

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej lekarza Jakuba Wyroby

*Evaluation of conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate with particular focus on pregnancy outcomes and early biochemical diagnostics.*

Wczesna ciąża jest wyzwaniem diagnostycznym, które w przypadku błędu jest źródłem poważnych powikłań. W przypadku ciąży pozamaciicznej mogą one zagrażać życiu kobiety, a przy jej prawidłowej lokalizacji - prowadzić do obumarcia potencjalnie prawidłowej ciąży. Jest to szczególna sytuacja kliniczna, u której podstaw leży możliwość bardzo wczesnego potwierdzenia faktu obecności ciąży na podstawie oceny stężeń  $\beta$ hCG w surowicy krwi, ale niestety znacznie późniejszego potwierdzenia jej lokalizacji w oparciu o badanie ultrasonograficzne. Daje to podstawę do wyodrębnienia osobnej jednostki klinicznej, tzw. ciąży o nieznannej lokalizacji (*pregnancy of unknown location - PUL*), rozpoznania coraz częściej spotykanego na oddziałach ginekologicznych. Badania naukowe powinny zmierzać ku temu, by ten okres niepewności diagnostycznej był możliwie najkrótszy, tak aby zmniejszyć ryzyko błędu diagnostyczno-terapeutycznego.

Niezależnie od tego, w ostatnim czasie zauważa się wzrost częstości występowania ciąż pozamaciicznych, co jest związane chociażby z rozwojem technik rozrodu wspomaganego medycznie, wzrostem ilości przeprowadzanych zachowawczych operacji chirurgicznych narządu rodowego oraz częstości stosowania niektórych metod antykoncepcyjnych.

Rozpoznanie ciąży pozamaciicznej daje możliwość zastosowania różnych form terapii - zabiegowej lub konserwatywnej, które różnią się wskazaniami, przebiegiem, możliwymi powikłaniami, kosztem i rokowaniem dotyczącym płodności. Istniejące rekomendacje doboru metody leczenia są kwestionowane przez niektórych praktyków z uwagi na faworyzowanie leczenia operacyjnego. Jego bowiem następstwa mogą niekorzystnie wpływać na życie reprodukcyjne kobiety, zwiększając prawdopodobieństwo bezdzietności, chociażby przez fakt zwiększenia ryzyka wystąpienia kolejnej ciąży pozamaciicznej.

Z powyższych powodów badania poświęcone biomarkerom wczesnej ciąży oraz zachowawczym metodom terapeutycznym w ciąży pozamaciicznej

należy uznać za potrzebne, ciekawe, praktyczne klinicznie, jak i wychodzące naprzeciw potrzebom lekarzy i pacjentek.

Praca doktorska jest syntezą 3, spójnych tematycznie, recenzowanych prac oryginalnych o tytułach: (1) *Ocena skuteczności zachowawczego leczenia metotreksatem ciąż ektopowych w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej UJCM. Przegl Lek 2017;74:204-210*, (2) *High live birth rate after conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Ginekol Pol 2014;85:105-110*, (3) *Markers of implantation in ectopic and high-risk early eutopic pregnancies. Folia Med Cracov 2016;56:41-50*. Lekarz Jakub Wyroba jest pierwszym autorem pierwszych 2 publikacji i drugim autorem trzeciej pracy. Dwie prace zostały opublikowane w języku angielskim, a jedna z nich była realizowana w oparciu o grant MNiSW. We wszystkich 3 publikacjach doktorant miał indywidualny wkład w opracowanie ich koncepcji, prowadzenie badań, opracowanie wyników i ich interpretację.

Załączone w rozprawie doktorskiej publikacje poprzedza skrócone i bardzo logiczne omówienie założeń, materiału i metod badawczych, wyników oraz wynikających z nich wniosków. Całkowity IF wszystkich publikacji wynosi 0,7. Z tego punktu widzenia praca recenzenta rozprawy doktorskiej wydaje się prosta, a opinia oczywista, ponieważ dorobek naukowy doktoranta został już zweryfikowany przez recenzentów publikacji składających się na rozprawę.

Celem pracy doktorskiej była ocena skuteczności terapii pacjentek ze zdiagnozowaną ciążą pozamaciczną leczonych zachowawczo, ocena płodności po zastosowanej farmakoterapii oraz poszukiwanie dodatkowych markerów ułatwiających wczesne rozpoznanie ciąży ektopowej w przypadku ciąż o nieznanej lokalizacji (PUL).

Aby zrealizować założone cele doktorant przeprowadził retrospektywne badanie, w którym uczestniczyła istotna pod względem liczebności grupa (n=97) z podejrzeniem ciąży pozamacicznej leczonej metotreksatem (MTX), która została przeciwstawiona leczonej operacyjnie grupie kontrolnej (n=25). Niewielka grupa pacjentek była wyłącznie obserwowana (n=4). Do farmakologicznego leczenia zakwalifikowano pacjentki, u których nie stwierdzano aktywnego krwawienia do jamy brzusznej, niezależnie (co jest bardzo ważne) od początkowego stężenia  $\beta$ hCG w surowicy krwi. Stosowano u nich standardową dawkę MTX tj. 50mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała



podawaną domięśniowo. W przypadku braku odpowiedniego obniżenia stężeń  $\beta$ hCG w surowicy krwi podawano kolejne dawki, aż do jego uzyskania lub też wystąpienia objawów niepożądanych, najczęściej w postaci krwawienia do jamy brzusznej. W tym ostatnim przypadku, u kobiet, u których nie osiągnięto sukcesu leczenia zachowawczego, przeprowadzono również leczenie operacyjne. Po zakończonym leczeniu, część pacjentek pozostawała pod kontrolą poradni przyklinicznej, co umożliwiło częściową ocenę wpływu sposobu leczenia na płodność. Oprócz tego, w kolej części badań u 21 pacjentek z ciążami, początkowo traktowanymi jako PUL, a następnie jako ektopowe, oznaczono stężenia białek HSP-10, HSP-27 (*heat-shock protein 10 i 27*) i PSG-11 (*pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 11*) w surowicy krwi.

Zastosowane metody statystyczne były poprawne w kontekście liczebności i rozkładu w grupach, ilości porównywanych grup oraz weryfikacji założonych hipotez badawczych.

Stwierdzono, że zdecydowana ilość pacjentek odpowiedziała prawidłowo na leczenie zachowawcze. Jedynie u około 10% pacjentek poddanych terapii MTX wystąpiły powikłania, powodujące konieczność leczenia operacyjnego. Spośród pacjentek kontrolowanych w poradni przyklinicznej, deklarujących chęć zajścia w ciążę, stwierdzono stosunkowo krótki, dla tego typu postępowania terapeutycznego, 15. miesięczny przeciętny czas do jej uzyskania. Badania dotyczące potencjalnych biomarkerów wczesnej ciąży, wskazały na znamienne wyższe wartości stężeń wszystkich badanych białek w grupie ciąż o prawidłowej lokalizacji w porównaniu do grupy ciąż ektopowych.

Badania zatem potwierdziły, że zachowawcze, nieoperacyjne leczenie ciąży pozamacicznej MTX jest skuteczne i bezpieczne, nawet w grupie pacjentek z wysokimi stężeniami  $\beta$ hCG, świadczącymi o znacznym zaawansowaniu ciąży - innymi słowy u pacjentek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań tej patologii. Mimo podjętej próby, nie udało się jednoznacznie ustalić prognostycznych parametrów diagnostyczno-klinicznych rokujących pełne powodzenie leczenia zachowawczego, jak również czynników decydujących o jego niepowodzeniu, a zatem o potrzebie podjęcia leczenia operacyjnego. Niewątpliwym plusem leczenia zachowawczego wydaje się być jego neutralność w stosunku do płodności kobiet, ponieważ wiąże się

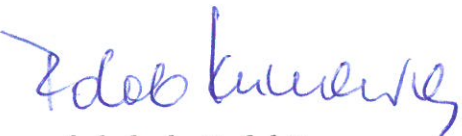
ono z wysokim odsetkiem urodzeń zdrowych dzieci. Ważny wniosek wynika z oznaczeń białek HSP-10, HSP-27 oraz PSG-11. Ich stosowanie po odpowiedniej standaryzacji, może okazać się dodatkowym, bardzo praktycznym i ważnym narzędziem pozwalającym na szybsze rozpoznanie kliniczne, a tym samym zastosowanie właściwej terapii u pacjentek z ciążą o nieznanej lokalizacji.

Lektura stanowiących podstawę doktoratu publikacji, daje jednak też powód do sformułowania pytań, które korzystając z przywileju recenzenta chciałbym zadać. Ile hospitalizowanych w klinice pacjentek z ciążą pozamaciczną nie było uwzględnionych w badaniu i dlaczego? Dlaczego w badaniu dotyczącym płodności po leczeniu MTX, nie uwzględniono pacjentek nieobjętych opieką poradni specjalistycznej i czy gdyby taki „follow-up” był możliwy, wyniki byłyby wg doktoranta podobne? Badanie nie pozwoliło na wyodrębnienie czynników prognostycznych niekorzystnego wyniku leczenia MTX - powinny one jednak istnieć. Jakie według doktoranta mogą to być czynniki?

Pracę oceniam wysoko. Badania kliniczne są trudne, ale za to zawsze wyjątkowo interesujące i praktyczne, a tym samym inspirują do dalszych naukowych poszukiwań. Badania przeprowadzone przez lekarza Jakuba Wyrobę mają dodatkowo wymiar innowacyjności, mogą się przyczynić do częstszego kwalifikowania pacjentek do leczenia zachowawczego ciąży pozamacicznej oraz opracowania nowych metod diagnostycznych wczesnej ciąży, szczególnie w sytuacjach ich nieokreślonej lokalizacji.

Oceniana rozprawa ma walory wyjątkowo wartościowej pracy naukowo-badawczej i spełnia wymogi stawiane pracy doktorskiej. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Jakuba Wyroby do dalszej części przewodu doktorskiego.

Szczecin dn. 27 września, 2017 roku

  
prof. dr hab. Rafał Kurzawa