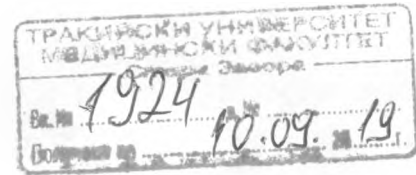


Рецензия



от Доц.д-р Елиза Тюфекчиева, дм

I гинекологична клиника в СБАЛАГ „Майчин дом“-София

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.

Предложеният ми за рецензия дисертационен труд на д-р Стоян Стоянов е насочен към проучване на някои от механизмите отговорни за развитието на ендометриалния карцином (ЕК). Прогностичните фактори могат да бъдат свързани директно с тумора (размер, дълбочината на инвазия, ангажирането на лимфни възли), с пациентът (възраст, етническа принадлежност) и с околната среда (ограничен достъп до медицински услуги). Тези факти определят изключително важното значение на първичната профилактика като метод за ограничаване възникване на заболяването. От клинична гледна точка лошата прогноза на заболяването се определя от една страна от неговия характер и от друга от липсата на ранна симптоматика, което е причина за късната му детекция. Разработката на нови методи за откриване, определяне на прогнозата и лечение на ЕК е обект на множество разработки. Това дава основание да приемем, че дисертационният труд на д-р Стоянов е насочен към изключително важна тема.

Дисертационният 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 това конкретно е преценено, че съществуват множество прогностични фактори свързани с прогресията и развитието на заболяването: TNM статус, възраст, стадии по FIGO, хистологичен вариант, имунохистохимичен профил. Д-р Стоянов е положил голям труд освен в събирането на съответната група пациенти така и в проследяването на оперираните пациенти както и проведеното лечение. Литературният обзор широкообхватно представя епидемиологичните данни, класификации, последвано от детайлно описание на методите за ранна диагностика на ЕК, както и описание на различните молекулни фактори.

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. От литературния обзор произлизат ясно поставените задачи а именно, определяне на диагностичната стойност на TVS (трансвагинална сонография), хистероскопията и пробното абразио, значението на най-често срещаните рискови фактори, демографска и хистоморфологична характеристика на изследваната група както и да се оцени влиянето на терапията и микросателитната нестабилност (MSI) върху преживяемостта.

За изпълнение на тези задачи са изследвани ретроспективно достатъчен брой пациентки – 89 - с ендометриален карцином, оперирани в УМБАЛ „Проф. Д-р Стоян Киркович“, Стара Загора в периода 2002 – 2013 г. Подбраните методи са удачни и съвременни – TVS, абразио и хистероскопия, както и хистохимично, имунохистохимично изследване и статистически оценка на резултатите. Следва детайлно описание на самите методи, което показва добро познаване на технологичната част. Наред с това авторът предлага и използване на статистическа програма SPSS for Windows Version 16 за обективизиране на получените резултати.

В главата „Резултати“, онагледени с 49 фигури, вкл. хистологични снимки, хистероскопски и TVS образ и 9 таблици, точно и ясно са описани получените резултати които отговарят на поставените задачи. Описано е процентното отношение на типовете ЕК, конкретно разпределение по FIGO класификацията, подробно разпределение относно рисковете фактори получени при провеждане на анкетната карта, както забележителен резултат е, че освен кървенето важен рисков фактор се явява и затлъстяването. От патоморфологичното проучване интересни са получените резултати относно експресията на дендритни клетки при пациентки с MSI и отношението им към по-добра преживяемост при тези пациентки. Освен подробното диагностично и патохистологично изследване, описан е и терапевтичния подход към пациентките с ЕК след проведеното оперативно лечение.

В главата „Дискусия“ е направено обсъждане на получените данни, и съпоставка с достъпните до автора данни в литературата, което е в пряко отношение с целта и задачите на дисертационния труд.

Изводите – 10 на брой, са логично формулирани и пряко произтичат от получените резултати.

Приносите са изключителни и забележителни както с оригинален така и с научно-теоретичен характер. 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.

Изготвените два протокола на поведение и Фиш-анкета улесняват акушер-гинеколозите и при не висока професионална рутина да се насочват и поставят диагнозата ендометриален карцином.

Библиографията на дисертационния труд включва 191 заглавия като повечето са на английски език от последните 10 години. Включени са и автори на български език.

В заключение: представеният за рецензия дисертационен труд притежава добър научен потенциал, с оригинален характер като

същевременно демонстрира способността на д-р Стоян Стоянов да развива и обобщава данните в научната литература, изграждайки клинично-морфологичен подход към решаване на някои от важните съвременни проблеми. 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“.

24.08.2019 г.

Доц.д-р Е. Тюфекчиева, дм



Review**by Assoc. Prof. Dr. Eliza Tyufekchieva, MD**

1-st Gynecological Clinic at the Maternity Hospital in Sofia

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

The dissertation I have been asked to review by Dr. Stoyan Genchev Stoyanov is aimed at studying some of the mechanisms responsible for the development of Endometrial Carcinoma (EC). The prognostic factors can be directly related to the tumor (size, depth of invasion, involvement of lymph nodes), the patient (age, ethnicity), and the surroundings (limited access to medical services). These facts determine the crucial importance of the primary preventive healthcare services as a method of limiting the onset of the disease. From a clinical point of view, a poor prognosis of the disease is due to its nature on the one hand and, on the other, to the lack of any early symptoms, which is the reason for its late detection. New methods for the detection, prognosis and treatment of EC have been the subject of many developments. This a good reason for us to agree that Dr. Stoyanov's dissertation is focused on an extremely important topic. 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 reveals in detail the etiology, epidemiology, and risk factors for tumor development. On this basis, it may be concluded that there are many prognostic factors associated with the progression and the development of the disease: TNM status, age, FIGO stages, histologic type, immunohistochemical profile. Dr. Stoyanov has done a great deal of work in gathering an appropriate group of patients and more to it, in the follow-up of the operated patients as well as their treatment performed. The literature overview presents extensive epidemiological data, classifications, followed by a detailed description of the methods for early diagnosis of EC, and also a description of the various molecular factors.

*Georgi Dinev*

Based on the detailed and comprehensive literature overview, a logical goal has been formulated, namely, to investigate the expression of various cellular and molecular markers and their relationship with the risk factors, early diagnosis, prognosis and survival of patients suffering from EC. The literature overview sets clear tasks, which are determining the diagnostic parameters of TVS (transvaginal ultrasound), hysteroscopy and D&C, the importance of the most common risk factors, demographic and histomorphological characteristics of the group being studied, and assessing the effect of therapy and microsatellite instability (MSI) on survival.

Aimed at the fulfillment of all these tasks, a study was carried out to a sufficient number of patients, 89, with Endometrial Carcinoma, operated at Prof. Dr. Stoyan Kirkovich University Hospital in Stara Zagora from 2002 to 2013. The selected methods were appropriate and up-to-date - TVS, D&C and hysteroscopy, as well as histochemical and immunohistochemical study and statistical evaluation of the results. A detailed description is given of these methods, which shows good knowledge of the technology. Alongside with it, the author makes use of the SPSS statistical program under Windows Version 16 to objectify the results obtained.

The Results chapter, provided with 49 illustrations, including histological images, hysteroscopic and TVS images and 9 tables, contains accurate and clear descriptions of the obtained results that meet the set tasks. It also contains the percentages of the various EC types, their FIGO classification, a detailed evaluation of the risk factors by shares based on the answers of the questionnaire, and the remarkable result is that, in addition to bleeding, obesity also appears to be an important risk factor. What is interesting from the pathomorphological study are the results obtained on the expression of dendritic cells in MSI patients and their relationship to the better survival of these patients. In addition to the detailed diagnostic and pathohistological examination, a description is given of the therapeutic approach to EC patients after surgery.

In the Discussion chapter, there is a discussion on the obtained data and a comparison with the data available to the author in the literature, which is directly related to the purpose and tasks of the dissertation.

The ten conclusions are logically formulated and directly derived from the obtained results.

The contributions are exceptional and remarkable with regard to both originality and scientific nature. 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



Georgi Dinev.

examination.

The two developed behavioral record sheets protocols and the Questionnaire Card make it easier for obstetricians and gynecologists to identify and diagnose Endometrial Carcinoma in a non-professional setting.

The bibliography of the dissertation includes 191 titles, most of them in English from the last 10 years. Bulgarian authors are also included.

In conclusion: the dissertation submitted for review features good scientific potential and originality while demonstrating the ability of Dr. Stoyan Stoyanov to develop and summarize information contained in scientific literature and come up with a clinical-morphological approach to solving some of the important contemporary problems. My final opinion is that the 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 28, 2019

Assoc. Prof. Dr. E. Tyufekchieva (signature)

True to the original.

Responsible person for the accuracy of this translation:

Georgi Dinev

Georgi Dinev

