

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ на адм. ас. д-р Деян Людмилов Дженков

Представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност ДОЦЕНТ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, и научната специалност „Обща и клинична патология“ към катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“, Факултет медицина, Медицински университет Варна и Клиника по Клинична патология, УМБАЛ „Света Марина“ Варна, публикуван в ДВ бр.53/12.06.2020 г.

Дисертация за ОНС „Доктор“ на тема:

ЕКСПРЕСИЯ НА ТРАНСКРИПЦИОНЕН ФАКТОР ZBTB20 В ГЛИАЛНИ ТУМОРИ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Резюме: Злокачествените мозъчни тумори представляват сериозен проблем в съвременната медицина. Степента на преживяемост остава много ниска, въпреки напредъка в диагностично-лечебния процес. Определянето на поведението на тези тумори според хистологичната им вид не винаги дава достатъчна информация за тяхната прогноза и лечение. Глиомите представляват най-голямата група първични злокачествени мозъчни новообразувания, които се развиват в астроцитна или олигодендроцитна диференциация, но клетъчният им произход все още не е напълно установен. Най-вероятният източник са прогениторите на глиалните клетки, разположени в субвентрикуларната зона на мозъчната тъкан, които са запазили пролиферативния си потенциал, както и способността си да се диференцират. За да се определи произхода и поведението на глиомите, изследователските усилия през последните десетилетия се фокусират върху търсенето на нови биомаркери. Много нови молекули, участващи в процесите на клетъчна трансформация, пролиферация или ангиогенеза, представляват интерес за различни видове новообразувания, включително мозъчни тумори. В това отношение проучванията върху транскрипционния фактор ZBTB20, участващ в развитието на различни новообразувания са обещаващи. В мозъка той се експресира в прогениторни клетки и това определя вероятността ZBTB20 да бъде експресиран и в глиални тумори. Освен това ZBTB протеините модулират транскрипционните пътища в контрола на клетъчния цикъл, диференциацията и съдбата на клетките.

Статистически са изследвани общо 249 глиални тумори, при което честотата на глиобластомите съответства на световните данни, като дори е по-висока при нашето проучване: 73,5% в нашата кохорта спрямо 56,1% в световните данни. Това е първото подробно статистическо проучване за България относно хистологичния вид на мозъчните тумори, както и разпределението им на първични и метастатични.

При анализа на глиални тумори, една част от мултиформените глиобластоми показва, в допълнение към интензивно положителната цитоплазмена експресия, че GFAP също реагира положително за епителния маркер СК AE1 / AE3. Това повдига въпроса дали туморните клетки в тези случаи действително експресират молекули на цитокератин

или има друга причина за проявата на СК АЕ1 / АЕ3 при мултиформени глиобластоми. Данните, основани на тестове за имуноблот, показват, че туморните клетки в мултиформените глиобластоми не произвеждат молекули на цитокератин, а имунохистохимичната експресия е резултат от кръстосана реактивност между продуцирания от тях GFAP и фракцията АЕ3 на СК АЕ1 / АЕ3 антитяло. Следователно, така нареченият панепителен маркер СК АЕ1 / АЕ3 не е подходящ да се използва за разграничаване на глиобластомите от епителни метастази в мозъка. За да се избегне погрешното тълкуване на молекулярната мимикрия, е желателно да се използват други високо и нискомолекулни цитокератини за диференциална диагноза от метастатични епителни тумори. В случаи на доказан първичен карцином (напр. най-често бял дроб), използването само на СК АЕ1 / АЕ3 би довело до погрешно заключение за метастатичен процес. Това е допълнително доказателство за необходимостта от използване на имунохистохимичен панел за диагностициране на глиомите, както и за дискриминация на първичните от метастатичните тумори. Материали от пациенти с мозъчни тумори бяха изследвани светлинномикроскопски с рутинни хистологични и имунохистохимични методи като са използвани антитела за: GFAP(за глиален произход), Ki67(за пролиферативна активност), епителен маркер (СКАЕ1 / АЕ3) и ZBTB20 (в част от случаите).

Основната цел на тази дисертация е да се определи експресията на транскрипционния фактор ZBTB20 при различни по степен на диференциация глиални тумори, корелацията му с други прогностични фактори и да се оцени евентуалната му връзка с преживяемостта.

Изследването е проведено върху материали на 97 пациенти, лекувани за глиоми, от които 81 мултиформени глиобластома (IV степен по СЗО), 6 анапластични астроцитома (III степен по СЗО) и 10 дифузни глиома (II степен по СЗО).

Извадката от 97 случая е резултат от подробен анализ на всички пациенти, лекувани за вътречерепни лезии в две неврохирургични отделения във Варна, обслужващи населението на Източна България за период от пет календарни години.

При нашето изследване на експресията на транскрипционния фактор ZBTB20 в глиални тумори беше открита ядрена локализация на протеина, която е идентична с вида на експресията, описан в човешкия протеинен атлас за имунохистохимично изследване на различни тъкани. Интензивността на експресията на ZBTB20 е променлива, варираща от липсваща до силна експресия в клетъчните ядра, единични клетки показват цитоплазмена експресия, за която не намерихме публикувани данни. Тези оригинални резултати изискват допълнителни тестове при по-голям брой случаи с глиоми. Освен в туморните клетки, лека до умерена експресия се наблюдава и при астроцити в периферната област на мозъчния паренхим, както и в ендотелни, гладкомускулни и имунни клетки. Последните данни не са изненадващи, като се има предвид вече докладваната експресия на ZBTB20 в хематопоеичните органи.

Експресията на ZBTB20 в туморната тъкан се оценява по два различни начина. Първият подход включва оценка на процента на ZBTB20-позитивните клетки в туморната тъкан, независимо от интензивността на тяхната експресия спрямо всички туморни клетки. Чрез този подход открихме неравномерно разпределение на процента на ZBTB20-експресиращите клетки в глиоми с различна степен на диференциация, а резултатите не показват статистическа значимост по отношение на преживяемостта на пациентите. Следователно процента клетки, експресиращи ZBTB20, нямат прогностично значение при глиомите. Също така трябва да се отбележи, че нормалните мозъчни астроцити на

паренхимния мозък също показват изразена експресия за ZBTB20, както вече беше съобщено в мозъка на мишки.

Вторият подход за анализ на експресията на ZBTB20 в глиоми включва измерване на силата на експресия за всеки тумор чрез полуколичествен метод отчитащ H-скор и корелация с различни параметри, като степен на диференциация на глиомите и обща преживяемост на пациентите.

Глиалните тумори са тествани за пролиферативна активност чрез експресия на Ki-67%, ядрен маркер, пряко свързан с пролиферацията на туморните клетки и вече известен прогностичен фактор. Количествената оценка на експресията на Ki-67% показва: 9 пациенти с астроцитом II степен имат среден пролиферативен индекс от 3,0% (диапазон от 1,0% до 10,0%); 5 случая на анапластичен астроцитом - 17,0% (диапазон от 1,0% до 35,0%) и 61 случая на мултиформен глиобластом - средна стойност от 22,0% (диапазон 2,0% до 80,0%). Средната стойност се увеличава за всяка следваща група по степен на диференциация на глиомите. Разнообразие в пролиферативния индекс се наблюдава и при други подобни проучвания. При статистическо изследване на 75 случая, според процента на техния пролиферативен индекс Ki-67, установихме неправилно разпределение на групата с доминиране на пациентите до 40% от пролиферативния индекс и средно 20,1% със стандартен отклонение от 15,7% и диапазон от 1,0% до 80,0% с медиана от 15%. Тези резултати потвърждават многообразието в пролиферативния индекс на глиоми от други проучвания. В нашето проучване, с избрана медиана от 17,9%, се наблюдава равномерно разпределение на случаите, от които 38 случая имат нисък процент на експресиращи клетки, а 34 с висок. Когато обработихме данните, открихме статистически значима разлика в преживяемостта или тенденцията към това чрез втория метод (тест за ранг на $\log p = 0,0363$, тест на Gehan-Breslow-Wilcoxon $p = 0,1083$), докато пациентите с ниски стойности живеят 346,5, а тези с високи 197,5 дни, разлика от почти пет месеца. В последващо проучване на 59 пациенти само с GBM със 17,9% праг, няма статистически значима разлика в преживяемостта ($p > 0,05$), като средната преживяемост е почти еднаква и в двете групи - 201,5 за нисък и 197,5 за висок процент. Тези данни потвърждават други подобни изследвания за преживяемост на мултиформите на глиобластома по този показател. След като изследвахме ZBTB20 и Ki-67 като независими прогностични фактори в нашето проучване, решихме да проверим дали има пряка връзка между тях при глиални тумори. За тази цел изследвахме 69 случая, използвайки метода на Пийърсън, и не беше открита статистически значима връзка между двата фактора ($r = 0,062$ при доверителен интервал от -0,1764 до 0,2952). Когато сравнихме интензивността на експресията на ZBTB20 между случаите на нискостепенни глиоми и тези с мултиформи на глиобластома, открихме много близки стойности, без значителна разлика. В същото време открихме статистически значима корелация между силата на експресия, измерена чрез H-скора, и общата преживяемост на пациентите. Високите нива на експресия са свързани с по-лоша прогноза и намалена преживяемост при: 1) всички глиоми (разлика в преживяемост 5,25 месеца в сравнение с пациенти с по-ниска експресия); 2) глиоми с ниска степен на диференциация (III или IV C3O) (разлика в преживяемостта на 5 месеца в сравнение с пациенти от тази група с по-ниска експресия); и 3) само глиобластоми (разлика в преживяемостта от 3,66 месеца в сравнение с пациенти от тази група с по-ниска експресия). От горните три типа сравнения, най-висока статистическа значимост се наблюдава при сравняване на силата на експресия на ZBTB20 между глиомите с нисък клас и висок клас. Корелация между интензитета на експресията на ZBTB20 и преживяемостта на пациента по пол не е

установена. По този начин установихме, че интензивността на експресията на ZBTB20 е свързана с прогнозата за преживяемост, а не процента на експресиращите клетки.

Нашите данни за връзката между силата на експресията и преживяемостта при глиоми са в съответствие с подобни проучвания, които изследват връзката между силата на експресията на ZBTB20 и преживяемостта при пациенти с хепатоцелуларен карцином.

Процентът на експресията на Ki-67 в глиомите показва голяма вариация, обикновено по-висока за глиобластомите и е от 2% до 80%, докато при неглибластомните тумори варира от 1% до 35%. Липса на статистическа значимост между процента на пролифериращи Ki-67-позитивни клетки в глиобластоми е съобщено в други проучвания. Въпреки широкия спектър на нивата на пролиферативна активност на туморните клетки при различни степени на глиома, той е полезен маркер в цялостната оценка на степента на тяхната диференциация и общата преживяемост, като тези с висок пролиферативен индекс като цяло са по-лоша прогноза.

Когато сравняваме двата маркера (нивата на експресия ZBTB20 и индекса на пролиферация Ki-67), не открихме корелация между тях. Това предполага, че те са независими фактори в ролята им в глиомите.

Настоящото изследване представя анализ на биопсични материали от пациенти с вътречерепни тумори, с акцент върху глиалните неоплазии. Също така е изследвана експресията на транскрипционния фактор ZBTB20.

Резултатите показват, че експресията на ZBTB20 има прогностична стойност при различни видове глиоми, а по-високата ѝ експресия в туморната тъкан носи повишен риск за живота на пациентите, независимо от степента на диференциация на тумора. Също така използването на комбинирана оценка на нивата на ZBTB20 и индекса на разпространение от Ki-67 показва, че случаите с ниски нива на експресия ZBTB20 / Ki-67 имат значително по-голяма преживяемост спрямо случаите с високи нива на експресия ZBTB20 / Ki-67.

Abstract:

Malignant brain tumors present a serious problem with modern medicine. Surprisingly, survival rates remain very low, despite the improvement in diagnosis. Determining the behavior of these tumors in their histological form does not provide sufficient information for prognosis and treatment. Gliomas represent the largest group of brain neoplasms that develop with astrocytic or oligodendrocyte differentiation, but their cellular origin is still not fully established. The most probable source is the glial cell progenitors located in the brain tissue subventricular zone, which have retained their proliferative potential, as well as their ability to differentiate. In order to determine the origin and behavior of gliomas, research efforts over recent decades have focused on the search for new biomarkers. Many new molecules involved in cell transformation, proliferation or angiogenesis processes are of interest in various types of neoplasms, including brain tumors. In this respect, studies on ZBTB20 - a transcription factor involved in the development of various neoplasms - are promising; in the brain it is expressed in progenitor cells, and this determines the likelihood of ZBTB20 being expressed in glial tumors. Furthermore, ZBTB proteins modulate transcriptional pathways in cell cycle control, differentiation and cell fate. Metastatic processes were localized predominantly supratentorially (87.2%), with the most common primary localization being in the lung, which are almost half of the cases (46.9%). Other relatively common primary sites are tumors of the gastrointestinal tract, melanoma and breast carcinoma. According to the world data, the most common primary intracranial tumors are meningiomas (2.36 / 100.000), followed by glial

tumors, most often the most aggressive of which is the multiform glioblastoma (2.03 / 100,000). In the distribution of a total of 249 glial tumors, the frequency of glioblastomas is noticeable compared to the world data, which is higher for us: 73.5% in our cohort compared to 56.1% in the world data. This is the first detailed statistical study for Bulgaria regarding the histological appearance of brain tumors, primary and metastatic. In the analysis of glial tumors, one part of the multiform glioblastomas showed, in addition to the intensely positive cytoplasmic expression, that GFAP also reacted positively for the epithelial marker CK AE1 / AE3. This raises the question of whether tumor cells in these cases actually express cytokeratin molecules, or there is another reason for the CK AE1 / AE3 response to multiform glioblastomas. Data based on immunoblot assays show that tumor cells in glioblastoma multiforme do not produce cytokeratin molecules, and immunohistochemical expression results from cross reactivity between GFAP produced by them and the AE3 fraction of CK AE1 / AE3 antibody cocktail. Therefore, the so-called panepithelial marker CK AE1 / AE3 should not be used to differentiate from epithelial metastases in brain tumors. To avoid molecular mimicry, it is desirable to use other high and low molecular cytokeratins for the differential diagnosis of metastatic epithelial tumors. In cases of proven primary carcinoma (eg lungs), the use of CK AE1 / AE3 alone would lead to an erroneous conclusion about a metastatic process. This is further evidence of the need to use a complex immunohistochemical panel for the diagnosis of tumors as well as for the discrimination of primary metastatic tumors. The materials were examined light-microscopically and morphometrically with routine histological and immunohistochemical methods. The glial tumor diagnosis is immunohistochemically identified with markers of tissue origin (GFAP), proliferative activity (Ki67) and epithelial marker (CKAE1 / AE3). The immunohistochemical transcription factor ZBTB20 assay was performed on the specified cases. In turn, ZBTB genes are involved in various processes such as transcriptional regulators, apoptosis, cell proliferation and differentiation, which are related to the onset and progression of gliomas. The aim of this dissertation thesis is to determine the expression of transcription factor ZBTB20 in different differentiation glial tumors, its correlation with other prognostic factors and to evaluate its eventual relationship to survival. The study was conducted on biopsy materials of 97 patients treated for primary brain tumor, 81 glioblastoma multiforme, 6 glioma III grade and 10 glioma II grade.

The sample of 97 cases resulted from a detailed analysis of all patients treated for intracranial lesions in two neurosurgical units in Varna serving the population of Eastern Bulgaria for a period of five calendar years. Based on the results of this study, a total of 822 patients had a total incidence of intracranial lesions of 9.2 / 100,000 with prevalence of primary tumors (6.03 / 100,000) compared to metastatic (2.82 / 100,000) and non-tumor volumes (0.27 / 100,000). The predominance of primary tumors in the study is associated with neurosurgical intervention in case of an unknown primary location or, if necessary, to control brain edema.

In our study of the expression of ZBTB20 transcription factor in glial tumors, nuclear localization of the protein was found. This expression is identical to the type of expression described in the Human Protein Atlas. The intensity of expression of ZBTB20 was variable ranging from missing to strong expression in the cell nuclei, incidentally, single cells showed cytoplasmic expression for which we did not find published data. These original results require additional testing for a larger sample of tumors. Apart from tumor cells, mild to moderate expression also occurred in astrocytes in the peripheral region of brain parenchyma, as well as in endothelial, smooth muscle and immune cells. Recent data are not surprising given the already-reported expression of ZBTB20 in hematopoietic organs.

The expression of ZBTB20 in tumor tissue was evaluated in two different ways. The first approach included assessing the percentage of ZBTB20-positive cells in tumor tissue,

regardless of the intensity of their expression against all cells in the tumor. Through this approach, we found an uneven distribution of the percentage of ZBTB20-expressing cells in gliomas of the individual WHO stages, and the results showed no statistical significance in terms of patient survival. It was found that the latter did not show a statistically significant difference between patients with low or high percentage of gliomas in ZBTB20-positive cells. Therefore, the proportion of ZBTB20-expressing all cells has no prognostic significance in gliomas. This result is in line with the result that gliomas of varying degrees of differentiation express equal proportions of ZBTB20-positive cells. Also, it should be noted that normal brain astrocytes of parenchymal brain also show marked expression for ZBTB20, as already reported in the brain of mice. The second approach to analyzing the expression of ZBTB20 in gliomas involved measuring the expression power for each tumor by H-score and correlation with various parameters, such as histological differentiation of gliomas and overall survival of patients.

Glial tumors in the sample were tested for proliferative activity by expression of Ki-67, a nuclear marker directly associated with tumor cell proliferation and a known prognostic factor. The quantitative estimate of Ki-67 expression showed: 9 patients with astrocytoma II grade have a mean proliferative index of 3.0% (range 1.0% to 10.0%); 5 cases of anaplastic astrocytoma - 17.0% (range 1.0% to 35.0%) and 61 cases of glioblastoma multiforme - mean value of 22.0% (range 2.0% to 80.0%). The average is increased for each subsequent group by degree of malignancy. Variety in the proliferative index is also observed in other similar studies. In a statistical treatment of 75 cases, according to the percentage of their proliferative index Ki-67, we found an incorrect distribution of the group with dominance of the patients up to 40% of the proliferative index and an average of 20.1% with a standard deviation of 15.7% and a range of 1, 0% to 80.0% with a median of 15%. These results confirm the diversity in the proliferation index of gliomas from other studies. In our study, with a selected cut-off range of 17.9% for a high and low-grade group, a uniform distribution of cases was observed, of which 38 cases had a low percentage of expressing cells and 34 were high. When we processed the data, we found a statistically significant difference in survival or a tendency to survival according to the second method (Log-rank test $p = 0.0363$, Gehan-Breslow-Wilcoxon test $p = 0.1083$), while patients with low percentages of survival live 346.5, and those with a high 197.5 days, a difference of almost five months. In a follow-up study of 59 GBM-only patients with 17.9% splitting thresholds, the median 15.8% for group delimitation predated the high Ki-67 (32-high and 27-low) and no statistically significant difference in survival ($p > 0.05$), with mean survival being almost the same in both groups - 201.5 for low and 197.5 for high percentage. These data confirm other similar survival studies for glioblastoma multiforme by this indicator.

After examining ZBTB20 and Ki-67 as independent prognostic factors in our study, we decided to check whether there was a direct relationship between them in glial tumors. For this purpose, we investigated 69 cases using the Pearson method, and no statistically significant correlation was found between the two factors ($r = 0.062$ at a confidence interval of -0.1764 to 0.2952). When we compared the intensity of expression of ZBTB20 between cases of low-grade gliomas and those with glioblastoma multiforme, we found very close values, with no significant difference. At the same time, we found a statistically significant correlation between the expression strength measured by the H-score and the overall survival of the patients. High levels of expression correlated with worse prognosis and decreased survival in patients in: 1) all gliomas (5.25 month survival difference compared to patients with lower expression); 2) high grade (III or IV WHO) gliomas (difference in survival of 5 months compared to patients in this lower expression group); and 3) only glioblastomas (survival difference of 3.66 months compared to patients in this lower expression group).

From the above three types of comparisons, the highest statistical significance of the results was observed when comparing the expression strength of ZBTB20 between low-grade and high-grade gliomas. Correlation between ZBTB20 expression intensities and patient survival by gender was not established. Thus, the intensity of expression of ZBTB20 is related to the prognosis of glioma tumors, not percentage of expressing cells.

Our data on the correlation between the power of expression and survival in gliomas are consistent with similar studies that examine the relationship between the potency of ZBTB20 expression and survival in patients with hepatocellular carcinoma.

The percentage of Ki-67 expression in gliomas shows a large variation, generally higher for glioblastomas, and ranges from 2% to 80%, whereas in non-glioblastoma tumors ranges from 1% to 35%. Lack of statistical significance between the percentage of proliferating Ki-67-positive cells in glioblastomas was reported in other studies. Despite the wide range of proliferative activity levels of tumor cells at different degrees of glioma, it is a useful marker in the overall assessment of their differentiation rates and overall survival, with those with a high proliferative index being generally inferior to prognosis.

When comparing the two markers (ZBTB20 expression levels and the Ki-67 proliferation index), we found no correlation between them. This suggests that they are independent factors in their role in gliomas.

The present study presents the analysis of biopsy materials from patients with intracranial tumors, with emphasis on glial neoplasms. They also examined the expression of the transcription factor ZBTB20. The results show that positive expression has prognostic value in various types of gliomas, and its higher expression in tumor tissue carries an increased risk for the life of patients, regardless of the degree of tumor differentiation. At the same time, the use of a combined estimate of ZBTB20 levels and the proliferation index by Ki-67 showed that cases with low levels of ZBTB20-expression / Ki-67 had significantly longer survival against cases with high levels of ZBTB20 expression / Ki-67.

I. Резюмета на публикации свързани с придобиването на степен ОНС „доктор“

1. George St. Stoyanov, Deyan Dzhenev, Peter Ghenev

CYTOKERATIN AE1/AE3 MIMICRY IN GLIOBLASTOMA Scripta Scientifica Medica, vol. 49, No. 1, 2017, pp. 47-52

Резюме:

ВЪВЕДЕНИЕ: Диагнозата и лечението на вътречерепните тумори изисква мултидисциплинарен подход. Ключов момент в този процес е морфологичната диагноза на туморите. Този процес, въпреки че е подпомогнат от имунохистохимия (ИНС), често може да бъде труден и подвеждащ.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Десет хистологично потвърдени случаи на мултиформен глиобластом (GBM) са ревизирани за тяхната имунохистохимична реакция с антиглиален фибриларен кисел протеин (GFAP) и СК AE1/AE3 коктейл с антитела, чиято основна употреба в невропатологията е да се докаже или изключи метастазирал

тумор с епителен произход, чието първично огнище може да не е известно или дори подозирано.

РЕЗУЛТАТИ: Всички десет случая на GBM са диагностично положителни за GFAP, а осем от тях също се позитивират за СК AE1/AE3 с различен интензитет. От положителните случаи на СК AE1/AE3 пет (общо 50%) дават ниска степен на несигнификантна положителна реакция, докато другите три случая (30% общо) дават силна положителна реакция с възможна диагностична стойност. Туморните клетки във всички случаи на GBM, които са положителни за СК AE1/AE3, независимо от силата на реакцията, също са положителни за GFAP на серийни имунохистохимични срезове.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Представените резултати разкриват СК AE1/AE3 позитивиране в голяма част от GBM случаи, което може да е вследствие на триизмерна мимикрия между СК AE1/AE3 и GFAP молекули. Това налага необходимостта от внимателно тълкуване на резултатите.

СК AE1/AE3, обаче, остава полезен инструмент в невропатологията, независимо от възможността за фалшива позитивност в туморни клетки на GBM.

Abstract:

INTRODUCTION: The diagnosis and treatment of intracranial tumors requires a multidisciplinary approach. A key moment in this process is the pathological verification of the tumor type. This process, although aided by immunohistochemistry (IHC), can often be difficult and misleading.

MATERIALS AND METHODS: Ten histologically confirmed cases of glioblastoma multiforme (GBM) were reviewed for their IHC reaction with the anti-gial fibrillary acidic protein (GFAP) glial marker and the CK AE1/AE3 antibody cocktail, whose main use in neuropathology is to either prove or rule out metastatic cancer of epithelial origin, the primary location of which may not be known or even suspected.

RESULTS: All ten pathologically verified cases of GBM were diagnostically positive for GFAP, with eight of them also revealing CK AE1/AE3 expression with variable intensity. Out of the CK AE1/AE3 positive cases, five (50% in total) gave a low to intermediate non-diagnostic positive reaction, while the other three cases (30% in total) gave a strong positive reaction with possible diagnostic value. Cells, across all GBM cases, that tested positive for CK AE1/AE3, regardless of the strength of the reaction, were also positive for GFAP on neighboring IHC serial slides.

CONCLUSION: The presented results reveal CK AE1/AE3 expression in a great portion of GBM cases, which may be caused by three-dimensional mimicry between the CK AE1/AE3 and GFAP target molecules. This therefore necessitates the need for a careful interpretation of the results. CK AE1/AE3, however, remains a useful tool in neuropathology, regardless of the possibility of false positivity in GBM cells.

2. George St. Stoyanov, **Deyan Dzhenev**, Peter Ghenev

THE GREAT IMITATOR EMA POSITIVE GLIOBLASTOMA MULTIFORME Scripta Scientifica Medica, vol. 49, No. 1, 2017, pp. 21-25

Резюме:

ВЪВЕДЕНИЕ: Мултиформеният глиобластом (GBM) винаги е бил диагностично предизвикателство за патолозите. Като тумор предимно с астроцитна диференциация, той може да се прояви в различни хистоморфологични форми, да имитира други тумори и често да има различни имунохистохимични профили (ИНС), което изисква доказване на хистогенезата му.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Четири случая на глиобластоми от архива на Университетска болница Света Марина са оцветени с хематоксилин и еозин и тествани имунохистохимично с GFAP (използва се като маркер за глиална диференциация), също така е използван Vimentin - като положителна контрола за имунохистохимичното изследване и EMA, като епителен маркер, нереактивен в здравата мозъчна тъкан.

Резултати: Както се очаква всички глиобластоми с характерна морфология имунохистохимично експресират GFAP и имат силно положителна реакция с Vimentin. Три от четирите случая също разкриват различна реакция на интензивност с EMA, като единият случай има слаба реакция в отделни клетки, които не могат да се считат за позитивни, а другите два случая са с дифузна положителна реакция в повечето от туморните клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В епохата на имунохистохимията, глиобластомите се доказват с панел от специфични антитела, поради това, че някои от тях позитивират епителни маркери като цитокератини (СКАЕ1/АЕ3) и EMA, както е показано в това проучване, тъй като те проявяват антигенна мимикрия и реагират кръстосано с протеини, които обикновено присъстват само в епителните клетки и отсъстват в здрава мозъчна тъкан. Това често може да бъде подвеждащо и в някои случаи да доведе до морфологично погрешна диагноза.

Abstract:

INTRODUCTION: Glioblastoma multiforme (GBM) has always been a diagnostic challenge for pathologists. As a rare oncological entity with astrocytic differentiation, it can manifest itself in a variety of histomorphological forms, mimic other tumors and it often has varying immunohistochemical (IHC) profiles, further challenging the process of its verification.

MATERIALS AND METHODS: Four pathologically verified cases of GBM, registered at the St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria were retrieved from the central pathological archive. The cases were tested and reviewed based on their hematoxylin and eosin (H&E) profiles and IHC reactions with GFAP used as a glial differentiation marker, Vimentin - as a positive IHC control and EMA, an epithelial marker, non-reactive in healthy brain tissue.

RESULTS: As expected all GBM cases had the histomorphological hallmarks of the tumor on the H&E stain. They were diagnostically positive for GFAP and had a strong positive IHC reaction with Vimentin. Three out of the four cases also revealed a varying in intensity reaction with EMA, with one case having a weak reaction in individual cells that could not be considered diagnostic and the other two cases having a diffuse positive reaction in most of the tumor cells.

CONCLUSION: In the age of immunohistochemistry, GBM continues to expand the set of IHC markers that react with it, although several of them such as Cytokeratin AE1/AE3 and EMA, as demonstrated in this study, should be non-reacting as they react with proteins normally present only in epithelial cells and absent in healthy brain tissue. This can often be misleading and, in certain cases, lead to histopathological misdiagnosis.

3. Stoyanov G S, **Dzhenkov D L**, Kitanova M, et al. (July 16, 2017) Demographics and Incidence of Histologically Confirmed Intracranial Tumors: A Five-year, Two-center Prospective Study. Cureus 9(7): e1476. DOI 10.7759/cureus.1476

Резюме:

Въведение:

Вътречерепните тумори (ИКТ) са разнородна група от заболявания, които представляват непосредствена заплаха за живота, независимо от това дали са с метастатичен произход, с доброкачествена или злокачествена природа. Те трябва да бъдат диагностицирани и лекувани възможно най-рано, като морфологичната диагноза е съществен в процеса на определяне на лечебния процес.

Цел:

Целта на това проучване е да се сравни честотата и вида на хистологично потвърдени вътречерепни тумори в източна България, въз основа на техния субтип (първични, метастатични и необемзаместващи лезии).

Материали и методи

За период от пет пълни календарни години (1 януари 2012 г. – 31.12.2016 г.) хистологично потвърден случаи на вътречерепни тумори са били изследвани морфологично от две здравни заведения. След това са описани честотата им, вида според това дали са първични, метастатични или необемзаместващи лезии.

Метастатични тумори са допълнително сегрегирани спрямо тяхната вътречерепна локализация.

Резултати

Общият брой на отделните интракраниални тумори(ИКТ), регистрирани в зададения период е 822. Първични ИКТ 66,12% от хистологично потвърдените случаи, като най-често срещаните 30,90% са метастатични, от които най-чести са с белодробен произход, а другите 2,94% са необемзаместващи лезии. По локализация са предимно в супратенториалната област, което представлява общо 87,80%, а останалите 12,20% са разположени в субтенториално. Въз основа на описателния анализ, на 100 000 души от всички ИКТ са 9,12, което включва 6,03 на 100 000 за първичните тумори, 2,82 на 100 000 за метастатични ИКТ и 0,27 на 100 000 за необемзаместващи. Най-често диагностицираните първични ИКТ са менингиоми 2,36/100000, глиобластом 2,03/100000 и хипофизарен аденом 0,48/100000. Най-чести интракраниални метастази на 100 000 е карцином на белия дроб 1,32/100000, стомашно-чревния тракт (ГИП) 0,28/100000, меланом 0,22/100000 и мамарен карцином 0,17/100000.

Заклучение:

Въз основа на нашите резултати първичните ИКТ се оперират и биопсират два пъти повече от метастатичните и само малка част от неврохирургичните интервенции се извършват поради необемзаместващо мозъчни лезии. По локализация метастатичните ИКТ са предимно супратенториално, без наличие на доминиращи метастази инфратенториално.

Демографските данни, отчетени в проучването установява някои аспекти на възрастовите и половите предпочитания, както и оперделяне на най-често диагностицираните видове ИКТ в нашата популация.

Abstract:

Introduction

Intracranial tumors (ICTs) are a diverse group of malignancies that pose an immediate threat to patients' lives, no matter their local or metastatic origin, benign or malignant nature. These lesions have severe clinical courses and need to be diagnosed and treated as soon as possible, with pathological verification being the pivotal moment in the process of determining curative modalities.

Aim

The aim of this study was to compare the incidence of histologically confirmed ICTs in Eastern Bulgaria, based on their type (primary, metastatic, and non-volume occupying lesions (NVOL)), their respective subtypes, and incidence in a descriptive manner.

Materials and Methods

For a period of five full calendar years (January 1st, 2012 – December 31st, 2016), all histologically confirmed cases of intracranial tumors were prospectively collected from two individual tertiary healthcare institutions. The cases were then statistically analyzed in a descriptive manner, and incidences of primary, metastatic, and NVOL were compared with regards to their specific origins, types, and subtypes. Metastatic tumors were further segregated relative to their intracranial metastatic location.

Results

The total number of individual ICTs registered in the set timeframe was 822. Primary ICTs represented a total of 66.12% of the histologically confirmed cases, with the most common entries being tumors from a glial and meningeal origin, 30.90% were histologically confirmed as metastatic ICTs, from which the most common entries were of pulmonary origin, and the other 2.94% were NVOL. On behalf of their intracranial metastatic location, metastatic tumors were located predominantly in the supratentorial region, represented as a total of 87.80%, while the other 12.20% were located in the subtentorial region. Based on the descriptive analysis, the annual incidence per 100,000 capita of all ICTs is 9.12, comprised of 6.03 per 100,000 for primary ICTs, 2.82 per 100,000 for metastatic ICTs, and 0.27 per 100,000 for NVOL. The annual incidence of the most commonly diagnosed primary ICTs per 100,000 is 2.36 for meningioma, 2.03 for glioblastoma, and 0.48 for pituitary adenoma. The annual incidence of the most commonly diagnosed metastatic ICTs per 100,000 is 1.32 for lung cancer metastases, 0.28 for gastrointestinal tract (GIT) metastases, 0.22 for melanoma, and 0.17 for breast cancer metastases.

Conclusion

Based on our results, primary ICTs are operated and biopsied more than two times as much as metastatic ICTs and only a small fraction of neurosurgical interventions are undertaken due to NVOL. Metastatic ICTs are predominantly supratentorial with no evidence of a tumor predominantly metastasizing in the subtentorial region. The demographics reported in the study establish some aspects of age and gender preferences, as well as the annual incidence per 100,000 for the most commonly diagnosed types of ICTs in our population.

II. Резюмета на публикации равностойни на монографичния труд:

1a. George S. Stoyanov · **Deyan Dzhenev** · Peter Ghenev · Bogomil Iliev · Yavor Enchev · Anton B. Tonchev Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment Medical Oncology (2018) 35:27

Резюме:

Първо описан през 1800-та година, мултиформеният глиобластом (GBM), съгласно ревизираната 2016 година Класификация на тумори на централната нервна система според СЗО е най-често срещаният първичен злокачествен тумор на ЦНС.

Мултиформеният глиобластом има изключително широк набор от промени, както генетични, така и епигенетични, които дават голям брой мутации, някои от които имат установена роля в преживяемостта и определят лечебния отговор. Наличието на различни мутации на фона на наличието на ключови такива в стволовите клетки на GBM допълнително разделя GBM като първичен, възникващ de novo от прекурсорите на невралните стволови клетки, както и вторично, чрез акумулиране на мутации. Някои от промените в клетъчната биология на GBM може да се предположи и чрез светлинна микроскопия, тъй като се наблюдават клетъчни и тъканни отличителни белези. Промените в генетичната информация, водещи до потискане и експресия на гените в сравнение с физиологичните им нива в здрави астроцити, водят не само до клетъчна, но и екстрацелуларна реорганизация. Тези промени водят до различни морфологични и чисто имунологични/биохимични форми. Ето защо, в двадесет и първи век терминът мултиформе, отхвърлен за известен период от номенклатурите, е придобил нова популярност на фона на генотипното разнообразие на този тумор.

Abstract:

First described in the 1800s, glioblastoma multiforme (GBM), a class IV neoplasm with astrocytic differentiation, as per the revised 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system (CNS) is the most common malignant tumor of the CNS. GBM has an extremely wide set of alterations, both genetic and epigenetic, which yield a great number of mutation subgroups, some of which have an established role in independent patient survival and treatment response. All of those components not only represent a closed cycle but are also relevant to the tumor biological behavior and resistance to treatment as they form the pathobiological behavior and clinical course. The presence of different triggering mutations on the background of the presence of key mutations in the GBM stem cells (GBMsc) further separates GBM as primary arising de novo from neural stem cell precursors developing into GBMsc and secondary, by means of aggregated mutations. Some of the change in cellular biology in GBM can be observed via light microscope as they form the cellular and tissue hallmarks of the condition. Changes in genetic information, resulting in alteration, suppression and expression of genes compared to their physiological levels in healthy astrocytes lead to not only cellular, but also extracellular matrix

reorganization. These changes result in a multiform number of micromorphological and purely immunological/biochemical forms. Therefore, in the twenty-first century the term multiforme, previously outcast from nomenclatures, has gained new popularity on the background of genotypic diversity in this neoplastic entry.

2a.Stoyanov G S, **Dzhenkov D L**, Kitanova M, et al. (June 26, 2017) Correlation Between Ki-67 Index, World Health Organization Grade and Patient Survival in Glial Tumors With Astrocytic Differentiation. Cureus 9(6): e1396. DOI 10.7759/cureus.1396

Резюме:

Мултиформния глиобластом (GBM) е IV степен на малигненост според Световната здравна организация (СЗО) и най-често е с астроцитна диференциация.

Цел

Целта на това проучване е да установи дали съществува корелация между пролиферативния индекс ki-67 на туморите с астроцитна диференциация според степента на диференциация по СЗО и преживяемостта на пациентите.

Материали и методи

За целите на проучването е избран ретроспективен подход към избора на пациенти. Общо 47 пациенти, диагностицирани и лекувани за тумори на ЦНС с астроцитна диференциация в Университетска болница "Света Марина" - Варна, България, от септември 2012 г. до юли 2016 г. са включени в проучването. Случаите са тествани с анти тяло Ki-67, като позитивността е определена след дигитализация на предметните стъкла и изчислена чрез автоматизирано броене. Индивидуалният индекс на Ki-67 и преживяемостта на пациентите за всеки случай е статистически сравнена.

Резултати:

Извършено е автоматично изчисляване на процент клетки с ядрената експресия на Ki67 при различните хистопатологични групи според степента на диференциация.

Не са открити тумори с I степен по СЗО, намерихме два случая на II степен, четири случая на III степен и 41 случая на IV степен, които са включени в анализа. Двата астроцитни тумора от II степен имаха среден индекс Ki-67 от 25%, като съдържат тумори с индивидуален индекс от 43% и 7%. Четирите проби от III степен на СЗО имат среден индекс Ki-67 от 4%, стандартно отклонение $\pm 2,16$ ($p > 0,05$), като най-ниският индекс е 1%, а най-високият - 6%. И двете групи II и III степен по СЗО не включват достатъчно проби, за да позволи правилен статистически анализ за преценка на преживяемост на пациентите. 41 случая на GBM имат среден индекс Ki-67 от 17,34%, стандартно отклонение $\pm 10,79$ ($p > 0,05$). Статистическият анализ на индекса Ki-67 се раздели дихотомно на две групи и преживяемостта на пациентите показва, че случаите с висок индекс Ki-67 нямат значителна разлика в преживяемостта в сравнение с тези с нисък процент експресия.

Заклучение:

Въз основа на докладваните резултати, средния процент на експресия в глиалните тумори за Ki-67 не може да се използва за оценка на преживяемостта на пациентите. Въпреки това, Ki-67 остава ценен метод за преценка на агресивността на туморите.

Abstract:

Glioblastoma multiforme (GBM) is a class IV astrocytic tumor, the most malignant of the four groups of World Health Organization (WHO) tumors with astrocytic differentiation.

Aim

The aim of this study was to establish whether a correlation exists between the Ki-67 index of tumors with astrocytic differentiation, WHO grade, and patient survival.

Materials and methods

A retrospective non-clinical approach to patient selection was chosen for the aim of the study. A total of 47 patients diagnosed and treated for CNS tumors with astrocytic differentiation in the St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria, from September 2012 to July 2016 were retrospectively included into the study cohort. The cases were tested for their immunohistochemistry (IHC) reaction with Ki-67 after their original Hematoxylin and Eosin and IHC slides were reviewed by a single author and blind coded. The Ki-67 positivity index of the nuclei was estimated after digitalization of the slides and calculated by the ImmunoRatio automated counting tool. The individual Ki-67 index and patient survival of each case were statistically compared.

Results

The histopathological groups, after the blind Ki-67 index automated calculation was carried out, revealed no WHO grade I, two WHO grade II samples, four WHO grade III samples and 41 WHO grade IV cases, and these were included in the analysis. The two samples of WHO grade II astrocytic tumors had a mean Ki-67 index of 25%; however, they comprised tumors with an individual index of 43% and 7%, both individual values with a highly unlikely index for this group. The four samples of WHO grade III had a mean Ki-67 index of 4%, standard deviation ± 2.16 ($p > 0.05$), with the lowest index being 1% and the highest one being 6%. Both WHO grade II and III did not include enough samples to allow for a proper statistical analysis of patient survival. The 41 GBM cases had a mean Ki-67 index of 17.34%, standard deviation ± 10.79 ($p > 0.05$). Statistical analysis of the Ki-67 index divided dichotomously into two groups and patient survival revealed that cases with a high Ki-67 index had no significant difference in survival when compared to those with low expression.

Conclusions

Based on the reported results, the mean Ki-67 percentage of positive nuclei in GBM tumor samples cannot be used to estimate the survival of patients. However, Ki-67 remains a valuable IHC pathological tool.

3a. Stoyanov G S, Petkova L, **Dzhenkov D L** (December 15, 2019) A Practical Approach to the Differential Diagnosis of Intracranial Tumors: Gross, Histology, and Immunoprofile-based Algorithm. *Cureus* 11(12): e6384. DOI 10.7759/cureus.6384

Резюме:

Интракраниалните неоплазии са многообразна група включваща доброкачествени и злокачествени, първични и метастатични тумори, като винаги е необходима подробна медицинска информация, рентгенологични данни и дълбоко познаване на хистологичните белези и имунохистохимичния профил на различните видове тумори и тумороподобни процеси за адекватната им диагноза. Въпреки това клинично често е възможно да се предположи първичния или метастатичния характер въз основа на местоположението на тумора и възрастта на пациента, някои редки хистологични варианти винаги трябва да се разглеждат в диференциално-диагностичен аспект. Необходим е диагностичен алгоритъм, базиран на местоположението на тумора и техните хистологични характеристики, заедно с някои общи принципи в имунохистохимичните профилиране, въз основа на преработената 2016 г. класификация на туморите на Световната здравна организация (СЗО) на централната нервна система. Такъв алгоритъм е особено ценен в случаите, когато само малки туморни фрагменти се изпращат за морфологична оценка, като например при тумори ситуирани дълбоко в мозъчния паренхим. В тези случаи, когато само малки фрагменти на тумора присъстват

за хистология, някои ключови характеристики, съответстващи на степента на СЗО, могат лесно да се пропуснат, което да доведе до погрешна диагноза.

Abstract:

Intracranial tumors are a diverse group of conditions, both benign and malignant, primary and metastatic and always require detailed medical information, radiological reports and deep knowledge of the histological hallmarks and immunohistochemical profile of different types of tumors and tumor-like processes. Despite it clinically often being possible to differentiate between primary and metastatic tumors, based on the tumor location and age of the patient, histological variants and rare tumor entries should always be considered in the histological differential diagnosis. A thorough diagnostic algorithm based on the location of the tumor and its histological features, together with some common pitfalls in immunohistochemical profiling, based on the 2016 revised World Health Organization (WHO) classification of tumors of the central nervous system should be implemented in all cases. Such an algorithm is especially valuable in cases where only small tumor fragments are sent for morphological evaluation, such as in deep parenchyma tumors. In these instances where only small fragments of the tumor are present for histology, some key features, corresponding to the WHO grade, may easily be missed or underreported. Furthermore, the histological verification of the tumor entry is the first, often overlooked, step in defining the presence or absence of WHO gradespecific mutations.

4a. Stoyanov G S, Kitanova M, **Dzhenkov D L**, et al. (July 02, 2017) Demographics of Head and Neck Cancer Patients: A Single Institution Experience. Cureus 9(7): e1418. DOI 10.7759/cureus.1418

Резюме:

Карциномите на главата и шията включват разнообразна група новообразувания, произхождащи от различни типове тъкани и се локализират в различни органи, разположени в топографските области на главата и шията. Това е ретроспективно проучване имаща за цел създаването на демографски характеристики на пациентите и категоризиране на индивидуалната честота на злокачествените заболявания в главата и шията както и по отношение и на основния им хистопатологичен тип.

Материали и методи

Всички случаи на тумори на главата и шията бяха прегледани ретроспективно за периодът от 47 месеца в една университетска болница.

Резултати

Съотношението мъже към жени в регистрираните случаи на тумори на глава и шия е 3,24:1. Средната възраст на пациентите е 65 години ($63,84 \pm 12,65$ години). Най-често срещаните тумори са на ларинкса 30,37% (n = 188), устни и устна кухина 29,08% (n = 180), фаринкса 20,03% (n = 124) и слюнчени жлези 10,94% (n = 68). По-редки локализации са външния нос, носната кухина и синусите, ушната мида и външния ушен канал. Основните хистопатологични групи включват плоскоклетъчен карцином 76.74% (n = 475) и аденокарцином 6.14% (n = 38), други злокачествени новообразувания като епителни тумори на тонзилите, лимфоми, неоплазии на мезенхимната тъкан и невроендокринни тумори са по-малка част от случаите.

Заклучение

Считан за сравнително рядък, туморите на главата и шията представлява разнообразна група онкологични образувания с индивидуални и специфични демографски характеристики. Отчетените резултати са представителни за националната честота и характеристиките на злокачествените тумори на главата и шията.

Abstract:

Introduction

Head and neck cancer (HNC) comprises a diverse group of oncological entities, originating from various tissue types and organ localizations, situated in the topographical regions of the head and neck (H&N). This single institution retrospective study was aimed at establishing the HNC patient demographics and categorizing the individual incidence of H&N malignancies, regarding their organ of origin and main histopathological type.

Materials and methods All histologically verified cases of HNC from a single tertiary referral center were reviewed in a descriptive retrospective manner. Data sampling period was 47 months.

Results

Male to female ratio of the registered HNC cases was 3.24:1. The mean age of diagnosis was 63.84 ± 12.65 years, median 65 years. The most common HNC locations include the larynx 30.37% (n = 188), lips and oral cavity 29.08% (n = 180), pharynx 20.03% (n = 124) and salivary glands 10.94% (n = 68), with other locations such as the external nose, nasal cavity and sinuses and auricle and external ear canal harboring a minority of the cases. The main histopathological groups include squamous cell carcinoma 76.74% (n = 475) and adenocarcinoma 6.14% (n = 38), with other malignant entries such as other epithelial malignancies, primary tonsillar, mucosa associated lymphoid tissue or parenchymal lymphomas, connective tissue neoplasias, neuroendocrine and vascular malignancies diagnosed in a minority of cases.

Conclusion

Considered to be relatively rare, HNC represents a diverse group of oncological entities with individual and specific demographic characteristics. The reported single institution results appear representative of the national incidence and characteristics of HNC.

5a. George Stoyanov & Martina Kitanova & Deyan Dzhankov & Peter Ghenev

The Diagnostic Dilemma of Epithelial Marker Expression in Glioblastoma Pathol. Oncol. Res. <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0354-8> Received: 24 April 2017 /Accepted: 25 October 2017

Резюме:

Към редактора,

Глиобластома мултиформе (GBM) е актуална тема за изследване, тъй като новостите при това злокачествено заболяване до голяма степен променят досегашното разбиране за него. Диагностично обаче, въпреки десетилетия на изследвания и много опити за стандартизиране на хистопатологичния диагностичен процес, GBM остава тумор, който трябва да бъде диагностициран от опитни невропатолози. Ключов момент в патологичния диагностичен процес е имунохистохимичната (ИНС) фенотипизация на тумора. Докато някои специфични за глиални имунохистохимични маркери като глиален фибриларен киселинен протеин (GFAP) дават постоянна положителна реакция

и се използват за диагностика на GBM, има широк панел от ИHC маркери, които дават положителни ИHC реакции с тъканни проби от GBM. Някои от тях като Vimentin са много неспецифични и се използват главно като положителна контрола за имунохистохимична реакции, но могат да бъдат използвани и в някои случаи за разграничаване на епителни и неепителни тумори. Някои имунохистохимични маркери, като цитокератин (СК) AE1 / AE3 и епителен мембранен антиген (ЕМА) са специфични за епителните клетки, но много често могат да дадат положителна реакция на имунохистохимия с глиобластомна туморна тъкан, предизвиквайки диагностична дилема. Terada (2015) съобщава за положителна ИHC експресия на няколко вида кератинови антитела, особено за СК AE1 / AE3 антитялото, потвърждавайки и други подобни проучвания. Терада също така предполага, че тази положителност се дължи на производството на кератинови протеини от глиобластомните клетки, но това твърдение не се подкрепя от други видове изследвания. Имунохистохимията не е най-специфичният имунологичен тест и може да експресира поради конформационна мимикрия между антитялото и подобен епитоп в друг антиген. Такъв е случаят с кератините, а може би и с други епителни маркери, като ЕМА, в глиобластоми. Макар че много автори смятат, че имунохистохимията е доказателствен метод за тестване и че голям брой случаи на GBM съдържат някакъв тип молекули кератин, особено епителоидните и гигантско-клетъчни подтипове GBM. Това не е напълно вярно, както демонстрират Kriho et al. през 1997 г. в сравнително изследване на експресията на кератин в GBM . Те достигат до извода, че фракцията AE3 на коктейла с антитяло на СК AE1 / AE3 е тази, която реагира с антигени в клетките на GBM, но при имуноблот и електрофореза протеини с характеристиките на кератиновите нишки не е открит. Следователно Kriho предполага, че тези имунохистохимично фалшиви положителни резултати са причинени от триизмерна конформационна мимикрия с друг междинен цитоскелетен протеин като например дисморфен GFAP, произведен от неопластичните астроцити. Някои автори като Oh et al., които получават подобни резултати от ИHC подкрепят изявленията на Крихо, без напълно да изключват възможността някои GBM всъщност да произвеждат кератинови молекули, но го посочват като много малко вероятно.

Abstract:

To the Editor,

Glioblastoma Multiforme (GBM) is a hot topic for research as the intimacies of this type of malignancy seem to be a long way from being truly understood. Diagnostically however, despite decades of research and many attempts at standardizing the histopathological diagnostic process, GBM remains an entity to be diagnosed by experienced neuropathologists. A key point in the pathological diagnostic process is the immunohistochemical (IHC) phenotypisation of tumor samples. While some glial specific IHC markers such as glial fibrillary acidic protein (GFAP) give a constant positive reaction, and are used as a diagnostic medium in GBM, there is a wide panel of IHC markers that give positive IHC reactions with GBM tissue samples. Some of these such as Vimentin are very unspecific and are mainly used as a positive control for IHC reactions, but can also be used in some instances to distinguish between epithelial and non-epithelial tumors. Some IHC markers, such as cytokeratin (CK) AE1/AE3 and epithelial membrane antigen (EMA) are highly specific to epithelial cells, but can very often give positive IHC reaction with GBM tumor tissue, producing a diagnostic dilemma. Terada (2015) reported positive IHC expression of several types of keratin antibodies, especially for the CK AE1/AE3 antibody, confirming the findings reported by other similar studies. Terada also stated that this positivity is due to the production of keratin proteins from GBM cells, but this statement is not supported by anything more than IHC

investigations [1]. However, IHC is not the most specific immunology based test and a phenotypically positive tissue sample on IHC may not truly express the antigens tested due to conformational mimicry between the antibody and a similar epitope in another antigen. Such is the case with keratins and perhaps also with other epithelial markers, such as EMA, in GBM [2–5]. Whilst many authors and practicing pathologists believe that IHC is a full proof testing method and that a high number of GBM cases express some type of keratin molecules, especially the epitheloid and giant-cell GBM subtypes. This is not entirely true, as demonstrated by Kriho et al. in 1997 in a comparative study of keratin expression in GBM. She concluded that the AE3 fraction of the CK AE1/AE3 antibody cocktail is the one that reacts with an antigen in GBM cells, however in immunoblot and electrophoresis test a protein with the characteristics of keratin filaments was not detected. Therefore, Kriho suggested that these IHC false positive results are caused by a three-dimensional conformational mimicry with another intermediate cytoskeletal protein such as the dysmorphic GFAP produced by the neoplastic astrocytes. Although the result of Kriho et al. have not been recreated since, the specifics of a Western immunoblot test highly outweigh those of IHC and are used in explaining the GBM-CK AE1/AE3 phenomena by a number of authors. Some authors such as Oh et al., who obtain similar IHC results and base a discussion and support Kriho's statements, without completely ruling out the possibility of some GBM actually producing keratin molecules, but stating it as highly unlikely based on the findings of IHC only. Although not yet fully established and tested with means other than IHC, the positive reactions with EMA are another novel candidate for such false positive results, based again on the cellular specifics of the target antigen and the weak, mostly cytoplasmic IHC reaction with the EMA antibody, compared to the physiological membrane placement of EMA.

6a. Stoyanov GS, Dzhankov DL. On the concepts and history of glioblastoma multiforme - morphology, genetics and epigenetics. *Folia Med (Plovdiv)* 2018;60(1):48-66. doi: 10.1515/folmed-2017-0069

Резюме:

Мултиформен глиобластом (GBM) е злокачествен тумор от степен IV на СЗО с астроцитна диференциация. Като един от най-често срещаните клинично диагностицирани онкологични тумори на централната нервна система (ЦНС), има голямо разнообразие от исторически доклади за описанието и развитието на познанията относно тези тумори. Първите записани доклади за глиомите са дадени в британски научни публикации, от Бернс през 1800 г. и през 1804 г. от Абърнети, като първото изчерпателно хистоморфологично описание е през 1865 г. от Рудолф Вирхов. През 1926 г. Пърсивал Бейли и Харви Къшинг дават основата за модерната класификация на глиомите. Между 1934 и 1941 г. най-плодотворният изследовател в изследванията на глиома е Ханс-Йоахим Шерер, който постулира някои от клинично-морфологичните аспекти на ГБМ. С въвеждането на молекулярни и генетични тестове е установена истинското многообразие на GBM, с различни генотипове, носещи същата хистоморфологична и ИНС картина, както и някои от аспектите на глиомагенезата. За да се развие тумор, трябва да се появи специфичен мутационен тригер в глиобластомната стволова клетка - първичен GBM или бавно акумулиране на отделни мутации, без ясно изразена мутационен тригер - вторичен GBM. Познаването на GBM е тясно свързано с общите медицински познания на ЦНС, тъй като тези злокачествени заболявания са описани преди повече от 200 години.

Abstract:

Glioblastoma multiforme (GBM) is a grade IV WHO malignant tumor with astrocytic differentiation. As one of the most common clinically diagnosed central nervous system (CNS) oncological entities, there have been a wide variety of historical reports of the description and evolution of ideas regarding these tumors. The first recorded reports of gliomas were given in British scientific reports, by Berns in 1800 and in 1804 by Abernety, with the first comprehensive histomorphological description being given in 1865 by Rudolf Virchow. In 1926 Percival Bailey and Harvey Cushing gave the base for the modern classification of gliomas. Between 1934 and 1941 the most prolific researcher in glioma research was Hans-Joachim Scherer, who postulated some of the clinico-morphological aspects of GBM. With the introduction of molecular and genetic tests the true multifocality of GBM has been established, with different genotypes bearing the same histomorphological and IHC picture, as well as some of the aspects of gliomagenesis. For a GBM to develop, a specific trigger mutation needs to occur in a GBM stem cell – primary GBM, or a slow aggregation of individual mutations, without a distinct trigger mutation – secondary GBM.

Knowledge of GBM has been closely related to general medical knowledge of the CNS since these malignancies were first described more than 200 years ago. Several great leaps have been made in that time, in the footsteps of both CNS and advancements in general medical knowledge.

7a. Stoyanov G S, Dzhenkov D L, Tzaneva M (August 30, 2019) Thrombophlebitis Migrans (Trousseau Syndrome) in Pancreatic Adenocarcinoma: An Autopsy Report. Cureus 11(8): e5528. DOI 10.7759/cureus.5528

Резюме:

За първи път описан от френския лекар Арман Трусо, синдромът на Трусо е класически пример за паранеопластичен синдром, причинен от аденокарциноми на стомаха, панкреаса и белия дроб. Състоянието се представя като повтарящи се и мигриращи епизоди на тромбофлебит, които могат да ангажират горните и долните крайници, гръдната и коремната стена и кръвоносните съдове в коремната кухина. Тези повтарящи се епизоди могат да доведат до дълбока венозна тромбоза с откъсване на тромб и усложнение с белодробен тромбоемболизъм, което често се оказва фатално за пациента. Тук представяме случай на 60-годишен пациент, изпратен за аутопсия. Пациентът е бил приет с остра коремна симптоматика, състоянието му се влошила бързо, с нововъзникнали неврологични симптоми и остър масов фатален епизод на белодробна тромбоемболия. Анамнестично е с няколко епизода на повтарящ се тромбофлебит на долните крайници през последните шест месеца с предишни епизоди на белодробна тромбоемболия. На аутопсията се намери масивен белодробен тромбоемболизъм, с множество тромби в венозни съдове, включително двете общи илиачни вени и долната празна вена. Хистологично се установи аденокарцином на панкреаса с далечни метастази в редица органи и тромбофлебит на коремните органи с емболизация на белодробните артерии.

Abstract:

First described by a French physician Armand Trousseau, the Trousseau sign of malignancy is a classic example of paraneoplastic syndrome, caused by adenocarcinomas predominantly of the stomach, pancreas, and lung. The condition presents as recurring and migrating episodes

of thrombophlebitis that can involve the upper and lower limbs, thoracic and abdominal wall, and the major blood vessels of the abdomen. These recurring episodes may lead to a detachment of a thrombus and the formation of pulmonary thromboembolism (PTE), often proving fatal for the patient. Herein we present a case of a 60-year-old male patient referred for autopsy. The patient was admitted with acute onset of gastrointestinal tract symptoms and after admission, his condition deteriorated rapidly, with new-onset neurological symptoms and an acute massive fatal episode of PTE. Previous medical history was uneventful, apart from several episodes of recurring lower limb thrombophlebitis for the past six months, resulting in two prior episodes of PTE. The autopsy revealed a massive PTE, with multiple thrombi in the venous vessels, including the two common iliac veins and the inferior vena cava. Histological evaluation revealed pancreatic adenocarcinoma with distant metastasis to a number of organs and abdominal thrombophlebitis with embolization of the pulmonary arteries.

8a. George S. Stoyanov , Lyuben Stoev , Hristo Popov , Ina Kobakova , **Deyan L. Dzhenkov** (June 23, 2018) The Final Diagnosis: Colorectal Carcinoma, In the Context of Attenuated Familial Adenomatous Polyposis, Mimicking Pulmonary Carcinoma. *Cureus* 10(6): e2867. DOI 10.7759/cureus.2867

Резюме:

Белодробният карцином е едно от най-честите злокачествени състояния в световен мащаб. Настоящият случай представя пациент с клинично и рентгенологично диагностициран тумор на белия дроб при липса на бипсично изследване поради отказ на пациента. Пациентът е пушач и е диагностициран с хронична обструктивна белодробна болест. При поредното пролежаване пациентът екзитира, при което е извършена аутопсия. Аутопсията установи шест лезии в белия дроб, едно в черния дроб, една в главния мозък, които макроскопски са с малигнен вид. Хистологичното изследване на белите дробове, черния дроб и мозъчните лезии показват малигнени тумори съставени от атипични жлези с производството на слуз. В изследването на дебелото черво се откриват доброкачествени аденоми и колоректален аденокарцином. Диагнозата на напреднал колоректален аденокарцином с метастази в контекста на атенюирана фамилна аденоматозна полипоза (AFAP) е поради комбинираните хистологични находки, възрастта на пациента и броя на полипи в дебелото черво.

Abstract:

Pulmonary carcinoma is one of the most common malignant conditions worldwide. The current case presents a patient with lung lesions clinically and radiologically diagnosed as lung cancer, which was not biopsied due to patient's refusal. The patient was a heavy smoker and prior to the lung lesions, he was diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease. Following recurrent hospitalizations, the patient died and he was referred for an autopsy. The autopsy established six lesions in the lung, one in the liver, one in the cerebrum and multiple polyps of the colon, two of which were with a visible invasive growth. The histological sections revealed that the lung, liver, and cerebral lesions were composed of the atypical gland with excessive mucus production. The colorectal specimens revealed benign polyps and colorectal adenocarcinoma. The diagnosis of advanced colorectal adenocarcinoma with multiple metastases in the context of attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP) was established due to the combined histological findings, the age of the patient, and the number of benign polyps in the colon.

9a. Ivan Valkadinov, Nikolay Conev, **Dian Dzhankov**, Ivan Donev,

Rare case of ameloblastoma with pulmonary metastases

Intractable & Rare Diseases Research. 2017; 6(3):211-214. DOI: 10.5582/irdr.2017.01032

Резюме:

Амелобластома е относително рядък одонтогенен тумор с епителен произход. Световната здравна Организация (СЗО) определя злокачествения амелобластом (МА) като хистологично доброкачествен на вид тумор, който метастазира. Лечението на първичния амелобластом обикновено се състои в радикална ексцизия на тумора и адювантна лъчетерапия. Химиотерапия се използва за лечение на метастази поради индолентния клиничен курс. Представен е случай на 43-годишна жена, приета в болница през 2006 г. с голяма туморна маса на шията и лявата челюст. Масата се е образувала с години и е била пренебрегвана. Пациентката е диагностицирана с първичен амелобластом на мандибулата. Извършена е хирургична резекция, последвана от адювантна лъчетерапия. През септември 2016 г. тя отново е приета, и са открити метастази на диагностицирания преди това амелобластом и в белите дробове. Пациентът е оценен за допълнителна химиотерапия с 6 цикъла цисплатин при доза от 100 mg / m² в ден 1, 5-FU в доза 1000 mg / m² / ден на ден 1-4 (3 седмици), и пегилиран филграстим. Настоящият случай представлява класическият ход на рядко заболяване, което в този случай касае метастаза от амелобластом с хистологично бенигнен вид. Този случай на метастазиращ амелобластом е потвърден от типичната хистология, находките от белодробната биопсия, имунохистохимичния профил на тумора, типичните клинични особености и анамнезата за предишно първично заболяване.

Abstract:

Ameloblastoma is a rare low-grade odontogenic tumor of epithelial origin. The World Health Organization (WHO) has defined malignant ameloblastoma (MA) as a histologically benign appearing ameloblastoma that has metastasized. Treatment of the primary ameloblastoma usually consists of radical excision of the tumor and adjuvant radiotherapy. Chemotherapy should be used to treat metastases due to its indolent clinical course. Presented here is the case of a 43-year-old woman who was admitted to a hospital in 2006 with a large mass involving the neck and left mandible. The mass had formed over years and had been neglected. The woman was diagnosed with a primary ameloblastoma of the mandible. Surgical resection was performed, followed by adjuvant radiotherapy. In September 2016, she was admitted again, and the findings were consistent with metastases of the previously identified ameloblastoma to the lungs. The patient was evaluated for further chemotherapy with 6 cycles of cisplatin at a dose of 100 mg/m² on day 1, 5-FU at a dose of 1000 mg/m²/day on day 1-4 (3 wk), and pegylated filgrastim. The current case represents the classical course of a rare disease, which in this instance involved the common presentation of MA. This case is a valid incidence of MA based on the typical histology, findings from a lung biopsy, the immunohistochemical profile of the tumor, the typical clinical features, and a history of a previous primary disease.

10a. Deyan D. Handzhiev, Svetoslav K. Kalevski, Stanislava V. Handzhieva, **Deyan L. Dzhankov**,

Suna Salieva- Badi Low grade astrocytoma causing dural and calvarial destruction Accepted 8 February 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Резюме:

Този случай описва деструкция на подлежащата дурата и калвария от нисък клас глиом при липса на предварителна хирургия или радиация. Известно е, че ангажирането на черепните кости и дурата се срещат при някои злокачествени тумори, но рядко се наблюдава при глиоми с ниска степен на злокачественост.

Първоначалните рентгенологични изследвания показват хетерогенна маса в дясната париедална област както с екстра-, така и с вътрекостни компоненти. Първоначалната диференциална диагноза на екстрааксиалните лезии включва метастатични лезии, лимфом или агресивен менингиом. Патологичните находки показват произход от глиални клетки.

Доколкото ни е известно, унищожаването на дурата и калварията от нискостепенен глиом, без предварителна хирургия или радиация, не е документирано по-рано. Разрушаването на калвария със свързаните интрааксиални лезии върху образната диагностика може да предположи екстрааксиални тумори като агресивни менингиоми, метастази и лимфоми. Съобщаваме за необичаен случай на париедален нискостепенен глиом с унищожаване на калварията при липса на предварителна операция или радиация. Ерозията вероятно се дължи на атрофия на калварията с изтъняване на диплоето от причиненото налягане от тумора.

Механизмът на ерозия на костите на черепа при тези повърхностни глиоми е свързан с техния хроничен масов ефект. Масата измества цереброспиналната течност, която обикновено дифузира в широка зона, така мозъкът може директно да предава тези пулсации на дурата. С течение на времето това локализирано повишено налягане може да ерозира кортикалната кост.

Abstract:

This case report describes destruction of overlying dura and calvaria by a low grade glioma in the absence of prior surgery or radiation. Bone and dural involvement is known to occur with some malignant tumors, but due to low grade glioma is very rare.

The initial radiologic examinations demonstrated a heterogeneous mass in the right parietal region

with both extra- and intra-axial components. No inward displacement of the adjacent dura was observed. Initial consideration for extra-axial lesions includes metastatic lesions, lymphoma, or an aggressive meningioma. The pathologic findings demonstrated a glial cell origin.

To our knowledge, destruction of the dura and calvaria from a low-grade glioma, without prior surgery or radiation, has not been well documented previously. Calvarial destruction with associated intra-axial lesions on imaging may prompt the diagnosis of extra-axial tumors such as aggressive meningiomas, metastasis and lymphoma. We report an unusual case of parietal low-grade glioma with destruction of the dura and calvaria in the absence of prior surgery or radiation. The erosion probably is due to pressure atrophy of the dura and inner table and thinning of the diploe.

The mechanism of skull erosion in these superficial gliomas relates to their chronic mass effect (8). The mass displaces the CSF, which normally cushions and diffuses brain pulsations over a wide area. Once the CSF space is effaced, the brain may directly transmit these pulsations to the inner table. Over time, this localized elevated pressure may erode the cortical bone of the inner table.

11a. George S. Stoyanov, Ina Kobakova, Dimo Stoyanov², Marin Zhelezov, Meglena Angelova, **Deyan Dzhenkov**, Reneta Georgieva, Lora Ayetola, Emil Kovachev, Peter Ghenev, Anton B. Tonchev Early Second-Trimester Spontaneous Miscarriage Due to Fourth Ventricle Choroid Plexus Papilloma J. Fetal Med. <https://doi.org/10.1007/s40556-018-0175-1>

Резюме:

Спонтанен аборт поради фетални тумори е изключително рядка находка с различна честота от 1,7 до 13,5 на 100 000 живородени деца, като туморите на централната нервна система са редки при тези случаи. Тук представяме морфологични и хистологични находки за спонтанен аборт в 17-гестационна седмица на 27-годишна многоплодна бременност поради папилом на четвъртия вентрикул на плода. Папиломът на плексус хороидеус е съставен от фиброваскуларна строма, покрита с висок кубоиден цилиаран едноклетъчен слой. Цитоплазмата на клетките е интензивно оцветена в сравнение с бледата цитоплазма на покриващите клетки на хороидния сплит, където липсват папиларни структури с фиброваскуларна строма. Четвъртата камера е значително разширена с паренхимна компресия на нервна тъкан към хондралния фетален череп.

Abstract:

Miscarriage due to fetal tumors is an extremely rare finding, with a varying incidence from 1.7 to 13.5 per 100,000 live births, with central nervous system tumors occupying a minority of these cases. Herein, we report the gross morphological and histological findings of a 17-gestational week spontaneous miscarriage in a 27 year old multi-gravida due to a fourth ventricle choroid plexus papilloma (CPP). The CPP was composed of a pronoun fibrovascular stroma covered with a dense lining of tall cuboid sparsely ciliated single cell layer with rich in chromatin nuclei. The cytoplasm of the CPP covering cells was intensely colored when compared to the pale cytoplasm of the covering cells of the choroid plexus collected from the lateral ventricle, which also lacked in such pronoun fibrovascular stroma. The fourth ventricle was significantly dilated with parenchymal compression of nervous tissue towards the chondral fetal cranium.

II Списък с публикации в индексирани бази данни свързани с доцентурата:

1b. George S. Stoyanov , Jonathan S. Sarraf , Boyko K. Matev , Deyan **L. Dzhenkov** et al. (February 19, 2018) A Comparative Review of Demographics, Incidence, and Epidemiology of Histologically Confirmed Intracranial Tumors in Brazil and Bulgaria. Cureus 10(2): e2203. DOI 10.7759/cureus.2203

Резюме:

Вътречерепните тумори на централната нервна система (ЦНС) могат да бъдат както доброкачествени, така и със злокачествено в биологично поведение, както и първични и метастатични по произход. Сравнихме данни от две проучвания за първичните и метастатични интракраниални от Бразилия и България, базирани на хистопатологично потвърдени тумори от третични здравни центрове. Първичните ИКТ значително превъзхожда честотата на метастатичните ИКТ. Първичните ИКТ представляват 86,45% в Бразилия и 69,17% в България, като около 60% от общия им брой са злокачествени. Има статистическо превалиране на туморите от невроепителен

произход, като най-честият вид е мултиформният глиобластом. Втората най-често срещана първична неоплазма е от менингиален произход. Метастатичните ИКТ показват голяма разлика; 13,55% в Бразилия и 31,38% в България. Метастатичните ИКТ обаче са дори по-разнообразна група от тази на невроепителните тумори, като по-голямата част от тази група включва метастатични колоректални аденокарцином (почти изключително при мъжете), метастатичен карцином на гърдата при жените, метастатични белодробни карциноми (по-честа при мъже) и метастатичен меланом с равномерно съотношение между половете.

Abstract:

Intracranial tumors (ICTs) attract numerous scientific teams and tremendous financial resources worldwide. These lesions of the central nervous system (CNS) can be both benign and malignant in biological behavior as well as local or metastatic in origin. We compared data from two studies on primary and metastatic ICTs from Brazil and Bulgaria, based on histopathologically confirmed ICTs from tertiary health centers. Primary ICTs significantly outweigh the frequency of metastatic ICTs. Primary ICTs represent 86.45% in Brazil and 69.17% in Bulgaria, with around 60% of their totals being malignant. There is a statistical dominance of tumors from the neuroepithelial origin, with the most common entry being glioblastoma multiforme. The second-most common primary ICT group comprises tumors of meningeal origin. Metastatic ICTs show great variance; 13.55% in Brazil and 31.38% in Bulgaria of all ICT cases being attributed to them. However, metastatic ICTs are even a more diverse group than neuroepithelial tumors, with the majority of this group comprising metastatic colorectal adenocarcinoma (almost exclusively in males), metastatic breast adenocarcinoma in females, metastatic pulmonary carcinomas (primarily from the non-small cell group with a male predominance), and metastatic melanoma with an even gender ratio.

2b. Dzhankov D L, Stoyanov G S, Georgiev R, et al. (May 20, 2018) Histopathological Findings in an Unclassifiable Case of Empty Nose Syndrome with Long-term Follow-up. Cureus 10(5): e2655. DOI 10.7759/cureus.2655

Резюме:

Един от основните компоненти на функционалния процес в носната кухина се поема от респираторния епител, покриващ задните две трети от носната кухина. Нарушенията в цитоархитектониката и клетъчните промени в този епител водят до редица функционални промени в носната кухина. Едно от редките и обикновено ятрогенни смущения от този тип са описани през 1996 г., макар и забелязани и обсъдени значително по-рано, от Керн и Стенквист като синдром на празния нос (ENS) или вторичен атрофичен ринит. Клиничните белези на ENS е описано като парадоксално усещане за запушване на носа при наличие на действително разширени носни дихателни пътища. Това явление се приписва на дисоциацията на еферентния невронален сигнал причиняващи се от промените в носната лигавица. Тук съобщаваме за 50-годишен пациент от мъжки пол с хронично десностранно главоболие и оплаквания свързани със субективно усещане за запушен нос от 2011 г. Ендоскопията и компютърната томография (КТ) показват пълно разрушаване на носната преграда и дясната максиларна преграда, което води до образуване на огромна неокухина. Хистологичното изследване показва тежки, но неспецифични промени в носния епител със зони на огнищно съхранен респираторен епител. Въз основа на клиничните и ендоскопски данни, компютърната томография и хистоморфологични данни, въпреки че случаят не е напълно приложим за настоящата класификация на ENS, диагнозата

ENS беше приета на базата на комбинираната информация от различните изследвания. Седемгодишния период на проследяване включва множество болнични приеми за наблюдение на състоянието и чести промивки на синусите без прогресия на заболяването.

Abstract:

One of the major components of the functional process in the nasal cavity is taken up by the respiratory epithelium covering the posterior two-thirds of the nasal cavity. Disruption in the cytoarchitectonics and subcellular changes in this epithelium results in a number of functional changes in the nasal cavity. One of the rare and usually iatrogenic disturbances of this type is described in 1996, although noticed and discussed significantly earlier, by Kern and Stenkvist empty nose syndrome (ENS) or secondary atrophic rhinitis. The clinical hallmarks of ENS are described as paradoxical feeling for nasal obstruction in the presence of actually widened nasal airways. This phenomenon is attributed to the efferent neuronal signal dissociation accompanying the changes in the nasal mucosa. Herein we report the findings in a 50-year-old male. The patient presented with chronic right-sided headache, foul discharge and complaints of a stuffed nose in 2011. Endoscopy and computed tomography (CT) showed complete destruction of the hard plane, nasal septum, and right maxillary septum, leading to a formation of a huge neocavity. Due to the past medical history and the severity of the case biopsy specimens were obtained under general anesthesia. The sections showed severe but unspecific changes of the nasal epithelium with areas of minimal remaining preserved respiratory epithelium. Based on the clinical data and endoscopic, CT and histomorphologic data, despite the case is not applicable to the current classification of ENS, the diagnosis of ENS was accepted based on the combined extensive but unspecific findings. A seven-year follow-up period included multiple hospital admissions for monitoring of the condition and extensive sinus lavage. No advancement was noticed.

3b. George S. Stoyanov , Hristo Popov , Lilyana Petkova , **Deyan L. Dzhenkov** (September 13, 2019) The Sixty-five Roses of Cystic Fibrosis: A Report of Two Autopsy Cases with Kidney Involvement. *Cureus* 11(9): e5641. DOI 10.7759/cureus.5641

Резюме:

Кистозната фиброза (CF), също често наричана муковисцидоза, е свързана с мултигенни разстройства, включващо дефект на трансмембрания регулаторен протеин на кистичната фиброза свързан с над 1500 гена. Най-често засегнатите органи описани в литературата, са белите дробове, панкреаса, червата и кожата, която е един от органите за ранно диагностично изследване. Тук съобщаваме за два случая на аутопсия на кистична фиброза с мултиорганно участие и някои рядко наблюдавани промени. Двата педиатрични случая на клинично потвърдена кистична фиброза са насочени за аутопсия в отделението по обща и клинична патология, Университетска болница "Света Марина", Варна, България. Първият случай е пациентка на една година, а втория е от същия пол на шест месеца. И двата случая са имали класически промени в белите дробове, черния дроб, панкреасът и тънките черва. Бъбреците, въпреки че на макроскопски вид са нормални при хистологично изследване също се намериха промени с уплътнена материя в лумена на дисталните тубули, някои от които са с дегенеративна калциноза. Тези хистологични бъбречни промени са слабо описани в литературата, за разлика от често докладваните класически промени.

Abstract:

Cystic fibrosis (CF), also commonly referred to as mucoviscidosis, is a multigene related disorder, involving a defect in the CF transmembrane conductance regulator protein, with over 1,500 genes, being identified with the condition. The most commonly affected organs, often described in the literature, are the lungs, pancreas, intestines, and skin, which is one of the sites for early diagnostic testing. Herein we report two autopsy cases of CF, with multiorgan involvement and some rarely observed and reported changes. Two pediatric cases of clinically confirmed CF were referred for autopsy at the Department of General and Clinical Pathology, St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria. The first case was of a one-year-old female and the second of a six-month-old female. Both cases had classical CF-associated changes in the lungs, liver, pancreas, and small intestine. The kidneys although normal on gross inspection also had severe changes on histology with a compacted matter in the lumen of the distal tubules, some of which had undergone calcification. These histological renal changes are under-reported in literature, thus unlike the classical reported cystic changes we highlight lumen compaction

4b. Stoyan Kostov, Stanislav Slavchev, **Deyan Dzhankov**, Strahil Strashilov and

Angel Yordanov, Discordance for Potter's Syndrome in a Dichorionic Diamniotic Twin Pregnancy—An Unusual Case Report, *Medicina* 2020, 56, 109;
doi:10.3390/medicina56030109

Резюме:

Въведение:

Синдромът на Потър, по правилно като секвенция на Потър, е рядко заболяване с фатален изход. Секвенцията на Потър при многоплодна бременност е рядкост и с неизвестна честотата, като в световен мащаб при диамниотична бременност са описани само няколко случая.

Пример:

Представяме случай на секвенция на Потър при бременност с дихорионна и диамниотична двуплодна бременност. Близък А е с морфологични находки на секвенция на Потър. Близък Б е с нормална дихателна функция и без морфологични промени при физикален преглед. Има много противоречия за това състояние при близнаци с диамниотична бременност. Една от публикациите заключава, че наличието на нормален близък при диамниотична бременност предотвратява кожните промени, наблюдавани при секвенцията на Потър и подобрява белодробните усложнения, докато два други казуса отчитат, че засегнатият близък има екстраренални характеристики, характерни за синдрома.

Заключение: Извършихме аутопсия и изчислихме съотношението на теглото на белите дробове спрямо телесното тегло, за да диагностицираме белодробна хипоплазия. Извършено е хистопатологично изследване на белите дробове и бъбреците, в които се наблюдаваха морфологични промени.

Заключихме, че появата на екстраренални черти в засегнатия близък зависи от количеството на околоплодната течност.

Abstract:

Introduction: Potter's syndrome, also known as Potter's sequence, is an uncommon and fatal disorder. Potter's sequence in a multiple pregnancy is uncommon, and its frequency remains unknown. Worldwide in a diamniotic twin pregnancy, there are only a few cases described.

Case report: We present an unusual case discordance for Potter's syndrome in a dichorionic diamniotic twin pregnancy. Twin A had the typical physical and histological Potter's findings. Twin B had normal respiratory function and normal physical examination findings. There are many controversies about this condition in diamniotic twin pregnancy. One case report concluded that the presence of a normal co-twin in diamniotic pregnancy prevented the cutaneous features seen in Potter's syndrome and ameliorated the pulmonary complications, whereas two other case studies reported that the affected twin had extrarenal features typical of the syndrome. Conclusion: We performed an autopsy and calculated lung weight/body weight ratio to diagnose pulmonary hypoplasia. Histopathologic examination of lungs and kidneys was performed. We concluded that the appearance of extrarenal features in the affected twin depends on the amniocity.

5b. Stoyan Kostov, Angel Yordanov, Stanislav Slavchev, Strahil Strashilov and Deyan Dzhenkov First Case of Chylous Ascites after Laparoscopic Myomectomy: A Case Report with a Literature Review *Medicina* 2019, 55, 624; doi:10.3390/medicina55100624

Резюме:

Въведение:

Хилозният асцит е рядка форма на асцит, характеризираща се с млекоподобна перитонеална течност, богата на триглицериди. Клиничните признаци и симптоми включват коремна дискомфорт, болка, гадене, и повръщане. В гинекологията най-честата причина за появата му е лимфната дисекция, водеща до увреждане на основните лимфни съдове. Има само няколко съобщени случая на възникнал хилозен асцит след операции за доброкачествени заболявания.

Клиничен случай: Съобщаваме за случай на 46-годишна пациентка, който е претърпяла лапароскопия за миомадозен възел с хилозен асцит, възникнал втория постоперативен ден. Асцитът се лекува консервативно, като не се установи точната причина за това усложнение.

Заклучение: Въпреки че е изключително рядко, хилозен асцит може да се появи и при операция интервенции за доброкачествени заболявания в гинекологичната хирургия.

Abstract:

Introduction: Chylous ascites is a rare form of ascites characterized by milk-like peritoneal fluid, rich in triglycerides. Clinical signs and symptoms include abdominal distention, pain, nausea, and vomiting. In gynecology, the most common cause for its occurrence is lymph dissection leading to impairment of major lymphatic vessels. There are only a few reported cases of chylous ascites arising after operations for benign diseases.

Case report: We report a case of a 46-year-old female patient, who underwent laparoscopy for a myomatous node with chylous ascites occurring on post-surgery Day 2. The ascites was conservatively managed. The exact cause of the chyloperitonitis could not be determined.

Conclusion: Although extremely rarely, chylous ascites may also occur in operative interventions for benign diseases in gynecological surgery.

6b. Stoyanov G S, Petkova L, **Dzhenkov D L** (November 13, 2019) Hans Joachim Scherer and His Impact on the Diagnostic, Clinical, and Modern Research Aspects of Glial Tumors. Cureus 11(11): e6148. DOI 10.7759/cureus.6148

Резюме:

Историческите описания на глиалните тумори често са свързани с името на Virchow, тъй като първото хистологично описание е негово, но макроскопски описания могат да бъдат проследени от началото на 1800-те години. Началото на съвременната класификация и хистогенеза се приписват на Персивал Бейли и Харви Кушинг, която е основа за последващи изменения. Най-видният и недостатъчно популяризиран изследовател в областта на патобиологията на глиомите е немският невропатолог Ханс Йоахим Шерер. Въпреки ограниченията от нивото на медицината по това време, системният му подход води до заключения, някои от които днес са обяснени молекулярно. Шерер определя псевдопалисадните некрози като патогномонична характеристика на мултиформения глиобластом (GBM), както и известни вторични характеристики с растежа на тумора като вторични фигури на Шерер, например, невронална и съдова сателитоза, трактова и субпиална агрегация. Всички тези характеристики са ключови моменти в съвременната хистологична диагноза на глиални тумори. Други приноси на Scherer включват определението за гломерулоидната съдова пролиферация и неговото заключение, че те са причинени от съдови фактори, освободени от тумора, десетилетия преди да се открие съдовия ендотелен растежен фактор и неговите рецептори с важна роля в еволюцията на глиомите. Освен това той заключава, че GBM могат да възникнат де ново (първично) или от предшестващ глиом от по-нисък клас (вторичен). Всички негови приноси намират своето място във всички съвременни аспекти на изследванията на глиомите, като някои от тях дават просто обяснение на явленията, наблюдавани при глиални тумори.

Abstract:

The historical descriptions of glial tumors are often poorly understood and interpreted. The gross and histological depictions of glial tumors are often credited to Virchow, and while the first true histological description is truly his, gross descriptions can be traced back to the beginning of the 1800s, with their classification and histogenesis attributed to Percival Bailey and Harvey Cushing. Without any question, the most prominent and under-credited researcher in the field of glioma pathobiology was the German neuropathologist Hans Joachim Scherer. Despite the limited armamentarium available to him, his systematic approach led to conclusions, some of which have now been molecularly explained today while some are still being widely researched. Scherer defined pseudopalisadic necrosis as a pathognomonic feature of glioblastoma multiforme (GBM), as well as secondary features due to tumor growth, known collectively as secondary Scherer figures, for example, neuronal and vascular satellitosis, tract and subpial aggregation. All these features are key points in the modern histological diagnosis of glial tumors. Other contributions by Scherer include the definition of glomeruloid vascular proliferation and his conclusion that they are caused by vascular factors released by the tumor, decades before vascular endothelial growth factor and its receptors were discovered and their role in glioma evolution was established. Furthermore, he concluded that GBMs can arise de novo (primary) or from a preceding lower-grade glioma

(secondary). All his contributions find their place in all modern aspects of glioma research, with some giving a simple explanation of the phenomena observed in glial tumors.

7b. Stoyan Kostov, Stanislav Slavchev, **Deyan Dzhenev**, Strahil Strashilov, Angel Yordanov

An unusual case of fulminant generalized peritonitis secondary to purulent salpingitis caused by *Prevotella bivia* – case report with literature review www.germs.ro • GERMS 10(1) • March 2020 •

Резюме:

Въведение

Микроорганизмите *Prevotella* са широко разпространени в организма като членове на нормалната флора и в някои случаи могат да участват като инфекциозни агенти. *Prevotella bivia* е член на групата, намираща се в резидентната флора на женския генитален тракт и понякога се наблюдават в устната кухина.

Ние описваме много рядък случай на 39-годишна жена с фулминантен генерализиран перитонит, вторичен след гноен салпингит, причинен от *Prevotella bivia*.

В повечето случаи, описани в литературата, *Prevotella bivia* се смесва с аероби и причинява бактериална вагиноза и тазово-възпалително заболяване, докато в нашият казус *Prevotella bivia* е единственият изолиран микроб. Инфекцията протече фулминантна и предизвика генерализиран перитонит. Бързите и системни инфекции обикновено се срещат при имунокомпрометирани гостоприемници, но при нашия пациент липсваха такива данни.

Prevotella bivia може да причини бързи и системни инфекции, дори при имунокомпетентни пациенти. Мултидисциплинарния подход е задължителен, за да се оцени оптималният режим на лечение.

Abstract:

Introduction *Prevotella* bacilli are prevalent in the body as members of the normal flora and in some cases they can be involved in infections throughout the body. *Prevotella bivia* is a member of a nonpigment group found in the resident flora of the female genital tract and it is occasionally seen in the oral cavity.

Case report We describe the very rare case of a 39-year-old woman with fulminant generalized peritonitis secondary to purulent salpingitis caused by *Prevotella bivia*.

Discussion In most cases described in the literature, *Prevotella bivia* was mixed with aerobes and caused bacterial vaginosis and pelvic inflammatory disease, whereas in our case study *Prevotella bivia* was the only microbe that was isolated. The infection was fulminant and caused generalized peritonitis. Rapid and systemic infections typically occur in immunocompromised hosts, however our patient was in good health condition and immunocompetent.

Conclusions *Prevotella bivia* may cause rapid and systemic infections, even in immunocompetent hosts. Multidisciplinary team management is mandatory in order to estimate the optimal treatment regimen.

8.b Георгиев Р., Б. Балев, М. Новакова, Л. Маринова, С. Андонова, Д. Дженков, Д. Ханджиев. Магнитнорезонансна дифузия и перфузия за диференциране и оценка степента на дифузните глиални мозъчни тумори. Рентгенология и радиология, ISSN 0486-400X, том LIII, книжка 3, 2014:176-186.

Резюме:

Глиомите са най-честите първични неоплазми на мозъка. Те са хетерогенна група от тумори, които се характеризират с инфилтративен растеж и относителна резистентност към лъче- и химиотерапия. Глиомите се оценяват по класификацията на СЗО чрез степени от I до IV. Степени I (локализирани, "специални" глиоми) и II (дифузни глиоми) се считат за нискостепенни, докато III, IV ст са високостепенни. Въпреки, че са хистологично доброкачествени, повечето от туморите II ст ще се трансформират в злокачествени III и IV степени в интервала от 5-10 години от поставяне на диагнозата. Оценката на степента на глиалните тумори се определя чрез хистопатологичен анализ на най-малигнения регион на тумора и чрез отчитане на целуларитета, брой на митозите, нуклеарна атипия, микроваскуларна пролиферация и наличието на некрози. Тези степени са важни тъй-като определят терапевтичния подход и прогнозата при пациентите с глиоми. Конвенционалните образи на магнитен резонанс осигуряват важна информация относно контрастно усилване, мозъчния оток, далечни туморни фокуси, кръвоизливи, некрози, мас ефект и т.н., които са полезни при характеризирането на туморната агресивност и оттам туморната степен. Контрастното усилване отразява състоянието на кръвно-мозъчната бариера и не може да се бъде сигурен белег за малигненост. Съвременните физиологични техники на магнитен резонанс като и дифузията и перфузията дават информация за туморната физиология, като микроваскуларитет, ангиогенеза, и целуларитет, всички от които са също важни при определяне на туморната степен. Дифузионната магнитнорезонансната техника оценява структурата на тумора-целуларитет и водно съдържимо. Перфузионната магнитнорезонансна техника е маркер за капилярната плътност и неоваскуларизация.

Abstract:

Gliomas are the most common primary brain tumors. They are heterogenous group of tumors, which have infiltrative growth and relative resistance to radio-and chemotherapy. Gliomas are estimated from the WHO classification by means of grades from I go IV. Grade I (localized, 'special' gliomas) and grade II (diffuse gliomas) are considered low-grade, while grade III, IV are high-grade. Although histologically benign, the majority of grade II tumors will transform into malignant grades III and IV during the interval 5-10 years from the initial diagnosis. Glial tumor grading is based on a histopathological analysis of the most malignant tumour region, and takes into account the number of mitoses, nuclear atypia, microvascular proliferation and presence of necrosis. These grade are important, because they determine the therapeutic approach and the prognosis in patients with gliomas. Conventional MR images provide important information about contrastenhancement, oedema, distant tumoral focuses, hemorrhage, necrosis, mass effect and etc, which are very useful in assessment of the tumor aggressiveness and hence tumor grade. Contrast-enhancement reflects the blood-brain-barrier status and could not be a reliable marker of malignancy. Modern physiological MR techniques like MR diffusion and MR perfusion imaging provide information about tumor physiology like microvascularity, angiogenesis and cellularity, all of which are also important in defining the tumor grade. Diffusion weighted imaging estimates the tumor structure-

cellularity and water content. Perfusion weighted imaging shows capillary density and neovascularization.

9b. George S. Stoyanov · **Deyan Dzhankov** · Lilyana Petkova · Nikolay Sapundzhiev · Svetoslav Georgiev The Histological Basis of Frank's Sign

Head and Neck Pathology <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01205-4>, 25.07.2020

Резюме:

Знакът на Франк е диагонална гънка на ушния лоб, предполагаща сърдечна патология и атеросклерозата на коронарната артерия. Общо 45 възрастни пациенти са аутопсирани в период от една година и половина и бяха подробно проучени за сърдечно-съдова патология. Бяха взети тъкани от двата ушни миди за хистология, както и некропсичен материал от различни участъци от стените на четирите кухини на сърцето. Няма статистическа разлика във възрастта ($p = 0,0575$) между пациентите с наличие на знака на Франк и тези без него. Има обаче статистически значимо увеличено сърдечно тегло ($p = 0,0005$), дебелината на стената на лявата камера ($p = 0,0002$) и дебелина на стената на дясната камера ($p = 0,0043$). Хистологията, получена от ушните миди, разкри миоеластофиброза в артериален съд, разположен в основата на гънката, дифузна фиброза и дискретна дегенерация в нервните влакна с еозинофилни включвания в периферните нерви. Нашите данни предполагат връзка между морфологичните промени на миокарда и наличието на диагонална гънка на ушния лоб, при която се наблюдава артериална миоеластофиброза, валерова дегенерация в периферните нерви и дълбока тъканна фиброза, открити в основата на гънката.

Abstract:

Frank's sign is a diagonal crease of the ear lobe, supposedly related to cardiac pathology, and has strongly been associated with coronary artery atherosclerosis. A total of 45 consecutive adult patients referred for autopsy in a one-and-a-half-year period were extensively studied. Samples from both the ear lobes were obtained for histopathology, as well as cardiac samples from all four cardiac compartments. When compared patients with Frank's sign and those without it had no statistical difference in age ($p = 0.0575$). There was however a statistically significant increased cardiac weight ($p = 0.0005$), left ventricular wall thickness ($p = 0.0002$), and right ventricular wall thickness ($p = 0.0043$). Histopathology obtained from the ear lobes revealed myoelastofibrosis in an arterial vessel, located at the base of the crease, diffuse fibrosis, and Wallerian-like degeneration, with eosinophilic inclusions in the peripheral nerves. These changes suggest a time-related progression of the crease-associated changes. Our data suggest a significant correlation between the morphological changes of the myocardium and the presence of the ear lobe creases, with arterial myoelastofibrosis, Wallerian-like degeneration in peripheral nerves and deep tissue fibrosis found in the base of the crease

III Списък с публикации в неиндексирани бази данни свързани с доцентурата:

1c. Tzaneva M, **Dzhenkov D**, Ivanov K. Morphological and histochemical study in gastric carcinoma in young persons. *Trakia Journal of Sciences*. 2009; 7 (suppl 1): 46-49. ISSN 1312-1723.

Резюме:

Целта на това проучване е да изясни морфологията и предшестващите лезии на стомашния карцином при млади хора под 45 годишна възраст при осем изследвани пациенти. Седем от стомашни карциноми бяха дифузен тип и един от интестинален тип. Глобoidна дисплазия е открита в три случая. а карцином *in situ* в един случай на дифузен стомашен карцином в околната на тумора лигавица. При интестиналния тип е открита само фокална интестинална метаплазия. Нашите резултати показват, че сред младите хора преобладава дифузния тип стомашен карцином, а в съседната стомашна лигавица има предшестващи лезии, които са описани при фамилен стомашен карцином.

Abstract:

MORPHOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL STUDY IN GASTRIC CARCINOMA IN YOUNG PERSONS

M. Tzaneva, D. Dzhenkov*, K Ivanov**

Department of Medico-Biology Science, Faculty of Dental Medicine, Medical University, Varna

* Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology, Medical Faculty, Medical University, Varna

** Department of General and Operative Surgery, Medical Faculty, Medical University, Varna

Address to correspondence: Maria Angelova Tzaneva, Department of Medico-Biology Sciences, Faculty of Dental Medicine, Medical University, Varna
e-mail:mtzanava@hotmail.com

Abstract

The aim of this study was to elucidate the morphology and precursor lesions of gastric carcinoma in young persons before 45 years. Eight patients were investigated. Seven of gastric carcinomas were from diffuse type and one from intestinal type. Globoid dysplasia was found in three cases and carcinoma *in situ* in one case of diffuse gastric carcinoma in the adjacent mucosa. In intestinal type was found only focal intestinal metaplasia.

Our results show that among young persons there is predominating of diffuse type gastric carcinoma and in the adjacent gastric mucosa there are precursor lesions, which were described in familial gastric carcinoma.

2c. Tzaneva M, Dzhenkov D, Kalchev K. Chromogranin A expression in diffuse gastric carcinoma. *Acta morphol anthropol* 2010;15:100-104. ISSN 0861-0509.

Резюме:

Стомашният карцином е разделен на два основни хистологичен тип, чревен и дифузен тип въз основа на тяхната склонност към образуване на жлези. Дифузният тип е допълнително разделен на три вида: дезмопластичен, пръстеновидноклетъчен и анапластичен вариант. Целта на това проучване е да се изясни морфологията на ацинарните и лентоподобни (ribbon-like) структури, появяващи се в туморната тъкан на някои дифузни стомашни карциноми чрез хистохимични, имунохистохимични и електронно-микроскопски техники. Ацинарните и лентоподобни структури са открити в осем случая (четири дезмопластични и четири смесени) от дванадесет дифузни стомашни карциноми. Имунохистохимията разкрива, че тези структури са хромогранин А положителни и са локализирани в субмукозата и главно в muscularis propria. Туморните клетки в лигавицата съдържат PAS положителна слуз. Електронно микроскопски структурите в ендокринни клетки са плеоморфни или овални ендокринни гранули. Ние заключаваме, че някои дифузни стомашни карциноми придобиват ендокринен фенотип в процеса на стомашната карциногенеза.

Abstract:

Chromogranin A Expression in Diffuse Gastric Carcinoma

M. Tzaneva, D. Dzhenkov, K. Kalchev

Department of General and Clinical Pathology, Medical University, Varna

Gastric carcinoma is divided into two main histological types, intestinal and diffuse type on the basis of their tendency of glandular formation. The diffuse type has been further subdivided into three types: desmoplastic, signet ring and anaplastic variant. The aim of this study was to elucidate the morphology of the acinar and ribbon-like structures, appearing in the tumor tissue of some diffuse gastric carcinoma by histochemical, immunohistochemical and electron microscopic techniques. Acinar and ribbon-like structures were found in eight cases (four desmoplastic and four mixed) from out twelve diffuse gastric carcinomas. Immunohistochemistry revealed that these structures were chromogranin A positive and they were localized in the submucosa and mainly in muscularis propria. The tumor cells in the mucosa contained PAS-positive mucus. Electron microscopically, the structures were composed of endocrine cells, which contained numerous pleomorphic or oval endocrine granules. We conclude that some diffuse gastric carcinomas acquire endocrine phenotype in the process of the gastric carcinogenesis.

Key words: diffuse gastric carcinoma, acinar structure, ribbon-like structure, neuroendocrine differentiation.

Зс . Stoyanov G S, Lyutfi E, Dzhankov D L, et al. (May 18, 2020) Pontocerebellar Hypoplasia Diagnosed on Autopsy: A Case Report. Cureus 12(5): e8178. DOI 10.7759/cureus.8178

Резюме:

Понтоцеребеларната хипоплазия (PCH) е многообразна група от автозомно-рецесивни генетични състояния представени с хипопластични промени в мозъчния ствол, малкия мозък и гръбначния мозък. Клинично се проявява с неврологични симптоми, дихателна недостатъчност и често в комбинация с други малформации на вътрешните органи и опорно-двигателния апарат. В този доклад ние представяме случай на аутопсия на пациентка на два месеца от близкородствени родители.

Пациентът се представи клинично с неонатална дихателна недостатъчност, леко изразени неврологични симптоми, лицев дисморфизъм и забавяне на развитието. При аутопсия, малкия мозък и мозъчният ствол е с изразена хипоплазия, което предположи диагнозата понтоцеребеларна хипоплазия. На хистологичното изследване се откриха специфични хипопластични промени в структурите на централната нервна система, с намален брой на невроните, нарушения на стратификацията на кората на малкия мозък и клетъчна абнормност. Морфологичните находки в ЦНС и свързаните с тях промените в паренхимните органи, дори и при липса на генетичен тест, бяха достатъчно характерни да се приеме диагнозата понтоцеребеларна хипоплазия тип 1В.

Abstract:

Pontocerebellar hypoplasia (PCH) is a diverse group of autosomal recessive genetic conditions presenting with hypoplastic changes in the brainstem, cerebellum, and spinal cord. It clinically manifests with neurological symptoms, respiratory failure, and often in a combination with other malformations of the internal organs and musculoskeletal system. In this report, we present an autopsy case report of a two-month-old female patient with blood-relative parents. The patient presented clinically with neonatal-onset respiratory failure, mild neurological symptoms, facial dysmorphism, and developmental delay. On autopsy, the cerebellum and brainstem were severely hypoplastic, and the diagnosis of PCH was established grossly. The central nervous system (CNS) revealed specific hypoplastic changes in the structures, with a decreased neuronal count, stratification disturbances of the cortex of the cerebellum, and cellular misarrangement. The morphological findings in the CNS and their associated parenchymal organ changes, even in the absence of a genetic test, were specific enough to identify PCH type 1B as the main condition.

4c V. Bozhkov, P. Chernopolsky, P. Arnaudov, D. Chaushev, T. Ivanov, J. Stefanov,

D. Djenkov, R. Madjov

NEUROENDOCRINE TUMOR IN PERIPANCREATIC LYMPH NODES Scripta Scientifica Medica, vol. 48, 2016, suppl. 1

Резюме:

Въведение: Невроендокринните тумори произхождат от клетки, подобни на хромафинните и имат невроендокринна функция и са с различен злокачествен потенциал. В по-голямата част от случаите те засягат стомашно-чревния тракт и панкреаса. При диагностицирането на първичен карцином на панкреаса 95% от случаите са аденокарциноми, а останалите 5% са безсимптомни невроендокринни тумори.

Цел: Съобщаваме за случай на NET на панкреаса, локализиран в processus uncinatus.

Резултати: При пациентът се извърши енуклеация на тумора от панкреаса. При хистологично изследване се откриха пролиферация на туморни клетки, формиращи гнезда, повлекла, ацинарни и трабекуларни структури. Имунохистохимичното изследване показва експресия в туморните клетки за Synaptophysin (+), Chromogranin (+), CDX2 (+), TTF1 (-), Ki67 <2%.

Хистологичната диагноза е невроендокринен тумор на панкреатичен лимфен възел. По време на хоспитализацията болката му беше добре овладяна с лидол при адекватно контролиране на глюкозата в кръвта. На шестия ден след приемането пациентът е изписан от болницата.

Заключение: Хирургичното лечение на невроендокринните тумори трябва да бъде обсъдено внимателно при пациенти с функционални тумори, особено в случаите, когато те не могат да бъдат премахнати изцяло. Преживяемостта на пациентите с диагноза невроендокринен тумор се увеличава значително след проведена хирургическа интервенция, дори при наличието на метастази.

Abstract:

Introduction: Neuroendocrine tumors originate from chromaffin-like cells and are tumors with neuroendocrine function and malignant potential. In the majority of the cases, they affect the gastrointestinal tract and pancreas. In the diagnosis of primary pancreatic carcinoma, 95% of cases are adenocarcinomas, and the remaining 5% are asymptomatic neuroendocrine tumors.

Aim: We report a case of NET of the pancreas localized in processus uncinatus.

Results: The patient underwent an enucleation of the tumor. On histological examination: markedly cellular with mostly dispersed tumor cells, also some loose clusters, acinus-like formations, small sheets, rosette-like formations and ribbons. Immunohistological stains were performed with the following results: the epithelial component was positive for Synaptophysin(+), Chromogranin(+), CDX2(+), TTF1(-), Ki67<2%. There was a histological demonstration of the well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the pancreas. Overall, the patient tolerated the procedure and the hospital stay well. During the course of hospitalization, his pain was well-controlled with lydol and his glucose was well-controlled as well. On the sixth day, post-admission, the patient was discharged from the hospital.

Conclusion: The surgical treatment of NET must be discussed on carefully selected patients with functional tumors, especially in the cases when they cannot be safely removed. The survival of patients diagnosed with NET is increasing considerably after a conducted surgical intervention, even with the existence of metastases.

5c. George Stoyanov, Deyan Dzhenkov, Diana Gancheva

ESOPHAGEAL NEOPLASMS A SINGLE INSTITUTION REPORT Scripta Scientica Medica, vol. 48, No. 3, 2016, pp. 53-57

Резюме:

ВЪВЕДЕНИЕ: Злокачествените заболявания на хранопровода са многообразна група от неопластични процеси. Целта на това проучване е да се установи статистическото разпространение на хистологично потвърдени неоплазми на хранопровода в едно медицинско заведение.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Всички хистологично потвърдени случаи на злокачествени заболявания от хранопровод за период от три години и половина, регистрирани в УМБАЛ „Света Марина“, Варна, са изследвани от патологичния архив и честотата им е сравнявана по дескриптивен статистически начин. Случаите бяха допълнително класифицирани въз основа на вида, възрастта и пола на пациентите.

РЕЗУЛТАТИ: Регистрирани са 33 случая ($n = 33$) на злокачествени заболявания на хранопровода. От тези случаи 66,67% ($n = 22$) са диагностицирани като плоскоклетъчен карцином на хранопровода (SCCE), 30,30% ($n = 10$) - като аденокарцином на хранопровода (ACE), и 3,03% ($n = 1$) - като диагноза неходжкинов В клетъчен MALT лимфом при 84-годишен пациент от мъжки пол. Средната възраст на диагностициране на пациенти с плоскоклетъчен карцином ($n = 22$) е 59,45-годишна възраст, със стандартно отклонение от $\pm 11,05$ години, докато средната възраст на диагностициране на пациенти с аденокарцином ($n = 10$) е била 70,40 години, със стандартно отклонение от $\pm 14,83$ години.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Резултатите показват ясна статистическа разлика в средната възраст на диагнозата при плоскоклетъчни карциноми и аденокарциноми. Съотношението мъже-жени е сравнимо с изследванията в световен мащаб, докато статистическите данни показват тенденция на честотата в нашето изследване към тази на развитите страни.

Abstract:

INTRODUCTION: Esophageal malignancies are a diverse group of neoplastic processes. The different entries that contribute to the group have a very wide margin of incidence across different populations, attributed to the presence of different predisposing factors. The aim of this study was to establish the statistical prevalence of histologically verified esophageal neoplasms in a single medical institution.

MATERIALS AND METHODS: All histologically confirmed cases of malignancies isolated from the esophagus, for a period of three and a half years, registered in the St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria, were retrieved from the pathological archive and their incidence compared in a descriptive statistical manner. The cases were further classified based on their type and age and gender of the patients.

RESULTS: For the set time period, 33 cases ($n=33$) of esophageal malignancies were registered. From these cases 66.67% ($n=22$) were diagnosed as squamous cell carcinoma of the esophagus (SCCE), 30.30% ($n=10$) - as adenocarcinoma of the esophagus (ACE), and 3.03% ($n=1$) - as a non-Hodgkin B MALT lymphoma diagnosis in an 84-year-old male patient. The mean age of diagnosis of patients with SCCE ($n=22$) was 59.45 years of age, with a standard deviation of ± 11.05 years, while the mean age of diagnosis of patients with ACE ($n=10$) was 70.40 years of age, with a standard deviation of ± 14.83 years.

CONCLUSION: The results show clear statistical difference in the mean age of diagnosis. The male-to-female ratio of all cases is comparable to that of the global population, while the statistical segregation between entries shows a tendency towards that of the developed countries.

6c. Milena Bozhkova, Temenuga Stoeva, Bonka Marinska, Valeria Kaleva, **Deyan Dzhenkov**, Igor Resnik CUTANEOUS ASPERGILLOSIS IN A BOY WITH ACUTE LEUKEMIA: THE LESSONS FROM A “SIMPLE” CASE Scripta Scientifica Medica, 2018;50(2):42-46

Резюме:

Гъбичните инфекции са сред най-сериозните инфекциозни усложнения при имуносупресирани пациенти. Първичната кожна аспергилоза е сравнително рядка проява и обикновено се описва при пациенти със злокачествени хематологични заболявания, СПИН, алогенна трансплантация на стволови клетки, трансплантация на твърди органи и др. Представяме клиничен случай на 12-годишно момче с остра лимфобластна левкемия първоначално диагностицирана като първична кожна аспергилоза, причинена от *Aspergillus flavus*. Ретроспективният анализ показва, че малък белодробен нодул е най-вероятната входна врата на инфекцията. Това означава, че можем да разгледаме болестта като инвазивна аспергилоза в ранен стадий, която се лекува успешно с вориконазол.

Abstract:

Fungal infections are among the most serious infectious complications in immunosuppressed patients. Primary cutaneous aspergillosis is a relatively rare manifestation and is usually described in patients with underlying malignant hematological diseases, AIDS, allogenic stem cell transplantation, solid organ transplantation, etc. We present a clinical case of a 12-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia initially diagnosed as primary cutaneous aspergillosis caused by *Aspergillus flavus*. The retrospective analysis demonstrates that a small solitary pulmonary nodule could be a possible portal of entry. This means that we could consider the disease as an early stage invasive aspergillosis, which is successfully treated with voriconazole.

7c. George St. Stoyanov, Lilyana Petkova, **Deyan Dzhenkov**, Peter Ghenev MODIFIED TECHNIQUE FOR CELL-BLOCK PREPARATION IN EFFUSIONS Варненски медицински форум, т. 8, 2019, брой 2

Резюме:

Предоперативната и предтерапевтичната морфологична диагностика при лечението на малигнени състояния е златен стандарт в 21 век. Две са стандартизираните методики за осъществяването ѝ – цитологично и хистологично изследване, като и двете методики имат своите предимства и недостатъци. Междинна методика за осъществяването на морфологично диагностициране при пациенти с изливи в телесните кухини и неясно първично огнище е осъществяването на клетъчен блок – филтрация и центрофугиране на големи обеми от телесни изливи, с цел извличане на максимален обем от клетки, агрегирането и фиксирането им подобно хистологичен материал, при което полученият клетъчен агрегат, взет максимално атравматично от пациента, може да бъде обработен подобно на хистологична биопсия. Целта на настоящия доклад е изнасянето на методика за осъществяване на клетъчен блок посредством апаратура, широко застъпена в лабораторните центрове в България, позволяваща бързото и ефективно осъществяване на клетъчен блок, подходящ за имунохистохимична диагностика. Бяха използвани стандартизирана лабораторна центрофуга, хепаринизирани вакутейнери и 10% буфериран формалин. Пробите бяха осъществени от изливи при пациенти с три различни туморни локализации, като обемът на изследваната изливна течност беше между 5 и 50 мл, центрофугирана двойно на 5300 оборота в минута и фиксиран в 10% буфериран формалин. Описаната методика дава бърз и лесен начин за морфологично

диагностициране на пациенти с малигнени изливи в телесните кухини. Обемът на утаения материал, дори и при малко количество биологична течност, е адекватен за изработване на множество срези, необходими за диагностика. Методиката комбинира преимуществата на стандартното цитологично и хистологично изследване. Показателна за ефективността на методиката е идентичната картина на имуноцитохимия и имунохистохимия при описания случай, където въпреки високите обороти на центрофугиране, са запазени както характеристиките на клетките, така и не са денатурирали диагностичните протеини за изследването.

Abstract:

Preoperative and pre-therapeutic morphological diagnosis in the treatment of malignant conditions is the gold standard in the 21st century. There are two standardized methodologies for its implementation cytological and histological, both of which have their advantages and disadvantages. An intermediate methodology for performing morphological diagnosis in patients with effusions in body cavities and unclear primary locus is the implementation of a cellular block- filtration and centrifugation of large volumes of effusions to optimize the amount of cells, their aggregation, as a result of which the material, taken atraumatically from the patient can be processed similarly to a histological biopsy.

The aim of this report is to present a simplified methodology for the realization of a cellular block by means of equipment widely used in the laboratories in Bulgaria, allowing a rapid and efficient implementation suitable for immunohistochemical diagnostics. A standardized laboratory centrifuge, heparinized vacuum containers and 10% buffered formalin were used. Samples from patients with three different tumor localizations were used, the volume of the test effluent being between 5 and 50 mL, centrifuged twice at 5300 rotations per minute and fixed in 10% buffered formalin. The described methodology provides a quick and easy way to morphologically diagnose patients with malignant effusions. The volume of the precipitated material, even with a small amount of biological fluid, is adequate to produce enough slides for diagnosis. The methodology combines the advantages of standard cytology and histology. Demonstrative for the efficiency of the methodology is the identical picture of immunocytochemistry and immunohistochemistry in the case described, where despite the high centrifugation rates both the characteristics of the cells have been retained and the diagnostic proteins have not undergone denaturation.

8c. George St. Stoyanov, Lilyana Petkova, Deyan Dzhankov VIDEO DOCUMENTATION IN PATHOLOGY AUTOPSY PRACTICE – ADVANTAGES AND DISADVANTAGES
Варненски медицински форум, т. 8, 2019, брой 2

Резюме:

Аутопсиите са сред най-добре дефинираните медицински процедури с минимални институционални различия и персонализация. Методологиите на патологичната анатомия са дефинирани в утвърдени наръчници, които не са публикувани от десетилетия в някои страни и трудно могат да бъдат намерени от обучаваните. През последното десетилетие много преносими видеорекордери станаха широко достъпни на свободния пазар. Записите позволяват обучение на аутопсионната методика на начинаещи патолози, а аудиозаписите могат да бъдат в помощ при формирането на крайния протокол, особено на параметрите на органите и техните макроскопски промени. Както студентите по медицина, така и младите патолози могат да изучават

техниката на аутопсията от видеоклипове с добро качество. Докато местните закони са много различни и в някои случаи не признават видео документацията като доказателства, в някои региони такива записи все още могат да се използват по медицински въпроси като доказателство. В такива случаи видео доказателствата биха били много по-предпочитани от снимките, с които лесно може да се спекулира. Видеодокументацията на аутопсии с нови преносими устройства повишава диагностичната способност на аутопсията, служи за образователните цели, както при обучението на студенти, така и на млади патолози и не на последно място, може да се използва при обсъждането на трудни случаи на междудисциплинарни форуми с повишаване на увереността в патологичната диагноза.

Abstract:

Autopsies are among the best-defined medical procedures with minimal institutional differences and personalization. Methodologies for a pathological anatomy autopsy are defined in well-established manuals that have not been re-published for decades in some countries, are sold out, and can hardly be found by trainees. Over the last decade, many portable video recorders have become widely available on the free market. The records allow for correct instructions for learning from the practice of novice pathologists, and the audio parameters can be an aid in the formation of the final protocol, especially the organ parameters and their macroscopic changes. Both medical students and young pathologists can study the technique of autopsy from videos, which proves them a good educational tool. While local laws are very different and in some cases do not recognize video documentation as evidence, in some regions such records can still be used in medical matters as evidence. In such cases, video evidence would be much more preferred than photographs that can easily be speculated upon. The contribution to the completion of the pathologist's report by the certifying officer is also beyond doubt because of the possibility of monitoring and documenting the overall macroscopic picture and recognizing changes unnoticed by the specialist during the autopsy. Video documentation of autopsies with new portable devices increases the diagnostic ability of the autopsy, serves the educational purposes both in the training of students and young pathologists and last but not least, can be used in the discussion of difficult cases of inter disciplinary forums with an increase in the confidence in the pathological conclusion.

9c. Deyan Dzhankov, George Stoyanov, Hristo Popov, Lyuben Stoev, Ina Kobakova,

Neshe Ali MORPHOLOGICAL HALLMARKS IN EARLY STAGE RETINOPATHY IN PREMATURE BABIES (RETROLENTAL FIBROPLASIA) Варненски медицински форум, т. 8, 2019, брой 2

Резюме:

Ретинопатията на недоносеното, наричана още ретролентална фиброплазия, е една от водещите причини за нарушения в зрението в педиатричната популация. Състоянието се среща предимно в развитите страни и патофизиологичните механизми за развитието ѝ се дължат на цялостната незрялост на организма и в частност на дихателната система. Необходимостта от отглеждане във високоокислородна среда, на фона на тъканната хипоксия води до пролиферация на съдове в ретината, прорастващи в следствие в задната очна камера. При съзряване съдовете дегенерират и се заместват със съединителна тъкан, което може да доведе до множество усложнения. С цел установяване на ранните съдови промени в ретината бе изследван зрителният

анализатор на педиатричен аутопсионен случай с ранни промени, асоциирани с ретинопатия на недоносеното и една контролна педиатрична аутопсия без клинични данни за патологичен процес. И двамата пациенти бяха със съпоставима възраст от 3 месеца. При пациента с клинични прояви на ретролентална фиброплазия във външните слоеве на ретината се наблюдава обилна пролиферация на кръвоносни съдове, включително и дебелистенни, с нарушаване на хистоархитектониката на ретината. Вторият пациент без клинични данни презентира с конвенционална ретинална морфология без съдова пролиферация. Диагнозата на фундоскопия, заедно с клиничната информация, често са достатъчно специфични, като при добри лечебни мероприятия – контрол на кислородната среда, е възможно максимално бързо промените да регресират без патологична промени. Морфологична диагностика е показана само в случаи с липсваща медицинска документация, клинични данни за зрителни нарушения и необходимост от диференциална диагностика с други нарушения в ретината, някои от които могат да бъдат с генетична етиология и да представляват потенциален риск за други родственици.

Abstract:

Retinopathy in premature babies, also called retrolental fibroplasia, is one of the leading causes of visual impairment in the pediatric population. The condition occurs in developed countries and the pathophysiological mechanisms for its development are due to the overall immaturity of the body, in particular the respiratory system. The need for the baby to be kept in a highly oxygenated environment, against the background of pantissue hypoxia, results in the proliferation of retinal vessels subsequently sprouting into the posterior ocular chamber. As the respiratory system matures, the vessels degenerate and are replaced by connective tissue, which can lead to many complications. In order to detect early vascular changes in the retina, the ocular bulb of a pediatric autopsy case was examined, associated with early changes of premature retinopathy and a single control pediatric autopsy without clinical data on retinal pathology. Both patients were of comparable age - 3 months. In the patient with clinical manifestations of retrolental fibroplasia in the outer layers of the retina, there was profound proliferation of blood vessels, including thickwalled ones, with impaired histoarchitectonics of the retina. The second patient presented with no clinical data and conventional retinal morphology without vascular proliferation. The condition does not require morphological diagnosis. The observational findings of funduscopy, together with the clinical information, are often specific enough and with good therapeutic interventions - lung rehabilitation, control of the oxygen environment, it is possible for the changes to regress without pathological progression. Morphological diagnosis is indicated only in cases with missing medical records, clinical evidence of visual impairment and the need for differential diagnosis with other disorders in the retina, some of which may have a genetic etiology and pose a potential risk to other relatives.

10c. Stoyan Kostov, Stanislav Slavchev, **Deyan Dzhentkov**, Dimitar Mitev and Angel Yordanov, Avascular Spaces of the Female Pelvis—Clinical Applications in Obstetrics and Gynecology J. Clin. Med. 2020, 9, 1460; doi:10.3390/jcm9051460

Резюме:

Терминът "пространства" се отнася до областите, определени от поне две независими фасции и пълни с ареоларна съединителна тъкан. Има обаче несъответствие по отношение на пространствата и техните граници между клиничната анатомия и гинекологична хирургия, тъй като не всяко аваскуларно пространство, описано в литературата, е определено от поне две фасции. Освен това, нови пространства, също

така хирургични са разработени след приемането на лапароскопията и нервсъхраняващи гинекологични процедури. Аvascularните пространства дават полезна информация в ретроперитонеалната анатомия и тазовата хирургия във връзка с интервенция на злокачествени и доброкачествени състояния в тези зони. Важен факт е, че за различни гинекологични заболявания има различни подходи към аvascularните пространства на женския таз. Задълбочено познаване на тазовата анатомия на тези пространства има отношение към усложненията и смъртността при хирургични интервенции в тези области. В тази статия дефинирахме девет тазови пространства – техните граници, различни подходи, внимание по време на дисекция и приложенията им в акушерството и гинекологията. Описахме четвърто пространство като разделихме параректалното пространство, тъй като нервщадящи гинекологични процедури се извършват именно в тази област.

Abstract:

The term “spaces” refers to the areas delimited by at least two independent fasciae and filled with areolar connective tissue. However, there is discrepancy regarding the spaces and their limits between clinical anatomy and gynecologic surgery, as not every avascular space described in literature is delimited by at least two fasciae. Moreover, new spaces and surgical planes have been developed after the adoption of laparoscopy and nerve-sparing gynecological procedures. Avascular spaces are useful anatomical landmarks in retroperitoneal anatomic and pelvic surgery for both malignant and benign conditions. A noteworthy fact is that for various gynecological diseases, there are different approaches to the avascular spaces of the female pelvis. This is a significant difference, which is best demonstrated by dissection of these spaces for gynecological, urogynecological, and oncogynecological operations. Thorough knowledge regarding pelvic anatomy of these spaces is vital to minimize morbidity and mortality. In this article, we defined nine avascular female pelvic spaces—their boundaries, different approaches, attention during dissection, and applications in obstetrics and gynecology. We described the fourth space and separate the paravesical and pararectal space, as nerve-sparing gynecological procedures request a precise understanding of retroperitoneal spaces.

11c. George St. Stoyanov, Lilyana Petkova, **Deyan Dzhankov** WEARABLE VIDEO DOCUMENTATION DEVICES IN ANATOMIC PATHOLOGY AUTOPSIES Scripta Scientifica Medica, 2020;52(1):20-23

Резюме:

ВЪВЕДЕНИЕ: През последното десетилетие, много устройства за видеодокументация са били пуснати на свободния пазар. Въпреки това, те рядко се прилагат в аутопсионната практика.

ЦЕЛ: Това изследване има за цел да сравнят няколко различни типа устройства за видеозапис и техните предимства по отношение на качество на ежедневната аутопсионна практика.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Използвани са пет отделни мобилни устройства за видео документацията от един патолог – две спортни камери – Kitvision Escape KVESCAPE4KW (Kondor, Napton, Ланкашир, Англия) и GoPro Hero 7 Silver (Сан Матео, Калифорния, САЩ), чифт очила за камера – NCS0002 (Spardar Smart Technology Co., Ltd., Шенжен, Китай), чифт смарточила - Cloud-I II (Топски Digital Technology Co.

, Ltd., Шенжен, Китай) и Google Glass – XE V2 (Google LLC, Mountain View, Калифорния, САЩ).

Петте устройства бяха сравнени както за техните плюсове и минуси, така и за тяхната осъществимост в аутопсията и образователната практика.

РЕЗУЛТАТИ: Само спортните камери и Google Glass предоставиха достатъчна видео резолюция на първоначалния тест, за да се считат за ефикасни. Документирани са общо 65 пълни аутопсии, като се използват спортните камери и "Google Glass", като 10 аутопсии са записани едновременно с двете устройства.

Abstract:

INTRODUCTION: In the past decade, many wearable devices for video documentation have been released on the free market. However, they have seldom been implemented into autopsy practice.

AIM: This research aimed to compare several different types of video recording devices and compare their feasibility, both in regards to their form factor and video quality, in everyday autopsy practice.

MATERIALS AND METHODS: Five separate wearable devices for video documentation devices were used in the standard autopsy practice of a single pathologist – two box-style sports cameras - Kitvision Escape KVESCAPE4KW (Kondor, Hapton, Lancashire, England) and GoPro Hero 7 Silver (San Mateo, California, USA), a pair of camera glasses – NCS0002 (Spardar Smart Technology Co., Ltd., Shenzhen, China), a pair of smart glasses – Cloud-I II (Topsky Digital Technology Co., Ltd., Shenzhen, China), and Google Glass – XE V2 (Google LLC, Mountain View, California, USA). The five devices were compared both for their pros and cons and for their feasibility in autopsy and educational practice.

RESULTS: Only the box-style sports cameras and Google Glass provided sufficient video resolution on the initial test to be considered efficient aids. A total of sixty-five full autopsies were documented, using the box-style sports cameras and Google Glass, with ten autopsies being recorded simultaneously with the two devices. Flaws present in both types of recording devices were in their relatively short battery life and the limitation of data that could be stored.

CONCLUSION: Video documentation of autopsies using new generation wearable devices is a feasible option for both individual autopsy cases and educational purposes of both students and young pathologists. The different designs are susceptible

12c. Emran Lyutfi, George Stoyanov, Deyan Dzhenkov

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DECREASED BONE DENSITY IN AN INFANT WITHOUT FRACTURES AND GENETIC TESTS. AN AUTOPSY REPORT Scripta Scientifica Vox Studentium, 2018;2:32-34

Резюме:

Намалена костна плътност класически е свързана със заболявания като остеогенезис имперфекта (OI), рахит и малабсорбция. Морфологичната оценка, особено без генетични тестове и подробна предишна медицинска документация е трудна. Хематоксилин и еозин, и специални оцветявания дават подробности за промените в костната тъкан и абнормното костно образуване. Тук представяме доклад за

педиатричен пациент с хирургично коригирана илеална атрезия и нарушено костно формиране, без други морфологични промени във вътрешните органи.

Интерпретацията на промените, на фона на липсата на медицинска документация и генетични тестове, се основава на патофизиологичните механизми на малабсорбция и неспецифични промени, наблюдавани и докладвани в пациенти с остеогенезис имперфекта.

Abstract:

Decreased bone density is classically associated with the osteogenesis imperfecta (OI) group of disorders, rickets, and malabsorption. The morphological evaluation, especially without genetic testing and detailed previous medical documentation, is difficult. Hematoxylin and eosin, and special stains give details on the changes in the bone matrix and the severity of dysmorphological bone formation. Herein we present a case report of a diseased infant with surgically corrected ileal atresia and impaired bone formation, without any other morphological changes in the internal organs. Interpretation of the changes, on the background of the lacking medical documentation and genetic tests, was based on the pathophysiological mechanisms of malabsorption and non-specific changes observed and reported in the OI spectrum of disorders.

13c. Stoyanov G S, Lyutfi E, **Dzhenkov D L**, et al. (May 12, 2020) Acute Necrotizing Encephalitis in Viral Respiratory Tract Infection: An Autopsy Case Report. *Cureus* 12(5): e8070. DOI 10.7759/cureus.8070

Резюме:

Остър некротизиращ енцефалит (АНЕ) е рядко усложнение на вирусните инфекции със специфични хистологични промени. Състоянието е най-често описано в педиатричната популацията, обаче, тя може да се развие и при възрастните хора, като някои генетични фактори, допринасят за развитието му.

Докладваме аутопсионен случай на пациент с респираторна вирусна инфекция усложнила се с остър некротизиращ енцефалит. Пациентът е 77-годишна жена с многобройните съпътстващи заболявания, живееща в социален дом. Два месеца преди това тя е била хоспитализирана с мозъчен инфаркт, инфекция на дихателните пътища и обостряне на съпътстваща хипертония и диабет тип 2. При макроскопския оглед мозъка е оточен с непрозрачни менинги и множество точковати кръвоизливи. Хистологично се откриха дифузни огнища на енцефалит, с големи участъци на неврална некроза (коагулационна некроза) около кръвоносните съдове и в границата с околния здрав паренхим – остър некротизиращ енцефалит.

Пациентката е с негативен тест за коронавирусна инфекция (COVID-19).

Abstract:

Acute necrotizing encephalitis (ANE) is a rare complication of viral respiratory tract infections, with specific histological changes. The condition is most commonly described in the pediatric population, however, it can also develop in the elderly, with some genetic factors being described as contributory. Herein, we report the autopsy finding of a patient with a viral respiratory tract infection, complicated with ANE. The patient was a 77-year-old female with multiple comorbidities living in a social home. For the two months prior, she had been hospitalized with cerebral infarction, respiratory tract infection, and exacerbation of chronic cardiac failure and concomitant hypertension and type 2 diabetes. On gross examination, the

brain was edematous, with ground-glass opacity meninges a focus of encephalomalacia in the right cerebral hemisphere and multiple petechial hemorrhages. Histology revealed diffuse foci of encephalitis, with large areas of neuronal necrosis (coagulative-like necrosis) around the blood vessels and a sharp border with the surrounding healthy parenchyma - ANE. The patients tested negative for coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Id. Tomova I, Stoyanov G S, **Dzhenkov D L**, et al. (June 22, 2020) Late Pathomorphological Features of the Endocrine Pancreas in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus* 12(6): e8777. DOI 10.7759/cureus.8777

Резюме:

Въведение

Амилоидозата на островния апарат (IAPP) са хистологични промени на панкреаса, вследствие на аномално натрупване на амилин в интерстициалната тъкан. Амилинът е невроендокринен хормон, съвместно секретирани с инсулин от бета клетки и участва в регулиране на постпрандиална гликемия. Това изследване има за цел да проучи IAPP амилоидоза като късна последица от лошия контрол на нивата на кръвната глюкоза при пациенти с тип 2 захарен диабет (T2DM), при аутопсионни случаи.

Материали и методи

Общо 34 последователни аутопсии, извършени в УМБАЛ "Света Марина", гр. Варна, са извършени които, бяха включени в изследването. Материали от опашката на панкреасът е получен за оценка на състоянието на промените и са анализирани заедно със специфичните промени в органите, свързани с втори тип диабет, както и с медицинската документация на пациентите.

Резултати

От 34 аутопсии, 10 случая (шест жени и четири мъжки) са включени в изследването, седем от които са имали медицинска история за втори тип диабет. Средната възраст е била 65,7 години (диапазон от 50 до 85 години), като във всички случаи са налице морфологични промени като фиброза и липоматоза на панкреаса, като при един от тях е налице амилоидоза на панкреаса – доказан, чрез отлагане на конгофилен розов, аморфен материал в интерстициалната тъкан на островния апарат.

Заклучение

Описаните патологични изменения във всички случаи илюстрират прогресиращото увреждане на структурата на панкреаса, по-специално с атрофия на островния апарат и загуба на бета клетките в късните етапи на диабет втори тип при амилоидоза (IAPP).

Introduction

Islet amyloid polypeptide (IAPP) amyloidosis is a pathologic alteration of the pancreas, represented by abnormal accumulation of amylin in the interstitial tissue. Amylin is a neuroendocrine hormone, co-secreted with insulin by beta cells and participating in downstream regulation of postprandial glycemia. This report aims to examine IAPP

amyloidosis as a late consequence of poor control of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who have been referred for autopsy.

Materials and methods

A total of 34 consecutive autopsies performed at the St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria, carried out by a single pathologist were included in the study. Samples from the tail of the pancreas were obtained to evaluate the state of the changes and were analyzed together with the specific organ changes associated with T2DM, as well as the medical documentation of the patients.

Results

Of the 34 autopsies, 10 cases (six females and four males) were included in the study, seven of whom had a medical history of T2D. The average age was 65.7 years (range 50 to 85 years). In all of the cases, morphological features of fibrosis and lipomatosis were present, with one of the patients having signs of pancreatic amyloidosis - Congo red positive deposition of pink, amorphous material in the extracellular matrix.

Conclusion

The described pathological alterations in all of the cases illustrate the progressing impairment of the structure of the pancreas, especially beta cells dysfunction in late stages of T2D, and highlight IAPP amyloidosis as the cause of irreversible damage of the isles of Langerhans and beta cell death.

2d. Emran Myumyun Lyutfi, Reneta Georgieva, George S. Stoyanov, Deyan Dzhankov

Tumor growth patterns in central nervous system tumors with astrocytic differentiation

<http://www.jglioma.com> on Sunday, August 2, 2020, IP: 10.232.74.23]

Резюме:

Цел:

Глиалните тумори с астроцитна диференциация са най-честите първични злокачествени тумори на мозъка. Ханс Йоахим Шерер установява хистологични критерии въз основа на хематоксилин и еозин (H&E) за диференциацията им на различни по степен на малигненост тумори. Целта на това проучване е да се изследва честотата на структурите на Scherer в различни класове тумори на СЗО клас с астроцитна диференциация и да се определи дали вторичните структури могат да бъдат използвани като инструмент за определяне на степента на малигненост.

Материали и методи:

Изследвани са общо 36 пациенти с тумори на централната нервна система (ЦНС) с астроцитна диференциация между февруари 2018 г. и март 2019 г. Проучването е одобрено от Комитета по етика за научни изследвания, Медицински университет - Варна „Проф. Д-р Параскев Стоянов, “Протокол №. 20 на 26 април 2012 г. Наличието или отсъствието на първични Шерерови структури (псевдопалисадни некрози, гломерулоидна съдова пролиферация) и вторични Шерерови структури (субпиални палисади, фасцикуларна агрегация, сателитоза около невроните и кръвоносни съдове) се анализира в оцветени с хематоксилин еозин проби.

Резултати:

Случаите са разделени в две групи: 28 случая на мултиформен глиобластом (GBM) и 8 случая на астроцитом от по-нисък клас. Всички 28 случая на GBM проявяват псевдопалисадни некрози. Гломерулоидната съдова пролиферация е налице само в 89,3% от случаите на GBM. Групата GBM показва също 67.9% субпиални палисади,

78.5% фасцикуларна агрегация на туморните клетки, 96.4% периневронална и 100% периваскуларна сателитоза. В групата на астроцитомите от по-нисък клас има 0% псевдопалисадни некрози и гломерулоидна съдова пролиферация. Сред всички случаи на глиоми от по-нисък клас, 50,0% са показали субпиални палисади, 87,5% фасцикуларна агрегация, 100% периневронална и 100% периваскуларна сателитоза. Изводи: Вторичните структури на Scherer могат да се считат за естествени явления при глиални тумори, но не могат да се използват като характеристики за степенуването им.

Abstract:

Background and Aim: Glial tumors with astrocytic differentiation are the most common primary malignant brain tumors. Hans Joachim Scherer established histological criteria based on hematoxylin and eosin (H&E) staining, which form the basis of the World Health Organization (WHO)

glial tumor grades. The aim of this study was to investigate the incidence of Scherer structures across different classes of WHO grade tumors with astrocytic differentiation and determine whether secondary structures can be used as a grade-defining tool. **Materials and Methods:**

Tumor samples were obtained from 36 patients with central nervous system (CNS) tumors with astrocytic differentiation between February 2018 and March 2019. The study was approved by the Committee on Ethics for Scientific Research, Medical University—Varna “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov,” Protocol no. 20 [1] on April 26, 2012. The presence or absence of primary Scherer structures (pseudopalisading necrosis, glomeruloid vascular proliferation) and secondary Scherer structures (subpial palisading, fascicular aggregation, satellitosis around neurons, and blood vessels) was analyzed in H&E stained samples.

Results: The samples were divided into two groups: 28 glioblastoma multiforme (GBM) cases and 8 lower grade astrocytoma cases. All 28 GBM cases exhibited pseudopalisading necrosis. Glomeruloid vascular proliferation was present only in 89.3% of the GBM cases. The GBM group also showed 67.9% subpial palisading, 78.5% fascicular aggregation of tumor cells, 96.4% perineuronal, and 100% perivascular satellitosis. The lower grade astrocytoma group had 0% pseudopalisading necrosis and glomeruloid vascular proliferation. Among all cases of lower grade gliomas, 50.0% showed subpial palisading, 87.5% fascicular aggregation,

100% perineuronal, and 100% perivascular satellitosis. **Conclusions:** Secondary Scherer structures can be considered as natural phenomena in glial tumors but cannot be used as features for grading.

3d. Chivchibashi D, Pavlov P, **Dzhenkov D**, Spasova S, Anakievski D, Nikolova S

CONVENTIONAL RENAL CELL CARCINOMA WITH RHABDOID FEATURES: CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS. Collection of articles from the National Scientific Conference “15 Years of Pharmacy in Medical University – Plovdiv” SPA Hotel “Orpheus” Devin, 1 – 3 June 2018. Page 109 – 113

Резюме:

Рабдоидният вариант на бъбречноклетъчен карцином на бъбреците е рядък морфологичен подтип. Последните публикации сочат, че той е свързан с висок метастатичен потенциал и лоша прогноза.

Методи: Анализирахме ретроспективно честотата и клиникопатологичните характеристики на бъбречноклетъчни карциноми при 112 случая на радикална нефректомия. Материалите бяха изследвани хистологично и имунохистохимично. Получените резултати бяха статистически оценени с използване на IBM SPSS v.23 и р стойност от ≤ 0.05 беше приета като прагово ниво за статистическа значимост.

Резултати: Седем от 112 случая на бъбречноклетъчни карциноми (6.25%), бяха представени с рабдоидна морфология. Хистологично всички тумори с рабдоидна компонента са от конвенционален тип. Наличието на рабдоидни характеристики се свързва с по-висок туморен стадий, по-висок ядрен атипизъм и значително повишена честота на съдова инвазия.

Изводи: Нашите данни предполагат, че рабдоидната компонента при бъбречноклетъчните карциноми е тясно свързан с лошите прогностични фактори. Следователно идентифицирането на този морфологичен подтип е от решаващо значение за лечението и прогнозата на тези пациенти.

Abstract:

Background: Adult rhabdoid renal cell carcinoma (RRCC) is a rare morphologic subtype of renal cell carcinoma (RCC). Recent reports have suggested that RRCC is associated with high metastatic potential and poor prognosis. Methods: We retrospectively analyzed the incidence and clinicopathologic characteristics of RRCC in 112 radical nephrectomy cases. The specimens were examined histologically and immunohistochemically. The results obtained were statistically evaluated using IBM SPSS v.23, and a p value of ≤ 0.05 was accepted as a threshold level for statistical significance.

Results: Seven of the 112 RCC cases (6.25%) presented with rhabdoid features. Histologically, all the tumors with rhabdoid component were of conventional type. The presence of rhabdoid features was associated with higher pathological tumor stage, higher nuclear grade and significantly increased incidence of vascular invasion.

Conclusions: Our data suggest that rhabdoid component in RCC is tightly linked to poor prognostic factors. Therefore, identification of this morphological subtype is crucial.