

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Jachymskiego zatytułowanej:

„Ocena wpływu mięśniaków macicy na markery biochemiczne i biofizyczne testów przesiewowych” między 11-14 tygodniem ciąży

Powikłania wyników perinatalnych od wielu lat są przedmiotem badań. Próby przewidywania i zapobiegania ich występowania są współczesnym wyzwaniem medycyny matczyno- płodowej. Ostatnie dziesięciolecie przyniosły znaczny postęp w rozumieniu patogenezy części schorzeń, a jednocześnie rozwój technologii diagnostycznych zarówno pod postacią badań obrazowych biochemicznych jak i molekularnych pozwoliły stworzyć pierwsze algorytmy, które mają zastosowanie w predykcji i profilaktyce.

W ostatnich latach nastąpił gwałtowny przyrost procedur diagnostycznych, które mają nas przybliżyć do właściwej diagnozy. Wykorzystanie dużych grup badawczych, odzwierciadlających dane populacyjne wraz ze współczesnymi możliwościami gromadzenia i przetwarzania danych pozwalają opracowywać algorytmy, które wykorzystujemy do szacowania ryzyka i wyselekcjonowania z całej populacji grup o zwiększonym prawdopodobieństwie wystąpienia patologii. Niektóre z tych metod czerpią możliwości z rozwoju technik molekularnych i możliwości oceny fragmentów DNA pochodzenia trofoblastycznego co daje pośrednią odpowiedź o genotypie płodu. Inne algorytmy wykorzystują złożone zależności pomiędzy obrazem ultrasonograficznym a badaniami biochemicznymi.

Pierwsze zestawienia pozwalały ograniczyć liczbę procedur inwazyjnych (amniopunkcja, biopsja kosmówki), gdyż selekcjonowały, wykorzystując cechy ultrasonograficzne i białka łożyskowe grupę podwyższonego ryzyka trisomii płodowych. Czułość tych metod oscyluje jednak w okolicach 90-92%, dlatego z pewnością w najbliższym czasie zostanie ten model wyparty przez ocenę wolnego płodowego DNA obecnego w krążeniu matki.

Zaburzenia genetyczne to jedynie niewielki fragment, na którym obecnie koncentruje się diagnostyk prenatalna. Największymi wyzwaniami jest poprawa wyników perinatalnych czyli przede wszystkim ograniczenie odsetka porodów przedwczesnych oraz niewydolności łożyska, którego konsekwencją są również jatrogenne porody przedwczesne i powikłania noworodkowe mogące wynikać nie tylko z wcześniactwa ale również FGR.

Opracowanie lek. Tomasza Jachymskiego zostało przygotowane w oparciu o doświadczenia wyniesione z jednego z najlepszych ośrodków medycyny perinatalnej na świecie Fetal Medicine Foundation.

Skrining prenatalny opracowany przez zespoły prof. Nicolaidesa w istotnej części oparty jest na ocenie markerów biochemicznych produkowanych przez trofoblast. Wartości stężeń, a ostatecznie odchylenia od mediany, uwzględniające wiek ciążowy, takich substancji jak wolna podjednostka β gonadotropiny kosmówkowej, białko ciążowe A (PAPPA), czy łożyskowy czynniki wzrostu wykorzystywane są w algorytmach i są podstawą wielu wytycznych dotyczących postępowania zarówno diagnostycznego jak i terapeutycznego. Każda z wspomnianych substancji ma przypisaną odpowiednią wagę, która wpływa na ostateczny wynik oceny ryzyka ciążowego. Każdy, kto zajmuje się diagnostyką prenatalną uwzględnia w kalkulacjach cały szereg czynników aby wynik był maksymalnie spersonalizowany i odzwierciedlał optymalnie rzeczywistą sytuację kliniczną.

Lek Tomasz Jachymski w przedstawionym doniesieniu prezentuje szeroki materiał wyodrębniony z blisko 57 tysięcy kobiet w ciąży. W bazie tej stwierdzono 3125 kobiet z

obecnością mięśniaków, u 2184 z nich wielkość mięśniaków przekraczała 20 ml objętości. Ze względu na zróżnicowanie etniczne grupa kontrolna została dopasowana i wyniosła 9375 kobiet. Tak obszerny materiał kliniczny posłużył doktorantowi do oceny wartości 3 markerów biochemicznych (β hCG, PAPP, PIGF) oraz 1 parametru biofizycznego (UtAPI) i porównania ich w określonych wcześniej grupach badanych i kontrolnych.

Doktorant zwrócił uwagę, że grupa badana charakteryzowała się bardziej zaawansowanym wiekiem w trakcie trwania ciąży oraz wyższą wyjściową masą ciała. W przedstawionych tabelach przedstawiono również częstsze występowania porodów przedwczesnych. Analiza masy urodzeniowej według recenzenta jest nieco pobieżna, proponowałbym aby dokonać poprawki na wiek ciążowy i dokonać ponownie analizy wpływu szczególnie większych mięśniaków na masę urodzeniową. Zagadnienie to może okazać się o tyle ciekawe gdyż podstawowe wyniki, które były tematem dysertacji, taką korelację mogą sugerować.

Dokonana analiza i cel pracy dotyczył porównania podanych markerów w określonej grupie kontrolnej i badanej. Stwierdzono, że zarówno PAPPa i PIGF charakteryzują się istotnie niższymi wartościami w porównaniu do grupy kontrolnej bez mięśniaków, co autor tłumaczy możliwością gorszej placentacji. Jest to odkrycie bardzo interesujące, mogące wpływać na konieczność modyfikacji dotychczasowych postępowań, oczywiście wymaga to dalszych obserwacji. Zastanawiające są dwa pozostałe wyniki, wartości wolnej podjednostki β -hCG, której stężenie było wyższe niż w grupie kontrolnej, a także wartości indeksu pulsacji w tętnicach macicznych, który okazał się niższy niż w grupie kontrolnej. Stosując prostą analogię i wyjaśnienie niższych wartości PAPPa i PIGF gorszą placentacją wartości β -hCG powinny być również niższe. Doktorant zwraca na ten aspekt w dyskusji zauważając, że obecna wiedza dotycząca zmian wartości β -hCG i doniesienia są różnorodne i wymagają uszczegółowienia patomechanizmu.

Recenzenta zaciekał wynik związany z wartościami przyływów Dopplera w tętnicach macicznych (niższy indeks pulsacji w grupie z mięśniakami), który mógłby sugerować raczej

kompensacyjną szybszą transformację niż upośledzenie placentacji. Z pewnością to zagadnienie również zasługuje w przyszłości na rozwinięcie.

Reasumując wielkość liczbowa grup badanych nie pozostawia wątpliwości co do wartości przedstawionych wniosków, przytoczone i przedstawione wyniki są jednoznaczne klarowne, a wnioski pokazują kierunek dalszych prac naukowych. Recenzent docenia również zwięzłą formę prezentacji wyników, szczególnie, że analizowana grupa mogła być przyczyną bardzo obszernej dysertacji.

Autor recenzji chciałby zadać dwa pytania doktorantowi

1. Jak można wytłumaczyć zachowanie β -hCG i UtAPI o których wspominam w recenzji
2. Czy na podstawie uzyskanej wiedzy algorytmy powinny ulec już modyfikacji, a jeśli nadal potrzebujemy danych to jakie parametry w ocenie mięśniaków będą miały największy wpływ na zmiany oceny ryzyka zarówno trisomii jak i powikłań perinatologicznych

Praca doktorska lek. Tomasza Jachymskiego jest efektem właściwie zaplanowanego rozwoju naukowego doktoranta. Wybór ośrodka z pewnością nie jest przypadkowy, a zdobyte doświadczenia mam nadzieję, pozwolą pokonywać kolejne kroki milowe co nie będzie łatwe, gdyż poprzeczka w postaci ocenianej pracy została bardzo wysoko zawieszona.. Wartość merytoryczna pracy nie pozostawia wątpliwości..

Podsumowując uważam rozprawę doktorską za dokonanie bardzo wartościowe, które 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. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Wnioskuje jednocześnie

o wyróżnienie pracy, której wyniki mogą się podstawą nowych algorytmów w opiece nad kobietą w ciąży.

Prof. dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski

1.10.2023 Szczecin

prof. dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski
specjalista położnictwa-ginekologii
specjalista perinatologii
2953540