

Lublin dnia 28.06.2024

KATEDRA I KLINIKA HEMATOONKOLOGII
I TRANSPLANTACJI SZPIKU
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-081 Lublin, ul. Świszka 11
tel: (084) 534-84-89, fax: (084) 534-85-06

Kanclerz
Kolegium Nauk Medycznych
Prof. dr hab. Marek Ruchala

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. Anny Hoppe

Pt." Analiza wybranych czynników ryzyka zakrzepicy u pacjentów z nowotworami limfoproliferacyjnymi „

Zakrzepica zarówno żylna jak i tętnicza jest wiodącą przyczyną śmierci u chorych na nowotwory. Utworzono termin CAT-cancer associated thrombosis , który można tłumaczyć zarówno jako zakrzepica towarzysząca nowotworowi , powiązana z nowotworem jak i zakrzepica indukowana nowotworem. Klinicznie problem znany jest od dawna, ponadto wiele lat temu stwierdzono obecność komórek nowotworowych w krążących mikrozakrzepach. Chorzy z nowotworem powikłanym zakrzepicą narażeni są na częste jej nawroty (ok 21% zdarzeń rocznie pomimo antykoagulacji) oraz powikłania krwotoczne (ok 12% zdarzeń/rok). Wystąpienie zakrzepicy pogarsza jakość życia chorych i zwiększa koszty leczenia. Czynniki ryzyka wystąpienia CAT można podzielić na : zależne od pacjenta, zależne od rodzaju nowotworu oraz wynikające ze sposobu leczenia.

Nowotwory hematologiczne a w szczególności mieloproliferacje (czerwień prawdziwa, nadpłytkowość samoistna) chłoniaki i szpiczak plazmocytowy należą do grupy obarczonej najwyższym, w dodatku rosnącym ryzykiem powikłań zakrzepowych.

Etiologia CAT jest złożona i nie do końca wyjaśniona .Występują tutaj wszystkie trzy mechanizmy opisane przez Rudolfa Virchova w 1856 roku: spowolnienie przepływu krwi(np. z powodu ucisku guza na duże naczynia krwionośne) , uszkodzenie śródbłonna (po zastosowaniu leków cystostatycznych , radioterapii) oraz stan nadkrzepliwości. Wśród najintensywniej badanych ostatnio mechanizmów wiodących do stanu nadkrzepliwości w CAT są mikrocząsteczki bogate w czynnik tkankowy oraz zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofilowe(NETs).

Biorąc pod uwagę te fakty należy uznać, że temat badań wybrany przez doktorantkę jest jak najbardziej słuszny i może przyczynić się do dalszego



poszerzenia wiedzy na temat zakrzepicy indukowanej nowotworem co może mieć znaczące implikacje kliniczne.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. Anny Hoppe „*Analiza wybranych czynników ryzyka zakrzepicy u pacjentów z nowotworami limfoproliferacyjnymi*”, oparta jest na spójnym tematycznym cyklu 3 prac : dwóch prac oryginalnych i jednej pogładowej, która przedstawia problem występowania u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym złożonych zaburzeń krzepnięcia prowadzących w efekcie zarówno do powikłań zakrzepowych jak i krwotocznych. Dwie prace oryginalne (No2 i No3) zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w języku angielskim i posiadają sumarycznie 7,748 IF i 240 pkt. MEiN .Praca pogładowa(No1) została opublikowana w języku angielskim w wiodącym w dziedzinie hematologii czasopiśmie polskim Acta Haematologica Polonica , posiadającym obecnie 100 pkt. MEiN. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Udział Doktorantki w przygotowywaniu wszystkich publikacji został potwierdzony stosownymi oświadczeniami współautorów zamieszczonymi na końcu pracy doktorskiej.

Struktura i podział treści pracy nie budzą zastrzeżeń. Praca zawiera : wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wstęp zawierający omówienie przedmiotu badań , założenia i cel pracy, omówienie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wnioski , streszczenie pracy w języku polskim i angielskim , kopie artykułów stanowiących cykl publikacji , wymienione już powyżej oświadczenia współautorów i orzeczenie Komisji Bioetycznej. Aktywność naukowa Doktorantki została sumarycznie opisana na początku rozprawy doktorskiej . Brakuje natomiast wykazu publikacji naukowych i doniesień zjazdowych Doktorantki.

We wstępie omówiona została istota CAT -zakrzepicy indukowanej nowotworem , zanalizowano mechanizmy prowadzące do jej rozwoju. Więcej uwagi poświęciła Doktorantka znaczeniu zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych: NETów, ich roli w procesach fizjologicznej obrony przed drobnoustrojami oraz w powstawaniu zakrzepicy . Związek pomiędzy aktywnością NETozy a zakrzepicą zaobserwowano w nowotworach trzustki, a Doktorantka badała te zależności w chłoniakach Hodgkina i nie-Hodgkina oraz w szpiczaku w jednej z prac oryginalnych. Następnie zostały omówione szczegółowo zaburzenia krzepnięcia u chorych z chłoniakami i szpiczakiem plazmocytowym. Przedstawiono stosowane obecnie skale ryzyka zakrzepowego oraz zasady profilaktyki przeciwwakrzepowej.

3.10.2016

W następnej części Doktorantka przedstawiła cel pracy, którym była wieloaspektowa analiza zjawiska zakrzepicy indukowanej nowotworem u chorych z nowotworami limfoproliferacyjnymi, w tym szpiczaka plazmocytozy, chłoniaka Hodgkina i chłoniaków nie-Hodgkina. Doktorantka założyła również spełnienie poniżej wymienionych celów szczegółowych:

-badanie złożonych zaburzeń hemostazy u chorych ze złośliwymi limfoproliferacjami

-analiza aktualnego stanu wiedzy dotyczącego występowania nabytej hemofilii A u chorych ze szpiczakiem plazmocytozy ze szczególnym uwzględnieniem unikalnego mechanizmu powstawania inhibitora czynnika VIII, ocena ryzyka zakrzepowego w przebiegu stosowania leków kontrolujących krwawienie oraz omówienie dostępnych metod eradykacji inhibitora w kontekście terapii przeciwnowotworowej,

-badanie zjawiska zakrzepicy odcewnikowej u chorych ze szpiczakiem plazmocytozy poddawanych wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych, w tym jej częstości, czynników ryzyka i znaczenia rokowniczego,

-ocena częstości występowania zakrzepicy indukowanej nowotworem u chorych z nowo rozpoznany nowotworem limfoproliferacyjnym, oszacowanie jej wpływu na przeżycie i przebieg choroby,

-ocena znaczenia tradycyjnych czynników i identyfikacja nowych czynników ryzyka zakrzepicy indukowanej nowotworem,

-analiza zjawiska tworzenia wewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych u chorych z dotychczas nieleczonym nowotworem limfoproliferacyjnym i jego wpływu na przebieg choroby, rokowanie i rozwój powikłań zakrzepowych.

W pracy pogładowej No 1 „*Clinical challenge of managing patients with multiple myeloma and acquired hemophilia A with risk of both thrombosis and bleeding: narrative review*.” Doktorantka przedstawiła problem złożonych zaburzeń krzepnięcia występujących u chorych ze szpiczakiem plazmocytozy i skutkujących występowaniem zarówno powikłań zakrzepowych jak i krwotocznych. W publikacji zostały omówione, opisane dotychczas, przypadki współwystępowania nabytej hemofilii A (AHA) i szpiczaka plazmocytozy. Zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia unikalnego mechanizmu bezpośredniego hamowania czynnika VIII przez białko monoklonalne produkowane przez komórki szpiczaka. Przedstawiono dostępne metody leczenia krwawień w AHA z uwzględnieniem towarzyszącego tej terapii ryzyka

J. Kozłowski

powikłań zakrzepowych oraz uwzględniono wzmożone ryzyko zakrzepicy wynikające z choroby nowotworowej i jej leczenia. Zanalizowano również dostępne metody leczenia eradykującego inhibitor ze zwróceniem uwagi na współistnienie szpiczaka plazmocytoowego. Podkreślono kluczowe znaczenie leczenia choroby podstawowej w eliminacji inhibitora. W pracy Doktorantka wykazała się znakomitym instynktem badawczym, umiejętnością analizy danych z literatury i wyciągania wniosków mających istotne implikacje kliniczne.

W pracy No2 „*Risk factors for catheter-related thrombosis in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation*” oceniono występowanie zakrzepicy odcewnikowej (CRT), jednej z form CAT, u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym poddawanych wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT). Przebadano retrospektywnie 276 chorych poddawanych ASCT w latach 2009-2019. Objawową zakrzepicę odcewnikową wykryto u 7 chorych (2,5%). W analizie jednoczynnikowej wykazano zwiększone ryzyko CRT u chorych z zakażeniem odcewnikowym, wcześniejszym epizodem zakrzepicy, zwłaszcza zaobserwowanym w trakcie leczenia indukującego remisję oraz powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego w trakcie procedury ASCT wiodącymi do odwodnienia pacjenta. W moim przekonaniu szczególnie ta ostatnia obserwacja jest bardzo cenna i rzuca nowe światło na przyczyny zakrzepicy odcewnikowej.

W pracy No 3 „*The impact of neutrophil extracellular trap formation on thromboembolic events and prognosis on patients with newly diagnosed lymphoproliferative disorders*” oceniono znaczenie procesu NETozy dla powstawania zakrzepicy indukowanej nowotworem i przebiegu chorób limfoproliferacyjnych. Przebadano 65 osób z dotychczas nieleczonym nowotworem limfoproliferacyjnym : 30 osób z chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem nie-Hodgkina oraz 35 osób ze szpiczakiem plazmocytoowym , zakwalifikowanych do leczenia systemowego w latach 2019-2021. W grupie tej stwierdzono 11 epizodów zakrzepicy żylniej u 9 chorych (14%) głównie pod postacią zakrzepicy żył głębokich i głównie u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym. Wystąpienie CAT nie miało wpływu na przeżycie i przebieg choroby nowotworowej. Stężenie cytrulinowego histonu H3 obrazującego aktywność zjawiska NETozy korelowało pozytywnie z markerem aktywności szpiczaka plazmocytoowego: $\beta 2$ mikroglobuliną. U chorych z bardziej zaawansowanym szpiczakiem plazmocytoowym obserwowano istotnie wyższą aktywność procesu NETozy natomiast nie stwierdzono związku pomiędzy aktywnością tego procesu a powstawaniem CAT. Na podstawie uzyskanych wyników nie potwierdzono udziału procesu NETozy w powstawaniu zakrzepicy

J. Nowakowska

indukowanej nowotworem u chorych z nowotworami limfoproliferacyjnymi , natomiast większa aktywność NETozy u chorych z zaawansowanym szpiczakiem plazmocytowym może sugerować udział tego zjawiska w progresji choroby.

Na podstawie przeprowadzonych badań autorka wyciągnęła następujące wnioski:

1. Pacjenci z nowotworami limfoproliferacyjnymi mogą prezentować złożone zaburzenia krzepnięcia predysponujące zarówno do zakrzepicy jak i nadmiernych krwawień.
2. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zakrzepicy odcewnikowej u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym poddawanych ASCT są zakażenia centralnej linii naczyniowej , dodatni wywiad zakrzepowy oraz powikłania ze strony przewodu pokarmowego.
3. Istniejące skale prognostyczne nie wystarczają do identyfikacji chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy u chorych z nowotworami limfoproliferacyjnymi.
4. Nie wykazano wpływu NETozy na zakrzepicę indukowaną nowotworem u chorych z nowotworami limfoproliferacyjnymi , ale NEToza może być markerem zaawansowania choroby u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym .

W podsumowaniu chciałabym podkreślić, że przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie pod względem formalnym i merytorycznym . W ocenianej pracy autorka wykazała się umiejętnością stawiania problemów badawczych i właściwego doboru zestawu metod badawczych oraz ich pełnego opanowania praktycznego. Uzyskała i opublikowała starannie wartościowe i oryginalne wyniki badań o istotnym znaczeniu poznawczym i rozwojowym dla hematologii. Mam w zasadzie tylko dwie uwagi : we wstępie na stronie 15; 3-ci wers od dołu powinno być „drogi wewnątrzpochodnej”, gdyż czynnik VIII w tej drodze odgrywa najważniejszą rolę. Brakuje mi ponadto wykazu publikacji i doniesieńjazdowych Doktorantki. Nie umniejsza to mojej oceny całej pracy .Wnioskuje o jej wyróżnienie, gdyż spełnia ona kryteria predysponujące ją do takiego wniosku.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Anny Hoppe pt. *”Analiza wybranych czynników ryzyka zakrzepicy u pacjentów z nowotworami limfoproliferacyjnymi”* stanowi oryginalne rozwiązanie

S. Sobalowski

problemu naukowego, wykazuje teoretyczną wiedzę Doktorantki w zakresie hematologii oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym spełnia ona wszystkie, określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789), w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku. Przepisy wprowadzające Ustawę-Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1669, z późn. zm.) wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

Mam zaszczyt i przyjemność wnioskować do Kapituły Kolegium Nauk Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Anny Hoppe do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n.med. Bożena Sokołowska

Katedra i Klinika Hematoonkologii i
Transplantacji Szpiku

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Dr hab. n. med.
Bożena Sokołowska
spec. chorób wewnętrznych
HEMATOLOG

Bożena Sokołowska