

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Иванка Славейкова Ненова-Чилова, дм

Катедра по клинична онкология

Медицински университет Пловдив

относно проект на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

област на висшето образование 7. "Здравеопазване и спорт"

професионално направление 7.1. Медицина

докторска програма „Клинична лаборатория“.

Автор: д-р Веселина Стоянова Колева-Топова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Клинична лаборатория, Медицински факултет.

Тема: „Сравнителна оценка на клиничното приложение на биомаркери и алгоритми в онкогинекологията –CA 125, HE 4, ROMA и СРН-I“.

Научни ръководители: Проф. д-р Таня Денева, дм, Катедра по Клинична лаборатория, Медицински факултет, Пловдив

Доц. д-р Павел Бочев, дм, Клиниката по Нуклеарна медицина в "Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Младост, София.

1. Актуалност на тематиката

Честотата на овариалния карцином в развитите страни е с лека тенденция за спад, за разлика от страните със социално икономически проблеми. Характерно за това малигнено заболяване е късното диагностициране поради липса на сигнална симптоматика.

Неблагоприятен е ходът по отношение на продължителността на ремисия и преживяемостта /5 годишна преживяемост 51% за периода 2015-2021/. Съществуват групи с висок (генетичен) риск от това заболяване. По тези причини от важно значение е програмата за наблюдение, а за болелите жени – решаваща е ранната диагноза, прогнозиране, включително с използване на неинвазивни биомаркери, и изборът на оптимално лечение.

Честотата на доброкачествените аднексиални тумори е по-висока от малигнените.

Точността на преценката е важна, за се предприеме или неотложна оперативна интервенция

или консервативно лечение и наблюдение, включващо образни изследвания. За отдиференцирането малигнен от бенигнен тумор в таза, освен данните от прегледа помагат биомаркери, тъканно- и тумор- специфични, които са с висока чувствителност.

2. Познаване на проблема

В дисертацията се демонстрира добро познаване на епидемиология, рискови фактори и патогенеза на овариален и ендометриален карцином. Представени са последните научни достижения в тази област, цитирани са резултати от много клинични проучвания.

Като проблем в клиничната практика е обсъдена диагностиката на формация в малък таз, суспектна за овариален карцином. Съществена информация в това отношение предоставят алгоритмите /модели/ от показатели, в случая ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), CPN-I (Copenhagen Index).

Прогнозирането на риска е важен момент преди избора на лечение. Предоперативните стойности на серумните биомаркери и особено динамиката им след лечение имат прогностична стойност за вероятността от рецидив.

Серумните туморни маркери, в допълнение към образните изследвания, предоставят информация при диагностика на рецидив или прогресия на малигнения процес.

Това са основните направления, в които се изследва ролята на HE 4 (човешки епидидимен протеин) в съпоставка с CA125 и алгоритмите ROMA и CPN-I.

Очертани са *нерешени научни проблеми*, които изискват бъдещи изследвания. В това отношение се подчертава липсата на единни референтни граници и данни за биологични вариации при българските жени за някои от туморните маркери /HE4/. Недостатъчно проучена е значимостта на HE4 като прогностичен и мониториращ маркер за овариален карцином. Липсват достатъчно научни данни за прогностичната роля на CPN-1 при българската популация, вкл. възприета норма за патология (cut off).

3. Методика на изследването

Изследването е определено като ретроспективно, с проспективна оценка на свободен от прогресия интервал и обща преживяемост. Проучването е одобрено от Комисията по Научна етика към Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ София. Добре обмислени са включващите и изключващи критерии, за максимално точна оценка на изследваните показатели.

Достоверността на данните е гарантирана от голям брой случаи, както и съвременни статистически методи на анализ.

Статистическият анализ е извършен с параметрични и непараметрични статистически методи, дескриптивен, честотен анализ, корелационен, регресионен и графичен анализ. Статистическа обработка на данните е извършена чрез статистическия пакет SPSS v.25.0.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите.

Представеният ми за становище проект на дисертационен труд включва 228 стандартни страници, 105 фигури и 53 таблици. Основният текст съдържа: заглавна страница, съдържание, списък с използвани съкращения - 2 страници; въведение 2 стр, литературен обзор - 42 страници; цел и задачи - 2 страници; материали и методи - 15 страници; резултати 121 страници, обсъждане - 15 страници; изводи и приноси 3 страници. За

публикации и участие в научни форуми 1 стр. , библиографията 14 стр. Цитирани са 156 литературни източници, като 50% от цитиранията са от последните 5 години. В приложение 2 стр. се посочва списък на фигурите и таблиците.

В **литературния обзор** са анализирани резултати от клинични проучвания, очертаващи основните насоки на проблема, които са структурирани така:

- История и хронология на откриване и методи за лабораторна диагностика на HE 4 като туморен маркер.
- Диагностична стойност на HE4 и Ca125 за диференциране на малигнени от бенигнени образувания на яйчника. Изтъква се значението на HE4, който е с най-висока чувствителност и висока специфичност като самостоятелен маркер за ранен овариален карцином.
- Предоперативна прогноза, базирана на туморни маркери. Предоперативните стойности на HE4 корелират с клиничния стадий и агресивността на тумора.
- Туморните маркери за мониториране на лекувани пациентки с овариален карцином. Значими промени в серумните стойности на HE4 могат да насочат към рецидив по-рано от Ca125, което е необходимо при решение за промяна на лечението.
- Има данни, че HE4 при ендометриален карцином е независим прогностичен фактор за преживяемост.
- Предимствата на мултимаркерни модели и алгоритми при диагностика на неуточнени образувания в малък таз. Ролята на ROMA , OVA-1, CPH-I за предварителна диагностика на малигнен тумор в таза и насочване към специализиран център за лечение.

Целта е правилно и точно формулирана и отговаря на тематиката на дисертационния труд. Задачите 5 на брой са в съответствие с поставената цел.

Материалът и методите са правилно и точно подбрани за изпълнение на поставената цел и задачи.

Включени са 1647 пациентки, здрави контроли, болни с доброкачествени и злокачествени гинекологични заболявания, подписали информирано съгласие. Онкологичните заболявания са потвърдени с хистологично изследване, като са изключени неепителни овариални тумори.

Лабораторните методи за определяне на туморните маркери HE4 и CA125 са описани прецизно.

За статистическата обработка са приложени методи за съвременен статистически анализ. Създадена е софтуерна програма за изчисляване на алгоритъма CPH-I, използва се софтуерна програма предоставена от Abbott Architect за ROMA индекс.

Материалът и използваните методи позволяват да се формулират точни и достоверни изводи, като се очертават приносите на дисертационния труд.

В **Глава "Резултати"** изложението следва поставените задачи и е с ясен и точен научен стил. Описанието на резултатите е подкрепено с богат графичен и табличен материал.

1. Определени са **референтни граници за HE4, CA125, ROMA и CPH-I**, диференцирани спрямо менопаузалния статус. Намерена е положителна корелация с възрастта на HE4, ROMA и CPH-I и отрицателна на CA125. Изследвани са четири възрастови периоди и заключението е, че не е обосновано приложението на референтните граници на тези показатели само в зависимост от възрастта.

Стойностите на HE4 нарастват с възрастта /плато до 50 г. и бързо нарастване над 70 г/, независимо от хормоналния статус.

Изведени са референтни граници за HE4 при бременни, диференцирани спрямо срока на бременността, но без статистически значима разлика със здрави пременопаузални жени.

Намерена е положителна корелационна зависимост между концентрацията на HE4 и серумната концентрация на креатинин.

2. Диагностично значение HE4, CA125, ROMA и СРН-I за **откриване на овариален карцином**.

Самостоятелното приложение на HE4 има отлична диагностична ефективност за отдиференциране на овариален карцином от доброкачествени тумори и незадоволителна за диференциране на клинични стадии и хистологични типове ОК.

CA125 има много добра диагностична стойност за диагностициране на ОК сред доброкачествени тумори.

ROMA и СРН-I самостоятелно имат отлична диагностична ефективност за отдиференциране на овариален карцином от доброкачествени тумори.

3. Прогностично значение на предоперативните стойности на HE4, CA125, ROMA и СРН-I за обща преживяемост.

Всичките туморни маркери имат отрицателна корелация с преживяемостта, но влияят индиректно. Ключове фактори, определящи преживяемостта са възраст, хистологичен вариант и клиничен стадий. Единствено СРН-I има директен ефект върху общата преживяемост. Самостоятелни тези туморни маркери нямат статистическа значимост при мултифакторен анализ. С най-висока прогностична стойност при овариален и ендометриален карцином е HE 4.

4. Ендометриален карцином и туморни маркери.

HE 4, ROMA и СРН-I са с добра диагностична ефективност при диференциране на ендометриален карцином от доброкачествени заболявания на матка; CA 125, ROMA и СРН-I добре диференцират ендометриален от овариален; СРН-I и ROMA са с най-добра диагностична ефективност за ендометриален карцином.

5. Приложимост на туморните маркери за проследяване на лекуван овариален карцином. Прогностична стойност по отношение на риск от рецидив, време до прогресия и обща преживяемост имат HE4 и СРН-I, докато CA125 е по-слаб маркер, а ROMA е граничен.

В дискусията се обосновани заключения по всяка от поставените задачи.

Зад. 1. Предложените от автора горни референтни граници на HE 4 (за пременопаузални жени и за постменопаузални) имат практическа стойност. *Установена е корелация с възрастта на болния и серумното ниво на креатинин.*

Зад. 2. Заключениеята са направени върху наблюдения на 1338 болни с доброкачествени и злокачествени гинекологични тумори. Изтъкват се предимствата на алгоритмите пред самостоятелните туморни маркери по отношение на **диагностициране на формации в малък таз. Най-висока диагностична стойност според автора има СРН-I, който е инавативен маркер**. Като самостоятелен маркер HE 4 е приложим при отдиференциране на овариален карцином от доброкачествени заболявания.

Зад 3. Предоперативната стойност при овариален карцином на HE4 и алгоритмите, базирани на него, показват потенциал за предоперативна прогностична оценка. Водеща е ролята на клиничните фактори, биомаркерите са допълващ прогностичен инструмент.

Добра прогностична стойност за обща преживяемост има СРН-1 при еднофакторен и многофакторен анализ и това е оригинален принос на това проучване.

Предоперативните стойности HE 4 биха били от полза за вида на оперативното лечение, когато е възможно запазване на фертилитета.

Зад 4. Ендометриален карцином и туморни маркери. **СРН-1 и ROMA са с най-добра диагностична ефективност, липсват данни от други проучвания. СРН-1 има предимство пред ROMA с независимост към менопаузалния статус. Практически приложим за автоматично включване в лабораторните информационни системи.**

Зад 5. Приложимост на туморните маркери за проследяване на лекуван овариален карцином. HE 4 е особено чувствителен показател за ранен рецидив на диагностициран и лекуван овариален карцином /недостатъчно наблюдавани пациенти/, за разлика от рутинно използвания CA 125.

Изводите съответстват на раздела на задачите и отразяват получените резултати.

Представеният за рецензиране дисертационен труд завършва с формулиране на научни приноси, приноси с научно приложен характер и приноси с методологично значение – **три от тях с оригинален характер.**

5. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта.

Посочени са 3 публикации и две участия в конгреси. 2 от публикациите са в списания, реферирани в Scopus и/или Web of Science, в които д-р Колева е първи автор.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Считам, че дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантката Д-р Веселина Стоянова Колева-Топова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Клинична лаборатория“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид на изложеното, убедено давам своята положителна оценка и предлагам на членовете на разширения КС да се даде ход на процедурата за присъждане на образователна и научна степен 'доктор' на Д-р Веселина Стоянова Колева-Топова в докторска програма по клинична лаборатория.

Дата 16.03.2026

Подпис:

Заличено на основание
Чл.5 §1, б."В" Регламент (ЕС)2016/679