



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KLINIKA HEMATOLOGII I TRANSPLANTOLOGII

ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin tel:91-425-33-47 fax:91-425-33-57
kierownik Prof. dr hab. med. Barbara Zdziarska

Szczecin, dnia 22.04.2022r.

Recenzja rozprawy
na stopień doktora nauk medycznych

lek. Magdaleny Anny Olszewskiej-Szopy
pt.:” Ocena gotowości zakrzepowej u chorych na szpiczaka plazmocytoowego i
chłoniaki nieziarnicze przed leczeniem
i po uzyskaniu remisji”

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 373/XII/2021, podjętą w dniu 16 grudnia 2021 i powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy ma zaszczyt przedstawić swoją opinię.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska dotyczy ważnego problemu klinicznego jakim jest optymalne leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego i chłoniaki nieziarnicze. W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu tych chorych. Wynik leczenia, czas przeżycia chorych a także powikłania choroby i leczenia zależą nie tylko od uznanych za rokownicze cech pacjenta, choroby i sposobu leczenia. Doświadczony klinicysta nadal ma respekt przed zdarzeniami, których wystąpienie należy mieć na uwadze, jednak trudno je precyzyjnie przewidzieć. Do takich zdarzeń należą powikłania zakrzepowo-zatorowe. Powszechnie wiadomo, że występują one częściej u chorych na nowotwory a ich występowanie może wiązać się nie tylko z chorobą nowotworową ale także z jej leczeniem.

Stąd też istotne jest poszukiwanie takich parametrów i cech, które w sposób ogólnie dostępny, prosty i ekonomicznie uzasadniony pozwolą na ocenę ryzyka wystąpienia u pacjentów z nowotworowymi chorobami krwi powikłań zakrzepowo-zatorowych. W ten cel wpisują się znakomicie badania zawarte w przedstawionej do oceny pracy doktorskiej lek. Magdaleny Anny Olszewskiej-Szopy.

Głównym celem przedstawionej mi do recenzji pracy jest ocena gotowości zakrzepowej u chorych na szpiczaka plazmocytozy i chłoniaki nieziarnicze na podstawie analizy aktywności komórek śródbłonna I płytek krwi w odniesieniu do obrazu naczyń żylnych w badaniu ultrasonograficznym.

Cele szczegółowe to ustalenie:

1. Częstości występowania zmian zakrzepowych w naczyniach żylnych chorych na nowotwory hematologiczne ze świeżym rozpoznaniem i po zakończeniu planowej terapii
2. Wpływu chemioterapii na rozwój zakrzepicy u chorych na szpiczaka plazmocytozy i chłoniaki nieziarnicze
3. Wpływu profilaktyki przeciwzakrzepowej na występowanie zakrzepicy u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne
4. Czy współistnienie innych chorób przewlekłych wpływa na występowanie zakrzepicy u chorych na szpiczaka plazmocytozy i chłoniaki nieziarnicze
5. Czy istnieje zależność pomiędzy odsetkiem mikrocząstek z dodatnim antygenem komórek śródbłonna (CD133+, EMPs), odsetkiem mikrocząstek z koekspresją CD133+/CD142+ przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu a występowaniem zakrzepicy
6. Czy istnieje zależność pomiędzy odsetkiem mikrocząstek z dodatnim antygenem płytkowym (CD61+, PMPs) i koekspresją CD61+/CD142+ przed rozpoczęciem leczenia i po zakończeniu planowej terapii, a występowaniem zakrzepicy
7. Czy istnieje zależność pomiędzy klasycznymi parametrami układu krzepnięcia jak stężenie fibrynogenu, INR, APTT, PLT przed rozpoczęciem leczenia a występowaniem zakrzepicy
8. Czy stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytozy i chłoniaków nieziarniczych oraz wybrane parametry aktywności choroby mają związek z ryzykiem wystąpienia zakrzepicy

9. Czy istnieje związek pomiędzy występowaniem zakrzepicy a czasem przeżycia chorych na nowotwory limfoproliferacyjne

Rozprawa przedstawiona do recenzji jest monografią, podzieloną tradycyjnie na wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metodykę, wyniki badań, omówienie wyników dyskusję, podsumowanie, wnioski, streszczenie i piśmiennictwo. Rozprawa jest wzbogacona tabelami w liczbie 55 oraz wykresami w liczbie 6 i wykresami w liczbie 6 umieszczonymi w tekście. Przytoczono 173 pozycji piśmiennictwa.

We wstępie Autorka przedstawiła wyczerpująco problemy związane z hemostazą, diagnostyką i leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytoowego i chłoniaki nieziarnicze.

Rozdział materiał i metody jest opracowany wystarczająco szczegółowo i poprawnie. Analizą objęto 76 chorych, leczonych w latach od 2015 do 2020 w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi I Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Wyniki badań zarówno wykonanych rutynowo jak i oznaczenia ekspresji antygenów na powierzchni mikrocząstek i badania usg Doppler żył kończyn dolnych wykonane do celów rozprawy doktorskiej zostały poddane analizie statystycznej.

Wyniki badań zostały opisane rzeczowo i są dobrze udokumentowane. Godnym podkreślenia jest fakt, że tabele, ryciny i wykresy są umieszczone w tekście pracy i dobrze korespondują z treścią. Populacja badana jest wystarczająco liczna do przeprowadzenia wiarygodnej analizy statystycznej, która została prawidłowo zaplanowana i wykonana.

Dyskusja zawiera obiektywny stosunek Autorki do uzyskanych w badaniu wyników oraz ich konfrontację z wynikami innych. W dyskusji doktorantka wykazała się dużą dojrzałością kojarzenia faktów, rozważnymi poglądami i dystansem w pracy badacza. Możliwe to było dzięki dobrej znajomości danych literaturowych umieszczonych w 173 pozycjach piśmiennictwa, pochodzących z ostatnich lat.

Redakcja pracy: przedłożona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych przygotowana jest zgodnie z zasadami wymaganymi do tego rodzaju prac. Jest starannie zredagowana, napisaną poprawną polszczyzną. Pomocny w czytaniu jest zamieszczony na początku rozprawy wykaz skrótów.

W przygotowaniu pracy do publikacji proponowałabym korektę edycyjną. Zmianę nazwy wykresy na ryciny. Korektę spisu treści, w którym brakuje rozdziału czwartego.

Bardzo ważne jest poprawienie błędu edytorskiego: opisanie mikrocząstek antygenów sródbłonkowych jako CD131+ w podsumowaniu, wnioskach i streszczeniu zarówno w języku polskim jak i w języku angielskim na poprawne CD133+.

Wnioski w liczbie dziewięciu są sformułowane prawidłowo, zawierają najważniejsze osiągnięcia rozprawy i odpowiadają założeniom przedstawionym w celu pracy. Autorka pisze, że:

1. Istnieje duża rozbieżność pomiędzy występowaniem zakrzepicy objawowej a stwierdzanej ultrasonograficznie u chorych na szpiczaka i chłoniaki ze świeżym rozpoznaniem. U 29% chorych na MM i NHL występuje zakrzepica bezobjawowa, wykazana w badaniu usg Doppler żył kończyn dolnych. Bezobjawowe zmiany zakrzepowe częściej stwierdza się u chorych na szpiczaka (35,5%) w porównaniu z chorymi na chłoniaka (19,3%). Zakrzepica objawowa wystąpiła u 2,5% chorych na MM.

2. U chorych planowanych do leczenia z zastosowaniem leków nasilających krzepnięcie należy rozważyć badanie usg żył kończyn dolnych w celu wykluczenia zakrzepicy mimo braku jej objawów.

3. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu bezobjawowej zakrzepicy zależnie od stosowanej terapii oraz występowania chorób przewlekłych. Mogło mieć to związek z faktem stosowania w tych grupach profilaktyki przeciwkrzepliwej w większym odsetku niż u pozostałych chorych.

4. Zagrożenie wystąpieniem zakrzepicy jest większe w szpiczaku z łańcuchem lekkim kappa w porównaniu do szpiczaka z łańcuchem lambda.

5. Stopień zaawansowania choroby ocenianej wg skali ISS (dla MM) i IPI (dla NHL), wiek, płeć nie mają wpływu na rozwój zakrzepicy bezobjawowej.

6. Parametry układu krzepnięcia w zakrzepicy bezobjawowej mogą być prawidłowe.

7. Odsetki mikrocząstek z ekspresją antygenów płytkowych (CD61+) i antygenów sródbłonkowych nie różnią się między chorymi na szpiczaka i

chłoniaki oraz nie wykazują różnicy zależnie od obecności zmian zakrzepowych stwierdzanych ultrasonograficznie.

8. Odsetki mikrocząstek z ekspresją antygenów płytkowych (CD61+) i antygenów śródbłonkowych z koekspresją TF (CD142+) są większe w grupie badanej w porównaniu ze zdrowymi, korelują z TF co może być dowodem laboratoryjnym pogotowania zakrzepowego.

9. Występowanie zakrzepicy bezobjawowej nie miało wpływu na całkowity czas przeżycia w MM i NHL w badanej grupie.

Wniosek recenzenta:

Po zapoznaniu się z rozprawą lek. Magdaleny Anny Olszewskiej-Szopy pt.: "Ocena gotowości zakrzepowej u chorych na szpiczaka plazmocytozowego i chłoniaki nieziarnicze przed leczeniem i po uzyskaniu remisji" uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu moją pozytywną recenzję z wnioskiem o dopuszczenie lek. Magdaleny Anny Olszewskiej-Szopy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na dużą wartość kliniczną i praktyczną badań wnioskuje o wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK
Kliniki Hematologii i Transplantologii
prof. dr hab. n. med. Barbara Zdziarska

Prof. dr hab. n. med. Barbara Zdziarska