

Научен секретар

МУ - Плевен

Вх. № НС-228/21.10.2022г.

ДО

ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ ПО ПРОЦЕДУРА НА  
ЗАЩИТА НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“ С  
КАНДАДАТ Д-Р ПОЛИНА ДАМЯНОВА ДИМИТРОВА ОТ  
КАТЕДРА „ПАТОЛОГОАНАТОМИЯ“ ПРИ ФАКУЛТЕТ  
„МЕДИЦИНА“ НА МУ-ПЛЕВЕН (ЗАПОВЕД №2952 ОТ  
28.09.2022 Г. НА РЕКТОРА НА МУ - ПЛЕВЕН)

## СТАНОВИЩЕ

ОТ

**Доц. Д-р Ангел Данчев Йорданов, д.м.**

**Доцент в катедра „Акушерски грижи“ на факултет „Здравни грижи“**

**Медицински Университет - Плевен**

АВТОР НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД: д-р Полина Дамянова Димитрова

ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД: Морфологини и имунохистохимични аспекти от  
антитуморния имунен отговор при различни субтипове карцином на гърдата

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: проф. д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н.

Д-р Полина Дамянова Димитрова завършва медицина в Медицински университет Плевен през 2013 г. От тогава до сега работи като лекар в Отделение по Клинична патология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД, гр. Плевен. През 2018 година придобива специалност по Патологична анатомия и цитопатология. От 2015 г е хоноруван преподавател, а от 2018 е



ДО

ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ ПО ПРОЦЕДУРА НА ЗАЩИТА НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“ С КАНДАДАТ Д-Р ПОЛИНА ДАМЯНОВА ДИМИТРОВА ОТ КАТЕДРА „ПАТОЛОГОАНАТОМИЯ“ ПРИ ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“ НА МУ-ПЛЕВЕН (ЗАПОВЕД №2952 ОТ 28.09.2022 Г. НА РЕКТОРА НА МУ - ПЛЕВЕН)

## **СТАНОВИЩЕ**

**ОТ**

**Доц. Д-р Ангел Данчев Йорданов, д.м.**

**Доцент в катедра „Акушерски грижи“ на факултет „Здравни грижи“**

**Медицински Университет - Плевен**

АВТОР НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД: д-р Полина Дамянова Димитрова

ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД: Морфологини и имунохистохимични аспекти от анттитуморния имунен отговор при различни субтипове карцином на гърдата

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: проф. д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н.

Д-р Полина Дамянова Димитрова завършва медицина в Медицински университет Плевен през 2013 г. От тогава до сега работи като лекар в Отделение по Клинична патология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД, гр. Плевен. През 2018 година придобива специалност по Патологична анатомия и цитопатология. От 2015 г е хоноруван преподавател, а от 2018 е



редовен асистент към катедра "Патологоанатомия" към Медицински университет Плевен.

Концепцията за локалния туморен имунитет и ролята му в развитието на онкологичните процеси е изключително популярна последните години. Натрупването на знания в тази посока дават възможност не само за по-доброто разбиране на туморогенезата, но и за изготвянето на нови терапевтични стратегии.

**Литературният обзор** изключително подробен и актуален, разделен на 6 глави в които автора много точно описва ролята на микросредата за възникване и развитие на туморния процес при КГ и по-конкретно при следните 4 подтипа - Luminal Аи Luminal В- подобни, HER2-позитивен и тройно негативен - ТН

**Поставена е ясна цел:** да се проучат някои морфологични и имунохистохимични аспекти от антитуморния имунен отговор при различни субтипове РМЖ.

Материалът на проучването обхваща 100 пациенти с морфологично доказан първичен инвазивен КГ, групирани в четири молекулярни сурогатни субтипа (Luminal Аи Luminal В- подобни, HER2-позитивен и тройно негативен - ТН), по 25 случая всеки.

**Приложени методи:** качествен, морфологичен, вкл. имунохистохимичен и статистически. Всички те са добре описани, мотивирани и онагледени.

**Дискусията завършва с 32 извода, разделени в три групи:**

1. Свързани с честотата и прогностичната стойност на епидемиологични и клинично-патологични характеристики на изследваните случаи с КГ и разликите им при отделните субтипове;
2. Базирани на определяне на честотата на имунните фактори при изследваните случаи с КГ, на взаимната им корелация и разликите им при отделните субтипове КГ;
3. Свързани с корелации между епидемиологичните и клинично-патологичните данни с фактори на имунния отговор, вкл. с прогностична стойност



По-важните от тях са:

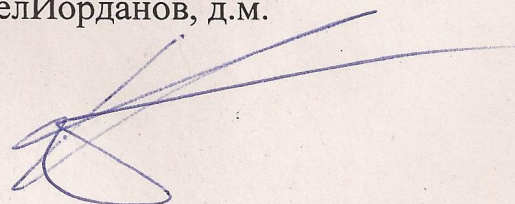
1. ТН и HER2 позитивен КГ са по-имуногенни подтипове в сравнение с луминалните, но се установява субпопулация и при LumB варианта, с изразен антитуморен ИО.
2. Високата концентрация на ТИЛ се свързва с неблагоприятни епидемиологични и клинично-патологични прогностични фактори.
3. При КГ интратуморните FoxP3 Т-регулаторни клетки независимо от тяхното количество са неблагоприятен прогностичен фактор при съчетание с ниска концентрация на интратуморни CD4 хелперни Т – лимфоцити.
4. Високата степен на инфилтрация с регулаторни FoxP3+ Т - клетки в стромата се свързва с негативна прогноза.
5. Наличието на CD8+ Т – лимфоцити с интратуморна локализация отразява/сесвързва с благоприятна прогноза при LumA тумори.
6. PD-L1 е водещ инхибиторен механизъм в стромата при Luminal B субтип КГ, а FoxP3 Т-регулаторните клетки (като подвид на CD4+ Т – лимфоцити) са изпълнители на супресорната функция.

Дисертацията завършва с 4 приноса от научно-практичен и/или оригинален характер и 4 от научно-теоритичен характер

**Заключение:** Представеният дисертационен труд представлява многопланово и комплексно проучване, извършено с помощта на модерни диагностични методи и прецизна статистическа обработка на базата на извършени патологоанатомични изследвания. Направени са приноси с научноприложен характер. Дисертационният материал по своя обем и комплексност е напълно достатъчен и отговаря на правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен. Авгорефератът отразява пълно и точно дисертационния труд. Убедено препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури във връзка със защитата, да присъди научната и образователна степен „Доктор“ на д-р Полина Дамянова Димитрова.

16.10.2022 г.

Доц. д-р Ангел Йорданов, д.м.





TO  
THE CHAIRMAN OF THE SCIENTIFIC JURY IN THE  
PROCEDURE OF DEFENCE OF A DISSERTATION FOR THE  
DEGREE OF DOCTOR WITH THE CANDIDATE DR. POLINA  
DAMYANOVA DIMITROVA FROM THE DEPARTMENT OF  
PATHOLOGY AT THE FACULTY OF MEDICINE OF MU-PLEVEN  
(ORDER № 2952 OF 28.09.2022 OF THE RECTOR OF MU-PLEVEN)

**STATEMENT**

**FROM**

**Assoc. Prof. Dr. Angel Danchev Yordanov, Ph.**

**Associate Professor at the Department of Obstetric Care, Faculty of Health  
Care**

**Medical University – Pleven**

**DISSERTATION AUTHOR:** Dr. Polina Damyanova Dimitrova

**THEME OF THE DISSERTATION:** Morphological and  
immunohistochemical aspects of the antitumor immune response in different  
subtypes of breast cancer

**RESEARCH SUPERVISOR:** Prof. Dr. Savelina Lyubenova Popovska, Ph.

Dr. Polina Damyanova Dimitrova graduated in medicine from Medical  
University of Pleven in 2013. Since then she has been working as a physician in  
the Department of Clinical Pathology, University Hospital “Dr. Georgi  
Stranski”, Pleven. In 2018 she acquired a specialty in Pathological Anatomy and  
Cytopathology. Since 2015 she has been a lecturer and since 2018 a full- time  
assistant professor at the Departmet of Pathologoanatomy, Medical University  
of Pleven.

The concept of local tumor immunity and its role in the development of  
oncological processes has been extremely popular in recent years. The



accumulation of knowledge in this direction enables not only a better understanding of tumorigenesis but also the design of new therapeutic strategies.

**The literature review** is extremely detailed and up-to-date, divided into 6 chapters in which the author describes very precisely the role of the microenvironment in the initiation and development of the tumor process in CG and in particular in the following 4 subtypes – Luminal A and Luminal B- like, HER2- positive and triple negative- TN.

**A clear aim** was set to study some morphological and immunohistochemical aspects of the antitumor immune response in different subtypes of CRC.

The study material comprised 100 patients with morphologically proven primary invasive CG, grouped into four molecular surrogate subtypes (Luminal A and Luminal B- like, HER2- positive and triple negative- TN), 25 cases each.

**Applied methods:** qualitative, morphological, including immunohistochemical and statistical. All are well described, reasoned and illustrated.

**The discussion ends with 32 conclusions divided into three groups:**

1. Associated with the incidence and prognostic value of epidemiological and clinicopathological characteristics of CG cases studied and their differences between subtypes;
2. Based on the determination of the frequency of immune factors in the investigated cases with CG, their correlation and their differences in different subtypes of CG;
3. Correlations between epidemiological and clinicopathological data with immune response factors, including prognostic value.

**The more important of these are:**

1. TN and HER2 positive CG are more immunogenic subtypes compared to luminal, but a subpopulation is also found in the LumB variant, with pronounced antitumor IO.
2. A high TIL concentration is associated with adverse epidemiological and clinicopathological prognostic factors.
3. In CG, intratumoral FoxP3 T- regulatory cells, regardless of their quantity, are an unfavorable prognostic factor when combined with a low concentration of intratumoral CD4 helper T- lymphocytes.



4. High infiltration with regulatory FoxP3 + T- cells in the stroma is associated with a negative prognosis.
5. The presence of CD8 + T- lymphocytes with intratumoral localization is associated with a favorable prognosis in LumA tumors.
6. PD- L1 is the leading inhibitory mechanism in the stroma in Luminal B subtype CG, and FoxP3 T- regulatory cells (as a subtype of CD4 + T- lymphocytes) are the executors of the suppressor function.

The dissertation concludes with 4 contributions of a practical and original nature and 4 of a scientific- theoretical nature.

**CONCLUSION:** The presented dissertation is a multifaceted and complex study, carried out with the help of modern diagnostic methods and precise statistical processing based on pathological and anatomical examinations. Contributions of scientific and applied nature are made. The dissertation material on its volume and complexity is fully sufficient and complies with the regulations for the development of the academic staff of Medical University of Pleven. The abstract fully and accurately reflects the dissertation work. I confidently recommend to the honorable members of the Scientific Jury in connection with the defense, to award the scientific and educational degree "Doctor" to Dr. Polina Damyanova Dimitrova.

16.10.2022

Assoc. Prof. Dr. Angel Jordanov, Ph.

