

## СТАНОВИЩЕ

от

Доц. д-р Иван Недков Иванов, д.м., член на Научно жури

Относно: дисертационен труд на д-р Ихсан Исмаил Хасан

на тема: „Тумор-асоциирани макрофаги при карцином на маточната шийка: клинично-патологични корелации“

представен за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“

в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“,

професионално направление 7.1 „Медицина“,

Научна специалност: „Онкология“, Шифър 03.01.46.

### I. Процедурни въпроси

На основание националните и институционални нормативни рамки, решение от заседание на Научния съвет на УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“-ЕАД и решение на заседание на Научния съвет на УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“-ЕАД – Протокол № 31 от 30.04.2026 г.е издадена заповед 3- 169#2 от 14.05.2026, съгласно която съм назначен да изготвя становище по процедурата за защита на дисертационния труд на д-р Ихсан Исмаил Хасан.

Докторантът е представил необходими документи, съгласно нормативните изисквания на национално и институционално ниво (Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилниците за неговото приложение), като съгласно решение на НС на УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“-ЕАД – протокол №2 от 28.04.2026 от заседание на Разширения научен колегиум и Протокол №31 от 30.04.2026г. от заседание на Научния съвет и със Заповед № 3-169#1 /14 05 2026г. д-р Ихсан Исмаил Хасан е отчислен с право на защита.

### II. Биографични данни

Кандидатът, д-р Ихсан Исмаил Хасан е ██████████ завършва медицина през 2003 г. в Тракийски университет – Медицински факултет, Стара Загора. Кандидатът е с призната специалност Акушерство, гинекология и репродуктивна медицина (считано от 01.01.2010) За периода 09.10.2018 — 09.10.2023 е специализант по Обща Хирургия Консервативно и оперативно лечение на хирургичните заболявания при Софийски Университет "Климент Охридски", Медицински факултет; обучаваща база — УМБАЛ "Софиямед" гр. София.

След обсъждания на предложение на проект за докторантура на заседание на Научния съвет (НС) в УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“- ЕАД, София. (ПРОТОКОЛ №12 от 21.02.2024 г.), свикан разширен колегиум при УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“- ЕАД, София (Заповед 3-110 от 28.03.2024г.) и обсъждане на разширен колегиум на 29.03.2024г., д-р Исхан Исмаил Хасан, лекар в Отделението по акушерство и гинекология в УМБАЛ «Софиямед» е зачислена като докторант на самостоятелна форма на обучение (със Заповед за зачисляване №3-169/21.05.2024г.) към с тема: „Тумор-асоциирани макрофаги при карцином на маточната шийка: клинично-патологични корелации“ в област на Висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“, Научна специалност: „Онкология“, Шифър 03.01.46. със Заповед № 3-169#1 /14 05 2026г. д-р Исхан Исмаил Хасан е отчислен с право на защита. От февруари 2012г. до март 2026г., д-р Исхан Исмаил Хасан заема длъжност Лекар-ординатор в АГ клиника за Консервативно и оперативно акушерство и гинекология в УМБАЛ „СофияМед“, София.

Съгласно биографичните данни на кандидата, основен предмети/застъпени професионални умения и насоки в неговата практика са: консервативно и оперативно акушерство, консервативна и оперативна гинекология, онкогинекология и онкопрофилактика, колпоскопия, стерилитет, ултразвукова диагностика в акушерството и гинекологията.

Съгласно представените автобиографични данни, д-р Исхан Исмаил Хасан владее английски и немски език, на ниво определено като B1.

### **III. Актуалност на тематиката**

Темата на дисертационния труд е съвременна и научно значима, особено що се отнася за България, където карциномът на маточната шийка персистира с ролята си на едно от водещите онкологични заболявания при жените. В контекста на представените в дисертационния труд епидемиологични данни се налага търсенето на потенциални прогностични биомаркери и подходи за оптимизиране на терапията при карцином на маточната шийка. Изследването на потенциални такива, включително на CD47 и CD68 е актуален проблем с важно за теорията и практиката значение.

Считам, че избраната тема е актуална за страната и за теоритичното познание по проблема като цяло.

### **IV. Характеристика на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд следва общоприетите изисквания. Разработката показва задълбоченост и много добра теоретична подготовка, аналитично и критично обсъждане и интерпретация на съвременната литература по темата.

Разработката показва белези на интердисциплинарна, обогатяваща и разширяваща съвременните познания, съчетавайки клинично-морфологични изследвания и терапевтични приложения и корелации. Като цяло е на лице балансирано съчетание между познания и методологичните възможности на няколко сфери на медицинската наука и практика.

Представеният ръкопис е поместен на 130 страници, притежава и следва общоприетата за дисертационен труд структура и последователност в своето съдържание, встъпителна част и изложение, илюстриран е с 36 фигури и 8 таблици. Завършва с дефинирани 6 извода. Представени са общо 5 приноси: 3 приноси с научно-практичен и/или оригинален характер и 2 приноси с научно-теоретичен характер. Използвани са 210 литературни източника на английски език.

Представените, свързани с дисертационния труд научни публикации и съобщения включват 4 заглавия от пълнотекстови публикации (три в чуждестранни, включително индексирани Scopus издания и една в българско издание) и едно научно съобщение от форум в страната.

#### **V. Литературен обзор**

Литературният обзор е базиран на анализ на съвременното теоритично познаване по проблема като е обособен в две основни части. В първата, общо-теоритична част, подробно се разглеждат епидемични данни с акцент върху епидемиологията в България. Представени са данни от литературата, свързани с развитието на карцинома на маточната шийка, ролята и мястото на HPV-индуцираната канцерогенеза и пътищата и патогенетичните механизми, свързани с туморната трансформация. Подробно, включително схематично са представени промените на геномно ниво. Въведението представя схематично и морфологичната класификация на карциномите на маточната шийка, както и обстойно съвременната концепция за прогностични фактори при тези тумори с отделен акцент върху молекулярните и генетични фактори. Подробно е разгледано стадирането при карциномите на маточната шийка, включително и на ролята на образните изследвания при него. В литературния обзор е разгледана подробно съвременната концепция за скрининг при карцином на маточната шийка и различни подходи за неговото осъществяване. Разгледани са в детайли съвременните терапевтични подходи при лечението на карциномите на маточната шийка. Във втората обособена част е обърнато съществено внимание на туморите, туморната микросреда и ролята на имунитета за туморната прогресия. Изложени са с достатъчна изчерпателност съвременни възгледи и концепции, като в детайли са представени ролята на клетките от макрофагеалния ред за туморната прогресия и супресия, включително е обсъдено и онагледено оформянето на подгрупи макрофаги и тяхната характеристика и функции.

Подробно разгледани и схематично онагледени същността и ролята на CD68 и CD47 при антитуморния отговор, включително за индуцирането на антитуморна фагоцитна активност и конкретно при карциномите на маточната шийка. Авторът анализира и систематизира значителен обем научна информация и изгражда аргументира хипотеза като основа за последващото собствено проучване.

#### **VI. Цел, задачи, материали и методи**

Целта на дисертационния труд съответства на заглавието, като е формулирана ясно и е в съзвучие с научната хипотеза, базирана на съвременните научни познания и клинични практики. Научната хипотеза е определена като: „съществуват корелации между нивата на туморна експресия CD47 и CD68, хистологичен подвид, стадий на болестта, лимфни

метастази при пациенти с КМШ, преживяемост без прогресия, общата преживяемост при КМШ. Поставената цел съдържа два компонента, както следва: „да се проучат тъканни параметри, свързани с пътищата на туморна миграция и фагоцитоза по оста CD47-SIRP $\alpha$ , CD68 като предиктивни биомаркери при пациенти с карцином на маточна шийка“ и „да се проучат възможностите за клинична употреба на нивата на експресия на CD47 и CD68 в туморни проби и тяхната корелация при пациенти с карцином на маточна шийка“. Поставените задачи са конкретни, подчинени на хипотезата и целта на проучването, логични, правилно и последователно структурирани, както следва:

Основни изследователски задачи са формулирани както следва: „1. Да се анализират нивата на експресия на CD47 и CD68 в туморни проби от карцином на маточна шийка“ и „Да се изследват корелациите между експресия поотделно и съвместно на CD47 и CD68 и някои клинично-патологични характеристики: 2.1. Първичен тумор (T) 2.2. Лимфни възли(N) 2.3. Стадий на болестта при диагноза 2.4. Хистологични варианти (адено/ПКК)“.

По своя дизайн, собственото проучване е структурирано като ретроспективно неинтервенционно, включващо пациенти с доказан и хирургично лекуван карцином на маточната шийка (хирургично лечение в обем радикална хистеректомия тип C1 или C2 според класификация на Querleu-Morrow, съпроводено с тазова/ парааортална лимфна дисекция). Включените 191 пациенти са лекувани в университетските болници на Медицински университет - Плевен, България за 7-годишен период от време (1 януари 2015 до 31 декември 2021), като са включени и случаи от УМБАЛ Софиямед София, както и от УМБАЛ Св. Анна, Варна.

Извършена е морфологична и след рутинно автоматизирано имунооцветяване имунохистохимична оценка, базирана на стандартни методики, описани в литературата. Стическа оценка на получените резултати е извършена със съответни за нуждите статистически методи (отбелязани в отделен раздел).

Обхванатият брой пациенти, техният подбор, както и методологията, подобрена за имунохистохимичното оцветяване и анализ отговарят на поставените цели и задачи.

## **VII. Резултати от проучването**

Резултатите са описани ясно и достатъчно изчерпателно, онагледени графично, логично и последователно представени. Данните, представени в изложението, показват демографските показатели на изследваната популация. Демонстрирана е липсата на сигнификантно преобладаване на конкретен хистологичен тип на карцином на маточната шийка при изследваните възрастови групи, зависимост липсва и при разпределението на стадия при диагностициране и нодалния статус спрямо отделните възрастови групи.

От изследваните и анализирани имунохистохимично маркери е установена липса на сигнификантна корелация между степента на изява на CD47 в туморните клетки и възрастта на пациентите при диагноза и хистологичният вариант. Важни за отбелязване са установените сигнификантно увеличение на CD47 експресия в стадий pT1b в спрямо останалите изследвани стадии (pT2a, pT2b).

Проучването на CD68 показва, че плътността на интратуморна инфилтрация със CD68 позитивни хистиоцити не е свързана значимо с възрастовите характеристики на пациентите, размерите на тумора и нодалния статус.

Проучването установява значима разлика в наличието на интратуморен CD68 позитивен инфилтрат при плоскоклетъчния хистологични варианти на карцинома на маточната шийка спрямо аденокарциномите и аденосквамозните карциноми.

Установено е, че високата стромална инфилтрация от тумор-асоциирани макрофаги (CD68-ST) е негативен прогностичен фактор.

Получените данни са анализирани чрез подходящо подбрани, уместни за конкретните извадки статистически методи. Използваните статистически методи са представени след изложението на резултатите.

### **VIII. Обсъждане, изводи и приноси**

В раздела „Обсъждане“, докторантът, демонстрира способност за аналитично и критично разглеждане на получените резултати в контекста на комплексността на туморната микросреда. Собствените резултати са съпоставени с резултати от достъпната научна литература и са изведени логични, правдоподобни и изводи и заключения.

Формулираните изводи са следват поставените цели и задачи и произхождат от проведеното изследване.

Приносите на дисертационния труд са с научно-теоретичен и научно-приложен характер и са свързани с проучването на клинично-патологичните корелации на CD47 при карцином на маточна шийка, проучване на клинично-патологичните корелации на CD68 при карцином на маточна шийка, проучване на коекспресията на CD47 и CD68 и нейната роля при пациенти с карцином на маточна шийка.

Предложени са стратификацията на риска и персонализиране на лечението при пациенти с ранен карцином на маточна шийка ( pT1, pT2a и pT2b) и се обсъжда потенциално таргетиране на оста CD47-SIRPα като нова имунотерапевтична стратегия.

### **IX. Публикационна активност**

Научната продукция на д-р Исхан Исмаил Хасан, свързана с дисертационния труд, включва 4 пълнотекстови публикации (три в чуждестранни, включително индексирани Scopus издания и една в българско издание) и едно научно съобщение от форум в страната.

С оглед на изложеното, публикационната активност на докторанта покрива минималните национални изисквания за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

### **X. Автореферат**

Представеният автореферат е с обичайна структура и обем от 47 страници, отразяващ в синтезиран вид дисертационния труд в неговите структурата, методологията, резултати, изводи и приноси.

#### **XI. Заключение**

Представеният дисертационен труд е структуриран по обичайния начин, обсъжда клинично значим за страната проблем, притежава научни и научно-приложни приноси и отговаря на изискванията на нормативната база (Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение).

Представеният дисертационен труд на д-р Исхан Исмаил Хасан е завършено самостоятелно научно изследване с реална теоретична и практическа стойност, покриващо държавните и институционални изисквания.

Въз основа на гореизложеното давам положителна оценка и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото научно жури да дадат своята положителна оценка за присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност Научна специалност: „Онкология“ на д-р Исхан Исмаил Хасан.

Дата: 20.06.2026

Подпис: .....  .....

/Доц. д-р Иван Недков Иванов, д.м./