

P-110-376/27.03.2026

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. д-р Красимира Илиева Икономова, дм
Началник Клинична лаборатория и имунология
Национална многопрофилна транспортна болница – София на
Дисертационния труд за придобиване образователно-научна степен
„Доктор“

на

Д-р Веселина Стоянова Колева - Топова

СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА
БИОМАРКЕРИ И АЛГОРИТМИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИЯТА – СА 125,
HE 4, ROMA и СРН-I

Научни ръководители:

Проф. д-р Таня Денева, дм

Доц. д-р Павел Бочев, дм

Научна специалност – „Клинична лаборатория“
Област на висше образование „Здравеопазване и спорт“
Професионално направление 7.1. Медицина

Сред злокачествените заболявания при жените ракът на ендометриума заема трето място, а ракът на яйчника се нарежда на шесто място. Неспецифичните клинични симптоми в ранните стадиона тези заболявания, както и липсата на ефективни скринингови стратегии, водят до късно поставяне на диагнозата и ограничаване на терапевтичните възможности.

СА125 е първият туморен маркер за овариален карцином. Неговата специфичност обаче е ограничена поради покачването му и при доброкачествени състояния - ендометриоза, възпалителни заболявания на малкия таз, бременност. Това води до фалшивоположителни резултати и затруднява интерпретацията му като самостоятелен диагностичен инструмент.

HE4 (Human epididymis protein 4) се повишава значимо при злокачествени процеси в яйчника и при карцином на матката. При доброкачествени гинекологични заболявания HE4 се покачва значително по-рядко в сравнение с СА125. Ограниченията в клиничното приложение на HE4 са свързани със зависимостта му от възрастта и бъбречна функция. Все още няма категорично становище относно самостоятелното използване на HE4 при диагностиката и мониторирането на пациентки с онкогинекологични заболявания.

Изграждането на мултимаркерни модели е подход за преодоляване на ограниченията от самостоятелното използване на биомаркерите. ROMA индексът включва изследване на СА125, HE4 и менопаузалния статус. Ограниченията на изследването са свързани с коректното дефиниране на менопаузалния статус, особено при жени в перименопауза, при хормонална терапия или след хистеректомия. Copenhagen Index (СРН-І) е модел, който включва HE4, СА125 и възрастта на пациентката, без използване на менопаузален статус.

Данните за клиничната ефективност на мултимаркерните модели са по-ограничени, особено извън първоначалните популации, за които е разработен и валидиран алгоритъмът. Това налага анализ на СА125 и HE4 в българската популация. Необходимо е и проследяване на корелациите между тях при включването им в алгоритми като ROMA и СРН-І.

По последни данни от Националния раков регистър броят на новодиагностицираните раково болни се е увеличил с 1,5 пъти спрямо 1993 година. Дермографският срив у нас налага предприемане на спешни мерки за подобряване на ранната диагностика, мониторирането и прогнозата на онкогинекологичните заболявания. Създаването на алгоритми за диагностично поведение е база, на които могат да се изработят препоръки за скринингови програми. Утвърждаването на достъпна методика за подбор на пациентки с висок риск от овариален и ендометриален карцином, ще позволи бързото им насочване към специализирани центрове за онкогинекологично лечение.

Това определя темата на предложението за рецензия труд като актуална, съвременна и значима.

Дисертационният труд е написан на 228 стандартни страници. Структуриран е по следния начин: заглавна страница, списък на използваните съкращения и съдържателен текст на дисертацията, групиран в глави: въведение – 2стр., литературен обзор – 42стр., цел и задачи – 2стр., материал и метод – 15стр., резултати – 121стр., дискусия - 15стр., изводи – 2стр., приноси – 1стр. Дисертационният труд е онагледен със 105 фигури, 53 таблици и 2 приложения. Библиографската справка включва 156 източника, като болшинството от статиите са публикувани през последните десет години.

Литературен обзор

Литературният обзор включва осем раздела, завършващи с обобщение на нерешените проблеми по темата. Най-напред е направен преглед на разпространение на карцинома на яйчниците и карцинома на матката. Обобщени са данните за характера на туморните маркери – произход, наличие в различни биологични проби, методи за определяне. Подчертано е, че въпреки широкото навлизане на молекулярно-биологични, генетични и протеомни анализи, все още най-често използвани и най-добре методологично характеризирани са индиректните имуно-химични методи. Като методични трудности при определянето на туморните маркери се посочват липсата на сертифициран референтен материал, поради което се работи с метод-зависими стойности. В практиката туморните маркери се дефинират като диагностични, прогностични, предективни и мониториращи. Все още липсват идеални туморни маркери, които трябва да са високоспецифични, високочувствителни, лесно и надеждно откриваеми. Подчертано е, че туморните маркери не са достатъчни за поставяне на диагноза и следва да бъдат оценявани в съвкупност с останалите диагностични методи и клиничната картина. Тенденция в развитието на туморната диагностика е създаването на панели от биомаркери, които се изследват

едновременно. Предлагат се и математически алгоритми за предсказване на вероятности и стратификация на риска.

В следващия раздел е проследено клиничното приложение на СА125 като маркер за скрининг и ранно откриване на овариален карцином. Изтъкната е ролята му при диференциране на процеси в малкия таз, при мониториране терапията и откриване на рецидив на заболяването. Ограничения в клиничната приложимост на СА125 се свързват с недостатъчна специфичност (особено при млади пациентки) и ниската чувствителност (под 50%) в I-и стадий на болестта. За преодоляване на ограниченията се използва индекс за риск от малигнено заболяване (RMI) включващ менопаузален статус, ултразвуково изследване на малък таз и серумната концентрация на СА125.

Човешкият епидидимен протеин 4 (Human Epididymis Protein 4) се експресира в клетките на овариалните карциноми и играе ключова роля в адхезията и миграцията на туморните клетки. Той активно се освобождава в телесните течности и бързо се елиминира през циркулацията. HE4 рядко се повишава при доброкачествени заболявания. В стадий I на овариален карцином маркерът показва много висока чувствителност - 77,8%. Нивото на HE4 в серума зависи от възрастта на пациента, а по-високият индекс на телесна маса (BMI) се свързва с по-ниски стойности на HE4. Предоперативното ниво на HE4 е маркер за агресивност на рака и предиктор за смърт. HE4 може да предскаже рецидив на рак на яйчниците по-рано от СА125. Комбинацията на СА125 и HE4 дава повече информация, отколкото двата маркера поотделно. Покачването на HE4 и СА125 не е повод за стартиране на лечение, но налага интензивно търсене с по-чувствителни и специфични методи като PET-CT и ЯМР.

Направен е преглед за значимостта на HE4 като маркер за ендометриален карцином. При сравнение с традиционно използвания туморен маркер СА125, HE4 показва по-висока чувствителност. Концентрацията му корелира с хистопатологичните маркери за тежест на заболяването, преживяемост и рецидив.

Алгоритъм за риск от овариален карцином (ROMA) предсказва вероятност за карцином на яйчника при пациентки с пространство-заемащ процес в малкия таз. Изчислява се предсказана вероятност (Predicted Probability - PP), според която пациентите се категоризират с висок или нисък риск. Използването на ROMA създава възможност за насочване на жените с висок риск към високоспециализирана дейност за по-успешно лечение. Установено е, че ROMA има по-добра чувствителност и специфичност от RMI.

Copenhagen Index CPH-I е алгоритъм, чието основно предимство е, че е независим от менопаузалния статус и относителната субективност на ултразвуковото изследване.

В заключение са изтъкнати нерешени проблеми, разисквани в литературния обзор. Те са свързани с диагностичната чувствителност и специфичност на СА 125, HE4 и ограниченията им в зависимост от хормоналния статус, възрастта и хистологичния тип на тумора. Липсва информация за референтни стойности на маркерите и мултимаркерните модели, специфични за българската популация. Задълбоченото им изследване е предпоставка за утвърждаването им като лесна и достъпна методика за клиничен подбор на пациентки с висок риск. Въвеждането на маркерите ще спомогне за мониториране хода на заболяването и подбор на подходяща терапия.

Като цяло литературният преглед показва добра информираност, критичен анализ и логично обединяване на научните факти. Изводите от литературния преглед са логични и правят плавен преход към следващата глава на дисертационния труд.

Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се сравни клиничното приложение на биомаркерите CA125 и HE4 и на алгоритмите ROMA и СРН-I при пациентки с онкогинекологични заболявания.

Задачи

Целта е формулирана ясно и точно. Логично са изведени и 5 конкретни задачи.

Материал и метод

В раздела материал и метод е представен клиничният контингент, обхващащ 1647 жени, разпределени в следните групи: здрави небременни жени – 246 (от тях 124 пременопаузални), здрави бременни жени – 52, пациентки без гинекологично заболяване с различна по стадий бъбречна недостатъчност - 94; пациентки с доброкачествени яйчникови кисти - 942 (от тях 741 пременопаузални); пациентки с епителен овариален карцином - 150; пациентки с карцином на матката - 74; пациентки с други карциноми/ метастази в яйчниците – 47; пациентки с други негинекологични неонкологични заболявания - 42. Данните са подбрани от лабораторната информационна система на ДКЦ и УМБАЛ АСК Токуда за периода 2011-2023 година. Проучването е одобрено от Комисия по етика за научни изследвания към Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда. Всички участнички са подписали стандартно информирано съгласие и са попълнили анкета, относно менструалния статус и минала анамнеза за онкогинекологично заболяване. Необходимите клинични и демографски данни за пациентките са взети от болничната информационна система. Методите за определяне на туморните маркери HE4 и CA125 се основават на хемилуминисцентен микрочастичков имуноанализ (СМІА) на анализатор Architect/Abbott. Методите за изчисление на алгоритъма ROMA и СРН-I са на база стойностите на CA125 и HE4 в комбинация с менопаузалния статус или възрастта на пациентката. Формулите за изчисление на алгоритмите са разработени като софтуерна програма и са част от аналитичната платформа Architect/Alinity Abbott. Резултатите от алгоритмите са представени в %. За определяне на серумния креатинин е използван кинетичният метод на Яфе, след което автоматично е определяна скорост на гломерулна филтрация в ml/min. Използваните лабораторни методи са съвременни и надеждни. Те дават възможност за получаване на достоверни резултати, съответстващи на общоприетите световни стандарти за подобен род проучвания. Получените резултати са обработени със съвременни статистически методи – статистически пакет SPSS v.25.0.

Резултати

Резултатите, значителна част от които са публикувани, са представени в 5 раздела. Те са логично систематизирани и добре онагледени с подходящи таблици и фигури.

В група от 246 здрави жени са изведени референтни граници на HE4, CA125, ROMA и СРН-I за българска популация. В отделните възрастови периоди доверителните интервали на горните референтни граници се припокриват, което прави необосновано извеждането на референтни граници за HE4, CA125, ROMA и СРН-I, зависими само от

възрастта. При постменопаузални жени се констатира сигнификантна разлика в стойностите на HE4, ROMA и СРН-I между жени от 50 до 59 и над 59 години.

В група от 52 здрави бременни жени са изведени референтни граници за HE4. Не е установена статистически значима разлика в стойностите на HE4 между бременни жени и небременните пременопаузални жени.

В група от 94 жени (40 с повишенкреатинин) и 54 скреатинин в референтни граници е проследено влиянието на нарушената бъбречна функция върху стойностите на HE4. Налице е положителна корелационна зависимост между концентрацията на HE4 и концентрацията на креатинина.

В група от 942 жени (741 пременопаузални) с доброкачествени формации на яйчника и 150 жени с доказан овариален карцином е определено диагностичното значение на HE4, CA125, ROMA и СРН-I за откриване на овариален карцином. Най-напред е определено диагностичното значение на HE4, CA125, ROMA и СРН-I за разграничаване на доброкачествени яйчникови формации от здрави контроли. Анализът показва, че изследването на HE4, CA125, ROMA и СРН-I има лоша диагностична ефективност за откриване на пациенти с доброкачествени формации на яйчника, спрямо групата здрави лица. На следващ етап е определено диагностичното значение на HE4, CA125, ROMA и СРН-I за разграничаване пациентки с овариален карцином от пациентки с доброкачествени формации на яйчника и от здрави контроли. Данните показват, че ROMA и СРН-I имат най-добра диагностична надеждност в разграничаването на овариален карцином от доброкачествени формации на яйчника.

В група от 43 пациентки с доброкачествени негинекологични заболявания и в група от 47 пациентки с онкологични негинекологични заболявания е установено неспецифично повишение на HE4. Тези потенциални интерференции трябва да се имат предвид при интерпретацията на резултатите.

В група от 150 жени с овариален карцином е изследвана прогностичната стойност на HE4, CA125, ROMA и СРН-I по отношение на общата преживяемост. Пациентите са проследени за период от 144 месеца. Общата смъртност за периода е 71%. Медианата на общата преживяемост за всички пациенти е 42 месеца. Едногодишната и тригодишната преживяемост са съответно 70% и 55%. При пациентите с летален изход медианата на преживяемостта е значително по-кратка – 17 месеца. Анализът показва, че възрастта на пациентите, хистологичният подтип (серозен карцином с висока степен на малигненост) и стадият на заболяването (IV стадий на заболяването) са ключови детерминанти за прогнозата при овариален карцином. HE4 показва най-висока прогностична стойност по отношение на общата преживяемост.

В група от 160 пациенти - 86 пациентки с овариален карцином, 44 пациентки с ендометриален карцином, 30 пациентки с други онкологични локализации (карцином на гърдата, колоректален карцином, първичен перитонеален карцином и карцином на белия дроб) е изследвано прогностичното значение на CA125 и HE4. И при трите групи HE4 имана най-висока прогностична стойност по отношение обща преживяемост.

В група от 110 пациентки с доказан овариален карцином е оценена прогностичната стойност на HE4, CA125, ROMA и СРН-I по отношение на честота на рецидиви, време до прогресия и обща преживяемост, както и приложимостта и ролята на маркерите в мониторирането на пациентите с овариален карцином, включително след първи и последващ рецидив. Пациентките са разделени в три групи – 36 пациентки с непостигнат отговор (смърт, свързана с онкологичното заболяване), 46 пациенти с достигнат отговор „прогресия“ (допълнително доказани с позитивен PET/CT

при висок туморен маркер и негативен КТ), 28 пациенти с достигнат отговор „ремисия“ (образна и биохимична). Минималният период на проследяване е 33 месеца, а максималният е 144 месеца.

HE4 и СРН-I най-добре разграничават групите по отношение на прогноза, СА125 е по-слаб маркер, а ROMA е граничен. HE4 и СРН-I могат да се ползват за стратификация на риска, мониториране и обсъждане на интензивността на проследяване. СА125 остава полезен за мониториране на отговор, но не като самостоятелен прогностичен маркер.

В група от 74 жени с доказан карцином на матката е изследвана клиничната приложимост на СРН-I, ROMA и самостоятелното използване на туморните маркери HE4 и СА125 при пациентки с ендометриален карцином. ROMA и СРН-I имат най-добра диагностична ефективност в диагностиката на карцинома на матката. Диагностичната ефективност на ROMA и СРН-I в разграничаването на карцинома на матката от доброкачествените заболявания е съответно 85%/85%. Диагностичната ефективност на ROMA и СРН-I в разграничаването на карцинома на матката от карцинома на яйчника е съответно 79% / 77%.

Получените резултати покриват поставените цел и задачи на труда. Те показват способността на дисертанта за изграждане на научна хипотеза и критичен анализ на получените данни.

Обсъждане

При оценка на специфични за българската популация референтни граници за HE4 се установиха стойности по-ниски от декларираните в листовките на производителите. Това се отдава на разликата в кохортите от изследвани жени и използването на различни аналитични платформи. Установено е, че апаратите на Roche-Cobas 6000 измерват по-високи концентрации от аналитичната платформа на Architect-Abbott. Изтъква се, че концентрация на HE4 зависи повече от възрастта, отколкото от менопаузалния статус и не се налага въвеждане на възрастови референтни граници. HE4 не се влияе от бременността в контраст с добре познатото физиологично повишение на СА125 по време на бременност. Зависимостта на HE4 от нарушената бъбречна функция налага внимателна интерпретация на резултатите. В българската популация се отчитат по-ниски референтни граници за ROMA и СРН-I, както и разлика в стойностите между пременопаузални и постменопаузални жени. Тези данни подкрепят необходимостта от локална валидация на алгоритмите и адаптиране на cut-off стойностите с цел повишаване на специфичността.

Настоящото проучване потвърждава, че самостоятелното използване на серумните маркери не е подходящо за популационен скрининг, поради значително припокриване на стойностите при здрави жени и пациентки с доброкачествени кистозни формации. Най-висока диагностична ефективност се постига чрез мултимаркерните алгоритми ROMA и СРН-I, които превъзхождат самостоятелното определяне на маркерите. Основното клинично приложение на HE4, СА125, ROMA и СРН-I остава предоперативния триаж на пациентки с формация в малкия таз и разграничаването на доброкачествени от злокачествени процеси. Получените резултати са напълно съпоставими с данните от големи метаанализи. Те допринасят с оригинална информация относно диагностичната стойност на СРН-I, маркер който е по-слабо представен в литературата. Нито един от маркерите или алгоритмите няма достатъчна точност за надеждно разграничаване на хистологичните варианти на овариалния карцином или за стадиране на заболяването. Това

ги определя като инструменти за риск-стратификация, но не като заместители на хистологичната и образната диагностика.

При овариален карцином прогностичната стойност на HE4, CA125, ROMA и СРН-I показва, че маркерите имат ограничена, но клинично значима роля. HE4 е с най-висока прогностична стойност по отношение на общата преживяемост, докато CA125 не демонстрира стабилна прогностична сила.

Установено е, че HE4, CA125 и ROMA и СРН-I имат определено значение и при ендометриален карцином. Данните показват, че HE4 има значително по-висока диагностична стойност в сравнение с CA125. HE4 и алгоритмите, базирани на него, показват добра корелация със стадия на заболяването. Отчетено е прогресивно повишаване на HE4 при напреднали стадии. Маркерите и алгоритмите притежават потенциал за предоперативна прогностична оценка. Тя има практическо значение при планиране на лечението и при избор на терапевтична стратегия. При ендометриален карцином ефективността на ROMA и СРН-I е силно зависима от избора на cut-off стойности. Оптимизацията на cut-off стойностите чрез ROC анализ подобрява диагностичната ефективност. Това подкрепя необходимостта от популационно и нозологично-специфична адаптация на алгоритмите.

Настоящото изследване допринася със систематична и критична оценка на диагностичната и прогностичната роля на HE4, CA125, ROMA и СРН-I. Разработката подчертава необходимостта от популационно-специфична валидация, внимателен избор на cut-off стойности и интегриране на биомаркерите в комплексна клинична оценка.

Изводи

Изводите на дисертационния труд - 14 на брой - са ясно и точно дефинирани. Те произтичат от резултатите и отговарят на поставените цел и задачи.

Приноси

Изтъкнати са 9 приноса – 3 с оригинален научно-теоретичен и 6 с приложен характер. За пръв път в България са разработени специфични референтни граници за HE4, CA125, ROMA и СРН-I. За първи път е проведена систематична оценка на клиничното значение на СРН-I при диагностика на карцином на матката. Анализирано е прогностичното значение на СРН-I при пациентки с овариален и ендометриален карцином.

Потвърдено е значението на HE4, ROMA и СРН-I за предоперативния триаж на пациентки с туморни формации в малкия таз. За българската популация са потвърдени биологичните отнасяния на HE4, свързани с възрастта, бъбречната функция и бременността. Установено е, че HE4 не се повишава при ендометриоза и превъзхожда CA125 по специфичност при оценка на пременопаузални пациентки. Потвърдено е диагностичното превъзходство на HE4 над CA125 при ендометриален карцином. Настоящото проучване доказва не по-малката значимост на СРН-I спрямо ROMA при оценка на туморни маси в малкия таз за ранно откриване на риск от онкогинекологично заболяване. Изследването дефинира прагови стойности за СРН-I и предлага включването му в рутинната практика като заместител на ROMA. Основните му предимства се свързват с независимост от хормоналния статус и риск от грешно дефиниране на менопауза. Показателят по-надеждно отразява ефекта на възрастта върху стойностите на HE4.

Споделям приносите на труда, които имат както научно-теоретичен, така и научно-приложен характер. Те са с висока национална и международна научна и практическа стойност.

Публикации

Публикациите, във връзка с дисертационния труд са 3 на брой и са в реферирани медицински списания. Представени са и 2 доклада от научни форуми.

Автореферат

Авторефератът отговаря на изискванията. Отразява в синтезиран вид най-съществените моменти от дисертационния труд във всичките му раздели.

Заклучение

В заключение, въз основа на представения ми материал, считам че д-р Веселина Колева е придобила теоретични и методични познания и професионални умения, като е изпълнила планираните задачи точно и систематично. Считам, че дисертационният труд по обем, съдържание и актуалност отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в република България и препоръчвам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Веселина Стоянова Колева – Топова образователна и научна степен „Доктор” по професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност „Клинична лаборатория”

27. 02. 2026.
гр. София


Проф. д-р Красимира Илиева Икономова, дм