

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №Р-638/25.02.2025Г.
НА РЕКТОРА НА МУ- ПЛЕВЕН

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Полина Георгиева Маринова- Кичкова, дм , доцент към катедра
“ Хирургически болести“ Медицински Университет- гр. Плевен

Във връзка със защита на дисертационен труд на д-р Преслав Пламенов Василев, за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ професионално направление 7.1. „Медицина“, по докторска програма „Дерматология и венерология“

Научни ръководители- проф. д-р Добромир Димитров, дм – МУ Плевен и проф. д-р Петранка Троянова, дм МУ- София.

1. Кариерно развитие на докторанта

Д-р Преслав Василев е роден 1 февруари 1995 г. в гр. Плевен. През 2014 г завършва средно образование в Гимназия за Преподаване на Чужди Езици-Плевен. През 2020 г. се дипломира с и придобива висше образование по специалност „Медицина“ в Медицински Университет- гр. Плевен. През периода 2020- 2024г. е редовен докторант в Катедра“ Дерматология и венерология“ на МУ- Плевен, с тема на дисертационния труд „ Съвременна патоморфоза на спиноцелуларния карцином на кожата“.

Основните етапи на преминаване на докторанта са спазени и са в законоустановените срокове, касаещи процедурите по зачисляване, апробация и отчисляване с право на защита.

2. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Темата, която засяга дисертационния труд на д-р Василев , е изключително актуална и акцентира върху съвременни разисквания относно епидемиологията, патоморфологията на спиноцелуларния карцином на кожата, както и новостите, по отношение на хирургично и медикаментозно лечение на това онкодерматологично заболяване. В търсене на съвременните трактовки по тази тема , докторантът е реализрал научно изследователски

проект. Епидемиологичните проучвания и морфологичните изследвания /хистологични и имунохистохимични/ в дисертационния труд са осъществени в рамките на научно-изследователски проект №7/2022г., финансиран от Медицински Университет – Плевен на тема: „Проучване степента на имунохистохимична експресия на PD-1, PD-L1 и CD8 при първичен спиноцелуларен карцином на кожата и тяхната роля в туморната генеза“ Провеждането на изследванията по проекта е одобрено с Решение №676/31.05.2022 г. на КЕНИД при Медицински Университет – Плевен.

3. Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е представен на 120 стандартни машинописни страници. Съдържа 45 фигури, 57 таблици и 6 приложения. Библиографията включва 228 литературни източника, от които само 3 на кирилица и 225 на латиница.

Трудът е хармонично структуриран, има задължителните елементи на увод- 2 стр. , литературен обзор-27 стр., цел, и задачи, материали и методи, дизайн на проучването – 8 стр., резултати от собствено проучване по проблема- 37стр., обсъждане – 9 стр., изводи – 2 стр., приноси 4 стр. и библиография- 14 стр. с последвали приложения на формуляри, бланки от проведен изследванепо научен проект и снимков материал от собствени клинични и патоморфологични изследвания на пациенти със спиноцелуларен кожен карцином.

Литературният обзор е подробен и изчерпателен и бързо насочва към темата на проблема и очертава бъдещите задачи на дисертацията. Той е базиран на съвременни литературни източници и споделя международния опит на различни онкодерматологични и патонатомични школи в диагностиката и спецификите на лечението на спиноцелуларния карцином (СЦК). Хубаво би било опитът на българската онкодерматологична школа по проблема да е по- подробно представен чрез библиографската справка.

Целта на дисертацията е ясна и коректна и показва стремеж към детайлизиране на проблема - да се проучат съвременните аспекти на епидемиологията, морфологичните прояви (хистологични и имунохистохимични характеристики), хирургично и медикаментозно лечение при пациенти, диагностицирани със спиноцелуларен карцином.

Задачите на дисертацията са 8 и произтичат аналогично от зададената цел.

Материалите и методите са подробно описани и доста изчерпателни.

Проучването е базирано върху 355 пациенти с хистологично верифициран кожен спиноцелуларен карцином. Дизайнът на проучването включва ретроспективна част 2016- 2019 г и проспективна част 2020- 2023г. с възможност за сравняване на резултатите от двете групи.

Резултатите аналогично отразяват комплексността на изследванията.

Статистически значими са връзките между стадия на СЦК и времето за рецидивирание: $P < 0,05$ (Actual value $P < 0,007$). Колкото е по-висок стадия на първичния тумор, толкова е по-кратко времето за поява на локален рецидив. Установена е статистически значима връзка между момента, в който пациента е потърсил медицинска помощ след появата на тумора, и времето за рецидивирание: При пациентите потърсили медицинска помощ до 1 година след появата на тумора, средното време за рецидивирание е 87,15 месеца, а при тези потърсили помощ до 5 години – 74,49 месеца. Анализът на данните показва статистически значима връзка между микроскопската дебелина на туморите и възрастта на пациентите. По-дебели са туморите в групата на възрастните пациенти – 71-80 години.

Изводите, които са 11, са базиран и на статистически значими връзки между изследваните величини, поставени в целите на проучването. Това прави дисертацията обективна и ценна с приносите ѝ .

Приносите могат да се разделят на 3 групи:

1.Приноси с оригинален характер – като с най- голяма тежест приемам приноси 4,5и 6- те придават пионерския дух на дисертацията :

- За първи път в България се проучва имунохистохимичната експресия на PD-1, PD-L1 и CD8 при първичен СЦК на кожата и се определя тяхната прогностична стойност за рецидивирание, метастазиране и отговор към терапия с „checkpoint“ инхибитори.

5. За първи път в България се проучва имунохистохимичната експресия на Ki-67, CD4 и съотношението между CD4:CD8 Т-лимфоцитите при първичен СЦК на кожата и се доказва статистически значима разлика между ниско-рискните и високо рискните тумори.

6. Проучени са епидемиологията, методите за диагностика, лечението, честотата на рецидивирание и метастазиране на СЦК на кожата за обл. Плевен.

2. Приноси с потвърдителен характер- 5 на брой.

3. Приноси с научно- приложен характер- 4 на брой, от които с най- голям клинична полза определям въвеждането на хистопатологичен фиш при пациенти с СЦК на кожата и създаване на алгоритъм за промяна на терапевтичния подход при пациенти

със СЦК на кожата при определени хистопатологични характеристики и оценка на съотношението на CD4:CD8 с отчитане на cut off съотношение под 1,3 като маркер за по- висока агресивност на тумора.

Авторефератът е добре структуриран и предава основните моменти в дисертацията.

Д-р Василев представя 2 публикации в реферирани български издания и 2 в нереферирани списания. Има реализран 1 научно изследователски проект във връзка с разработване на дисертационния труд. Участвал е в общо 20 научни форуми, както в България , така и в международни научни прояви в областта на дерматоонкологията

4. Заключение

След анализ на дисертацията по отношение на структура и съдържание , считам , че тя е напълно завършен научен труд със свой новаторски дух и подчертана практическа стойност. Убедена съм, че тя покрива критериите на ПРАС на МУ- Плевен за присъждане на образователната и научна степен „ Доктор“ и давам положителната си оценка за присъждането на ОНС“ Доктор“ на д-р Преслав Василев, докторант към Катедра“ Дерматологич и венерология“ – МУ Плевен

07.04.2025г.
Гр. Плевен

С уважение: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
Доц. Д-р Полина Маринова-Кичикова, д.м.

TO THE PRESIDENT OF
THE SCIENTIFIC JURY
ANNOUNCED BY ORDER 638/25.02.2025
OF THE RECTOR OF MU-PLEVEN

STATEMENT

by Assoc. Prof. Dr. Polina Georgieva Marinova, MD, PhD
Department "Surgical Diseases" Medical University -Pleven, Bulgaria

According to assesment of a dissertation by Dr. Preslav Plamenov Vassilev, for the acquisition of an educational and scientific degree "Doctor" in the professional field 7.1. "Medicine", in the doctoral program "Dermatology and Venereology"
Scientific supervisors - Prof. Dr. Dobromir Dimitrov, MD - Medical University of Pleven and Prof. Dr. Petranka Troyanova, MD - Medical University of Sofia.

1. Career development of the doctoral student

Dr. Preslav Vassilev was born on February 1, 1995 in the city of Pleven. In 2014, he graduated from the High School for Teaching Foreign Languages - Pleven. In 2020, he graduated with and acquired higher education in the specialty "Medicine" at the Medical University - Pleven. During the period 2020-2024 he is a full-time doctoral student at the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Pleven, with the topic of the dissertation "Modern pathomorphosis of squamous cell carcinoma of the skin".

The main stages of the doctoral student's progress have been met and are within the statutory deadlines regarding the procedures for enrollment, approval and discharge with the right to its approval.

2. Relevance and significance of the dissertation work

The topic that concerns Dr. Vassilev's dissertation work is extremely relevant and focuses on contemporary debates regarding the epidemiology, pathomorphology of squamous cell carcinoma of the skin (SCC) , as well as novelties regarding surgical and medical treatment of this oncodermatological disease. In search of modern interpretations on this topic, the doctoral student has implemented a scientific research project. The epidemiological studies and morphological studies /histological and immunohistochemical/ in the dissertation were carried out within the framework of scientific research project No. 7/2022, funded by the Medical

University - Pleven on the topic: "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 tumor genesis" The conduct of the research under the project was approved by Decision No. 676/31.05.2022 of Commission of Ethics in Scientific Researches at the Medical University - Pleven.

3. Structure of the dissertation:

The dissertation is presented on 120 standard typewritten pages. It contains 45 figures, 57 tables and 6 appendices. The bibliography includes 228 literary sources, of which only 3 are in Cyrillic and 225 are in Latin. The work is harmoniously structured, has the mandatory elements of an introduction - 2 pages, a literature review - 27 pages, a goal and objectives, materials and methods, a research design - 8 pages, results of one's own research on the problem - 37 pages, a discussion - 9 pages, conclusions - 2 pages, contributions - 4 pages and a bibliography - 14 pages. with subsequent attachments of forms, forms from a research project and photographs from my own clinical and pathomorphological studies of patients with squamous cell skin carcinoma.

The literature review is detailed and comprehensive and quickly points to the topic of the problem and outlines the future tasks of the dissertation. It is based on contemporary literary sources and shares the international experience of various oncodermatological and pathoanatomical schools in the diagnosis and specifics of the treatment of squamous cell carcinoma. It would be nice if the experience of the Bulgarian oncodermatological school on the problem was presented in more detail through the bibliography. The goal of the dissertation is clear and correct and shows a desire to detail the problem - to study modern aspects of epidemiology, morphological manifestations (histological and immunohistochemical characteristics), surgical and medical treatment in patients diagnosed with squamous cell carcinoma.

The tasks of the dissertation are 8 and arise analogously from the set goal.

The materials and methods are described in detail and quite comprehensive.

The study is based on 355 patients with histologically verified cutaneous squamous cell carcinoma. The study design includes a retrospective part 2016-2019 and a prospective part 2020-2023. with the possibility of comparing the results of the two groups.

The results similarly reflect the complexity of the studies.

The relationships between the stage of the SCC and the time to recurrence are statistically significant: $P < 0.05$ (Actual value $P < 0.007$). The higher the stage of the primary tumor, the shorter the time to local recurrence. A statistically significant relationship was found between the moment the patient sought medical help after the appearance of the tumor and the time to recurrence: In patients who sought medical help up to 1 year after the appearance of the tumor, the average time to recurrence was 87.15 months, and in those who sought help up to 5 years - 74.49 months. The data analysis showed a statistically significant relationship between the microscopic thickness of the tumors and the age of the patients. The tumors were thicker in the group of elderly patients – 71-80 years old.

The conclusions, which are 11, are also based on statistically significant relationships between the studied variables, set in the objectives of the study. This makes the dissertation objective and valuable with its contributions.

The contributions can be divided into 3 groups:

1. Contributions of an original nature – I consider contributions 4, 5 and 6 to be the most important, as they give the dissertation its pioneering spirit:

- For the first time in Bulgaria, the immunohistochemical expression of PD-1, PD-L1 and CD8 in primary skin SCC is studied and their prognostic value for recurrence, metastasis and response to therapy with checkpoint inhibitors is determined.

5. For the first time in Bulgaria, the immunohistochemical expression of Ki-67, CD4 and the ratio of CD4:CD8 T-lymphocytes in primary skin SCC is studied and a statistically significant difference between low-risk and high-risk tumors is proven.

6. The epidemiology, diagnostic methods, treatment, recurrence and metastasis rates of skin SCC for the Pleven region were studied.

2. Confirmatory contributions - 5 in number.

3. Contributions of a scientific and applied characteristics - 4 in number, of which I determine the introduction of a histopathological sheet in patients with skin SCC and the creation of an algorithm for changing the therapeutic approach in patients with skin SCC with certain histopathological characteristics and assessment of the CD4:CD8 ratio with a cut off ratio below 1.3 as a marker for higher tumor aggressiveness as the greatest clinical benefit.

The abstract is well structured and conveys the main points of the dissertation.

Dr. Vassilev has 2 publications in refereed Bulgarian scientific journals and 2 in non-refereed journals. He has implemented 1 scientific research project in connection with the development of the dissertation. He has participated in a total of 20 scientific conferences and congresses, both in Bulgaria and in international scientific events in the field of dermatology-oncology.

4. Conclusion

After analyzing the dissertation in terms of structure and content, I believe that it is a fully completed scientific work with its innovative spirit and emphasized practical value. I am convinced that it meets the criteria of the PRAS of MU-Pleven for awarding the educational and scientific degree "Doctor" I give my positive assessment for the award of the Degree "Doctor of Medicine" to Dr. Preslav Vassilev, a PhD student at the Department of "Dermatology and Venereology" - Medical University of Pleven

07.04.2025.

City of Pleven

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

Assoc. Prof. Dr. Polina Marinova-Kichikova, MD