

До председателя на научното жури
обявено със заповед №4789/16.12.25 г.
на Ректора на МУ- Плевен

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Владислав Росенов Дунев д.м.,
Ръководител Катедра “Урология“ на МУ- Плевен

избран за член на Научното жури (Протокол № 8/15.12.2025г.) въз основа на решение на Академичния съвет на МУ - Плевен и съгласно заповед №4789/16.12.2025г. на Ректора на Медицинския университет - Плевен. На първо неприсъствено заседание на научното жури състояло се на 17.12.2025 съм определен да изготвя рецензия на дисертационен труд и автореферат на тема: „Мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур- морфологични и имунохистохимични характеристики с фокус върху прогностични и предиктивни биомаркери“ на д-р Елица Петрова Краевска, УМБАЛ “Св.Марина” - Плевен, Катедра „Патологоанатомия“, Факултет „Медицина“, МУ-Плевен за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1 Медицина, докторска програма: „Патологоанатомия и цитопатология“.

Научен ръководител проф. д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н.
Разгледах предоставените ми материали - не установих плагиатство. Нямам конфликт на интереси с автора.

Карциномът на пикочния мехур е едно от най-разпространените онкологични заболявания в световен мащаб, като през 2025 г. се наблюдава тенденция на леко повишаване на новите случаи. Нарежда се на 9-о място по честота сред всички онкологични заболявания. Здравните разходи, свързани с карцинома на пикочния мехур, представляват значителна икономическа тежест както за здравните системи, така и за пациентите. Това заболяване изисква комплексен подход към диагностика, лечение и последващо наблюдение, което води до натрупване на значителни финансови разходи. Представеното научно проучване касае хистологичните субтипове и тяхните молекулярни варианти при мускулоинвазивния карцином на пикочния мехур в това число и експресията на HER2- и p16.

Дисертационният труд е представен на 202 стандартни страници и е онагледен с 14 таблици, 14 фигури, 17 микрофотографии и 1 приложение. Литературният обзор включва 221 заглавия, от които 1 на кирилица и 220 на латиница, като 178 от тях са от последните 10 години. Структуриран е по следния начин:

1. Заглавни страници, речник, съдържание и въведение – 9 страници;

2. Литературен обзор – 39 страници;
3. Цел и задачи – 1 страница;
4. Материали и методи – 10 страници;
5. Резултати и дискусия – 90 страници;
6. Изводи – 3 страници;
7. Приноси – 3 страница;
8. Нови хипотези и предложения – 1 страница;
9. Декларация за оригиналност – 1 страница;
10. Използвана литература – 39 страници;
11. Публикации, участия в научни форуми, курсове и проекти, свързани с дисертационния труд - 4 страници;
12. Приложения – 1 страница;

Литературен обзор

В началото на литературния обзор е описана подробно епидемиологията на карцинома на пикочния мехур. Отбелязва се, че превенцията, скрининга и контрола на експозицията на канцерогени е от решаващо значение. Обучението на пациентите относно рисковете и необходимостта от предпазни мерки, съчетано с напредъка в молекулярната биология, може да доведе до значителни подобрения в общественото здраве. Акцентираща се на необходимостта от комбиниране на научни изследвания и практически мерки за контрол на рисковете, за да се постигне напредък в разбирането и превенцията на карцинома на пикочния мехур, особено сред уязвимите популации. Тези усилия биха допринесли за по-добри клинични резултати подобряване на качеството на живот на пациентите. Обзорът продължава с разглеждане на ролята на прогностичните и предиктивни биомаркери при карцинома на пикочния мехур. Д-р Краевска изтъква съществено им значение за оценката на клиничния ход на заболяването и определянето на подходящи терапевтични стратегии. Акцентираща се на напредъкът в молекулярната биология, като например секвениране от следващо поколение, анализ на целия геном или транскриптомен анализ, които предоставят обещаващи платформи за постигане на пълно разбиране на биологията на заболяването. Предоставен е и задълбочен литературен анализ на морфологични субтипове на карцинома на пикочния мехур. Различната хистология е задължителен елемент, който трябва да бъде докладван в процентно съотношение спрямо конвенционалния уротелен компонент. Често идентифицирането на такава хистология при иначе конвенционален уротелен карцином се свързва с агресивно поведение. Хистологичните характеристики на субтиповете играят ключова роля както в диагностиката, така и за прогностичната оценка и лечението.

Разделът продължава с подробно разглеждане на развитието на молекулярната класификация на уротелния карцином, което предоставя нови перспективи за разбирането на биологията на това заболяване и неговото клинично управление. Идентифицирането на различни молекулярни варианти, като базален, луминален и др., разкрива специфични генетични и протеинови

профили, които корелират с клиничните характеристики и терапевтичния отговор. Задълбочено са описани HER2 експресията на тумора при пациенти с карцином на пикочния мехур, неговата структура и функция като трансмембранен рецептор от семейството на епидермалните растежни фактори. Прегледани са механизмите на активиране и сигнализация, както и мутациите и амплификациите в контекста на молекулярната биология на уротелния карцином. Акцентирано е върху HER2 експресията в уротелен карцином, прогностичното и предиктивно значение.

В последната секция на литературния обзор, д-р Краевска разглежда подробно ролята на биомаркера p16, който предоставя ценна информация за диагностика, прогноза и лечение на карцинома на пикочния мехур. Един от ключовите аспекти на тумор-супресорния ген p16 е регулирането на клетъчния цикъл чрез негативна регулация на клетъчната пролиферация. p16 служи като прогностичен маркер за клиничния ход на заболяването. Неговата експресия може да предскаже риска от рецидив или прогресия при пациенти с рак на пикочния мехур.

В края на литературния обзор стандартно са синтезирани изводите от него; тази секция поставя основите за същинската част на дисертационния труд. Прави впечатление умението на д-р Краевска критично и последователно да обобщава голяма по обем научна информация.

Целта и задачите на труда са ясно дефинирани и достатъчно конкретни. Същевременно задачите са практически ориентирани – да се проучи честотата на различните хистологични субтипове мускулоинвазивен карцином на пикочния мехур; изследване на молекулярният вариант на различните хистологични субтипове и проучване на тяхната честота; да се потърси корелация между класическата (хистологична) и молекулярната класификации; да се определи HER2-експресията при различните хистологични субтипове и молекулярни варианти; и не на последно място да се проучи експресията на p16 при различни молекулярни варианти, извън групата на базалния вариант.

Материали и методи. Изследваният клиничен контингент включва 100 последователни пациенти с хистологично доказан мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур, на които е извършена радикална цистектомия (34%) или трансуретрална резекция (66%) в Клиниката по урология на УМБАЛ „Света Марина“, гр. Плевен, България, за 4-годишен период – от месец януари 2021 г. до месец декември 2024 г. В представеното проучване 86% са мъже, 14% са жени, при средна възраст 69,5 години. Описани са основните моменти при имунохистохимичният процес, използваните специфични маркери и апаратура. Имунохистохимията предоставя както качествена, така и количествена информация за експресията на целевите протеини. Детайлно са описани алгоритмите за отчитане на използваните маркери както и приложените статистически методи за анализ на данните.

Трябва да се отбележат изключителната вещина с която д-р Краевска подбира използваните методи, за да постигне решаване на дефинираните научни задачи, което показва добри не само теоритични, но и практически умения.

Следва най-важната и обширна секция „резултати и дискусия“.

Тук д-р Краевска представя подробен анализ на собствените си наблюдения и получени данни в сравнение с известното до момента от други научни изследвания. Предлага ни се стегната и подредена структура, позволяваща проследяване на всеки един аспект от проучването; по този начин се демонстрира ясната визия на дисертационния труд за поставените цели и за начина на отговаряне на зададените въпроси. Движението на всеки един показател е представено с онагледяващи снимки, подкрепени от таблици със статистическите резултати, както и е придружено с текстово обсъждане на получените стойности. Извършени са:

- анализ на честотата на различни хистологични субтипове мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур;
- анализ на основните молекулярни варианти мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур и проучване на честотата им;
- анализ на корелационни зависимости между хистологична и молекулярна класификация;
- анализ на her2 експресията при различни молекулярни варианти и хистологични субтипове;
- анализ на експресията на p16 при различни молекулярни варианти;

В „заключителна дискусия“ авторът демонстрира много високо ниво на интеграция на своя труд със световната литература по темата. Многократно съотнася резултатите, до които проучването достига, с тези на утвърдени изследователи. Стегнато и ерудирано са извлечени изводите от статистическите изчисления, отново в структуриран и последователен формат. По отношение на хистологични субтипове и тяхната честота се подкрепя тезата, че туморите с вариация в хистологията не са изключение, а по-скоро правило при мускулно-инвазивния рак на мехура – над две трети от случаите имат някаква друга отклоняваща се особеност (плоскоклетъчна, жлезиста, саркоматоидна и т.н.). Препоръчва се патологът активно да търси такива вариации, тъй като идентификацията им може да промени грейдинга и да промени терапевтичното планиране.

За молекулярната класификация, базирана на IXX-сурогатни маркери: извършеното в проучването имунохистохимично профилиране успешно стратифицира почти всички (91%) от случаите към съответния молекулярен вариант спрямо консенсусната класификация. Постигнатото разпределение (33% базални, 50% сумарно луминални, 9% базолуминални, 8% двойно-негативни) съвпада с големите референтни проучвания. Разглежда се самостоятелно базолуминален вариант като се установява, че тяхната HER2 експресия е между тази на чисто луминалните и чисто базалните, а p16 профилът им клони към луминалния.

При извършеното сравнение морфология – молекулярен вариант получената корелация между класическата хистологична диагноза и молекулярния профил е

до голяма степен очаквана, но въпреки това ценна за потвърждение. Тя показва, че морфологичният фенотип отразява подлежащия генотип/транскриптом. Д-р Краевска подчертава, че се наблюдава директен диагностичен ефект т.е. ако патологът види определен рядък субтип, то може да се предвиди някои молекулярни особености.

Проучвайки HER2 като прогностичен и предиктивен биомаркер, авторът установява високата честота на HER2 свръхекспресия при мускулно-инвазивния рак на пикочния мехур, особено в определени подгрупи. Общо 25% от всички случаи са 3+ по IХХ, което ги прави потенциални кандидати за анти-HER2 терапия, а още 22% са 2+ (гранични; част от тях вероятно биха имали генна амплификация при допълнителен анализ). С други думи, приблизително една четвърт до една трета от пациентите носят HER2 като терапевтична мишена. Д-р Краевска отчита силната асоциация на HER2 с луминално-диференциран път. Данните показват, че луминалните тумори много често експресират HER2, докато базалните практически - не. Тази взаимовръзка има и терапевтична и прогностична стойност.

Анализирани са резултатите от автора по темата за p16 статуса: експресията на p16 показва двуфазно разпределение сред инвазивния карцином на пикочния мехур, отразявайки различните механизми на нарушаване на Rb-пътя.

Луминалните папиларни тумори са p16-отрицателни, докато луминалните нестабилни и невроендокринно-подобните тумори са p16-позитивни. Базалните карциноми проявяват променлива p16 експресия. Идентифицираният базо-луминален вариант е предимно p16-негативен (приблизително 78%), което го насочва към луминалния модел на инактивиране. Д-р Краевска посочва, че p16 служи като сурогатен маркер за допълнително типизиране на луминалната категория. Дифузно p16-позитивните тумори са луминален нестабилен, а луминален папиларен е p16-негативен. Това прави p16 ценен допълнителен инструмент при имунохистохимичната класификация и също така има прогностична и терапевтична насока.

Секция „изводи“ изключително синтезирано представя заключенията на автора след провеждане на това задълбочено проучване и ги съотнася към всяка една от поставените в началото задачи на дисертационния труд. Тук отново докторантът демонстрира сериозните си познания по темата, как те са се обогатили по време на изследването, което е проведено целенасочено и детерминирано.

В края на този раздел д-р Краевска резюмира получените данни и предлага персонализиран подход, чрез използване на имунохистохимичен алгоритъм (приложение 1) за типизиране на мускулоинвазивния карцином на пикочния мехур, с което да се оптимизира терапевтичното поведение за всеки пациент.

Дисертацията продължава със секция „приноси“, които са точни, съответни на поставените задачи, постигнатите резултати и показват адекватно мястото на труда в българската и световната литература. Открити са седем оригинални научно-теоретични и научно-практически приноси.

И накрая, но не и по важност, преди библиографията, се акцентира на възникналите в хода на проучването “нови хипотези и предложения”, с което се очертават вижданията на автора за евентуалните насоки и цели на бъдещи научни изследвания. Важно е да се отбележи, че част от предложенията имат подчертано практическо приложение в клиничната практика.

Заклучение:

Д-р Елица Петрова Краевска завършва Медицински университет – Плевен през 2014 г. Придобива специалност по “Обща и клинична патология” през 2021 г. и до момента работи като лекар-специалист по “Обща и клинична патология” в УМБАЛ “Св. Марина” – Плевен. Д-р Краевска е асистент в Катедра „Патологоанатомия“, Факултет “Медицина”, българо- и англоезиково обучение, включително групи с “Проблемно базирано обучение”, както и асистент във Факултет “Обществено здраве”, специалност “Кинезитерапия”. Има редица публикации в чужди издания, които са реферирани и индексирани в Scopus и Web of Science, участвала е в 6 научноизследователски проекти. Избраната тема е естествено продължение на професионалната ѝ кариера.

Според мен представеният дисертационен труд може да се тълкува като основополагащ в българската литература по отношение на демонстрираната тясната взаимовръзка между морфология, молекулярен профил и експресия на ключови биомаркери при мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур. Представените резултати подпомагат разбирането на патогенезата на заболяването и предоставят основа за персонализирани диагностични и терапевтични стратегии.

Имайки предвид изложените качества на дисертационния труд и личните ми впечатления от професионалните, и научни способности на д-р Елица Краевска, уверено давам положителна оценка. Предлагам членовете на уважаемото Научно жури да присъдят на д-р Елица Петрова Краевска образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. “Здравеопазване и спорт” професионално направление: 7.1 “Медицина”, докторска програма: „Патологоанатомия и цитопатология“.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

09.01.2026 г.
гр.Плевен

РЕЦЕНЗЕНТ:
/Проф.д-р Дунев д.м./

To the Chairman of the Scientific Jury
announced by order No. 4789/16.12.25
of the Rector of MU-Pleven

REVIEW

by Prof. Vladislav Rosenov Dunev, MD, PhD, Head of the Department of Urology of
the Medical University of Pleven

elected as a member of the Scientific Jury (Protocol No. 8/15.12.2025) based on a decision of the Academic Council of the Medical University of Pleven and in accordance with Order No. 4789/16.12.2025 of the Rector of the Medical University of Pleven. At the first absentee meeting of the scientific jury held on 17.12.2025, I was assigned to prepare a review of a dissertation and an abstract on the topic: "Muscle-invasive bladder cancer - morphological and immunohistochemical characteristics with a focus on prognostic and predictive biomarkers." of Dr. Elitsa Petrova Kraevska, University Hospital "St. Marina" - Pleven, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Medical University of Pleven, for the award of the educational and scientific "PhD" degree in the field of higher education: 7. "Health and Sports" professional field: 7.1 "Medicine", "PhD" program: "Pathology and Cytopathology"

Scientific supervisor Prof. Savelina Lyubenova Popovska, MD, PhD,

I reviewed the materials provided to me - I did not find any plagiarism. I have no conflict of interest with the author.

Bladder cancer is one of the most common oncological diseases worldwide, with a tendency of a slight increase in new cases observed in 2025. It ranks 9th in frequency among all oncological diseases. The health costs associated with bladder cancer represent a significant economic burden for both healthcare systems and patients. This disease requires a comprehensive approach to diagnosis, treatment and follow-up, which leads to the accumulation of high financial costs. The presented scientific study concerns the histological subtypes and their molecular variants in muscle-invasive bladder cancer, including the expression of HER2 and p16.

The dissertation is presented on 202 standard pages and is illustrated with 14 tables, 14 figures, 17 photomicrographs and 1 appendix. The literature review includes 221 titles, of which 1 is in Cyrillic and 220 are in Latin, 178 of which are from the last 10 years. It is structured as follows:

1. Title pages, glossary, table of contents and introduction – 9 pages;
2. Literature review – 39 pages;
3. Aim and objectives – 1 page;
4. Materials and methods – 10 pages;
5. Results and discussion – 90 pages;
6. Conclusions – 3 pages;
7. Contributions – 3 pages;
8. New hypotheses and proposals – 1 page;
9. Declaration of originality – 1 page;
10. References – 39 pages;
11. Publications, participation in scientific forums, courses and projects related to the dissertation work - 4 pages;
12. Appendices – 1 page;

Literature review

At the beginning of the literature review, the epidemiology of bladder cancer is described in detail. It is noted that prevention, screening and control of exposure to carcinogens is of crucial importance. Educating patients about the risks and the need for precautions, combined with advances in molecular biology, can lead to significant improvements in public health. The need to combine scientific research and practical risk control measures is emphasized to achieve progress in the understanding and prevention of bladder cancer, especially among vulnerable populations. These efforts would contribute to better clinical outcomes and improve the quality of life of patients. The review continues by examining the role of prognostic and predictive biomarkers in bladder cancer. Dr. Kraevska emphasizes their essential importance for assessing the clinical course of the disease and determining appropriate therapeutic strategies. The emphasis is on advances in molecular biology, such as next-generation sequencing, whole-genome analysis or transcriptome analysis, which provide promising platforms for achieving a complete understanding of the biology of the disease. An in-depth literature review of morphological subtypes of bladder cancer is also provided. The different histology is a mandatory element and should be reported as a percentage relative to the conventional urothelial component. Often, the identification of such histology in otherwise conventional urothelial carcinoma is associated with aggressive behavior. Histological characteristics of subtypes play a key role in both diagnosis and prognostic assessment and treatment.

The section continues with a detailed review of the development of molecular classification of urothelial cancer, which provides new perspectives for understanding

the biology of this disease and its clinical management. The identification of different molecular variants, such as basal, luminal, etc., reveals specific genetic and protein profiles that correlate with clinical features and therapeutic response. Tumor HER2 expression in patients with bladder cancer, its structure and function as a transmembrane receptor of the epidermal growth factor family, are described in depth. Activation and signaling mechanisms, as well as mutations and amplifications, are reviewed in the context of the molecular biology of urothelial cancer. Emphasis is placed on HER2 expression in urothelial cancer, its prognostic and predictive significance.

In the final section of the literature review, Dr. Kraevska examines in detail the role of the biomarker p16, which provides valuable information for the diagnosis, prognosis, and treatment of bladder cancer. One of the key aspects of the tumor suppressor gene p16 is the regulation of the cell cycle through negative regulation of cell proliferation. p16 serves as a prognostic marker for the clinical course of the disease. Its expression can predict the risk of recurrence or progression in patients with bladder cancer.

At the end of the literature review, the conclusions from it are standardly synthesized; this section lays the foundation for the main part of the dissertation work. Dr. Kraevska's ability to critically and consistently summarize a large volume of scientific information is impressive.

The goal and objectives of the work are clearly defined and sufficiently specific. At the same time, the tasks are practically oriented - to study the frequency of different histological subtypes of muscle-invasive bladder carcinoma; to study the molecular variant of the different histological subtypes and study their frequency; to seek a correlation between the classical (histological) and molecular classifications; to determine HER2 expression in different histological subtypes and molecular variants; and last but not least, to study p16 expression in different molecular variants, outside the basal molecular variant group.

Materials and methods. The studied clinical cohort includes 100 consecutive patients with histologically proven muscle-invasive bladder carcinoma, who underwent radical cystectomy (34%) or transurethral resection (66%) at the Urology Clinic of St. Marina University Hospital, Pleven, Bulgaria, for 4 years - from January 2021 to December 2024. In the presented study, 86% were men, 14% were women, with a mean age of 69.5 years.

The main points of the immunohistochemical process, the specific markers used and the equipment are described. Immunohistochemistry provides both qualitative and quantitative information about the expression of target proteins. The algorithms for reporting the markers used as well as the applied statistical methods for data analysis are described in detail.

It should be noted the exceptional skill with which Dr. Kraevska selects the methods used to achieve the solution of the defined scientific tasks, which shows good not only theoretical, but also practical skills.

The most important and extensive section, "results and discussion", follows.

Here, Dr. Kraevska presents a detailed analysis of her own observations and obtained data in comparison with what is known so far from other scientific studies. We are offered a concise and orderly structure, allowing us to track each aspect of the study; in this way, the clear vision of the dissertation work for the set goals and for the way to answer the questions asked is demonstrated. The movement of each indicator is presented with illustrative photos, supported by tables with statistical results, and is accompanied by a textual discussion of the obtained values. The following were performed:

- analysis of the frequency of different histological subtypes of muscle-invasive bladder cancer;
- analysis of the main molecular variants of muscle-invasive bladder cancer and study of their frequency;
- analysis of correlations between histological and molecular classification;
- analysis of HER2 expression in different molecular variants and histological subtypes;
- analysis of p16 expression in different molecular variants;

In the "final discussion", the author demonstrates a very high level of integration of his work with the world literature on the topic. He repeatedly correlates the results reached by the study with those of established researchers. The conclusions from the statistical calculations are concise and erudite, again in a structured and consistent format. Regarding histological subtypes and their frequency, it is supported that tumors with variation in histology are not the exception, but rather the rule in muscle-invasive bladder cancer – over two-thirds of cases have some other deviating feature (squamous cell, glandular, sarcomatoid, etc.). It is recommended that the pathologist actively search for such variations, as their identification may change the grading and the therapeutic planning.

For the molecular classification based on IHC surrogate markers: the immunohistochemical profiling performed in the study successfully stratified almost all (91%) of the cases to the respective molecular variant according to the consensus classification. The achieved distribution (33% basal, 50% total luminal, 9% basoluminal, 8% double-negative) coincides with the large reference studies. Basoluminal variant is examined separately, finding that their HER2 expression is between that of purely luminal and purely basal, and their p16 profile tends towards luminal.

In the comparison of morphology - molecular variant, the obtained correlation between the classical histological diagnosis and the molecular profile is largely expected, but valuable for confirmation. It shows that the morphological phenotype reflects the underlying genotype/transcriptome. Dr. Kraevska emphasizes that there is a direct diagnostic effect, i.e., if the pathologist sees a certain rare subtype, then some molecular features can be predicted.

By studying HER2 as a prognostic and predictive biomarker, the author establishes the high frequency of HER2 overexpression in muscle-invasive bladder cancer, especially in certain subgroups. A total of 25% of all cases are 3+ by IHC, making them potential candidates for anti-HER2 therapy, and another 22% are 2+ (borderline; some of them would likely have gene amplification upon further analysis). In other words, approximately one quarter to one third of patients carry HER2 as a therapeutic target.

Dr. Kraevska reports the strong association of HER2 with the luminal-differentiated pathway. The data show that luminal tumors very often express HER2, while basal tumors practically do not. This relationship has both therapeutic and prognostic value.

The author's results on the topic of p16 status are analyzed: p16 expression shows a biphasic distribution among invasive bladder carcinoma, reflecting different mechanisms of Rb pathway disruption. Luminal papillary tumors are p16-negative, while luminal unstable and neuroendocrine-like tumors are p16-positive. Basal carcinomas exhibit variable p16 expression. The identified basal-luminal variant is predominantly p16-negative (approximately 78%), which points to the luminal inactivation model. Dr. Kraevska points out that p16 serves as a surrogate marker for further typing of the luminal category. Diffuse p16-positive tumors are luminal unstable, and luminal papillary is p16-negative. This makes p16 a valuable additional tool in immunohistochemical classification and also has prognostic and therapeutic implications.

The “conclusions” section presents the author’s conclusions after conducting this in-depth study in an extremely synthesized manner and relates them to each of the tasks set at the beginning of the dissertation work. Here again, the doctoral student demonstrates his serious knowledge on the subject, how they have been enriched during the study, which was conducted purposefully and determinedly.

At the end of this section, Dr. Kraevska summarizes the data obtained and proposes a personalized approach, using an immunohistochemical algorithm (Appendix 1) for typing muscle-invasive bladder carcinoma, with which to optimize the therapeutic behavior for each patient.

The dissertation continues with a section “contributions”, which are accurate, relevant to the tasks set, the results achieved and adequately show the place of the work in the Bulgarian and world literature. Seven original scientific-theoretical and scientific-practical contributions are highlighted.

Finally, but not least, before the bibliography, the emphasis is on the “new hypotheses and proposals” that emerged during the study, which outline the author’s views on the possible directions and goals of future scientific research. It is important to note that some of the proposals have a strong practical application in clinical practice.

Conclusion:

Dr. Elitsa Petrova Kraevska graduated from the Medical University – Pleven in 2014. She obtained a specialty in “General and Clinical Pathology” in 2021 and currently works as a specialist in “General and Clinical Pathology” at the University Hospital “St. Marina” – Pleven. Dr. Kraevska is an assistant professor at the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Bulgarian and English language training, including groups with “Problem-Based Learning”, as well as an assistant professor at the Faculty of Public Health, specialty “Kinesitherapy”. She has a number of publications in foreign publications that are referenced and indexed in Scopus and Web of Science, and she has participated in 6 research projects. The chosen topic is a natural continuation of her professional career.

In my opinion, the presented dissertation work can be interpreted as fundamental in the Bulgarian literature in terms of the demonstrated close relationship between morphology, molecular profile and expression of key biomarkers in muscle-invasive bladder cancer.

The presented results help to understand the pathogenesis of the disease and provide a basis for personalized diagnostic and therapeutic strategies.

Considering the stated qualities of the dissertation work and my personal impressions of the professional and scientific abilities of Dr. Elitsa Kraevska, I confidently give a positive assessment. I propose that the members of the esteemed Scientific Jury award Dr. Elitsa Petrova Kraevska the educational and scientific "PhD" degree in the field of higher education 7. "Healthcare and Sports" professional field: 7.1 "Medicine", PhD program: "Pathoanatomy and Cytopathology".

09.Jan. 2026

Pleven

REVIEWER:

На основание чл.59 от ЗЗЛД

/Prof. Dunev, MD, PhD/