

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № 2869/14.09.2026 г.
НА РЕКТОРА НА МУ-ПЛЕВЕН

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Весела Иванова Тодорова, д.м.
Ръководител Катедра „Обща и клинична патология“
Медицински факултет на Медицински университет – София,
назначена за външен член на научното жури

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в докторска програма „Обща хирургия“, професионално направление 7.1. „Медицина“, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“.

Автор: д-р Васил Димитров Нанев

Катедра: „Сестрински хирургични грижи“, Факултет „Здравни грижи“, МУ-Плевен

Тема: „Проучване честотата и ролята на морфологичния и биологичен туморен хетерогенитет при карцином на млечната жлеза“

Научен ръководител: доц. д-р Страхил Асенов Страшилов, дм,
доц. д-р Иван Недков Иванов, д.м.

Биографични данни на докторанта: д-р Васил Димитров Нанев е роден през 1978 г. Завършва медицинското си образование в МУ-Плевен през 2005 г. От 2006 г. до 2011 г. специализира „Хирургия“ в МУ Плевен, като придобива права на специалист от 01.06.2011 г. От 2009 г. работи в Клиника по онкологична хирургия на УМБАЛ „Георги Странски“ Плевен и е асистент във Факултет „Здравни грижи“ на МУ-Плевен. От 2022 г. до днес работи в Отделение по гръдна хирургия на УМБАЛ „Георги Странски“ Плевен. Зачислен като докторант на самостоятелна подготовка със заповед на Ректора на МУ-Плевен №2332/16.09.2021 г., отчислен с право на защита със заповед №1657/13.06.2024 г. Дисертационният труд е апробиран и насочен за официална защита на разширен катедрен съвет на Катедра „Сестрински хирургични грижи“, проведен на 07.02.2025 г.

Актуалност на темата: предоставеният от д-р Васил Димитров Нанев дисертационен труд е посветен на безспорно актуален онкологичен проблем в световен мащаб: Global Cancer Observatory отрежда на карцинома на гърдата второ място по честота сред всички злокачествени заболявания при двата пола и четвърто място като причина за смърт; данните за България неизменно класират карцинома на гърдата на първо място както по отношение на заболяемост, така и като причина за смърт от злокачествени заболявания при жените.

Структура на дисертационния труд: научният труд е изпълнен в 145 страници, включващи:

- литературен обзор – 25 страници;
- цел и задачи – 1 страница;
- материал и методи – 5 страници;
- резултати – 40 страници;
- дискусия – 25 страници;
- изводи, приноси – 4 страници;
- библиография, съкращения, приложения – общо 45 страници.

Дисертационният труд е илюстриран с 2 диаграми и 16 фигури и съдържа 36 таблици.

Литературният обзор систематизира съвременното познание за туморен хетерогенитет при карцинома на гърдата, анализирайки съдържанието на 358 литературни източника; повечето източници са от последните 10 години, над 20% - от последните пет години. Дисертантът хронологично проследява терминологията, видовете хетерогенитет с неговите генетични и епигенетични характеристики, значението на туморната микросреда и метаболитната активност. Следват модели за туморна генеза и туморна стратификация с детайлно описание на морфологичния и молекулярен хетерогенитет, молекулярното и генетично субтипизиране на карцинома на гърдата, както и еволюцията на тумора с акцент върху апоптозата и значението на Caspase 3 като апоптотичен маркер. Посочени са предимствата и недостатъците на различните диагностични методи (тънкоиглена vs. дебелоиглена биопсия) и терапевтичните опции на база морфологични и молекулярни профили на тумора в биопсични материали.

Анализът на литературните данни дава теоретична обосновка за ясно формулирана цел: „Да се установи ролята на морфологичния и биологичен туморен хетерогенитет при диагностика на пациенти с карцином на млечната жлеза подходящи за неoadювантна химиотерапия и да се определи ролята му върху последващия терапевтичен подход“ и логично произтичащи от целта 5 на брой задачи.

Ретроспективно са изследвани биопсични материали на общо 110 пълнолетни пациента с клинични и образни данни (категоризирани като BIRADS 4-5) за туморни формации, подлежащи на хистологична верификация и отговарящи на критериите за неoadювантна химиотерапия. Всички пациенти са биопсирани в УМБАЛ „Д-р Георги Странски” - Плевен за периода 2016 – 2021 г., със случаен подбор на участниците спрямо заболяване и проведена терапия. Разрешение за проведеното изследване е получено от Етична комисия към МУ-Плевен с номер 707-КЕНИД/03.06.2022 г. Дизайнът на проучването е научно издържан, получените данни са достатъчни по обем, приложените методи за анализ – адекватни за изпълнение на поставените задачи.

Системно и добросъвестно са изложени всички получени резултати по 5-те поставени задачи, включени в 35 таблици и онагледени с 2 диаграми и общо 27 микрофотографии, комбинирани в 16 фигури. Дискусионно са съпоставени данни от литературата и собствени резултати по отношение на морфологичен и молекулярен интратуморен хетерогенитет, мултифокалност, възрастово разпределение, честота на туморен хетерогенитет в зависимост от използвания метод за хистологична верификация, корелация на находките с неoadювантната химиотерапия, преживяемост в различните групи, пролиферативна и апоптотична активност.

Пряко произтичащи от резултатите са направените 10 извода и формулираните приноси с научен и с приложен характер, които напълно приемам. Представени са 3 публикации, свързани с дисертационния труд, като и трите са в международни издания, реферирани в Scopus (едно от списанията и в Web of Science). Д-р Нанев е съавтор в четвърта публикация по темата за туморен хетерогенитет извън съдържанието на настоящия дисертационен труд. Дисертантът е част от научноизследователския екип, реализирал проект №6/2022 г.: „Оценка на експресията на апоптотичния маркер фактор Caspase 3 и пролиферативен индекс оценен чрез Ki 67 преди и след неoadювантна химиотерапия при отделни молекулярни субтипове карцином на гърда в контекста на туморен хетерогенитет и анализ на тяхното клинично значение“.

Авторефератът е адекватно структуриран и оформен, отразявайки точно и изчерпателно съдържанието на дисертацията.

В заключение, дисертационният труд на д-р Васил Димитров Нанев е задълбочено и актуално научно изследване в духа на прецизната медицина, базирана на доказателства, за постигане на максимална ефективност и качество на живот на пациентите. Разработката съдържа научни и научно-приложни резултати, които отговарят на изискванията на Закона

за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Плевен.

Предвид гореизложеното, давам уверено своята положителна оценка за дисертационния труд и предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват присъждането на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Обща хирургия“, професионално направление 7.1. „Медицина“, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ на д-р Васил Димитров Нанев.

Гр. София

12.10.2026 г.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Изготвил:

/доц. д-р Весела Иванова Тодорова, д.м./

**TO THE CHAIRPERSON OF THE SCIENTIFIC JURY,
APPOINTED BY ORDER No. 2869 OF 14 SEPTEMBER 2026
OF THE RECTOR OF MEDICAL UNIVERSITY – PLEVEN**

EXPERT OPINION

by Assoc. Prof. Vesela Ivanova Todorova, MD, PhD
Head of the Department of General and Clinical Pathology
Faculty of Medicine, Medical University – Sofia,
appointed as an external member of the scientific jury

Regarding: A dissertation submitted for the award of the educational and scientific degree of “Doctor” (PhD) in the doctoral programme “General Surgery”, professional field 7.1 “Medicine”, field of higher education 7 “Healthcare and Sports”.

Candidate: Dr. Vasil Dimitrov Naney

Department: Department of Surgical Nursing Care, Faculty of Health Care, Medical University – Pleven

Dissertation title: *“Studying the incidence and role of morphological and biological tumor heterogeneity in breast carcinoma”*

Academic supervisors: Assoc. Prof. Strahil Asenov Strashilov, MD, PhD, and Assoc. Prof. Ivan Nedkov Ivanov, MD, PhD

Biographical information about the doctoral candidate: Dr. Vasil Dimitrov Naney was born in 1978. He graduated in medicine from Medical University – Pleven in 2005. Between 2006 and 2011, he underwent specialist training in Surgery at Medical University – Pleven and obtained his specialist qualification on 1 June 2011. Since 2009, he has worked at the Clinic of Oncological Surgery of Dr. Georgi Stranski University Hospital in Pleven and has served as a teaching assistant at the Faculty of Health Care of Medical University – Pleven. Since 2022, he has worked in the Department of Thoracic Surgery of Dr. Georgi Stranski University Hospital in Pleven. He was enrolled as a doctoral candidate by Order No. 2332 of 16 September 2021 of the Rector of Medical University – Pleven and completed his doctoral training with the right to defend his dissertation under Order No. 1657 of 13 June 2024. The dissertation was reviewed and referred for official defense at an extended meeting of the Department Council of the Department of Surgical Nursing Care, held on 7 February 2025.

Relevance of the topic: The dissertation submitted by Dr. Vasil Dimitrov Naney addresses an undeniably important and timely oncological issue worldwide. According to the Global Cancer Observatory, breast carcinoma ranks second in incidence among all malignant neoplasms in both sexes

and fourth as a cause of death. Data for Bulgaria consistently place breast carcinoma first among women in terms of both cancer incidence and cancer-related mortality.

Structure of the dissertation: The dissertation comprises 145 pages, distributed as follows:

- Literature review – 25 pages;
- Aim and objectives – 1 page;
- Materials and methods – 5 pages;
- Results – 40 pages;
- Discussion – 25 pages;
- Conclusions and contributions – 4 pages;
- References, abbreviations and appendices – 45 pages in total.

The dissertation is illustrated with 2 diagrams and 16 figures and contains 36 tables.

The literature review systematizes current knowledge of tumor heterogeneity in breast carcinoma through an analysis of 358 references. Most of the sources were published within the past 10 years, with more than 20% published within the past five years. The doctoral candidate traces the evolution of terminology and the various types of heterogeneity, including their genetic and epigenetic characteristics, as well as the significance of the tumor microenvironment and metabolic activity. This is followed by an examination of models of tumorigenesis and tumor stratification, with detailed descriptions of morphological and molecular heterogeneity, molecular and genetic subtyping of breast carcinoma, and tumor evolution, emphasizing apoptosis and the significance of caspase-3 as an apoptotic marker. The advantages and disadvantages of different diagnostic methods (fine-needle aspiration versus core-needle biopsy) and the therapeutic options based on the morphological and molecular profiles of tumors in biopsy specimens are also presented.

The analysis of the literature provides a theoretical basis for the clearly formulated aim: *“To establish the role of morphological and biological tumor heterogeneity in the diagnosis of patients with breast carcinoma who are eligible for neoadjuvant chemotherapy and to determine its influence on the subsequent therapeutic approach”*, together with five objectives logically derived from this aim.

Biopsy specimens from a total of 110 adult patients were studied retrospectively. The patients had clinical and imaging findings (classified as BI-RADS 4–5) indicating tumor lesions requiring histological verification and met the criteria for neoadjuvant chemotherapy. All patients underwent biopsy at Dr. Georgi Stranski University Hospital in Pleven between 2016 and 2021; participants were randomly selected with respect to the disease and treatment received. Ethical approval for the study was granted by the Ethics Committee of Medical University – Pleven, approval No. 707-КЕНИД of 3 June 2022. The study design is scientifically sound, the volume of data obtained is sufficient, and the analytical methods employed are appropriate for accomplishing the stated objectives.

All results relating to the five objectives are presented systematically and conscientiously in 35 tables, supported by 2 diagrams and a total of 27 photomicrographs arranged in 16 figures. The discussion compares published data with the author's own findings concerning morphological and molecular intratumoral heterogeneity, multifocality, age distribution, the frequency of tumor heterogeneity according to the method of histological verification employed, correlations between the findings and neoadjuvant chemotherapy, survival in the different groups, and proliferative and apoptotic activity.

The 10 conclusions and the identified scientific and applied contributions follow directly from the results, and I fully endorse them. Three publications related to the dissertation have been presented, all published in international journals indexed in Scopus (one of which is also indexed in Web of Science). Dr. Naney is a co-author of a fourth publication on tumor heterogeneity, which falls outside the scope of the present dissertation. The doctoral candidate was part of the research team that carried out Project No. 6/2022, entitled "Assessment of the Expression of the Apoptotic Marker Caspase-3 and the Proliferation Index Assessed by Ki-67 Before and After Neoadjuvant Chemotherapy in Selected Molecular Subtypes of Breast Carcinoma in the Context of Tumor Heterogeneity, and Analysis of Their Clinical Significance".

The author's abstract is appropriately structured and formatted and accurately and comprehensively reflects the content of the dissertation.

In conclusion, the dissertation by Dr. Vasil Dimitrov Naney represents an in-depth and timely scientific study consistent with the principles of evidence-based precision medicine, aimed at maximizing therapeutic effectiveness and patients' quality of life. The work contains scientific findings and results of practical relevance that meet the requirements of the Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its Implementation, and the Regulations of Medical University – Pleven.

In view of the foregoing, I confidently express my positive assessment of the dissertation and recommend that the distinguished members of the scientific jury vote in favour of awarding Dr. Vasil Dimitrov Naney the educational and scientific degree of "Doctor" (PhD) in the scientific specialty "General Surgery", professional field 7.1 "Medicine", field of higher education 7 "Healthcare and Sports".

Sofia

12 October 2026

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Prepared by:

/Assoc. Prof. Vesela Ivanova Todorova, MD,
PhD/

