

бх. № 156/14.10.26г.

ДО
Г-Н ПРЕДСЕДАТЕЛЯ
НА НАУЧНОТО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД
НА РЕКТОРА НА
МУ-ПЛЕВЕН
№Р-2872/15.09.2026г.

Приложено: Рецензия по процедура за образователната и научна степен „Доктор” по Професионално направление „Медицина”, Докторска програма „Гастроентерология”, обявен за нуждите на МУ-Плевен, Факултет „Медицина”, Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология” за кандидата д-р Диляна Стефанова Петрова

Рецензент: Проф. д-р Владимир Николов Андонов, дм.

Адрес и контакти:

Пощенски адрес: гр. Пловдив, ул. Ален Мак №2

Електронен адрес: vladkoandonov@abv.bg

Тел.: 0886 846 871

РЕЦЕНЗИЯ

върху
дисертационен труд на
Д-р Диляна Стефанова Петрова

Медицински Университет - Плевен
Факултет „Медицина“
Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“

на тема:

”Колоректален карцином - клиничко-морфологични, лабораторни и образни
корелации с прогностична стойност при различна локализация”

за получаване на образователната и научна степен
„Доктор”

Рецензент:

Проф. д-р Владимир Андонов, дм.

Медицински Университет - Пловдив
Ръководител Втора Катедра по вътрешни болести
УМБАЛ “Каспела” Пловдив
Началник Клиника по гастроентерология

I. Значимост и актуалност на разработвания проблем.

Значимостта на разработвания от д-р Диляна Петрова проблем се определя от това, че колоректалния карцином е сериозен социален проблем поради високата му честота в световен мащаб както и високата му смъртност. Епидемиологичните данни показват за един много сериозен здравословен проблем за обществото. Предвижда се в следващите 10г. честотата на пациентите с колоректален карцином да се удвои. Може би най-важната превенция на това заболяване е осъществяването на скрининг при хора с определен риск. Много държави отдавна са въвели такива скринингови програми и при тях се отчита значителен ефект. В България на този етап няма въведена такава програма и се опитват отделни инициативи по отношение на скрининга.

От тази гледна точка този проблем е особено актуален и изследването на въпросите относно ранния скрининг и диагностиката на рисковите групи пациенти по отношение на колоректалния карцином е с особено важно научно и практическо значение.

II. Техническо описание на дисертационния труд.

Дисертационният труд на д-р Диляна Петрова е написан на 196 страници. Структурното разпределение включва: Съдържание и използвани съкращения - 5 стр., Въведение - 4 стр., Литературен обзор - 61 стр., Цел и задачи - 2 стр., Материал и методи - 8 стр., Собствени проучвания - 59 стр., Обсъждане - 22

стр., Заключение - 2 стр., Изводи - 2 стр., Приноси - 2 стр., Приложения - 6 стр. Библиография - 25 страници.

Пропорциите между отделните раздели са спазени. Използван е литературен български език с правилна употреба на медицинската терминология. Дисертационният труд е онагледен с 25 таблици и 51 фигури.

III. Разбор-преценка на дисертационния труд.

1. Литературен обзор.

Представлява около 31% от дисертационния труд. Съставен е от 5 раздела.

Първият раздел е посветен на социалната значимост на колоректалния карцином /КРК/. Последователно са разгледани актуалната заболяемост, смъртността и прогнозата на това заболяване. Подробно и компетентно са описани рисковите фактори за КРК. Представени са двете основно използвани стратегии за скрининг при КРК - скрининг, базиран на предварително определяне на рисковите фактори и популационен скрининг. След това са показани данните за КРК в България - честота и разпространение, смъртност и преживяемост. Посочени са основните причини за негативната статистика в България - липсата на скрининг и съответно късна диагностика.

Вторият раздел разглежда локализацията на КРК - топография, молекулярна биология и генетична перспектива. След това са описани стадите при КРК според ТНМ системата. В този раздел са представени алармиращите симптоми при КРК - ректорагия, ниско серумно желязо, промяна в ритъма на дефекация, упорита коремна болка и немотивирано отслабване.

Третият раздел е посветен на използваните образни диагностични методи с представяне на различните варианти, които се прилагат според локализацията на КРК.

Четвъртият раздел разглежда подробно биомаркерите при КРК и възпалителните чревни заболявания - калпротектин, лактоферин, миелопероксидаза, М2-пируват киназа, човешки бета-дефензин-2, матриксметало-протеинази, карцино-ембрионалния антиген и микро РНКи.

По интересен начин последният пети раздел систематизира представените данни в шест ключови извода, обуславящи извършените собствени проучвания.

В заключение като достойнство на дисертационния труд може да се посочи, че при разработването на литературния обзор личи личното мнение на автора и критично отношение към разглежданите проблеми, както и че той съдържа необходимите аргументи за избора на целта и задачите на дисертационния труд.

2. Цел и задачи.

Целта е представена ясно и точно - „Да се проучат клиничко-лабораторни, морфологични и образни характеристики на колоректален карцином и установят корелации с прогностична стойност при различни локализации”.

За изпълнението на тази цел д-р Диляна Петрова си поставя шест задачи, като последната задача е изработване на диагностичен алгоритъм за скрининг на пациенти с колоректален карцином.

Това се подкрепя и от логическото съответствие между литературния обзор, целта и задачите на работата.

3. Материал и методи.

Проучването обхваща общо 90 пациента в три групи. Първа група /таргетна група/ - пациенти с колоректален карцином с различни локализации, втора група - пациенти с болест на Крон и улцерозен колит и трета група - пациенти със синдром на раздразненото черво (colon irritabile). Пациентите от втора и трета група са използвани като контролни групи на пациентите от първа група.

Периодът на проучването е 3-годишен - 2018-2020г. То е ретро-проспективно, като ретроспективната част обхваща период от две години - 2018-2019г., а проспективната една година - 2020г. Проучването е моноцентрично и в него са включени пациенти на възраст над 18г., хоспитализирани планово или по спешност в Клиниките по „Гастроентерология“, „Хематология“, „Онкохирургия“ и „Първа хирургична клиника“ на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ - Плевен на които е извършена долна ендоскопия в „Гастро-диагностично отделение“ към Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ - Плевен.

Описани са подробно включващите и изключващите критерии. Представени са използваните методи за изследване на пациентите - анамнеза и физикален преглед; въпросник, създаден според класификацията на Rasmussen, съдържащ неспецифични и специфични тревожни симптоми; стандартни лабораторни изследвания; инструментални, хистологични и образни изследвания и изследване на фекален калпротектин и фекална М2-пируваткиназа.

Статистическият анализ е направен с богата гама от параметрични и непараметрични методи, добре подбрани и информативни за оценка разнообразието на получените резултати.

4. Собствени резултати.

Представяват около 26% от дисертационния труд. Разделени са в няколко раздела, съответно на поставените задачи.

В първият раздел по интересен начин е представена една обща група от 3795 пациенти, преминали през „Гастродиагностично отделение“ към Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ - Плевен за диагностична фиброколоноскопия за периода 2018-2020г. При 206 от тях е доказан колоректален карцином и те представляват 5.4% от всички ендоскопирани пациенти. Представени са техните демографски, топографски, клинични, лабораторни, образни и хистологични характеристики. Средната възраст на пациентите с КРК е 67 ± 5.7 г. Мъжете с КРК са 118 (57.3%), а жените - 88 (42.7%). Топографското разпределение е следното - карцином на цекум - 22 пациенти (10.6%); на колон асценденс - 33 (16.0%); на флексура хепатика - 12 (5.8%); на колон транзверзум - 16 (7.8%); на флексура лиеналис - 18 (8.7%); на колон десценденс - 17 (8.2%); на колон сигмоидеум - 84 (40.8%); на ректум - 4 (1.9%). Представени са лабораторните данни за левкоцитоза, анемия и завишени стойности на CRP. Тези лабораторни показатели проявяват своята най-висока стойност в групата на пациенти с КРК в ляв колон,

със статистическа значимост ($p < 0.01$). При тази локализация, най често засегнат е колон сигмоидеум ($p < 0.01$). От общо извършени 206 абдоминални ехографии, при 41 от тях (19.9%) са визуализирани метастатични лезии в черен дроб. От тези 206 случая с доказана неоплазия на долен интестинален тракт, 203 (99%) са с колоректален аденокарцином. Според диференциацията му са получени следните резултати - при 87 пациенти е доказан вискодиференциран аденокарцином - 42.2%, при 66 - умерено диференциран (32.0%), при 50 - нискодиференциран (24.3%). При трима пациенти е доказан невроендокринен злокачествен тумор (1.5%).

Вторият раздел разглежда демографските, топографските и клиничните характеристики на таргетната група пациенти с колоректален карцином и двете контролни групи. При пациентите от таргетната група с колоректален карцином възрастта е от 48 до 89 години (средно 70.57 ± 10.11 години; медианна възраст 71 години). Преобладават мъжете - 17; /56.67%/; жените са 13 /43.33%/ ($p < 0.05$). При пациентите с болест на Крон и улцерозен колит възрастта е от 33 до 89 години / 61.3 ± 16.35 г./; медианна възраст 63г. Преобладават мъжете - 21; /70.00%/; жените са 9 - 30.00% ($p < 0.025$). При пациентите с colon irritable възрастта е от 35 до 80г. (средно 58.2 ± 13.61 г.; медианна възраст 61г. Преобладават мъжете - 17 /56.67%/, а жените са 13 - /43.33%/ ($p > 0.05$). Относно стадия на КРК най-голям е относителният дял на пациентите във втори стадий на заболяването - 19 /63.33%/ ($p < 0.05$). Десет болни са в първи стадий, една болна - в трети стадий на КРК.

Третият раздел представя изследваните лабораторни показатели - хемоглобин, левкоцити, С-реактивен протеин, фекален калпротектин и фекална М2-пируваткиназа в трите групи. Всички пациенти в таргетната група са с хемоглобин под долната референтна граница, повишен С-реактивен протеин и фекална М2-пируваткиназа и стойности на фекалния калпротектин над нормата. Във втората група - пациенти с болест на Крон и язвен колит, пет са с ниски стойности на хемоглобина, пет със завишени стойности на фекалния калпротектин и 21 със завишени стойности на фекалната М2-пируваткиназа. В третата група - пациенти с колон иритабиле единствено са установени шест пациента със завишени стойности на фекалната М2-пируваткиназа.

Четвъртият раздел представя резултатите от сравнителното проучване на изследваните лабораторни показатели между пациентите с колоректален карцином и тези с пациентите от двете контролни групи. Всички биомаркери показват статистически по-високо значими нива на различия между трите групи - фекален калпротектин: първа група - 589.8, втора група - 166.9, трета група 25.4; фекална М2-пируваткиназа - първа група - 52.3, втора група - 6.0, трета група - 3.0. CRP: При С-реактивния протеин стойностите в първата група са по-високи от тези в двете контролни групи, като стойностите в контролните групи не показват статистически различия - 38.4 към 3.5 към 3.1.

В последният пети раздел се представят установените при изследването клинично-морфологични, лабораторни и образни корелации с прогностична стойност при пациенти с различна локализация на колоректален карцином. Използвани са няколко статистически метода. С цел установяване на корелации между различните биомаркери при пациенти с КРК е изготвена корелационна топлинна карта, която показва силата и посоката на линейните връзки едновременно между множество променливи. Резултатите показват, че калпротектинът, М2-пируваткиназа и С-реактивния протеин са силно положително корелирани, хемоглобинът е с отрицателна корелация, а

левкоцитите са с умерена положителна корелация спрямо възпалителните маркери. по групи. Чрез Boxplot /боксова диаграма/ е установено, че са налице статистически значими различия между таргетната и контролните групи относно фекалния калпротектин, М2-пируваткиназата, С-реактивния протеин - по-висок в таргетната група и хемоглобина - по-нисък в таргетната група. След това са използвани още няколко статистически метода, в потвърждение на получените корелации.

5. Обсъждане

Обсъждането на резултатите е задълбочено и компетентно. В него последователно се анализират и обобщават получените резултати по отношение на клиничната характеристика на изследваните пациенти, данните от лабораторните изследвания и използваните образни методики и съответно получените резултати от използваните статистически методи за определяне на съответни корелационни зависимости между изследваните показатели. Разгледани са прогностични критерии като възраст, пол, локализация, симптоми, хистологична находка и изследваните биомаркери. Идеята е да се комбинират локални фекални маркери със системни кръвни индикатори. Чрез този панел от изследвания се очертават три биологични профила - злокачествен, възпалителен и функционален профили.

Обсъждането на резултатите завършва с предложен алгоритъм за ранен скрининг на КРК. Това е една от най-силните страни на дисертационния труд - алгоритъм за ранен скрининг за КРК, подходящ за откриване на пациенти със среден/повишен риск от КРК, подходящ за първичната медицинска помощ. По много достъпен начин са представени необходимите стъпки за поведение при тези пациенти.

6. Изводи.

Дисертацията завършва с формулирането на шест извода. Всеки един от тях е формулиран правилно и съдържа адекватна информация. Тези изводи напълно точно и обобщено отразяват получените данни и съответстват на поставените цел и задачи. Считаю, че шестия извод е доста пространствен и би могъл да се съкрати.

7. Библиография.

Библиографията на дисертационния труд съдържа 296 заглавия. От тях 22 са на кирилица и 274 на латиница. Значителна част от цитиранията са от последните 10 години. Всички цитирани автори имат непосредствено отношение към проучвания проблем. Те са цитирани коректно там, където е необходимо, съобразно целта и задачите на дисертацията.

IV. Научна стойност на дисертацията.

Дисертационният труд на д-р Дияна Петрова представлява ретро- и проспективно проучване, посветено на пациентите с КРК, възпалителни чревни заболявания и колон иритабиле. Приложен е широк панел от изследвания,

които подкрепят направените заключения. С особено научно-практическо значение за страната е създадения алгоритъм за ранен скрининг на КРК.

Приемам напълно приносите на дисертацията, които могат да се обособят както следва: шест приноса с оригинален характер, с особено важно значение на последния шести принос - предложен е алгоритъм за ранен скрининг за колоректален карцином (удобен за клиничната практика), целящ подобряване на прогнозата на заболяването и пет приноса с потвърдителен и научно-приложен характер.

V. Публикации:

Във връзка с дисертационния труд д-р Диляна Петрова е публикувала общо три научни публикации, една от които реферирана, като във всички от тях е първи автор. Тя има и осем участия в български научни конференции. Има и едно участие в научно-изследователски проект на тема: „Колоректален карцином - клиноморфологични, лабораторни и образни корелации с прогностична стойност при различна локализация“. Това е напълно достатъчно спрямо изискванията.

Обобщено разборът-преценка на дисертацията показва, че тя е дългогодишен труд на изграден гастроентеролог със задълбочено клинично мислене, който притежава способност умело да реализира идеите си и отлично да свързва собствените си резултати с многото разнообразни и често противоположни данни в литературата.

Заключение:

Представеният труд е плод на многогодишни проучвания на д-р Диляна Петрова. Той съдържа оригинални и научно-приложни приноси за ранния скрининг при КРК. За целта е използван голям набор от различни по характер и специфичност методики. По значимост, актуалност и оригиналност трудът притежава всички качества на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ и отговаря на условията за това, описани в Законът за развитие на академичния състав и „Правилник за развитие на академичния състав“ в Медицински Университет - Плевен.

Всички тези достойнства на дисертационния труд ми дават право убедено да дам положителна рецензия на д-р Диляна Петрова за получаване на образователната и научна степен „Доктор“ и да призова членовете на уважаемото научно жури също да дадат своята положителна оценка.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

06 октомври 2026г.

Рецензент:

/Проф. д-р В. Андонов, дм./

TO THE CHAIRPERSON OF THE SCIENTIFIC JURY,
APPOINTED BY ORDER OF THE RECTOR OF
MEDICAL UNIVERSITY - PLEVEN
No. R-2872/15 September 2026

Enclosed: Review of the dissertation submitted in the procedure for the award of the educational and scientific degree of "Doctor" in the professional field of Medicine, doctoral programme in Gastroenterology, announced to meet the needs of the Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Haematology and Gastroenterology, Medical University - Pleven, with regard to the candidate Dr. Dilyana Stefanova Petrova.

Reviewer: Prof. Vladimir Nikolov Andonov, MD, PhD

Address and contact details:

Postal address: 2 Alen Mak Street, Plovdiv, Bulgaria

Email: vladkoandonov@abv.bg

Tel.: 0886 846 871

REVIEW

of the dissertation submitted by
Dr. Dilyana Stefanova Petrova

Medical University - Pleven
Faculty of Medicine
Department of Nephrology, Haematology and Gastroenterology

entitled:

“Colorectal Carcinoma - Clinico-morphological, Laboratory and Imaging Correlations
with Prognostic Value According to Tumour Location”

for the award of the educational and scientific degree of
“Doctor”

Reviewer:
Prof. Vladimir Andonov, MD, PhD

Medical University - Plovdiv
Head of the Second Department of Internal Medicine
Kaspela University Hospital, Plovdiv
Head of the Department of Gastroenterology

I. Significance and Relevance of the Research Problem

The significance of the research problem addressed by Dr. Dilyana Petrova stems from the fact that colorectal carcinoma represents a major public health concern owing to its high incidence worldwide and its considerable mortality. Epidemiological data indicate that it poses a substantial health burden on society. The number of patients with colorectal carcinoma is projected to double over the next ten years. Perhaps the most important preventive measure against this disease is screening among individuals at defined levels of risk. Many countries have implemented such screening programmes for a considerable period and have reported substantial benefits. At present, Bulgaria has no established national screening programme, although individual screening initiatives are being undertaken.

From this perspective, the research problem is particularly relevant. Investigating issues related to early screening and the identification of patient groups at risk of colorectal carcinoma is of considerable scientific and practical importance.

II. Technical Description of the Dissertation

Dr. Dilyana Petrova's dissertation comprises 196 pages. Its structure is as follows: Table of Contents and Abbreviations - 5 pages; Introduction - 4 pages; Literature Review - 61 pages; Aim and Objectives - 2 pages; Materials and Methods -

8 pages; Original Research - 59 pages; Discussion - 22 pages; Conclusion - 2 pages; Contributions - 2 pages; Appendices - 6 pages; Bibliography - 25 pages.

The proportions of the individual sections are appropriate. The dissertation is written in grammatically correct Bulgarian, with proper use of medical terminology. It is illustrated with 25 tables and 51 figures.

III. Critical Analysis and Evaluation of the Dissertation

1. Literature Review

The literature review accounts for approximately 31% of the dissertation and consists of five sections.

The first section addresses the public health significance of colorectal carcinoma (CRC). The current incidence, mortality and prognosis of the disease are examined systematically. The risk factors for CRC are described in detail and with a high degree of competence. The two main screening strategies used for CRC are presented: screening based on prior risk assessment and population-based screening. Data on CRC in Bulgaria are then reviewed, including incidence, prevalence, mortality and survival. The principal reasons for the unfavourable national statistics are identified as the lack of screening and the resulting late diagnosis.

The second section examines the anatomical distribution of CRC, its molecular biology and the genetic perspective. The stages of CRC are then described according to the TNM classification. This section also presents the alarm symptoms associated with CRC, including rectal bleeding, low serum iron levels, changes in bowel habits, persistent abdominal pain and unexplained weight loss.

The third section is devoted to the imaging modalities used in diagnosis and presents the different options employed according to the location of CRC.

The fourth section provides a detailed review of biomarkers associated with CRC and inflammatory bowel diseases, including calprotectin, lactoferrin, myeloperoxidase, M2-pyruvate kinase, human beta-defensin-2, matrix metalloproteinases, carcinoembryonic antigen and microRNAs.

The final, fifth section provides an interesting synthesis of the data presented, organised into six key conclusions that underpin the original research conducted.

In conclusion, one of the strengths of the dissertation is that the literature review reflects the author's own perspective and critical assessment of the issues discussed. It also provides the necessary rationale for the selection of the dissertation's aim and objectives.

2. Aim and Objectives

The aim is clearly and precisely formulated: "To investigate the clinical, laboratory, morphological and imaging characteristics of colorectal carcinoma and to establish correlations with prognostic value across different tumour locations."

To achieve this aim, Dr. Dilyana Petrova has formulated six objectives, the final one being the development of a diagnostic algorithm for screening patients for colorectal carcinoma.

The logical consistency between the literature review, the stated aim and the research objectives further supports the soundness of the research design.

3. Materials and Methods

The study includes a total of 90 patients divided into three groups. The first group (target group) comprises patients with colorectal carcinoma at different anatomical locations; the second group comprises patients with Crohn's disease and ulcerative colitis; and the third group comprises patients with irritable bowel syndrome (colon irritable). The patients in the second and third groups served as controls for those in the first group.

The study covers a three-year period, from 2018 to 2020. It has a retrospective-prospective design, with the retrospective component covering two years (2018-2019) and the prospective component covering one year (2020). The study is monocentric and includes patients over 18 years of age who were admitted electively or as emergencies to the Departments of Gastroenterology, Haematology, Oncological Surgery and First Surgery at Dr. Georgi Stranski University Hospital, Pleven, and who underwent lower gastrointestinal endoscopy in the Gastro-Diagnostic Unit of the Department of Gastroenterology at the same hospital.

The inclusion and exclusion criteria are described in detail. The methods used to assess the patients are presented, including medical history and physical examination; a questionnaire developed in accordance with the Rasmussen classification and comprising nonspecific and specific alarm symptoms; routine laboratory tests; instrumental, histological and imaging investigations; and the assessment of faecal calprotectin and faecal M2-pyruvate kinase.

The statistical analysis employs a broad range of parametric and non-parametric methods, appropriately selected and informative for evaluating the diversity of the results obtained.

4. Original Research Findings

The original research findings account for approximately 26% of the dissertation. They are divided into several sections corresponding to the stated research objectives.

The first section presents, in an informative manner, a general cohort of 3,795 patients who underwent diagnostic fibrocolonoscopy at the Gastro-Diagnostic Unit of the Department of Gastroenterology at Dr. Georgi Stranski University Hospital, Pleven, during the period 2018-2020. Colorectal carcinoma was confirmed in 206 of

these patients, representing 5.4% of all patients who underwent endoscopy. Their demographic, topographical, clinical, laboratory, imaging and histological characteristics are presented.

The mean age of the patients with CRC was 67 ± 5.7 years. There were 118 men (57.3%) and 88 women (42.7%). The anatomical distribution was as follows: caecal carcinoma - 22 patients (10.6%); ascending colon - 33 (16.0%); hepatic flexure - 12 (5.8%); transverse colon - 16 (7.8%); splenic flexure - 18 (8.7%); descending colon - 17 (8.2%); sigmoid colon - 84 (40.8%); and rectum - 4 (1.9%).

Laboratory findings of leukocytosis, anaemia and elevated C-reactive protein (CRP) levels are presented. These laboratory parameters reached their highest values in the group of patients with left-sided colonic CRC, with statistical significance ($p < 0.01$). Within this anatomical location, the sigmoid colon was the most frequently affected site ($p < 0.01$).

Of the 206 abdominal ultrasound examinations performed, metastatic liver lesions were visualised in 41 cases (19.9%). Of the 206 cases with confirmed neoplasia of the lower intestinal tract, 203 (99%) were diagnosed with colorectal adenocarcinoma. The distribution according to the degree of differentiation was as follows: well-differentiated adenocarcinoma in 87 patients (42.2%), moderately differentiated adenocarcinoma in 66 (32.0%), and poorly differentiated adenocarcinoma in 50 (24.3%). A malignant neuroendocrine tumour was confirmed in three patients (1.5%).

The second section examines the demographic, topographical and clinical characteristics of the target group of patients with colorectal carcinoma and the two control groups. In the target group, patients with CRC ranged in age from 48 to 89 years, with a mean age of 70.57 ± 10.11 years and a median age of 71 years. Men predominated, accounting for 17 patients (56.67%), while women accounted for 13 (43.33%) ($p < 0.05$).

Among patients with Crohn's disease and ulcerative colitis, ages ranged from 33 to 89 years, with a mean age of 61.3 ± 16.35 years and a median age of 63 years. Men predominated, accounting for 21 patients (70.00%), while women accounted for 9 (30.00%) ($p < 0.025$).

In the group of patients with colon irritable, ages ranged from 35 to 80 years, with a mean age of 58.2 ± 13.61 years and a median age of 61 years. There were 17 men (56.67%) and 13 women (43.33%) ($p > 0.05$).

Regarding CRC stage, the largest proportion of patients were diagnosed at stage II, accounting for 19 patients (63.33%) ($p < 0.05$). Ten patients were at stage I, while one female patient was at stage III.

The third section presents the laboratory parameters investigated in the three groups: haemoglobin, leukocyte count, C-reactive protein, faecal calprotectin and faecal M2-pyruvate kinase. All patients in the target group had haemoglobin levels below the lower reference limit, elevated CRP and faecal M2-pyruvate kinase levels, and faecal calprotectin levels above the normal range. In the second group,

comprising patients with Crohn's disease and ulcerative colitis, five patients had low haemoglobin levels, five had elevated faecal calprotectin levels, and 21 had elevated faecal M2-pyruvate kinase levels. In the third group, comprising patients with irritable bowel syndrome, elevated faecal M2-pyruvate kinase levels were identified in only six patients.

The fourth section presents the results of the comparative analysis of the laboratory parameters between patients with colorectal carcinoma and those in the two control groups. All biomarkers demonstrated statistically significant differences across the three groups. Faecal calprotectin levels were 589.8 in the first group, 166.9 in the second group and 25.4 in the third group. Faecal M2-pyruvate kinase levels were 52.3, 6.0 and 3.0, respectively. Regarding CRP, the values in the first group were higher than those in either control group, whereas no statistically significant difference was observed between the two control groups. The respective values were 38.4, 3.5 and 3.1.

The fifth and final section presents the clinical, morphological, laboratory and imaging correlations with prognostic value identified in patients with colorectal carcinoma at different anatomical locations. Several statistical methods were employed. To identify correlations between the different biomarkers in patients with CRC, a correlation heatmap was generated to illustrate the strength and direction of linear relationships among multiple variables simultaneously. The results showed strong positive correlations between calprotectin, M2-pyruvate kinase and C-reactive protein. Haemoglobin showed a negative correlation, whereas the leukocyte count demonstrated a moderate positive correlation with the inflammatory markers. Box plots revealed statistically significant differences between the target and control groups in faecal calprotectin, M2-pyruvate kinase and C-reactive protein levels, which were higher in the target group, and haemoglobin levels, which were lower in the target group. Several additional statistical methods were subsequently applied to corroborate the observed correlations.

5. Discussion

The discussion of the results is thorough and competent. The findings are analysed and synthesised systematically in relation to the clinical characteristics of the patients studied, the laboratory results, the imaging methods employed and the findings obtained through statistical analyses designed to establish correlations between the variables investigated.

Prognostic factors such as age, sex, tumour location, symptoms, histological findings and the biomarkers examined are discussed. The underlying concept is to combine local faecal markers with systemic blood indicators. This panel of investigations delineates three biological profiles: malignant, inflammatory and functional.

The discussion concludes with a proposed algorithm for early CRC screening. This is one of the strongest aspects of the dissertation: the proposed early screening algorithm is suitable for identifying patients at moderate or increased risk of CRC and can be applied in primary healthcare. The recommended management steps for these patients are presented in a clear and accessible manner.

6. Conclusions

The dissertation concludes with six statements. Each is appropriately formulated and contains relevant information. Together, these conclusions accurately and concisely reflect the findings and correspond to the stated aim and objectives. In my opinion, the sixth conclusion is rather lengthy and could be shortened.

7. Bibliography

The dissertation bibliography contains 296 references, of which 22 are in Cyrillic script and 274 in Latin script. A substantial proportion of the cited publications date from the last ten years. All cited authors are directly relevant to the research topic. References are appropriately cited wherever necessary and in accordance with the aim and objectives of the dissertation.

IV. Scientific Value of the Dissertation

Dr. Dilyana Petrova's dissertation presents a retrospective and prospective study focusing on patients with colorectal carcinoma, inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. A broad panel of investigations was employed to support the conclusions drawn. Of particular scientific and practical significance for Bulgaria is the development of an algorithm for early CRC screening.

I fully endorse the contributions of the dissertation, which can be classified as follows: six original contributions, the sixth being of particular importance, as it proposes an algorithm for early colorectal carcinoma screening that is suitable for clinical practice and aims to improve the prognosis of the disease; and five contributions of a confirmatory and applied scientific nature.

V. Publications

In connection with the dissertation, Dr. Dilyana Petrova has published a total of three scientific papers, one of which is indexed in an abstracting database. She is the first author of all three publications. She has also participated in eight Bulgarian scientific conferences and in one research project entitled "Colorectal Carcinoma – Clinical, Morphological, Laboratory and Imaging Correlations with Prognostic Value According to Tumour Location". This publication and research activity fully meets the relevant requirements.

Overall, the critical assessment of the dissertation demonstrates that it is the result of many years of work by an established gastroenterologist with well-developed clinical reasoning, who possesses the ability to translate ideas effectively into research and to relate her own findings skilfully to the extensive, diverse and often conflicting evidence in the literature.

Conclusion

The dissertation submitted is the outcome of many years of research conducted by Dr. Dilyana Petrova. It contains original and applied scientific

contributions to the field of early CRC screening. A broad range of methods differing in nature and specificity has been employed to achieve this aim.

In terms of significance, relevance and originality, the dissertation meets all the requirements for the award of the educational and scientific degree of "Doctor" and complies with the provisions of the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria Act and the Regulations on the Development of Academic Staff at Medical University - Pleven.

In view of all these merits, I am confident in giving a positive assessment of Dr. Dilyana Petrova's dissertation for the award of the educational and scientific degree of "Doctor", and I invite the esteemed members of the Scientific Jury to express their positive evaluation as well.

6 October 2026

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

(Prof. Vladimir Andonov, MD, PhD)