

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr analityki medycznej Iwony Prajs pt.: „Różnice w zaburzeniach krzepnięcia u chorych z nowotworową nadpłytkowością samoistną, rakiem płuca i zawałem mięśnia serca”.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) należy do częstych i najbardziej niebezpiecznych powikłań u pacjentów z nowotworami. Stanowi ona drugą pod względem częstości występowania przyczynę zgonów w tej grupie chorych. Ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowych zależy od rodzaju nowotworu złośliwego i jego zaawansowania. Podstawową rolę w patogenezie tych powikłań odgrywa nadkrzepliwość związana z chorobą nowotworową. Zarówno u chorych z guzami litymi jak i nowotworowymi chorobami układu krwiotwórczego, nawet przy braku jawnej klinicznie zakrzepicy, często występują zmiany we krwi charakterystyczne dla stanu nadkrzepliwości. Wiele czynników wpływa na aktywację krzepnięcia krwi oraz skłonność do powstawania zakrzepów u chorych z nowotworami. Komórki nowotworowe mają zdolność do wytwarzania i uwalniania własnych substancji o działaniu prozakrzepowym. Ponadto mogą one wchodzić w interakcje z innymi komórkami m.in.: komórkami śródbłonna, leukocytami oraz płytkami krwi. Interakcje te mogą zachodzić bezpośrednio (interakcja komórka-komórka) oraz pośrednio poprzez cytokiny zapalne. Zarówno interakcje zachodzące w sposób bezpośredni jak i pośredni prowadzą do aktywacji komórek śródbłonna powodując zmniejszenie ich właściwości przeciwzakrzepowych a nasilenie prozakrzepowych. Przyczyny prowadzące do nadkrzepliwości zależą od rodzaju nowotworu i jego biologii. Dotychczas nie porównywano profilu zaburzeń krzepnięcia u chorych na raka płuca i nadpłytkowość samoistną. Zaburzenia krzepnięcia mogą także towarzyszyć zawałowi serca. Lokalna aktywacja krzepnięcia związana z pęknięciem blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej prowadzi do powstania zakrzepu zamykającego światło naczynia. Ponadto zaburzenia krzepnięcia u chorych z zawałem serca spowodowane

są przez cytokiny prozapalne oraz czynniki uwalniane z komórek ulegających martwicy.

Praca doktorska mgr Iwony Prajs dotyczy aktualnego i bardzo ważnego z klinicznego punktu widzenia problemu. Doktorantka podjęła się trudnego zadania porównania zaburzeń krzepnięcia u chorych z dwoma różnymi nowotworami złośliwymi i zawałem serca.

Przedstawiona do oceny praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Liczy ogółem 77 stron i zawiera 91 pozycji piśmiennictwa, z których większość pochodzi z renomowanych czasopism zagranicznych i była opublikowana w ostatnich 5 - 6 latach. Napisana jest poprawnym językiem i jest dobrze przygotowana pod względem edytorskim. Tekst uzupełniony jest 12 tabelami i 12 rycinami.

W liczącym 9 stron wstępie, Doktorantka omawia mechanizmy hemostazy a następnie przechodzi do czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W kolejnych rozdziałach wstępu przedstawia zależności między nadpłytkowością samoistną, rakiem płuca i zawałem serca a zakrzepicą. Wstęp jest zrozumiałym i logicznym wprowadzeniem do przedstawienia założeń pracy. Głównym celem badań przeprowadzonych przez Doktorantkę było porównanie sprawności działania układu krzepnięcia u chorych z nadpłytkowością samoistną, rakiem płuca i zawałem serca. Na tej podstawie Doktorantka postanowiła ocenić, w jakiej grupie chorych ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest największe oraz które z badanych parametrów najlepiej odzwierciedlają stan gotowości zakrzepowej.

Badania przeprowadzono na grupie 140 pacjentów, w tym 45 z nadpłytkowością samoistną, 50 z rakiem płuca i 45 z zawałem serca. Zwraca uwagę duża grupa kontrolna, która liczyła 45 zdrowych osób. Dla zrealizowania założonych celów pracy Doktorantka zastosowała szeroki wachlarz badań koagulologicznych wzbogaconych o badania genetyczne. Za szczególnie wartościowe uważam zastosowanie testu generacji trombiny i oznaczenie mikrocząstek. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą odpowiednio dobranych statystycznych programów komputerowych. Należy podkreślić, że w celu zbierania danych pacjentów pochodzących z różnych ośrodków i wyników badań krwi Doktorantka wykorzystwała rozproszony system komputerowy składający się z serwera umieszczonego w Ośrodku Sieciowo-Komputerowym UM we Wrocławiu i aplikacji, które ulokowano w poszczególnych Klinikach uczestniczących w projekcie.

W wyniku przeprowadzonych badań mgr Iwona Prajs stwierdziła odmienny profil zaburzeń krzepnięcia w trzech badanych grupach chorych. Zaburzenia hemostazy występowały najczęściej w przebiegu raka płuca a najrzadziej u chorych na nadpłytkowość samoistną. U chorych na raka płuca Doktorantka stwierdziła zwiększone stężenie fibrynogenu i dimeru D, zwiększoną aktywność czynnika VIII i zwiększoną generację trombiny. W tej grupie chorych częściej występował antykoagulant tocznia i oporność na aktywowane białko C. Jednocześnie Doktorantka wykazała, że zaburzenia hemostazy występujące u chorych na raka płuca, nadpłytkowość samoistną i zawał serca nie zależały od większej częstości występowania mutacji genetycznych predysponujących do zakrzepicy. Spośród badanych przez Doktorantkę markerów aktywacji krzepnięcia i fibrylizy (dimer D, kompleksy trombina-antytrombina, fragmenty 1+2 protrombiny) tylko stężenia dimeru D były istotnie statystycznie wyższe we wszystkich badanych grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Świadczy to o dużej czułości ale jednocześnie małej swoistości tego markera, który może być podwyższony w wielu różnych stanach patologicznych. Zaskakujące są wyniki dotyczące mikrocząstek. Doktorantka wykazała istotnie mniejsze wartości mikrocząstek u pacjentów z zawałem serca i nadpłytkowością samoistną w porównaniu z grupą kontrolną. Prawdopodobnie na wyniki mikrocząstek wpływ miało leczenie aspiryną i/lub anagrelidem pacjentów z nadpłytkowością oraz aspiryną i kłopidogrelem pacjentów z zawałem, o czym Doktorantka napisała w dyskusji. Kolejną intrygującą obserwacją jest większa aktywność antytrombiny w grupie chorych na nadpłytkowość samoistną niż w grupie kontrolnej. Fakt ten Doktorantka próbuje tłumaczyć zwiększeniem liczby płytek z czym nie mogę się zgodzić ponieważ komórki te nie zawierają antytrombiny.

W dyskusji Doktorantka omawia uzyskane wyniki i porównuje je z wynikami badań innych autorów. Z należytą ostrożnością interpretuje wyniki własnej pracy zwłaszcza w kontekście możliwego wpływu na nie stosowanego leczenia.

Na zakończenie Doktorantka przedstawiła 5 wniosków, z których cztery pierwsze odpowiadają na główny cel pracy a ostatni wniosek dotyczy przydatności rozproszonego systemu komputerowego.

Za najważniejsze osiągnięcia wynikające z pracy uważam wykazanie przez Doktorantkę częstego występowania oporności na białko C niezależnej od czynnika V Leiden u chorych na raka płuca. Interesująca jest również obserwacja związku raka płuca z antykoagulantem tocznia co wymaga jednak potwierdzenia na większej

grupie chorych. Zaburzenia te mogą przyczyniać się do powikłań zakrzepowozatorowych w tej grupie chorych. Z praktycznego punktu widzenia ważne jest również stwierdzenie prawidłowych wartości fibrynogenu u pacjentów z nadpłytkowością samoistną. Ta obserwacja stwierdzana również przez innych autorów powinna być przesłanką do rutynowego oznaczania tego białka krzepnięcia dla różnicowania pomiędzy nadpłytkowością samoistną a wtórną.

Po wnikliwej analizie rozprawy doktorskiej mgr Iwony Prajs mam szereg uwag, które powinny być uwzględnione przed publikacją uzyskanych wyników:

Lista uwag


1. We wstępie Doktorantka pomyliła mechanizm działania układu białka C pisząc „śródbłonek produkuje m.in. białko C aktywujące trombomodulinę” podczas gdy jest dokładnie odwrotnie
2. Brak wykazu skrótów co utrudnia rozumienie tekstu
3. Zamiast nazwy nabyta choroba von Willebranda powinno być nabyty zespół von Willebranda
4. W tabelach 10, 11 i 12 nie podano jednostek w jakich wyrażone są wartości, odpowiednio: dimeru D, testu generacji trombiny i mikrocząstek
5. Podjęte przez Doktorantkę badania nie były adekwatne dla zrealizowania jednego z założonych celów pracy jakim było ustalenie, który z badanych parametrów najlepiej odzwierciedla stan gotowości zakrzepowej ponieważ nie przeprowadziła analizy klinicznej.
6. Na wiarygodność uzyskanych wyników negatywny wpływ ma dobór badanych pacjentów. Wszystkie badane grupy chorych były niejednorodne pod różnymi względami a średni wiek osób z grupy kontrolnej był niższy niż chorych. Spośród 45 pacjentów z nadpłytkowością samoistną 43 było leczonych (35 anagrelidem i 8 hydroksymocznikiem) i dodatkowo 18 chorych przyjmowało aspirynę w różnych okresach obserwacji. Leczenie mogło istotnie wpłynąć na uzyskane wyniki. Również osoby z zawałem serca otrzymywały leki przeciwpłytkowe a klika osób antykoagulanty. Leczenie warfaryną musiało wpłynąć chociażby na wyniki białka C. Wreszcie duża grupa pacjentów z nadpłytkowością samoistną i rakiem płuca przeżyła wcześniej różne incydenty zakrzepowe. Doktorantka nie omawia szczegółowo grupy chorych na raka płuca, nie znane jest zaawansowanie kliniczne choroby. Podaje, że badania były wykonane w różnym czasie od rozpoznania w tym u większości chorych

w czasie leczenia przeciwnowotworowego, które mogło również wpłynąć na wyniki badań krzepnięcia.

Powyższe uwagi nie mają jednak decydującego wpływu na ostateczną ocenę rozprawy doktorskiej. Doktorantka jest magistrem analityki medycznej a nie lekarzem i skupiła się na ocenie badań układu hemostazy. W dyskusji sama zwraca uwagę, że na wyniki niektórych testów mogło wpłynąć stosowane leczenie. Większość badanych chorych, niezależnie od rozpoznania, otrzymywało leczenie w czasie wykonywanych badań. Można zatem wnioskować, że wykazana przez Doktorantkę odmiennosc zaburzeń krzepnięcia w nadpłytkowości samoistnej raku płuca i zawale serca zależy przede wszystkim od różnej biologii i patomechanizmów tych chorób. Dodatkowym atutem pracy jest duża liczba przebadanych chorych i liczna grupa kontrolna oraz nowoczesny warsztat badawczy. Jestem przekonany, że praca doktorska mgr Iwony Prajs stanowi samodzielne rozwiązanie przez nią interesującego problemu naukowego. Praca ma niewątpliwie pewne aspekty poznawcze, które mogą stanowić podstawę do dalszych badań. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki pozwalają krytycznie spojrzeć na złożone mechanizmy prowadzące do zaburzeń hemostazy w trzech różnych stanach patologicznych.

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu recenzję pracy i prosić Wysoką Radę o dopuszczenie mgr Iwonę Prajs do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Krzysztof Chojnowski



Klinika Hematologii UM w Łodzi