



До

Научно жури,

определен със Зап № Р-2952/ 28.09.2022 г.

на Ректора на Медицински университет-Плевен

Проф. д-р Д. Димитров, д.м.

На протокол №:16/26.09.2022 от решение на академичния съвет

Приложено представям:

СТАНОВИЩЕ

относно дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“
от Доц. д-р Деян Людмилов Джеков, д.м., доцент към Катедрата по Обща и клинична
патология, съдебна медицина и деонтология на МУ „Проф. д-р Параклев Стоянов“
Варна

Определен за член на Научното жури/заповед № Р- Р-2952/ 28.09.2022 г. на Ректора на
МУ „Плевен“ Проф. д-р Д. Димитров,
д.м.

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт. Професионално наравление
7.1 Медицина. Научна специалност 03.01.03 „Патологоанатомия и цитопатология“

Тема: “Морфологични и имунохистохимични аспекти от антитуморния имунен отговор
при различни субтипове карцином на гърда”

Автор: д-р Полина Дамянова Димитрова

Форма на докторантурата: редовна форма

Катедра: Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология

Научен ръководител: проф. д-р Савелина Любенова Поповска д.м.н.

I. Кратки биографични данни за кариерното развитие на кандидата

Д-р Полина Дамянова е завършила висше медицинско образование през 2013г. -
магистър по специалност “Медицина“, МУ – Плевен с отличен успех от
семестриалните изпити и пълно отлиение от държавните изпити. От 2015г. е хоноруван
преподавател в катедра „Патологоанатомия“ и редовен асистент от 2018г. към катедрата
„Патологоанатомия“ в МУ-Плевен. Придобива специалност по обща и клинична
патология през 2018г.

Д-р Полина Дамянова има множество участия и курсове в страната и чужбина свързани
с дисертационния труд като с особено значения могат да се отбележат:

- П. Дамянова, С. Поповска. Имунохистохимична експресия на BRCA1 свързан протеин при базалноподобен субтип карцином на гърда. Сборник резюмета XIII Национален конгрес по патология - 10-12.09.2021г., Бургас; ЕП-8, 52-53 с
- П. Дамянова. Тройно негативен карцином на гърда – роля на прецизната патология – морфология и ИХХ-ни субтипове. Молекулярно субтилизиране. Предиктивни биомаркери с фокус върху PD-L1.
- П. Дамянова, С. Поповска, И. Иванов, Т. Динева., Проучване експресията на PD - L1 и CTLA - 4 при различните молекулярни субтипове карцином на гърда, Национална конференция по патология, 11-14.04.2019г., Велинград – постер, Сборник Резюмета, 83-84
- Polina D. Dimitrova, Savelina L. Popovska, Ivanov N. Ivanov. „A study on tumor-infiltrating lymphocytes in different subtypes breast cancer“, J Biomed Clin Res, Vol.14, No1, 2021, p.70-81 (ISSN 1313-6917), Online (ISSN 1313-9053)
- Dimitrova PD, Popovska SL, Ivanov IN, Dineva TB. Expression of Immune Checkpoint Molecules - PD-L1 and CTLA-4 in Different Subtypes of Breast Cancer. Akusherstvo i Ginekologiya 2019, 58(3): 23-29, (SJR= 0.12); ISSN 0324-0959
- P. Dimitrova, S. Popovska, I. Ivanov. A study on tumour-infiltrating lymphocytes, PD-L1 and BRCA1 immunohistochemical expression in basal-like subtype of breast cancer. Virchows Archiv (2021) 479 (Suppl 1):S1–S320; PS-02-009, S68; <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03157-8>, ISSN 0945-6317, ISSN (print), 1432-2307 (web), (IF=3.31, 2020).
- PD-L1 (SP142) TNBC Training, Roche, България
- 19-20.09.2018 – Breast pathology masterclass, Rome, Italy
- 25-26.09.2017 – HER2 interpretation training in breast and gastric carcinoma, Sofia, Bulgaria

Спечелени научни проекти свързани с темата на дисертационния труд са:

1. Проучване експресията на BRCA1 и BRCA2 свързани протеини при различни молекулярни субтипове карцином на гърда, определени с имунохистохимичен метод. (НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТ № D2, година на финансиране 2020, МУ - Плевен)
2. Проучване на експресията на имунните чекпойнт – инхибитори PD - L1 и CTLA - 4 при различните молекулярни субтипове карцином на гърда (НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТ № 11, година на финансиране 2018, МУ- Плевен)
3. Проучване на разпространение, локализация и имунофенотип на тумор инфильтриращите лимфоцити при различните молекулярни субтипове карцином на гърда. (НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТ № 19, година на финансиране 2015, МУ-Плевен)
4. European Regional Development Fund through the: Operational Programme "Science and Education for Smart Growth", with a leading organization MU-Pleven, grant no BG05M2OP001-1.002-0010-C01 (2018-2023)

I. Общо представяне на кандидата

Представените материали на електронен носител отговарят на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Плевен по Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ-Плевен. Докторантът е положил изпит за докторантски минимум по специалност „Обща и клинична патология“ на 20.11.2020 с

отлична оценка. Покрити са изискванията на наукометрични показатели. Докторантът е отчислен с право на защита със Заповед № Р-1861 от 11.07.2022 г.

II. Оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на тема „Морфологични и имуноистохимични аспекти от антитуморния имунен отговор при различни субтипове карцином на гърда“ е добре структуриран с обособени основни елементи: литературен обзор, цел и задачи, материали и методи за изследване, резултати, обсъждане, изводи, приноси и книгопис.

Темата на дисертационния труд изследва най-честия малигнен тумор в женския пол карцинома на млечната жлеза с търсене на взаимоотношението на различните молекулярни подтипове карциноми с туморната среда по отношение на тумор инфильтриращите лимфоцити (ТИЛ), както и ролята на CTLA-4 и PD-1 / PD-L1, участващи в инхибиторните имунни клетъчни пътища и процеса на програмирана клетъчна смърт.

Той е написан на 206 стандартни печатни страници: 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., научна продукция - 4 стр., библиография - 22 стр. Материалът е онагледен с 41 фигури, 27 таблици, 9 микрофотографии и 4 приложения.

Литературният обзор е изчерпателен, актуален, насочен към обстойно разглеждане на епидемиологията, рисковите фактори, морфологичните характеристики с биологични субтипове карцином на гърда, антитуморен имунен отговор, представен от тумор – инфильтриращи лимфоцити и третични лимфоидни структури, инхибиторни “checkpoint” молекули - PD-L1 и CTLA-4 както и начините на лечение с ролята на имунотерапия при мамарния карцином.

В търсене на подобен подход, докторантът си е поставил амбициозната задача да изследва някои морфологични и имуноистохимични аспекти от антитуморния имунен отговор при различни субтипове РМЖ.

Поставената цел е дефинирана ясно и конкретно. Формулираните задачи са логически свързани и изпълними. Използваните методи са съвременни, съобразени с целта и задачите.

Резултатите са систематично описани, логически подредени по реда на получаването им. Получените резултати са оригинални. В дискусията е направено обстойно сравнение на получените резултати с публикуваните в литературата данни. Изводите са ясно формулирани, а някои от приносите на дисертационния труд имат практическо-приложен характер.

III. Оценка на публикациите и личния принос на докторанта

Д-р Дамянова е автор на 3 пълнотекстови публикации в чуждестранни списания, като първи автор в две от тях, едно от списанията са с импакт фактор, също така има участие 8 участия в България и 2 в чужбина, първи автор е в седем от тях.

IV. Автореферат

Авторефератът на дисертационния труд е изгotten съгласно изискванията на Правилника на академичния състав на МУ-Плевен, като отразява адекватно и в достатъчен обем състоянието на изучавания проблем, поставените цел и

експериментални задачи, използваните методи за тяхната практическа реализация, получените резултати, тяхното аналитично описание и интерпретиране на собствените данни, както и направените авторски изводи и приноси.

V. **Обща оценка за съответствието по отношение на задължителните условия, количествените критерии и наукометричните показатели, съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му.**

Спазени са количествените наукометрични критерии за ОНС „Доктор“, съгласно ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и Правилника на МУ-Плевен - необходим е общ сбор от 30 точки: в показател Г (публикации и доклади), д-р Дамянова има $32+7.5 = 39.5$ точки.

Заключение

Като член на научното жури, давам положителна оценка за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ от д-р Полина Дамянова Димитрова. Представените дисертационен труд, автореферат и публикувани научни трудове напълно отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ) и Правилника на МУ-Плевен. Дисертационният труд засяга актуален в научно и клинично отношение проблем, а направените заключения са с потенциал за бъдещи проучвания в областта.

21.10.2022 год.

доц. д-р Деян Дженков, д.м



To

Scientific jury,

determined by Order No. R-2952/ 28.09.2022

of the Rector of the Medical University-Pleven

Prof. Dr. D. Dimitrov, MD, PhD

On protocol No: 16/26.09.2022 by decision of the academic council

Attached I present:

SHORT ACADEMIC REVIEW

about dissertation work for the award of the educational and scientific degree "doctor"

by Assos. Prof. Dr. Deyan Lyudmilov Dzhenkov, MD, PhD

Associate Professor at the Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine
and Deontology of the Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" Varna

Appointed as a member of the Scientific Jury/order No. P-P-2952/ 28.09.2022 of the Rector
of MU "Pleven" Prof. Dr. D. Dimitrov, MD, PhD

Field of higher education 7. Health care and sports. Professional orientation 7.1 Medicine.
Scientific specialty 03.01.03 "Pathologic anatomy and cytopathology"

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

Author: Dr. Polina Damyanova Dimitrova

Form of doctoral studies: regular form

Department: General and clinical pathology

Scientific supervisor: Prof. Dr. Savelina Ljubenova Popovska, MD, PhD, DSc

I. Brief biographical data on the candidate's career development

Dr. Polina Damyanova graduated from higher medical education in 2013. - master's degree in
Medicine, MU - Pleven with excellent results in the semester exams and full honors in the
state exams.

Since 2015 is a part-time teacher and a full-time assistant since 2018 in the Department of Pathology of the Medical University, Plevan.

Acquired a specialty in general and clinical pathology in 2018.

Dr. Polina Damyanova has numerous participations and courses in the country and abroad related to the dissertation work, of which the following can be noted with special significance:

- P. Damyanova, S. Popovska. Immunohistochemical expression of BRCA1 associated protein in basal-like subtype of breast cancer. Collection of abstracts XIII National Congress of Pathology - 10-12.09.2021, Burgas; EP-8, 52-53 p
 - P. Damyanova. Triple negative breast carcinoma - role of precise pathology - morphology and IHC subtypes. Molecular subtyping. Predictive biomarkers with a focus on PD-L1.
 - P. Damyanova, S. Popovska, I. Ivanov, T. Dineva. Study of the expression of PD-L1 and CTLA-4 in the different molecular subtypes of breast cancer, National Conference on Pathology, 11-14.04.2019, Velingrad - poster, Collection of Summaries, 83-84 p
 - Polina D. Dimitrova, Savelina L. Popovska, Ivanov N. Ivanov. "A study on tumor-infiltrating lymphocytes in different subtypes breast cancer", J Biomed Clin Res, Vol.14, No1, 2021, p.70-81 (ISSN 1313-6917), Online (ISSN 1313-9053)
 - Dimitrova PD, Popovska SL, Ivanov IN, Dineva TB. Expression of Immune Checkpoint Molecules - PD-L1 and CTLA-4 in Different Subtypes of Breast Cancer. Akusherstvo i Ginekologiya 2019, 58(3): 23-29, (SJR= 0.12); ISSN 0324-0959
 - P. Dimitrova, S. Popovska, I. Ivanov. A study on tumor-infiltrating lymphocytes, PD-L1 and BRCA1 immunohistochemical expression in basal-like subtype of breast cancer. Virchows Archiv (2021) 479 (Suppl 1):S1–S320; PS-02-009, S68; <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03157-8>, ISSN 0945-6317, ISSN (print), 1432-2307 (web), (IF=3.31, 2020).
 - PD-L1 (SP142) TNBC Training, Roche, Bulgaria
 - 19-20.09.2018 – Breast pathology masterclass, Rome, Italy
 - 25-26.09.2017 – HER2 interpretation training in breast and gastric cancer, Sofia, Bulgaria
- Winning scientific projects related to the topic of the dissertation work are:
1. Study on the expression of BRCA1 and BRCA2 related proteins in different molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemical method. (RESEARCH PROJECT No. D2, funding year 2020, MU - Plevan)
 2. Study on the expression of the immune checkpoint inhibitors PD - L1 and CTLA - 4 in the different molecular subtypes of breast cancer (RESEARCH PROJECT No. 11, funding year 2018, MU- Plevan)
 3. Study on distribution, localization and immunophenotype of tumor infiltrating lymphocytes in different molecular subtypes of breast cancer. (RESEARCH PROJECT No. 19, funding year 2015, MU-Plevan)

4. European Regional Development Fund through the: Operational Programme "Science and Education for Smart Growth", with a leading organization MU-Pleven, grant no BG05M2OP001-1.002-0010-C01 (2018-2023)

II. General presentation of the candidate

The submitted materials on electronic media meet the requirements of the Regulations for the development of the academic staff at MU-Pleven under the Procedure for acquiring the educational and scientific degree "Doctor" at MU-Pleven. The doctoral student passed the doctoral minimum exam in the specialty "General and Clinical Pathology" on 20.11.2020 with an excellent grade. The required scientometric indicators are covered. The doctoral student was dismissed with the right of defense by Order No. P-1861 of 11.07.2022.

III. Evaluation of the dissertation work

The dissertation on "Morphological and immunohistochemical aspects of the antitumor immune response in different subtypes of breast cancer" is well structured with distinct main elements: literature review, aim and tasks, research materials and methods, results, discussion, conclusions, contributions and bibliography. The topic of the dissertation examines the most common malignant tumor in the female - breast cancer, looking for the relationship of the different molecular subtypes of carcinomas with the tumor environment in terms of tumor infiltrating lymphocytes (TILs), as well as the role of CTLA-4 and PD-1 / PD-L1 involved in inhibitory immune cell pathways and the process of programmed cell death.

It is written on 206 standard printed pages: introduction - 1 page, literature review - 80 pages, aim and tasks - 2 pages, materials and methods - 10 pages, own results - 53 pages, discussion - 15 pages., conclusions - 6 pages, contributions - 1 page, appendices - 4 pages, scientific production - 4 pages, bibliography - 22 pages. The material is illustrated with 41 figures, 27 tables, 9 microphotographs and 4 appendices.

The literature review is comprehensive, up-to-date, aimed at a thorough examination of epidemiology, risk factors, morphological characteristics with biological subtypes of breast cancer, antitumor immune response represented by tumor-infiltrating lymphocytes and tertiary lymphoid structures, inhibitory "checkpoint" molecules - PD-L1 and CTLA-4 as well as treatment modalities with the role of immunotherapy in breast carcinoma.

In search of a similar approach, the doctoral student has set himself the ambitious task of investigating some morphological and immunohistochemical aspects of the antitumor immune response in different subtypes of breast cancer.

The objective is defined clearly and concretely. Formulated tasks are logically connected and doable. The methods used are modern, tailored to the purpose and tasks.

The results are systematically described, logically arranged in the order of their receipt. The results obtained are original. In the discussion, a thorough comparison of the obtained results with the data published in the literature is made. The conclusions are clearly formulated, and some of the contributions of the dissertation have a practical-applied nature.

IV. Evaluation of the PhD student's publications and personal contribution

Dr. Damyanova is the author of 3 full-text publications in refereed and unreferenced journals, as the first author in two of them, one of the journals has an impact factor, she also participated in 8 participations in Bulgaria and 2 in abroad, the first author in seven of them.

V. Author's abstract

The abstract of the dissertation work was prepared according to the requirements of the Regulations of the Academic Staff of MU-Pleven, reflecting adequately and in sufficient volume the state of the studied problem, the set goals and experimental tasks, the methods used for their practical implementation, the obtained results, their analytical description and interpretation of the own data, as well as the author's conclusions and contributions.

VI. General assessment of compliance with regard to mandatory conditions, quantitative criteria and scientometric indicators, according to the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Rules for its Application

The quantitative scientometric criteria for the educational and scientific degree "Doctor" have been met, according to Law for the development of the Academic staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its application and the Regulations of MU-Pleven - a total of 30 points is required: in indicator D (publications and reports), Dr. Damyanova has - $32+7.5 = 39.5$ points.

Conclusion

As a member of the scientific jury, I give a positive assessment for the acquisition of the educational and scientific degree "doctor" by Dr. Polina Damyanova Dimitrova. The submitted dissertation, abstract and published scientific works fully meet the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations of the MU-Pleven. The dissertation concerns a current scientific and clinical problem, and the conclusions drawn have potential for future studies in the field

21.10.2022

Assos. Prof. Dr. Deyan Dzhenkov, MD, PhD

