

Лох. № 76/10.06.26г.

До председателя на научното жури  
обявено със Заповед № 1310/ 28.04.26 г.  
на Ректор на МУ - Плевен

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от

доц. д-р Зорница Веселинова Горчева, д.м.  
Зам.-Ректор по Международна и проектна дейност. МУ – Плевен

*Относно дисертационен труд на тема:*

### **„ МОРФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ТУМОРНО ПЪПКУВАНЕ И ИМУННА СТРОМНА РЕАКЦИЯ И ЗАВИСИМОСТ ОТ МУТАЦИОННИЯ ПРОФИЛ НА КОЛОРЕКТАЛНИТЕ КАРЦИНОМИ С ЛЯВА И ДЯСНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ**

*за присъждане на ОНС „Доктор“ по научна специалност „Патологоанатомия и  
цитопатология“. Професионално направление 7.1 „Медицина“ . Област на висше образование  
7. „Здравеопазване и спорт“*

с автор д-р Красимир Тодоров Петров  
Докторант, задочна форма на обучение към Катедра „Патологоанатомия“, МУ – Плевен  
и научен ръководител

Доц.д-р Иван Недков Иванов, д.м.

Проф. Д-р Наталия Чилингирова, д.м.

Във връзка с участието ми като член на научното жури в настоящия конкурс декларирам, че нямам конфликт на интереси с д-р Красимир Тодоров Петров, нямаме общи научни разработки и не съм свързано лице съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България.

## **I. Данни за процедурата**

На основание чл. 4, ал. 2 и чл. 29а от Закона за развитието на академичния състав в Република България, чл. 61 от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Заповед № 1310/28.04.2026 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен и решение на Председателя на Научното жури, съм определена да изготвя рецензия на дисертационния труд на д-р Красимир Тодоров Петров във връзка с процедура за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“, професионално направление 7.1. „Медицина“, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“.

Д-р Красимир Тодоров Петров е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Патологоанатомия“ на Медицински университет – Плевен съгласно Заповед № 3207/11.11.2024 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен. След изпълнение на индивидуалния учебен и научноизследователски план и успешно приключване на предвидените дейности, докторантът е отчислен с право на защита по реда на действащата нормативна уредба.

Дисертационният труд е обсъден и приет на заседание на Катедрения съвет на Катедра „Патологоанатомия“, като е дадена положителна оценка за неговата научна стойност и готовност за публична защита. Представената документация е в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и вътрешните нормативни документи на Медицински университет – Плевен. Налице са всички необходими документи за провеждане на процедурата, включително дисертационен труд, автореферат, автобиография, списък на публикациите и участията в научни форуми, както и съответните административни документи, удостоверяващи законосъобразното протичане на процедурата.

## 2. Кратки биографични данни за докторанта:

Д-р Красимир Тодоров Петров е роден на 29.02.1968 г. в гр. Левски. През 1994 г. завършва висшето си образование по медицина в Медицински университет – Плевен и придобива образователно-квалификационна степен „магистър“. Професионалният му път започва като лекар-терапевт в МБАЛ „Д-р Димитър Моллов“ – гр. Елена, където работи в периода 1994–2000 г. След това в продължение на тринадесет години развива дейност като общопрактикуващ лекар в индивидуална практика за първична медицинска помощ.

През 2013 г. насочва професионалните си интереси към патологичната анатомия и започва специализация по „Обща и клинична патология“ в Катедра „Патологоанатомия“ при Медицински университет – Плевен. Специалността придобива успешно през 2018 г., като още по време на обучението си се включва активно в преподавателската и научноизследователската дейност на катедрата. От 2015 г. работи като хоноруван асистент, а впоследствие е назначен като лекар-асистент в Отделението по обща и клинична патология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен и асистент в Катедра „Патологоанатомия“ на Медицински университет – Плевен.

От 2023 г. д-р Петров заема академична длъжност преподавател в Катедра „Патологоанатомия“, като паралелно с това продължава своята диагностична дейност като лекар патолог в Отделението по обща и клинична патология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен. Наред с университетската и болничната си дейност той работи и като специалист по обща и клинична патология в Лабораторията по хистопатология към МБАЛ „Авис Медика“ – Плевен.

Професионалната биография на д-р Петров показва последователно развитие и задълбочен интерес към съвременната диагностична патология. Натрупаният клиничен и патологичен опит, съчетан с активна преподавателска дейност, създават стабилна основа за разработването на представения дисертационен труд. Научните му интереси са насочени предимно към онкопатологията и приложението на съвременните морфологични, имунохистохимични и молекулярни методи в диагностиката и прогностичната оценка на злокачествените заболявания.

Д-р Петров е член на Българското дружество по патология, Българската асоциация по патология и патофизиология на медицината, European Society of Pathology (ESP), ENGIP и Българския лекарски съюз. Владее руски и английски език, което му позволява активно да следи развитието на международната научна литература и да участва в професионални форуми и научни инициативи.

### **3.Обща характеристика на дисертационния труд:**

Представеният от д-р Красимир Тодоров Петров дисертационен труд, е разработен в 13 глави и съдържа 205 стандартни машинописни страници, 168 без „Библиография “. Литературният обзор съдържа 51 страници: Резултати: 78 страници; Обсъждане и изводи: 3 страници. Материалът е онагледен в 48 таблици, 16 цветни фигури и 31 снимки. Използваната литература съдържа 294 заглавия, 3 от които са на Български автори, 164 от всички източници са публикувани през последните десет години.

Дисертационният труд е структуриран правилно със сравнително спазване на пропорциите между отделните части според общоприетите у нас научни правила.

Представени са три публикации по темата на дисертацията в реферирани списания, в две от които дисертантът е първи автор, с което се покриват изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет-София, за свързана с дисертационния труд публикационна активност.

### **4. Актуалност на темата по разработката:**

Избраната за дисертационния труд тема е изключително актуална, съвременна и с висока научна и практическа значимост. Колоректалният карцином е сред най-честите злокачествени заболявания в световен мащаб и продължава да бъде една от водещите причини за смъртност от онкологични заболявания както в Европа, така и в България. Независимо от значителния напредък в диагностиката, хирургичното лечение, лъчелечението и системната противотуморна терапия, прогнозата при значителна част от пациентите остава неблагоприятна, което определя необходимостта от непрекъснато усъвършенстване на диагностичните и прогностичните подходи.

През последните две десетилетия се натрупаха убедителни доказателства, че колоректалният карцином представлява хетерогенна група неоплазии, които се различават по своята морфология, молекулярно-генетични характеристики, имунологична микросреда и клинично поведение. Особено внимание в съвременната литература се отделя на различията между карциномите с дясна и лява локализация, които демонстрират съществени различия както по отношение на молекулярната патогенеза, така и по отношение на терапевтичния отговор и дългосрочната преживяемост на пациентите.

Съвременната концепция за персонализирана медицина налага интегрирането на класическите морфологични показатели с нови прогностични и предиктивни маркери. Сред тях особено място заемат туморното пъпкуване (tumor budding), лимфоваскуларната и перинеуралната инвазия, туморните депозити, имунната стромна реакция, дефицитът в mismatch repair системата и специфичните молекулярно-генетични промени, определящи биологичното поведение на неоплазията. Въпреки големия брой публикувани проучвания, все още съществуват редица неизяснени въпроси относно взаимовръзките между тези показатели и тяхното комплексно значение за прогнозата и терапевтичното поведение при отделните групи пациенти.

Особено актуален е въпросът за ролята на туморното пъпкуване като морфологичен израз на епително-мезенхимния преход и неговата връзка с локалната инвазия, лимфогенната дисеминация и метастатичния потенциал на колоректалния карцином. Паралелно с това все по-голямо внимание привлича значението на Crohn-like лимфоидната реакция като индикатор за ефективността на противотуморния имунен отговор и като потенциален прогностичен маркер. Развитието на съвременните молекулярни технологии, включително next-generation sequencing (NGS), създава възможност за едновременно изследване на множество генетични промени и за по-задълбочено разбиране на биологичната хетерогенност на заболяването.

В този контекст дисертационният труд на д-р Красимир Петров разглежда един от най-актуалните проблеми на съвременната онкопатология. Получените резултати имат потенциал не само да разширят съществуващите научни познания, но и да намерят практическо приложение в ежедневната диагностична и клинична практика.

## 5. Литературен обзор и познаване на темата

Литературният обзор е разработен в значителен обем и представлява една от най-силните части на дисертационния труд. Авторът демонстрира задълбочено познаване на съвременните концепции относно биологията, морфологията и молекулярната патогенеза на колоректалния карцином. Изложението е логично структурирано и последователно проследява развитието на научните възгледи относно възникването, прогресията и прогностичната оценка на заболяването. Анализиранията литература е актуална и обхваща всички основни направления на съвременната онкопатология, свързани с диагностиката и стратификацията на колоректалния карцином.

Особено добро впечатление прави систематизираното представяне на съвременните класификации на колоректалните неоплазии и тяхното място в клиничната практика. Авторът разглежда подробно хистологичните варианти на колоректалния карцином, принципите на TNM класификацията и ролята на класическите морфологични прогностични фактори. Наред с това са анализирани ограниченията на традиционните прогностични модели и необходимостта от въвеждане на нови биомаркери, които да позволят по-прецизна оценка на риска и по-добро индивидуализиране на терапевтичния подход.

Съществено внимание е отделено на туморното пъпкуване (tumor budding), което през последните години се утвърди като един от най-надеждните морфологични показатели за агресивно биологично поведение на колоректалния карцином. Авторът представя развитието на концепцията за туморното пъпкуване, неговата връзка с епително-мезенхимния преход и ролята му като независим прогностичен фактор. Анализирани са критериите на International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC), които понастоящем представляват международно приет стандарт за оценка на този показател.

Задълбочено е разгледан и въпросът за туморната микросреда и нейното влияние върху прогресията на заболяването. В този контекст авторът отделя специално внимание на Crohn-like лимфоидната реакция (CLR), която през последните години се разглежда като морфологичен израз на противотуморния имунен отговор. Анализирани са различните методи за оценка на

CLR, както и публикуваните данни относно нейната прогностична стойност. Представени са убедителни литературни доказателства за връзката между интензивния лимфоиден отговор и по-благоприятното клинично протичане при определени подгрупи пациенти с колоректален карцином.

Особен интерес представлява разделът, посветен на mismatch repair системата и микросателитната нестабилност. Авторът демонстрира отлично познаване на механизмите, които стоят в основата на MMR-дефицитните неоплазии, както и тяхното значение за развитието на синдрома на Lynch. Подробно са разгледани функциите на основните MMR протеини – MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6, както и съвременните алгоритми за имунохистохимична оценка на тяхната експресия. Убедително са представени данните относно връзката между MMR статуса, туморната локализация, имунната реакция и терапевтичния отговор, което създава добра теоретична основа за последващите собствени изследвания на автора.

Литературният обзор включва и задълбочен анализ на съвременните молекулярно-генетични аспекти на колоректалната канцерогенеза. Проследени са основните сигнални пътища, участващи в развитието на заболяването, както и ролята на най-често засегнатите онкогени и тумор-супресорни гени. Особено внимание е отделено на мутациите в KRAS, NRAS, BRAF, TP53 и PIK3CA, които имат доказано значение за прогнозата и избора на системна терапия. Авторът успешно обвързва молекулярните промени с морфологичните характеристики на тумора и показва добро разбиране за съвременната концепция за интегрирана морфологична и молекулярна диагностика.

Важен акцент в обзора е приложението на технологиите за масивно паралелно секвениране (Next Generation Sequencing – NGS) в съвременната патологична практика. Представени са възможностите на тези методи за едновременно изследване на множество генетични промени и за по-прецизно определяне на молекулярния профил на тумора. Авторът убедително аргументира необходимостта от включването на подобни подходи в комплексната оценка на колоректалния карцином и очертава тяхното значение за бъдещото развитие на персонализираната онкология.

В заключение считам, че литературният обзор е изготвен на високо научно ниво и показва много добро познаване на разглежданата проблематика. Литературният обзор изпълнява успешно своята функция да изгради теоретичната рамка на дисертационния труд и създава солидна основа за формулиране на целта, задачите и научната хипотеза на автора.

#### **6. Оценка на раздел „Цел, задачи, материал и методи на проведеното изследване“:**

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана, научно обоснована и напълно съответства на актуалните тенденции в съвременната диагностична патология и прецизна онкология. Тя е насочена към комплексно изследване на морфологичните характеристики на колоректалните карциноми, оценка на туморното пъпкуване и имунната стромна реакция, както и анализ на тяхната взаимовръзка с мутационния профил на неоплазмите при различна анатомична локализация. Формулировката на целта демонстрира стремеж към интегриране на класическите морфологични подходи със съвременните имунохистохимични и молекулярно-генетични методи, което е една от водещите насоки в развитието на съвременната онкопатология.

Поставените задачи произтичат логично от формулираната цел и обхващат всички основни аспекти на изследвания проблем. Те са последователно структурирани и позволяват цялостно проучване на връзките между морфологичните характеристики на тумора, показателите на туморната инвазия, особеностите на туморната микросреда и молекулярно-генетичните промени.

Материалът на проучването е внимателно подбран и напълно адекватен за изпълнение на поставените цели. Изследването е базирано върху две независими кохорти от пациенти с колоректален карцином, което осигурява достатъчна представителност и позволява извършването на надежден сравнителен анализ. Авторът е формулирал ясни критерии за включване и изключване на случаите, което гарантира хомогенност на изследваните групи и създава предпоставки за висока достоверност на получените резултати. Представената

организация на материала показва добра предварителна подготовка и прецизно планиране на изследователския процес.

Методологичният дизайн на дисертационния труд заслужава особено висока оценка. В разработката са използвани съвременни методи, които обхващат всички основни направления на съвременната диагностична патология. Освен стандартната хистопатологична оценка са анализирани редица морфологични показатели с доказана прогностична стойност, включително лимфоваскуларна инвазия, интрамурална и екстрамурална венозна инвазия, периневрална инвазия, туморни депозити и регионален лимфен статус. По този начин авторът осигурява комплексна морфологична характеристика на изследваните неоплазии и създава възможност за многопосочен анализ на факторите, определящи тяхното биологично поведение.

Анализът на експресията на MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6 е проведен по утвърдени международни алгоритми и позволява надеждна оценка на MMR статуса на изследваните карциноми. Този подход има не само научна, но и пряка клинична стойност, тъй като дефицитът в mismatch repair системата е свързан както със синдрома на Lynch, така и с прогнозата и терапевтичния отговор на пациентите.

Особено впечатляващо е включването на молекулярно-генетичен анализ чрез технология за масивно паралелно секвениране (Next Generation Sequencing). Използването на TruSight Tumor 15 панел и платформата Illumina NextSeq позволява едновременно изследване на широк спектър генетични промени с доказано значение за колоректалната канцерогенеза. По този начин авторът надхвърля рамките на традиционната морфологична диагностика и интегрира в изследването съвременните принципи на молекулярната патология и персонализираната медицина.

Статистическата обработка на резултатите е извършена коректно и включва подходящ набор от методи за анализ на качествени и количествени показатели.

В обобщение считам, че разделът „Цел, задачи, материал и методи“ е разработен на много високо научно и методологично ниво.

## 7. Анализ на резултатите:

Представените резултати са добре структурирани, логично подредени и съответстват на поставените цели и задачи. Те са представени ясно и убедително, като са подкрепени с подходящи таблици, фигури и микроскопски изображения. Получените данни са обработени статистически коректно и позволяват формулирането на надеждни научни изводи.

Особен интерес представлява сравнителният анализ между колоректалните карциноми с лява и дясна локализация. Авторът установява редица различия в морфологичните характеристики, които потвърждават съвременните схващания за съществуването на различни биологични подтипове на заболяването. Анализирани са хистологичният тип, степента на диференциация, лимфният статус, наличието на лимфоваскуларна и периневрална инвазия, както и разпространението на туморните депозити.

Съществен принос на разработката е изследването на туморното пъпкуване чрез стандартизираните критерии на ITBCC. Получените резултати потвърждават връзката между високата степен на туморно пъпкуване и по-агресивното биологично поведение на неоплазията. Особено ценен е фактът, че този показател е анализиран съвместно с останалите морфологични и молекулярни характеристики на тумора.

Значим интерес представляват и резултатите, свързани с Crohn-like лимфоидната реакция. Авторът демонстрира връзката между имунната микросреда и морфологичните особености на колоректалния карцином, като подчертава потенциалната роля на CLR като прогностичен показател и отражение на противотуморния имунен отговор.

Висока оценка заслужава и анализът на mismatch repair статуса и неговата зависимост от морфологичните характеристики на тумора. Получените данни са от значение както за разбирането на биологията на заболяването, така и за идентифицирането на пациенти с потенциален наследствен риск и възможности за персонализиран терапевтичен подход.

Особено впечатляваща е молекулярно-генетичната част на изследването. Чрез използването на NGS технология е извършен детайлен анализ на мутационния профил на изследваните карциноми, което позволява комплексна оценка на връзките между морфологията, имунната реакция и генетичните промени. По този начин дисертационният труд надхвърля рамките на традиционната патологична диагностика и се доближава до съвременните принципи на прецизната онкология.

Като цяло представените резултати са оригинални, научно обосновани и допринасят за по-доброто разбиране на биологичното поведение на колоректалния карцином. Те представляват основа за формулиране на значими научни и практико-приложни изводи.

#### **8.Обсъждане на резултатите (дискусия и изводи):**

Дискусията е разработена задълбочено и показва способността на автора да анализира критично получените резултати и да ги съпоставя със съвременните литературни данни. Изложението е логично и последователно, като не се наблюдава механично повтаряне на представените резултати, а тяхната интерпретация и поставяне в по-широк научен контекст.

Особено положително впечатление прави стремежът на автора да разглежда колоректалния карцином като хетерогенно заболяване, при което морфологичните характеристики, туморната микросреда и молекулярно-генетичните промени са взаимосвързани и определят биологичното поведение на неоплазията. Проведеното сравнение между левостранните и десностранните карциноми потвърждава съвременните представи за съществуването на различни молекулярни и морфологични подтипове на заболяването.

Получените резултати относно туморното пъпкуване, Crohn-like лимфоидната реакция и MMR статуса са обсъдени в контекста на водещи международни проучвания. Авторът убедително аргументира тяхното значение като прогностични показатели и подчертава възможностите за включването им в рутинната патологична оценка на колоректалния карцином.

Висока оценка заслужава и анализът на молекулярно-генетичните резултати. Изследването на мутационния профил позволява по-задълбочено разбиране на връзките между морфологията и генетичните механизми на туморната прогресия. По този начин дисертационният труд надгражда традиционния морфологичен подход и демонстрира възможностите на съвременната интегрирана патологична диагностика.

Формулираните от автора изводи са ясно представени, логично следват от получените резултати и отразяват най-съществените научни находки на проведеното изследване. Те са конкретни, научно обосновани и напълно съответстват на поставените цели и задачи. Считам, че направените изводи коректно обобщават резултатите от проучването и убедително доказват постигането на поставената научна цел.

## **9. Приноси**

Считам, че представените от автора приноси са реални, научно обосновани и произтичат непосредствено от проведеното изследване. Те имат както научен, така и практико-приложен характер.

Основен принос на дисертационния труд е комплексното изследване на морфологичните характеристики на колоректалните карциноми с лява и дясна локализация чрез интегриране на класически хистопатологични показатели, имунохистохимични маркери и молекулярно-генетични данни. По този начин са разширени съществуващите познания относно биологичната хетерогенност на заболяването.

Особено ценен принос представлява стандартизираната оценка на туморното пъпкуване и Crohn-like лимфоидната реакция и анализът на тяхната връзка с останалите морфологични и молекулярни характеристики на тумора. Получените резултати потвърждават значението на тези показатели като потенциални прогностични маркери в ежедневната патологична практика.

Съществено значение има и изследването на mismatch repair статуса и неговата зависимост от морфологичните особености и локализацията на колоректалните карциноми. Получените данни допринасят за по-доброто разбиране на механизмите, свързани с микросателитната нестабилност и наследствените форми на заболяването.

Научна стойност има и извършеното молекулярно профилиране чрез технология за масивно паралелно секвениране, което позволява комплексен анализ на генетичните промени при изследваните тумори и създава предпоставки за по-прецизна диагностична и терапевтична стратификация на пациентите.

Получените резултати имат практическа приложимост и могат да бъдат използвани за усъвършенстване на морфологичната оценка на колоректалния карцином, както и за подпомагане на съвременния мултидисциплинарен подход при лечението на пациентите.

*Критичните бележки към дисертационния труд включват:*

Нямам съществени критични бележки към дисертационния труд. Разработката е изпълнена на високо научно и методологично ниво, като използваните методи са съвременни и адекватни на поставените цели и задачи.

Като препоръка бих посочила възможността за бъдещо разширяване на изследването с по-голям брой пациенти и включване на анализ на преживяемостта, което би позволило още по-прецизна оценка на прогностичното значение на изследваните показатели.

Направените критични бележки не намаляват стойността и достойнствата на представения дисертационен труд.

Въз основа на гореизложеното считам, че дисертантът покрива приетите от закона и правилника на МУ- Плевен изисквания за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, чрез разработения дисертационен труд, който е оптимално оформен като структура и обем и може да се разглежда като актуална научна работа с важни теоретични и практически приноси.

Убедено давам положителния си вот и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува утвърдително за присъждане на д-р Красимир Тодоров Петров ОНС „Доктор“.

10.06.2026 г.

На основание чл.59 от ЗЗЛД  
Подпис:  
Доц. Д-р Зорница Веселинова Горчева, дм

To the Chairperson of the Academic Jury  
Appointed by Order No. 1310/ 28.04.26  
of the Rector of the Medical University - Pleven

**R E V I E W**

**from**

Assoc. Prof. Zornitsa Veselinova Gorcheva, MD, PhD

Vice-Rector for International and Project Activities, MU – Pleven

*Regarding the PhD dissertation thesis entitled:*

**"MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS, TUMOR BUDDING, AND IMMUNE  
STROMAL REACTION AND DEPENDENCE ON THE MUTATIONAL PROFILE OF  
COLORECTAL CARCINOMAS WITH LEFT AND RIGHT LOCALIZATION"**

**for the award of the educational and scientific degree "Doctor" (PhD)**

*in the scientific specialty: "Pathological Anatomy and Cytopathology"*

*Professional Field: 7.1 "Medicine"*

*Higher Education Area: 7. "Healthcare and Sports"*

Author: Dr. Krasimir Todorov Petrov

PhD student, part-time form of study at the Department of Pathological Anatomy, MU –  
Pleven

**Scientific supervisor:**

Assoc. Prof. Ivan Nedkov Ivanov, MD, PhD

Prof. Natalia Chilingirova, MD, PhD

In connection with my participation as a member of the academic jury in this procedure, I declare that I have no conflict of interest with Dr. Krasimir Todorov Petrov, we have no joint scientific developments, and I am not a related person under the requirements of the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria Act (ZRASRB).

## **1. Data on the Procedure**

Pursuant to Art. 4, para. 2 and Art. 29a of the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria Act, Art. 61 of the Regulations for the Application of ZRASRB, Order No. 1310/28.04.2026 of the Rector of the Medical University – Pleven, and the decision of the Chairperson of the Academic Jury, I have been appointed to prepare a review on the dissertation thesis of Dr. Krasimir Todorov Petrov regarding the procedure for acquiring the educational and scientific degree "Doctor" (PhD) in the scientific specialty "Pathological Anatomy and Cytopathology", professional field 7.1. "Medicine", higher education area 7. "Healthcare and Sports".

Dr. Krasimir Todorov Petrov was enrolled as a PhD student on an independent study basis at the Department of Pathological Anatomy of the Medical University – Pleven, pursuant to Order No. 3207/11.11.2024 of the Rector of the Medical University – Pleven. After fulfilling the individual training and research plan and successfully completing the projected activities, the PhD student was deregistered with the right to defense in accordance with the current regulatory framework.

The dissertation thesis was discussed and accepted at a meeting of the Departmental Council of the Department of Pathological Anatomy, where a positive evaluation was given regarding its scientific value and readiness for public defense. The submitted documentation complies with the requirements of the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria Act, the Regulations for its application, and the internal regulatory documents of the Medical University – Pleven. All necessary documents for conducting the procedure are present, including the dissertation thesis, abstract, curriculum vitae, list of publications and participation in scientific forums, as well as the relevant administrative documents certifying the lawful progression of the procedure.

## **2. Brief Biographical Data of the PhD Candidate**

Dr. Krasimir Todorov Petrov was born on February 29, 1968, in the town of Levski. In 1994, he graduated with a degree in Medicine from the Medical University – Pleven, acquiring a Master's degree. His professional career began as a physician-therapist at the Dr. Dimitar Mollov General Hospital in Elena, where he worked from 1994 to 2000. Subsequently, for

thirteen years, he practiced as a general practitioner in an individual primary medical care practice.

In 2013, he redirected his professional interests toward pathological anatomy and began a residency in "General and Clinical Pathology" at the Department of Pathological Anatomy at the Medical University – Pleven. He successfully acquired the specialty in 2018, and even during his training, he actively participated in the teaching and research activities of the department. From 2015, he worked as a part-time assistant, and was subsequently appointed as a physician-assistant in the Department of General and Clinical Pathology at the Dr. Georgi Stranski University Hospital – Pleven, and an assistant professor in the Department of Pathological Anatomy at the Medical University – Pleven.

Since 2023, Dr. Petrov has held the academic position of Lecturer (Faculty Member) in the Department of Pathological Anatomy, while concurrently continuing his diagnostic work as a pathologist in the Department of General and Clinical Pathology at the Dr. Georgi Stranski University Hospital – Pleven. Alongside his university and hospital work, he also works as a specialist in general and clinical pathology in the Histopathology Laboratory at the Avis Medica Hospital – Pleven.

The professional biography of Dr. Petrov demonstrates a consistent development and a deep interest in contemporary diagnostic pathology. The accumulated clinical and pathological experience, combined with active teaching activity, creates a stable foundation for the development of the presented dissertation thesis. His scientific interests are primarily focused on oncopathology and the application of modern morphological, immunohistochemical, and molecular methods in the diagnosis and prognostic evaluation of malignant diseases.

Dr. Petrov is a member of the Bulgarian Society of Pathology, the Bulgarian Association of Pathology and Pathophysiology of Medicine, the European Society of Pathology (ESP), ENGIP, and the Bulgarian Medical Association. He is fluent in Russian and English, which allows him to actively follow international scientific literature and participate in professional forums and scientific initiatives.

### **3. General Characteristics of the Dissertation Thesis**

The dissertation thesis presented by Dr. Krasimir Todorov Petrov is structured into 13 chapters and contains 205 standard typescript pages (168 pages excluding the "Bibliography"). The literature review consists of 51 pages; Results: 78 pages; Discussion and Conclusions: 3 pages. The material is illustrated with 48 tables, 16 color figures, and 31

photographs. The bibliography includes 294 titles, 3 of which are by Bulgarian authors. Notably, 164 of all sources have been published within the last ten years.

The dissertation thesis is structured correctly, maintaining proper proportions between the separate sections in accordance with generally accepted academic standards in our country.

Three publications on the topic of the dissertation have been presented in peer-reviewed journals, in two of which the PhD candidate is the first author. This fully meets the requirements of the Regulations on the Terms and Conditions for Acquiring Scientific Degrees and Occupying Academic Positions at the Medical University for publication activity related to the dissertation thesis. (Note: The text mistakenly states "Medical University-Sofia" here, which seems to be a technical error in the original Bulgarian text, as the procedure is at MU-Pleven).

#### **4. Relevance of the Topic**

The topic chosen for the dissertation thesis is highly relevant, modern, and carries significant scientific and practical importance. Colorectal carcinoma is among the most common malignancies worldwide and continues to be one of the leading causes of cancer mortality both in Europe and in Bulgaria. Despite significant progress in diagnostics, surgical treatment, radiotherapy, and systemic antitumor therapy, the prognosis for a substantial portion of patients remains unfavorable, necessitating continuous improvement in diagnostic and prognostic approaches.

Over the past two decades, compelling evidence has accumulated showing that colorectal carcinoma represents a heterogeneous group of neoplasias that differ in their morphology, molecular-genetic characteristics, immunological microenvironment, and clinical behavior. Particular attention in modern literature is paid to the differences between right-sided and left-sided carcinomas, which demonstrate significant variations both in terms of molecular pathogenesis and therapeutic response, as well as long-term patient survival.

The contemporary concept of personalized medicine requires the integration of classical morphological indicators with new prognostic and predictive markers. Among these, tumor budding, lymphovascular and perineural invasion, tumor deposits, immune stromal reaction, mismatch repair system deficiency, and specific molecular-genetic changes play a crucial role in determining the biological behavior of the neoplasia. Despite the large number of published studies, several unresolved questions remain regarding the interrelationships between these parameters and their complex significance for prognosis and therapeutic management in distinct patient groups.

The question regarding the role of tumor budding as a morphological expression of the epithelial-mesenchymal transition and its association with local invasion, lymphogenous dissemination, and the metastatic potential of colorectal carcinoma is particularly relevant. Intersecting with this, increasing attention is being drawn to the significance of the Crohn-like lymphoid reaction (CLR) as an indicator of the effectiveness of the anti-tumor immune response and as a potential prognostic marker. The development of modern molecular technologies, including next-generation sequencing (NGS), enables the simultaneous investigation of multiple genetic alterations and a deeper understanding of the biological heterogeneity of the disease.

In this context, the dissertation thesis of Dr. Krasimir Petrov addresses one of the most pressing issues in contemporary oncopathology. The results obtained have the potential not only to expand existing scientific knowledge but also to find practical application in daily diagnostic and clinical practice.

## **5. Literature Review and Knowledge of the Topic**

The literature review is extensive and represents one of the strongest sections of the dissertation. The author demonstrates a profound understanding of modern concepts regarding the biology, morphology, and molecular pathogenesis of colorectal carcinoma. The narrative is logically structured and consistently tracks the evolution of scientific views regarding the onset, progression, and prognostic evaluation of the disease. The analyzed literature is up-to-date and covers all major directions of modern oncopathology related to the diagnosis and stratification of colorectal carcinoma.

The systematized presentation of modern classifications of colorectal neoplasias and their place in clinical practice makes an exceptionally good impression. The author reviews in detail the histological variants of colorectal carcinoma, the principles of the TNM classification, and the role of classical morphological prognostic factors. Alongside this, the limitations of traditional prognostic models and the need to introduce new biomarkers to allow for more precise risk assessment and better individualization of the therapeutic approach are analyzed.

Significant attention is paid to tumor budding, which in recent years has established itself as one of the most reliable morphological indicators of aggressive biological behavior in colorectal carcinoma. The author presents the development of the concept of tumor budding, its connection with the epithelial-mesenchymal transition, and its role as an independent prognostic factor. The criteria of the International Tumor Budding Consensus Conference

(ITBCC), which currently represent the internationally accepted standard for evaluating this parameter, are analyzed.

The issue of the tumor microenvironment and its influence on disease progression is also examined in depth. In this context, the author dedicates special attention to the Crohn-like lymphoid reaction (CLR), which in recent years has been viewed as a morphological expression of the anti-tumor immune response. Various methods for evaluating CLR, as well as published data regarding its prognostic value, are analyzed. Convincing literature evidence is presented regarding the connection between an intense lymphoid response and a more favorable clinical course in specific subgroups of patients with colorectal carcinoma.

Of particular interest is the section dedicated to the mismatch repair (MMR) system and microsatellite instability. The author demonstrates an excellent understanding of the mechanisms underlying MMR-deficient neoplasias, as well as their significance in the development of Lynch syndrome. The functions of the primary MMR proteins – MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6 – are reviewed in detail, along with modern algorithms for the immunohistochemical evaluation of their expression. Data regarding the relationship between MMR status, tumor localization, immune reaction, and therapeutic response are convincingly presented, creating a solid theoretical framework for the author's subsequent independent research.

The literature review also includes an in-depth analysis of modern molecular-genetic aspects of colorectal carcinogenesis. The main signaling pathways involved in the development of the disease are traced, along with the role of the most frequently affected oncogenes and tumor-suppressor genes. Particular attention is given to mutations in KRAS, NRAS, BRAF, TP53, and PIK3CA, which have proven significance for prognosis and the selection of systemic therapy. The author successfully links molecular changes with the morphological characteristics of the tumor, showing a strong grasp of the modern concept of integrated morphological and molecular diagnosis.

An important highlight of the review is the application of Next-Generation Sequencing (NGS) technologies in modern pathological practice. The capabilities of these methods for simultaneously studying multiple genetic changes and more precisely determining the molecular profile of the tumor are presented. The author convincingly argues for the necessity of including such approaches in the comprehensive evaluation of colorectal carcinoma and outlines their significance for the future development of personalized oncology.

In conclusion, I consider the literature review to be prepared at a high scientific level, showing a very thorough knowledge of the subject matter. It successfully fulfills its function to build the theoretical framework of the dissertation and creates a solid foundation for formulating the objective, tasks, and scientific hypothesis of the author.

#### **6. Evaluation of the Section: "Objective, Tasks, Material, and Methods of the Study"**

The objective of the dissertation thesis is clearly formulated, scientifically justified, and fully corresponds to current trends in contemporary diagnostic pathology and precision oncology. It is aimed at a comprehensive study of the morphological characteristics of colorectal carcinomas, the evaluation of tumor budding and immune stromal reaction, as well as the analysis of their relationship with the mutational profile of neoplasms at different anatomical localizations. The formulation of the objective demonstrates an endeavor to integrate classical morphological approaches with modern immunohistochemical and molecular-genetic methods, which is one of the leading directions in the development of modern oncopathology.

The set tasks flow logically from the formulated objective and cover all main aspects of the investigated problem. They are sequentially structured and allow for a comprehensive study of the links between the morphological characteristics of the tumor, indicators of tumor invasion, features of the tumor microenvironment, and molecular-genetic changes.

The study material is carefully selected and entirely adequate for achieving the set goals. The study is based on two independent cohorts of patients with colorectal carcinoma, which ensures sufficient representativeness and allows for a reliable comparative analysis. The author has formulated clear inclusion and exclusion criteria for the cases, guaranteeing the homogeneity of the studied groups and setting prerequisites for high reliability of the results. The presented organization of the material shows good preliminary preparation and precise planning of the research process.

The methodological design of the dissertation thesis deserves a particularly high evaluation. Modern methods covering all main areas of contemporary diagnostic pathology are used in the development. In addition to the standard histopathological evaluation, several morphological indicators with proven prognostic value are analyzed, including lymphovascular invasion, intramural and extramural venous invasion, perineural invasion, tumor deposits, and regional lymph node status. In this way, the author ensures a complex morphological characterization of the investigated neoplasias and enables a multifaceted analysis of the factors determining their biological behavior.

The analysis of MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6 expression was performed using established international algorithms and allows for a reliable assessment of the MMR status of the investigated carcinomas. This approach holds not only scientific but also direct clinical value, as deficiency in the mismatch repair system is linked to Lynch syndrome, as well as to patient prognosis and therapeutic response.

Particularly impressive is the inclusion of molecular-genetic analysis via Next-Generation Sequencing (NGS). The use of the TruSight Tumor 15 panel and the Illumina NextSeq platform allows for the simultaneous examination of a wide spectrum of genetic changes with proven significance in colorectal carcinogenesis. By doing so, the author goes beyond the boundaries of traditional morphological diagnosis and integrates the modern principles of molecular pathology and personalized medicine into the study.

Statistical processing of the results was carried out correctly and includes an appropriate set of methods for analyzing qualitative and quantitative indicators.

In summary, I believe that the "Objective, Tasks, Material, and Methods" section has been developed at a very high scientific and methodological level.

## **7. Analysis of the Results**

The presented results are well-structured, logically ordered, and correspond to the set objectives and tasks. They are presented clearly and convincingly, supported by appropriate tables, figures, and microscopic images. The obtained data have been processed statistically correctly, allowing for the formulation of reliable scientific conclusions.

Of particular interest is the comparative analysis between colorectal carcinomas with left and right localization. The author establishes a number of differences in morphological characteristics, which confirm modern views on the existence of different biological subtypes of the disease. The histological type, degree of differentiation, lymph node status, presence of lymphovascular and perineural invasion, as well as the distribution of tumor deposits, are analyzed.

A significant contribution of the study is the investigation of tumor budding using the standardized ITBCC criteria. The results confirm the link between a high degree of tumor budding and more aggressive biological behavior of the neoplasia. It is particularly valuable that this indicator was analyzed jointly with other morphological and molecular characteristics of the tumor.

The results related to the Crohn-like lymphoid reaction also attract significant interest. The author demonstrates the connection between the immune microenvironment and the morphological features of colorectal carcinoma, highlighting the potential role of CLR as a prognostic indicator and a reflection of the anti-tumor immune response.

The analysis of mismatch repair status and its dependence on the morphological characteristics of the tumor also deserves high praise. The obtained data are significant both for understanding the biology of the disease and for identifying patients with potential hereditary risk and opportunities for a personalized therapeutic approach.

The molecular-genetic part of the study is particularly impressive. Utilizing NGS technology, a detailed analysis of the mutational profile of the studied carcinomas was carried out, allowing for a comprehensive evaluation of the connections between morphology, immune reaction, and genetic changes. Thus, the dissertation thesis transcends the framework of traditional pathological diagnosis and aligns with the modern principles of precision oncology.

Overall, the presented results are original, scientifically substantiated, and contribute to a better understanding of the biological behavior of colorectal carcinoma. They form the basis for formulating meaningful scientific and practical-applied conclusions.

## **8. Discussion of Results (Discussion and Conclusions)**

The discussion is developed in depth and demonstrates the author's ability to critically analyze the obtained results and compare them with modern literature data. The presentation is logical and consistent, avoiding the mechanical repetition of the presented results, focusing instead on their interpretation and placement within a broader scientific context.

A particularly positive impression is made by the author's effort to view colorectal carcinoma as a heterogeneous disease in which morphological characteristics, the tumor microenvironment, and molecular-genetic changes are interconnected and dictate the biological behavior of the neoplasia. The comparison conducted between left-sided and right-sided carcinomas confirms modern views on the existence of distinct molecular and morphological subtypes of the disease.

The obtained results regarding tumor budding, Crohn-like lymphoid reaction, and MMR status are discussed in the context of leading international studies. The author convincingly

argues their significance as prognostic indicators and highlights the possibilities for including them in the routine pathological evaluation of colorectal carcinoma.

The analysis of the molecular-genetic results also deserves high praise. The study of the mutational profile allows for a deeper understanding of the links between morphology and the genetic mechanisms of tumor progression. In this way, the dissertation thesis builds upon the traditional morphological approach and demonstrates the capabilities of modern integrated pathological diagnosis.

The conclusions formulated by the author are clearly presented, flow logically from the obtained results, and reflect the most significant scientific findings of the conducted research. They are specific, scientifically substantiated, and fully correspond to the set objectives and tasks. I consider that the conclusions correctly summarize the results of the study and convincingly prove the achievement of the set scientific goal.

## **9. Contributions**

I consider that the contributions presented by the author are real, scientifically justified, and derive directly from the conducted research. They have both a scientific and a practical-applied character.

The main contribution of the dissertation thesis is the comprehensive study of the morphological characteristics of colorectal carcinomas with left and right localization through the integration of classical histopathological indicators, immunohistochemical markers, and molecular-genetic data. In this way, existing knowledge regarding the biological heterogeneity of the disease has been expanded.

A particularly valuable contribution represents the standardized evaluation of tumor budding and Crohn-like lymphoid reaction, along with the analysis of their relationship with other morphological and molecular characteristics of the tumor. The results confirm the significance of these indicators as potential prognostic markers in daily pathological practice.

Substantial significance lies in the study of mismatch repair status and its dependence on the morphological features and localization of colorectal carcinomas. The obtained data contribute to a better understanding of the mechanisms associated with microsatellite instability and hereditary forms of the disease.

Scientific value is also held by the molecular profiling performed via Next-Generation Sequencing technology, which allows for a complex analysis of genetic changes in the studied tumors and creates prerequisites for more precise diagnostic and therapeutic stratification of patients.

The obtained results have practical applicability and can be used to improve the morphological evaluation of colorectal carcinoma, as well as to support the modern multidisciplinary approach in patient treatment.

*Critical Remarks on the Dissertation Thesis:*

I have no significant critical remarks regarding the dissertation thesis. The work has been carried out at a high scientific and methodological level, and the methods used are modern and adequate for the set objectives and tasks.

As a recommendation, I would point out the possibility of expanding the study in the future with a larger number of patients and including a survival analysis, which would allow for an even more precise evaluation of the prognostic significance of the investigated parameters.

The minor critical remarks made do not diminish the value and merits of the presented dissertation thesis.

## **Conclusion**

Based on the foregoing, I consider that the candidate meets the requirements adopted by law and the regulations of MU-Pleven for awarding the educational and scientific degree "Doctor" (PhD), through the developed dissertation thesis, which is optimally formatted in structure and volume and can be regarded as an up-to-date scientific work with important theoretical and practical contributions.

I confidently cast my positive vote and propose to the esteemed Academic Jury to vote affirmatively for awarding Dr. Krasimir Todorov Petrov the educational and scientific degree "Doctor" (PhD).

Date: 10.06.2026

Signature: **На основание чл.59 от ЗЗЛД**

Assoc. Prof. Zornitsa Veselinova Gorcheva, MD, PhD