

# **Становище**

от

**Доц. Д-р Илина Димитрова Мичева, дм**

**Началник клиника по Клинична хематология,**

**УМБАЛ “Св. Марина“ ЕАД, Варна,**

**Ръководител УС по Хематология към Втора катедра по Вътрешни болести,**

**Медицински Университет-Варна**

**Вътрешен член на Научно жури за присъждане на ОНС „Доктор“**

**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:** „Хематология и преливане на кръв” 03.01.39

**Автор:** Д-р Ваня Славчева

**Форма на докторантурата:** самостоятелна докторантура

**Катедра:** Втора катедра по Вътрешни болести, УС по Хематология

**Тема:** Клинично приложение на прогностичните фактори и интегрирането им в скала за оценка на риска и времето до лечение, при нелекувани пациенти с В-хронична лимфоцитна левкемия

**Научен ръководител:** проф. д-р Лиана Герчева- Кючукова д.м

**Изготвил становището:** доц. д-р Илина Димитрова Мичева, дм, Началник клиника по Клинична хематология, УМБАЛ “Св. Марина“ ЕАД, Варна, Ръководител УС по Хематология към Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

Със заповед № Р-109-377/06.10.2020 г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина по протокол № 29/28.09.2020 г. съм избрана за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Ваня Славчева. На основание протокол № 1/19.10.2020 г. съм определена да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор”.

**Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:**

Д-р Ваня Славчева е завършила магистърска степен по медицина през 1990 година във Висш Медицински Институт – Плевен, България. През 1997г. придобива специалност вътрешни болести към Медицински Университет – София, а през 1999г. придобива специалност клинична хематология към Висш Медицински Институт – Плевен. От 1996 работи като асистент към УМБАЛ „Д-р Георги Странски” ЕАД/ Клиника по хематология, Плевен (в периода 2000-2014 като старши асистент). През 2019 е зачислена със заповед на Ректора на МУ-Варна (№ Р-109-126/01.04.2019) като докторант в самостоятелна форма на обучение към II-ра катедра по Вътрешни болести, УС по Хематология при МУ-Варна с тема на дисертационния труд „ Клинично приложение на прогностичните фактори и интегрирането им в скала за оценка на риска и времето до лечение при нелекувани пациенти с В - хронична лимфоцитна левкемия“. Отчислена е с право на защита със заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109/06.10.2020. Изследователският интерес на докторантката е в областта на ХЛЛ. Участва в 2 проекта на тема В- хронична лимфоцитна левкемия, финансирани от Медицински Университет- Плевен. В тази връзка е разработен и настоящият дисертационен труд.

**Актуалност на темата**

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е една от най-честите левкемии сред възрастните. Около 80-85% от пациентите към диагнозата не покриват критериите за започване на лечение и подлежат на периодичен контрол с цел определяне на стратегия

за поведение и избор на терапевтична опция. Рисковата стратификация на пациентите е от огромно значение както за ритъма на проследяване и определяне на времето до инициране на лечение, така и за избора на първа линия терапия.

През последните години, благодарение на развитието и усъвършенстването на имунологията, имуногенетиката и молекулярната биология, са разработени и предложени редица прогностични модели, индекси и скали за стратифициране на риска при пациентите с новодиагностицирана В- ХЛЛ. 2016г е предложен международен прогностичен индекс- CLL- IPI, който освен за прогнозиране на общата преживяемост, служи и за оценка на времето до започване на начално лечение.

Към настоящия момент за страната ни липсват докладвани проучвания, основани на доказателства, свързани с комплексна оценка на достъпните молекулярно-генетични и класическите прогностични фактори, въпреки че необходимостта от точна оценка на риска от прогресия става все по-значима, предвид навлизащите в практиката нови медикаменти за лечение на В- ХЛЛ.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд.**

Представеният за рецензия труд е структуриран съгласно възприетите у нас стандарти на дисертация за получаване на научната степен “Доктор” по медицина. Дисертационният труд е написан на 123 стандартни страници и включва: съдържание (1 стр.), съкращения (3 стр.), литературен обзор (34 стр.), цел и задачи (1 стр.), материали и методи (10 стр.), резултати (30 стр.), обсъждане (17 стр.), заключение (1стр.), изводи (2 стр.), списък на публикациите свързани с дисертационния труд (1 стр.), библиография (18 стр.). Библиографският списък съдържа общо 199 литературни източника като 5 са на кирилица, 194 на латиница. Трудът е онагледен с 30 таблици и 45 фигури.

*Литературният обзор* е изложен на 34 страници. Представена е биологията на ХЛЛ в исторически и съвременен аспект, патогенезта и мястото на BCR сигнализацията, клиничният ход. В отделен параграф са разгледани и публикуваните до момента научни данни за класическите прогностични фактори при ХЛЛ, свързани с пациента (възраст, пол, съпътстващи заболявания, ECOG статус), свързани със заболяването (стадий по Rai/Binet, бета 2-микроглобулин, серумна тимидин киназа, IGVH мутационен статус, CD38, CD49, ZAP70, генетична нестабилност), свързани с

лечението. Подробно е обсъдено значението на новите прогностични фактори като цитогенетични и молекулярни маркери, IGVH мутационен статус, флоуцитометричните маркери (CD38, CD49d, ZAP70/Z, серумният CD23), както и инкоропориранието им в съвременните прогностични скоринг системи.

Във финала на литературния обзор са разгледани актуалността на проблема както и основанията за разработването на проблема в български условия, което води до формулирането на ясна научна хипотеза, на която се основава дисертационният труд.

*Целта на проучването* е ясно и точно формулирана, а именно да се проучат и анализира въздействието на достъпни клиничко-лабораторни и молекулярно-генетични фактори, свързани със специфичните характеристики както на пациента, така и на неговото заболяване, и да се оцени тяхното влияние върху времето до необходимост от стартиране на лечение при нелекувани болни от В-CLL.

Поставените 6 основни задачи са ясно формулирани и следват логически поставената цел.

*Разделът „Материали и методи“* е представен на 10 стандартни страници. Проучването обхваща период от три години като дизайнът включва два типа наблюдение: проспективно и ретроспективно. Анализирани са 97 пациента с диагноза В-ХЛЛ. Описани са рутинните методи за диагностика и стадирание на ХЛЛ. Подробно са представени и специфичните методи, използвани за оценка на рисковите фактори, изследвани в дисертационния труд: Флоуцитометрия, Флуоресцентна *insitu* хибридизация (FISH), за изследване на експресията на LPL и ADA29 гените е използвана мултиплексна полимеразно верижна реакция след обратна транскрипция на РНК [Reverse Transcription (RT) Polymerase Chain Reaction (PCR)] в комплементарта ДНК (сDNA).

Данните от проведеното проучване са обработени със статистически софтуерен продукт SPSS 19. Използваните статистически методи и софтуерен продукт с цел анализ на данните и нагледно представяне са подробно описани.

*Обемът на раздел „Резултати“* е 30 стандартни страници. Резултатите от поставените 6 задачи са анализирани, систематизирани, представени стегнато и последователно и онагледени с помощта на таблици, фигури, графики и бокс плотове. Анализирана е връзката на всеки един от изследваните рискови фактори с времето до първа терапия – демографски, клиничко-лабораторни (стадий, размер на

слезка, маркери на туморен товар-абсолютен лимфоцитен брой,  $\beta 2$ -М), молекулярно-генетични маркери, мутационен статус на *IGHV*. Потвърдено е значението на добре познатите и достъпни рискови фактори за времето до първа терапия и преживяемостта.

*В Дискусионната част* която е изложена на 17 страници, анализирани и обсъдени са собствените резултати в контекста на публикуваните до момента данни от научната литература. Разгледаните прогностични фактори при диагнозата на заболяването могат да бъдат приложени в клиничната практика за оценка на времето до лечение. Оценката на мутационния статус и хромозомните аберации е от особено значение поради не само прогностичната им, но и предиктивна роля.

*Изводите* логически следват целта и поставените задачи.

*Книгописът съдържа* 199 литературни източника, от които само 5 са от български автори. Източниците са подбрани насочено, което показва умението на докторанта да селектира важна научна информация при висока изследователска информираност в избраната област.

#### **Публикации свързани с дисертационния труд**

Представени са четири пълнотекстови публикации. В три от представените публикации дисертантът е първи автор, което свидетелства за водещата му роля при провеждането на изследванията и подготовката на научните публикации.

**Авторефератът** прави кратко обобщение на работата на дисертанта и е изложен на 62 страници. Резюмирани са най-важните изследвания, резултати и обсъждания по научния проблем.

#### **Заклучение**

Представеният проект на дисертационен труд на д-р Ваня Славчева на тема „Клинично приложение на прогностичните фактори и интегрирането им в скала за оценка на риска и времето до лечение при нелекувани пациенти с В-хронична лимфоцитна левкемия”, е актуален и съдържа важни научни и научно-приложни резултати. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагането му на МУ-Варна. Целта е постигната, поставените задачи са изпълнени. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. За първи път се прилага метод за изследване на мутационния статус на *IGHV* и се оценява значението му за времето до започване на терапия.

Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията. При тези обстоятелства считам, че дисертационният труд на д-р Ваня Славчева отговаря на всички изисквания за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ и горещо препоръчвам на уважаемото жури да гласува положително.

Дата: 02.11.2020 г.

Варна

Изготвил становището:

/доц. д-р Илина Мичева, дм/

