите за епидемиологията на ЕК, основните му хистологични характеристики, клиничните аспекти и различните диагностични методи като основно място заемат натрупаните данни в литературата за ролята на микросателитната нестабилност. Определянето на генетичния фенотип, влияние на микросателитната нестабилност при пациентките с ЕК и наличие на Синдром на Линч, както и изследване на ролята на зрелите и незрели дендритни клетки за развитието и прогнозата ЕК са добре описани в литературния обзор. Развитието на терапевтични стратегии за ЕК е от особена важност, предвид, че ендометриален карцином продължава да бъде една от водещите причини за онкологична заболяемост и смъртност в напреднал стадий при жените. Наред с хирургичните, лъче- и химиотерапевтичните подходи, молекулната терапия дава нови възможности за повлияване и на напреднало заболяване, както и при налична метастатична болест.

В края на литературния обзор са обобщени най-важните решени и нерешени въпроси относно приложението на тези маркери в практиката. Библиографията съдържа 191 литературни източника. Литературната справка е актуална като над половината от цитатите са от последните 10 години.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно, а именно да се изследва експресията на различни клетъчни и молекулни маркери и връзката им с рисковите фактори, ранната диагностика, прогнозата и преживяемостта при

пациенти е ЕК. Определени са 8 задачи, които отговарят напълно на поставената цел.

В проведеното ретроспективно-проспективно проучване са извършени хистологични, имунохистохимични, диагностични и терапевтични изследвания при 89 пациентки с рак на ендометриума, оперирани в хирургичните клиники на УМБАЛ „Проф. Д-р Стоян Киркович“ за периода 2002-2013 г. Проучените ЕК са класифицирани според критериите на съвременната хистологична класификация по FIGO, 2009. Извършени са имунохистохимични изследвания с редица клетъчни и молекулни маркери като MSH1, MLH2, MSH6, PMS2, CD1a и CD83 върху парафинови срези от туморната тъкан. Изполваните методи за статистически анализ, както и морфологичните методи на изследване са адекватни на поставените цел и задачи, като са спазени всички необходими условия за провеждането им. За обработката на данните е използван съвременен софтуерен пакет SPSS.

Получени са оригинални резултати, отразени на 31 страници, онагледени с 49 фигури, вкл. хистологични снимки, хистероскопски и TVS образ и 9 таблици. Необходимо е да се отбележи, че за нашата страна това е първото проучване за определяне честотата и степента на експресия на незрели (CD1a-позитивни) и зрели (CD83-позитивни) клетки и връзката им с MSI при пациентки с ЕК. За първи път у нас е направена корелация между клинично-морфологичните особености на ЕК и неговия микросателитно нестабилен статус, което дава възможност да се прогнозира преживяемостта още в хода на диагностичния процес при изследване на биопсичен материал.

Специално внимание заслужават резултатите получени от проведената Фиш анкета на 89 пациентки като от анализа на резултатите най-голямата група е във възрастова граница от 45-65 години. Повечето от пациентките в 67% са имали гинекологични оплаквания от нерегулярно кървене, което е било оскъдно при 79 от тях и 2-3 пъти в месеца при 27 пациентки. От тях 11 са били с доказан диабет, затластяването присъства като рисков фактор при 41 от 89 пациентки, което ще рече, че освен кървенето затластяването е също една от предиспозициите за развитие на ЕК. От друга страна сериозен рисков фактор е и наличието на хипертония доказано при 57 от пациентките.

Основния метод за докване на ЕК е било пробното абразото извършено при всички пациентки, като с TVS е констатиран задебелен ендометриум от 4.3-21.2 mm.

Получените резултати са добре интерпретирани и съпоставени с тези на други автори в раздела дискусия, включващ 10 страници.

Направените 10 извода отговарят в пълна степен на получените резултати. Посочените приноси са с предимно научно-теоретичен и оригинален характер.

Авторефератът към дисертационния труд на д-р Стоян Стоянов отговаря на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени на Тракийския Университет-Стара Загора.

Във връзка с дисертационния труд, дисертантът има 3 реални публикации в реферирани научни списания. Д-р Стоянов е първи автор в две от тях, което е доказателство за водещата му роля в проведените изследвания. Изнесени са 2 научни съобщения на национални и международни научни форуми, като един от абстрактите е публикуван в списание с импакт фактор.

В заключение, въз основа на гореизложеното дисертационният труд на д-р Стоян Генчев Стоянов е актуален и завършен, с получени оригинални резултати относно експресията на някои маркери с прогностично значение за ЕК. Той отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав у нас и на условията и реда за придобиване на научни степени на Медицинския Факултет към Тракийския Университет- Стара Загора. Затова с пълна убеденост препоръчвам 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“.

21.08.2019г.

/ Проф. д-р Явор Корновски, дмн/



Review

by Prof. Dr. Yavor Dimitrov Kornovski, MD,
Obstetrician-Gynecologist, Medical University of Varna

Re: a dissertation for the award of a Doctor's degree to Dr. Stoyan Genchev Stoyanov, a self-preparing doctoral candidate at the Department of Surgical Diseases and Anesthesiology of the Faculty of Medicine at Trakia University on the topic "**Endometrial Carcinoma clinical and morphological studies on early diagnosis, staging, survival and microsatellite instability**" with Scientific Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Bozhidar Nikolov Slavchev, MD, PhD, and Scientific Advisor: Prof. Dr. Maya Vladova Galabova, MD.

The dissertation on the subject "Endometrial Carcinoma clinical and morphological studies on early diagnosis, staging, survival and microsatellite instability" provided to me for reviewing by Dr. Stoyan Genchev Stoyanov is relevant. Malignant tumors in the endometrium occupy an important place in gynecological pathology. Endometrial Carcinoma (EC) is the most common malignant disease of the female reproductive system, featuring a wide variety of histological types and sub-types. In the recent years, a number of studies have focused on the large number of clinical and morphological factors that influence EC development and prognosis. Age, tumor size and development stage (by FIGO), extranodal spread, and remote metastases are all well-studied parameters. Notable progress in this respect has been made in the study of the diagnostic and prognostic features of multiple cellular, molecular and genetic factors. With the increasing incidence of Endometrial Carcinoma worldwide, the link between the development and prognosis of EC neoplasms and the various molecular and genetic factors has been the subject of intense debate in gynecological oncopathology. Despite the growing interest in studying the molecular factors for EC development and prognosis, there are still a number of unresolved issues, related to their specificity and sensitivity, which in turn limit their use in clinical practice.

The dissertation of Dr. Stoyan Genchev Stoyanov is focused in this direction. The presented dissertation meets the requirements for structure and volume of the Faculty of Medicine at Trakia University of Stara Zagora. It is written in 122 pages and is well developed in the following main sections: Introduction (2 pages), Literature overview (44 pages), Purpose and tasks (1 page), Material and methods (10 pages), Results (31 pages), Discussion (10 pages), Conclusions (2 pages), Inputs (1 page) and Bibliography (15 pages).



Georgi Dinev

The literature overview is well structured and it summarizes the current state of scientific knowledge. It addresses the issues of EC epidemiology, its major histological characteristics, the clinical aspects and various diagnostic methods focusing mainly on the data gathered on the role of microsatellite instability. The identification of the genetic phenotype, the impact of microsatellite instability in EC patients and the presence of Lynch Syndrome, as well as assessment of the role of mature and immature dendritic cells in the EC development and prognosis of EC are well described in the literature overview. The development of therapeutic strategies for EC is of particular importance, given the fact that Endometrial Carcinoma continues to be one of the leading causes of the high mortality rate of women in the advanced stages of the disease. In addition to surgical, radiotherapy and chemotherapy approaches, molecular therapy provides new opportunities for influence on the disease in its advanced stages as well as in metastatic cases of it.

At the end of the literature overview, a summary is made of the most important resolved and unresolved issues regarding the use of these markers into practice. The bibliography contains 191 literature sources. The references are up-to-date, with over half of the citations being from the last 10 years. The purpose of the dissertation is clearly stated and that is to study the expression of various cellular and molecular markers and their relation to the risk factors, early diagnosis, prognosis and survival of EC patients. 8 tasks have been identified that fully meet the set objective.

The retrospective and prospective study that has been carried out includes histological, immunohistochemical, diagnostic and therapeutic tests made to 89 patients with Endometrial Cancer, operated in the surgical clinics of Prof. Dr. Stoyan Kirkovich Hospital over the period 2002-2013. The studied EC cases are classified according to the criteria of the modern histological classification of FIGO, 2009. Immunohistochemical studies with a number of cellular and molecular markers have been performed such as MSH1, MLH2, MSH6, PMS2, CD1a and CD83 on paraffin sections of tumor tissue. The applied methods of statistical analysis and morphological examination, were relevant to the set objectives and tasks and all the necessary conditions for their performance were met. A modern SPSS software package was used for data processing.

Original results were obtained that were listed on 31 pages, with 49 illustrations, incl. histological images, hysteroscopic and TVS images and 9 tables. It should be noted that this is the first study in Bulgaria aimed to determine the frequency and extent of expression of immature (CD1a-positive) and mature (SD83-positive) cells and their relationship with MSI in patients suffering from EC. For the first time in Bulgaria a correlation was made between the clinical and morphological features of EC and its microsatellite instability status, which makes it possible to predict the survival during the diagnostic process of biopsy material examination.



Georgi Dinev

Especially noteworthy are the results obtained from the Questionnaire Card answered by 89 patients, with the largest share of analyzed answers pertaining to the age group of 45-65 year olds. Most patients, 67%, had gynecological complaints of irregular bleeding, which was sparse in 79 of them and 2-3 times a month in 27 patients. Of these, 11 were diagnosed with diabetes, obesity was present as a risk factor in 41 of 89 patients, which means that in addition to bleeding, obesity is also one of the predispositions for EC development. On the other hand, a significant risk factor is the presence of hypertension in 57 patients.

The main method used for EC detection was D&C performed to all patients, and thickening of the endometrium of 4.3 to 21.2 mm was identified with TVS.

The obtained results are well interpreted and compared with the results of other authors in the Discussion section, consisting of 10 pages.

The 10 conclusions that have been drawn fully correspond to the obtained results. The described contributions are mainly scientific, theoretical and original in nature. The abstract for the dissertation of Dr. Stoyan Stoyanov meets the requirements of the Rules for the conditions and the procedures for acquiring a degree of Trakia University of Stara Zagora.

In connection with the dissertation, Dr. Stoyanov has 3 posted publications in refereed scientific journals. Dr. Stoyanov is the first author in two of them, which is evidence of his leading role in the research. Two scientific reports have been published at national and international scientific forums, one of the abstracts being published in a journal with an impact factor.

In conclusion, with reference to the aforesaid, the dissertation of Dr. Stoyan Genchev Stoyanov is up-to-date and complete, with original results obtained on the expression of some markers with prognostic significance for EC. He meets the requirements of the Development of the Academic Staff in Bulgaria Act as well as the conditions and the procedure for the award of a scientific degree by the Medical Faculty at Trakia University of Stara Zagora. On that ground I strongly recommend 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 21, 2019

Prof. Dr. Yavor Kornovski, MD (signature)

True to the original.

Responsible person for the accuracy of this translation:

Georgi Dinev

Georgi Dinev

