

РЕЦЕНЗИЯ

От: Доц. Д-р Веселина Горанова-Маринова, дм
Ръководител секция „ Хематология“, Медицински факултет, МУ-Пловдив
Външен член на научно жури според заповед на Ректора на МУ – Варна

№ Р-109-377 от 06.10.2020г

Относно: процедура за придобиване на научна и образователна степен „ доктор“

Област на висшето образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1. „Медицина“

Докторска програма: „Хематология и преливане на кръв“, шифър 03.01.39

Автор: Д-р Ваня Славчева Попова, докторант в самостоятелна форма на обучение, към II –ра Катедра по Вътрешни болести, Факултет Медицина, МУ - Варна

Форма на докторантурата: Самостоятелна подготовка

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, дм

1. Общо представяне на процедурата. Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ в МУ-Варна, Правилника на МУ-Варна за развитие на академичния състав и включва всички необходими документи. Представени са заповедите за зачисляване и отчисляване, протоколите от разширени катедрени съвети и положен изпит докторантски минимум, които отразяват всички етапи от развитието на докторанта вкл Дисертация и Автореферат. Етапите на докторантурата са спазени, няма промяна на първоначалната тема и научния ръководител. Изследването е одобрено от комисията по научна етика. Към комплекта материали са приложени списък и копия на публикациите, свързани с дисертационния труд. Общо представените публикации са 4, в които дисертантът е

водещ автор. Две от публикациите са в сп. „JIMAB“ - реферирано и индексирано в международната база данни „Web-of-Science“. **Процедурата по докторантурата е спазена.**

2. Представяне на докторанта. Д-р Ваня Славчева Попова е възпитаник на ВМИ Плевен, където завършва висшето си образование по медицина през 1990 г, а от 1996г е асистент към клиниката по хематология към УМБАЛ „Д-р Г Странски“. Има специалности по Вътрешни болести и Клинична хематология. Научните интереси на Д-р Славчева са в областта на малигнените лимфопролиферативни заболявания вкл ХЛЛ. Д-р Славчева е водещ автор и съавтор в над 20 статии в областта на хематологията, имунологията и генетиката, публикувани в наши и чуждестранни списания. Разработва научни проекти в областта на прогностичните модели при ХЛЛ. Д-р В. Славчева е член на работната група „Лимфоми“ към БМСХ. Владее руски и английски език. **Докторантът има теоритични познания, практически опит, допълнителни квалификации и насочени научно-практически интереси в областта на докторантурата.**

3. Актуалност на тематиката. В своята дисертация д-р Ваня Славчева разработва важен, актуален и с голямо практическо значение проблем в съвременната клинична хематология. Хроничната лимфоцитна левкемия (CLL) е една от най-честите левкемии сред възрастните, включително в нашата страна като рискът от заболяване прогресивно нараства с възрастта. Известен факт е, че около 80-85% от новодиагностицираните пациенти остават под наблюдение, но клиничното протичане на заболяването е изключително хетерогенно - от вяли индолентни форми, които години наред не изискват лечение, до агресивни, с еволютивно протичане, трудно поддаващи се на лечение и с бърз фатален край. Продължават научните изследвания, които търсят измерими, надеждни и стабилни показатели, които възпроизводимо да предсказват еволюцията на болестта, времето до започване на лечение и подходящия терапевтичен избор. Дисертацията разработва клиничното приложение на прогностичните фактори и интегрирането им в скала за оценка на риска и времето до лечение, при нелекувани пациенти с В-ХЛЛ. След 2000г, благодарение на развитието и усъвършенстването на имунологията, имуногенетиката и молекулярната биология, редица авторски колективи интензивно анализират и предлагат прогностични модели, индекси и скали за стратифициране на риска при пациенти с новодиагностицирана В-CLL. Въпреки това, към настоящия момент за нашата страна липсва единно мнение и

докладвани проучвания, основани на доказателства, свързани с комплексна оценка на достъпните молекулярно-генетични и класическите прогностични фактори. Необходимостта от по-точна оценка на риска от прогресия става все по-значима предвид навлизащите в практиката нови медикаменти за лечение на В-CLL. Това дава основание на дисертанта за разработване на настоящия дисертационен труд. *Темата на дисертационния труд е актуална, с голямо социално и клинично значение.*

4. Познаване на научния проблем. Различното и променливо клинично протичане на хроничната лимфоцитна левкемия при пациентите, класифицирани в един и същи клиничен стадий, вероятно е свързано с различния молекулярно-генетичен профил на всеки един от тях. Факт е, че част от установените досега неблагоприятни прогностични маркери присъстват още към диагностициране на заболяването. Представяват синоним на агресивност и определят по-кратко време до започване на антилевкемичната терапия. В тази връзка е обоснована необходимостта от ранното им и своевременно идентифициране при всеки един болен от В-CLL. *Авторът познава научния проблема в дълбочина, може да формулира научна хипотеза и да проведе анализ, резултатите от който биха довели до подобряване на риск - стартификацията, прогнозиране на времето до започване на лечение, избор на най-подходящата терапевтична стратегия с цел удължаване на преживяемостта и повишаване на качеството на живот на пациентите с ХЛЛ.*

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд. Дисертационният труд е разработен на 123 страници. Съдържа 24 таблици и 49 фигури. Цитирани са 199 литературни източника, подбрани целенасочено. Задължителните раздели на научния труд са професионално разработени, като е спазено приемливо съотношение между тях. Използван е ясен и точен, граматически верен български език.

5.1 Литературен обзор. Литературният обзор е изложен на 37 стандартни страници, задълбочено и насочено по научния проблем. Обективно са посочени данни от множество проучвания, които разглеждат прогностичните фактори при ХЛЛ като променлива величина, която се оценява преди започване на лечението и въз основа на която може да се очаква добър или лош клиничен резултат, независимо от избора на терапия. Докторантът е посочил, че такива показатели са анализирани в множество научни разработки с цел идентифициране на пациентите с необходимост от ранно

лечение, за определяне на времето до инициране на лечението, за избора на риск-адаптирана терапия (токсичност на медикамента), както и за определяне на стратегия за проследяване на пациентите. Такъв устойчив показател, който не търпи промяна в хода заболяването предствлява мутационният статус на гените за променливия регион на имуноглобулиновата тежка верига (IGH), дефиниран посредством методите на секвениране. Разгледани в комплекс с т. нар “класически прогностични фактори”, последните служат като основа за изграждане на прогноза и избор на таргетна терапия и са част от представения през 2016г международен прогностичен индекс- CLL- IPI. Въпреки, че първоначално е разработен за прогнозиране на общата преживяемост, няколко клинични изпитвания обхващащи многочислени групи пациенти, валидират използването му при оценка на времето до започване на начално лечение (*Parikh AS 2018*). Мутационният статус на IGH, както и факторите оказващи влияние върху него са изключително важни и изискват добро познаване, тъй като взети заедно те косвено отразяват агресивността на болестта и са свързани с преживяемостта и изхода на заболяването. *Литературният обзор завършва с мотивирано основание за проучване на въздействието на достъпни клинично-лабораторни и молекулярно-генетични фактори, свързани със специфичните характеристики, както на пациента, така и на неговото заболяване, с оценка на тяхното влияние върху времето до необходимост от стартиране на лечение при нелекувани болни от B-CLL и позволява формулиране на ясна цел и научна хипотеза.*

5.2 Цел и задачи. Целта е точно и ясно формулирана и с логично поставени 6 основни задачи.

5.3 Раздел „Материал и методи“. Разделът „Материал и методи“ е представен на 9 стандартни страници. Осъществен е едновременно като ретроспективно и проспективно проучване, проведено в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен, Клиника по Хематология, Централна клинична лаборатория, Медицинска лаборатория по имунодиагностика, Клиника по образна диагностика, като генетичните и молекулярни изследвания са проведени в Лаборатория по молекулярна биология и цитогенетика към СБАЛХЗ – София, в рамките на три години 2016-2019г. - Пациентите с ХЛЛ са разделени в три групи: I група - 97 пациента с проведени стандартни лабораторни изследвания, флоуцитометричен анализ на периферни мононуклеарни клетки, ниво на бета 2-микроглобулин и стадиращи процедури.; II

група, състояща се от произволно избрани 61 болни, от първата група пациенти, при които е проведен FISH за del17p-, del13q-, del11q- за I и II група, включваща 48 пациента (произволно подбрани от II група), при които допълнително е проведен PCR – анализ за ADAM29 / LPL като сурогатен маркер за мутационен статус на IGHV. Статистическата обработка на получените резултати е направена компетентно с правилно подбрани анализи и данните са нагледно представени. Използван е статистически пакет SPSS v. 19.0 за Windows (SPSS Inc, Chicago USA) и методите на класическата статистика вкл графичен анализ за онагледяване на резултатите. **Методиката е правилно избрана. Позволява набирание на достатъчен брой пациенти, за провеждане на статистически анализ и получаване на достоверни резултати.**

5.4. Раздел „Резултати“ е представен на 30 стандартни страници. Изложението на раздела е стегнато и е представено прегледно на таблици, фигури, графики и диаграми. Логично е следвана последователността на поставените задачи. Времето до започване на първо лечение (TTFT), дефинирано стандартно - интервала от диагностициране на заболяването до започване на лечение, или датата на последното проследяване, или смърт (цензурирани). Използван е методът на Kaplan Meier clog-rank test. Индикациите за лечение са съобразени с препоръките на IWCLL - 2008г. (Hallek M et al, 2008). Закономерни и в подкрепа на поставените цел и задачи са резултатите, които показват, че краткото време на удояване на левкоцитите, високият аболютен брой лимфоцити към диагнозата, високите нивата на серумния β -2 MG , наличието на del11q и del17p, вкл съчетанието на повече от една хромозомна аберации и немутирал стаус на IGHV, определени чрез сурогатните маркери LPL и ADAM29 предопределят по-кратко време до прогресия и необходимост от терапия.

Забележки:

1.Разпределението по пол, възраст и клиничен стадий, както и други стандартни характеристики на изследвания контингент да бъдат разгледани и представени в раздел „Материал и методи“

2. Статистически значимите предиктивни фактори , определящи времето до започване на лечение да бъдат оценени чрез многофакторен анализ с Кокс - регресионния модел, което би позволило извеждането на независими предиктивни фактори

3. Де се унифицира в цялата дисертация: времето до започване на лечието да бъде представено като „медиана“ (препоръчително) или като „средна стойност“.

Приемам получените резултати. Критичните бележки не омаловажават тяхната стойност. Като резултат с важно клинично значение отбелязвам, че PCR анализът позволява идентифициране на високо рискови пациенти с UM статус, при които медианата на времето до започване на лечение е значително по-кратко в сравнение с TTFТ при лицата с МТ статус.

5.5 Раздел „Обсъждане“. В 16 стандартни страници докторантът анализира получените собствени резултати, обсъжда тяхното значение и ги сравнява с тези на други авторски колективи. Установените различия с данните от други научни разработки, авторът обяснява аргументирано и с конкретни факти. Такъв е примерът със самостоятелният анализ на фактора възраст, за който в проучването на Д-р Славчева не е потвърдена прогностична стойност спрямо времето до необходимост от лечение. Това авторът обяснява с влиянието на пролиферативната активност на неопластичните клетки (чрез изследване нивото на $\beta 2$ -MG) и степента на разпространение (клиничният стадий) на болестта. Обсъдени са корекно и в потвърждение на общоприетите данни резултатите от проведената мултиплексна PCR, които показват два пъти по-малък брой пациентите с UM статус спрямо тези, при които статуса е определен като МТ. Напълно в съответствие с данните от световната литература са резултатите, че изчисленото от авторите средно време до започване на лечение в групата с UM статус е значително по-кратко в сравнение с групата МТ статус. Потвърждава се и връзката между неблагоприятните хромозомни аберации в изследваната от Д-р Славчева група и мутационния статус на IGVH. *Приемам раздел „Обсъждане“ без забележки.*

5.6. Изводите са 10 на брой и ясно следват поставените цел и задачи като са логично формулирани според получените резултати. Най-важен от клиничен аспект е изводът, комплексната оценка, изградена на базата на достъпните за изследване молекулярно-генетични маркери при пациентите с нелекувана В-CLL осигурява по-добра възможност за стратифициране на риска от прогресия, определяне на времето до

лечение, периода за проследяване на болните и съответно избора на най-адекватна терапия. *Съгласна съм с така формулираните изводи.*

5.7 Книгопис. Библиографията обхваща 199 литературни източника, от които 6 са от български автори. Анализиранияте научни публикации след 2015 г са >30% от общия брой. Тези данни свидетелстват за актуалността на проблема и големия изследователски интерес върху тематиката през последните години. *Забележка: В изписването на библиографията не е спазен общоприетия стандарт.*

5.8 Оценка на приносите на дисертационния труд Трудът завършва с представянето на приноси които имат оригинален (2 броя), потвърдителен (3 броя) , както и приложен характер (2 броя) . *Приемам изложените приноси .*

6 Лично участие на докторанта. Докторантът има лично участие във формулирането на научната идея, събирането на материала и дизайна на проучването. Лично е участието му в статистическата обработка на данните и анализа на получените резултати. Изводите и приносите са също изведени с участието на Д-р Георгиев. *Докторантът има основно лично участие в разработването на дисертацията.*

7 Автореферат. Авторефератът съдържа 64 страници, дава цялостна представа за дисертационния труд като отразява пълноценно отделните раздели. Фигурите и таблиците са подбрани конкретно и представят необходимите данни.

8 Заключение. Дисертационният труд на Д-р Ваня Славчева Попова отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ-Варна за присъждане на научна и образователна степен „ Доктор“. Темата на дисертационния труд е не е разработвана в България, а някои от проблемите в нея са все още обект на дискусия в международен мащаб. Приносите на дисертацията имат оригинален, потвърдителен и приложен характер, което е добра основа за оптимална риск стратификация и прогнозиране на времето до за започване на лечение чрез достъпни клиничко-лабораторни и молекулярно-генетични фактори на нелекувани пациенти с В-ХЛЛ. В дисертационния труд на Д-р Ваня С.Попова проличават изградени качества за анализ и синтез на научна информация, способност за формулиране на изводи и изграждане на научни хипотези. Проличават задълбочени

научни познания и практически умения по специалността „ Хематология и преливане на кръв“ . Давам своята положителна оценка за дисертационния труд 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“ и предлагам на уважаемото научно жури да гласува „за“ присъждане на научна и образователна степен „доктор“ на Д-р Ваня Славчева Попова.

01.11.2020г

РЕЦЕНЗЕНТ:

/Доц. Веселина Горанова-Маринова, дм/