

СТАНОВИЩЕ

от Проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н.
Катедра „Дерматология, венерология и алергология“,
Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен

Относно: дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1 Медицина, докторска програма „Дерматология и венерология“

Автор: Д-р Преслав Пламенов Василев

Докторска програма: „Дерматология и венерология“

Тема: „Съвременни епидемиологични, хистологични и имунохистохимични характеристики на спиноцелуларния карцином на кожата“

Научни ръководители: проф. д-р Добромир Димитров, д.м. и проф. д-р Петранка Троянова, д.м.

Научно звено: Катедра по дерматология, венерология и алергология, Факултет „Медицина“, Медицински университет-Плевен.

Назначен съм за член на Научното жури със Заповед № 638/25.02.2025 г. на Ректора на МУ-Плевен и определен за изготвяне на становище на първото заседание на Журито.

Представеният ми комплект задължителни документи и материали е в съответствие с нормативните изисквания на МУ-Плевен.

Д-р Преслав Василев е роден през 1995 г., завършва „Медицина“ в Медицински университет – Плевен през 2020 г., а през 2021 г. е зачислен в редовна докторантура към Катедрата по дерматология, венерология и алергология в Университета. Специализира кожни и венерически болести в Плевенската университетска дерматологична клиника и е преподавател по учебната дисциплина „Дерматология и венерология“ на студенти-медици в БЕО и АЕО. Научните му интереси са в областта на онкодерматологията. Във връзка с настоящата си разработка участва в научноизследователски проект №7/2022 г. „Проучване на степента на имунохистохимична експресия на PD-1, PD-L1 и CD8 при първичен спиноцелуларен карцином на кожата и тяхната роля в туморната генеза“, финансиран от МУ-Плевен. През 2022 г. специализира дерматохирургия и дермато-онкология в Ludwig-Maximilians-Universität, Клиника по дерматология, венерология и алергология, Мюнхен, Германия.

Дисертационният труд е структуриран според приетите правила – съкращения и

въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, собствени резултати, обсъждане, изводи, приноси, приложения и научни трудове, свързани с темата. Напечатан е на 120 стр. и е онагледен с 57 таблици, 45 фигури и 6 приложения с високо качество на снимковия материал. Библиографията е от 228 литературни източника – 3 на кирилица и 225 на латиница.

Публикуваният в дисертацията **обзор** представлява анализ на литературните източници, по-голямата част от които са от последните 15 години. Спиноцелуларният карцином на кожата (СЦК) и клиничните му варианти са обсъдени в съвременен аспект. Представени са днешните познания върху епидемиологията, патогенезата, клиниката и терапията на това злокачествено заболяване. Посочени са хистологични и имунохистохимични диагностични методики и оценъчни механизми за тежест и прогноза на СЦК. Описани са както хирургични техники, така и системните “checkpoint” инхибитори, приложими за лечение на метастатични и неоперабилни СЦК.

С поставената си **цел и задачи** настоящият дисертационен труд се фокусира върху проучване на съвременните аспекти в епидемиологията, морфологичните прояви, хирургичното и медикаментозно лечение при пациенти, диагностицирани със СЦК. В този смисъл целта на научната работа е формулирана ясно, а 8-те задачи правилно отразяват начините и последователността за реализирането и.

Конкретните **резултати** покриват задачите, поставени в дисертационния труд. Достатъчният брой проучени пациенти (355 пациента с хистологично верифициран СЦК, диспансеризирани в Онкологичния център на УМБАЛ-Плевен през периода м. януари 2016 г. – м. декември 2023г.) и приложените методики определят достоверността на публикуваните резултати, за обработката на които са използвани обичайни статистически модели и софтуер. Постигнатите резултати показват, че СЦК на кожата е вторият по честотата карцином от НМКТ (28,5%) след БЦК (66,6%), по-висока е честотата на СЦК при пациентите от мъжки пол (53%), най-засегната е възрастовата група 71 – 80 години, най-често засегнатата топографска област е лицето (долна устна, чело нос), следвана от скалпа. Установена е връзката между хроничната фотоекспозиция, слънчевите изгаряния на кожата и повишената честота на развитие на СЦК на кожата. Статистически значима е връзката между макроскопския диаметър, локализацията, хистологичната дебелина по Breslow и туморната диференциация с честотата на рецидивирание и метастазиране. Имунохистохимичното изследване на експресията на PD-L1, PD-1 и CD8 върху хистологичните материали, както и проучването за сигнификантна

зависимост между експресията на Ki-67, CD4 и съотношението CD4 : CD8 при първичен СЦК и клинично-патологичните прогностични фактори за рецидивирание, метастазирание и смъртност притежават оригинален характер, а резултатите от тях са безспорен принос.

В **обсъждането** д-р Преслав Василев прави съпоставка между получените от него резултати с тези от проучената библиография. Дискусията представя правилна интерпретация на собствените данни, съпоставими или отличаващи се от вече публикуваните, което показва достатъчно добро познаване на проблема.

Изводите са 11 на брой, към които имам следните критични бележки:

- ✚ Извод №4 е част от извод №1. Двата извода са изпълнение на задача 1, като задача 2 представлява част от първата;
- ✚ В изводите липсва резултата от изпълнението на задача 4 („Да се уточнят клиничните форми на заболяването...“);
- ✚ В изводите отсъстват и резултатите получени при реализиране на задача 8 („Да се анализират терапевтичните варианти и тяхната ефективност....“)
- ✚ Извод №6 е излишен (цитира азбучна истина);

Приносите на дисертацията са 17 (8 оригинални, 5 с потвърдителен и теоретичен характер и 4 с научно-приложен характер). Твърде много са, а някои се повтарят в различните приносни направления:

- ✚ Приемам за оригинални приноси №№ 4,5,7 и 8. Последните два (7 и 8) касаят клинични наблюдения, които се описват за първи път в страната. Другите, посочени в тази категория, са с научно-теоретичен и научно-приложен характер; оригинални приноси №№ 1,2 и 6 могат да се обединят (касят епидемиологични клинично-морфологични проучвания).
- ✚ От приносите с потвърдителен и теоретичен характер оценявам високо принос №1, тези с №№ 3 и 4 могат да се дефинират заедно, а принос № 5 е част от оригинален принос № 4.

По темата на научната си разработка д-р П. Василев представя **4 публикации** – 2 в България и 2 в Web of Science. Участията в научни форуми са 12 – 8 у нас и 4 в чужбина.

Авторефератът е от 61 страници, правилно структуриран и отразява точно целта, задачите и получените резултати на дисертационния труд.

В заключение давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Преслав Пламенов Василев. Научната разработка е оригинална като тематика и методология и има определен научен принос. Резултатите и изводите от нея имат своето безспорно значение за теорията и практиката в областта на съвременната клинична онкодерматология. Гласувам положително на д-р Преслав Василев да бъде присъдена образователната и научна степен „доктор” в докторска програма „Дерматология и венерология”.

10 април 2025 г.

Изготвил становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
(Проф. д-р Димитър Господинов, д.м.н.)

OPINION

by Prof. Dimitar Konstantinov Gospodinov, MD, PhD, DSc.
Department of Dermatology, Venereology and Allergology,
Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

Subject: defence of a dissertation for acquiring the educational and scientific degree Doctor (PhD) in the area of higher education 7. Health and Sports, professional field 7.1. Medicine

Author: Preslav Plamenov Vassilev, MD

Doctoral Program: Dermatology and Venereology

Topic: Modern epidemiological, histological and immunohistochemical characteristics of squamous cell carcinoma of the skin

Scientific supervisors: Prof. Dobromir Dimitrov, MD, PhD and Prof. Petranka Troyanova, MD, PhD.

Scientific Unit: Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Faculty of Medicine, Medical University-Pleven.

I was appointed as a member of the Scientific Jury by Order No. 638/25.02.2025 of the Rector of MU-Pleven and assigned to prepare an opinion at the first meeting of the Jury.

The set of mandatory documents and materials presented to me is in accordance with the regulatory requirements of MU-Pleven.

Dr Preslav Vassilev was born in 1995, graduated from the Medical University of Pleven in 2020 and was enrolled in full-time PhD studies at the Department of Dermatology, Venereology and Allergology at the University (2021). He specializes in skin and venereal diseases at the Pleven University Dermatology Clinic and is a lecturer in the Dermatology and Venereology course for medical students at the BEO and AEO. His scientific interests are in the field of oncodermatology. In connection with his current work, he participates in research project No. 7/2022, a study of the degree of immunohistochemical expression of PD-1, PD-L1 and CD8 in primary squamous cell carcinoma of the skin and their role in tumour genesis, funded by MU-Pleven. He specialized in dermato-surgery and dermato-oncology at Ludwig-Maximilians-Universität, Clinic for Dermatology, Venereology and Allergology, Munich, Germany (2022).

The dissertation is structured according to accepted rules – abbreviations and introduction, literature review, goal and objectives, materials and methods, own results, discussion, conclusions, contributions, applications and scientific works related to the topic. It is printed on 120 pages and illustrated with 57 tables, 45 figures and six applications with high-quality photographic material. The bibliography comprises 228 literary sources – 3 in Cyrillic and 225 in Latin.

The review published in the dissertation analyses the literature sources, most of which are from the last 15 years. Squamous cell carcinoma of the skin (SCS) and its clinical variants are discussed in a contemporary aspect. Current knowledge of this malignant disease's epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy are presented. Histological and immunohistochemical diagnostic methods and assessment mechanisms for the severity and prognosis of SCS are indicated. Both surgical techniques and systemic "checkpoint" inhibitors applicable for treating metastatic and inoperable SCS are described.

With its set **goal and tasks**, the current dissertation studies modern aspects of epidemiology, morphological manifestations, and surgical and medical treatment in patients diagnosed with SSc. In this sense, the goal of the scientific work is formulated, and the eight tasks correctly reflect the methods and sequence for its implementation.

The specific **results** cover the tasks set in the dissertation work. The sufficient number of studied patients (355 patients with histologically verified SCC, examined at the Oncology Center of UMBAL-Pleven during the period January 2016 - December 2023) and the applied methodologies determine the reliability of the published results for the processing of which standard statistical models and software were used. The achieved results show that SCC of the skin is the second most common NSCLC carcinoma (28.5%) after BCC (66.6%), the frequency of SCC is higher in male patients (53%), the age group 71 - 80 years is most affected, The most frequently affected topographic area is the face (lower lip, forehead, nose), followed by the scalp. The relationship between chronic photo exposure, sunburn, and the increased incidence of skin SCC development has been established. The relationship between macroscopic diameter, localization, histological thickness, according to Breslow and tumour differentiation with the incidence of recurrence and metastasis is statistically significant. The immunohistochemical study of the expression of PD-L1, PD-1 and CD8 on histological materials, as well as the study of the significant relationship between the expression of Ki-67, CD4 and the CD4:CD8 ratio in primary SCC and the clinicopathological prognostic factors for recurrence, metastasis and mortality have an original character, and their results are an undeniable contribution.

In **the discussion**, Dr. Preslav Vassilev compares his results with those from the studied bibliography. The discussion presents a correct interpretation of his data, comparable or different from those already published, showing a sufficiently good knowledge of the problem.

There are 11 **conclusions**, to which I have the following critical comments:

- ✚ Conclusion No. 4 is part of conclusion No. 1. The two conclusions are a fulfilment of task 1, with task 2 being part of the first;
- ✚ The conclusions lack the result of the implementation of task 4 ("To specify the clinical forms of the disease...");
- ✚ The conclusions also lack the results obtained when implementing task 8 ("To analyze therapeutic options and their effectiveness...").
- ✚ Conclusion #6 is redundant (quotes an alphabetical truth);

The dissertation's contributions are 17 (8 original, 5 of a confirmatory and theoretical nature, and 4 of a scientifically applied nature). There are too many, and some are repeated in the different contribution areas:

- ✚ I accept Nos. 4, 5, 7 and 8 as original contributions; the last two (7 and 8) concern clinical observations described for the first time in the country. The others listed in this category are scientific-theoretical and scientific-applied; original contributions Nos. 1, 2 and 6 can be combined (concerning epidemiological clinical-morphological studies).
- ✚ Of the contributions of a confirmatory and theoretical nature, I highly appreciate contribution No.1; those with No.3 and No.4 can be defined together, and contribution No.5 is part of the original contribution No.4.

On the topic of his scientific work, Dr P. Vassilev has presented **four publications** – 2 in Bulgaria and 2 in Web of Science. He has participated in 12 scientific forums – 8 in Bulgaria and four abroad.

The abstract is 61 pages long, adequately structured and accurately reflects the dissertation's goal, objectives and results.

Conclusion

I give a positive assessment of Dr Preslav Plamenov Vassilev's dissertation work. The scientific work is original in terms of subject matter and methodology and has a specific scientific contribution. Its results and conclusions are undeniably important for the theory and practice in modern clinical oncodermatology. I vote positively for Dr Preslav Vassilev to be awarded the educational and scientific degree "Doctor" (PhD) in the doctoral program "Dermatology and Venereology".

April 10, 2025,

Prepared the opinion: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
(Prof. Dimitar Gospodinov, MD, PhD, DSc.)