

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Надежда Христова Хинкова, дм
Катедра „Акушерски грижи“ при
Факултет “Здравни грижи” на
Медицински университет – Плевен

Относно: Дисертационен труд на д-р Мирела Веселинова Василева на тема: „Диагностично и терапевтично значение на магнитно-резонансната томография за предклиничното стадиране на ранните форми на Ендометриалния карцином“, представен за придобиване на научната степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Образна диагностика“

I. Процедурни въпроси

На основание на чл. 4(2) и чл. 29а от ЗРАСРБ и чл.61 от Правилника на прилагане на ЗРАСРБ, със заповед № 1311 от 28.04.2026 г. на Ректора на Медицински университет - Плевен и решение на Председателя на Научното жури съм определена да представя рецензия на дисертационен труд във връзка с придобиване на научна степен „Доктор“ на д-р Мирела Веселинова Василева.

Д-р Мирела Веселинова Василева е представила всички необходими документи съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав и правилника на МУ-Плевен.

II. Биографични данни

Д-р Мирела Веселинова Василева е родена през 1994 г. в Силистра. През 2019 г. завършва висше образование, медицина в Медицински Университет, Плевен. През 2019

година постъпва на работа в УМБАЛ “Св. Марина”, като лекар-специализант по Образна диагностика, където работи и в момента.

През 2020 г. след успешно издържан конкурс постъпва на работа в Медицински университет – Плевен, Факултет „Здравни грижи”, катедра „Образна диагностика и лъчелечение“, където работи и към момента. От 2024 г. има специалност „Образна диагностика”.

Тя е член на: Български лекарски съюз; Българска асоциация по радиология; Асоциация на младите хепатогастроентеролози и European society of radiology. Д-р Василева има много добра езикова подготовка - владее писмено и говоримо, английски и добре руски език.

III. Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е актуална, касаеща диагностичното и терапевтично значение на магнитно-резонансната томография за предклиничното стадиране на ранните форми на ендометриалния рак. Предоперативното стадиране на едно от най-честите злокачествени заболявания при жените – Ендометриалният карцином, е от решаващо значение за правилното структуриране на лечебният процес. Като основен метод за стадиране на заболяването се използват хисто-патологичните резултати. Въпреки това съвременните образни методи предоставят възможност за неинвазивна предоперативна оценка на стадия. Магнитно-резонансната томография (МРТ) се налага като метод на избор за локално стадиране на ендометриалния карцином поради високата си разделителна способност и отличното визуализиране на меките тъкани и тазовите анатомични структури. МРТ е особено полезна при определяне на дълбочината на миометриалната инвазия и ангажираността на цервикалната строма. Освен това методът намира приложение и при оценката на регионалните лимфни възли, които представляват съществен елемент от цялостната стадираща система.

Затова считам, че темата на дисертацията е изключително актуална.

IV. Характеристика на дисертационния труд

Представеният за рецензия дисертационен труд е написан на 196 стандартни страници, онагледен е с 37 таблици и 56 фигури и 3 приложения. Библиографският списък съдържа 149 литературни източника, от които 148 на латиница и 1 на кирилица.

V. Литературен обзор

Литературният обзор е написан компетентно. Прави впечатление широкото ползване и познаване на световната литература по проблема. Представени са най-съществените данни от последните години. Съдържа 53 страници и заема 30% от дисертационния труд. Съставен е от 7 главни раздела, в които обстойно са разгледани епидемиологията и рисковите фактори за развитието на Ендометриален карцином, използваните в световен мащаб класификации и стистеми за стадиране, Диагностична и прогностична стойност на МРТ при ранните стадии на ендометриален карцином, Роля на МРТ за терапевтичното поведение, извършен е Сравнителен анализ на литературни източници относно МРТ спрямо други методи за образна диагностика на Ендометриалният карцином (ЕК), разгледани са актуални въпроси и състоянието на проблема в България. Обзорът завършва с кратко, ясно и конкретно посочване на по-нататъшната посока на дисертационния труд.

Целта на дисертацията, е да се оцени диагностичната стойност на магнитно-резонансната томография при определяне на степента на миометриална инвазия при пациентки с карцином на ендометриума, чрез сравнение с хистопатологичните резултати като златен стандарт, както и да се анализира връзката ѝ с клинични, морфологични и прогностични фактори. **Задачите** на дисертационния труд са формулирани ясно и конкретно.

VI. Материали и методи

Проведено е амбиспективно клинично-епидемиологично проучване обхващащо 70 пациентки с хистологично верифициран карцином на ендометриума. При всички изследвани лица е извършено предоперативно стадиране с Магнитно-резонансната томография (МРТ) е извършена на апарат MAGNETOM Aera (Siemens Healthineers) с магнитно поле 1.5 T

Статистическата обработка е извършена с програмни пакети IBM SPSS Statistics 27.0. и MedCalc Version 23.5.1. За фигурите е използван и Excel на Microsoft Office 2021. За ниво на

значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0,05$. Проложени са и: Дескриптивен анализ, Графичен анализ, Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher's exact test и тест χ^2 , Непараметрични тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк; Т-критерий на Стюдънт; Непараметричен тест на Ман-Уитни, Метод на Каплан-Майер; Тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware; ROC curve анализ. Използвани са и следните критерии за валидацията на скрининговите тестове: Чувствителност; Специфичност; Положителна предсказваща стойност; Отрицателна предсказваща стойност и прецизност (% на верните отговори).

VII. Резултати от проучването

Резултатите в дисертацията са представени в логична последователност. Представените данни показват, че експерименталното многопластово патофизиологично изследване е много добре планирано. Данните от проучването са описани точно и ясно. Резултатите са представени в 45 комбинирани графики и 37 таблици, които са информативни, с посочване броя на изследваните лица. Яснотата и по-доброто възприемане на представените резултати се подпомагат от обзорните раздели към всяка глава, както и от обобщенията в края им. Получените данни са надеждни, като са анализирани чрез подходящо подбрани и прецизно приложени статистически методи.

VIII. Обсъждане на резултатите

Д-р Василева, използвайки обширните си литературни познания е обсъдила компетентно и критично собствените си резултати. В обобщеното обсъждане е направен анализ на получените данни и става ясно, кои данни са нови и непознати в литература. В резултат на обсъждането на данните са формулирани 8 извода, които **си** кореспондират с поставените задачи.

Важни са и резултатите получени от изследване на налоксона при интактни животни, който статистически значимо понижава болковия праг и скъсява латентното време спрямо контролата, което води до хипералгезия. Съвместното приложение на налоксон с пептидите статистически значимо повишава болковия праг и удължава латентното време на 10-та минута спрямо контролата, по-изразено при аналозите.

Приносите са девет на брой и много реално отразяват постигнатото за първи път в науката.

Приноси с научно-теоретичен характер:

1. За първи път в България е извършено комплексно проучване на диагностичната и терапевтична стойност на магнитно-резонансната томография при оценка на миометриалната инвазия при ранни форми на ендометриален карцином, като резултатите са съпоставени с хистопатологичната находка като златен стандарт.

2. Извършен е задълбочен анализ на несъответствията между образната и хистопатологичната оценка на миометриалната инвазия, като са идентифицирани фактори, потенциално влияещи върху диагностичната точност на МРТ (размер на тумора, степен на диференциация, сигнални характеристики в T2W и DWI).

3. Потвърдена е ролята на магнитно-резонансната томография като надежден метод за предоперативно стадирание на ендометриален карцином, с висока чувствителност, специфичност и отрицателна предиктивна стойност при оценка на миометриалната инвазия.

Приноси с научно-приложен характер:

1. Определена е диагностичната точност на магнитно-резонансната томография при оценка на миометриалната инвазия в реалната клинична практика, което позволява оптимизиране на предоперативната оценка при пациентките с ранни форми на карцином на ендометриума.
2. Установена е честотата на несъответствия между МРТ и хистопатологичната оценка (11,4%), което има съществено практическо значение при интерпретацията на образните данни и определянето на терапевтичния подход.
3. Проучена е връзката между степента на миометриална инвазия и клинично-прогностични показатели, включително риск от рецидив и обща преживяемост, с цел по-добра стратификация на пациентките.
4. Установена е липсата на съществено влияние на някои клинични и морфологични фактори върху точността на образната оценка, което допринася за по-обективната интерпретация на образните данни.

5. Подчертано е значението на мултипараметричния подход при МРТ при оценка на туморната инвазия, особено в условия, при които контрастното усилване е ограничено или неприложимо.
6. Потвърдена е диагностичната стойност на магнитно-резонансната томография като основен метод за предоперативно стадиране, подпомагащ избора на терапевтичен подход и определянето на обема на хирургичното лечение.

IX. Публикационна активност

Наукометричните показатели, свързани с дисертационния труд, са изпълнени в съответните изисквания на Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен. Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 3 пълнотекстови публикации и 4 научни съобщения и доклади на национални форуми.

X. Автореферат

Авторефератът отразява най-съществените методични подходи, резултати, обсъждане, изводи и приноси, представени в дисертацията. Обемът му е от 65 стр.

XI. Заключение

Представеният ми за рецензия дисертационен труд съдържа значителни научни и практически приноси и отговаря на качествените и количествените критерии, заложен в Правилника за развитие на академичния състав на МУ- Плевен към Закона за развитие на академичния състав на Р. България. Предвид добре проведеното научно изследване, задълбочения анализ на получените резултати, цялостното оформление на разработката и научните публикации, въз основа на които е базирана, с дълбока убеденост препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на научната степен „Доктор” на д-р Мирела Веселинова Василева.

Като член на журито декларирам, че вотът ми ще е положителен.

08.05.2026 г.

Плевен

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Проф. д-р Надежда Хинкова, д.м.

REVIEW

by Prof. Dr. Nadezhda Hristova Hinkova, MD

Department of Obstetric Care at the

Faculty of Health Care of

Medical University – Pleven

Subject: Dissertation of Dr. Mirela Veselinova Vasileva on the topic: "**Diagnostic and therapeutic significance of magnetic resonance imaging for the preclinical staging of early forms of endometrial carcinoma**", submitted for the award of the scientific degree "Doctor" in the field of higher education 7. Health and Sports, professional field 7.1. Medicine, under the doctoral program "**Imaging Diagnostics**".

I. Procedural issues

Based on Art. 4(2) and Art. 29a of the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and Art. 61 of the Regulations on the Implementation of the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria, by Order No. 1311/28.04.2026 of the Rector of the Medical University - Pleven and a decision of the Chairman of the Scientific Jury, I am appointed to present a review of a dissertation work in connection with the acquisition of the scientific degree "Doctor" of Dr. Mirela Veselinova Vasileva. Dr. Mirela Veselinova Vasileva has presented all necessary documents in accordance with the requirements of the Act on the Development of Academic Staff and the regulations of MU-Pleven.

II. Biographical data

Dr. Mirela Veselinova Vasileva was born in 1994 in Silistra. In 2019, she graduated from higher education, medicine at the Medical University of Pleven. In 2019, she started working at the University Hospital "St. Marina" as a resident in Imaging Diagnostics, where she currently works. In 2020, after successfully passing a competition, she started working at the Medical

University of Pleven, Faculty of Health Care, Department of Imaging Diagnostics and Radiotherapy, where she currently works. Since 2024, she has a specialty in Imaging Diagnostics.

She is a member of: Bulgarian Medical Union; Bulgarian Association of Radiology; Association of Young Hepatogastroenterologists and European Society of Radiology;. Dr. Vasileva has very good language skills - she is fluent in written and spoken English and fluent in Russian.

III. Relevance of the topic

The topic of the dissertation is relevant, concerning the diagnostic and therapeutic importance of magnetic resonance imaging for the preclinical staging of early forms of endometrial cancer. Preoperative staging of one of the most common malignant diseases in women - Endometrial carcinoma, is crucial for the correct structuring of the treatment process. Histopathological results are used as the main method for staging the disease. However, modern imaging methods provide the opportunity for non-invasive preoperative assessment of the stage. Magnetic resonance imaging (MRI) is established as the method of choice for local staging of endometrial carcinoma due to its high resolution and excellent visualization of soft tissues and pelvic anatomical structures. MRI is particularly useful in determining the depth of myometrial invasion and the involvement of the cervical stroma. In addition, the method is also used in the assessment of regional lymph nodes, which are an essential element of the overall staging system.

Therefore, I believe that the topic of the dissertation is extremely relevant.

IV. Characteristics of the dissertation work

The dissertation work submitted for review is written on 196 standard pages, illustrated with 37 tables and 56 figures and 3 appendices. The bibliographic list contains 149 literary sources, of which 148 are in Latin and 1 in Cyrillic.

V. Literature Review

The literature review is written competently. The wide use and knowledge of the world literature on the problem is impressive. The most significant data from recent years are presented. It contains 53 pages and occupies 30% of the dissertation work. It is composed of 7 main sections, which thoroughly examine the epidemiology and risk factors for the development of Endometrial Carcinoma, the classifications and staging systems used worldwide, the diagnostic and prognostic value of MRI in the early stages of endometrial carcinoma, the role of MRI in therapeutic behavior, a comparative analysis of literature sources regarding MRI compared to other methods for imaging diagnostics of Endometrial Carcinoma (EC) has been performed, current issues and the state of the problem in Bulgaria have been considered. The review ends with a brief, clear and specific indication of the further direction of the dissertation work.

The aim of the dissertation is to evaluate the diagnostic value of magnetic resonance imaging in determining the degree of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma, by comparison with histopathological results as a gold standard, as well as to analyze its relationship with clinical, morphological and prognostic factors. The tasks of the dissertation are formulated clearly and specifically.

VI. Materials and methods

An ambispective clinical-epidemiological study was conducted covering 70 patients with histologically verified endometrial carcinoma. All subjects underwent preoperative staging with Magnetic resonance imaging (MRI) was performed on a MAGNETOM Aera device (Siemens Healthineers) with a magnetic field of 1.5 T Statistical processing was performed with IBM SPSS Statistics 27.0. and MedCalc Version 23.5.1 software packages. Microsoft Office Excel 2021 was also used for the figures. The significance level at which the null hypothesis is rejected was $p < 0.05$. The following were also performed: Descriptive analysis, Graphical analysis, Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher's exact test and χ^2 test, Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk nonparametric tests; Student's t-test; Nonparametric Mann-Whitney test, Kaplan-Meier method; Log Rank, Breslow and Tarone-Ware tests; ROC curve analysis. The following

criteria were also used for validation of the screening tests: Sensitivity; Specificity; Positive predictive value; Negative predictive value and precision (% of correct answers).

VII. Results of the study

The results in the dissertation are presented in a logical sequence. The presented data show that the experimental multi-layered pathophysiological study is very well planned. The data from the study are described accurately and clearly. The results are presented in 45 combined graphs and 37 tables, which are informative, indicating the number of subjects studied. The clarity and better perception of the presented results are supported by the overview sections to each chapter, as well as by the summaries at the end of them. The obtained data are reliable, having been analyzed by appropriately selected and precisely applied statistical methods.

VIII. Discussion of the results

Dr. Vasileva, using her extensive literature knowledge, has competently and critically discussed her own results. In the summarized discussion, an analysis of the obtained data is made and it becomes clear which data are new and unknown in the literature. As a result of the discussion of the data, 8 conclusions have been formulated that correspond to the tasks set. Also important are the results obtained from a study of naloxone in intact animals, which statistically significantly lowers the pain threshold and shortens the latency time compared to the control, which leads to hyperalgesia. The joint administration of naloxone with peptides statistically significantly increases the pain threshold and prolongs the latency time at 10 minutes compared to the control, more pronounced in the analogues. The contributions are nine in number and very realistically reflect what has been achieved for the first time in science.

Contributions of a scientific and theoretical nature:

1. For the first time in Bulgaria, a comprehensive study of the diagnostic and therapeutic value of magnetic resonance imaging in the assessment of myometrial invasion in early forms

of endometrial carcinoma has been carried out, with the results being compared with the histopathological finding as the gold standard.

2. A thorough analysis of the discrepancies between the imaging and histopathological assessment of myometrial invasion has been carried out, identifying factors potentially influencing the diagnostic accuracy of MRI (tumor size, degree of differentiation, signal characteristics in T2W and DWI).

3. The role of magnetic resonance imaging as a reliable method for preoperative staging of endometrial carcinoma, with high sensitivity, specificity and negative predictive value in the assessment of myometrial invasion, has been confirmed.

Contributions of a scientific and applied nature:

1. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of myometrial invasion in real clinical practice has been determined, which allows for optimization of the preoperative assessment in patients with early forms of endometrial carcinoma.

2. The frequency of discrepancies between MRI and histopathological assessment (11.4%) has been established, which has significant practical importance in the interpretation of imaging data and determining the therapeutic approach.

3. The relationship between the degree of myometrial invasion and clinical prognostic indicators, including risk of recurrence and overall survival, has been studied, with the aim of better stratification of patients.

4. The lack of significant influence of some clinical and morphological factors on the accuracy of imaging assessment has been established, which contributes to a more objective interpretation of imaging data.

5. The importance of the multiparametric approach in MRI in assessing tumor invasion is emphasized, especially in settings where contrast enhancement is limited or not applicable.

6. The diagnostic value of magnetic resonance imaging as a primary method for preoperative staging, supporting the choice of therapeutic approach and determining the volume of surgical treatment, is confirmed.

IX. Publication activity

The scientific indicators related to the dissertation work have been fulfilled in the relevant requirements of the Regulations for the Development of the Academic Staff of MU-Pleven. In connection with the dissertation work, 3 full-text publications and 4 scientific communications and reports at national forums have been printed.

X. Abstract

The abstract reflects the most significant methodological approaches, results, discussion, conclusions and contributions presented in the dissertation. Its volume is 65 pages.

XI. Conclusion

The dissertation work submitted to me for review contains significant scientific and practical contributions and meets the qualitative and quantitative criteria set out in the Regulations for the Development of the Academic Staff of MU-Pleven to the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria. Given the well-conducted scientific research, the in-depth analysis of the results obtained, the overall design of the work and the scientific publications on which it is based, with deep conviction I recommend to the esteemed members of the Scientific Jury to vote positively for the award of the scientific degree "Doctor" to Dr. Mirela Veselinova Vasileva.

As a member of the jury, I declare that my vote will be positive.

08.05.2026

Pleven

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Prof. Dr. Nadezhda Hinkova, MD