

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Маргарита Димитрова Влахова д.м.

Началник Клиника по Гастроентерология
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, МУ, Плевен

относно дисертационния труд на тема:

„Морфологични характеристики, туморно пъпкуване и имунна стромна реакция и зависимостта им от мутационния профил на колоректалните карциноми с лява и дясна локализация“

представен за публична защита пред НЖ за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Патологоанатомия и цитопатология“, Медицински университет – Плевен

Автор: д-р Красимир Тодоров Петров

Научен ръководител: Доц. д-р Иван Недков Иванов, д.м.

Проф. д-р Наталия Чилингирова, д.м.

Съгласно решение на Академичния съвет на МУ-Плевен от 27.04.2026 г., Заповед № 1310/28.04.2026 на Ректора на МУ - Плевен и на основание на Протокол от първото неприсъствено заседание на НЖ съм определена за Председател на НЖ с право на становище за дисертационния труд. Настоящото становище е разработено и представено съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България /ЗРАСРБ/, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен.

Декларирам, че не съществува конфликт на интереси между мен и автора на дисертационния труд.

Дисертантът д-р Красимир Петров завършва висшето си образование в МУ – Плевен през 1994 г. и последователно развива своята професионална и научна дейност в областта на патоанатомията. В процеса на специализацията и научната си подготовка кандидатът придобива практически и теоретични умения в областта на диагностичната хистопатология, имунохистохимията и молекулярната патология. Научните интереси на дисертанта са насочени към съвременните проблеми на гастроинтестиналната онкопатология, с особен акцент върху морфологичната хетерогенност и молекулярните особености на колоректалния карцином.

Актуалност на темата

Колоректалният карцином е сред водещите причини за онкологична заболеваемост и смъртност в световен мащаб и представлява едно от най-съществените

предизвикателства пред съвременната гастроентерология и онкология. През последните години се натрупаха убедителни доказателства, че се касае за хетерогенна група неоплазии с различни молекулярни механизми на канцерогенеза, различно биологично поведение и различен терапевтичен отговор. Съществено значение придоби разделянето на колоректалните карциноми на ляво- и дясностранно локализирани тумори, които демонстрират различия не само по отношение на ембриогенезата и молекулярния профил, но и по отношение на клиничното протичане и прогнозата.

Съвременното поведение при пациентите с колоректален карцином изисква интеграция между ендоскопската диагностика, морфологичната оценка и молекулярното профилиране. Подобни проучвания имат пряко значение за актуалния алгоритъм на диагностично и терапевтично поведение. В ерата на персонализираната медицина прогностичната стратификация и терапевтичната селекция са немислими без тази задълбочена корелация.

Темата на дисертационния труд е добре подбрана, научно аргументирана и безспорно актуална. Авторът е насочил изследването си към комплексен анализ на взаимовръзките между морфологичните характеристики на тумора, туморното пъпкуване, имунната стромна реакция и молекулярно-генетичните промени при колоректалните карциноми с различна анатомична локализация — показатели, които все по-категорично се утвърждават като независими прогностични фактори в съвременната морфологична практика.

Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд е разработен в обем от 205 страници и е онагледен с 48 таблици, 16 фигури и 31 микроскопски изображения.

Библиографията включва 294 източника, от които 164 публикувани през последните 10 години, и 3 публикации на български автори, което показва добра информираност на докторанта за теоретичната дискусия по темата в съвременната научна литература. Положително впечатление прави цитирането на български източници по проблема.

Авторефератът е разработен в обем от 89 страници и отговаря на всички нормативни изисквания, като синтезирано отразява съдържанието на дисертационния труд.

Докторантът е представил 4 публикации, свързани с тематиката на дисертационния труд, в 2 от които той е първи автор, 4 доклада на научни форуми, 3 участия в научно-изследователски проекта. Представената научна продукция е доказателство за активна научноизследователска дейност и последователен интерес към разработваната научна проблематика.

Дисертационният труд е структуриран логично и последователно и отговаря на изискванията за научна разработка на високо академично ниво. Той съдържа всички основни компоненти на научно изследване. Онагледен е с таблици, графики и микроскопски изображения, които допринасят за доброто визуализиране и интерпретация на получените резултати.

Литературният обзор демонстрира задълбочена теоретична подготовка и добро познаване на съвременните концепции за молекулярната патогенеза, туморното

пъпкуване като независим прогностичен фактор и маркер за инвазивност и метастатичен потенциал, имунната регулация, молекулярните подтипове и клиничното значение на различията между ляво- и дясностранно локализираните колоректални неоплазии. Авторът показва много добра информираност за съвременните диагностични алгоритми, прогностични маркери и актуални класификационни системи в областта на гастроинтестиналната патология.

Поставената **цел** е ясно и синтезирано формулирана: „**да се проучат морфологичната характеристика, туморното пъпкуване и имунната стромна реакция в зависимост от мутационния профил на колоректалните карциноми с лява и дясна локализация**“.

За постигането на тази цел д-р Петров дефинира **5 задачи**, които са методологично последователни, научно аргументирани и логично произтичат от анализа на литературните данни.

Подбраните **методи** са адекватни на поставените научни задачи и включват:

- детайлен хистоморфологичен анализ;
- анализ на лимфоваскуларната и периневралната инвазия;
- оценка на туморното пъпкуване в биологичен и оперативен материал, съобразно съвременните международни критерии;
- анализ на лимфо-възловия статус и имунната стромна реакция;
- имунохистохимични методи;
- молекулярно-генетичен анализ на мутационния профил;
- сравнителен анализ между ляво- и дясностранно локализираните колоректални карциноми;
- статистическа обработка на резултатите, позволяваща обективно интерпретиране на резултатите.

Използваният материал е представителен, което е добра основа за статистическа значимост и позволява извършване на прецизен анализ и адекватни изводи. Статистическата обработка е проведена коректно, макар че при част от анализите би могло да се обсъди по-детайлно клиничното значение на установените зависимости и тяхната потенциална прогностична стойност.

Положителна оценка заслужава мултидисциплинарният подход и стремежът на автора да интегрира морфологичните критерии с молекулярния профил на туморите, което има потенциално значение за прогнозата, избора на таргетна терапия и оценката на риска от прогресия на заболяването, което значително повишава научната стойност на изследването.

Получените **резултати** са представени ясно, систематизирано, аналитично и с необходимата научна аргументация. Те са интерпретирани задълбочено, максимално обективно и са съпоставени критично със съществуващите литературни данни. Обсъждането отразява индивидуалния поглед на автора към проблема.

Безспорен принос на дисертационния труд представлява анализът на взаимовръзките между туморното пъпкуване, имунната стромна реакция и мутационния профил на колоректалните карциноми. Авторът разглежда

морфологичните характеристики като отражение на сложни биологични процеси, определящи инвазивността, метастатичния потенциал и терапевтичната чувствителност на неоплазията.

Приносите могат да бъдат синтезирани в следните насоки:

1. Комплексен анализ на морфологичните характеристики на колоректалните карциноми във връзка с тяхната анатомична локализация.
2. Оценка на туморното пъпкуване като маркер на туморна агресивност и потенциален независим прогностичен фактор.
3. Анализ на имунната стромна реакция като индикатор за взаимодействието между тумора и локалния имунен отговор, и нейното значение за туморната прогресия.
4. Изясняване на връзките между морфологичните изменения и мутационния профил на туморите, което има значение за съвременния персонализиран терапевтичен подход.
5. Потвърждаване на клинично значимите различия между ляво- и дясностранните колоректални карциноми, което е в съответствие със съвременните концепции за тяхната биологична хетерогенност.
6. Предложен е интегрален морфологичен индекс (Aggressive Score), обединяващ туморния грейд (G), лимфоваскуларната инвазия (LVI) и периневралната инвазия (PNI) в единна система за оценка на биологичната туморна агресивност и прогностичния риск. Индексът може да бъде използван като допълнителен инструмент за прогностична стратификация на пациентите след последваща валидизация в по-големи кохорти.

От позицията на клиничната гастроентерология настоящото изследване има особена практическа стойност, тъй като потвърждава необходимостта от интегриран подход при пациентите с колоректален карцином. Установените различия между ляво- и дясностранно локализираните тумори създават предпоставки за по-прецизна оценка на риска още при първоначалната диагностична и стадираща оценка на заболяването. Резултатите имат значение и за ежедневната ендоскопска практика. Познаването на биологичните особености на различните подтипове колоректален карцином би могло да подпомогне интерпретацията на ендоскопските находки и определянето на диагностичната стратегия. Считаю, че получените данни надхвърлят рамките на чисто морфологичното изследване и имат реална клинична приложимост в гастроентерологията, онкологията и мултидисциплинарното поведение. Те имат потенциално значение за рисковата стратификация на пациентите, избора на терапевтичен подход и оптимизирането на интердисциплинарния подход при това социалнозначимо заболяване

Дисертационният труд е изграден професионално, на високо научно ниво и демонстрира сериозна теоретична подготовка, отлична методологична организация и задълбочен аналитичен подход. Написан е на точен, стегнат и научно коректен език. Текстът е добре структуриран, с ясно разграничени раздели и обосновани преходи. Презентацията на резултатите е изключително прецизна и добре визуализирана с таблици и графики.

Като **препоръка** за бъдещо развитие на изследването бих посочила включването на клинично проследяване на пациентите с анализ на общата и безрецидивната

преживяемост, което би позволило по-прецизна оценка на прогностичната стойност на установените морфологични и молекулярни показатели. Представлява интерес и бъдеща валидизация на предложения интегрален морфологичен индекс (Aggressive Score) в по-големи и независими пациентски кохорти, което би допринесло за утвърждаването му като практически приложим инструмент за прогностична стратификация. Посочените препоръки не намаляват по никакъв начин високата научна стойност на дисертационния труд и имат единствено насочващ характер.

Заклучение

Дисертационният труд представлява самостоятелно, задълбочено и актуално научно изследване с подчертан интердисциплинарен характер и съществени приноси в областта на патологията, гастроентерологията и онкологията.

Въз основа на изложеното считам, че дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение за присъждане на образователната и научна степен „доктор“.

Категорично давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на уважаемото научно жури да присъди на д-р Красимир Годоров Петров образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност „Патологоанатомия“.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Дата: 05.06.2026 г.

Доц. д-р М. Влахова д.м.

OPINION

by **Assoc. Prof. Margarita Dimitrova Vlahova, MD, PhD**

Head of the Department of Gastroenterology

University Hospital “Dr. Georgi Stranski”, Medical University – Pleven

regarding the doctoral dissertation entitled:

“Morphological Characteristics, Tumor Budding, and Immune Stromal Response and Their Relationship to the Mutational Profile of Left- and Right-Sided Colorectal Carcinomas”

submitted for public defense before the Scientific Jury for the award of the educational and scientific degree **Doctor (PhD)** in Professional Field **7.1. Medicine**, Doctoral Programme **“Pathological Anatomy and Cytopathology”**, Medical University – Pleven

Author: Dr. Krasimir Todorov Petrov

Supervisors:

Assoc. Prof. Ivan Nedkov Ivanov, MD, PhD

Prof. Natalia Chilingirova, MD, PhD

Pursuant to the decision of the Academic Council of Medical University – Pleven dated 27 April 2026, Rector’s Order No. 1310/28.04.2026, and based on the Minutes of the first remote meeting of the Scientific Jury, I was appointed Chairperson of the Scientific Jury with the right to provide an official opinion on the dissertation. This opinion has been prepared in accordance with the requirements of the Academic Staff Development Act of the Republic of Bulgaria, its Implementing Regulations, and the Regulations for Academic Staff Development at Medical University – Pleven.

I declare that I have no conflict of interest with the author.

Information about the Doctoral Candidate

Dr. Krasimir Petrov graduated from Medical University – Pleven in 1994 and has consistently developed his professional and scientific career in the field of pathology. During his specialization and scientific training, the candidate acquired substantial practical and theoretical expertise in diagnostic histopathology, immunohistochemistry, and molecular pathology.

His scientific interests are focused on contemporary issues in gastrointestinal oncopathology, with particular emphasis on the morphological heterogeneity and molecular characteristics of colorectal carcinoma.

Relevance of the Topic

Colorectal carcinoma is among the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide and represents one of the most significant challenges in modern gastroenterology and oncology. In recent years, compelling evidence has accumulated demonstrating that colorectal carcinoma comprises a heterogeneous group of neoplasms characterized by distinct

molecular mechanisms of carcinogenesis, different biological behavior, and varying therapeutic responses.

Particular importance has been attributed to the distinction between left-sided and right-sided colorectal carcinomas, which differ not only in embryological origin and molecular profile but also in clinical course and prognosis.

Contemporary management of patients with colorectal carcinoma requires integration of endoscopic diagnostics, morphological assessment, and molecular profiling. Studies of this nature are directly relevant to current diagnostic and therapeutic algorithms. In the era of personalized medicine, prognostic stratification and therapeutic selection are inconceivable without such comprehensive correlations.

The topic of the dissertation is carefully selected, scientifically justified, and undoubtedly relevant. The author has focused his research on a comprehensive analysis of the relationships among tumor morphological characteristics, tumor budding, immune stromal response, and molecular genetic alterations in colorectal carcinomas with different anatomical locations—parameters that are increasingly recognized as independent prognostic factors in modern pathological practice.

Structure and Content of the Dissertation

The dissertation comprises 205 pages and is illustrated with 48 tables, 16 figures, and 31 photomicrographs.

The bibliography contains 294 references, including 164 publications from the last ten years and three publications by Bulgarian authors, demonstrating the candidate's excellent familiarity with contemporary scientific literature and theoretical discussions related to the topic. The inclusion of Bulgarian references is particularly commendable.

The dissertation abstract consists of 89 pages and fully complies with all formal requirements, providing a concise and accurate presentation of the dissertation content.

The doctoral candidate has presented four publications related to the dissertation topic, two of which list him as first author, four presentations at scientific forums, and participation in three research projects. These scientific achievements clearly demonstrate the candidate's active research activity and contribution to the investigated scientific field.

The dissertation is logically and coherently structured and meets the requirements of a scientific work of high academic standard. It contains all essential components of a complete scientific investigation. Tables, graphs, and microscopic images effectively support the visualization and interpretation of the obtained results.

The literature review demonstrates profound theoretical preparation and thorough knowledge of contemporary concepts regarding molecular pathogenesis, tumor budding as an independent prognostic factor and marker of invasiveness and metastatic potential, immune regulation, molecular subtypes, and the clinical significance of differences between left- and right-sided colorectal neoplasms. The author demonstrates excellent familiarity with current diagnostic algorithms, prognostic markers, and classification systems in gastrointestinal pathology.

The aim of the study is clearly and concisely formulated: **“To investigate the morphological characteristics, tumor budding, and immune stromal response in relation to the mutational profile of left- and right-sided colorectal carcinomas.”**

To achieve this objective, Dr. Petrov formulated five tasks that are methodologically consistent, scientifically justified, and logically derived from the literature review.

The selected methods are appropriate for the stated scientific objectives and include:

- Detailed histomorphological analysis;
- Analysis of lymphovascular and perineural invasion;
- Assessment of tumor budding in biopsy and surgical specimens according to contemporary international criteria;
- Analysis of lymph node status and immune stromal response;
- Immunohistochemical methods;
- Molecular genetic analysis of the mutational profile;
- Comparative analysis of left- and right-sided colorectal carcinomas;
- Statistical processing of the results enabling objective interpretation.

The study material is representative, providing a solid basis for statistical significance and allowing precise analysis and valid conclusions. The statistical analysis was conducted appropriately, although in some cases a more detailed discussion of the clinical significance and potential prognostic value of the observed associations could have been provided.

The multidisciplinary approach and the author's effort to integrate morphological criteria with the molecular profile of tumors deserve particular recognition. This integration has potential implications for prognosis, selection of targeted therapies, and assessment of disease progression risk, significantly increasing the scientific value of the study.

Results and Scientific Contributions

The results are presented clearly, systematically, analytically, and with appropriate scientific argumentation. They are interpreted thoroughly and objectively and critically compared with existing literature. The discussion reflects the author's independent scientific perspective.

An unquestionable contribution of the dissertation is the analysis of the relationships among tumor budding, immune stromal response, and the mutational profile of colorectal carcinomas. The author considers morphological characteristics as reflections of complex biological processes that determine invasiveness, metastatic potential, and therapeutic sensitivity.

The main contributions of the dissertation may be summarized as follows:

1. Comprehensive analysis of the morphological characteristics of colorectal carcinomas in relation to their anatomical location.
2. Evaluation of tumor budding as a marker of tumor aggressiveness and a potential independent prognostic factor.
3. Analysis of immune stromal response as an indicator of the interaction between the tumor and the local immune response and its significance for tumor progression.
4. Clarification of the relationships between morphological alterations and tumor mutational profile, contributing to contemporary personalized therapeutic approaches.

5. Confirmation of clinically significant differences between left- and right-sided colorectal carcinomas, in accordance with current concepts of their biological heterogeneity.
6. Proposal of an integrated morphological index (**Aggressive Score**) combining tumor grade (G), lymphovascular invasion (LVI), and perineural invasion (PNI) into a unified system for assessing biological tumor aggressiveness and prognostic risk. The index demonstrates an association with advanced stages and unfavorable morphological characteristics and may serve as an additional tool for prognostic stratification following validation in larger cohorts.

From the perspective of clinical gastroenterology, the present study has considerable practical value, as it confirms the necessity of an integrated approach in patients with colorectal carcinoma. The identified differences between left- and right-sided tumors provide opportunities for more precise risk assessment even during the initial diagnostic and staging evaluation.

The findings are also relevant to everyday endoscopic practice. Knowledge of the biological characteristics of different colorectal carcinoma subtypes may facilitate the interpretation of endoscopic findings and support the selection of appropriate diagnostic strategies.

I believe that the obtained data extend beyond the scope of purely morphological research and have genuine clinical applicability in gastroenterology, oncology, and multidisciplinary patient management. They may contribute to risk stratification, therapeutic decision-making, and optimization of interdisciplinary care in this socially significant disease.

The dissertation has been prepared professionally and at a high scientific level. It demonstrates substantial theoretical knowledge, excellent methodological organization, and an in-depth analytical approach. The text is precise, concise, and scientifically accurate. The dissertation is well structured, with clearly defined sections and logically justified transitions. The presentation of the results is exceptionally precise and effectively supported by tables and graphs.

Recommendations

As a recommendation for future development of this research, clinical follow-up of patients with analysis of overall and disease-free survival could be included. Such an approach would allow a more precise evaluation of the prognostic value of the identified morphological and molecular markers.

Further validation of the proposed integrated morphological index (**Aggressive Score**) in larger and independent patient cohorts would also be of considerable interest and could contribute to its establishment as a practically applicable tool for prognostic stratification.

These recommendations do not diminish in any way the high scientific value of the dissertation and are intended solely as guidance for future research.

Conclusion

The dissertation represents an independent, comprehensive, and highly relevant scientific study with a pronounced interdisciplinary character and significant contributions to the fields of pathology, gastroenterology, and oncology.

Based on the above considerations, I conclude that the dissertation fully complies with the requirements of the Academic Staff Development Act of the Republic of Bulgaria and its implementing regulations for awarding the educational and scientific degree **Doctor (PhD)**.

I unequivocally give a positive evaluation of the dissertation and respectfully recommend that the Scientific Jury award **Dr. Krasimir Todorov Petrov** the educational and scientific degree **Doctor (PhD)** in the scientific specialty **Pathological Anatomy**.

Date: 05.06.2026

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Assoc. Prof. Margarita Dimitrova Vlahova, MD, PhD