

Recenzja pracy doktorskiej lek. Wojciecha Michalskiego

pt. „Skala oceny ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla mężczyzn chorych na nowotwory
zarodkowe, rozpoczynających chemioterapię I linii”

Recenzent:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

Wystąpienie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, venous thromboembolism) jest jednym z najczęstszych i najbardziej obciążających powikłań choroby nowotworowej. Wyniki jednej z metaanaliz wskazują, że w ogólnej populacji chorych na nowotwór złośliwy VTE występuje z częstością 13 na 1000 pacjentów/rok (95% CI 7-23), przy czym w grupie pacjentów z rozсіяną chorobą nowotworową oraz w grupie chorych otrzymujących w ramach terapii przeciwnowotworowej leki o potencjale trombogennym częstość VTE wzrasta do 68 na 1000 pacjentów/rok, a wśród chorych na pierwotny guz mózgu osiąga najwyższą wartość 200 na 1000 pacjentów/rok. Pacjenci z nowotworem złośliwym powikłanym VTE są narażeni zarówno na nawroty VTE (około 21% zdarzeń rocznie pomimo stosowania leczenia przeciwkrzepliwego), jak i na powikłania krwotoczne (około 12% zdarzeń rocznie), wynikające przede wszystkim z trudności w kontroli przewlekłej antykoagulacji. W konsekwencji, pacjenci z nowotworem i VTE wymagają dodatkowych hospitalizacji i interwencji diagnostyczno-terapeutycznych, które z jednej strony przyczyniają się do obniżenia jakości życia zależnej od zdrowia, a z drugiej – istotnie podnoszą ogólne koszty leczenia. Dane piśmiennictwa wskazują, że VTE pogarsza rokowanie co do czasu przeżycia u pacjentów z nowotworem złośliwym, uzyskując status niezależnego czynnika ryzyka zgonu oraz będąc drugą po samym nowotworze najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie chorych. Niedawno opublikowana analiza ponad 1 mln chorych na nowotwór złośliwy wykazała, że w latach 1995-2003, częstość występowania VTE wzrosła aż o 28% ($p < 0,0001$). Zatem, podjęte przez doktoranta zagadnienie związku choroby nowotworowej z VTE należy do najbardziej aktualnych i istotnych problemów współczesnej onkologii.

Wstęp pracy doktorskiej obejmuje dwa główne zagadnienia. W części pierwszej lek. Wojciech Michalski omawia epidemiologię, histopatologię i podział kliniczny, diagnostykę i sposób ustalania stopnia zaawansowania oraz zasady leczenia nowotworów zarodkowych (GCT, germ cell tumor). Druga część *Wstępu* jest poświęcona żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem złośliwym (CAT, cancer-associated thrombosis). W tej części doktorant omawia patofizjologię, postacie i przebieg kliniczny, czynniki ryzyka i skale predykcyjne oraz zasady profilaktyki przeciwzakrzepowej CAT. *Wstęp* jest dobrze napisany i zawiera wiele szczegółowych informacji, zarówno na temat nowotworów zarodkowych, jak i VTE związanej z nowotworem. Innymi słowy jest dobrym wprowadzeniem do przedmiotu badań prowadzonych przez doktoranta. To, czego zabrakło mi w tej części rozprawy, to: 1) bardziej wyraźnego rozróżnienia dla jakich grup pacjentów dedykowana była skala Khorany (chorzy w opiece ambulatoryjnej), a dla jakich skala Padewska (chorzy hospitalizowani); 2) zaznaczenia, że obok różnych skal oceny ryzyka rozwoju VTE są również dostępne skale oceny ryzyka wystąpienia krwawień; 3) wzmianki o mechanicznych metodach zapobiegania wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (DVT, deep vein thrombosis) kończyn dolnych.

W kolejnej części pracy lek. Wojciech Michalski przedstawia cele rozprawy doktorskiej, z których główne, to 1) ocena częstości występowania VTE u pacjentów z nowotworami zarodkowymi w stadium rozsiewu, kwalifikowanych do chemioterapii I linii, 2) ocena wpływu wybranych czynników hit.-pat., klinicznych i lab. na ryzyko wystąpienia VTE, 3) ocena przydatności skali Khorany i skali Padewskiej do oszacowania ryzyka rozwoju VTE u chorych na GCT, 4) opracowanie skali oceny ryzyka wystąpienia VTE w badanej grupie pacjentów i porównanie jej ze skalą Khorany i skalą Padewską, zaś drugoplanowe, to z kolei 5) ocena postaci klinicznych VTE i czasu wystąpienia w zależności od chemioterapii p/nowotworowej oraz 6) ocena wpływu przedłużonej profilaktyki heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, low-molecular weight heparin) na ryzyko wystąpienia VTE u pacjentów z GCT.

Rozdział *Materiał i metody* liczy 5,5 strony. Dokładnie opisano metody statystyczne wykorzystane w analizie uzyskanych wyników. Jeśli chodzi o badaną grupę chorych, to więcej informacji znajduje się w rozdziale *Wyniki*, ale nie jest to zarzut do pracy. Natomiast jeśli chodzi o analizowane parametry, to jednak potrzebne są dodatkowe wyjaśnienia. Po pierwsze, ponieważ doktorant skupił się na objawowej zakrzepicy (w pracy pojawia się określenie „jawna zakrzepica”), to należy wskazać jakie objawy kliniczne wskazywały w obecnej pracy na VTE i były wskazaniem do przeprowadzenia badań obrazowych w celu poszukiwania VTE. Po drugie, czy zakrzepicy incydentalnej przypisywano w obecnej pracy takie same znaczenie kliniczne jak zakrzepicy objawowej? Po trzecie, z jakich przesłanek wynikało włączenie do badanych zmiennych laboratoryjnych czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) i nie włączenie np. czasu protrombinowego (PT)? Po czwarte, co oznacza w obecnej pracy pojęcie trombofilia? Jeśli określone defekty układu hemostazy, to jakie i jakich metod laboratoryjnych użyto do ich wykrycia? Po piąte, dlaczego skalę Khorany i skalę Padewską wykorzystano do oceny ryzyka wystąpienia VTE w badanej grupie pacjentów bez rozdziału na pacjentów leczonych przeciwnowotworowo w warunkach ambulatoryjnych i pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej choroby niechirurgicznej (bo, odpowiednio w takich grupach chorych te skale zostały zwalidowane)? Po szóste, jaką dawkę - albo raczej – jakie dawki LMWH stosowano w ramach pierwotnej profilaktyki p/zakrzepowej u pacjentów objętych badaniem?

Na rozdział *Wyniki* składa się 18 stron. Rozdział ten, podobnie do poprzednich rozdziałów jest wzbogacony o liczne tabele i ryciny ilustrujące uzyskane wyniki, co jest zaletą całej dysertacji. Szkoda, że większość tytułów tabel (np. tabele 15a, 15b, 15c, 16, 17, 18, 19, 20) występuje w skróconej formie, tak jakby te tytuły układał statystyk. Tabela 20 ma kluczowe znaczenie dla pracy doktoranta, a została przedstawiona w sposób, który czyni ją jedną z wielu tabel o mniejszym znaczeniu. Podpisy pod rycinami również mają bardzo skrótową formę. W tabeli 13a pojawia się zmienna „trombofilia”,

która wymaga objaśnienia. Objaśnienia wymaga także zmienna „ostra infekcja/choroba reumatologiczna”; co kryje się pod tymi pojęciami (jakie infekcje, gdzie umiejscowione; jakie choroby reumatologiczne). Jeśli chodzi o grupę 69 pacjentów z VTE, to ważne byłoby wskazanie w jakim odsetku VTE rozwinęła się w szpitalu, a w jakim w warunkach ambulatoryjnych. Także dawki LMWHs stosowane w ramach pierwotnej profilaktyki p/zakrzepowej powinny znaleźć się wśród informacji przedstawionych w tej części pracy. Nadto, w rozdziale tym pojawia się pojęcie „przedłużonej profilaktyki”. Należałoby sprecyzować, czy odnosi się ono do przedłużenia farmakologicznej tromboprofilaktyki u pacjentów wypisanych ze szpitala, czy też do wydłużenia czasu stosowania farmakologicznej tromboprofilaktyki u pacjentów leczonych p/nowotworowo w warunkach ambulatoryjnych. Zwieńczeniem rozdziału *Wyniki* jest podrozdział 6.7 pt. „Opracowanie skali oceny ryzyka VTE”. Jednak zarówno z tekstu tego podrozdziału, jak i z tabeli 20 nie wynika jak interpretować wynik uzyskany w zaproponowanej przez doktoranta punktowej skali oceny ryzyka wystąpienia VTE u chorych na GCT.

Kolejny rozdział dysertacji, to licząca 30 stron *Dyskusja*. Doktorant starannie i wnikliwie omawia uzyskane przez siebie wyniki i odnosi je do wyników innych prac. W tej części pracy doktorskiej, lek. Wojciech Michalski analizuje częstość występowania VTE w grupach pacjentów z nowotworami zarodkowymi, czynniki demograficzne, histopatologiczne i kliniczne, jak również czynniki związane z leczeniem przeciwnowotworowym i parametry laboratoryjne, które mogą mieć związek ze skłonnością do rozwoju VTE. Podrozdział 7.7 jest dedykowany roli skali Khorany i skali Padewskiej w ocenie ryzyka wystąpienia VTE w omawianej grupie pacjentów z nowotworami zarodkowymi. Ostatni podrozdział 7.8 *Dyskusji* to „Opracowanie skali oceny ryzyka VTE”, po którym doktorant przedstawia 6 wniosków wypływających z przeprowadzonych badań. Osiągnięciem autora jest wykazanie, że częstość VTE w badanej przez niego grupie pacjentów z GCT w stadium rozsiewu wynosi 13,9% oraz że najczęstszą postacią VTE jest zakrzepica żył głębokich (zapewne doktorant miał na myśli DVT kończyn dolnych, jako tzw. typowe umiejscowienie DVT) oraz zator tętnicy płucnej. Często zajęta była żyła główna dolna (39% przypadków). Lek. Wojciech Michalski podkreśla także korzystny wpływ przedłużonej profilaktyki p/zakrzepowej z zastosowaniem LMWH na zmniejszenie ryzyka wystąpienia VTE. Nadto, doktorant wnioskuję, że wartość skali Padewskiej i skali Khorany w oszacowaniu ryzyka wystąpienia VTE w badanej grupie pacjentów jest odpowiednio, umiarkowana/akceptowalna i niska. Doktorant wskazuje jednocześnie, że opracowany przez niego model oceny ryzyka rozwoju VTE u chorych na GCT ma wysoką wartość predykcyjną dla VTE, wyższą niż skala Khorany i Padewska.

Tutaj jednak rodzi się kilka pytań, na które doktorant powinien udzielić odpowiedzi. Po pierwsze, niejasne jest czy badana przez doktoranta grupa pacjentów była grupą chorych hospitalizowanych czy

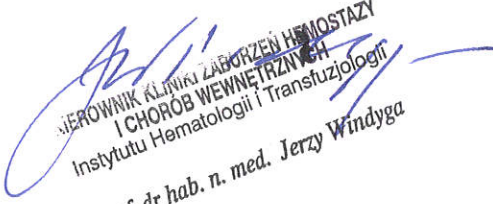
leczonych ambulatoryjnie, czy też obejmowała obie podgrupy chorych. Po drugie, co należy rozumieć pod pojęciem „przedłużona profilaktyka przeciwzakrzepowa”? Po trzecie, w jakich dawkach należy stosować LMWH w ramach pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, do której zachęca doktorant w ostatnim wniosku swej pracy. Po czwarte, w jaki sposób doktorant wykazał przewagę opracowanego przez siebie modelu nad skalami Khorany i Padewską, jeśli w modelu doktoranta nie wskazano progu punktowego dla niskiego/wysokiego ryzyka wystąpienia VTE? Po piąte, w jaki sposób zagrożenie krwawieniami wpływa na zalecenie stosowania LMWH u pacjentów z GCT, u których ryzyko wystąpienia VTE jest duże?

Pomimo moich krytycznych uwag, doceniam zalety pracy doktorskiej lek. Wojciecha Michalskiego. Temat doktoratu jest ważny i aktualny, praca jest napisana starannie, analiza statystyczna kompleksowa, dyskusja wyczerpująca i oparta na właściwie dobranym piśmiennictwie.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska lek. Wojciecha Michalskiego pt. „Skala oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla mężczyzn chorych na nowotwory zarodkowe, rozpoczynających chemioterapię I linii” wnosi nowe dane w zakresie poznawczym i dla medycyny praktycznej. Autor udowadnia w tej pracy, że jest przygotowany do pracy naukowej.

Praca lekarza Wojciecha Michalskiego pt. „Skala oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla mężczyzn chorych na nowotwory zarodkowe, rozpoczynających chemioterapię I linii” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim i dlatego wnoszę o dopuszczenie na jej podstawie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga


KIEROWNIK KLINIKI ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ
I CHOROBY WEWNĘTRZNYCH
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga