

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм
Декан на Медицински Факултет, Тракийски Университет
Ръководител на Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,
и дерматовенерология

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

На д-р Елица Петрова Краевска

Катедра "Патологоанатомия" – МУ – Плевен, Факултет „Медицина“, за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“, научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“

С тема на дисертационния труд: **„Мускулно - инвазивен карцином на пикочния мехур - морфологични и имунохистохимични характеристики с фокус върху прогностични и предиктивни биомаркери“**

Научен ръководител: Проф. д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н.

Кратки данни за докторанта

Д-р Елица Петрова Краевска е родена на 12 януари 1989 г в гр. Враца. Завършва средното си образование в СУ „Христо Ботев“ гр. Враца през 2008 г, а медицинското си образование със степен „магистър“ през 2014 г в МУ–Плевен. През 2021 г придобива специалност по Обща и клинична патология, а две години по-късно е зачислена, като редовен докторант по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ в МУ–Плевен. В периода 2017-2022 г е хоноруван асистент, а от 2022 до днес – асистент по Обща и клинична патология в Катедра „Патологоанатомия“, Факултет Медицина на МУ-Плевен. Трудовият и стаж включва още: лекар към Отделение по Обща и клинична патология, лекар специализант по Обща и клинична патология, лекар специалист по Обща и клинична

патология в УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ Плевен. Преминала е редица курсове в Австрия, Франция и Великобритания. Владее на високо ниво английски език.

Описание, актуалност и значимост на темата

Дисертационният труд на д-р Краевска представлява актуално, интересно и задълбочено морфологично проучване, чиято цел е да се проучи морфологичната характеристика на мускулно-инвазивния карцином на пикочния мехур, молекулярните му варианти, както и да се потърси корелация между различните морфологични субтипове и експресията на HER2 протоонкогена. Дисертационният труд е представен на 202 страници, съдържа 14 таблици, 14 фигури, 17 снимки и 1 приложение. Трудът се състои от: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и дискусия, изводи, приноси, нови хипотези и предложения, декларация за оригиналност и литература.

В началото след използваните съкращения, в рамките на кратко „**Въведение**“, д-р Краевска поставя акцент върху съвременното състояние на проблема „карцином на пикочния мехур“, като очертава необходимостта от задълбочени изследвания върху молекулните механизми на развитието му и детекция на съвременни биомаркери, които биха подобрили диагностиката и лечението, както и биха намалили социалната тежест от заболяването.

В „**Литературния обзор**“ първоначално авторката представя съвременна информация по отношение на епидемиологията на заболяването. Следва описание на прогностичните и предиктивни биомаркери свързани с развитието на заболяването, като ясно е очертана ролята им в търсенето на терапевтични подходи и оценка. Задълбочено са описани морфологичните субтипове, както и някои класификационни системи, в това число - ИХХ-базирана сурогатна класификация на мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур, основните молекулярни варианти и консенсусната молекулярна класификация, TCGA класификацията и др. Особено внимание е обърнато върху проучванията и находките на HER2 експресията и p16 експресията, като маркери имащи основна роля в развитието на процеса, а в няколко подглави са разисквани механизмите на действие на двете молекули. Главата завършва с осем извода.

Следва главата „**Цел и задачи**“, в която д-р Краевска си поставя за цел да проучи морфологичната характеристика на мускулно-инвазивния карцином на пикочния мехур и да дефинира молекулярни варианти, съгласно консенсусната молекулярна класификация на МИКПМ, с помощта на сурогатни имунохистохимични маркери, а също така и да проучи експресията на HER2 протоонкогена и да потърси корелация с различните морфологични субтипове и молекулярни варианти. За реализирането и са описани подробно пет задачи пряко обвързани с поставената цел.

В главата „**Материали и методи**“ дисертантката нагледно описва клиничната група, включваща 100 пациенти за 4-годишен период, като при същите са описани видът на интервенцията и демографските характеристики. Следва описание на диагностичните методи за оценка, използваните компоненти в хода на ИХХ-ото изследване, апаратурата с която е проведено изследването, методите на отчитане, както и статистическите методи на анализ.

Следва главата „**Резултати и дискусия**“, в която в широк обем от информация, включващ множество таблици и цветни снимки с висока резолюция и репрезентативна стойност са описани получените резултати по всяка от поставените задачи, а именно: установяване честотата на различните хистологични субтипове карциноми в изследваната кохорта; установяване честотата на молекулярния вариант на различните хистологични субтипове; установяване корелация между хистологичната и молекулярната класификация; HER2-експресията при различните хистологични субтипове и молекулярни варианти, както и описание на получените резултати от експресията на p16 при различни молекулярни варианти извън групата на базалния молекулярен вариант. Прави изключително добро впечатление последователността при описанието, дискусията на собствени резултати и съпоставка с литературните данни, както и качеството на снимковия материал. В края е представена „заклучителна дискусия“ по точките на задачите, както и ограниченията на проучването и съпоставката с други изследвания.

В главите „**Изводи**“ и „**Приноси**“ са посочени 6 извода, на база предходната глава и собствените резултати, както и общо 7 оригинални приноса.

В края на труда въз основа на получените данни, д-р Елица Краевска представя 4 хипотези и 1 схема – приложение.

Главата „Литература“ съдържа 221 литературни източника, 1 от които на кирилица и 220 на латиница.

Представени са още – 3 публикации (2 от които пряко свързани с дисертационния труд), 3 участия в научни форуми, както и специализирани курсове, свързани с темата на научния труд. В допълнение – докторантката участва в 4 научно-изследователски проекта.

Заклучение

Въз основа на по-горе изложеното считам, че дисертационният труд на д-р Елица Петрова Краевска представлява **задълбочена, интересна и напълно завършена научна разработка със сигнификантни резултати и изводи.**

Давам своята положителна оценка и ще гласувам „За“ присъждане на ОНС „доктор“ на **Д-р Елица Петрова Краевска** в Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: „Патологоанатомия и цитопатология“, като призовавам и останалите членове на уважаемото Научно жури да я подкрепят.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

гр. Стара Загора
12.01.2026 г.

Проф. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм

SHORT ACADEMIC REVIEW

By Prof. Dr. Julian Rumenov Ananiev, MD, PhD

Dean of the Medical Faculty, Trakia University,

Head of the Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology,
and Dermatovenereology

Subject: PhD-thesis for the award of an educational and scientific degree

"PhD"

Dr. Elitsa Petrova Kraevska

Department of Pathology - Medical University - Pleven, Faculty of Medicine, for the acquisition of the educational and scientific degree "PhD" in the field of higher education 7. "Healthcare and Sports", professional field 7.1 "Medicine", scientific specialty "Pathology and Cytopathology"

PhD thesis topic: **"Muscle-invasive bladder carcinoma - morphological and immunohistochemical features with a focus on prognostic and predictive biomarkers "**

Field of higher education 7. "Health and sports"

Professional direction 7.1. Medicine

Scientific specialty "Pathology and cytopathology"

Scientific supervisor:

Prof. Dr. Savelina Lyubenova Popovska, MD, MSc

Brief details of the PhD student

Dr. Elitsa Petrova Kraevska was born on January 12, 1989 in Vratsa. She finished her education at the "Hristo Botev" school in Vratsa in 2008, and her medical education with a "master's" degree in 2014 at the Medical University of Pleven. In 2021, she acquired a specialty in General and Clinical Pathology, and two years later she started as a full-time PhD student in the scientific specialty "Pathology and Cytopathology" at the Medical University of Pleven. In

the period 2017-2022, she was a part-time assistant, and from 2022 to the present - assistant of General and Clinical Pathology at the Department of Pathology, Faculty of Medicine of the Medical University of Pleven. Her work experience also includes physician at the Department of General and Clinical Pathology, physician specializing in General and Clinical Pathology, specialist in General and Clinical Pathology at the University Hospital "Dr. G. Stranski" Pleven. She has completed several courses in Austria, France and Great Britain. She is fluent in English at a high level.

Description, relevance and importance of the topic.

Dr. Kraevska's PhD-thesis is a current, interesting and in-depth morphological study, the aim of which is to study the morphological characteristics of muscle-invasive bladder carcinoma, its molecular variants, as well as to search for a correlation between the different morphological subtypes and the expression of the HER2 proto-oncogene. The PhD-thesis is presented on 202 pages, contains 14 tables, 14 figures, 17 photos and 1 appendix. The work consists of: introduction, literature review, aim and objectives, materials and methods, results and discussion, conclusions, contributions, new hypotheses and proposals, statement of originality and literature.

At the beginning, after the abbreviations used, within a short "**Introduction**", Dr. Kraevska emphasizes the current state of the problem of "bladder cancer", outlining the need for in-depth research on the molecular mechanisms of its development and detection of modern biomarkers that would improve diagnostics and treatment, as well as reduce the social burden of the disease.

In the "**Literature Review**", the author initially presents modern information regarding the epidemiology of the diseases. This is followed by a description of the prognostic and predictive biomarkers related to the development of the disease, clearly outlining their role in the search for therapeutic approaches and assessment. Morphological subtypes are described in depth, as well as some classification systems, including - IHC-based surrogate classification of muscle-invasive bladder carcinoma, the main molecular variants and the consensus molecular classification, TCGA classification, etc. Particular attention is paid to the studies and findings of HER2 expression and p16 expression, as markers having a fundamental role in the development

of the process, and in several subchapters the mechanisms of action of the two molecules are discussed. The chapter ends with eight conclusions.

The chapter "**Aim and objectives**" follows, in which Dr. Kraevska sets herself the aim of studying the morphological characteristics of muscle-invasive bladder carcinoma and defining molecular variants, according to the consensus molecular classification of the MIBC, using surrogate immunohistochemical markers, as well as studying the expression of the HER2 proto-oncogene and looking for correlation with the different morphological subtypes and molecular variants. Five objectives directly related to the aim are described in detail for its implementation.

In the chapter "**Materials and methods**", the author clearly describes the clinical group, including 100 patients for a 4-year period, and the type of intervention and demographic characteristics are described for them. The following is a description of the diagnostic assessment methods, the components used in the course of the IHC study, the equipment with which the study was conducted, the reporting methods, as well as the statistical analysis methods.

The following is the chapter "**Results and Discussion**", in which, in a wide volume of information, including numerous tables and color photographs with high resolution and representative value, the results obtained for each of the tasks set are described, namely: establishing the frequency of the different histological subtypes of carcinomas in the studied cohort; establishing the frequency of the molecular variant of the different histological subtypes; establishing a correlation between the histological and molecular classification; HER2 expression in the different histological subtypes and molecular variants, as well as a description of the results obtained from the expression of p16 in different molecular variants outside the group of the basal molecular variant. The consistency in the description, discussion of one's own results and comparison with the literature data, as well as the quality of the photographic material, is extremely impressive. At the end, a "final discussion" is presented on the points of the tasks, as well as the limitations of the study and comparison with other studies.

In the chapters "**Conclusions**" and "**Contributions**", 6 conclusions are stated, based on the previous chapter and the own results, as well as a total of 7 original contributions.

At the end of the work, based on the data obtained, Dr. Elitsa Kraevska presents 4 hypotheses and 1 scheme - an appendix.

The chapter "**Literature**" contains 221 literary sources, 1 of which in Cyrillic and 220 in Latin.

In addition there are also presented are – 3 publications (2 of which are directly related to the PhD work), 3 participations in scientific forums, as well as participations in specialized courses related to the topic of the scientific work. In addition – the PhD student participated in 4 scientific research projects.

Conclusion

Based on the above, I believe that the PhD work of Dr. **Elitsa Petrova Kraevska** represents **thorough, interesting and fully completed scientific work with significant results and conclusions.**

I give my positive assessment and will vote "Positive" the awarding of the ESD "PhD" to Dr. Elitsa Petrova Kraevska in the Field of Higher Education: 7. Health and Sports, Professional Area: 7.1. Medicine, Scientific specialty: "Pathology and cytopathology", and I also recommend the honorable members of the scientific jury to vote positively.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

12.01.2026
Stara Zagora

Prof. Dr. Julian Rumenov Ananiev, MD, PhD