

Рецензия

От: Проф. д-р Снежина Георгиева Василева, дм
Катедра „Дерматология и венерология”
Медицински факултет, Медицински Университет - София

Относно: Дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор” на тема
„Съвременни епидемиологични, хистологични и имунохистохимични
характеристики на спиноцелуларния карцином на кожата”

На д-р Преслав Пламенов Василев - редовен докторант към катедрата по
„Дерматология, венерология и алергология” към Медицински факултет, МУ – Плевен

Научни ръководители:

Проф. д-р Добромир Димитров, д.м.

Проф. д-р Петранка Троянова, д.м.

Предоставената ми документация отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет – Плевен. Декларирам, че нямам общи научни трудове с дисертанта Д-р Преслав Пламенов Василев. Предоставеният ми дисертационният труд съдържа 120 стандартни машинописни страници, от които: Съдържание и съкращения – 5 стр. Въведение – 2 стр, Литературен обзор – 29 стр., Цел и задачи на проучването – 2 стр., Материал и методи – 5 стр., Резултати от собствени проучвания – 43 стр., Обсъждане на резултатите – 9 стр., Изводи и приноси – 8 стр., Книгопис – 15 стр. с 228 заглавия от които 3 на кирилица и 225 на латиница, Приложения – 35 стр., Научни публикации по темата на дисертацията – 1 стр.

Немеланоцитните кожни карциноми са едни от най-често срещаните неопластични заболявания в човешкото тяло. Главен техен представител е Базоцелуларният карцином на кожата (БЦК), последван от Спиноцелуларният карцином (СЦК). Основни етиологични фактори за развитие на СЦК са хроничната фотоекспозиция, най-вече ултравиолетовата В светлина (UVB), използването на солариуми, приемът на определени групи медикаменти (имуносупресори,

фотосенсибилизатори), хроничните възпалителни заболявания на кожата (Lupus erythematosus chronicus discoides), вродени генетични заболявания като Xeroderma pigmentosum и Epidermolysis bullosa hereditaria. СЦК е по-често срещан сред популацията с по-светъл кожен фототип (I-III) и може да се развива както върху фотоекспонирана, така и върху фотонеекспонирана кожа. Най-често СЦК се среща във възрастта след 65 години, но последните проучвания показват тенденция за „подмладяване“ на пациентите. Леталитетът от СЦК е нисък, но лечението му представлява предизвикателство. Малките по размер тумори позволяват пълно излекуване чрез хирургична ексцизия, за разлика от тези с по-големи размери, локално авансиралите и метастатичните СЦК. Именно те представляват терапевтично предизвикателство за дерматолози, дерматохирурзи, лъчетерапевти и медицински онколози. При локално авансиралите и неоперабилни СЦК се прилага лъчетерапия с добър резултат. Метастатичните СЦК се насочват за системно лечение.

До скоро в медицинската онкология се използваха класически химиотерапевтици с недостатъчен до умерен ефект. Съвременната имунотерапия, в лицето на PD-1/PD-L1 инхибиторите, е средство за лечение на метастазирани и неоперабилни СЦК.

До сега у нас не са провеждани проучвания върху епидемиологията на СЦК. Не е изследвана връзката между хистопатологичните характеристики на първичните тумори и риска за тяхното рецидивирание и метастазиране. Не са извършвани проучвания върху имунохистохимичната експресия на PD-1, PD-L1, CD8, CD4, Ki67, както и съотношението CD4:CD8 в туморна тъкан от СЦК и не е проучена връзката с възможните рецидиви на тумора. Тези факти са дали основание да бъде проведено настоящото обширно и задълбочено проучване. Темата е съвременна и отговаря на актуалните научни търсения свързани със СЦК.

Целта на дисертационния труд е ясно и конкретно формулирана. За нейното изпълнение са поставени 7 задачи с ясен и конкретен характер и формулировка. Проучена е заболеваемостта от немеланомни кожни карциноми за 24-годишен период (от 2000 г. до 2023 год.), като са проучени 5748 пациента, регистрирани към Онкологичен диспансер към УМБАЛ Д-р Г. Странски – Плевен. Обследвани са демографски данни (пол и възраст) на пациентите, тип на СЦК, патологично стадиране, заболеваемост през годините. За периода 2016 - 2023 година са проучени по-подробно 355 пациента развили СЦК. В тази обследвана група са проучени полът и възрастта на пациентите, тяхната професионална заетост, хоби, местоживеене, съпътстващи

заболявания и наличието или липсата на имуносупресираща терапия. Уточнен е периодът от време, необходим пациентите да бъдат диагностицирани. Обследвана е специфичната локализация на тумора, неговия диаметър, хистопатологични характеристики, патологично стадиране. В проспективен план е извършено подробно хистопатологично изследване на 100 първични инвазивни СЦК, разделени в две групи според макроскопския диаметър на тумора - <20 мм и >20 мм. Проучени са локализацията, микроскопската дебелина на тумора, клетъчната диференциация на туморните клетки, периневралната и лимфоваскуларната инвазия, перитуморната лимфоцитната стромна реакция. Установена е статистически значима връзка между туморния диаметър на първичния СЦК и честотата на поява на рецидиви и метастази в лимфни възли и вътрешни органи. Установена е статистически значима връзка между макроскопския диаметър, локализацията, хистологичната дебелина по Breslow, туморната диференциация, наличието на периневрална и лимфоваскуларна инвазия и честотата на туморна персистенция, рецидивирание и метастазиране.

Извършено е имунохистохимично изследване на експресията на PD-L1, PD-1 и CD8 маркери на всички тумори обследвани в хистопатологичното проучване. Не е установена статистически значима връзка между PD-1, PD-L1 и CD8 – експресията и високо-рисковите хистопатологични характеристики при СЦК. Въз основа на резултатите и данните от литературата докторантът стига до заключението, че имунохистохимичното изследване на PD-1, PD-L1 и CD8 е по-полезно и дава информация относно преживяемост на пациента и отговор към имунотерапия с „checkpoint“ инхибитори, когато се извършва върху метастатични тъкани.

При 70 от туморите е извършено имунохистохимично изследване на маркерите CD4, Ki67, както и съотношението CD4:CD8. Установена е статистически значима разлика в експресията на CD4 и Ki67 между групата на ниско-рисковите и групата на високо-рисковите СЦК. Статистически е установен е cut-off от 1,3 за съотношението CD4:CD8. Туморите с по-висока стойност са с по-благоприятно протичане, докато по-агресивните се характеризират с ниво на CD4:CD8 под 1,3.

Резултатите и анализът на данните са изложени върху 52 страници, обработени и онагледени с 57 таблици и 45 фигури. В приложение 6 са представени клинични случаи на СЦК, асоцииран с хронични възпалителни заболявания на кожата, както и медикаментозно индуцирани тумори. За първи път у нас е описан случай на локално авансирал СЦК на кожата при пациент, страдащ от Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica, успешно лекуван с „checkpoint“ инхибитор Cemiplimab. Изводите, на брой

11, логично представят резултатите от осъществените проучвания. Приносите от дисертационния труд са 17, а именно 8 броя - с оригинален, 5 броя с потвърдително-теоретичен и 4 броя с научноприложен характер. Част от резултатите от дисертационния труд са публикувани в приложенията към научния труд научни публикации, от които 2 бр. са в Български периодични издания и 2 бр. - в издания от реферирания база данни - Web of Science.

Критични бележки и препоръки - Нямам съществени забележки към дипломната работа. Д-р Василев се съобрази с направените критични забележки и препоръки при рецензията на дипломната работа и съответно нямам допълнителни забележки и препоръки.

В заключение, настоящият дисертационен труд представлява сериозен принос към една изключително актуална проблематика на най-често срещаните немеланомни кожни карциноми. В много отношения той е новаторски за дерматологичната и онко-дерматологичната практика в България. Поставената цел и задачи са изпълнени и направените изводи са напълно мотивирани и логични. С оригинален характер са данните, получени относно епидемиологията, хистопатологичните и имунохистохимични характеристики на СЦК на кожата. За България това е първият дисертационен труд, посветен на проблема на епидемиологията, хистопатологията и имунохистохими особености на кожния СЦК.

Считам, че предоставения ми дисертационен труд на д-р Преслав Пламенов Василев, отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет – Плевен, поради което препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да дадат своя положителен вот и да присъдят на **д-р Преслав Пламенов Василев** научната и образователна степен „Доктор“.

София, 14 април 2025

Изготвил рецензията: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Проф. д-р Снежина Георгиева Василева, д.м.

STATEMENT EVALUATION

by

Prof. Dr. Snejina Gueorguieva Vassileva, MD, Ph.D.

Department of Dermatology and Venereology

Medical Faculty, Medical University - Sofia

Re: On the Dissertation for awarding the educational and scientific degree "**Physical Doctor / PhD**"

entitled "**Modern epidemiological, histological and immunohistochemical characteristics of the squamous cell carcinoma of the skin**"

To Dr. Preslav Plamenov Vasilev – PhD Fellow at the Department of "Dermatology, Venereology and Allergology" at the Faculty of Medicine, Medical University - Pleven

Scientific supervisors:

Prof. Dr. Dobromir Dimitrov, MD

Prof. Dr. Petranka Troyanova, MD

The documentation provided to me meets the requirements of the Act on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its implementation and the Regulations for the Development of Academic Staff at the Medical University - Pleven. I declare that I have no common scientific works with the dissertation candidate Dr. Preslav Plamenov Vasilev. The dissertation work provided contains 120 standard typewritten pages, of which: Table of Contents and Abbreviations - 5 pages. Introduction - 2 pages, Literature Review - 29 pages, Aim and Objectives of the Study - 2 pages, Material and Methods - 5 pages, Results of Own Research - 43 pages, Discussion of the Results - 9 pages, Conclusions and Contributions - 8 pages, Bibliography - 15 pages with 228 titles, of which 3 in Cyrillic and 225 in Latin, Appendices - 35 pages, Scientific Publications on the Topic of the Dissertation - 1 page.

Non-melanocytic skin cancers are one of the most common neoplastic diseases in the human body. Their main representative is Basal Cell Carcinoma of the Skin (BCC), followed by Squamous Cell Carcinoma (SCC). The main etiological factors for the development of SCC are chronic photoexposure, especially ultraviolet B light (UVB), the use of tanning beds, the intake of certain groups of medications (immunosuppressants, photosensitizers), chronic inflammatory skin diseases (Lupus erythematosus chronicus discoides), congenital genetic

diseases such as Xeroderma pigmentosum, and Hereditary Epidermolysis bullosa. SCC is more common among the population with a lighter skin phototype (I-III) and can develop on both photoexposed and photounexposed skin. SCC most often occurs in people over 65 years of age, but recent studies show a tendency for "rejuvenation" of patients. Mortality from SCC is low, but its treatment is challenging. Small tumors allow complete cure by surgical excision, unlike larger tumors, locally advanced and metastatic SCC. They represent a therapeutic challenge for dermatologists, dermatosurgeons, radiation therapists and medical oncologists. Locally advanced and inoperable SCC is treated with radiotherapy with good results. Metastatic SCC is referred for systemic treatment.

Until recently, classical chemotherapeutic agents with insufficient to moderate effect were used in medical oncology. Modern immunotherapy, in the form of PD-1/PD-L1 inhibitors, is a means of treating metastatic and inoperable SCC.

Until now, no studies have been conducted in our country on the epidemiology of SCC. The relationship between the histopathological characteristics of primary tumors and the risk of their recurrence and metastasis has not been studied. No studies have been conducted on the immunohistochemical expression of PD-1, PD-L1, CD8, CD4, Ki67, as well as the CD4:CD8 ratio in tumor tissue from SCC, and the relationship with possible tumor recurrence has not been studied. These facts have given rise to the conduct of the present extensive and in-depth study. The topic is contemporary and corresponds to current scientific research related to SCC.

The aim of the dissertation is clearly and specifically formulated. For its implementation, 7 tasks with a clear and specific nature and formulation have been set. The incidence of non-melanoma skin cancers has been studied for a 24-year period (from 2000 to 2023), and 5748 patients registered at the Oncology Dispensary at the University Hospital Dr. G. Stranski - Pleven have been studied. Demographic data (gender and age) of the patients, type of SCC, pathological staging, incidence over the years have been studied. For the period 2016 - 2023, 355 patients who developed SCC have been studied in more detail. In this studied group, the gender and age of the patients, their professional employment, hobbies, place of residence, concomitant diseases and the presence or absence of immunosuppressive therapy have been studied. The period of time required for the patients to be diagnosed has been specified. The specific localization of the tumor, its diameter, histopathological characteristics, pathological staging were investigated. In a prospective plan, a detailed histopathological examination of 100 primary invasive SCCs was performed, divided into two groups according to the macroscopic diameter of the tumor - <20 mm and >20 mm. The

localization, microscopic thickness of the tumor, cellular differentiation of tumor cells, perineural, and lymphovascular invasion, peritumoral lymphocytic stromal reaction were studied. A statistically significant relationship was established between the tumor diameter of the primary SCC and the frequency of recurrence and metastasis in lymph nodes and internal organs. A statistically significant relationship was established between the macroscopic diameter, localization, histological thickness according to Breslow, tumor differentiation, the presence of perineural and lymphovascular invasion and the frequency of tumor persistence, recurrence, and metastasis.

Immunohistochemical examination of the expression of PD-L1, PD-1 and CD8 markers was performed on all tumors examined in the histopathological study. No statistically significant association was found between PD-1, PD-L1 and CD8 expression and high-risk histopathological features in SCC. Based on the results and data from the literature, the doctoral student concluded that immunohistochemical examination of PD-1, PD-L1 and CD8 is more useful and provides information about patient survival and response to immunotherapy with checkpoint inhibitors when performed on metastatic tissues.

Immunohistochemical examination of the markers CD4, Ki67, and the CD4:CD8 ratio was performed in 70 of the tumors. A statistically significant difference in the expression of CD4 and Ki67 was found between the low-risk and high-risk SCC groups. A cut-off of 1.3 was statistically established for the CD4:CD8 ratio. Tumors with a higher value have a more favorable course, while more aggressive ones are characterized by a CD4:CD8 level below 1.3.

The results and analysis of the data are presented on 52 pages, processed and illustrated with 57 tables and 45 figures. Clinical cases of SCC associated with chronic inflammatory skin diseases, as well as drug-induced tumors, are presented in Appendix 6. For the first time in our country, a case of locally advanced SCC of the skin has been described in a patient suffering from Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica, successfully treated with the "checkpoint" inhibitor Cemiplimab. The conclusions, numbering 11, logically present the results of the studies carried out. The contributions of the dissertation work are 17, namely 8 of an original nature, 5 of a confirmatory-theoretical nature and 4 of a scientifically applied nature. Part of the results of the dissertation work have been published in the scientific publications attached to the scientific work, of which 2 are in Bulgarian periodicals and 2 in publications from the referenced database - Web of Science.

Critical remarks and recommendations - I have no substantial comments on the thesis. Dr. Vasilev has complied with the critical comments and recommendations made in

the review of the project-thesis and accordingly, I have no additional comments and recommendations.

In conclusion, this dissertation represents a serious contribution to an extremely topical issue of the most common non-melanoma skin carcinomas. In many respects, it is innovative for dermatological and onco-dermatological practice in Bulgaria. The set goal and tasks have been fulfilled and the conclusions drawn are fully motivated and logical. The data obtained regarding the epidemiology, histopathological and immunohistochemical characteristics of skin SCC are of an original nature. For Bulgaria, this is the first dissertation dedicated to the problem of the epidemiology, histopathological and immunohistochemical features of skin SCC.

I believe that the dissertation work submitted to me by Dr. Preslav Plamenov Vassilev meets the requirements of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its implementation and the Regulations for the Development of the Academic Staff at the Medical University - Pleven, therefore I recommend to the esteemed members of the scientific jury to give their positive vote and award **Dr. Preslav Plamenov Vasilev** the scientific and educational degree "**Doctor**".

Sofia, 14 April 2025

Reviewer: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Prof. Snejina Vassileva, MD, PhD