

С Т А Н О В И Щ Е

от проф д-р Стефан Горанов, дмн
Секция Хематология МФ/МУ - Пловдив

по процедура за придобиване на ОНС „доктор” по докторска програма „Клинична хематология и преливане на кръв” 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

С автор

д-р Ваня Славчева Попова,

докторант в самостоятелна форма на обучение, към II катедра по Вътрешни болести, Факултет Медицина, МУ Варна

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

На основание заповед на Ректора на МУ – Варна № Р-109-377 от № 6.10.2020г за отчисление с право на защита, както и назначението ми със същата заповед за член на Научното жури ми бяха предоставени пълен комплект документи и дисертационния труд по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ в област на висше образование: 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1. Медицина и специалност „Хематология и преливане на кръв“

1.Общо представяне на процедурата и докторанта. Предоставен е необходимият комплект материали от момента на зачисляването до решението на Катедрен съвет и ФС за отчисляване с право на защита. Етапите на докторантурата са спазени, няма промяна на първоначалната тема и научния ръководител. Изследването е одобрено от комисията по научна етика.

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. 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

Приемам процедурата и цялата документация, като напълно отговарящи на на, Правилника на МУ Варна за развитие на академичния състав и ЗНСЗ.

2. Литературен обзор Със своята бавна еволюция хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е класически пример за т.нар. индолентни неходжкинови лимфоми, към чиито първично хематогенни форми принадлежи. В последните десетилетия бяха разгадани множество възлови патогенетични механизми, които не само уточниха патологичната сигнализация в биология на неоплазийния пул, но и доведоха до създаването на принципно нови лекарствени продукти. Въпреки добре уточените индикации за започване на лечение и досега е изключително трудно да се предскаже качеството на терапевтичния отговор и клиничното повлияване, независимо от новите терапевтични възможности. Стартът на лечението и избора на таргетна или молекулярна терапия е в непосредствена зависимост от съвременна риск –стратификация. В този аспект темата на проекта за дисертационен труд - намиране на предиктивен или прогностичен модел за специфичната и неопределена по време за ХЛЛ фаза „наблюдавай и чакай“ е не само актуална, но и с важно научно-практическо значение. На базата на адекватно подобрани, съвременни и аналитично представени литературни данни в обзора е оформена дисертабилна работна хипотеза: ранното идентифициране на фактори в момента на диагностицирането на процеса с вече известна неблагоприятна прогностична стойност с оформянето на скор-система за ранно започване на терапия при високорискови пациенти с ХЛЛ

Приемам аналитичния и информативен литературен обзор, както и теоретично обосновааната идея за формирането на научната хипотеза.

3. Цел и задачи на дисертационния труд Приемам целта на проучването, като отговаряща на работната хипотеза, а поставените задачи като адекватни и изпълними в осъществяването на целта.

4. Материал и методи Проучени са 97 пациента с В-CLL, на възраст над 18 години, диагностицирани и наблюдавани в университетска клиника. Тестваните в предиктивен аспект показатели за заболяването, неговата активност и стадийни системи са общоприети. Имунологичните и молекулярно-генетичните маркери са изработени в Централна клинична лаборатория, Медицинска лаборатория по имунодиагностика на УМБАЛ Плевен и Лаборатория по молекулярна биология и цитогенетика към НСБАЛХЗ – София. Методологията е подробно описана, което придава необходимата

репрезентативност. Статистически анализ включва необходимия панел методи на софтуерен продукт SPSS -19 при ниво на значимост $p < 0,05$.

Приемам раздела без забележки

5. Резултати. Получените резултати са анализирани в предиктивен аспект чрез 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 медианния метод на Kaplan Meier. Индикациите за лечение са съобразени с препоръките на IWCLL - 2008г. (Hallek M et al, 2008). Медианата на TTFT цялата група е 48 месеца.

5.1. Демографски показатели. Авторът не установява ранг на значимост на пола и възрастта за старта на лечение. Този резултат е доста интересен, като се има предвид, че възраст над 65 години „успя“ да се превърне в независим прогностичен фактор сред тестваните 28 различни показатели при над 3400 пациенти в съвременния Международен прогностичен индекс при пациенти (CLL-IPI) по отношение, обаче на преживяемостта.

5.2. Стадийна система на Binet . Отделните стадии по **Binet** очаквано предопределят достоверно различно TTFT, резултат с който авторът трансформира и валидира прогностичното значение на системата в предиктивно за старта на лечение.

5.3. Спленомегалия . Една елементарна физикална находка, но и визитна картичка за ХЛЛ, досега се изплъзва от значимост в различните скор –системи, с изключение на стадите по Rai. Получените данни са ултимативни – болните със спленомегалия петкратно по-рано започват лечение, съответно $23,8 \pm 7$ мес. vs $115,4 \pm 11$ мес. за групата ангажиране на далака ($p < 0,001$).

5.4. Туморен товар. Абсолютният В лимфоцитен брой в три групи ($\leq 20 \times 10^9/l$; $21-50 \times 10^9/l$ и $\geq 51 \times 10^9$) и $\beta 2$ -MG над референтните стойности се оказват с по-кратко време до старт на лечението. Данните са сполучливо изведени от различни междугрупови комбинации, вкл със стадия по Binet (ранен А подстадий).

5.5 Коморбидност. Подлежащият терен, върху който се развива ХЛЛ е много удачно анализиран и тестван с 8 групи най-често срещани при пациентите съпътстващи заболявания. Целта е да се прецени отражението им върху стойностите на $\beta 2$ -MG.

5.6. Молекулярно-генетични маркери, сурогатни маркери (LPL, ADAM29) и мутационен статус. Известен факт е, че всеки втори пациент с ХЛ има разнообразни хромозомни нарушения. Чрез локус специфични сонди за: del13, del11, del17p/p53 при 62 от 97 пациента в проучването е проведен FISH анализ и допълнително мултиплексна

PCR за определяне на мутационния статус. Доказаните хромозомни аберации са съпоставени с клиничната манифестация на ХЛЛ, стадия по Binet и мутационния статус. В над 1/3 от пациентите в ранен стадий са доказани неблагоприятните прогностични фактори del17p и UM статус, които изискват по-ранно лечение; връзката между мутационния статус и изследваните кариотипни аберации ($p=0,035$); del11q и del17p, или съчетанието на повече от една хромозомна аберации, включително и в комбинация с del13q, се асоциират с по-кратко TTFT; прогностичната стойност на 13q- е различна в случаите, когато последната е съчетана с немутирал статус.

Приемам раздел „Резултати“ с представените данни, обработени с адекватно подобрени статистически модели.

6. Дискусия Като цяло обсъждането е научно-издържано и компететно направено на базата на получените резултати и литературните данни по проблема.

7. Забележки и препоръки. Трябва да се обмисли коя част от демографските данни трябва да отидат в раздела **Пациенти и методи**. Основните данни за изследваната група не са резултати, а характеристика на единицата на наблюдение. В глава Резултати фиг 42 е чиста методология и би трябвало да бъде в съответния раздел. Съпстващите заболявания също могат да бъдат тествани като показатели за старт на лечението...? Когато се работи с кандидат - показатели за включване в предиктивен за лечението или прогностичен за преживяемостта модел и собено с времеви (TTFT), за тяхната оценка се работи с двустъпковия (2 блока) многофакторен Кокс регресионен анализ, чрез който установените достоверни резултати от тестваните показатели, могат да достигнат значимостта на „независими“, като управляват ултимативно TTFT. Само един от тях да придобие подобен статут е теоретичен и научно-приложен пробив. В дискусията има фигури, таблици и анализи на литературни данни, които би било по-редно да са в литературния обзор. Смятам за подходящо, въпреки че са цитирани от автора, да се направи таблица със съпоставка на собствените с други подобни предиктивни показатели в специализираната литература. По отношение на изводите – някои от тях представляват изведени резултати

Заклучение. Предоставеният проект за дисертационен 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** е проучване с теоретичен принос и без аналог в родната литература. Спазени са всички

изисквания за дисертационна работа по отношение структурата и начина на изложение. Убедено приемам разработката не само като дисертабилна, но и със значими приноси с научно-приложен характер. На основание на гореизложеното давам своята положителна оценка за представения дисертационен труд и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен “ Доктор” на д-р Ваня Славчева Попова.

Изготвил становището

проф д-р Стефан Горанов, дмн

29.10.2020 /Пловдив