

СТАНОВИЩЕ

От: доц. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм, - Декан на Медицински факултет,
Тракийски университет;
Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, и
дерматовенерология, Медицински факултет,
Тракийски университет

Относно: Дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор”,
на д-р Полина Дамянова Димитрова

с тема „**Морфологични и имунохистохимични аспекти от антитуморния имунен отговор при различни субтипове карцином на гърда**“

Научен ръководител:
проф. д-р Савелина Любенова Поповска, дмн

Дисертационният труд на д-р Полина Дамянова Димитрова е написан на общо 206 страници и включва следните части: Въведение - 1 стр., Литературен обзор - 80 стр., Цел и задачи - 2 стр., Материали и методи - 10 стр., Собствени резултати - 53 стр., Обсъждане - 15 стр., Изводи - 6 стр., Приноси - 1 стр., Приложения - 4 стр., Описание на научната продукция - 4 стр. и Библиография - 22 стр.

В началото д-р Димитрова прави представяне на използваните съкращения и фигури, таблици и снимки в текста. Следва кратко “Въведение”, а след него разделът “Литературен обзор”, който включва шест глави, в които авторката последователно и синтезирано описва наличната в литературата информация, касаеща: механизмите участващи в неопластичното развитие и прогресия при карцинома на гърдата (КГ); епидемиологията на неоплазмения процес; биологичните субтипове при КГ и техните характеристики; видовете противотуморен имунен отговор и ролята на различните клетъчни типове, участващи в него с особен акцент върху имунокомпетентните клетки; антитуморният имунен отговор, представен от тумор – инфилтриращи лимфоцити и третични лимфоидни структури; инхибиторните “checkpoint” молекули - PD-L1 и CTLA-4 и ролята им в туморната микросреда; както и значението на имунотерапията при КГ. Разделът завършва с кратко заключение, в което е систематизиран най-същественният извод, а именно - важната роля на туморната микросреда, както и допълнителни фактори на гостоприемника, повлияващи имунния отговор и значението за прогресията и терапията при тези пациенти.

В следващия раздел д-р Димитрова формулира целта на проучването си, а именно - да се проучат някои морфологични и имунохистохимични аспекти от антитуморния имунен отговор при различни субтипове карцином на млечната жлеза. Авторката си поставя общо шест практически задачи, включвайки проучване върху състава на тумор-инфилтриращите лимфоцити (ТИЛ); количеството и подвидовете им, както и експресията на PD-L1 и CTLA-4 при туморните и имунни клетки; проучване

върху базалния субтип карциноми, чрез изследване експресията на базалноклетъчни цитокератини - CK5/6 и CK17; апробира и валидира методика за определяне в рутинната дейност на ТИЛ подвидове; установяване на корелации и тяхното значение в противотуморният имунен отговор и т.н.

Изследваният материал и проследеният брой пациенти е напълно достатъчен – 100 пациенти с морфологично доказан първичен инвазивен КГ, които са подбрани след внимателен анализ и критерии. Методите включват: качествен метод, морфологичен метод, в който надлежно са описани: хистологичен метод на изследване, ИХХ метод съобразно пълното описание на протоколите, моноклоналите и начинът на оценка на експресия и/или инфилтрация със съответен субтип клетки, както и статистически метод - обработени софтуерно данни със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc Version 14.8.1. Още веднъж е важно е да отбележим, че всички методи са добре описани, представени са протоколите за работа, съответните елементи включени в изследването и обяснения за избора на метод.

Разделът „Резултати“ е организиран по реда на представяне на задачите и техните подзадачи, коментирани в предходният раздел на дисертационния труд. Последователно, изключително обширно и с напълно обосновано описание са представени резултатите в текстови, табличен и графичен вид, съобразно статистическите методи избрани за съответните анализи. В значителна част тези анализи демонстрират сигнификантни резултати. В подглава 1. на този раздел е представен и високорепрезентативен снимков материал в пряка връзка с част от резултатите от съответната задача и в пряко отношение със следващите такива.

В „Обсъждането“ резултатите от задачите са дискутирани и обобщени, като д-р Димитрова прави изводи на база сравнение с достъпната литература и съвременен подход към проблема, а в края извежда и съответното заключение на база тази дискусия.

В края на дисертацията са представени обобщени седем свързани с клинично-епидемиологични и патологични характеристики извода; девет извода свързани с имунните фактори при изследваните случаи, корелациите им и разликите им при отделните субтипове КГ; шестнадесет извода описващи корелациите между епидемиологични и клинично-патологични данни с фактори на имунния отговор.

Приносите са разделени на такива с научно-практичен и/или оригинален характер – общо четири, както и четири приноса с научно-теоритичен характер. Представени са и четири приложения.

Д-р Полина Димитрова представя три публикации свързани с темата на дисертацията, в две от които е първи автор, както и десет участия в национални и международни научни форуми. Представени са и четири участия в проекти, свързани с темата на дисертационния труд, а също и още шест участия в специализирани курсове в областта на темата на дисертационния труд.

Библиографията съдържа 295 заглавия, четири от които на български език или в български издания и 292 чуждоезикови, повечето от които са реферирани и индексирани в световните бази данни.

Целият труд е онагледен с 41 фигури, 27 таблици, 9 микрофотографии.

В допълнение – представеният автореферат е синтезиран материал, включващ най-важните текстови елементи, таблици, графики и снимки от дисертационния труд.

В заключение така предоставеният за оценка дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“, представлява обширен, интересен и напълно завършен научен труд, даващ значителен отговор на въпроса за изключителната роля на туморната среда при карцином на гърдата, както и някои допълнителни фактори на гостоприемника, повлияващи имунния отговор, от което до голяма степен зависи развитието, клиничния ход и терапевтичното повлияване на пациентите с това заболяване.

Въз основа на това, убедително давам своята позитивна оценка и гласувам „ЗА“ присъждане на ОНС „доктор“ на д-р Полина Дамянова Димитрова, в докторска програма „Патологоанатомия и цитопатология“, област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, като призовавам и останалите членове на уважаемото жури да подкрепят кандидата с позитивен вот.

19/10/2022 г


доц. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм

SHORT ACADEMIC REVIEW

From **Assoc. Prof. Julian Rumenov Ananiev, MD, PhD**

Dean of Medical Faculty, Trakia University, Department of General and Clinical Pathology,
Forensic Medicine and Deontology, and Dermatovenereology,
Faculty of Medicine, Trakia University

Of: PhD-thesis for award of educational and scientific degree "PhD"
of **Polina Damyanova Dimitrova, MD**

Topic: "Morphological and immunohistochemical aspects of antitumor immune
response in different subtypes of breast cancer"

Supervisor: Prof. Savelina Lyubenova Popovska, MD, PhD, DSc

The PhD-thesis of Polina Damyanova Dimitrova, MD is written on a total of 206 pages and includes parts: Introduction - 1 page, Review - 80 pages, Aim and tasks - 2 pages, Materials and methods - 10 pages, Results - 53 pages, Discussion - 15 pages, Conclusions - 6 pages, Contributions - 1 page, Appendices - 4 pages, Description of scientific materials - 4 pages and References - 22 pages.

At the beginning, Dr. Dimitrova presents the used abbreviations and figures, tables and photos in the text. A brief "Introduction" follows, and then followed by the "Review" section, which includes six chapters in which the author sequentially and synthesized describes the information available in the literature regarding: the mechanisms involved in neoplastic development and progression in breast carcinoma (BC); the epidemiology of the neoplastic process; biological subtypes in BC and their characteristics; the types of antitumor immune response and the role of types involved in it with particular emphasis on immunocompetent cells; the antitumor immune response represented by tumor-infiltrating lymphocytes and third lymphoid structures; the inhibitory "checkpoint" molecules - PD-L1 and CTLA-4 and their role in the tumor microenvironment; as well as the importance of immunotherapy in BC. The section ends with a brief conclusion, in which the most existing conclusion is systematized, namely, an important role of the tumor microenvironment, as well as additional host factors influencing the immune response and the significance for progression and therapy in these patients.

In the next section, Dr. Dimitrova formulated the aim of her study, namely to study some morphological and immunohistochemical aspects of the antitumor immune response in different subtypes of breast carcinoma. The author sets herself a total of six practical tasks, including a study on the composition of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL); their amount and subtypes, as well as the expression of PD-L1 and CTLA-4 in tumor and immune cells; to research on the basal subtype of carcinomas, by examining the expression of basal cell cytokeratins - CK5/6 and CK17; approves and validates a methodology for determining TIL

subtypes in the routine activity; establishing correlations and their importance in the antitumor immune response, etc.

The material and the number of followed patients are completely sufficient – 100 patients with morphologically proven primary invasive BC, who were selected after careful analysis and criteria. The methods include: a qualitative method, a morphological method, in which the following are duly described: a histological method of examination, an IHC method according to the full description of the protocols, monoclonal antibodies and the performing of expression and/or infiltration with a relevant subtype of cells, as well as a statistical method - processed software data with the statistical package IBM SPSS Statistics 25.0 and MedCalc Version 14.8.1. Once again, it is important to note that all methods are well described, work protocols and relevant elements included in the study and explanations for method selection are presented.

The section "Results" is organized according to the order of presentation of the tasks and their subtasks, commented on in the previous section of the thesis. The results are presented consistently, extremely extensively and with a fully justified description in textual, tabular and graphical form, according to the statistical methods selected for the respective analyses. For the most part, these analyzes demonstrate significant results. In subchapter 1. of this section we also found highly representative photographic material in direct relation with part of the results of the relevant task and in direct relation with the following ones.

In the "Discussion" the results of the tasks are discussed and summarized, Dr. Dimitrova make conclusions based on a comparison with the available literature and a modern approach to the problem, and at the end she draws the corresponding conclusion based on this discussion.

At the end of the PhD-thesis, a summary of seven conclusions related to clinical-epidemiological and pathological characteristics are presented; nine conclusions related to the immune factors in the studied cases, their correlations and their differences in individual subtypes of BC; sixteen findings describing correlations between epidemiological and clinicopathological data with immune response factors.

The contributions are divided into those of a scientific-practical and/or with original nature - a total of four, as well as four contributions of a scientific-theoretical nature. Four appendices are also presented.

Dr. Polina Dimitrova presents three publications related to the topic of the PhD-thesis, in two of which she is the first author, as well as ten participations in national and international scientific forums. Also are presented four participations in projects related to the topic of the dissertation work, as well as six participations in specialized courses in the field of the topic of the dissertation work.

The bibliography contains 295 titles, four of which are in Bulgarian or in Bulgarian editions and 292 in foreign languages, most of which are referenced and indexed in global databases.

The thesis is illustrated with 41 figures, 27 tables, 9 microphotographs.

In addition, the presented abstract is a synthesized material, including the most important textual elements, tables, graphics and photos from the PhD-thesis work.

In conclusion, the PhD-thesis submitted for evaluation for the award of educational and scientific degree "PhD" is an extensive, interesting and fully completed scientific work, giving a significant results to the question of the exceptional role of the tumor microenvironment in breast carcinoma, as well as some additional host factors, affecting the immune response, which depends on the development, clinical course and therapeutic impact of patients with this disease.

Based on this, I convincingly give my **positive assessment and vote "Yes" the awarding of educational and scientific degree "PhD" to Polina Damyanova Dimitrova, MD.** in the PhD program "Pathologoanatomy and cytopathology". field of higher education 7. Health care and sports, professional direction 7.1 Medicine, and kindly invoke on the other members of the esteemed jury to support the candidate with a positive vote.

19/10/2022 r



Assoc.Prof. Julian Ananiev, MD, PhD