

До  
Председателя на научното жури,  
определено със Заповед № Р-109-136/30.03.2020 г.  
на Ректора на Медицински университет – Варна  
ул. „Марин Дринов“ №55, 9002 - Варна

## СТ А Н О В И Щ Е

от проф. Мария Ангелова Цанева д.м.

по процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС “Доктор” на **д-р Василена Росенова Цветкова**, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, и научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология” – докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна, решение на ФС по протокол № 20/16.03.2020 г. на Факултет „Медицина” и заповед № Р-109-136/30.03.2020 г. на Ректора на Медицински университет – Варна, ул. „Марин Дринов” №55, 9002 - Варна, съм определена да изготвя становище по описаната процедура.

*Приложено представям:* Становището си по дисертационен труд на тема „Молекулярни биомаркери при тройно негативен карцином на гърдата” за присъждане на ОНС “Доктор” на **д-р Василена Росенова Цветкова**.

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт.

Професионално направление 7.1. Медицина.

Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”, към Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет „Медицина“ на МУ-Варна.

Научен ръководител: проф. Мария Ангелова Цанева д.м., ръководител Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология

Изготвил становището: проф. Мария Ангелова Цанева д.м.

Научна специалност „Обща и клинична патология”, Институция: Медицински университет – Варна; Адрес и контакти: Пощенски адрес: Варна - 9002, ул. „Марин Дринов“, 55

Електронен адрес: [mtzaneva@hotmail.com](mailto:mtzaneva@hotmail.com) моб. тел. 0897/630496

### I. Данни за процедурата

Д-р Василена Росенова Цветкова е лекар-специализат по Обща и клинична патология към Университетска болница, Верона, Италия от ноември 2019 г.

Зачислена като докторант на самостоятелна подготовка на обучение за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ със заповед за зачисляване на Ректора на МУ-Варна №Р-109-376/31.10.2017 г. Представен е и протокол за успешно положен изпит за докторантски минимум.

На основание Решение от заседание на Факултетен съвет при Факултет „Медицина“ към МУ – Варна по протокол №20/16.03.2020 г. и заповед № Р 109-136/30.03.2020 г. на Ректора на МУ-Варна, д-р Василена Цветкова е отчислена с право на защита

Представените от кандидата комплект материали на електронен носител са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на ПРАС МУ-Варна.

## **II. Биографични данни и кариерно развитие**

Докторантът д-р **Василена Росенова Цветкова** е родена на 12.09.1989 год. в гр. Разград. През 2014 г. завършва МУ – Варна – магистър по медицина и от януари 2015 до август 2015 г. работи като общопрактикуващ лекар в Първа детска консултативна клиника в София. От ноември 2015 г. до ноември 2016 г. тя е стажант изследовател, а от ноември 2016 г. до ноември 2019 г. е изследовател към Университетска болница, отделение по обща и клинична патология, Падуа, Италия. От ноември 2019 г до настоящия момент е специализант по Обща и клинична патология към Университетска болница, Верона, Италия.

Д-р В. Цветкова е член на Lions Club Academica Варна България, член на управителния съвет на Асоциацията на студентите по медицина в България – ресор „Човешки права и мир“ от 2012 до 2013 г, член на организационния комитет на интернационалния проект “Teddy Bear Hospital” и др.

Има представени 3 статии по темата на дисертацията.

Към момента тя има 8 месеца трудов стаж като общопрактикуващ лекар, 4 години като изследовател и 5 месеца като лекар-специализант по обща и клинична патология.

Д-р В. Цветкова има много добро ниво на владеене на английски и италиански език и добро ниво на испански език.

## **III. Структура на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд на д-р Василена Цветкова е в обем от 110 нестандартни страници и включва 36 фигури и 13 таблици. Библиографията обхваща 156 автора, от които 4 на кирилица и 152 на латиница.

Трудът е написан на много добър български език, структуриран според стандартните изисквания в осем глави: Увод, Литературен обзор, Цел и задачи, Материал и методи, Резултати, Дискусия, Изводи и Приноси. Представени са и статиите, свързани с дисертационния труд и списъка с използваната литература.

Технически дисертацията не е оформена изцяло според изискванията, библиографията е изчерпателна, актуална и обхваща най-съвременните източници по темата.

### **Актуалност на темата**

Карциномът на гърдата е най-разпространеният злокачествен тумор сред жените, който се характеризира с различни молекулярни и генетични нарушения. Заболяването е хетерогенно и лечението му се основава на биологичната



характеристика на тумора. Клинично значимите параметри за лечението на пациентите са експресията на основните биомаркери: естрогенен рецептор (ER), прогестеронов рецептор (PR), HER2 рецептор и маркера за пролиферативна активност - Ki67. Около 15% - 20% от карциномите на гърдата са негативни за тези рецептори, отнасят се към групата на тройно негативните тумори, които се характеризират с агресивно биологично поведение и лоша прогноза. Проблемът, разглеждан в дисертационния труд е актуален, защото разглежда ролята на имунната система при тройно негативните карциноми на гърдата и участието на тумор инфилтриращи лимфоцити (TILs) в т.н. «имуногенна клетъчна смърт» от която зависи изхода на заболяването.

#### **Литературен обзор /33 стр./**

Д-р Цветкова ни въвежда в темата като в началото се спира върху епидемиологията на карцинома на гърдата и в сравнителен аспект представя данните за честотата и смъртността от карцином на гърдата в България с тези в света и в Европа. Тя разглежда основните етиологични и рисков фактори на мамарната канцерогенеза. Докторантката прави подробен анализ на последната молекулярна класификация на карцинома на гърдата, разглежда отделните субтипове с акцент върху различното им биологично поведение. В детайли представя хистологичната класификация на карцинома на гърдата, описва прекурсорните лезии и посочва риска им от малигнизация. Д-р Цветкова разглежда различните методи на лечение: хирургичен, лъчелечение, хормонално лечение, системна химиотерапия и др. В края на обзора обстойно е разгледана туморната микросреда, подробно са представени основните ѝ компоненти, ролята им в имунния отговор на организма и е обоснована необходимостта от настоящото проучване с цел изясняване ролята на TILs при тройно негативните карциноми на гърдата.

#### **Цел и задачи на дисертационния труд /1 стр./**

Целта е ясно формулирана: да се определи прогностичната роля на TILs и молекулярните биомаркери CD8 и FOXP3 във връзка с клинично-патологичните показатели и преживяемостта при пациенти с тройно негативни карциноми на гърдата. Формулирани са 6 конкретни задачи.

#### **Материал и методи на изследване /12 стр./**

Д-р Цветкова посочва базите за реализиране на изследването: отделение по патология, Падуа, Италия и Онкологичен Институт Венето, Падуа, Италия. В проучването са включени 244 пациента с диагноза тройно негативен карцином на гърдата, диагностицирани в периода 2000 – 2014 година в Онкологичния Институт Венето, Падуа, Италия, обем, осигуряващ представителност на резултатите. Дисертантът проучва архивни парафинови материали от млечна жлеза на които са определени следните параметри: хистологичен вариант, патологичен стадий на тумора, степен на диференциация, състояние на лимфните възли и експресията на хормонални рецептори: ER, PR и HER2 и Ki67. Посочени са критериите за категоризиране на всеки параметър. TILs са оценени полуколичествено върху препарати оцветени с хемалаун еозин. CD8 и FOXP3 позитивните TILs са определени количествено върху имунохистохимично оцветени препарати, които са сканирани и анализирани с дигитален софтуер - Visiopharm®.

Авторката използва разнообразни статистически методи: дескриптивен анализ, Chi-square тест, регресионен модел на Cox, метод на статистическо оценяване и метод за проверка на хипотези, които гарантират достоверност на получените резултати.

## **Резултати /30 стр./**

Съвсем логично, следвайки поставените задачи д-р Цветкова прави задълбочен анализ на клинично-морфологичните параметри на пациентите с тройно негативни карциноми на гърдата. Тя изследва последователно присъствието на TILs и експресията на CD8 и FOXP3 позитивните клетки в туморната тъкан във връзка с възрастта, клиничния стадий на заболяването, хистологичния вариант на тумора, степента на диференциация и пролиферативната активност на тумора. Сравнява степента на изразеност на TILs с плътността на CD8 и FOXP3 позитивните клетки. Със задълбоченост и компетентност д-р Цветкова анализира последователно преживяемостта на пациентите без прогресия във връзка с изследваните клинично-морфологични параметри, а в последствие търси зависимост между преживяемостта без прогресия във връзка с cut off експресията на CD8 И FOXP3 позитивните клетки.

## **Обсъждане /8 стр./**

Докторантката анализира собствените си резултати и критично ги сравнява с данните от литературата.

## **Изводи и приноси на дисертационния труд /1, 1 стр./**

Изводите на д-р Цветкова са 5 на брой и се базират на собствените резултати. Те са добре формулирани и отразяват съществена част от разделите на дисертацията.

Приносите от дисертационния труд, изведени от д-р Василена Цветкова са общо 4, от които 2 са с оригинален характер и 2 с приложен характер. Приемам приносите, тъй като те отразяват обективно резултатите от работата й.

**Авторефератът** следва съдържанието на дисертационния труд. Подготвен е в обем от 59 стандартни страници и е съставен от части, които представят структурата и съдържанието, изложението, приносите и публикациите по дисертационния труд.

## **Критични забележки:**

- В раздел 1 от резултатите е посочено разпределението на пациентите в зависимост от приложената терапия – адювантна или неoadювантна, използваните медикаменти, но не е извършен анализ на терапията във връзка с изследваните клинично-морфологични показатели, включително и с TILs, експресията на CD8 и FOXP3.
- Заглавието на таблица 7 е непълно.
- Раздел 7 от резултатите е озаглавен: Анализ на общата преживяемост и преживяемостта без заболяване, но в този раздел е представена само свободната от заболяване 5 годишна преживяемост.

## **IV. Заключение**

Дисертационният труд е представен в завършен и добре структуриран вид, отговарящ на изискванията на Закона за развитие на Академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника на МУ – Варна.

Независимо от критичните ми забележки, отчитайки актуалността и значимостта на темата, обемът и начинът на провеждане на проучването, обработката на материала, постигнатите резултати, изводите и приносите с теоретичен и приложен

характер, както и научните изяви, заявявам на членовете на НЖ, че гласувам „за“ (положително) присъждането на д-р **Василена Росенова Цветкова на ОНС „доктор“ по научната специалност “ Патологоанатомия и цитопатология ”.**

02.06.2020.

гр. Варна

Изготвил становище:



Проф. д-р Мария Ангелова Цанева, д.м.