

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Даниела Иванова Герова, д.м.

Катедра Клинична лаборатория, Факултет по Медицина,

Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Член на Научно жури със заповед № P-525/21.01.2026 г. на проф. д-р М. Токмакова,

Зам. Ректор НИД, МУ-Пловдив, съгласно Заповед P-3580/05.12.2023 г.

относно

защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“,

професионално направление: *7.1. Медицина*

област на висшето образование: *7. Здравеопазване и спорт*

докторска програма: *Клинична лаборатория*

Автор: Д-Р ВЕСЕЛИНА СТОЯНОВА КОЛЕВА - ТОПОВА

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Катедра Клинична лаборатория, Факултет по Медицина, МУ-Пловдив

Тема:

СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА БИОМАРКЕРИ И АЛГОРИТМИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИЯТА – СА125, НЕ4, ROMA и СРН-I

Научни ръководители:

Проф. д-р Таня Иванова Денева, дм, Ръководител Катедра Клинична лаборатория, МФ, МУ – Пловдив

Доц. д-р Павел Бочев, дм, Началник Клиника по Нуклеарна медицина, в „Аджибадем Сити Клиник“, УМБАЛ Младост, София.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Д-р Веселина Колева-Топова е представила в срок комплекта с документи. Прегледът на документите показва, че процедурата по обявяване на конкурса е съобразена с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение, както и с Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Пловдив.

Кратки биографични данни:

Д-р Веселина Стоянова Колева-Топова завършва магистратура по медицина в МУ-София през 1995 г. Придобива специалност „Клинична лаборатория“ през 2002 г., а през 2012 г. завършва магистратура по Здравен мениджмънт към МУ София. През 1998 и 2005 г. е специализирала съответно в Гьотинген и Щутгарт, Германия. Преминала е програми за обучение на опит в болниците на Токушукай в Япония през 2007 и 2008 г., а през 2024 – програма

за развитие на международното сътрудничество в областта на здравеопазването и здравни политики в Китай.

Д-р Колева притежава богат професионален опит, преминавайки през: Клиника по метаболитни болести УМБАЛ „Царица Йоанна“ София (април-ноември 1996) като лекар-ординатор; Клинична лаборатория към Национален Онкологичен Център, София (декември 1996 – януари 2004) като научен сътрудник; Клинична лаборатория на Болница Лозенец, София (януари 2004- октомври 2006) като лекар-ординатор и Клинична лаборатория АСК УМБАЛ Токуда (от ноември 2006 до сега), към която заема длъжността началник. От 2019 г. е хоноруван преподавател в Медицински Факултет на СУ “Климент Охридски“.

Своя богат опит в организацията на дейностите в клиничната лаборатория, в организацията и провеждането на клинични изпитвания успява да предаде на своите специализиращи лекари, петима от които успешно са придобили специалност „Клинична лаборатория“, а следващите двама са на път да я придобият.

Научните ѝ интереси са в областта на биомаркери в онкологията; биомаркери и рискови фактори за атеросклероза и оценка на сърдечно-съдов риск; скрининг и диагностика на невродегенеративни заболявания; международни стандарти за акредитация на медицинските лаборатории.

Член е на множество национални организации. Владее немски, английски и руски езици.

2. Актуалност на тематиката

Темата за рака на яйчниците и използването на биомаркери и алгоритми като СА125, HE4, ROMA и СРН-I е изключително актуална поради няколко ключови медицински, социални и научни причини. Това раково заболяване е едно от 10-те най-често откривани злокачествени новообразувания при жените в света и е петата по-честота причина за смърт. Съществен проблем е, че в ранните стадии протича без специфична клинична симптоматика и често се диагностицира в твърде напреднал стадий, което прави прогнозата неблагоприятна.

В този контекст, необходимостта от използване на ефективни диагностични инструменти е особено належаща. Биомаркерите като СА125 и HE4, както и алгоритмите ROMA и СРН-I, дават възможност за насочване към диагноза и стратификация на риска. Класическият маркер СА125 има ограничена специфичност (може да бъде повишен и при доброкачествени заболявания като ендометриоза, възпаления и е в зависимост от менструалния цикъл). Въвеждането на HE4 подобрява диагностичната точност, тъй като е по-специфичен за епителен рак на яйчника. Въвеждането на мултимаркерни модели и алгоритми като ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) и СРН-I (Copenhagen Index) относно стратификация на риска за наличие на овариален карцином, значително повишават диагностичните чувствителност и специфичност спрямо използването на единичен маркер. В съвременната онкогинекология се търсят нови биомаркери, валидират се съществуващите алгоритми в различни популации, развиват се AI-базирани модели, което поддържа темата актуална както в научен, така и в клиничен аспект.

3. Познаване на проблема

Представеният литературен обзор представлява около 20% от цялостния дисертационен труд. В него д-р Веселина Колева демонстрира систематично и задълбочено познаване на съвременното състояние на проблема, свързан с диагностиката на карцинома на яйчника и матката, с особен акцент върху ролята на туморните маркери и мултимаркерните алгоритми. Обхванати са както епидемиологичните аспекти на заболяванията, така и основните биоло-

гични характеристики и клинични приложения на утвърдени маркери като СА125 и HE4, което показва добра ориентация в теоретичната и практическата рамка на онкогинекологията.

Прави впечатление, че докторантът последователно разглежда клиничната приложимост на СА125 в различни аспекти – скрининг и ранно откриване на овариалния карцином, диференциална диагноза с различни тумори в малкия таз, мониториране на терапията и откриване на рецидив, като същевременно ясно отчита ограниченията на този маркер. Аналогично, анализът относно HE4 е структуриран както в биологичен, така и в клиничен аспект, включително се дискутира неговата роля като самостоятелен диагностичен показател и в комбинация с СА125, както и приложението му при ендометриален карцином. Това свидетелства за задълбочено разбиране на предимствата и недостатъците на отделните биомаркери.

Съществен принос на обзора е разглеждането на мултимаркерни модели и алгоритми за стратификация на риска, включително RMI, ROMA, OVA1 и CPH-I. Докторантът демонстрира способност да проследи еволюцията от използването на единични маркери към интегрирани диагностични подходи, което отразява актуалните тенденции в персонализираната медицина. Налице е стремеж към сравнителен анализ на различните алгоритми, което създава предпоставки за критична оценка на тяхната диагностична стойност и приложимост.

Формулираните в дисертационния труд нерешени проблеми и работни хипотези убедително показват, че докторантът притежава задълбочено и актуално познаване на съвременното състояние на научния проблем в областта на онкогинекологията. Анализът на литературните данни не се ограничава до описателно представяне, а разкрива съществени противоречия и дефицити, свързани с диагностичната и прогностична стойност на биомаркерите СА125 и HE4. Критичният прочит на литературния материал проличава и в оценката на мултимаркерните модели. Идентифицирана е липсата на консенсус относно превъзходството на отделните алгоритми, както и недостатъчната им валидираност по отношение на прогностичните показатели като прогресия и обща преживяемост. Докторантът обръща внимание на вариабилността на cut-off стойностите, особено при CPH-I, и показва задълбочено разбиране на практическите ограничения при въвеждането на тези модели в клиничната практика.

Работните хипотези са адекватно формулирани и логически обвързани с установените нерешени проблеми. Те демонстрират творчески подход чрез търсене на решения, насочени към оптимизиране на диагностичната точност чрез въвеждане на популационно-специфични референтни стойности и чрез сравнителна оценка на алгоритмите, включително потенциалното предимство на CPH-I спрямо ROMA и самостоятелните биомаркери.

В обобщение, може да се заключи, че докторантът показва много добро познаване на състоянието на проблема, умее да систематизира и критично да анализира научната литература и демонстрира способност за формулиране на обосновани и научно значими изследователски хипотези. Това свидетелства за изградени умения за самостоятелно научно мислене и създава добра основа за успешна реализация на дисертационния труд.

4. Методика на изследването

Избраната методика съответства на ясно формулираната цел, а именно „Да се сравни клиничното приложение на биомаркерите СА125 и HE4 и на алгоритмите ROMA и CPH-I при пациентки с онкогинекологични заболявания“ и предоставя и възможност да се изпълнят адекватно предварително дефинираните пет основни задачи, за да може да се постигне целта на дисертационния труд. Дизайнът на проучването включва ретроспективна идентификация

на всички пациенти, включени в изследването, както и проспективна оценка на времето до рецидив, времето до прогресия и общата преживяемост. Значителният брой изследвани лица (общо 1647), разпределени в добре дефинирани клинични групи, включващи широк спектър от доброкачествени и злокачествени гинекологични и негинекологични заболявания, здрави контроли (включително бременни жени) и пациентки с бъбречна недостатъчност, позволява цялостна оценка на диагностичната специфичност и чувствителност на изследваните биомаркери.

Подробно са описани методите за определяне серумните нива на туморните маркери HE4 и CA125. Представена е и верификацията на метода за HE4 при неговото въвеждане в лабораторията. Включването на утвърдени алгоритми като ROMA и CPH-I, както и тяхното математическо изчисление, позволява сравнителен анализ и преценка на приложимостта им в клиничната практика. Допълнителното изследване на показатели като серумен креатинин стичита възможни интерференции и повишава надеждността на резултатите.

Използвани са адекватни статистически методи, подходящи за обработка и интерпретация на данните. Предоставена е и информация относно етичните аспекти на проучването.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е с общ обем от 227 стандартни машинописни страници и включва следните структурни елементи: въведение (2 стр.), литературен обзор (44 стр.), цели и задачи на проучването (2 стр.), материали и методи (15 стр.), резултати (122 стр.), обсъждане на резултатите (15 стр.), изводи (2 стр.), приноси (1 стр.), научни публикации, свързани с дисертационния труд (1 стр.), и библиография (14 стр.). Структурата на дисертационния труд е логична, балансирана и напълно съответства на утвърдените академични стандарти. Дисертационният труд е онагледен със 105 фигури и 53 таблици. Библиографията включва 150 източника, от които 1 на кирилица и 155 на латиница, като 40% от посочените източници са от последните 6 години (2020-2025г.), а 48% са публикувани в периода 2010-2019 г.

Разделът „Резултати“ демонстрира ясна връзка с поставените цели и задачи и се отличава с последователна научна логика. Резултатите са организирани стриктно по отделните задачи (1–5), което улеснява проследяването на научната хипотеза и показва методологичната дисциплина на докторанта. Резултатите по Задача 1 осигуряват висока научна стойност на дисертационния труд. Изработването на референтни граници за българската популация, при което са съобразени основните фактори за биологична вариация на изследваните маркери, представлява реален принос на труда. Изключително добре представени са резултатите по Задача 2. Чрез оценката на HE4, CA125, ROMA и CPH-I в различни клинични сценарии: здрави vs доброкачествени заболявания; злокачествени vs доброкачествени заболявания; оценката на потенциални интерференции и неспецифични повишения на HE4 от други доброкачествени негинекологични заболявания или негинекологични онкологични заболявания се демонстрира умелото приложение на пълноценен диагностичен модел и клиничната зрялост при изследването на диагностичната стойност на изследваните показатели. Резултатите по Задачи 3 и 5 визират прогностичната стойност на изследваните параметри и алгоритми и включват общата преживяемост, времето до прогресия и рецидиви, което значително разширява възможностите за клинична интерпретация. По подобен начин са представени и резултатите по Задача 4. Получени чрез адекватни статистически методи, те представят задълбочен анализ на диагностичната и прогностичната стойност на изследваните биомаркери и алгоритми при ендометриоиден карцином и други хистологични типове карцином на матката.

Въпреки ограниченията, свързани с размера на извадката и хетерогенността на групите, получените данни имат съществена научна и практическа значимост.

Прави положително впечатление наличието на обобщение след представянето на резултатите по всяка една от поставените задачи. Този подход улеснява възприемането на изложението, допринася за по-ясното открояване на основните научни находки и свидетелства за умения на автора за синтез и систематизация на получените резултати.

В раздел „Обсъждане“ авторът представя задълбочен анализ на получените резултати, като ги съпоставя с данни от международната литература и отчита влиянието на популационни, методологични и аналитични фактори върху диагностичната и прогностичната стойност на изследваните биомаркери и алгоритми. Аргументирано се подчертава необходимостта от локална валидация на референтни и прагови стойности, както и предимството на мултимаркерните модели пред самостоятелното използване на отделни показатели. Обсъдени са и ограниченията на проучването, включително хетерогенността на кохортата и непълнотата на проследяващите данни, което придава балансиран и критичен характер на интерпретацията. В цялост разделът демонстрира добра научна зрялост и ориентация към клиничната приложимост на резултатите.

Изводите са ясно формулирани, логически произтичат от представените резултати и отразяват както диагностичната, така и прогностичната стойност на изследваните биомаркери и алгоритми. Те имат практическа насоченост и клинична значимост.

Докторантът е посочил 3 приноса с уникален научен характер и 6 приноса с потвърдителен характер. Представените приноси са ясно формулирани и коректно структурирани, като се разграничават оригиналните научни постижения от потвърдителните резултати. Особено значими са разработените референтни граници за изследваните биомаркери и алгоритми, специфични за българската популация, както и оценката на клиничната приложимост на СРН-1. Приносите имат както научна, така и практическа стойност.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертационния си труд д-р Веселина Колева представя 3 статии и 2 научни съобщения, като тя е първи автор във всяко едно от тях. Това е аргумент за основния ѝ личен принос по отношение на публикационната активност. Представените публикации и научни участия по темата на дисертацията са оптимални.

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното изследване и представените материали.

7. Автореферат

Авторефератът е изготвен според изискванията, с качествен илюстративен материал и достатъчен обем за да бъдат напълно отразени основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд е задълбочено, методологично коректно и клинично ориентирано изследване, посветено на диагностичната и прогностичната стойност на съвременни туморни биомаркери и мултимаркерни алгоритми в онкогинекологията. Структурата на труда е логична и добре балансирана, а използваните статистически методи са адекватно подбрани и приложени. Получените резултати са ясно представени, обосновани и поставени в контекста на съществуващите научни данни. Особено значими са приносите, свързани с разработването на референтни граници, специфични за българската популация, както и сценката на клиничната приложимост на изследваните маркери и алгоритми при различни онкогинекологични заболявания. Трудът има както теоретична, така и практическа стойност, като формулираните изводи могат да намерят място в рутинната клинична практика. Дисертационният труд представлява завършено научно изследване с ясно изразен принос към съвременната медицинска наука.

В заключение, дисертационният труд отговаря на изискванията 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 докторантът 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.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на д-р ВЕСЕЛИНА СТОЯНОВА КОЛЕВА - ТОПОВА** в докторска програма по научна специалност „Клинична лаборатория“.

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

30.03.2026 г.
гр. Варна

Изготвил становището:
(проф. д-р Даниела Герова, д.м.)