

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Димитър Господинов, д.м.н.
Ръководител катедра „Дерматология, венерология и алергология“
Медицински факултет, Медицински университет – Плевен

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт; Професионално направление: 7.1 Медицина;

Автор: Д-р Георги Йорданов Балчев

Докторска програма: „Офталмология“

Тема: „Тумори на клепачите“

Научен ръководител: Проф. д-р Чавдар Балабанов, д.м.

Научно звено: Катедра „Очни болести, УНГ болести, ЛЧХ с хирургична стоматология“, МФ, МУ-Плевен

Назначен съм за член на Научното жури (Заповед № 714/01.03.2023 г. на Ректора на МУ-Плевен) и определен за изготвяне на рецензия на първото заседание на Журито.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с изискванията на нормативната уредба в страната и в МУ-Плевен.

Актуалност на дисертационната тема:

Кожните тумори са с най-висока честота сред онкологичните заболявания, а тези на клепачите представляват около 10% от тях. Близко 80% от всички новообразованиа на клепача са доброкачествени, а най-честите злокачествени са базоцелуларен или спиноцелуларен карциноми, и по-рядко малигнен меланом. Лечението им е предимно хирургично и цели съхраняване на нормалната анатомия и физиология на клепача, както и запазване на естетичния му вид. Като се има предвид, че хирургията на клепачите е част от пластично-естетичната хирургия, това изисква добре подготвен хирургичен екип с възможности за спазване и комбиниране на общохирургически и

естетични принципи. В този смисъл проектът за дисертация е актуален и предполага приносен характер в разработването на този „evergreen” проблем.

Структура, характеристика и оценка на дисертационния труд:

Представеният ми научен труд е правилно структуриран и съдържа 157 стандартни печатни страници – заглавна, съдържание – 2 стр., въведение – 1 стр., използвани съкращения – 1 стр., литературен обзор – 48 стр., цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 19 стр., резултати и обсъждане – 67 стр., изводи – 1 стр., приноси – 1 стр., научни трудове, свързани с дисертационната разработка – 1 стр., библиография – 14 стр. Текстът е онагледен с 11 таблици и 175 фигури с високо качество на фотосите. Библиографията включва 229 заглавия, от които 20 на кирилица, и съдържа публикации (на кирилица и чуждоезични), отразяващи българския опит по проблема.

Литературният обзор представлява анализ на цитираните литературни източници, като проблема туморите на клепачите е обсъден в исторически и съвременен аспект. Посочени са анатомичните, хирургичните и топографските особености на горния и долния клепач. В своя труд дисертантът се е спрял на съвременна класификация на туморите, подробно е развил хирургичното и системното таргетното лечение на злокачествените новообразования на клепачите и определя като важен аспект следоперативната лъче- и химиотерапия. Направил е широк обзор на оперативните техники, инструментариум, шевен материал, първично и вторично зарастване на раните. Дискутирани са и основните хирургични усложнения и тяхното лечение.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и акцентира върху анализ на честотата, хистологичните варианти и резултатите от реконструктивните методики при лечение на тумори на клепачите при пациенти, преминали през Очна клиника – Плевен за 10 годишен период (2010-2019 г.)

Дисертантът си е поставил **5 задачи**, последователното изпълнение, на които логично води до постигане на целта.

Изследваният **материал** е клиничен контингент от 436 пациенти (255, 57% жени и 195, 43% мъже, при средна възраст 57,4 г.) с тумори на клепачите, при които са извършени 450 операции. Всички са преминали през Очна клиника при УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен за периода 2010 – 2019 година. Пациентите са разпределени по пол, възраст, хистологичен резултат, локализация и размер на тумора, ангажиране на мигления ръб, вид хирургична процедура. Всички пациентите са оперирани под микроскоп. Реконструирането на хирургичния дефект следва принципа на добър анатомичен, функционален и по възможност козметичен резултат.

За осъществяване на научното изследване са приложени **класически медицински и статистически методи** – ретроспективен клинико-епидемиологичен анализ, на всички пациенти е направен общ медицински преглед и пълен офталмологичен преглед. Използвани са статистическите дискриптивен и корелационен анализ, параметрични и непараметрични методи за проверка на хипотези. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избран коефициент $p \leq 0,05$.

Резултатите от собствените проучвания и **обсъждането** им са публикувани върху 67 страници. Получените данни за подбраната популация са достатъчни, поради което приемам резултатите за доверителни.

Разпределението на туморите според хистологията им е разгледано вътрегрупово, както следва – малигнени (21.3%), бенигнени (71,8%), възпаления (6.5%) и най-малко са преканцерозите (0.4%). При малигнените тумори на първо място е базоцелуларния карцином (BCC) 71.9%, следван от спиноцелуларния карцином (SCC) – 16.7%. При бенигнените тумори кистите са 38.8%, папиломи в 27.4%, невуси при 10.2% и др. Статистически анализ показва, че с нарастване на възрастта честотата на малигнените процеси расте. При анализа на туморите според зоните на засягане горният клепач е засегнат при 202 (45%) болни, долният при 225 (50%), а и двата клепача в 23 (5%). От тях малигнени са 96 (21.3%), бенигнени са 325 (72.2%), като злокачествените тумори на долният клепач спрямо горния е в съотношение 67,7% към 21,9%, а 10,4% са случаите с два ангажирани клепача. Според големината на тумора статистически се установява, че малките размери са характерни за бенигнените

лезии и възпаленията, докато големите размери са характерни за малигнените тумори ($p < 0.001$). Разпределението според хистологичните резултати на малигнените тумори показва, че честотата на BCC е 71,9%, на SCC – 16,7%, като 78% от BCC са нодуларен тип, следван от смесения.

От всички 450 операции 13 (2.8%) са по повод настъпили рецидиви, а без рецидиви за периода на наблюдението са 437 (97.2%) хирургични намеси. Установява се, че при ангажиране на долен клепач се наблюдават повече рецидиви, а от хисто-патологична гледна точка най-голям процент рецидиви има при нодуларния BCC (8%), следван от SCC (1%). Положителна корелация е наблюдавана между показателите възраст и рецидив ($p < 0.014$), както и между давност на заболяването и малигненост ($p < 0.009$). Рецидивите са характерни за по-високата средна възраст.

Във връзка с прилаганите оперативни методи и техники общият брой усложнения за всички 450 операции е 32 (7%). Те са установени при случаите с директно затваряне (20, 4%) и пластика (12, 3%). Усложненията са свързани с нарушаване на функцията на клепачите и са подробно описани.

Получените резултати от авторските изследвания са дискутирани в светлината на избраната теоретична рамка и са сравнени с резултатите от съвременни проучвания в областта на онкологичната офталмология. Направените обсъждания демонстрират достатъчно познаване на проблема от докторанта, правилни разсъждения и критично интерпретиране на резултатите.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката:

Дисертационният труд завършва с **5 извода**, които произтичат от собствените проучвания и отразяват точно получените резултати и техния анализ. Описани подробно, те представляват систематизирани данни, някои от които се публикуват за пръв път в България и са поредната стъпка в развитието на научния приоритет на плевенската офталмологична школа.

Приемам посочените **13 приноси** (общо) на дисертацията, разделени на „оригинални“ (5), „потвърдителни“ (3) и „научно-приложни“ (5).

Към дисертацията има **списък на научната продукция**, свързана с темата, като д-р Г. Балчев е водещ автор във всичките трудове. Те са общо 9 – 4

публикации (2 в WOS) в българската медицинска периодика от списъка на НАЦИД и 6 участия в национални научни форуми. По темата е публикувано и едно ревю (Surgical Oncology, Elsevier, 2021).

Авторефератът към дисертационния труд е от 65 стр. и отразява адекватно основните моменти на научната разработка.

Заключение

Оценявам положително Дисертацията на д-р Георги Балчев. Тя представлява завършен научен труд с ясно посочени задачи, резултати и изводи, които имат свой принос в развитието на хирургичното лечение на новообразуванията на клепачите. Основанията ми за положителната оценка са:

- Направеният подробен анализ на хистологичният вариабилитет на туморите на клепачите
- Прилагането за първи път в България на медиална транспозиция с тарзален графт и лента периост за покриване на медиални дефекти на долен клепач.
- Оценката на функционалния, анатомичния и козметичен резултат при хирургия на тумори на клепача, както и възможността за оптимизирането му.
- Въведената техника на комбинирано приложение на глабеларна и свободна кожна пластики в една операция при много големи дефекти.
- Направената оценка на приложимостта на TNM класификацията в офталмологията.

Като имам предвид горенаписаното гласувам «ЗА» присъждането на образователната и научна степен «Доктор» на д-р Георги Йорданов Балчев.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

04 април 2023 г.

проф. д-р Димитър Господинов, д.м.н.

REVIEW

By Prof. Dr. Dimitar Gospodinov, MD, PhD, DSc.

Head of the Department of Dermatology, Venereology and Allergology

Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

Author: Dr. Georgi Yordanov Balchev, MD

PhD program: "Ophthalmology"

PhD Thesis: "Tumors of the Eyelids"

Scientific supervisor: Prof. Dr. Chavdar Balabanov, MD, PhD

Scientific unit: Department of "Ophthalmology, Otolaryngology, and Maxillofacial Surgery" MF, MU-Pleven

I have been appointed as a member of the Scientific Jury (Order No. 714/01.03.2023 of the Rector of MU-Pleven) and appointed to prepare a review at the first meeting of the Jury.

The presented set of materials on paper and electronic media is following the requirements of the regulations in the country and MU-Pleven.

Relevance of the dissertation topic:

Skin tumours have the highest frequency among oncological diseases, and those of the eyelids represent about 10% of them. Nearly 80% of all eyelid neoplasms are benign, and the most common malignant ones are basal cell or squamous cell carcinomas, and less commonly, malignant melanoma. Their treatment is mainly surgical and aims to preserve the normal anatomy and physiology of the eyelid as well as preserve its aesthetic appearance. Given that eyelid surgery is part of plastic-aesthetic surgery, it requires a well-prepared surgical team with the ability to follow and combine general surgical and aesthetic principles. In this sense, the dissertation project is relevant and assumes a contributing character in the development of this "evergreen" problem.

Structure, characteristics and evaluation of the dissertation work:

The scientific work presented to me is properly structured and contains 157 standard printed pages - title, table of contents - 2 pages, introduction - 1 page, abbreviations used - 1 page, literature review - 48 pages, aim and tasks - 1 page, materials and methods - 19 pages, results and discussion - 67 pages, conclusions - 1 page, contributions - 1-page, scientific works related to the dissertation development - 1 page, bibliography - 14 pages. The text is illustrated with 11 tables and 175 figures with high quality photos. The bibliography includes 229 titles, of which 20 are in Cyrillic, and contains publications (in Cyrillic and foreign languages) reflecting Bulgarian experience on the problem.

The literature review is an analysis of the cited literary sources, and the problem of eyelid tumours is discussed in a historical and contemporary aspect. The anatomical, surgical and topographic features of the upper and lower eyelids are indicated. In his work, the doctoral candidate focused on the modern classification of tumours, developed in detail the surgical and systemic targeted treatment of malignant neoplasms of the eyelids, and defined post-operative radiation and chemotherapy as an important aspect. He made a broad overview of operative techniques, instrumentation, suture material, primary and secondary wound healing. Major surgical complications and their treatment are also discussed.

The aim of the dissertation work is formulated and focuses on an analysis of the frequency, histological variants, and the results of reconstructive methods in the treatment of tumours of the eyelids in patients who went through the Ophthalmology Clinic - Pleven over ten years (2010-2019 r.)

The dissertation candidate has set himself **5 tasks**, the sequential implementation of which logically leads to the achievement of the goal.

The study **material** was a clinical cohort of 436 patients (255, 57% women and 195, 43% men, with a mean age of 57.4 years) with eyelid tumours, in which 450 operations were performed. All have passed through the Ophthalmology Clinic at the UMBAL "Dr. G. Stranski" - Pleven for the period 2010 - 2019. Patients were stratified by sex, age, histological outcome, tumour location, size, eyelid margin involvement, and type of surgical procedure. All patients were operated on under a

microscope. The reconstruction of the surgical defect follows the principle of a good anatomical, functional and, if possible, cosmetic result.

Classical medical and statistical methods were applied to carry out the scientific research - a retrospective clinical-epidemiological analysis; all patients underwent a general medical examination and a complete ophthalmological examination. Statistical, descriptive, and correlation analysis, as parametric and non-parametric methods for hypothesis testing were used. A coefficient of $p \leq 0.05$ was chosen as the level of significance at which the null hypothesis is rejected.

The results of the research and **the discussion** are published on 67 pages. The data obtained for the selected population is sufficient therefore I accept the results as reliable.

The distribution of tumours according to their histology was examined within the group as follows - malignant (21.3%), benign (71.8%), inflammatory (6.5%), and the least precancerous (0.4%). Among malignant tumours, basal cell carcinoma (BCC) is in first place at 71.9%, followed by squamous cell carcinoma (SCC) – at 16.7%. In benign tumours, cysts are 38.8%, papillomas in 27.4%, nevi in 10.2%, etc. Statistical analysis shows that with increasing age, the frequency of malignant processes grows. In the analysis of the tumours according to the areas of involvement, the upper eyelid was affected in 202 (45%) patients, the lower in 225 (50%), and both eyelids in 23 (5%). Of these, 96 were malignant (21.3%), 325 were benign (72.2%), with malignant tumours of the lower eyelid compared to the upper in a ratio of 67.7% to 21.9%, and 10.4% were cases with two eyelids involved. According to tumour size, it was statistically found that small sizes are characteristic of benign lesions and inflammations, while large sizes are characteristic of malignant tumours ($p < 0.001$). The distribution according to the histological results of malignant tumours shows that the frequency of BCC is 71.9%, of SCC – 16.7%, with 78% of BCC being nodular type, followed by mixed.

Out of all 450 operations, 13 (2.8%) were due to recurrences, and 437 (97.2%) surgical interventions were without recurrence during the observation period. Lower eyelid involvement was found to have more recurrences, and from a histopathological point of view, nodular BCC (8%) had the highest recurrence rate, followed by SCC (1%). A positive correlation was observed between age and relapse

($p < 0.014$), as well as between disease duration and malignancy ($p < 0.009$). Relapses are characteristic of higher average age.

With the applied operative methods and techniques, the total number of complications for all 450 operations was 32 (7%). They were found in cases with direct closure (20.4%) and plastic (12.3%). Complications are related to eyelid dysfunction and are described in detail.

The obtained results of the author's research are discussed in light of the selected theoretical framework and are compared with the results of modern studies in the field of oncological ophthalmology. The discussions made demonstrate sufficient knowledge of the problem, correct reasoning, and critical interpretation of the results by the doctoral candidate.

Contributions and relevance of the work to science and practice:

The dissertation ends with **5 conclusions** that derive from the author's research and accurately reflect the results obtained and their analysis. Described in detail, they represent systematized data, some of which are published for the first time in Bulgaria and are another step in the development of the scientific priority of the Pleven Ophthalmology School.

I accept the specified **13 contributions** (in total) of the dissertation, divided into "original" (5), "confirmatory" (3), and "scientific-applied" (5).

The dissertation includes a **list of the scientific production** related to the topic, with Dr. G. Balchev as the first author in all the works. They are 9 in total – 4 publications (2 in WOS) in Bulgarian medical periodicals from the NACID list and 6 participations in national scientific forums. A review has also been published on the subject (Surgical Oncology, Elsevier, 2021).

The abstract for the dissertation is 65 pages long and adequately reflects the main points of the scientific development.

Conclusion

I positively evaluate the dissertation of Dr. Georgi Balchev. It represents a completed scientific work with clearly stated tasks, results, and conclusions, which contribute to the development of surgical treatment of eyelid neoplasms. My reasons for the positive rating are:

- The detailed analysis of the histological variability of eyelid tumours
- Application of medial transposition with tarsal graft and periosteum strip to cover medial lower eyelid defects for the first time in Bulgaria.
- The evaluation of the functional, anatomical and cosmetic result in eyelid tumour surgery, as well as the possibility of its optimization.
- The introduced technique of combined application of glabellar and free skin grafts in one operation for very large defects.
- The assessment of the applicability of the TNM classification in ophthalmology.

Bearing in mind the above, I vote "FOR" the awarding of the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Georgi Yordanov Balchev.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

04-Apr-2023

Prof. Dr. Dimitar Gospodinov, MD, PhD, DSc.