



dr hab. n. med. Tomasz Borkowski
Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Lindley'a 4, 02-005 Warszawa
tel. 22 502 17 02, e-mail: urologia@wum.edu.pl
www.klinikaurologii.edu.pl

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
„Skala oceny żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej dla
mężczyzn chorych na nowotwory zarodkowe,
rozpoczynających chemioterapie I linii”

lek. Wojciecha Michalskiego

z Kliniki Nowotworów Układu Moczowego
Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie

Przedłożona do recenzji rozprawa porusza problem żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u pacjentów poddanych chemioterapii I linii z powodu nowotworów zarodkowych w kontekście oceny ryzyka i częstotliwości jej występowania, a także jest próbą wypracowania nowego modelu oceny ryzyka wystąpienia VTE na podstawie histopatologicznych, klinicznych i laboratoryjnych czynników ryzyka.

Występowanie żylniej choroby zakrzepowo zatorowej w przebiegu chorób nowotworowych, a w szczególności ich konsekwencje stanowią istotny, aczkolwiek często niedoceniany problem w leczeniu pacjentów w zaawansowanym stadium choroby wpływając niekorzystnie na rokowanie i wyniki terapii. Nowotwory zarodkowe (GCT) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi w populacji młodych mężczyzn, zaś rejestry i prognozy z 28 krajów Europejskich prognozują w najbliższych latach wzrost zachorowalności w 20 krajach, zwłaszcza w Europie wschodniej. Szacuje się, że w Polsce do roku 2035 podwoi się częstość wykrywania nowotworów zarodkowych.

Doktorant podjął się oceny obecnie stosowanych skal ryzyka wystąpienia VTE, w badanej populacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworem zarodkowym, a z uwagi na ich niską/umiarkowaną wartość predykcyjną opracował nowy, specyficzny dla badanej choroby, model prognostyczny oparty na 3 istotnych parametrach klinicznych, co w istotny sposób poprawiło wartość prognostyczną.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 115 stron, podzielona jest na 10 części, zawiera 27 tabel, 13 rycin oraz obszerny wykaz stosowanych w tekście skrótów – słusznie umieszczony na początku opracowania. Piśmiennictwo obejmuje 150 referencji do właściwie dobranych i w przeważającej większości aktualnych materiałów naukowych. Sama praca ma poprawną pod względem formalnym postać, podział na rozdziały jest dobrze zorganizowany, zaś podrozdziały i czytelną w treści formę wzbogacono licznymi tabelami i wykresami korespondującymi z treścią omawianego zagadnienia.

Ocena poszczególnych części pracy doktorskiej

Wstęp:

Początkowy rozdział pracy doktorskiej obejmuje szerokie wprowadzenie do tematyki nowotworów zarodkowych uwzględniając zagadnienia z zakresu epidemiologii, histopatologii, podziału klinicznego, diagnostyki i ustalenia stopnia zaawansowania oraz możliwości leczenia. Szkoda, że przywoływane wytyczne *Guidelines ESMO* są nieco przestarzałe, gdyż odnoszą się do rekomendacji z 2013 roku, a nie do aktualnych zaleceń z 2022 roku, ale być może te ostatnie nie były jeszcze dostępne w czasie publikacji pracy.

Kolejne podrozdziały poświęcone zostały patofizjologii, postaciom i przebiegowi klinicznemu VTE a także czynnikom ryzyka i skalom predykcyjnym z krytycznym porównaniem ich przydatności w zależności od zastosowania w odniesieniu do różnych przyczyn leżących u podłoża powstawiania choroby zakrzepowo-zatorowej takich jak schorzenia internistyczne, urazy, leczenie chirurgiczne czy występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem (CAT – cancer-associated thromboembolism). Skala Khorany, jak zaznacza autor opracowania, może być szeroko stosowana w różnych typach nowotworów i cechuje się dobrą predykcją w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jednakże większość przypadków VTE ma miejsce poza tą grupą, a w podgrupie niskiego i pośredniego ryzyka skala Khorany sprawdza się suboptymalnie. Inne skale tj. Padewska czy Capriniego sprawdzają się dobrze jako narzędzia prognostyczne u pacjentów chirurgicznych bądź pourazowych, gorzej natomiast wypadają w ocenie ryzyka VTE w przypadku pacjentów nowotworowych, co słusznie skłoniło doktoranta do poszukiwania i wypracowania nowego modelu prognostycznego.

Ostania część wprowadzenia obejmuje zwięzłe i rzeczowe omówienie zaleceń kilku towarzystw naukowych w odniesieniu do wskazań i zasadności zastosowania profilaktyki VTE w chorobach nowotworowych. Jak wynika z przeglądu rekomendacji rutynowa profilaktyka VTE nie jest zalecana, a wskazania do jej stosowania dotyczą głównie pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, bez przeciwwskazań do jej wdrożenia i obejmują różne grupy leków

poczynając od kwasu acetylosalicylowego przez nowe leki przeciwkrzepliwe (antagonistów aktywnego czynnika X lub trombiny), skończywszy na zastosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej.

Treść pierwszego rozdziału dobrze wprowadza w problematykę choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem, wskazując na potrzebę wypracowania bardziej precyzyjnych i swoistych dla danej grupy pacjentów z jednym rozpoznaniem instrumentów prognostycznych umożliwiających precyzyjną ocenę rzeczywistego ryzyka wystąpienia VTE, a co za tym idzie wdrożenia odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej zmniejszającej istotnie ryzyko powikłań i poprawiającej de facto wyniki leczenia pacjentów z nowotworami zarodkowymi, na czym w dalszej części opracowania skupia się autor opracowania.

Cele pracy

Autor pracy przedstawił 6 jasno określonych i sprecyzowanych celów niniejszego badania (4 główne i 2 drugoplanowe), których realizację zapewnić miała prezentowana rozprawa:

Cele główne:

1. ocena częstości występowania jawnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u pacjentów z nowotworami zarodkowymi w stadium rozsiewu, kwalifikowanych do chemioterapii I linii
2. ocena wpływu wybranych czynników histopatologicznych, klinicznych i laboratoryjnych na ryzyko VTE
3. ocena przydatności skali Khorany i skali padewskiej do oceny ryzyka VTE u chorych z GCT
4. opracowanie skali oceny ryzyka VTE dla tej grupy pacjentów, a następnie porównanie jej ze skalą Khorany i skalą padewską.

Drugoplanowe cele pracy:

1. ocena postaci klinicznych VTE i czasu jej wystąpienia (przed, w trakcie, po chemioterapii I linii)
2. ocena wpływu przedłużonej profilaktyki heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) na ryzyko VTE u pacjentów z GCT

Materiał i metoda

Badanie miało charakter obserwacyjny, nieinterwencyjny, retrospekcyjny, opierający się na analizie dokumentacji medycznej 504 pacjentów (495 włączonych ostatecznie do badania) z rozpoznaniem nowotworu zarodkowego jądra w klinicznym stopniu zaawansowania IS-IIIC prowadzonych w Klinice Nowotworów Układu Moczowego NIO-PIB w latach 2011-2019, ocenianych przed rozpoczęciem chemioterapii I linii i poddanych następnie 6 miesięcznej obserwacji po zastosowaniu leczenia.

Oceniono częstość VTE jawnej (objawowej lub stwierdzanej przypadkowo w tomografii komputerowej wykonywanej w celu oceny stopnia zaawansowania) u pacjentów z GCT otrzymujących chemioterapię I linii. Przeanalizowano czynniki ryzyka przy użyciu regresji logistycznej, stworzono modele wieloczynnikowe, które porównano ze skalą Khorany i skalą padewską.

Na pozytywną ocenę zasługuje przygotowanie szczegółowej, dobrze wykonanej krok po kroku analizy statystycznej, której poddano zebrane dane tak, aby wypracowane modele prognostyczne uwzględniały zarówno stwierdzone czynniki ryzyka związane z VTE jak i dane literaturowe pozwalające na ograniczenie liczby zmiennych i podwyższające wiarygodność wypracowanych modeli. Z początkowych 6 modeli zawierających po 7 zmiennych, po ich selekcji metodą krokową w przód otrzymano 3 nowe modele, które porównano z modelami opracowanymi na podstawie skali Khorany i skali padewskiej, aby ostatecznie wybrać najlepszy model wieloczynnikowy (model pełny 2), o najwyższej powierzchni pola pod krzywą (AOC – 0,885).

Pewną oczywistą wadą opracowania jest retrospektywny charakter pracy związane z tym np. braki danych w odniesieniu do niektórych zmiennych. Palenie tytoniu, w literaturze związane z występowaniem VTE (*Severinsen et al., Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, 7: 1297-1303*), oceniono jedynie u 62,2% pacjentów, a z uwagi na brak istotności w analizie jednoczynnikowej nie uwzględniono tego parametru w dalszej analizie wieloczynnikowej.

Ocenę ucisku na naczynia żyłne – jednego z najistotniejszych czynników ryzyka – opierano na opisie wyniku badania tomografii komputerowej, często pochodzącej spoza NIO-PIB, a nie na ocenie samego badania (obrazów) co nie zawsze mogło odpowiadać jednakowym standardom z uwagi zarówno na parametry techniczne jak i dokładność opisów.

W grupie 173 pacjentów (34,9%) zastosowano przedłużoną profilaktykę przeciwzakrzepową LMWH, a decyzja ta należała do lekarza prowadzącego, choć nie podano precyzyjnie jakie były kryteria kwalifikacji i czy zawsze były one jednakowe.

Wyniki

VTE rozpoznano u 69 pacjentów co stanowi 13,9% badanej populacji – czyli prawie u co 7. osoby. U większości chorych (58,0%) VTE rozpoznano przed rozpoczęciem chemioterapii.

W analizie jednoczynnikowej zidentyfikowano wiele czynników o znamienym wpływie na ryzyko VTE zarówno skorelowanych dodatnio jak i ujemnie. Na podstawie analizy jednoczynnikowej zmiennych oraz w oparciu o wiedzę ekspercką opracowano 6

siedmioczynnikowych modeli, które poddano analizie wieloczynnikowej. W najlepiej dopasowanym z nich cztery parametry istotnie korelowały z ryzykiem VTE:

stopień zaawansowania IIIB—IIIC (OR dla VTE 5,68; CI 1,82-17,7; $p=0,003$),

ucisk naczyń (OR 8,96; CI 2,85-28,13; $p<0,001$)

stężenie hemoglobiny (dla wzrostu o 1 g/dL: OR 0,76; CI 0,60—0,97; $p=0,026$)

profilaktyka heparyną drobnocząsteczkową (OR 0,04; CI 0,02—0,12; $p>0,001$).

Na podstawie analizy wyników opracowano własną punktową skalę oceny ryzyka VTE dla pacjentów z mGCT, do której włączono trzy zmienne: ucisk na naczynia, stopień klinicznego zaawansowania IIIB-IIIC oraz stężenie Hb jako zmienna ciągłą o ujemnej korelacji (niedokrwistość zwiększała ryzyko VTE). Na podstawie stosunku OR wszystkich trzech czynników ryzyka wyznaczono punktową skalę oceny ryzyka wystąpienia żylnej chorób zakrzepowo zatorowej.

Badaną grupę pacjentów rozpatrywano również w oparciu o ryzyko wystąpienia VTE na podstawie skali Khorany i skali Padewskiej. W analizie ROC obie skale wykazały znamiennej wartość predykcyjną, z tym że dla skali Khorany była ona niska (AUC-ROC = 0,588) a dla skali padewskiej umiarkowana (AUC-ROC = 0,7). Zaproponowany model charakteryzował się najwyższym polem pod krzywą ROC wynoszącym 0,8851 a więc lepiej dopasowanym do badanej populacji niż powszechnie stosowane i uznane skale.

Za niewątpliwą zaletę powyższych analiz uznać należy rozpatrywanie wielu czynników mających wpływ na wystąpienie VTE i wybranie w toku analiz statystycznych tych które rzeczywiście w analizie wieloczynnikowej mają znaczenie i wpływają na zwiększenie ryzyka. Sam tok przeprowadzenia wnioskowania analitycznego przedstawiony jest w sposób zrozumiały i przemyślany zarazem. Podobnie, wnioskowanie dotyczące rozpatrywania stężenia hemoglobiny, nie jako zmiennej binarnej ale jako zmiennej ciągłej, o korelacji prawie liniowej, zasługuje w mojej ocenie wyróżnienie.

Kwestią nie do końca zrozumiałą i nie od końca wyjaśnioną stanowi w mojej ocenie uwzględnienie we wszystkich testowanych modelach wieloczynnikowych przedłużonej profilaktyki przeciwrzepliwej zważywszy na fakt, że modele te miały właśnie wyznaczać na podstawie czynników ryzyka grupę najbardziej obciążoną wystąpieniem VTE, w której zastosowanie przedłużonej profilaktyki miało być jak najbardziej uzasadnione.

Interesującym jest, że wśród 282 pacjentów którzy rozpoczęli chemioterapię bez przedłużonej profilaktyki LMWH VTE wystąpiła w 5% przypadków, natomiast wśród 173 pacjentów, u których w trakcie chemioterapii zastosowano przedłużoną profilaktykę, VTE rozpoznano następnie u 8,7%.

Dyskusja

W rozdziale „Dyskusja” doktorant podejmuje krytyczną analizę uzyskanych wyników w odniesieniu do wiedzy zawartej w dostępnej literaturze naukowej w odniesieniu do znanych i badanych czynników ryzyka VTE.

Rozdział rozpoczyna się od zwrócenie uwagi na mocą stronę opracowania, którą pomimo retrospekcyjnego charakteru badania, jest duża liczba pacjentów z jednorodnym rozpoznaniem, leczona w jednym ośrodku na przestrzeni stosunkowo niedługiego czasu, co w porównaniu do innych prac głównie wieloośrodkowych stanowi niewątpliwy atut analizowanej populacji. Minusem jest brak zewnętrznej walidacji otrzymanych wyników na nowej populacji pacjentów, choć takowa jest zaplanowana, być może nawet we współpracy z innymi ośrodkami.

Jak podaje sam autor opracowania chemioterapia jest jednym z czynników ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej, ale w omawianej grupie chorych jej wpływ nie był szczegółowo badany, gdyż wszyscy pacjenci otrzymywali chemioterapię opartą o cis-platynę. Jak oceniono w analizie post-hoc pacjenci, którzy otrzymywali 4 kursy chemioterapii, mieli jednak ryzyko wystąpienia VTE 20,9%, zaś ci którzy otrzymali 3 kursy – 5,7%. W przywołanych danych z piśmiennictwa ilość cykli chemioterapii stanowi istotny czynnik ryzyka VTE, natomiast 4. kurs chemioterapii podwyższa ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej nawet pięciokrotnie. W badanej kohorcie pacjentów oceniano ryzyko wystąpienia VTE przed rozpoczęciem chemioterapii, jednakże wydaje się zasadne, aby w przyszłości w nowych modelach uwzględnić lub przynajmniej rozważyć uwzględnienie liczby cykli chemioterapii. Wiele wskazuje na to, że ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w czasie leczenia może się zwiększać.

Najwięcej kontrowersji w mojej ocenie budzi kwestia zastosowania profilaktyki LMWH, która była wdrażana decyzją lekarza prowadzącego w oparciu o „dane kliniczne, powszechnie uznane ogólne czynniki ryzyka, oraz skale ryzyka, najczęściej Khorany”. Rutynowa profilaktyka, o czym pisze wcześniej doktorant, nie jest w większości wytycznych zalecana, jednakże w niektórych krajach taka praktyka jest bardzo powszechna i obejmuje nawet 90% pacjentów. Zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej znacząco zmniejszało ryzyko wystąpienia VTE (21,7% vs 37,1%), a różnica pomiędzy grupami była znamienne statystycznie. W modelu 2. – najlepszym z przebadanych – iloraz szans (OR) wynosił 0,04 (95% CI 0,02 - 0,12, $p < 0,001$). Tak więc mamy sytuację, w której wdrożenie profilaktyki LMWH zmniejsza ryzyko wystąpienia VTE, ale o jej wdrożeniu decydowali lekarze prowadzący nie zawsze na podstawie jednakowych kryteriów i znanego algorytmu. Wydaje się zatem zasadne, aby w planowanej kohorcie walidacyjnej zastosować jednakowe

wskazania do rozpoczęcia profilaktyki w oparciu o opracowaną skalę ryzyka, w przeciwnym razie zastosowanie (lub nie) profilaktyki przeciwzakrzepowej traktować będzie można jako zmienną zakłócającą (confounding factor).

Z drugiej strony należy uznać za słuszny wniosek wypływający z pracy, że przedłużona profilaktyka heparyną drobnocząsteczkową znacznie zmniejsza ryzyko VTE, a identyfikacja pacjentów z GCT o wysokim ryzyku VTE, którzy odnoszą korzyść z profilaktyki LMWH ma silne uzasadnienie kliniczne. Konkluzja ta wdaje się szczególnie istotna u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach klinicznych, co jest również dowiedzionym bardzo istotnym czynnikiem ryzyka.

Ciekawie prezentuje się ponadto ujemna korelacja pomiędzy zastosowaniem czynnika wzrostu granulocytów a wystąpieniem VTE, która jest odwrotna niż odpisywana w literaturze. Choć powody takiego wyniku nie są do końca jasne, to jednak doktorant trafnie poddaje pod rozagę przyczyny, z których wynikać mogą różnice w uzyskanych obserwacjach, chociażby fakt, że do analizy włączano pacjentów z VTE przed rozpoczęciem chemioterapii, a więc również nie otrzymujących G-CSF.

W dalszych częściach dyskusji przedstawiono rozważania dotyczące wpływu wybranych parametrów laboratoryjnych na wystąpienie VTE. W badanej populacji zauważono ścisły związek ryzyka wystąpienia VTE ze stężeniem hemoglobiny, którą rozpatrywano jako zmienną ciągłą. Podobne korelacje, ale z przyjętym punktem odcięcia zauważono w innych pracach, zaś niedokrwistość jest uznanym czynnikiem VTE. W następnej kolejności doktorant odniósł się do wpływu innych parametrów laboratoryjnych takich jak: liczba płytek krwi, średniej objętości płytki krwi, stosunku liczby płytek krwi do limfocytów czy też liczby neutrocytów w stosunku do limfocytów, a także GFR, stężenia D-dimerów i innych parametrów krzepnięcia krwi i markerów nowotworowych na ryzyko wystąpienia VTE.

Na podkreślenie i wyróżnienie zasługuje fakt dostrzeżenia przez autora słabych stron retrospektywnego charakteru pracy, braku danych, uwzględnienia tylko części zmiennych w jednym punkcie czasowym bez rozpatrywania wpływu zmiany parametrów w czasie.

Dyskusję zamyka porównanie do powszechnie stosowanych skal Khorany i padewskiej, w odniesieniu do zaproponowanego przez doktoranta modelu punktowej oceny skali ryzyka specyficznej dla nowotworów zarodkowych.

Autor opracowania konsekwentnie odnajduje różnice w uzyskanych wynikach, porównując je do innych prac i przedstawia logiczne uzasadnienie rozbieżności z danymi literaturowymi, czego przykładem może być brak wpływu wieku i BMI na ryzyko wystąpienia VTE wynikającej ze specyfiki pacjentów chorych na nowotwory zarodkowe występujące w młodszym wieku i rzadko powodujące zaburzenia odżywiania.

Wnioski

Na podstawie wyników badania i odniesień do danych z literatury doktorant wyciągnął następujące wnioski:

- a) VTE jest częsta w grupie pacjentów z nowotworami zarodkowymi w stadium rozsiewu (13,9%).
- b) czynnikami korelującymi z ryzykiem VTE w analizach wieloczynnikowych okazały się: stężenie hemoglobiny, stopień zaawansowania, grupa rokownicza według IGCCCG, ucisk guza na naczynia oraz zastosowanie profilaktyki heparyną drobnocząsteczkową.
- c) punktacja w skali Khorany i skali padewskiej znamienne korelują z ryzykiem VTE w tej grupie pacjentów. Wartość skali padewskiej jest umiarkowana / akceptowalna (AUC-ROC 0,700), natomiast skali Khorany — niska (AUC-ROC 0,588).
- d) opracowany model wieloczynnikowy ma wysoką wartość predykcyjną dla VTE w badanej grupie (AUC-ROC 0,885), wyższą niż obie zwalidowane skale. Model oraz opracowana na jego podstawie skala punktowa wymagają walidacji i określenia progu dla niskiego / wysokiego ryzyka VTE.
- e) jawna VTE występowała jako zakrzepica żył głębokich (56,5%), zatorowość płucna (23,2%) lub obie te postaci (20,3%), synchronicznie lub metachronicznie. Większość (58,0%) przypadków stwierdzono przed rozpoczęciem chemioterapii. Najczęściej zajęta była żyła główna dolna (31,9% przypadków VTE).
- f) przedłużona profilaktyka heparyną drobnocząsteczkową znacznie zmniejsza ryzyko VTE (OR 0,04; $p < 0,001$) Identyfikacja pacjentów z GCT o wysokim ryzyku VTE, którzy odniosą korzyść z profilaktyki LMWH, ma zatem silne uzasadnienie kliniczne.

Przeprowadzone analizy uzyskanych danych pozwoliły na osiągnięcie założonych celów pracy.

W podsumowaniu

Doktorant wybrał i przedstawił problem żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej występującej w grupie pacjentów chorych na nowotwory zarodkowe kwalifikowanych do chemioterapii I linii zwracając uwagę na powszechność zjawiska oraz konsekwencje kliniczne choroby. Pytania kliniczne, dotyczące częstości występowania, czynników ryzyka i przydatności stosowanych skal w wybranej grupie pacjentów są trafnie sformułowane, a właściwy wybór narzędzi badawczych, logiczne przeprowadzenie wnioskowania dowodowego i zrozumienie ograniczeń wynikających z retrospektywnego charakteru pracy pozwoliło na wypracowanie

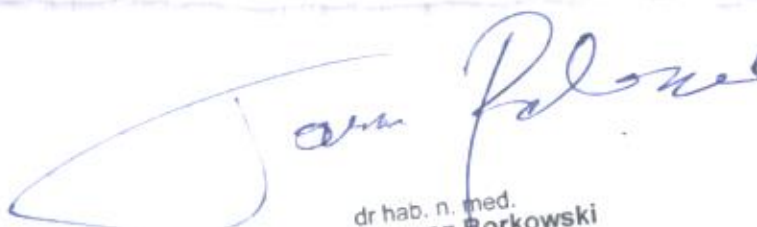
nowego, punktowego modelu ryzyka VTE specyficznego dla nowotworów zarodkowych. Szkoda jedynie, że wypracowany prosty i praktyczny model oceny ryzyka nie został zwalidowany prospektywnie na dodatkowej grupie chorych oraz oceniony w czasie stosowania chemioterapii w różnych momentach czasowych.

Całość pracy doktorskiej przedstawiona jest w sposób przystępny, w czytelnej formie z zachowaniem właściwej struktury podziału treści. Mocną stroną opracowania jest także stosowny dobór literatury i umiejętne wykorzystanie źródeł naukowych.

Postawione na wstępie cele badania zostały zrealizowane a zebrane wyniki analiz pozwoliły na wyciągnięcie trafnych wniosków.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Wojciecha Michalskiego spełnia kryteria formalne stawiane rozprawom doktorskim w świetle obowiązujących przepisów i zasługuje na pozytywną końcową ocenę.

dr hab. n. med. Tomasz Borkowski



dr hab. n. med.
Tomasz Borkowski
urolog, FEBU
4625756