

СТАНОВИЩЕ

От: Доц. Д-р Веселина Горанова-Маринова, дм
Ръководител секция „Хематология“,
Първа катедра по вътрешни болести, МФ, МУ-Пловдив
Външен член на научно жури според
заповед No P-109-303/16.07.2021 на Ректора на МУ- Варна

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“ 03.01.39

Автор: Д-р Мерлин Ерол Ефраим, асистент в сектор „Хематология“, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет -Варна

Форма на докторантурата: Самостоятелна подготовка

Тема: Клинико-биологични и генетични маркери в рисковата стратификация при пациенти с миелодиспластичен синдром

Научен ръководител: Доц. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.

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 на МУ-Варна. Към комплекта материали са приложени списък и копия на публикациите, свързани с дисертационния труд. Общо представените за рецензиране публикации са 3, в две от които дисертантът е водещ автор. Критика към докторанта е фактът, че нито една от публикациите не е в списание, реферирано и индексирано в научните бази данни Scopus или Web-of-Science. Въпреки това, според представения списък от

публикации по темата, докторантът има необходимия брой точки, изискуеми за образователна и научна степен „доктор“ според ПРАС на МУ -Варна, ЗРАСРБ и правилника за неговото приложение. *Процедурата по докторантурата е спазена.*

2. Представяне на докторанта. Д-р Мерлин Е. Ефраим завършва медицина в МУ - Варна през 2008г. Има специалност по клинична хематология от 2015г. От тогава е асистент към секция „Хематология“, Втора катедра по вътрешни болести, МФ, МУ - Варна. От 2008 до 2010 г работи в ЦСМП в гр Варна. Владее английски, турски и руски език. Има >10 г стаж в областта на клиничната хематология. От списъка участия и публикации е видно, че научните интереси на Д-р М. Ефраим са съсредоточени в областта на докторантурата. *Докторантът има теоритични познания, практически опит, допълнителни квалификации и насочени научно-практически интереси в областта на докторантурата.*

3. Актуалност на тематиката и познаване на проблема. В своята дисертация д-р М. Ефраим разработва важен, актуален и значим проблем на съвременната клинична хематология, а именно детайлната прогностична оценка на пациентите с МДС. МДС са група заболявания, които се диагностицират все по-често, особено при пациенти >70г, имат многолика клинична изява, вариабилни еволюция и прогноза, както и ограничени възможности за терапевтично повлияване. В опит за прогнозиране на еволюцията на болестта и изхода от лечението, детайлната стратификация на риска е от изключително важно значение. Докторантът обективно посочва, че съществуващите утвърдени прогностични скор-системи IPSS (*Greenberg P et al, 1997*), ревизирната ѝ версия - IPSS-R (*Greenberg P et al, 2012*) и базираната на Световната здравна организация - WPSS (*Malcovati L et al, 2007*) до голяма степен достоверно определят риска от прогресия, трансформация в остра левкемия и преживяемостта на болните. Закономерно Д-р М. Ефраим посочва, че в тях е подценено значението на факторите от страна на болния: общо състояние, придружаващи заболявания и качество на живот, които модифицират прогнозата, избора на лечение и преживяемостта на пациентите. Според Д-р Ефраим и нейния научен ръководител понастоящем липсва оценка на прогностичната и информативна стойност на факторите от страна на пациента в комплексния прогностичен подход на болния с МДС. Това дава научно основание на докторанта за разработване на настоящия дисертационен труд. *Темата на дисертационният труд е актуална, с важно клинично значение.*

4. Познание на научния проблем. Представената научна хипотеза предполага, че анализът на някои допълнителни клинични и биологични фактори може да се окаже от важно значение за стратификацията на риска, преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ при пациенти с МДС. Анализът на допълнителните прогностични фактори, свързани с пациента е необходим, за да уточни тяхната роля в оценката на болните с МДС още към момента на поставяне на диагнозата. *Авторът познава научния проблем в дълбочина, може да формулира научна хипотеза и да проведе анализ, резултатите от който биха довели до подобряване на прогностичната оценка на пациента към диагнозата, избора на лечение риска от трансформация в ОМЛ и очакваната преживяемост.*

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд. Дисертационният труд е разработен на 211 страници. Съдържа 28 таблици и 82 фигури. Цитирани са 243 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 58 стандартни страници, задълбочено и насочено по научния проблем. Голяма част от него пропеедвтично представя същността на заболяването, неговата патогенеза, системите за класификация и риск стратификация и завършва с разглеждане на дискутираните в литературата известни прогностични фактори. Обективно са посочени данни от множество проучвания върху прогностичната роля на факторите от страна на пациента, наред с факторите от страна на заболяването, като е ясно посочено, че тяхното значение е в процес на уточняване. Литературният обзор завършва с мотивирано основание за анализ на влиянието на факторите, свързани със заболяването (клинико-биологични и генетични) и тези, свързани с пациента (възраст, ECOG и придружаващи заболявания), за рисковата стратификация, преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ *и позволява формулиране на ясна цел и научна хипотеза.* Критична забележка към литературния обзор е твърде обстояният преглед на дефиницията, класификационните системи и системите за риск - стратификация. Те са утвърдени, общоприети и биха могли да бъдат посочени например в приложение.

5.2 Цел и задачи. Целта на дисертацията е да се проучи и анализира влиянието на факторите, свързани със заболяването (клинико-биологични и генетични) и тези, свързани с пациента (възраст, ECOG и коморбидитети), за рисковата стратификация,

преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ. *Тя е е точно и ясно формулирана и с логично поставени б основни задачи.*

5.3 Раздел „Материал и методи“. Разделът „Материал и методи“ е представен на 8 стандартни страници. Дисертантът е анализирал ретроспективно 219 пациенти за 10 г период (2010-2020г), диагностицирани, лекувани и проследявани в Клиника по клинична хематология, УМБАЛ „Св. Марина“, Втора катедра по вътрешни болести МУ-Варна. Включващите и изключващи критерии са точно формулирани. Методите на изследване са детайлно описани и са подходящо подбрани в съответствие с методичните указания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти с МДС. Наред с демографските данни на пациента и данните, необходими за диагностиката на заболяването (рутинни и специализирани), са анализирани видът и броят на придружаващите заболявания, общото състояние на болния и прогностичното значение на системите за определяне на коморбиден индекс (CFS, CCI, MDS-CI, НСТ-CI, ACE-27). Проведено е изследване за JAK-2 мутация при 17 болни, както и за носителство на FLT - 3 ITD при 29 болни. Прогностичното значение на посочените фактори е анализирано чрез метода на Kaplan-Maier с Log rank тест, а значението на прогностичните фактори - с Cox- регресионен анализ. Прави впечатление, че при изчисляването на преживяемостта на болните в зависимост от изведените рискови фактори е използван показателят “средна преживяемост“. Обичайно, в големи ретроспективни серии, каквото е научното изследване на Д-р М. Ефраим за оценка на преживяемостта се използва показателят „медиана на преживяемост“ като по прецизен и с по – висока информативна стойност. Въпреки това използваните методите, позволяват достоверен статистически анализ върху голям брой пациенти. *Приемам раздел „Материал и методи“ , с направената критична бележка.*

5.4. Раздел „Резултати“ е представен на 73 стандартни страници. Изложението на раздела е подробно и е представено прегледно на таблици, фигури, графики и диаграми. Логично е следвана последователността на поставените задачи. В сравнителния анализ на изследвания контингент по демографски признаци, разпределение по класификационните системи и системите за риск стратификация, общото състояние, нивата на важните лабораторни параметри и генетични маркери се потвърждава характерното за заболяването разпределение. Същите групи параметри се оценяват от Д-р Ефраим в прогностичен аспект чрез споменатия вече показател “средна обща преживяемост“. Получените резултати потвърждават тяхното

критично значение за оценката на риска при болни с МДС. Cox - регресионният анализ селектира % миелобласти в костния мозък, възрастта, нивата на тромбоцитите и нивото на серумното желязо като независими прогностични фактори. Д-р М. Ефраим не установява статистически значима разлика в преживяемостта на болните с МДС в зависимост от скалите за коморбидност и уязвимост, но ECOG и коморбидността моделират преживяемостта във всяка една от класификационните категории и рискови групи МДС. Д-р Ефраим потвърждава значимо по-кратката преживяемост след трансформация в ОМЛ, както и значимо по-високия риск от трансформация в категориите RAEB и RAEB-2 както и в групи с висок и много висок риск. Докорантът не установява корелация между трансформационния риск и индекса на коморбидност и уязвимост. Резултатите завършват с изпълнението на задача 6, в която е представен рисковият профил на пациента с МДС според благоприятните и неблагоприятни прогностични фактори. В допълнение дисертационният труд на Д-р М. Ефраим съдържа интересни са данните за ролята на фиброзта в костния мозък за трансформационния и прогностичен риск, за значаеността на JAK - 2 мутацията и FLT-3- ITD, които подлежат на допълнително проучване. ***Като резултат с важно клинично значение отбелязвам данните за CFS > 5 като неблагоприятен прогностичен фактор ACE-27 =0-1 като благоприятен прогностичен фактор. Приемам без забележки получените резултати.***

5.5. Раздел „Обсъждане“. В 23 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. Данните от дисертацията на Д-р М. Ефраим за ролята на MDS-CI съвпадат с данните от световната литература за най-голямото значение на тази скала при пациентите с нисък риск по IPSS-R и WPSS, както и ролята на CFS като независим прогностичен показател при анализ спрямо IPSS-R. Налице е ясна клинична обосновка в съпоставка с литературните данни за необходимост от допълнителна оценка на пациента към диагнозата за прецизно определяне на прогнозата, риска от трансформация в ОМЛ и преживяемостта ***Приемам раздел „Обсъждане“ без забележки.***

5.6 Изводите са 11 на брой и ясно следват поставените цел и задачи като са логично формулирани според получените резултати. Най-важен от клиничен аспект са изводи 6, 7, и 8 които показват, че придружаващите заболявания и общото състояние на

пациентите с МДС модифицират техния прогностичен риск. *Съгласна съм с така формулираните изводи.*

5.7 Книгопис. Библиографията обхваща 243 литературни източника, в които липсват цитации на български автори, което посочвам като критична бележка. Анализираните 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.

5.8 Оценка на приносите на дисертационния труд Дисертацията на Д-р Ефраим завършва с представянето на приноси които имат научен, както и подчертано научно-приложен характер. Четири от приносите са с оригинален характер и четири с потвърдителен. *Приемам изложените приноси.*

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

7. Автореферат. Авторефератът съдържа 100 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 асистент Д-р Мерлин Ерол Ефраим отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и ПРАС на МУ-Варна за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“. Темата на дисертационния труд не е разработвана в България, а някои от проблемите в нея са все още обект на дискусия в международен мащаб. Приносите на дисертацията имат научен и подчертано научно-приложен характер, което е добра основа за интегриране на скалите за коморбидност и уязвимост на пациентите с МДС към риск стратификационните системи с цел подобряване на прогностичната оценка при тези болни. В дисертационния труд на Д-р Мерлин Е. Ефраим 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 научната специалност „Хематология и преливане на кръв“ . Давам своята положителна оценка за дисертационния труд на тема „Клинико-биологични и генетични маркери в рисковата стратификация при пациенти с

миелодиспластичен синдром“ и предлагам на уважаемото научно жури да гласува „за“ присъждане на научна и образователна степен „ доктор“ на Д-р Мерлин Е. Ефраим.

14.08.2021г



Изготвил становище:.....

/Доц. Веселина Горанова-Маринова, дм/