

## РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р **Юлиан Руменов Ананиев, дм**  
Декан на Медицински Факултет, Тракийски Университет  
Ръководител на Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,  
и дерматовенерология

**Относно:** дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

**„ДОКТОР“**

**На д-р Красимир Тодоров Петров**

Катедра "Патологоанатомия" – МУ – Плевен, Факултет „Медицина“, за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“, научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“

С тема на дисертационния труд: **„МОРФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ТУМОРНО ПЪПКУВАНЕ И ИМУННА СТРОМНА РЕАКЦИЯ И ЗАВИСИМОСТ ОТ МУТАЦИОННИЯ ПРОФИЛ НА КОЛОРЕКТАЛНИТЕ КАРЦИНОМИ С ЛЯВА И ДЯСНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ“**

Научен ръководител:  
**Доц. д-р Иван Недков Иванов, дм**  
**Проф. д-р Наталия Чилингирова, дм**

### **Кратки данни за докторанта**

Д-р Красимир Тодоров Петров е роден на 29 февруари 1968 г. Завършва медицинското си образование в МУ-Плевен през 1994 г, до 2000 г работи като терапевт в МБАЛ „Д-р Д. Моллов“ гр.Елена, а до 2013 г като общопрактикуващ лекар. От 2013 до 2017 г специализира „Обща и клинична патология“ в Катедра “Патологоанатомия“ МУ Плевен. През 2018 г придобива специалност и започва работа в лаборатория по хистопатология на МБАЛ „Авис Медика“ гр. Плевен, лекар – асистент в отделение „Обща и клинична патология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен и асистент в Катедра

„Патологоанатомия“ на МУ-Плевен. Има редица проведени курсове в областта на патологията на ГИТ и лимфопатологията. Член е на Българско дружество по патология, Български Алианс за Прецизирана и Персонализирана Медицина, European Society of Pathology (ESP), ENGIP, Български лекарски съюз. Владее на добро ниво английски и руски език.

### **Описание, актуалност и значимост на темата**

Дисертационният труд на д-р Петров представлява задълбочено и интересно морфологично проучване с акцент върху някои туморни характеристики на група от колоректални карциноми и корелациите им на база изследване мутационен профил. Дисертационният труд е представен на 205 страници, съдържа 48 таблици, 16 фигури и 31 снимки. Трудът се състои от: съдържание, използвани съкращения, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати от извършени проучвания и дискусия, изводи, приноси на дисертационния труд, библиография, указатели, публикации свързани с дисертационния труд и приложения.

В началото след използваните съкращения, дисертацията започва с кратък „Увод“, в който д-р Петров представя данните по отношение честотата и някои епидемиологични данни описани в „Digestive System Tumours“ на WHO, последната актуализация на Българския национален раков регистър, European Cancer Information System, Global Cancer Observatory и др., които потвърждават диспропорциите по отношение честотата, демографските характеристики и разпределението на карцинома на колона и ректума, като диагностиката, терапията и социалният ефект на същите имат сериозни отражения върху здравеопазването и икономиката.

„Литературният обзор“ започва с разглеждане на кратки етиологични характеристики, като диета, тютюнопушене, алкохолна консумация, физическа активност. Следва преглед на генетичните фактори и молекулярните патогенетични механизми, където са описани някои от основните такива, като пътят на хромозомната нестабилност, серетираният път и разбира се пътят на микросателитната нестабилност. Особено задълбочено е представен третият, като са описани съответните дефиниции, знаението на Lynch синдрома, начините на тестване. След това авторът представя по-голямата част от известните и прилагани, както и такива в процес на изследване предиктивни и

прогностични маркери, свързаните с тях увреждания и прогностично-приложната им стойност. Приложен е алгоритъм на диагностично/терапевтичното поведение при метастатичен колоректален карцином и са изброени и накратко описани прогностичните биомаркери. В следващата подглава са представени някои от по-важните епидемиологични, локализационни и хистологични характеристики на колоректалния карцином, като основен акцент е поставен върху знаенето на локализацията спрямо „ляв и десен“ колон, прогностичните стойности на различните хистологични варианти, лимфоваскуларната и периневрална инвазия, туморните депозити. Задълбочено са описани и още две характеристики, а именно: имунните характеристики и популациите имунни клетки участващи в противотуморния имунитет, както и т.нар. туморен бъдинг (епително-мезенхимен преход).

Следва главата „**Цел и задачи**“, в която д-р Петров си поставя за цел да проучи морфологичните характеристики, туморното пъпкуване и имунната стромна реакция и зависимост от мутационния профил на колоректалните карциноми с лява и дясна локализация. За реализирането и са описани подробно пет задачи пряко обвързани с поставената цел.

В главата „**Материали и методи**“ е проведено ретроспективно проучване на извадка пациенти разделени в две групи: първа група – 100 пациенти диагностицирани, чрез ендоскопско изследване със съответните критерии и втора група от 100 пациенти на база на резекционен материал, всички те от архивите на УМБАЛ „Георги Странски“ Плевен. Методите включват: анализ на медицинска документация и макроскопска оценка; хистологично изследване на биопсичния материал; анализ и оценка на лимфоваскуларната инвазия; анализ и оценка на периневралната инвазия; оценка на статуса на наличните лимфни възли; оценка на туморни депозити; анализ и оценка на перитуморния бъдинг; ИХХ изследване на MMR статус и панцитокератин; описание на проведен генетичен анализ и статистически анализ на получените резултати.

Следва главата „**Резултати от извършени проучвания и дискусия**“, която започва с данните за първата пациентска извадка, като са представени разпределението по възрастови групи, възраст и пол и съответно първичната локализация на колоректалния карцином. Извършено е сравнение според хистологичния грейдинг и са представени хистологичните субкласове, като адениокарциномите заемат най-големия процент – 92%.

Следва анализ на перитумурния бъдинг, и такъв се отчита при 12%, като пациентите с отчетен такъв са по-възрастни. Слаба асоциация се открива между него и локализацията. По-нататък авторът дискутира находките си и факторите определящи отчитането на перитумурния бъдинг в ендоскопските биопсии. Заключение от тази част е, че отчитането в ендоскопски биопсии е силно рестриктирано от някои технически и морфологични фактори.

При анализа на втората пациентска група отново се започва с анализ на епидемиологични данни и разпределението на пациентите според тях, анатомична стратификация и получените данни без сигнификантна разлика. Следва анализ на хистологичните субтипове, туморния грейд и стадий с установена значима корелация между двата; статусът на лимфните възли и локализацията на тумора, както и дълбочината на инвазия; лимфната, периневрална и васкуларна инвазия и сигнификантните изводи от корелирането им. На базата на това д-р Петров прави опит за обособяване на композитен морфологичен индекс (Aggressive Score), целящ да интегрира оценка за инвазивен потенциал. Интерес представляват и находките свързани с перитумурния имуноен отговор, най-вече т.нар. Crohn-like реакция, като дисертантът я разделя на три групи, а след анализирането по отношение на локализацията демонстрира сигнификантност по отношение на двата показателя. Подобна корелация се открива и при сравнението с хистологичните субтипове. Данните от анализа на перитумурния бъдинг в тази група дава основание да бъде предложено същият да бъде добавен, като четвърта категория данни, но въпреки това, това не подобрява модела на Aggressive Score индекса.

В последващата задача е извършена оценка на MMR статуса на колоректалните карциноми, а получените данни след корелация с наличните такива от епидемиологията установяват ясно изразена зависимост между MMR статуса, хистологичния субтип, грейда и локализацията.

В резултатите свързани със задълбоченото изследване на определени мутации на някои гени в колоректални карциноми посредством NGS, се открива, че: TP53 е най-често срещаната мутация при двата пола, следвана от мутациите в KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS. Анализирани са корелативните данни между тези мутации, епидемиологичните данни, както и хистологичната характеристика, перитумурната Crohn-like реакция и перитумурния бъдинг.

Следва дискуссионен раздел, в който авторът отново накратко представя значимите си резултати и ги обсъжда в голям обем от данни в контекста на достъпната до него литература и заключения на множество други автори.

В главите „Изводи“ и „Приноси“ са посочени 8 извода, на база предходната глава, както и общо 3 групи приноси – теоретични, методологични и практико-приложни.

„Библиографията“ се състои от 294 литературни източника, 3 от които на български автори, а 164 от които съвременни от последните 10 години.

Представени са още – 4 публикации, 4 участия в научни форуми, 16 участия в специализирани курсове, а също и участие в 3 научно-изследователски проекта.

### **Заключение**

Въз основа на по-горе изложеното считам, че дисертационният труд на **д-р Красимир Тодоров Петров** представлява **задълбочена и напълно завършена научна разработка със значими и интересни резултати и изводи.**

Давам своята положителна оценка и ще гласувам „За“ присъждане на ОНС „доктор“ на **д-р Красимир Тодоров Петров** в Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: „Патологоанатомия и цитопатология“, като призовавам и останалите членове на уважаемото Научно жури да го подкрепят.

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

гр. Стара Загора  
1.06.2026 г.

Проф. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм

# **ACADEMIC REVIEW**

**By Prof. Dr. Julian Rumenov Ananiev, MD, PhD**

Dean of the Medical Faculty, Trakia University,

Head of the Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology,  
and Dermatovenereology

Subject: PhD-thesis for the award of an educational and scientific degree

**"PhD"**

**Dr. Krasimir Todorov Petrov**

Department of Pathology - Medical University - Pleven, Faculty of Medicine, for the acquisition of the educational and scientific degree "PhD" in the field of higher education 7. "Healthcare and Sports", professional field 7.1 "Medicine", scientific specialty "Pathology and Cytopathology"

PhD thesis topic: **"MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS, TUMOR BUDDING AND IMMUNE STROME RESPONSE AND THEIR DEPENDENCE ON THE MUTATIONAL PROFILE OF COLORECTAL CARCINOMAS WITH LEFT AND RIGHT LOCATION"**

**Field of higher education 7. "Health and sports"**

**Professional direction 7.1. Medicine**

**Scientific specialty "Pathology and cytopathology"**

Scientific supervisor:

**Assoc. Prof. Dr. Ivan Nedkov Ivanov, MD, PhD**

**Prof. Dr. Natalia Chilingirova, MD, PhD**

## **Brief details of the PhD student**

Dr. Krasimir Todorov Petrov was born on February 29, 1968. He graduated from Medical University of Pleven in 1994, until 2000 he worked as a internal medical doctor at the "Dr. D. Mollov" Hospital in town Elena, and until 2013 as a general practitioner. From 2013 to 2017 he specialized in "General and Clinical Pathology" at the Department of Pathology of the Medical University of Pleven. In 2018 he acquired a specialty and started working in the histopathology

laboratory of the “Avis Medica” Hospital in Pleven, an assistant physician in the “General and Clinical Pathology” Department of the “Dr. Georgi Stranski” University Hospital in Pleven and an assistant in the Department of Pathology of the Medical University of Pleven. He has a number of courses in the field of GIT pathology and lymphopathology. He is a member of the Bulgarian Society of Pathology, Bulgarian Alliance for Precision and Personalized Medicine, European Society of Pathology (ESP), ENGIP, Bulgarian Medical Union. He is fluent in English and Russian.

### **Description, relevance and importance of the topic.**

Dr. Petrov's PhD-thesis is a thorough and interesting morphological study with an emphasis on some tumor characteristics of a group of colorectal carcinomas and their correlations based on mutational profiling. The thesis is presented on 205 pages, contains 48 tables, 16 figures and 31 photos. The work consists of: table of contents, abbreviations used, literature review, aim and objectives, materials and methods, results of studies and discussion, conclusions, contributions of the thesis, bibliography, indexes, publications related to the PhD-thesis and appendices.

At the beginning, after the abbreviations used, the PhD-thesis begins with a short “**Introduction**”, in which Dr. Petrov presents the data on the frequency and some epidemiological data described in the “Digestive System Tumours” of WHO, the latest update of the Bulgarian National Cancer Registry, European Cancer Information System, Global Cancer Observatory, etc., which confirm the disparities in the frequency, demographic characteristics and distribution of colon and rectal carcinoma, as the diagnosis, therapy and social effect of the same have serious repercussions on healthcare and the economy.

The “**Literature Review**” begins with a review of brief etiological characteristics, such as diet, smoking, alcohol consumption, physical activity. This is followed by a review of genetic factors and molecular pathogenic mechanisms, where some of the main ones are described, such as the chromosomal instability pathway, the serrated pathway and of course the microsatellite instability pathway. The third is presented in particular depth, as the relevant definitions, knowledge of Lynch syndrome, and testing methods are described. Then the author presents the majority of known and applied, as well as those in the process of research predictive and prognostic markers, the associated impairments and their prognostic-applied value. An algorithm

of diagnostic/therapeutic behavior in metastatic colorectal carcinoma is applied and prognostic biomarkers are listed and briefly described. In the next subchapter, some of the more important epidemiological, localization and histological characteristics of colorectal carcinoma are presented, with the main emphasis placed on the knowledge of localization relative to the “left and right” colon, the prognostic values of the different histological variants, lymphovascular and perineural invasion, tumor deposits. Two more characteristics are also described in depth, namely: immune characteristics and populations of immune cells involved in antitumor immunity, as well as the so-called tumor budding (epithelial-mesenchymal transition).

The following is the chapter “**Aim and objectives**”, in which Dr. Petrov sets himself the aim of studying the morphological characteristics, tumor budding and immune stromal reaction and dependence on the mutation profile of colorectal carcinomas with left and right localization. For its implementation, five tasks directly related to the set aim are described in detail.

In the chapter “**Materials and Methods**”, a retrospective study was conducted on a sample of patients divided into two groups: first group – 100 patients diagnosed by endoscopic examination with the relevant criteria and second group of 100 patients based on resection material, all of them from the archives of the University Hospital “Georgi Stranski” Pleven. The methods include: analysis of medical documentation and macroscopic evaluation; histological examination of the biopsy material; analysis and evaluation of lymphovascular invasion; analysis and evaluation of perineural invasion; assessment of the status of the available lymph nodes; assessment of tumor deposits; analysis and evaluation of peritumoral budding; IHC study of MMR status and pancytokeratin; description of genetic analysis and statistical analysis of the results obtained.

The following is the chapter “**Results of studies and discussion**”, which begins with the data for the first patient sample, presenting the distribution by age groups, age and sex and respectively the primary localization of colorectal carcinoma. A breakdown was performed according to histological grading and the histological subclasses were presented, with adenocarcinomas occupying the largest percentage - 92%. Next is an analysis of peritumor budding, and it is reported in 12%, with patients with such a report being older. A weak association is found between it and localization. The author further discusses his findings and the factors determining the reporting of peritumor budding in endoscopic biopsies. The conclusion

from this part is that reporting in endoscopic biopsies is strongly restricted by some technical and morphological factors.

The analysis of the second patient group again begins with an analysis of epidemiological data and the distribution of patients according to them, anatomical stratification and the data obtained without a significant difference. This is followed by an analysis of the histological subtypes, tumor grade and stage with a significant correlation between the two; the status of the lymph nodes and the localization of the tumor, as well as the depth of invasion; lymphatic, perineural and vascular invasion and the significant conclusions from their correlation. Based on this, Dr. Petrov makes an attempt to establish a composite morphological index (Aggressive Score), aiming to integrate an assessment of invasive potential. Also of interest are the findings related to the peritumoral immune response, especially the so-called Crohn-like reaction, as the PhD-student divides it into three groups, and after analyzing in terms of localization demonstrates significance in terms of both indicators. A similar correlation is also found in the comparison with the histological subtypes. The data from the analysis of peritumor budding in this group gives reason to propose that it be added as a fourth data category, but nevertheless, this does not improve the Aggressive Score index model.

In the subsequent task, an assessment of the MMR status of colorectal carcinomas was performed, and the data obtained after correlation with those available from epidemiology established a clear relationship between MMR status, histological subtype, grade and localization.

In the results related to the in-depth study of certain mutations of some genes in colorectal carcinomas using NGS, it was found that: TP53 is the most common mutation in both sexes, followed by mutations in KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS. The correlative data between these mutations, epidemiological data, as well as histological characteristics, peritumor Crohn-like reaction and peritumor budding were analyzed.

This is followed by a discussion section, in which the author again briefly presents his significant results and discusses them in a large volume of data in the context of the literature available to him and the conclusions of many other authors.

The chapters "**Conclusions**" and "**Contributions**" indicate 8 conclusions based on the previous chapter, as well as a total of 3 groups of contributions - theoretical, methodological and practical-applied.

The "**Bibliography**" consists of 294 literary sources, 3 of which are by Bulgarian authors, and 164 of which are contemporary from the last 10 years.

Also the PhD-student present - 4 publications, 4 participations in scientific forums, 16 attendances in specialized courses, and also attendances in 3 scientific research projects.

### **Conclusion**

Based on the above, I believe that the PhD work of **Dr. Krasimir Todorov Petrov** represents a **thorough and fully completed scientific work with significant and interesting results and conclusions.**

**I give my positive assessment and will vote "Positive" the awarding of the ESD "PhD" to Dr. Krasimir Todorov Petrov** in the Field of Higher Education: 7. Health and Sports, Professional Area: 7.1. Medicine, Scientific specialty: "Pathology and cytopathology", and I also recommend the honorable members of the scientific jury to vote positively.

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

Stara Zagora  
1.06.2026 г.

Prof. Dr. Julian Rumenov Ananiev, MD, PhD