



KATEDRA KARDIO-TORAKOCHIRURGII  
KLINIKA TORAKOCHIRURGII

KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI : PROF.DR HAB.MED. WOJCIECH DYSZKIEWICZ

ul.Szamarzewskiego 62  
60-569 Poznań

tel. 004861 66-54-242  
fax 0048616631086  
e-mail : rramlau@gmail.com

Poznań , 18-04-2014

Prof. dr hab. Joanna Rymaszewska  
Dziekan Wydziału Lekarskiego  
Kształcenia Podyplomowego  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Ul. Mikulicza-Radeckiego 5  
50-345 Wrocław

Szanowna Pani Dziekan,

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

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

## 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”.**

Ryzyko rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ( ŻCHZZ ) w przebiegu nowotworów złośliwych , a w szczególności u chorych na raka płuca stanowi poważny problem kliniczny, gdyż nowotwór ten jest najczęściej rejestrowanym w Polsce schorzeniem onkologicznym u mężczyzn , a drugim co do częstości występowania u kobiet. Charakteryzuje się on wysoką śmiertelnością, a współczynniki zachorowalności i umieralności są na podobnym poziomie. Pomimo zaobserwowanej w ostatnich latach tendencji spadkowej zagrożenia tym nowotworem u mężczyzn, dominuje stały znaczący wzrost liczby zachorowań i zgonów wśród kobiet. Od roku 2007 rak płuca stanowi najczęstsza przyczynę zgonów wśród kobiet z powodu nowotworów złośliwych.

Szacuje się, że żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występuje u ponad 20% chorych i jest ona jedną z głównych przyczyn zgonów zarówno w trakcie hospitalizacji jak i leczenia ambulatoryjnego. Chemioterapia, która jest jedną z podstawowych metod leczenia chorych na raka płuca, zwiększa kilkakrotnie potencjalne możliwości pojawienia się tego powikłania. ŻCHZZ jest złym czynnikiem rokowniczym i może mieć niekorzystny wpływ na czas przeżycia chorych leczonych z powodu choroby nowotworowej. Istotnym elementem towarzyszącym tej jednostce chorobowej jest również utrudnienie prowadzenia leczenia zgodnie z założonym schematem czasowym oraz niejednokrotnie znaczące pogorszenie jakości życia chorych.

Zawał mięśnia sercowego, do którego dochodzi z powodu procesu miażdżycowego jest również incydentem zakrzepowym. Jest on spowodowany nagłym zmniejszeniem drożności tętnicy wieńcowej. W naczyniach wieńcowych występuje zakrzepica tętnicza. Cytokiny prozapalne wraz z czynnikami martwicy, które są uwalniane z komórek ulegających martwicy powodują zaburzenia krzepnięcia u chorych z zawałem serca.

W związku z powyższym temat przedstawionej do mojej oceny rozprawy doktorskiej mgr Iwony Prajs jest niezmiernie aktualny z punktu widzenia nie tylko onkologicznego i jest zgodny z obecnie prowadzonymi na świecie badaniami naukowymi. Głównym celem pracy było sprawdzenie różnych etapów krzepnięcia u chorych na nowotworową nadpłytkowość samoistną, chorych na raka płuca i chorych z zawałem serca, oceniając ich gotowość zakrzepową.

Praca obejmuje 77 stron tekstu napisanego przejrzystym i łatwym do zrozumienia językiem, w tym wstęp, cele i założenia, materiał, metody, analizę statystyczną, wyniki, ich omówienie i wnioski. Praca zakończona jest streszczeniem i zestawieniem 91 pozycji piśmiennictwa. Tekst zawiera dodatkowo czytelnych 12 tabel oraz 12 rycin, które podnoszą walory pracy. W wyczerpującym zagadnienie wstępie autorka omawia szczegółowo hemostazę. W dalszej kolejności opisuje w sposób zrozumiały mechanizmy krzepnięcia krwi, następnie przedstawia podstawowe czynniki ryzyka zakrzepicy. Doktorantka wyjaśnia problem nadpłytkowości samoistnej, związku raka płuca z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową oraz zawałem serca i zakrzepicą. Stanowi to uzasadnienie przedstawionych podstawowych celów i założeń pracy, które przede wszystkim dotyczą porównania sprawności działania układu krzepnięcia u chorych z nowotworową nadpłytkowością samoistną, rakiem płuca i zawałem mięśnia sercowego. Doktorantka założyła, że proces hemostazy pozwoli określić ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w poszczególnych grupach analizowanych i weryfikację stanu gotowości zakrzepowej.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Doktorantka opisuje szczegółowo badaną grupę, którą stanowiło 185 osób, w tym 45 zdrowych ochotników jako grupa kontrolna i 140 chorych leczonych w Klinikach Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, podzielonych na trzy grupy. Pierwsza grupa obejmowała 45 chorych z rozpoznaniem nowotworowej nadpłytkowości samoistnej, druga grupa 50 chorych na raka płuca i trzecia grupa, którą stanowiło 45 chorych z

zawałem mięśnia sercowego. Moje wątpliwości budzi niejednorodny dobór chorych do analizy, w szczególności w odniesieniu do drugiej grupy. Brak informacji o stadiach zaawansowania choroby oraz różne rozpoznania histologiczne ( rak niedrobnokomórkowy, rak drobnokomórkowy ) w sposób znaczący mogą wpłynąć na ostateczne wyniki analizy. Postępowanie terapeutyczne jest zawsze uzależnione jest od wymienionych parametrów, a w konsekwencji mają one zasadniczy wpływ na rodzaj zastosowanej chemioterapii, która mogła warunkować wyniki uzyskane przez Doktorantkę. Dotyczy to również niejednorodnego leczenia chorych w grupie z nadpłytkowością samoistną.

Opisane w dalszej części rozprawy metody badań zaburzeń krzepnięcia, markerów generacji trombiny, badania polimorfizmu genów świadczą o dużej znajomości zagadnienia. Zostały one udokumentowane przejrzystymi rycinami, które podnoszą wartość przeprowadzonych badań. U każdego chorego wykonano badania fibrynogenu, czynnika VIII, czynnika XII, antytrombiny, białka C, dimeru D, antykoagulantu tocznia, oporności na aktywowane białko C, generację trombiny, mikrocząstki, kompleksy trombiny z antytrombiną i fragmenty 1+2 protrombiny. Oceniono również wrodzone czynniki ryzyka zakrzepicy poprzez zbadania mutacji genu dla trombiny , czynnika V Leiden i reduktazy metylenotetrahydrofolianu. Doktorantka wykazała w grupach badanych chorych różnice w zakresie stężenia fibrynogenu w osoczu, aktywności czynnika VIII, aktywności antytrombiny , stężenia dimeru D, antykoagulantu tocznia, oporności na aktywowane białko C, generację trombiny i mikrocząsteczek.

Udowodniła, że w grupach badanych zaburzenia hemostazy występowały najczęściej u chorych na raka płuca, co potwierdza moje doświadczenia z codziennej praktyki klinicznej jako onkologa. W tej grupie chorych stwierdzono zwiększone stężenie fibrynogenu w osoczu, zwiększone stężenie dimeru D, zwiększoną aktywność czynnika VIII, zwiększoną generację trombiny , obecność antykoagulantu tocznia i częstą nabytą oporność na aktywowane białko C. Opisywane zaburzenia hemostazy występowały najrzadziej u chorych na nadpłytkowość samoistną.

Następną częścią rozprawy jest starannie przeprowadzone omówienie wyników, w oparciu o liczne publikacje , głównie z ostatnich lat ( 2008 – 2013). Wyczerpuje ono w pełni omawiane zagadnienia , z podziałem na nowotworową nadpłytkowość samoistną, raka płuca , zawał serca i porównaniem między badanymi grupami. Doktorantka przedstawia istotne kierunki zakończonych i prowadzonych obecnie badań. Świadczy to

o dojrzałości naukowej Doktorantki, która przedstawiła w sposób wiarygodny najistotniejsze elementy problemu badawczego, odnosząc się do znaczących pozycji piśmiennictwa.

Rozprawę kończy 5 wniosków, które w sposób jednoznaczny odpowiadają na wstępie postawionym celom pracy. Doktorantka udowodniła odmienną naturę zaburzeń krzepnięcia w nowotworach i w zawale mięśnia sercowego, co uważam za najistotniejsze osiągnięcie rozprawy. Udokumentowała również występowanie największych zmian w układzie krzepnięcia u chorych na raka płuca, podobnie jak częstsze występowanie antykoagulantu tocznia w tej grupie. Doktorantka sugeruje jako przyczynę zaburzenie odporności w przebiegu nowotworu, co powinno być podstawą do prowadzenia dalszych badań naukowych dotyczących tak istotnego zagadnienia. Kolejny wniosek udokumentowuje brak zależności pomiędzy zaburzeniami krzepnięcia w nowotworowej nadpłytkowości samoistnej, raku płuca i zawale serca a większą częstością występowania zmian genetycznych zwiększających ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Ostatni wniosek potwierdza przydatność rozproszonego systemu komputerowego w gromadzeniu danych, wyników oraz przyspieszeniu ich udostępnienia.

Podsumowując chcę podkreślić wartość naukową pracy. Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza stwarza nowe możliwości jej racjonalnego wykorzystania w pracy klinicznej, szczególnie w odniesieniu do chorych na raka płuca. Walory naukowe pracy są znaczące i mogą wpłynąć na rozwój badań w omawianym zagadnieniu. Doktorantka wykazała się znaczącą umiejętnością krytycznego myślenia, wyciągania wniosków, poprawnie przeprowadzoną dyskusją oraz właściwym posługiwaniem się piśmiennictwem. W pracy nie dostrzegłem znaczących uchybień redakcyjnych.

Moja ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest pozytywna.

Wnoszę zatem do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr analityki medycznej Iwony Prajs do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

8060297 Prof. dr hab. n. med. Ryszard Ramiński  
specjalista chemioterapii nowotworów  
onkolog kliniczny