



CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA
PODYPLOMOWEGO

Otwock, 30.05.2022

dr hab. n. med. Sebastian Szmit, prof. CMKP

Katedra i Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Wojciecha Michalskiego

Praca doktorska lek. Wojciecha Michalskiego zatytułowana ***"Skala oceny ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla mężczyzn chorych na nowotwory zarodkowe, rozpoczynających chemioterapię I linii"*** została przygotowana w Klinice Nowotworów Układu Moczowego w Narodowym Instytucie Onkologii - Państwowym Instytucie Badawczym, pod kierunkiem dr hab. n. med. Pawła Wiechno, profesora NIO-PIB, co gwarantuje wysoki standard prowadzonych badań naukowych. Praca obejmuje bardzo dużą liczbę 495 chorych (tylko 9 chorych wyłączonych spośród 504 leczonych w latach 2011-2019) z bardzo dokładną charakterystyką choroby nowotworowej, chorób towarzyszących, wyników badań laboratoryjnych, co możliwe było tylko w ośrodku o wysokim stopniu referencyjności. Jakość zebranych danych opisano na stronie 49. rozprawy. Trzeba przyznać, że praca ma charakter retrospektywny a mimo to oparta jest naprawdę na bardzo kompletnych danych (zwłaszcza w zakresie kluczowych czynników ryzyka żylnej

choroby zakrzepowo-zatorowej) co również świadczy o jakości prowadzonej dokumentacji w ośrodku.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy, składa się z 115 stron, 21 tabel, 7 rycin oraz 153 pozycji piśmiennictwa. Na początku został zamieszczony spis treści, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, natomiast na końcu spis tabel i rycin. Na początku rozprawy za stroną tytułową Doktorant zamieścił historyczny cytat *Armanda Trousseau* - lekarza, który jako pierwszy udokumentował związek choroby nowotworowej z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Imponujące, że Doktorant odwołuje się do roli badaczy budujących fundamenty wiedzy w danej dziedzinie medycyny.

Wstęp rozprawy doktorskiej napisany jest bardzo szczegółowo a zarazem przejrzysto, co czyni treść bardzo przystępną w zrozumieniu dla lekarzy różnych specjalności. Doktorant wprowadza czytelnika w sedno bardzo trudnego wieloczynnikowego problemu klinicznego. Doktorant przedstawia różnice w obecnych zaleceniach pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej przygotowanych przez najbardziej prestiżowe towarzystwa naukowe takie jak ASCO, NCCN, ITAC, ISTD, ESMO. W moim przekonaniu sposób napisania wstępu rozprawy ukazuje ugruntowaną wiedzę oraz doświadczenie kliniczne Doktoranta. Mój podziw wzbudza umiejętne przedstawienie znaczenia rozpoznania histopatologicznego oraz stopnia zaawansowania nowotworów zarodkowych w zakresie oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Potem w części wyników pracy w modelach predykcyjnych choroby zakrzepowo-zatorowej dokonana jest analiza wykazująca znaczenie rozpoznań takich jak *seminoma*, *yolk sac tumour*, znaczenie przerzutów pozawęzłowych, ucisku na naczynia w opisach tomografii komputerowej, czy wreszcie znaczenie grup rokowniczych opisanych na stronie 18. Pamiętając, że ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych koreluje z agresywnością choroby nowotworowej, ujęcie znaczenia grup rokowniczych w nowotworach zarodkowych wydaje się szczególną zaletą ocenianej rozprawy doktorskiej. Jest to zdecydowanie nowatorskie w aspekcie dostępnej literatury światowej.

Cele rozprawy doktorskiej sformułowano na stronie 42. w postaci czterech celów głównych oraz dwóch celów drugoplanowych. Mam poczucie, że cele drugoplanowe nie są mniej istotne klinicznie niż cele główne. Podoba mi się, że postawionym celom pracy odpowiadają jednoznacznie przygotowane wnioski

zapisane na stronie 99. rozprawy. Metody badawcze są podporządkowane określonym celom, są zastosowane w sposób bardzo profesjonalny i opisane bardzo szczegółowo. Każda decyzja wyboru sposobu analizy jest wyjaśniona w sposób nie budzący wątpliwości dla późniejszej interpretacji. Wyniki wszystkich analiz zaprezentowano w sposób odpowiadający najwyższym standardom prac naukowych w medycynie. Tabele oraz ryciny mają wysoką jakość merytoryczną i są adekwatne dla przyjętych celów i metod badawczych. Najwyższe moje uznanie dotyczy analiz wieloczynnikowych. Doktorant pamiętając ile ma rozpoznanych powikłań zakrzepowo-zatorowych (69 przypadków) proponuje 6 modeli obejmujących po 7 zmiennych. Wcześniej determinanty są identyfikowane poprzez bardzo rozległą analizę jednoczynnikową przedstawioną w tabeli 15 a (dane demograficzne oraz kliniczne), 15 b (dane dotyczące choroby nowotworowej i leczenia), 15 c (parametry laboratoryjne).

Bardzo wysoko oceniam fakt, że w analizach jednoczynnikowych Doktorant wykazuje znaczenie stanu sprawności pacjenta określanej wg ECOG, znaczenie wcześniejszej infekcji, choroby reumatologicznej, niewydolności oddechowej lub niewydolności krążenia, wreszcie wywiadu operacji innej niż orchidektomia. Szkoda, że nie znalazły one szerszego sprawdzenia w modelach wieloczynnikowych, ale zgadzam się z Doktorantem, że należało ograniczać liczbę czynników ryzyka dla modeli wieloczynnikowych do maksymalnie 7 a zawsze wśród nich musiała znaleźć się profilaktyka heparyną drobnocząsteczkową (skrót: "profilaktyka LMWH") jako zmienna objaśniająca i mająca wpływ na wystąpienie pierwszego epizodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (skrót: VTE).

Za niezwykle ważne osiągnięcie ocenianej rozprawy doktorskiej uważam wykazanie po pierwsze jak często w nowotworach zarodkowych występuje zakrzepica żyły głównej dolnej (31,9% wszystkich przypadków), która jest jednak trudna w leczeniu, a po drugie jak niską wartość predykcyjną w nowotworach zarodkowych mają skala Khorany i skala padewska, których wykorzystanie jest przecież rekomendowane przez kluczowe dla onkologii towarzystwa naukowe.

Oczywiście kluczowym wynikiem rozprawy jest zdefiniowanie modelu predykcyjnego opartego na stanie sprawności pacjenta ocenionym wg ECOG, wspomnianych wcześniej dwóch rozpoznaniach histopatologicznych (*seminoma*, *yolk sac tumour*), stopniu klinicznego zaawansowania (CS, *clinical stage* który tak precyzyjnie przedstawiono w tabeli 3, na stronie 17. we wstępie), ucisku na naczynia

(opisanym w tomografii komputerowej), wartości hemoglobiny oraz oczywiście zastosowaniu lub nie profilaktyki LMWH. Za zasadnością modelu przemawiają uzyskane wartości OR w analizie wieloczynnikowej oraz AUC, AIC, BIC. Wartości te zdecydowanie przewyższają zdolność predykcyjną zarówno skali Khorany jak i skali padewskiej co jest najlepszym **dowodem wartości naukowej rozprawy**. Każdy zajmujący się żylną chorobą zakrzepowo-zatorową jest świadom niedoskonałości wspomnianych skal, które mimo to są rekomendowane przez najważniejsze na świecie towarzystwa naukowe. Cieszę się, że to właśnie polski badacz uzupełnia wiedzę w tym zakresie.

Doktorant przeprowadził bardzo roważną dyskusję swoich wyników. Podkreślenia wymaga, że Doktorant analizuje swoje wyniki z niezwykłą ostrożnością, nie dokonuje nadinterpretacji, jest krytyczny wobec własnych wyników, dostrzega wszystkie odmienności swoich wyników od tych uzyskanych przez innych autorów i dostępnych w literaturze. Bardzo wysoko oceniam ten sposób poprowadzenia dyskusji i dostrzegania ograniczeń swojej pracy.

Warto podkreślić, że w ocenianej pracy świadomie zrezygnowano z walidacji wewnętrznej otrzymanego modelu, badanie kończy pokazanie wyższości własnych wyników nad skalą Khorany i skalą padewską oraz konwersja wyników z wybranego modelu do skali punktowej. Doktorant w dyskusji dopowiada, że zaplanowano walidację zewnętrzną na nowej grupie chorych we współpracy z innymi ośrodkami co zwiększy wiarygodność modelu. To niezwykle istotne, że rozprawa doktorska staje się podstawą do przeprowadzenia prospektywnego wieloośrodkowego badania klinicznego.

W całej ocenianej pracy doktorskiej znalazłem zaledwie jeden drobny błąd edytorski tj. brak wartości liczbowej dla OR na stronie 80. w dyskusji, ale jest ona przedstawiona słownie więc w żaden sposób nie umniejsza to jakości rozumienia tekstu.

Bardzo wysoko oceniając podjęte cele pracy, wykorzystane metody badawcze oraz sposób przeprowadzenia analiz, w kontekście uzyskanych wyników i wniosków, w moim przekonaniu bardzo istotnych, mam kilka przemyśleń, które mają jedynie charakter poszerzający problematykę badawczą Doktoranta:

- 1) Najnowsze rekomendacje ASCO zalecają możliwość zaproponowania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej już przy wyniku skali Khorany równym 2 co jest uzasadnione w świetle wyników badania AVERT oraz CASSINI. Czy Doktorant rozważał w swojej pracy w analizach jednoczynnikowych pokazanie znaczenia 2 punktów wg skali Khorany dla wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej? Doktorant sam przypomina, że jeden punkt pacjenci otrzymują za samo rozpoznanie nowotworu jądra. Czy zatem nie warto było porównać pacjentów z jednym punktem względem tych z dwoma punktami (ten drugi punkt przyznany za wynik morfologii lub BMI) ?
- 2) Spośród 69 chorych z rozpoznaną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE) aż 40 pacjentów (58%) miało rozpoznanie postawione przed chemioterapią. Zatem choroba zakrzepowo-zatorowa była związana z chorobą podstawową oraz zapewne jej charakterystyką. Zakładam, że chorzy ci otrzymali terapeutyczne dawki leków przeciwzakrzepowych, w tym pewnie głównie terapeutyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Czy analizując skuteczność heparyny drobnocząsteczkowej i wyliczając w analizie jednoczynnikowej $OR=0,47$ dla wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej na stronie 57. w tabeli 15b Doktorant wyłączył z analiz tych 40 chorych ze wcześniejszym rozpoznaniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej? Z tekstu na stronie 54. wynika, że wśród 282 chorych bez profilaktyki wystąpiło 14 przypadków VTE (5%), natomiast wśród 173 na profilaktyce rozpoznano 15 przypadków VTE (8,7%). Wskazuje to, że więcej przypadków VTE wystąpiło w grupie chorych otrzymujących profilaktykę przeciwzakrzepową. Jeśli decyzja o włączeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej była zależna od lekarza prowadzącego, domyślam się że chorzy otrzymujący profilaktykę mieli raczej więcej czynników ryzyka dla VTE. Moim zdaniem złagodzenia wymaga wniosek ostatni na stronie 99. rozprawy, wykazano bowiem, że przedłużona profilaktyka LMWH miała związek z mniejszym ryzykiem wystąpienia pierwszego epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w modelu wieloczynnikowym ale nie analizowano bezpośrednio skuteczności prewencji za pomocą LMWH.

- 3) Zaproponowany na stronie 60. model 4 zawiera liczbę płytek krwi. Model ten matematycznie nie jest gorszy pod względem AUC, AIC, BIC od preferowanego modelu 2 (tabela 18a na stronie 62). Zwiększona liczba płytek krwi jest istotnym czynnikiem ryzyka dla VTE wg skali Khorany. Wyliczenia Doktoranta w tabeli 15c sugerują, że wzrastająca liczba płytek krwi może korelować z ryzykiem VTE. Czy zdaniem Doktoranta nie warto było poszukiwać modelu wieloczynnikowego, który zawierałby liczbę płytek lub poprowadzić obszerną analizę podobną do tej dla hemoglobiny? Z drugiej strony ciekaw jestem opinii Doktoranta jak rozumie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z małopłytkowością? Czy u chorych doświadczających małopłytkowości warto kiedykolwiek rozważać pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową?

Podsumowując moją ocenę przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej, chciałbym przede wszystkim zaznaczyć, że podjęty temat jest bardzo trudny, wieloczynnikowy ale bardzo istotny klinicznie. Uzyskane przez Doktoranta wyniki mają wymiar bardzo praktyczny i będą przedmiotem prospektywnego wieloośrodkowego badania klinicznego. W mojej opinii rozprawa doktorska zasługuje na wyróżnienie. Wyniki tej rozprawy powinny zostać opublikowane w prestiżowym czasopiśmie naukowym, aby były dostępne dla szerokiego gremium międzynarodowych badaczy. Jestem przekonany, że uzyskane przez Doktoranta wyniki uzyskają pozytywne recenzje czasopism naukowych z wysokim współczynnikiem oddziaływania (*impact factor*).

Stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Wojciecha Michalskiego zatytułowana **"Skala oceny ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla mężczyzn chorych na nowotwory zarodkowe, rozpoczynających chemioterapię I linii"** stanowi bardzo ważne badanie dla dalszego rozwoju wiedzy zarówno w zakresie onkologii klinicznej jak i reprezentowanej przeze mnie kardi-onkologii. Składaam przed Wysoką Radą Naukową Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego, która zaprosiła mnie do przygotowania tej recenzji, wniosek o dopuszczenie lek. Wojciecha Michalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, jak również dołączam wniosek o **wyróżnienie pracy**.