

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-303
НА РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ “ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА
ПРОФ. Д-Р ВАЛЕНТИН ИГНАТОВ, Д.М.

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Георги Николаевич Балаценко, дм

Началник Диагностично-консултативен блок,

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – ЕАД, София

Относно: Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“ на тема „КЛИНИКО-БИОЛОГИЧНИ И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ В РИСКОВАТА СТРАТИФИКАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ“ на д-р **МЕРЛИН ЕРОЛ ЕФРАИМ**, докторант в самостоятелна форма на обучение в област на висше образование – “7. Здравеопазване и спорт”, професионално направление “7.1 Медицина”, научна специалност “Хематология и преливане на кръв” към Медицински университет – Варна, факултет „Медицина“, Катедра по вътрешни болести, УНС по хематология и клиника по клинична хематология към МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна, отчислена със заповед на Ректора на МУ - Варна № Р-109-303/16.07.2021 г.

АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

Дисертационният труд е посветен на един от актуалните проблем на съвременната хематология – значение на различни клинично-биологични и генетични маркери при прогностичната стратификация на пациенти с миелодиспластични синдроми (МДС). МДС включват хетерогенна група от клонални заболявания, характеризиращи се с цитопения, дисплазия в една или повече миелоидни клетъчни линии, неефективна хемопоеза, наличие на рекурентни генетични аномалии и повишен риск от трансформация в остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Честотата на новодиагностицираните случаи на МДС е около 3.2-4.9/100 000 годишно, като заболеваемостта варира в широки граници в зависимост възрастовата група на анализиранияте пациенти от 0.2/100 000 души при пациенти на възраст под 40 години до над 50/100 000 души - в групата на възраст над 80 години. Клиничната еволюция на заболяването и общата преживяемост варират в значителна степен от няколко месеца до 8-10 и повече години. Описани са многобройни фактори имащи доказана или предполагаема кли-

нична значимост по отношение прогнозирането на клиничния ход на заболяването и цялостната прогноза. Комплексните взаимодействия помежду им все още не са изяснени напълно. В тази насока, *проучванията на разнообразните фактори, свързани със самото заболяване и/или с пациента, които биха могли да допринесат за по-доброто прогностично стратифициране на пациентите и съответно индивидуализиране на терапевтичната стратегия безспорно са актуално и с изразена научна и практическа значимост.*

КРАТКИ ДАННИ ЗА ПРОФЕСИОНАЛНОТО РАЗВИТИЕ НА КАНДИДАТА

Д-р МЕРЛИН ЕРОЛ ЕФРАИМ завършва висше образование магистър по медицина в Медицински университет (МУ) „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна през 2008 год. (Диплома №000118/05.11.2008) Професионалното ѝ развитие започва през февруари 2008 в ЦСМП – гр. Варна, филиал Провадия, където работи като лекар-ординатор до май 2010. През периода октомври 2010 – май 2015 е специализант по Клинична хематология в УМБАЛ Св. Марина – Клиника по клинична хематология, като от април 2011 е назначена като лекар-ординатор в същата клиника. Придобива медицинска специалност по Клинична хематология (Диплома №-019375/20.07.2015). От май 2015 е преназначена като лекар-хематолог - Асистент в Клиниката по клинична хематология в УМБАЛ Св. Марина – гр. Варна, където работи и понастоящем. От април 2019 е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна с база УМБАЛ „Св. Марина“ – Клиника по клинична хематология за разработване на настоящия дисертационен труд.

СТРУКТУРА И ОФОРМЛЕНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд е оформен в съответствие с нормативните изисквания и е разработен на 211 стандартни страници, онагледен е с 82 фигури, 28 таблици и 1 приложение, и включва общоприетите раздели, разпределени както следва: **Титулна страница** [1 страница (стр.)]; **Съдържание** [4 стр.]; **Използвани съкращения** [3 стр.]; **Въведение** [2 стр.]; **Изложение: Литературен обзор** [58 стр.]; **Цел, задачи и хипотези** [2 стр.]; **Изследователски материал и методи** [6 стр.]; **Собствени резултати от проучването** [73 стр.]; **Дискусия** [24]; **Заклучение** [2 стр.]; **Изводи** [2 стр.]; **Приноси** [1 стр.]; **Научни публикации по темата** [1 стр.]; **Благодарности** [1 стр.]; **Използвана литература** [30 стр.] и **Приложение** [1 стр.].

Библиографията съдържа 243 литературни източника на латиница, като 9.5% (n=23) от цитираните трудове са публикувани през последните 3 години, а 16.9% (n=41) - през последните 5 години.

Авторефератът е написан на 100 стандартни страници, и съответства на дисертационния труд.

ЛИТЕРАТУРНИЯТ ОБЗОР включва анализ на голям брой литературни източници и е добре структуриран. Представената проблематика обхваща изразената хетерогенност на МДС и вариациите в клиничната еволюция, проблемите, свързани с диагностиката, прогностичната стратификация и лечението им. Разгледана е обстойно

патогенезата на МДС и участието на разнообразни генетични и епигенетични нарушения, както и промените в регулацията на апоптозата и имунната система, лежащи в основата на биологията на заболяването и обуславящи появата на неефективна хемопоеза, развитието на патологичен клон с белези на дисплазия и нарушена функция, променена диференциация и геномна нестабилност. Представени са редица рискови фактори за развитие на МДС, между които – фактори от околната среда, предшестващо цитотоксична терапия, някои генетични синдроми и др. Разгледани са еволюцията в класификационните подходи и обособяването на нови нозологии, отразяващи хетерогенността на МДС и прогреса в познанието за биологията на заболяването и нарасналите диагностичните възможности. В детайли са представени различните скали за стратификация на риска при МДС (IPSS, IPSS-R, WPSS, MDAPSS), вкл. принципи, основни фактори, прогностичната значимост при различните групи и клиничната им приложимост. Разгледани са и разнообразните предиктивни и прогностични фактори при МДС, обособени в 2 основни групи: (1) Фактори, свързани с пациента - възраст, общо състояние, индекс на „уязвимост“ (CFS), съпътстващи заболявания и коморбидни индекси (CCI, HCT-CI, MDS-CI и ACE-27); (2) Фактори, свързани със заболяването – особености на конкретния подтип на заболяването според съвременните класификации; промените в клинично-лабораторните показатели и установените биологични фактори. Прави впечатление, че в обзора е обърнато задълбочено внимание на значителен брой молекулярни нарушения, срещащи се при МДС, които за съжаление не са включени в експерименталните проучвания на настоящата разработка и не са проучени в контекста на прогностичната им значимост, каквато е насочеността на дисертационния труд „Клинично-биологични и генетични маркери в рисковата стратификация на пациенти с МДС“. Въз основа на литературната справка се изтъква хетерогенността на пациентите по отношение на клиничната картина, спектъра на хромозомните аберации и клиничната еволюция на заболяването, и се изгражда работната хипотезата, че анализът на някои допълнителни клинични и биологични фактори може да има значение за стратификацията на риска, като добавянето им към утвърдените прогностични скали и класификации при пациенти с МДС би подпомогнало по-точната стратификация на риска, прогнозиране на преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ.

ЦЕЛТА на дисертационния труд е конкретна „Да се проучи и анализира влиянието на факторите, свързани със заболяването (клинично-биологични и генетични) и с пациента (възраст, ECOG и коморбидитети), за рисковата стратификация, преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ“.

За постигане на тази цел са **ФОРМУЛИРАНИ 6 ЗАДАЧИ**, които са логически свързани:

- (1). Да се направи характеристика на пациентите с МДС според демографските показатели, системите за класификация, скалите за оценка на риска, скалата за клинична „уязвимост“ и коморбидните индекси и основните лабораторни показатели;
- (2). Да се направи анализ на преживяемостта според: демографските показатели, класификациите и скалите за оценка на риска, лабораторните и цитогенетичните показатели;
- (3). Да се оцени и анализира преживяемостта според скалите за коморбидност и „уязвимост“ и да се съпостави спрямо системите за класификация и скалите за рискова стратификация при МДС;
- (4). Да се оцени връзката между скалите за оценка на риска и скалите за коморбидност и „уязвимост“ при пациентите с

МДС; (5). Да се изследва и анализира трансформацията на МДС в ОМЛ и да се оцени преживяемостта на пациентите преди и след трансформацията; (6). Да се изведат фактори с благоприятна и неблагоприятна прогноза по отношение на преживяемостта в ОМЛ.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ - Проучването включва ретроспективен анализ на демографските данни, клиничко-биологичните показатели, системите за класификация и рисковата стратификация, скалите за „уязвимост“ и коморбидитет на 219 възрастни пациенти с МДС, диагностицирани и лекувани в Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ „Св. Марина“ – гр. Варна. Ретроспективното проучване е проведено чрез анализ на наличната медицинска документация, включваща информация за анамнеза, обективно състояние, съпътстващи и минали заболявания, лабораторни изследвания и лечение, като за целта е изготвена е индивидуална пациентска карта. При всички пациенти е извършен ретроспективен анализ на демографските данни; ECOG статуса; коморбидните индекси (CFS, CCI, MDS-CI, HCT-CI, ACE-27); класификацията по FAB, WHO (2008) и WHO (2016); рисковата група по IPSS, IPSS-R и WPSS; рутинните лабораторни изследвания (кръвна картина; биохимични показатели; показатели на желязния метаболизъм); и специализираните лабораторни изследвания - стернална пункция с миелограма; конвенционален хромозомен лентов анализ; имунофенотипизация чрез флоуцитометрия; трепанобиопсия с имунохистохимия; изследване на соматичните мутации JAK V617F и вътрешна тандемна дупликация в FLT3 гена. Получените резултати са анализирани статистически посредством софтуерен продукт SPSS Statistics v.20.0, и широк спектър от разнообразни подходи и анализи – дисперсионен, вариационен, корелационен, регресионен анализ, ROC curve, сравнителен и др.

РЕЗУЛТАТИТЕ са подредени в логична последователност, коректно представени и са онагледени с многобройни фигури, графики и таблици.

Направена е обстойна характеристика на включените в проучването пациенти с МДС

Установено е, че средната възраст на пациентите към диагнозата е 70.7 ± 10.2 год., с известно преобладаване на мъжкия пол, по-изразено при de novo МДС, които представляват над 90% от случаите, докато при вторичните МДС преобладават жените. Определено е разпространението на отделните подтипове МДС съгласно използваните класификационни подходи [FAB, WHO (2008), WHO (2016)]. Съпоставени са резултатите от прогностичното стратифициране на болните според най-широко използваните скали за оценка на риска, като според IPSS и IPSS-R преобладават пациентите с интермедиерен риск, докато според WPSS – тези, с висок риск. Проучено е разпределението на пациентите според ECOG статуса, скалата за клинична „уязвимост“ (CFS) и скалите за определяне на коморбиден индекс (CCI, HCT-CI, MDS-CI, ACE-27). Установено е преобладаване на пациентите с ECOG=0; на „неуязвимите“ по CFS; със CCI=0 точки; с интермедиерен риск по HCT-CI/MDS-CI (1–2 т.) и на тези, без съпътстващо заболяване по ACE-27. Определен е относителния дял на случаите с изявен анемичен синдром, левкопения, тромбоцитопения, с високи нива на ЛДХ, с фиброза в костния мозък и др., като е доказана клиничната значимост на стойностите на редица лабораторни показатели спрямо системите за кла-

сификация и рискова стратификация. Анализирани са наличието и вида на хромозомните аберации, като е установено, че над 50% от болните са с нормален кариотип, следвани от групата с комплексен кариотип, и тази с изолирана del(5q). При малък брой болни е изследван мутационният статус за FLT3-ITD (n=29) и JAK2 V617F (n=17), които впоследствие не са анализирани по отношение на прогностичното им значение.

Проучена е преживяемостта на пациентите с МДС според демографските показатели, класификацията, рисковата стратификация, клинично-биологичните и цитогенетични показатели.

Установена е средната обща преживяемост за цялата група пациенти с МДС (18,4±21,9 мес.), без да има значими различия между de novo МДС и вторични МДС, като се съобщават особености в преживяемостта, свързани с пола и възрастта, с подтиповете МДС по FAB и WHO (2016) класификациите, с рисковата група, определена по IPSS, IPSS-R и WPSS, както и с някои лабораторни показатели, между които: ниво на хемоглобина; брой на левкоцитите и тромбоцитите; ниво на ЛДХ, брой на дисплазиите, процент на миелобластите в костния мозък, и нива на серумното желязо. Съобщават се различия в преживяемостта и в зависимост от наличието и вида на доказаните цитогенетични аномалии.

Анализирана е преживяемостта според скалите за коморбидност и „уязвимост“ и е съпоставена спрямо системите за класификация и скалите за рискова стратификация при МДС.

Установено е отсъствие на значими различия в преживяемостта между отделните групи свързани с ECOG статуса, скалата за клинична „уязвимост“ и НСТ-СІ, докато удължена преживяемост е намерена при пациенти с нисък риск по MDS-СІ и без коморбидитет. Същевременно са установени редица корелации и значими разлики в общата преживяемост според FAB, WHO (2008) и WHO (2016) класификациите и скалите за коморбидитет и „уязвимост“ – ECOG, CFS, ССІ, НСТ-СІ, MDS-СІ и ACE-27. Съобщава се, че преживяемостта в рамките на един и същ подтип МДС според съответната класификация, може да варира, като с влошаване на съответните показатели (нарастване на скорове/индекси/точки, свързани с ECOG, CFS, ССІ, НСТ-СІ, MDS-СІ и ACE-27), отразяващи общото състояние, съпътстващите заболявания и др. водят до скъсяване на преживяемостта. Същевременно, при пациенти с различни подтипове МДС, в зависимост от намерените констелации при оценката на ECOG, CFS и скалите за определяне на коморбидния индекс, преживяемостта може да бъде съпоставима. Идентифицирани са групите пациенти с най-добра преживяемост. Проучена е връзката между скалите за оценка на риска и скалите за коморбидност и „уязвимост“ при пациентите с МДС. Не е намерена връзка между IPSS и скалите за коморбидност и „уязвимост“, както и разлика в степента на риска според коморбидността. Наблюдавана е слаба корелационна зависимост между IPSS-R и CFS, като с увеличаване на степента по CFS нараства и рискът по IPSS-R. Намерени са и разлики при анализа на риска според WPSS и MDSCI, като всички пациенти с много нисък риск попадат в групата на MDS-СІ=0. Установено е увеличаване на броя на пациентите в групите от 1 до 3 по MDS-СІ с увеличаване на риска според WPSS.

Проучени са случаите с трансформация на МДС в ОМЛ

Установени са честотата на трансформация (22.4%) на МДС в ОМЛ, средният период от време от диагнозата до настъпването ѝ (16.3 ± 19.8 мес.), както и преживяемостта на пациентите след трансформацията, която е 6 пъти по-кратка от тази, преди настъпването ѝ. Установени са редица значими различия между пациентите с и без трансформация в ОМЛ по отношение на средната възраст, преобладаващия подтип МДС според различните класификации, и рисковата група според прогностичните скорови системи (висок риск по WPSS, интермедиерен-2 риск по IPSS и много висок риск по IPSS-R). Не са намерени значими различия между пациентите с и без трансформация според скалите за коморбидитет и „уязвимост“. Установена значими разлики в някои лабораторни показатели при трансформирани пациенти – по-нисък среден брой левкоцити и ANC, по-висок процент на лимфоцити, и по-ниски стойности на креатинина и β 2-микроглобулина.

Анализирани са основните прогностичните фактори за преживяемостта при пациентите с МДС, като са изведени основните профили на пациентите с МДС въз основа на установените налични благоприятни и неблагоприятни фактори.

В **Дискусията**, получените резултати от демографските показатели, разпределението на подтиповете МДС според различните класификация и по прогностичните скоринг системи, скалата на „уязвимост“ и коморбидните индекси, както и установените лабораторни резултати, са съпоставени с данните от други сходни проучвания, като Д-р МЕРЛИН ЕФРАИМ творчески обобщава резултатите, изяснява възможните причини за наблюдаваните несъответствия и изгражда аргументирано хипотези. Ясно е очертана теоретичната значимост на получените резултати и практическите аспекти на анализирани зависимости. Изтъква се хетерогенния ход на различните МДС и изразените вариации по отношение на клиничното протичане и изхода от заболяването, които определят необходимостта от групиране на пациентите по утвърдени системи за класификация и скали за рисковата стратификация с цел определяне на прогнозата и риска. Независимо от това, нито един многобройните подходи, сам за себе си не е в състояние да определи достоверно клиничния ход на заболяването при всеки един пациент. Всичко това налага диференцирана стратегия за прогнозиране на риска при всеки болен и дефинира ползата от комплексния подход, съчетаващ системите за класификация и рисковата стратификация, и коморбидните индекси, както и някои клинично-биологични показатели, като обещаваща опция за прецизиране на риска и преживяемостта при отделните болни и съответно избор на по-добра терапевтична стратегия.

Изводите в дисертационния труд произлизат от получените резултати и съответстват на поставените задачи: (1). Възрастта е един от основните негативни прогностични фактори, като установената средната възраст на новодиагностицираните пациенти е 70 години; (2). Според FAB класификацията преобладават болните с RA, последвани от RAEB. Най-висок е рискът от трансформация и най-кратка е преживяемостта при RAEB и RAEB-t; (3) Спрямо WHO-2008 и WHO-2016 класификациите преобладават пациентите с RCMD/MDS-MLD, последвани от RAEB-1 и RAEB-2. Най-висока е честотата на трансформации и най-кратка е преживяемостта при RAEB-2; (4) Спрямо IPSS и IPSS-R преобладават пациентите с интермедиерен

риск, докато според WPSS – тези, с висок риск. Преживяемостта е най-кратка при болните от групите с висок и много висок риск. Според IPSS рискът от трансформация е най-висок при болните с интермедиерен-2 риск, докато според WPSS при висок риск, а спрямо IPSS-R при много висок риск; (5). Не се установява значима разлика в общата преживяемост между отделните групи на скалите за коморбидност и „уязвимост“; (6). Доказва се негативна умерена зависимост между ECOG, CFS и CCI и преживяемостта спрямо системите за класификация и рисковата стратификация; (7). Доказва се обратно-пропорционална зависимост на НСТ-СІ и MDS-СІ рисковите групи и преживяемостта спрямо системите за класификация и рисковата стратификация; (8). Доказва се слаба положителна зависимост между IPSS-R и CFS, както и разлика при анализа на риска според WPSS и MDS-СІ; (9). Една пета от пациентите с МДС трансформират в ОМЛ, като преживяемостта е 6-кратно по-кратка след трансформацията; (10). Прогностичните фактори, оказващи най-голямо влияние за преживяемостта, са възрастта, левкоцитният и тромбоцитният брой, броят на дисплазиите, процентът на миелобластите в КМ, ЛДХ и нивата на серумното желязо; (11). Доказва се прогностичното значение за трансформацията в ОМЛ на левкоцитния брой, стойността на ANC, по-високият процент на лимфоцитите, по-ниските стойности за креатинин и по-ниската стойност на β 2- микроглобулина.

НАУЧНИ ПРИНОСИ

Научните приноси на д-р Мерлин Ефраим са формулирани в 2 основни направления:

Приноси с оригинален характер

№1. За първи път в България е проведен анализ при голяма група пациенти с МДС на демографските, клинично-лабораторните и цитогенетичните показатели.

Приемам приноса по отношение на „.....проведен анализ при голяма група пациенти с МДС на демографските и клинично-лабораторните показатели“, но не приемам приноса в частта „.....цитогенетичните показатели“ на следното основание: Има 2 успешно защитени дисертационна труда за придобиване на образователната и научна степен „доктор“/кандидат на медицинските науки“ върху цитогенетичните нарушения при МДС от:

- д-р Ставри Асенов Тошков (1989) - Национален център по хематология и трансфузиология - София на тема: “Цитогенетични и морфологично проучване на миелодиспластичен синдром”.
- Светлана Александрова Ангелова (2013) - СБАЛХЗ – София, на тема “Клонална еволюция в кариотипа на болни с остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром: клинично значение”.

№2. За първи път в България е проведен анализ при пациенти с МДС спрямо скалите за коморбидитет и скалата за клинична „уязвимост“.

Приемам без забележки

№3. За първи път в България е проведен анализ при група пациенти с МДС на JAK2 V617F и FLT3 мутационен статус

Не приемам принос поради следните аргументи - налице са предхождащи научни съобщения по спомената тематика:

- Spassov B, Balatzenko G, Guenova M. "Acute myeloid leukemia associated with rapid acquisition of FLT3-internal tandem duplications, ecotropic virus integration site-1 and Wilms' tumor 1 genes overexpression 4 months after an intermediate-risk myelodysplastic syndrome diagnosis." *Journal of Applied Hematology*. 2015.6(2):82.
- Balatzenko G, Spassov B, Georgieva Y, Hrishev V, Guenova M. Low incidence of V617FJAK2 mutation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2015, 126(23):4957.

№4. За първи път в света е проведен паралелен анализ на всички скали за определяне на коморбиден индекс при пациенти с МДС и тяхната корелация със системите за класификация и рисковата стратификация.

Приемам без забележки

Приноси с потвърдителен характер

№1. Потвърдено е значението на системите за класификация и рисковата стратификация като прогностични фактори, влияещи на риска от трансформация и преживяемостта в българската популация.

№2. Потвърдено е значението на възрастта, левкоцитния и тромбоцитния брой, броя на дисплазиите, процента на миелобластите в КМ, цитогенетичните нарушения и ЛДХ за преживяемостта в българската популация.

№3. Установено е значението на коморбидитетите като прогностични предиктори за българските пациенти с МДС.

№4. Установена е необходимостта от оценка на коморбидитетите, асоциирани с риска от прогресия на заболяването и съответно с риск-адаптирана терапия.

Приемам четирите потвърдителни приноса без забележки

ТРУДОВЕ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Приложеният списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд включва 3 пълно-текстови статии в български научни издания, от които:

Литературен обзор (1 бр.), на който д-р Ефраим е първи автор, посветен на проблемите на класификацията, прогностичната стратификация и генетичните и молекулярни нарушения при МДС (Ефраим М, Мичева И. Нови биомаркери в диагнозата и прогностичната оценка на пациенти с миелодиспластичен синдром; Клиника по хематология, УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна, сп. Мединфо IV. 2021; 100–104) – публикация в нереперирано списание с научно рецензиране (30/2 = 15 т.)

Оригинални статии (2 броя), от които: на една от които д-р Ефраим е първи автор, а на другата четвърти автор:

- Micheva I, Gerov, Dimitrova S, Efraim M, Gercheva L. Outcome after azacitidine treatment in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in the clinic of hematology at St. Marina university hospital, Varna. Scripta scientifica medica, 2018; 50 (1): 31–35 – публикация в нереферирано списание с научно рецензиране (30/5 = 6 т.)
- Мерлин Ефраим и Илина Мичева; Социо-демографска характеристика на преживяемостта при пациенти с миелодиспластичен синдром; Клиника по хематология при УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, IX Научна сесия за преподаватели и студенти – издание на Медицински университет – Варна. Варненски медицински форум, 2021 - публикация, публикувана в редактирани колективни томове (30/2 = 15 т.)

Общ брой точки – 36 при необходим минимум 30.

КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ

1. В текста липсва унифицираност на съкращенията – за едно и също понятие използват се съкращения както на кирилица, така и на латиница. Така например в използваните съкращения е обозначено: RAFC - Рефрактерна анемия с ринг сидеробласти, докато в текста се срещат както RAFC, така и RARS (Refractory anemia with ringed sideroblasts).
2. Съгласно класификацията на WHO (2016) се разграничават подтипите “МДС с ексцес на бласти-1” [MDS with excess of blasts-1 (MDS-EB-1)] и “МДС с ексцес на бласти-2” [MDS with excess of blasts-2 (MDS-EB-2)]. Същевременно в текста спрямо същите подтипове е използвано обозначението “Рефрактерна анемия с ексцес на бласти” (RAEB) [Refractory anemia with excess blasts (RAEB)], съответно RAEB1 и RAEB2, което е формулировка съгласно класификацията на WHO (2008) и липсва в WHO (2016).
3. В раздела Материали и методи не е предоставена информация за методиката на изследване мутацията JAK V617F – описано е как е изолирана ДНК от левкоцитите, но не и метода на изследване.
4. В раздела “Резултати” са представени данни за установено носителство на FLT3-ITD при 2/29 (7%) от пациентите, и на JAK2^{V617F} при 1/17 (6%), без да е посочена каквато е информация на това, какъв е мутационния товар при носителите, при какви пациенти са установени – подтип МДС, възраст и т.н. Фактът, че е доказано носителството на съответните соматични мутации сам за себе си не носи каквато и да е прогностична информация. Известно е, че JAK2V^{617F} се среща при лица без каквито и да е нарушения в кръвните показатели, вкл. И при здрави лица. От друга страна, данните от литературата относно прогностичната значимост на FLT3-ITD в контекста на МДС са противоречиви относно. В този смисъл, установеното носителство е извън контекста на основната цел на дисертационния труд - **КЛИНИКО-БИОЛОГИЧНИ И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ В РИСКОВАТА СТРАТИФИКАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ**, независимо че тези данни биха могли да бъдат основа за бъдещи проучвания в тази насока.

5. При анализа на преживяемостта според резултатите от цитогенетичните изследвания се съобщава за най-кратка преживяемост при 2 (0.9%) пациенти с del(9q) (2 мес.), както и при 13 (5.9%) пациенти с липса на годни за анализ метафазни пластини (5.1 мес.) - преживяемост по-лоша дори от пациентите с комплексни промени в кариотипа (8.7 мес.), които по дефиниция са с много лоша прогноза. del(9q) е рядка аномалия при МДС с честота <1%. Независимо, че според IPSS-R, пациентите с MDS и с изолирана del(9q) попадат в групата с интермедиерен цитогенетичен риск, според Haase et al. Blood, (2007),110(13):4385-4395 и Schanz et al. Blood, (2008),112(11):2688 тя попада в категорията “благоприятни” с недостигната медианна преживяемост. От друга страна, неуспешното цитогенетично изследване при пациенти с МДС често няма отношение към биологията на заболяването и не изключва наличието на разнообразни хромозомни аномалии. Липсва какъвто и да е коментар в дискусията по тези находки.

6. В библиографската справка са представени 243 литературни източника на латиница и нито един на български, независимо че има редица публикации и проучвания в тази насока. Включително и защитени дисертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на описаното по-горе считам, че независимо от критичните бележки, представеният дисертационен труд от д-р Мерлин Ерол Ефраим отговаря напълно по вид и обем на специфичните изисквания на Закона за развитието на академичния състав в Република България и “Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна. Докторантът притежава задълбочени теоретични знания по отношение разнообразните фактори, имащи отношение за рисковата стратификация на пациенти с МДС, проявява способност за творческо интерпретиране на данните, както от рутинните лабораторни, така и от високо-специализирани изследвания, и изграждане на научни хипотези, благодарение на което са получени научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос.

Изложеното по-горе ми дава основание да дам положителна оценка на дисертационния труд и да предложа на почитаемото Научното жури да присъди образователната и научна степен “ДОКТОР” на д-р Мерлин Ерол Ефраим.

София
19.08.2021

Проф. д-р Георги Балаценко