

Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Wrocław, ul Pasteura 4, Tel. 71 784 25 76

Kancelarz
Kolegium Nauk Medycznych
Prof. dr hab. Marek Ruchała

Recenzja rozprawy
na stopień doktora nauk medycznych
lek. Anny Hoppe
pt "Analiza wybranych czynników ryzyka zakrzepicy u pacjentów z nowotworami
limfoproliferacyjnymi.

Zgodnie z uchwałą Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy mam zaszczyt przedstawić swoją opinię.

1. Wartość celu badawczego

Armand Trousseau w końcu XIX wieku jako jeden z pierwszych badaczy zauważył i opisał częstsze występowanie powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego. Późniejsze obserwacje wykazały, że u pacjentów ze złośliwymi rozrostami u których wystąpiła zakrzepica, niepowodzenie leczenia i zgon występują około 8 razy częściej w porównaniu z osobami bez złośliwego rozrostu, u których zakrzepica wikała inne schorzenia. Dla szpiczaka plazmocytoowego (MM) oszacowano ryzyko wystąpienia zakrzepicy na 8,7/1000 rocznie, co stanowi 9,2 – krotnie większe zagrożenie niż populacyjne. W MM ryzyko wystąpienia zakrzepicy w różnych fazach choroby i jej leczenia wynosi wg niektórych obserwacji 10%, a chorzy z rozpoznaniem chłoniaków nieziarnicznych (n-HL) i MM, znajdują się w grupach ryzyka pośredniego oraz wysokiego według klasyfikacji Khorany.

Pragnę jednak zwrócić uwagę, opierając się na badaniach w ośrodku wrocławskim, że zakrzepica przed leczeniem wystąpiła u blisko 29% (N=22/76) chorych w tym u 35,5% (N=16/45) chorych na szpiczaka i 19,3% (N=6/31) pacjentów z chłoniakiem. W tym materiale, z wyjątkiem dwóch chorych na szpiczaka u których stwierdzono zakrzepicę objawową, u pozostałych pacjentów zmiany zakrzepowe rozpoznano ultrasonograficznie. W

oparciu o te obserwacje należy stwierdzić, że istnieje duża rozbieżność pomiędzy występowaniem zakrzepicy objawowej a stwierdzanej ultrasonograficznie. Z tego powodu u chorych planowanych do leczenia z zastosowaniem leków nasilających krzepnięcie, należy rozważyć badanie USG żył kończyn dolnych celem wykluczenia zakrzepicy. Wyniki mogą mieć ważny aspekt kliniczny, bowiem chorzy ze stwierdzaną ultrasonograficznie zakrzepicą winni otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową, m.in. heparynę drobnocząsteczkową, zwłaszcza jeżeli w leczeniu przyczynowym stosuje się leki immunomodulujące, antracykliny, czy duże dawki glikokortykosteroidów.

Biorąc pod uwagę różnice w patofizjologii i przebiegu procesów zakrzepowych u chorych na nowotwory, wprowadzono pojęcie zakrzepicy związanej z nowotworami (CAT – cancer associated thrombosis). Aktualnie uwaga badaczy jest zwrócona zarówno na badanie mechanizmów prowadzących do rozwoju zakrzepicy w tej grupie pacjentów, ale także na opracowanie standardów jej wczesnego rozpoznawania i leczenia. Udowodniono, że komórki nowotworowe wydzielają czynniki aktywujące kaskadę krzepnięcia m.in. czynnik tkankowy (TF, tissue factor, CD 142+), inhibitor tkankowego aktywatora plazmonogenu (PAI-1; *plasminogen activator inhibitor-1*). Wykazano, że w szpiczaku dochodzi do zaburzeń wynikających z obecności białka monoklonalnego w przebiegu zespołu nadlepkości. Istotne znaczenie w aktywacji układu krzepnięcia u chorych na MM i nHL odgrywają także krążące we krwi mikrocząstki pochodzące m.in. z płytek krwi i komórek śródbłonna naczyń, będące źródłem czynnika tkankowego, ale także służące jako powierzchnia prokoagulacyjna.

Głównym celem przedstawionej mi do recenzji pracy była wieloaspektowa analiza zakrzepicy indukowanej nowotworem u chorych na szpiczaka plazmocytozy, chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-ziarnicze. Doktorantka otrzymała za zadanie ocenę częstości występowania zakrzepicy u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne, jej wpływu na przeżycie i przebieg choroby, analizę występowania nabytej hemofilii A, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmu powstawania inhibitora czynnika VIII, badanie występowania zakrzepicy odcewnikowej u chorych na MM, poddanych procedurze autoprzeszczenia komórek macierzystych, a także ocenę znaczenia tradycyjnych i identyfikację nowych czynników ryzyka zakrzepicy indukowanej nowotworem

Tak więc, problemy i pytania postawione przez Doktorantkę są klinicznie bardzo ważne, naukowo, u chorych na rozrosty limfoproliferacyjne, niedostatecznie opracowane.

2. Znaczenie naukowe i praktyczne przeprowadzonych badań

Doktorantka przedstawiła dwie prace oryginalne. Pierwsza publikacja oryginalna (druga w cyklu) miała na celu identyfikację czynników ryzyka występowania zakrzepicy odcewnikowej w trakcie procedury przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych. Autorka włączyła do analizy 276 chorych, u których w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu w latach 2009-2019 przeprowadzono ASCT. Zakrzepica objawowa w przebiegu procedury transplantacyjnej wystąpiła u 7 (2,5%) chorych na MM. Mimo relatywnie małej grupy pacjentów z zakrzepicą odcewnikową wnikającą ASCT, Doktorantka znalazła trzy czynniki ryzyka jej wystąpienia: 1) zakażenia centralnej linii naczyniowej, 2) wcześniejszy wywiad zakrzepowy i 3) odwodnienie w przebiegu powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Są to obserwacje klinicznie ważne, przekładające się na bezpośrednią korzyść kliniczną.

Druga praca oryginalna (trzecia w cyklu) miała na celu identyfikację znaczenia zjawiska NETozy w rozwoju zakrzepicy indukowanej nowotworem w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych. Zjawisko NETozy oceniano na podstawie osocznego stężenia cytrulinowego histonu H3. Badanie miało charakter prospektywny, do analizy włączono 65 pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą, w tym 35 osób ze szpiczakiem plazmocytowym i 30 chorych na chłoniaki, leczonych w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu w latach 2019-2021. Grupę kontrolną stanowiło 55 osób zdrowych. W grupie badanej zaobserwowano 11 epizodów zakrzepicy żylniej u 9 chorych (14%), częściej u pacjentów ze szpiczakiem. Wystąpienie zakrzepicy indukowanej nowotworem nie wpływało na czas przeżycia i przebieg choroby nowotworowej. Badanie potwierdziło częstsze występowanie zakrzepicy u chorych w początkowej fazie choroby. Ponadto potwierdzono prognostyczne znaczenie liczby płytek krwi w aspekcie ryzyka prozakrzepowego. Nie wykazano udziału NETozy w powstawaniu zakrzepicy u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne. Klinicznie ważną obserwacją było wykazanie, że większa aktywność NETozy u chorych z zaawansowanym szpiczakiem plazmocytowym może sugerować udział tego zjawiska w progresji choroby.

Doktorantka dowiodła, że istniejące skale prognostyczne nie identyfikują właściwie chorych z gotowością prozakrzepową najwyższego ryzyka.

Dobór i liczebność badanych grup w przedstawionych pracach jest satysfakcjonująca, Zastosowane metody statystyczne są prawidłowo zaprogramowane, analiza kliniczna jest wszechstronna, wnikliwa i daje odpowiedź na problemy ujęte w celach pracy

Na przeprowadzenie badań Autorka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Doktorantka załączyła oświadczenia wszystkich współautorów dotyczące ich udziału w powstawaniu poszczególnych prac.

3. Redakcja pracy

Przedłożona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych składa się z 3 publikacji stanowiących cykl monotematycznych prac, w których w Doktorantka jest pierwszym autorem. Na cykl składa się jedna praca pogładowa i 2 prace oryginalne, wszystkie publikacje w języku angielskim. Są to:

1. Anna Hoppe, Joanna Rupa-Matysek, Lidia Gil: Clinical Challenge of managing patients with multiple myeloma and acquired hemophilia A with risk of both thrombosis and bleeding: a narrative review. Acta Haematologica Polonica 2022; 53(5); 303-315
MNiSW: 100 pkt
2. Anna Hoppe, Joanna Rupa-Matysek, Bartosz Małecki, Dominik Dytfeld, Krzysztof Hoppe, Lidia Gil: Risk factors for catheter-related thrombosis in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Medicina 2021; 57(10); 1020 ,
IF 2.948, MNiSW : 40
3. Anna Hoppe, Ewelina Wojtasińska, Joanna Rupa-Matysek. The impact of neutrophil extracellular trap formation on thromboembolic events prognosis in patients with newly diagnosed lymphoproliferative disorders. Polish Archives of Internal Medicine 2024,124(1); 16648
IF 4,8, MNiSW 200.

Łączna punktacja prac włączonych do cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską wynosi 340 pkt MNiSW, Łączny IF: 7.748.

Do cyklu publikacji Autorka zamieściła krótkie streszczenie przeprowadzonych badań, które zawiera Wstęp, Założenia i cele rozprawy, Omówienie prac, Wnioski, Wykaz piśmiennictwa.

W dyskusjach zamieszczonych w opublikowanych pracach lekarz Anna Hoppe wszechstronnie omawia wyniki swoich badań w odniesieniu do prac innych autorów zajmujących się podobnymi problemami badawczymi. Autorka wykazała się krytycyzmem i znakomitą znajomością problemów dotyczących zaburzeń krzepnięcia i występowania powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne. Rozprawa doktorska lekarz Anny Hoppe jest naturalną konsekwencją badań prowadzonych nad zakrzepicą (ISTH Congress Abstracts <https://abstracts.isth.org/abstract/acquired-hemophilia-a-as-a-complication-of-multiple-myeloma/> (June 1, 2022). O doświadczeniach ośrodka świadczą prace dotyczące zakrzepicy u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne opublikowane w renomowanych czasopismach międzynarodowych takich jak Cancer Med., Infection, Med. Oncol, Northwood Lond Engl.

Wnioski wynikają z wykonanych badań, są w pełni uzasadnione i klinicznie ważne. Autorka cytuje prace głównie angielskojęzycznych autorów, z uwzględnieniem najnowszego piśmiennictwa.

Wniosek końcowy

Oceniając rozprawę doktorską lekarz Anny Hoppe pragnę stwierdzić, że nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych odnośnie założeń, celu podjętych badań i zastosowanych metod badawczych. Uzyskane wyniki badań są interesujące, wartościowe, mogą implikować korzyści kliniczne, pozwalają na wysunięcie wniosków odpowiadających postawionym celom, wnoszą nowe informacje do wiedzy dotyczącej ważnego problemu zakrzepicy u chorych na limfoproliferacje, znaczenia rokowniczego powikłań zakrzepowych i ich udziału w odpowiedzi terapeutycznej.

Przedstawiona do recenzji praca lekarz Anny Hoppe spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, ma charakter poznawczy i duże implikacje kliniczne. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Kapitulie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wysoce pozytywną recenzję pracy, z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Anny Hoppe do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz

Wrocław, 4. 07. 2024r

Prof. dr hab. n. med. L. Usnarska-Zubkiewicz
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista hematolog
Specjalista transplantolog
8474971