

ИНТЕГРИРАН ФИБРИНОГЕН-ТРОМБОЦИТЕН СКОР (F-P SCORE) ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ: ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ ЗА РАЗГРАНИЧАВАНЕ НА РАНЕН ОТ НАПРЕДНАЛ СТАДИЙ

В. Рачева^{1,2}, Е. Петкова³, М. Нисторова^{1,2}, Т. Велковска^{1,2}

¹УМБАЛ „Света Марина“ Плевен, Клинична лаборатория

²Медицински университет – Плевен

³Медицински университет – Плевен, Катедра „Акушерски грижи“

INTEGRATED FIBRINOGEN-PLATELET SCORE (F-P SCORE) IN OVARIAN CARCINOMA: DIAGNOSTIC VALUE FOR DIFFERENTIATING EARLY AND ADVANCED STAGE

V. Racheva^{1,2}, E. Petkova³, M. Nistorova^{1,2}, T. Velkovska^{1,2}

¹University Hospital “Sveta Marina” Pleven, Clinical Laboratory

²Medical University – Pleven

³Medical University – Pleven, Department of Obstetrics

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Въведение: Овариалният карцином често се диагностицира в напреднал стадий поради липсата на ранна симптоматика. Туморният маркер СА-125 притежава висока чувствителност, но ограничена специфичност. Съвременните проучвания доказват, че тумор-индуцираното системно възпаление и хиперкоагулацията играят ключова роля в туморната прогресия. Цел: Проучването има за цел да оцени връзката между предоперативните нива на СА-125 и комбинирания фибриноген-тромбоцитен индекс (F-P Score) при пациентки в различни стадии на овариален карцином и да анализира техния потенциал за разграничаване на ранен от напреднал стадий на овариален карцином. Материал и методи: Проведено е ретроспективно проучване при 60 пациентки с хистологично доказан овариален карцином (I ст. n = 19; II ст. n = 19; III ст. n = 22). Пациентки в IV стадий няма в проучването. Изследвани са серумен СА-125, плазмен фибриноген и брой тромбоцити (PLT). Изчислен е F-P Score (0, 1 или 2 точки въз основа на референтните граници на фибриноген и PLT). Статистическата обработка включва ANOVA, Kruskal-Wallis, тест χ^2 (Chi-square) и ROC анализ. Резултати: Установи се статистически значимо повишаване на всички изследвани показатели успоредно с напредването на клиничния стадий ($p < 0.001$). В I стадий 100% от пациентките са с 0 точки по F-P Score, докато в III стадий 54.5% достигат максималния скор от 2 точки. ROC анализът показва, че самостоятелното изследване на фибриноген (AUC = 0.927) и тромбоцити (AUC = 0.754) отстъпва по диагностична точност на комбинирания F-P индекс, който демонстрира най-висока площ под кривата (AUC = 0.932; 95% CI: 0.869-0.995). Заключение: Докато СА-125 остава високочувствителен маркер за наличие на туморен процес, F-P индексът е по-надежден маркер за предоперативно стадиране и оценка на инвазивността. Неговото включване в клиничната практика може да подобри стратификацията на пациентите и прогнозирането на биологичното поведение на тумора.</p> <p>овариален карцином, СА-125, фибриноген, тромбоцити, F-P Score, ROC анализ</p> <p>Д-р Елица Петкова, e-mail: Elitca.Stoianova@mu-pleven.bg</p>
<p>Abstract:</p>	<p>Introduction: Ovarian carcinoma is often diagnosed at an advanced stage due to the absence of early symptoms. While the tumor marker CA-125 is highly sensitive, it has limited specificity. Modern research demonstrates that tumor-induced systemic inflammation and hypercoagulation play a key role in tumor progression. Objective: The study aims to evaluate the correlation between preoperative CA-125</p>

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>levels and the combined Fibrinogen-Platelet Score (F-P Score) in patients at different stages of ovarian carcinoma, and to analyze their potential to differentiate between early and advanced stages of the disease. Material and Methods: A retrospective study was conducted involving 60 patients with histologically confirmed ovarian carcinoma (Stage I, n = 19; Stage II, n = 19; Stage III, n = 22). Patients in Stage IV were not included in the study. Serum CA-125, plasma fibrinogen, and platelet count (PLT) were examined. The F-P Score was calculated (0, 1, or 2 points based on the reference ranges for fibrinogen and PLT). Statistical analysis included ANOVA, the Kruskal-Wallis test, the χ^2 (Chi-square) test, and ROC analysis. Results: A statistically significant increase in all examined parameters was observed alongside the advancement of the clinical stage ($p < 0.001$). In stage I, 100% of the patients had an F-P Score of 0, whereas in Stage III, 54.5% reached the maximum score of 2 points. ROC analysis showed that the individual assessment of fibrinogen (AUC = 0.927) and platelets (AUC = 0.754) was inferior in diagnostic accuracy to the combined F-P Score, which demonstrated the highest area under the curve (AUC = 0.932; 95% CI: 0.869-0.995). Conclusion: While CA-125 remains a highly sensitive marker for the presence of a tumor process, the F-P Score is a more reliable marker for preoperative staging and assessment of invasiveness. Its inclusion in clinical practice may improve patient stratification and the prediction of the tumor's biological behavior.</p> <p>ovarian cancer, CA-125, fibrinogen, platelets, F-P Score, ROC analysis</p> <p><i>Elitsa Petkova, MD, e-mail: Elitca.Stoianova@mu-pleven.bg</i></p>
--	---

ВЪВЕДЕНИЕ

Едно от най-предизвикателните за диагностика и лечение гинекологични злокачествени заболявания е овариалният карцином. Поради липсата на специфични симптоми в ранен стадий често е наричан „тихият убиец“ [1]. Прогнозата при пациентки с напреднал стадий (III-IV по FIGO) остава неблагоприятна, с висока степен на рецидивирание, въпреки напредъка в хирургичните техники и химиотерапията [2].

Туморният маркер CA-125 (Cancer Antigen 125) е „златен стандарт“ за мониториране на заболяването. Той притежава висока чувствителност, но ограничена специфичност, тъй като неговите концентрации могат да бъдат повишени и при доброкачествени състояния, както и при различни възпалителни процеси [3]. Това налага търсенето на допълнителни биомаркери, които да отразяват по-точно биологичната агресивност на тумора.

Съвременните проучвания са насочени върху ролята на тумор-индуцираното системно възпаление и нарушенията в коагулацията [4], което е свързано с прогресирането на карцинома. Овариалният карцином е силно тромбогенен тумор. Злокачествените клетки активират коагулационната каскада и предизвикват продукция на интерлевкин-6 (IL-6), който стимулира чернодробния синтез на фибриноген и костномозъчната продукция на тромбоцити [5, 6].

Високите нива на фибриноген и тромбоцити улесняват процеса на метастазирание. Фибриногенът предпазва туморните клетки, образувайки защитна фибринова мрежа около тях, а тромбоцитите улесняват адхезията им към съдовия ендотел [7]. Комбинирането на тези коагулационни показатели в общ индекс като F-P Score (Fibrinogen-Platelet Score) предоставя нови възможности за стадиране на пациентите [8].

ЦЕЛ

Нашето изследване има за цел да проучи връзката между предоперативните нива на CA-125 и комбинирания F-P Score при пациентки в различни стадии на овариален карцином и да оцени тяхната способност за разграничаване на ранен от напреднал стадий на заболяването.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведохме ретроспективно проучване, което обхваща 60 пациентки с хистологично доказан овариален карцином, пролежали в Клиниката по гинекология към УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен. Пациентките са стратифицирани по клиничен стадий съгласно класификацията на FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics): I стадий (n = 19), II стадий (n = 19) и III стадий (n = 22). В нашето проучване няма пациентки в IV стадий.

Взехме венозна кръв чрез венепункция в стандартни вакуумтейнери – с EDTA за определяне показателите на ПКК, с 3.8% натриев цитрат за отделянето на плазма за определяне на концентрацията на фибриноген, с гел сепаратор и clot activator за отделяне на серум за определяне на СА-125. Лабораторните анализи са извършени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“, Плевен, веднага след вземането на пробите и преди извършването на операция или терапия. Определихме:

- Броят на тромбоцитите (PLT) като част от показателите на пълна кръвна картина (ПКК) с помощта на автоматичен хематологичен анализатор Medonic M30, използващ импедансен метод за преброяване на клетките.

- Концентрацията на плазмения фибриноген измерихме на автоматичен коагулометър Coagulyser 100 по метода на Clauss.

- Концентрацията на СА-125 определихме чрез имуоензимен анализ (FEIA) на автоматичен анализатор Tosoh AIA-360.

- Изчислихме комбиниран фибриноген-тромбоцитен скор (F-P Score), като разпределихме пациентките в три групи:

- 0 точки: Фибриноген < 4.0 g/L и PLT < 350 X 10⁹/L.

- 1 точка: Повишена стойност само на един от показателите.

- 2 точки: Повишени стойности и на двата показателя.

Статистическият анализ е извършен със софтуер SPSS 25.0. За сравнение на средните стойности на СА-125 между групите бе използван тестът на Kruskal-Wallis, а за фибриноген и PLT ANOVA калкулатор. Разпределението на F-P индекса по стадии бе анализирано чрез теста χ^2 (Chi-square). За статистически значими приехме стойности на $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

При сравнителния анализ установихме прогресивно и статистически значимо повишаване на

нивата на СА-125 успоредно с напредването на клиничния стадий ($p < 0.001$).

Установихме прогресивно и статистически значимо повишаване на плазмените нива на фибриноген в зависимост от клиничния стадий на заболяването. Средните стойности нарастват от 3.07 ± 0.47 g/l в I стадий до 5.10 ± 1.14 g/l в III стадий ($p < 0.001$).

Стойността от 5.10 g/l в III стадий е над горната референтна граница (4.0 g/l) и показва състоянието на хиперфибриногенемия при напреднал карцином. Това е доказателство, че фибриногенът може да служи като маркер за агресивност на тумора.

Установихме тенденция към повишаване и на броя на тромбоцитите успоредно с напредването на клиничния стадий по FIGO. В I стадий средният брой на тромбоцитите е в рамките на референтните граници: $248 \pm 68.02 \times 10^9/l$. Във II стадий се наблюдава умерено повишение до $294 \pm 99.83 \times 10^9/l$, като стойностите остават в горна граница на референтния обхват. В III стадий установихме паранеопластична тромбоцитоза със средни нива от $405 \pm 160.98 \times 10^9/l$. Анализът от статистическата обработка на данните доказва, че разликите между трите групи са значими ($p < 0.001$).

Използвайки теста χ^2 (Chi-square) на Пирсън, установихме и статистически значима връзка между комбинирания индекс F-P score и стадия на карцинома ($p < 0.001$). В I стадий се наблюдава липса на системна коагулационна хиперактивност (100% от пациентките са с 0 точки). С напредване на процеса в III стадий делът на пациентките с максимален скор (2 точки) нараства до 54.5%, докато само 9.1% запазват нормални стойности на двата показателя. Тези данни потвърждават, че F-P индексът е чувствителен маркер за системна прогресия при овариален карцином.

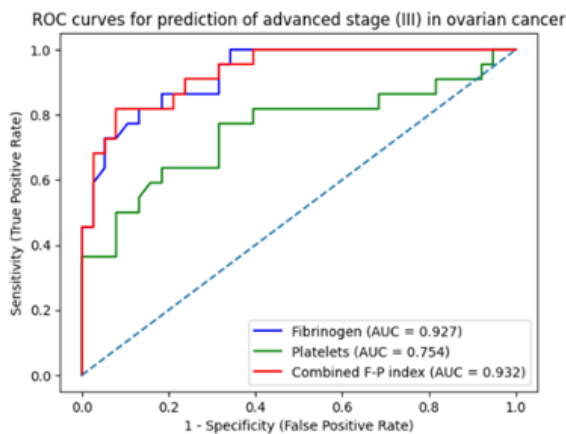
За да оценим диагностичната способност на изследваните показатели да разграничават ранен (стадий I-II) от напреднал (стадий III) овариален карцином, приложихме ROC анализ. Резултатите показват, че използване на F-P score има най-висока диагностична точност.

Таблица 1. Разпределение на стойностите на изследваните биомаркери и F-P Score според клиничния стадий на заболяването

Параметър	Референтни стойности	I стадий mean \pm SD	II стадий mean \pm SD	III стадий mean \pm SD	Ниво на значимост p
CA125 U/ml	< 35	457.12 \pm 530	618.12 \pm 567.08	818.75 \pm 474.20	< 0.001
Фибриноген g/l	2.0-4.0	3.07 \pm 0.47	3.74 \pm 0.66	5.10 \pm 1.14	< 0.001
PLT x10 ⁹ /l	150-350	248 \pm 68.02	294 \pm 99.83	405 \pm 160.98	< 0.001
F-PLT score (0 / 1 / 2 точки)	0	19/0/0	8/9/2	2/8/12	< 0.001

Таблица 2. Резултати от ROC анализ и диагностична ефективност на фибриноген, тромбоцити и F-P Score при диференциране на ранен (I-II) от напреднал (III) стадий на овариален карцином

Параметър	Cut off	Чувствителност	Специфичност	AUC (95% CI)
Фибриноген g/l	> 4.17	81.8 %	86.8 %	0.927 (0.858-0.996)
PLT x10 ⁹ /l	> 308	77.3 %	68.4 %	0.754 (0.627-0.881)
F-PLT score (0 / 1 / 2 точки)	> 1	90.9 %	89.5 %	0.932 (0.869-0.995)



Фиг. 1. Сравнителен ROC анализ за разграничаване на ранен от напреднал стадий на овариален карцином

Самостоятелното изследване на фибриногена показва добра диагностична точност с площ под кривата AUC = 0.927 (95% CI: 0.858-0.996). Оптималната разделителна стойност (cut-off), при която се постига баланс между чувствителност и специфичност, е > 4.17 g/L. Тромбоцитният брой показва умерена точност с AUC = 0.754 (95% CI: 0.627-0.881) при прагова стойност > 308 x 10⁹/L. Най-висока диагностична точност бе постигната при използването на комбинирания F-P индекс – AUC = 0.932 (95% CI: 0.869–0.995). Използването на данните от концентрациите на фибриноген и тромбоцити в единен точков скор води до значително подобряване на чувствителността за откриване на напреднал стадий на овариален карцином в сравнение с всеки маркер поотделно.

Нашите данни доказват, че СА-125 е силно чувствителен за наличието на неопластичен процес (високи стойности още в I стадий), а F-P индексът е по-специфичен по отношение на стадирането.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето изследване потвърждават, че овариалният карцином не е само локален неопластичен процес, а системно заболяване, което ангажира хемостазата и възпалителния отговор на организма. Това съответства на съвременните

представи за туморната биология, при които взаимодействието между туморните клетки, коагулационната система и възпалението играе ключова роля в прогресията на заболяването [5, 9].

Високите концентрации на СА-125 още в I стадий (457.12 U/mL) потвърждават неговата роля като чувствителен маркер за диагностициране на овариален тумор. Но голямата вариабилност в неговите концентрации в един и същ стадий показва, че самостоятелно нивото на СА-125 невинаги е надежден маркер за степента на разпространение на тумора. Това съвпада с данните от литературата, според които СА-125 може да се влияе от редица странични фактори, включително възрастта на пациентката и наличието на съпътстващо възпаление [10, 11].

Повишените нива на фибриноген и тромбоцити при пациентките с овариален карцином отразяват системен възпалителен и хиперкоагулативен отговор, характерен за туморната прогресия [5, 12].

Способността на туморните клетки да отделят интерлевкин-6 (IL-6) стимулира черния дроб да произвежда фибриноген, а костния мозък да продуцира тромбоцити (паранеопластична тромбоцитоза) [5, 13].

Фибриногенът, освен че е маркер на острата фаза на възпалението, превръщайки се във фибрин и образувайки фибринова мрежа, предпазва туморните клетки от естествените клетки убийци (NK клетки) в кръвообращението [7].

IL-6 стимулира тромбоцитозата, което е свързано с тромбоцитозата при овариален карцином и отразява степента на системно възпаление [5]. Активираният тромбоцити секретират растежни фактори, които подпомагат ангиогенезата, туморния растеж и метастазирането [14].

Множество автори потвърждават, че фибриногенът и тромбоцитите са в положителна взаимовръзка – при повишаване на единия параметър често се наблюдава повишаване и на другия [15]. Това вероятно се дължи на общия им регулаторен път чрез възпалителни цитокини и чернодробен синтез. Клинично, повишените стойности и на двата показателя се свързват с по-лоша прогноза,

по-ниска преживяемост и по-висок риск от тромбоемболични усложнения [12, 16, 17].

В последните години се обръща все по-голямо внимание на интегрираните биомаркери, като комбинация фибриноген-тромбоцитен индекс (F-P score), който отразява едновременно възпалителния и коагулационния статус на пациента. Няколко автори съобщават, че включването на фибриноген и тромбоцити в този точков модел води до значително подобряване на чувствителността за диагностициране на напреднал стадий в сравнение с всеки маркер поотделно. Тези констатации се подкрепят от проучването на Qiu et al., които дефинират F-P Score като независим прогностичен фактор, тясно свързан с общата преживяемост при епителен овариален карцином [8].

Подобни резултати са докладвани и от други изследвания, които демонстрират, че комбинирането на фибриноген и тромбоцити подобрява точността при стратификацията на риска и прогнозата [18].

Нашите резултати потвърждават тези наблюдения, като показват ясна тенденция за увеличаване на F-P индекса с напредване на стадия на заболяването. Наличието на 0 точки при всички пациентки в I стадий и преходът към 1 и 2 точки при напредналите стадии подкрепя хипотезата, че системното възпаление и хиперкоагулацията се засилват с прогресията на туморния процес. Това съответства на данните от литературата, според които F-P score може да служи като индиректен маркер за туморно натоварване и агресивност [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото проучване предоставя убедителни доказателства, че овариалният карцином е системно заболяване, при което туморната прогресия е тясно свързана с активацията на възпалителните и коагулационните механизми. Нашите данни показват взаимно допълващо се значение на СА-125 и параметрите на хемостазата, като СА-125 отразява наличието и обема на тумора, докато повишените нива на фибриноген и тромбоцити отразяват индуцирания от тумора системен възпалителен и протромботичен отговор [5, 14].

Високата диагностична стойност на интегрирания фибриноген-тромбоцитен скор (F-P score), демонстрирана чрез AUC = 0.932, подчертава неговата връзка с напредналия стадий на заболяването. Нашите резултати потвърждават твърденията, че F-P score представлява независим прогностичен фактор, свързан с туморна агресив-

ност, метастатичен потенциал и по-неблагоприятен клиничен изход [8, 18, 19].

Интегрирането на F-P score в рутинната предоперативна оценка има потенциал да подобри стратификацията на риска и индивидуализирането на терапевтичния подход. Като лесно достъпен, икономически ефективен и възпроизводим показател, той може да бъде включен като допълнение към стандартните туморни маркери. Съществуващите доказателства и резултатите от настоящото проучване определят F-P score като лабораторен маркер с реална клинична приложимост, който подлежи на по-нататъшна валидация в проспективни и мултицентрови изследвания [18, 19].

Благодарности

Това проучване беше реализирано с подкрепата на Медицински университет – Плевен и екипа на УМБАЛ „Света Марина“.

Библиография

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2024 Mar-Apr;74(2):203. doi: 10.3322/caac.21830
2. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 2019 Mar 23;393(10177):1240-1253. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2
3. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:229-44. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_14
4. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008 Jul 24;454(7203):436-44. doi: 10.1038/nature07205
5. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):610-8. doi: 10.1056/NEJMoa1110352. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Nov;367(18):1768.
6. Seebacher V, Polterauer S, Grimm C, et al. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial. *Br J Cancer.* 2010 Mar 16;102(6):952-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6605547
7. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood.* 2005;105(1):178-85. doi: 10.1182/blood-2004-06-2272
8. Qiu J, Yu Y, Fu Y, et al. Preoperative plasma fibrinogen, platelet count and prognosis in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(4):651-7. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01780.x
9. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9
10. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15 Suppl 3:274-81. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.00441.x

11. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008 Feb;108(2):402-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.10.017
12. Polterauer S, Grimm C, Seebacher V, et al. Plasma fibrinogen levels and prognosis in patients with ovarian cancer: a multicenter study. *Oncologist.* 2009 Oct;14(10):979-85. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0079
13. Klingler MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res.* 2002 Sep;22(9):913-22. doi: 10.1089/10799900260286623
14. Labelle M, Hynes RO. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer Discov.* 2012 Dec;2(12):1091-9. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0329
15. Buegry D, Wenz F, Groden C, et al. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer.* 2012 Jun 15;130(12):2747-60. doi: 10.1002/ijc.27441
16. Ferroni P, Spila A, Martini F, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor tumor tissue content of colorectal cancer. *Oncology.* 2005;69(2):145-53. doi: 10.1159/000087838
17. Hufnagel DH, Cozzi GD, Crispens MA, et al. Platelets, Thrombocytosis, and Ovarian Cancer Prognosis: Surveying the Landscape of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 31;21(21):8169. doi: 10.3390/ijms21218169
18. He Q, Li Y, Zhou X, et al. The combination of fibrinogen concentrations and the platelet-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Int Med Res.* 2021 Apr;49(4):3000605211004021. doi: 10.1177/03000605211004021
19. Man YN, Wang YN, Hao J, et al. Pretreatment plasma D-dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Jan;25(1):24-32. doi: 10.1097/IGC.0000000000000303

Постъпила за печат на 16 март 2026 г.