

Prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor

Łódź, dnia 20.07.2021

Klinika Hematologii UM w Łodzi

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpt. dnia	29 -07- 2021
L. dz. RN-BM/	1302/2021

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. med. Jacka Kwiatkowskiego pt.:” Wybrane aspekty kliniczne leczenia nadpłytkowości samoistnej”

Rozprawa doktorska lek. med. Jacka Kwiatkowskiego dotyczy nadpłytkowości samoistnej (ET) – rzadkiego nowotworu mieloproliferacyjnego BCR-ABL1 ujemnego., o zapadalność szacowanej na około 1.5/100 000 osób. Mediana wieku przy zachorowaniu wnosi 60 lat, ale w ostatniej dekadzie obserwuje się zwiększoną liczbę rozpoznań wśród młodszych dorosłych. Podstawowym celem terapii pacjentów z ET jest zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych. Większość chorych powinno otrzymywać małą dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA), ponieważ wykazano, że jego stosowanie zmniejsza ryzyko zarówno żylnych jak i tętniczych powikłań zakrzepowych. Ponadto, u znacznego odsetka chorych ASA znosi objawy związane z zaburzeniami w mikrokrążeniu (takimi jak erytromelalgia, bóle głowy, parestezje, zaburzenia widzenia). Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem pierwszego wyboru jest w tej grupie Hydroksykarbamid (HU). Wykazano, że zastosowanie HU zmniejsza liczbę powikłań zakrzepowych, nie wpływając na prawdopodobieństwo transformacji białaczkowej. U chorych opornych lub nietolerujących HU należy zastosować interferon alfa (IFN α), busulfan (u chorych starszych) lub anagrelid. Wyniki badania porównującego skuteczność HU i anagrelidu w grupie 809 pacjentów z ET wysokiego ryzyka opublikowane w 1995 r wykazały, że w grupie leczonej anagrelidem występowało więcej tętniczych powikłań zakrzepowych (OR 2.16, p=0.03), powikłań krwotocznych (OR 2.61, p=0.008) oraz transformacji do MF (OR 2.92, p=0.01), natomiast istotnie mniej żylnych powikłań zakrzepowych (OR 0.27, p=0.006). Kolejne badanie porównujące HU i anagrelid, przeprowadzone w grupie 259 chorych z rozpoznaniem ET zgodnym z kryteriami WHO z 2008 r nie wykazało różnic w skuteczności obydwu leków w zakresie częstości powikłań

zakrzepowych i krwotocznych. Dotychczas pozostaje dyskusyjna kwestia stymulującego wpływu anagrelidu na włóknienie szpiku.

Aczkolwiek większość pacjentów z ET to osoby starsze, jednak około 10-15% pacjentek jest w wieku rozrodczym. Problemy związane z ciążą u kobiet z ET to zwiększone ryzyko poronień, częstsze powikłania zakrzepowe i krwotoczne, częstsze dysfunkcje łożyska i związane z nimi: opóźnienie wzrostu płodu, porody przedwczesne, odklejenie łożyska, późne utraty płodu. Uważa się, że powikłania te są związane przede wszystkim z zaburzeniami mikrokrążenia towarzyszącymi ET. Ze względu na małą częstość ciąż w tej grupie chorych zalecenia opierają się przede wszystkim na opisach przypadków i doświadczeniu ekspertów. Grishammer i wsp. przeanalizowali przebieg 793 ciąż kobiet z ET opublikowanych w artykułach od 2000 r. i dotyczących ciąży u co najmniej 4 pacjentek i/lub co najmniej 9 ciąż. Wśród 793 analizowanych ciąż 68,5% zakończyło się urodzeniem żywego dziecka, w 26,5% doszło do samoistnego poronienia, w 4,8% do porodu martwego płodu (śmierć płodu > 20. tygodnia ciąży). Dla porównania, w zdrowej populacji samoistne poronienia dotyczą ok. 11-15% ciąż, a śmierć płodu po 20. tygodniu zdarza się jedynie u 0,43% ciężarnych. W analizie Grishammer i wsp. powikłania dotyczące matek były stosunkowo rzadkie – stwierdzono 1,8% incydentów zakrzepowych i 2,4% krwotocznych. Jednakże porównując te dane z ryzykiem zakrzepowym i krwotocznym u zdrowych ciężarnych (odpowiednio 0,15% i 0,59%) jest ono istotnie wyższe. Powszechnie uznawane czynniki ryzyka dla kobiety z ET w ciąży to pozytywny wywiad w kierunku przebytej zakrzepicy tętniczej lub żyłnej, a także krwotok w wywiadzie. Za czynnik ryzyka uważa się również wysoką liczbę płytek, przekraczającą 1000 G/L lub 1500 G/L przede wszystkim ze względu na zagrożenie nabytym zespołem von Willebranda. Ryzyko powikłań zwiększają również: wysoka leukocytoza, hematokryt (Hct) > 45%, choroby towarzyszące, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, a także starszy wiek matki (> 35 roku życia). Nadal nie jest jasny wpływ obecności mutacji JAK2 V617F na przebieg ciąży pacjentek z ET. Niektóre publikacje wskazują na niekorzystne rokowniczo działanie obecności mutacji JAK2 V617F, inne nie potwierdzają tej obserwacji. Powszechnie przyjęte jest stosowanie ASA u wszystkich ciężarnych, u których nie ma przeciwwskazań do takiej terapii. Większość opublikowanych analiz przebiegu ciąż u pacjentek z ET dowodzi, że ASA jest lekiem bezpiecznym i mogącym zmniejszyć liczbę powikłań. U pacjentek w ciąży „wysokiego ryzyka” dodatkowo jest wskazane stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) w dawce profilaktycznej. Pacjentki z grupy „wysokiego ryzyka” często wymagają również leczenia cytoredukcyjnego. Dotyczy to przede wszystkim chorych z wcześniejszymi powikłaniami zakrzepowymi lub krwotocznymi, wymagających leczenia cytoredukcyjnego

przed ciążą, z wysoką liczbą płytek (> 1000 G/L) lub z Hct przekraczającym 45% mimo krwioupuśców (lub u ciężarnych źle tolerujących krwioupuśc). Lekiem cytoredukcyjnym z wyboru w okresie ciąży jest INF α . Chociaż więcej doświadczeń dotyczy klasycznych form INF α , większość ekspertów przychyła się do opinii, że preferowaną formą INF α powinien być INF pegylowany ze względu na mniejszą częstość iniekcji i lepszą tolerancję.

Rozprawa doktorska lek.med. Jacka Kwiatkowskiego opiera się o cykl publikacji naukowych dotyczących zagadnień związanych z terapią ET, w szczególności postępowania terapeutycznego w trakcie ciąży, a także wyboru leku cytoredukcyjnego z uwzględnieniem toksyczności. Impact factor i PK publikacji wynoszą odpowiednio 3,362 i 115,0.

W obydwu pracach Doktorant jasno sformułował cele, a do ich zrealizowania zastosował właściwe metody badawcze. Uzyskane wyniki Doktorant poddał analizie statystycznej za pomocą odpowiednio dobranych metod statystycznych.

Celem pracy „What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?” była ocena wpływu stosowanego leczenia cytoredukcyjnego oraz przeciwzakrzepowego na przebieg ciąży i porodu oraz na występowanie niepowodzeń położniczych u pacjentek z ET z uwzględnieniem rodzaju stwierdzonej mutacji genetycznej. Autor poddał analizie retrospektywnej dokumentację 52 ciąż u 27 kobiet z rozpoznaniem ET. W 20 przypadkach (38%) ciąża zakończyła się poronieniem, w 3 przypadkach obserwowano wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, u 1 pacjentki wystąpiła zakrzepica żył głębokich i u 1 krwotok poporodowy. Analiza statystyczna wykazała korzystny wpływ leczenia przeciwzakrzepowego (zarówno ASA jak i LMWH) na zmniejszenie częstości niepowodzeń położniczych. W 38 ciążach, podczas których stosowano terapię przeciwzakrzepową obserwowano 26.3% poronień w porównaniu do 71.4% w przypadku pacjentek nie otrzymujących takiej terapii. Spośród 27 ciąż pacjentek leczonych INF α 8 (29.6%) uległo poronieniu w porównaniu do 48% poronień u chorych nie otrzymujących INF α (nie stwierdzono istotności statystycznej). Poronienia stwierdzono w 48% przypadkach ciąż kobiet z dodatnią mutacją JAK2 i 25% pacjentek z mutacją CALR (nie stwierdzono istotności statystycznej). W analizie wykazano również związek wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych ocenianych wg skali IPSET-thrombosis z wystąpieniem niepowodzenia położniczego.

Celem kolejnej pracy „Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide is associated with an increased risk of worsened kidney function” była ocena wpływu anagrelidu i HU na czynność nerek u pacjentów z ET z uwzględnieniem wieku, nadciśnienia tętniczego, stwierdzonej mutacji genetycznej oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie. W pracy poddano retrospektywnej analizie przebieg leczenia 310 pacjentów z ET (211 chorych leczonych HU i 99 anagrelidem). U 182 pacjentów (58.7%) stwierdzono zwiększone stężenie kreatyniny po 6 miesiącach leczenia. Czynnikiem, które istotnie wpływały na ryzyko pogorszenia funkcji nerek było współistnienie nadciśnienia tętniczego i leczenie anagrelidem.

Na podstawie przeprowadzonych analiz autor sformułował następujące wnioski:

1. U ciężarnych z ET leczenie $INF\alpha$, nie miało istotnego wpływu na wystąpienie niepowodzenia położniczego. Natomiast włączenie niskiej dawki ASA, profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej lub połączenie obu tych leków istotnie przyczyniło się do zmniejszenia szansy wystąpienia poronienia. Mutacje w egzonie 9 genu CALR, V617F genu JAK2 lub ich brak nie miały związku z niedonoszeniem ciąży.
2. U pacjentek zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wg IPSET-thrombosis statystycznie częściej dochodziło do poronienia
3. Funkcjonowanie nerek u pacjentów cierpiących na ET zależało od wieku, współwystępowania nadciśnienia tętniczego, a przede wszystkim od zastosowanego leczenia cytoredukcyjnego. Anagrelid niezależnie od dawki zwiększał stężenie kreatyniny w surowicy oraz obniżał wielkość eGFR. Takiego działania nie obserwowano po zastosowaniu HU. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym anagrelid powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.
4. Nie stwierdzono związku między stężeniem kreatyniny i wielkością eGFR a odpowiedzią na zastosowane leczenie oraz obecnością mutacji V617F genu JAK2 oraz egzonu 9 genu CALR

Po wnikliwej analizie rozprawy doktorskiej lek. Jacka Kwiatkowskiego mam następujące uwagi:

1. Podsumowując wyniki pracy analizującej przebieg ciąży u kobiet z ET autor wnioskuje, że „U ciężarnych z ET leczenie INF α , nie miało istotnego wpływu na wystąpienie niepowodzenia położniczego”. Tymczasem spośród 27 ciąż pacjentek leczonych INF α 8 (29.6%) uległo poronieniu w porównaniu do 48% poronień u chorych nie otrzymujących INF α . Wynik ten nie był istotny statystycznie, ale ze względu na niewielką liczbę pacjentek powinien być interpretowany z ostrożnością.
2. Autor wnioskuje również, że „Mutacje w egzonie 9 genu CALR, V617F genu JAK2 lub ich brak nie miały związku z niedonoszeniem ciąży” Natomiast należy podkreślić, że poronienia stwierdzono w 48% przypadkach ciąż kobiet z dodatnią mutacją JAK2 i tylko 25% pacjentek z mutacją CALR . Nie stwierdzono istotności statystycznej, ale podobnie jak przy poprzedniej obserwacji ze względu na niewielką liczbę pacjentek wynik powinien być interpretowany z ostrożnością.
3. Wniosek nr 2 „U pacjentek zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wg IPSET-thrombosis statystycznie częściej dochodziło do poronienia” lepiej byłoby sformułować odnosząc się do jego przydatności np. Skala IPSET-thrombosis może znaleźć zastosowanie w przewidywaniu ryzyka niepowodzenia ciąży u pacjentek z ET.
4. Warto byłoby dodatkowo poddać analizie przebieg ciąż w zależności od kwalifikacji do „niskiego” i „wysokiego” ryzyka wg ESMO i/lub NCCN
5. Wniosek nr 4 „Nie stwierdzono związku między stężeniem kreatyniny i wielkością eGFR a odpowiedzią na zastosowane leczenie oraz obecnością mutacji V617F genu JAK2 oraz egzonu 9 genu CALR” jest raczej wynikiem nie wnioskiem.

Uwagi dodatkowe:

1. Nazwa „przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne” (str 6) jest niewłaściwa. Prawidłowa nazwa brzmi „nowotwory mieloproliferacyjne”
2. Użyte sformułowanie (str 6) „normalnego ryzyka” jest niepoprawne. Powinno brzmieć „niskiego ryzyka”
3. Na str 8 autor stwierdza „Nie ustalono dotychczas patomechanizmu molekularnego odpowiedzialnego za występowanie ET u pacjentów z mutacjami genu CALR”. Wiadomo już, że patomechanizm jest podobny jak w przypadku mutacji JAK2 i MPL i związany jest z aktywacją szlaku JAK-STAT.
4. Aktualnie Pipobroman (str 10) w ogóle nie jest zalecany do terapii ET ze względu na swoje potencjalne działanie leukemogenne.

Powyższe uwagi nie mają wpływu na moją pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej. Doktorant zrealizował założone cele pracy. Jestem przekonana, że praca doktorska lek. Jacka Kwiatkowskiego stanowi samodzielne rozwiązanie przez Niego problemu naukowego. Praca ma szereg aspektów poznawczych i stanowi podstawę do dalszych badań. Uzyskane przez Doktoranta wyniki poszerzają praktyczną wiedzę na temat szczególnych sytuacji klinicznych u chorych na ET. W mojej opinii najważniejszym osiągnięciem ocenianej pracy doktorskiej jest zwrócenie uwagi na nefrotoksyczne działanie anagrelidu co ma istotne implikacje kliniczne.

Podsumowując: uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 5 z późn. zm.).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu recenzję pracy i prosić o dopuszczenie lek. med. Jacka Kwiatkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med.
JOANNA GÓRA-TYBOR
Hematolog
Specjalista chorób wewnętrznych
141413

