

До Председателя на НЖ
Съгласно Заповед № 2872 / 15.09.2026
на Ректора на М У - Плевен

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд

***“Колоректален карцином – клиноморфологични,
лабораторни и образни корелации с прогностична стойност
при различни локализации”***

на д-р Диляна Стефанова Петрова,
Докторант към Катедра по Нефрология, Хематология и
Гастроентерология, Факултет Медицина при М У - Плевен
за присъждане на ОНС **“доктор”**
по Професионално направление 7.1 – **Медицина**
Докторска програма **„Гастроентерология“**

Рецензент: проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н.,

Кратки биографични данни

Д-р Диляна Ст. Петрова е родена на 27.04.1988 година.
2013 - Завършва медицина в МУ – Плевен
2016 – асистент по гастроентерология, МФ при МУ - Плевен
2019 – придобива специалност – гастроентерология.
2021 – професионална квалификация „здравен мениджмънт“
2022 – докторант към Катедра Нефрология, Хематология и Гастро-
ентерология, МФ при МУ – Плевен
Владее отлично английски език – писмено и говоримо.
Член е на Българското дружество по Гастроентерология и БЛС.

Оценка на актуалността на темата

Дисертационният труд на д-р Диляна Стефанова Петрова третира сериозен и важен клиничен проблем – Колоректалният карцином (КРК). КРК е злокачествено заболяване с огромно медико-социално и икономическо значение. Неговата честота в световен мащаб нараства

постоянно и това му запазва водещо място сред най-разпространените онкологични заболявания в света - честота ~ 10% от всички онкологични заболявания и карциномно свързан леталитет 9,4%.

Превенцията, скринингът, ранното диагностициране, комплексното лечение и проследяването са основните градивни единици за оптимизиране на крайните резултати за пациентите и обществото.

Основната цел при КРК, както и при всички онкологични заболявания, е намаляване на смъртността, увеличаване на преживяемостта, намаляване на рецидивите и осигуряване качеството на живот на пациентите.

През последните години развитието на образната диагностика и минимално инвазивните методи се явяват важно допълнение към модернизирания хирургически подход в цялостния диагностично-лечебен процес. Необходима е оценка на диагностичната и терапевтична стойност на всеки метод, отчитане на съотношението ползи/рискове/резултати и качеството на живот след всяка една процедура и то при спазване на ясни показания и критерии.

Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд на д-р Дилиана Стефанова Петрова е във вид и обем отговарящ на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и Правилника на МУ-Плевен.

Отпечатан на **196** стандартни страници, структуриран правилно. Онегледен с **51** фигури, **3** приложения и **25** таблици. Библиографията обхваща **296** заглавия, от които **22** на български и **274** на латиница.

Литературният обзор е обемен, целенасочен, ясно структуриран и включва необходимата съвременна информация позволяваща обособяването на научния проблем. Дисертантът като цяло познава много добре проблема - цитирани са много водещи автори и школи, занимаващи се с проблемите на превенцията, ранното диагностициране и оптималното комплексно лечение на пациентите с колоректален карцином.

Авторът си поставя за ЦЕЛ:

„Да се проучат клинично-лабораторни, морфологични и образни характеристики на колоректален карцином и установят корелации с прогностична стойност при различни локализации.“

Общата цел е добре формулирана с оглед на цялостния дисертационен труд. За оптималното решение на основната цел са определени **6** задачи:

1. Проучване на **демографски и клинични** характеристики на пациенти с колоректален карцином с различни локализации.
2. Проучване на базисни **лабораторни показатели** при пациенти с колоректален карцином с различни локализации (ПКК – хемоглобин, левкоцити; С-реактивен протеин).
3. Проучване на фекален калпротектин и фекална М2-пируваткиназа при пациенти с колоректален карцином с различни локализации.
4. Проучване на резултати от морфологични, инструментални и образни диагностични методи при пациенти с колоректален карцином с различни локализации.
5. Да се анализират резултатите от посочените проучвания с оглед установяване на корелации с прогностична стойност при различни локализации.
6. Изработване на диагностичен алгоритъм за скрининг на пациенти с колоректален карцином, прецизиращ необходимостта от извършване на фиброколоноскопия и улесняващ ранната диагноза и прогноза.

Задачите са добре формулирани и развитието на дисертационния труд следва тяхното логично разрешаване.

Дизайнът е ретро-проспективно проучване за тригодишен период.

Резултати:

За периода 2018-2020 г. през гастродиагностичното отделение (ГДО) за диагностична фиброколоноскопия са преминали **3 795** пациенти. При **206** от тях е доказан **колоректален карцином (КРК)** и те представляват **5.4 %** от всички ендоскопирани болни.

По топографски критерий, най-честите специфични симптоми, довели пациентите до диагностична ФКС са били с локализация в левия колон, като резултатът е статистически значим в настоящото проучване ($p < 0.01$). Коликообразната болка и появата на кръв в изпражненията са водещи и статистически значими данни от анамнезата на пациентите с КРК от левите отдели на дебелото черво ($p < 0.01$), а промяната в консистенцията на изпражненията и измененията в интервалите и честотата на изхожданията са най- често съобщените при локализация на

КРК в десните отдели ($p < 0.02$). При локализациите на КРК в ректума еднакво често и в комбинация са съобщени симптоми като наличие на ректоторагия, промени в консистенцията на изпражненията, тенезми.

По отношение на изява на лабораторни данни за левкоцитоза, анемия и завишени стойности на CRP – и трите лабораторни показатели превалят и проявяват своята най-висока стойност в групата на пациенти с КРК в ляв колон, което е статистически значим резултат ($p < 0.01$). При тази локализация, най-често засегната е сигмата ($p < 0.01$). При локализация на КРК в десния колон най-честото лабораторно отклонение е анемичен синдром ($p < 0.01$), последван от завишени нива на CRP ($p < 0.02$) и в по-слаба степен изява на левкоцитоза ($p < 0.03$)

При всички пациенти с КРК е извършена абдоминална ехография, като при различните локализации на туморния процес по хода на колона са отчетени случаите с нормална ехография и такава, доказваща дисеминация на основния процес в чернодробния паренхим. От общо 206 абдоминални ехографии, при 41 от тях (19.9%) са визуализирани метастатични лезии в черен дроб.

От всички **206** случая с доказана неоплазия на долен интестинален тракт, 203 (99%) са с колоректален аденокарцином. По отношение на диференциацията - при 87 пациенти е доказан високодиференциран аденокарцином – 42.2%, при 66 – умерено диференциран (32.0%), при 50 – нискодиференциран (24.3%). При трима пациенти е доказан невро-ендокринен злокачествен тумор (1.5%).

По отношение на стадияте при различните локализации са:
I ст. (10 б.) – четири болни с локализация в сигма и шест – с ректален карцином; II ст. (19 б.) – трима с локализация в с. ascendens, трима с локализация в с. transversum, двама – в с. descendens, десет в сигма, един с карцином на ректума. В III ст. е една пациентка с рак на сигма.

Развитието на КРК е бавен, многостъпален процес, продължаващ често над десет години, което отваря широк прозорец за ранно откриване чрез неинвазивни биомаркери и образни методи.

Съвременните научни изследвания доказват, че КРК не е хомогенна нозологична единица, а се разделя на десностранен (ДКРК) и левостранен (ЛКРК) карцином въз основа на техния различен ембрионален произход, анатомично кръвоснабдяване, хистологичен и генетичен профил (MSI спрямо CIN пътища).

Разкриването на прецизните клиноморфологични, лабораторни и образни корелации, както и диференцирането на раковото възпаление от хроничните автоимунни и функционални чревни заболявания, е ключът към индивидуализирания диагностично-терапевтичен подход и подобряването на неблагоприятната прогностична рамка у нас.

Доказано е, че туморите на десен колон се отличават хистологично от тези на ляв колон по хиперекспресия на маркерите CD44s, CD 44v6, β -катенин и CD 68+. Ректалните тумори, за разлика от тези в ляв колон, се характеризират с по-нисък T-статус, респективно размер, и са с по-висока степен на експресия на е-кадхерин. При сравняване на хистологичните различия на десен колон и ректум се установява, че туморите с дясна локализация имат по-голям диаметър, по-напреднал pT статус и много по-често имат микро-сателитна нестабилност при генетичен анализ.

Авторът подхожда комплексно, изхождайки от ключови етапи в канцерогенезата и подбира биомаркери, които обхващат три различни биологични пътя на ранната колоректална онкогенеза:

- **Метаболитен превключвател (M2-PK):** M2-PK е ключов димерен гликолитичен ензим, свърхекспресиран от пролифериращи туморни клетки. Той отразява променен туморен метаболизъм (аеробна гликолиза – т.нар. „ефект на Варбург“), а не кървене. M2-PK позволява на панела да улови некървящи аденоми и тумори в ранен стадий, които стандартните фекални имунохимични тестове (FIT) често пропускат.

- **Локален възпалителен отговор (фекален калпротектин):** Калпротектинът е протеин, получен от неутрофили, показващ възпаление на чревната лигавица. Комбинирането му с M2-PK помага за диференциране на злокачествено възпаление от доброкачествени органични чревни заболявания.

- **Системна каскада (CRP, WBC и Hb):** С прогресирането на локализиран тумор, той предизвиква незабележим системен възпалителен отговор (повишаване на CRP и WBC) и микрокървене (понижаване на системния хемоглобин с течение на времето).

Чрез използване на фекален калпротектин (ФКП), M2-пируват киназа (M2-PK), C-реактивен протеин (CRP), хемоглобин (Hb) и брой на белите кръвни клетки (WBC), авторът счита, че проектът ще комбинира фекални маркери (локални) с кръвни индикатори (системни).

Настоящият дисертационен труд потвърждава, че съществуват клиноморфологични и лабораторни корелации при различна локализация на КРК по хода на дебелото черво и те трябва да се вземат предвид в оценката на стратегията на лечението на конкретния пациент, както и за прогнозата за 5-годишна преживяемост след проведено комплексно хирургично и онкологично лечение. Липсата на задължителен скрининг оставя много пациенти с начален стадий на КРК неоткрити. Това предразполага към бавно развитие и напредване на стадия на заболяването, докато се изяви вече с някои от своите усложнения. Това показва необходимост от национална стратегия по отношение на задължителен скрининг за КРК.

Изводите – общо шест на брой са добре формулирани и те отговарят на решаването на основната цел и задачите, които си е поставил докторанта.

Приносите, които дисертантът е извел в края на дисертационния труд, са с научно-приложен характер и са резултат от дейността лично на дисертанта, както и на колектива на Катедрата по Вътрешни болести при Медицинския факултет при МУ-Плевен. Много положителен е предложеният алгоритъм за ранен скрининг за колоректален карцином (удобен за клиничната практика), целящ подобряване на прогнозата на заболяването.

Авторефератът е много добре оформен и отразява напълно същността на дисертационния труд. Прави много добро впечатление отличното стилистично и дизайнерско оформление, както и качеството на отпечатване.

Д-р Диляна Стефанова Петрова има **3** пълнотекстови публикации във връзка с дисертационния труд, като първи автор. Има участия в научни конференции и симпозиуми по темата на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд е задълбочен, проблемен, очертава съвременните становища за скрининг, ранно диагностициране, показания, методи и комплексен диагностично-терапевтичен подход при пациенти с КРК. Изграден и внедрен в клиничната практика алгоритъм за ранен скрининг. Има резултати с приносен характер и публицистични прояви.

Д-р Диляна Ст. Петрова покрива напълно минималните национални изисквания съгласно ЗРАСРБ и Правилника за приложението му, както и Правилника на МУ- Плевен.

Всичко това ми дава право и основание да препоръчам на членовете на НЖ да дадат своя **положителен вот** и да присъдят образователната и научна степен “**доктор**” на д-р Диляна Ст. Петрова.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

08.10.2026 г.

Рецензент:

/проф. д-р Росен Маджов, д.м.н./

To the Chairperson of the Scientific Jury

Pursuant to Order No. 2872 / 15 September 2026
of the Rector of the Medical University of Pleven

REVIEW

of the dissertation entitled

“Colorectal Carcinoma – Clinical, Morphological, Laboratory and Imaging Correlations with Prognostic Value at Different Locations”

by Dr. Dilyana Stefanova Petrova,

PhD candidate at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Medical University of Pleven,

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

in Professional Field 7.1 – Medicine

Doctoral Programme “Gastroenterology”

Reviewer: Prof. Rossen Evgeniev Madzhov, MD, PhD, DSc

Brief Biographical Information

Dr. Dilyana St. Petrova was born on 27 April 1988.

2013 – Graduated in Medicine from the Medical University of Pleven.

2016 – Assistant Professor of Gastroenterology at the Faculty of Medicine, Medical University of Pleven.

2019 – Obtained a specialty in Gastroenterology.

2021 – Obtained a professional qualification in “Health Management”.

2022 – Enrolled as a PhD candidate at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Medical University of Pleven.

She has an excellent command of English, both written and spoken.

She is a member of the Bulgarian Society of Gastroenterology and the Bulgarian Medical Association.

Assessment of the Relevance of the Topic

The dissertation by Dr. Dilyana Stefanova Petrova addresses a serious and important clinical problem – colorectal carcinoma (CRC). CRC is a malignant disease of enormous medical, social and economic significance. Its incidence worldwide continues to increase, maintaining its leading position among the most common oncological diseases globally, accounting for approximately 10% of all oncological diseases and a cancer-related mortality rate of 9.4%.

Prevention, screening, early diagnosis, comprehensive treatment and follow-up are the fundamental building blocks for optimising outcomes for patients and society.

The primary objective in CRC, as in all oncological diseases, is to reduce mortality, increase survival, reduce recurrence rates and ensure patients' quality of life.

In recent years, advances in diagnostic imaging and minimally invasive methods have become an important complement to modernised surgical approaches within the overall diagnostic and therapeutic process. It is necessary to assess the diagnostic and therapeutic value of each method, taking into account the balance between benefits, risks and outcomes, as well as quality of life following each procedure, while adhering to clear indications and criteria.

Structure of the Dissertation

The submitted dissertation by Dr. Dilyana Stefanova Petrova is presented in a format and volume that meet the requirements of the

Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria (ZRASRB), its implementing regulations and the regulations of the Medical University of Pleven.

It comprises 196 standard pages and is properly structured. It is illustrated with 51 figures, 3 appendices and 25 tables. The bibliography includes 296 references, of which 22 are in Bulgarian and 274 are in Latin-script languages.

The literature review is extensive, focused and clearly structured. It includes the necessary up-to-date information to define the scientific problem. Overall, the doctoral candidate demonstrates a very good understanding of the subject, citing numerous leading authors and research groups working on the prevention, early diagnosis and optimal comprehensive treatment of patients with colorectal carcinoma.

The author has formulated the following **AIM**:

"To investigate the clinical, laboratory, morphological and imaging characteristics of colorectal carcinoma and to establish correlations with prognostic value at different locations."

The overall aim is well formulated in view of the dissertation as a whole. To achieve the main aim optimally, six objectives have been defined:

1. To investigate the demographic and clinical characteristics of patients with colorectal carcinoma at different locations.
2. To investigate baseline laboratory parameters in patients with colorectal carcinoma at different locations (complete blood count – haemoglobin and leukocytes; C-reactive protein).
3. To investigate faecal calprotectin and faecal M2-pyruvate kinase in patients with colorectal carcinoma at different locations.
4. To investigate the results of morphological, instrumental and imaging diagnostic methods in patients with colorectal carcinoma at different locations.

5. To analyse the results of the aforementioned investigations in order to establish correlations with prognostic value at different locations.
6. To develop a diagnostic algorithm for screening patients for colorectal carcinoma, refining the need for colonoscopy and facilitating early diagnosis and prognosis.

The objectives are well formulated, and the development of the dissertation follows their logical resolution.

The study design is a retrospective-prospective study conducted over a three-year period.

Results

During the period 2018–2020, a total of 3,795 patients underwent diagnostic colonoscopy at the Gastrointestinal Diagnostic Unit (GDU). Colorectal carcinoma (CRC) was confirmed in 206 of them, representing 5.4% of all patients who underwent endoscopy.

According to the topographic criterion, the most common specific symptoms that led patients to undergo diagnostic colonoscopy were associated with lesions located in the left colon, with the result being statistically significant in the present study ($p < 0.01$). Colicky abdominal pain and the presence of blood in the stool were predominant and statistically significant historical findings in patients with CRC of the left colon ($p < 0.01$), whereas changes in stool consistency and alterations in the intervals and frequency of bowel movements were most frequently reported in patients with CRC of the right colon ($p < 0.02$). In rectal CRC, symptoms such as rectal bleeding, changes in stool consistency and tenesmus were reported with equal frequency and in combination.

Regarding laboratory findings of leukocytosis, anaemia and elevated CRP levels, all three parameters were predominant and reached their highest values in the group of patients with CRC of the left colon, representing a statistically significant result ($p < 0.01$). At this location, the sigmoid colon was the most frequently affected site ($p < 0.01$). In CRC of the right colon, the most common laboratory abnormality was

anaemic syndrome ($p < 0.01$), followed by elevated CRP levels ($p < 0.02$) and, to a lesser extent, leukocytosis ($p < 0.03$).

Abdominal ultrasonography was performed in all patients with CRC. For the different locations of the tumour process along the colon, cases with normal ultrasonographic findings and cases demonstrating dissemination of the primary process to the hepatic parenchyma were recorded. Of the 206 abdominal ultrasound examinations, metastatic liver lesions were visualised in 41 cases (19.9%).

Of all 206 cases with confirmed neoplasia of the lower intestinal tract, 203 (99%) were colorectal adenocarcinomas. Regarding differentiation, 87 patients were diagnosed with well-differentiated adenocarcinoma (42.2%), 66 with moderately differentiated adenocarcinoma (32.0%) and 50 with poorly differentiated adenocarcinoma (24.3%). In three patients, a malignant neuroendocrine tumour was diagnosed (1.5%).

The stages at the different locations were as follows:

Stage I (10 patients) – four patients with sigmoid colon localisation and six with rectal carcinoma.

Stage II (19 patients) – three patients with localisation in the ascending colon (*c. ascendens*), three in the transverse colon (*c. transversum*), two in the descending colon (*c. descendens*), ten in the sigmoid colon and one with rectal carcinoma.

Stage III – one female patient with sigmoid colon cancer.

The development of CRC is a slow, multistep process that often continues for more than ten years, providing a broad window of opportunity for early detection through non-invasive biomarkers and imaging methods.

Contemporary scientific research demonstrates that CRC is not a homogeneous disease entity but is divided into right-sided colorectal carcinoma (RCC) and left-sided colorectal carcinoma (LCC), based on their different embryological origins, anatomical blood supply, histological profiles and genetic profiles (MSI versus CIN pathways).

Identifying precise clinical, morphological, laboratory and imaging correlations, as well as differentiating cancer-related inflammation from chronic autoimmune and functional intestinal diseases, is the key to an individualised diagnostic and therapeutic approach and to improving the unfavourable prognostic outlook in our country.

It has been demonstrated that right-sided colon tumours differ histologically from left-sided colon tumours through the overexpression of the markers CD44s, CD44v6, β -catenin and CD68+. Rectal tumours, in contrast to those in the left colon, are characterised by a lower T stage and, correspondingly, smaller size, and demonstrate a higher level of E-cadherin expression. A comparison of the histological differences between right-sided colon tumours and rectal tumours shows that right-sided tumours have a larger diameter, a more advanced pT stage and a much higher frequency of microsatellite instability on genetic analysis.

The author adopts a comprehensive approach, drawing on key stages of carcinogenesis and selecting biomarkers that encompass three different biological pathways of early colorectal oncogenesis:

- **Metabolic switch (M2-PK):** M2-PK is a key dimeric glycolytic enzyme that is overexpressed by proliferating tumour cells. It reflects altered tumour metabolism (aerobic glycolysis, the so-called "Warburg effect") rather than bleeding. M2-PK enables the panel to detect non-bleeding adenomas and early-stage tumours that standard faecal immunochemical tests (FIT) often miss.
- **Local inflammatory response (faecal calprotectin):** Calprotectin is a protein derived from neutrophils that indicates inflammation of the intestinal mucosa. Combining it with M2-PK helps differentiate malignant inflammation from benign organic intestinal diseases.
- **Systemic cascade (CRP, WBC and Hb):** As a localised tumour progresses, it induces a subtle systemic inflammatory response (an increase in CRP and WBC) and microbleeding (a gradual decrease in systemic haemoglobin levels over time).

By using faecal calprotectin (FC), M2-pyruvate kinase (M2-PK), C-reactive protein (CRP), haemoglobin (Hb) and white blood cell count (WBC), the author considers that the project will combine faecal markers (local) with blood indicators (systemic).

The present dissertation confirms that clinical, morphological and laboratory correlations exist in CRC at different locations along the colon and that these should be taken into account when assessing the treatment strategy for an individual patient, as well as the prognosis for five-year survival following comprehensive surgical and oncological treatment. The absence of mandatory screening leaves many patients with early-stage CRC undetected. This allows the disease to develop slowly and progress to a more advanced stage before manifesting through some of its complications. This demonstrates the need for a national strategy concerning mandatory CRC screening.

The conclusions, six in total, are well formulated and correspond to the achievement of the main aim and the objectives set by the doctoral candidate.

The contributions identified by the doctoral candidate at the end of the dissertation are of a scientific and applied nature and result from the candidate's own work, as well as that of the team at the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Pleven. The proposed algorithm for early colorectal carcinoma screening, which is convenient for clinical practice and aims to improve the prognosis of the disease, is particularly commendable.

The abstract is very well prepared and fully reflects the substance of the dissertation. The excellent stylistic and design presentation, as well as the quality of printing, make a very positive impression.

Dr. Dilyana Stefanova Petrova has three full-text publications related to the dissertation, in which she is the first author. She has also participated in scientific conferences and symposia related to the dissertation topic.

CONCLUSION

The submitted dissertation is a thorough and in-depth study that outlines contemporary views on screening, early diagnosis, indications, methods and the comprehensive diagnostic and therapeutic approach to patients with CRC. An algorithm for early screening has been developed and implemented in clinical practice. The work contains results of contributory scientific value and has been disseminated through scientific publications and presentations.

Dr. Dilyana St. Petrova fully meets the minimum national requirements pursuant to the Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria (ZRASRB) and its implementing regulations, as well as the regulations of the Medical University of Pleven.

All of the above gives me the right and grounds to recommend that the members of the Scientific Jury cast their positive vote and award the educational and scientific degree of “**Doctor**” (**PhD**) to Dr. Dilyana St. Petrova.

8 October 2026

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

/Prof. Rosen Madzhov, MD, PhD, DSc/