

Katowice, dn. 07.06.2021 r.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Droszol-Cop  
Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej  
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ NA STOPIEŃ  
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH  
Lek. Anny Kryza-Ottou**

**„Skuteczność postępowania zachowawczego w przypadkach ciąż  
jajowodowych w zależności od parametrów klinicznych, laboratoryjnych  
i ultrasonograficznych”**

**Promotor: Dr hab. n. med. Michał Pomorski**

II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

W Europie i USA ok. 0,6-2% ciąż stanowią ciąży ectopowe. Przy zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego odsetek ten niestety wzrasta i wynosi nawet 2,2-8,6%. W oddziałach ratunkowych wśród kobiet będących we wczesnej ciąży, zgłaszających się z powodu plamienia z dróg rodnych i/lub bólu brzucha u 6-16% rozpoznana będzie ciąża ectopowa. Postęp metod diagnostycznych, ale i wzrost częstości występowania czynników ryzyka, wiąże się ze wzrostem częstości występowania ciąży ectopowej w ostatnich dekadach. Wraz ze wzrostem częstości występowania ciąży ectopowej obserwuje się stopniowy spadek śmiertelności związanej z tym schorzeniem, co wynika także z postępu metod diagnostycznych pozwalających na wczesne postawienie właściwej diagnozy, a w konsekwencji, możliwość podjęcia wczesnej, mniej inwazyjnej i skutecznej terapii przed wystąpieniem stanu zagrożenia życia.

Leczenie operacyjne jako procedura inwazyjna, wiążąca się z większym ryzykiem dla pacjenta, przedłużająca rekonwalescencję, obciążająca ekonomicznie służbę zdrowia, nie powinna być leczeniem z wyboru dla wszystkich kobiet z rozpoznaniem ciąży ectopowej. Leczenie zachowawcze – obserwacja czy leczenie farmakologiczne, jako mniej inwazyjny sposób postępowania, pozwalający na uniknięcie zabiegu operacyjnego oraz znieczulenia, zyskuje coraz więcej zwolenników jako metoda pierwszego wyboru przy rozpoznaniu ciąży jajowodowej. Przy prawidłowym doborze parametrów włączenia do grupy leczenia zachowawczego skuteczność tej formy leczenia jest wysoka i wynosi wg piśmiennictwa nawet 47-100% w zależności od kryteriów włączenia do grupy.

Systematyczny wzrost częstości występowania ciąży jajowodowej, a także postęp technologiczny umożliwiający wcześniejsze i pewniejsze rozpoznanie nieprawidłowej lokalizacji ciąży oraz podjęcie wcześniejszych decyzji terapeutycznych stanowi o ważkości podjętego przez Doktorantkę tematu.

Znalezienie markerów, które w znaczący sposób zwiększyłyby skuteczność leczenia farmakologicznego i jednocześnie umożliwiłyby wyselekcjonowanie wśród kobiet z ciążą jajowodową grupy niewymagającej interwencji terapeutycznej, a jedynie obserwacji lub leczenia farmakologicznego pozwoliłoby na skuteczne zastosowanie mniej inwazyjnego postępowania z uniknięciem ryzyka związanego z nieskutecznością tych sposobów postępowania.

Istnieje możliwość zwiększenia skuteczności leczenia nieoperacyjnego ciąży jajowodowej poprzez określenie predyktorów skuteczności leczenia, które to czynniki

badane przy rozpoznaniu lub już po rozpoczęciu leczenia mogłyby pozwolić na szacowanie jego sukcesu. Wśród znanych predyktorów skuteczności leczenia zachowawczego ciąży jajowodowej są obecnie – wyjściowy poziom beta-hCG, poziom progesteronu, zaawansowanie zmian widocznych w USG (obecność akcji serca zarodka, rozmiar czy też ultrasonograficzny rodzaj zmiany w przydatkach). Pozwalają one na wskazanie grupy pacjentek kwalifikujących się do leczenia zachowawczego i osiągnięcie wyższych wartości skuteczności leczenia. Aby zwiększyć odsetek pacjentek odnoszących korzyść z leczenia farmakologicznego czy też obserwacji – a więc uzyskujących sukces terapeutyczny, należy poszukiwać nowych markerów skuteczności lub tak modyfikować znane już markery, aby poprawić kwalifikację i uzyskać grupę pacjentek, w której leczenie zachowawcze będzie maksymalnie skuteczne.

Doktorantka przedstawiła w swojej dysertacji ocenę skuteczności postępowania zachowawczego w przypadkach ciąż jajowodowych w zależności od parametrów klinicznych, laboratoryjnych i ultrasonograficznych. Zostało również dokładnie scharakteryzowanych pięć celów szczegółowych: ocena skuteczności postępowania wyczekującego i leczenia farmakologicznego pojedynczą dawką metotreksatu; ocena całkowitej skuteczności leczenia farmakologicznego metotretksatem; określenie potencjalnych markerów skuteczności postępowania zachowawczego jako metody postępowania w ciąży jajowodowej; określenie potencjalnych markerów skuteczności leczenia farmakologicznego jako metody postępowania w ciąży jajowodowej oraz wstępna ocena nowych, dotychczas niebadanych markerów sukcesu terapeutycznego postępowania zachowawczego i leczenia farmakologicznego w przypadku ciąż jajowodowych – określenie ich wartości jako predyktorów sukcesu terapeutycznego.

Na wyróżnienie zasługuje podjęcie przez Doktorantkę próby wyznaczenia nowych, dotychczas niebadanych markerów w postępowaniu zachowawczym i leczeniu farmakologicznym ciąż jajowodowych oraz określenie ich wartości jako predyktorów sukcesu terapeutycznego. Wyodrębnienie takich predyktorów skuteczności postępowania wyczekującego i leczenia farmakologicznego pozwoli na lepszą kwalifikację pacjentek z ciążą jajowodową do sposobu postępowania, zwiększenie skuteczności podejmowanych terapii oraz uniknięcie powikłań związanych z jej niepowodzeniem.

Dysertacja posiada konstrukcję typową dla prac doktorskich i obejmuje 129 stron, wliczając w to: wprowadzenie, przedstawienie założeń i celu pracy, opis materiału i metod badań, wyniki, dyskusję, wnioski, 137 pozycji aktualnego, dobrze dobranego piśmiennictwa, spis tabel oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Autorka w części teoretycznej rozprawy (we Wstępie) wyczerpująco przybliży problematykę ciąży ektopowej, jej epidemiologię, patofizjologię, rozpoznanie, diagnostykę i zalecane leczenie. Bardzo obszernie przedstawia zagadnienie leczenia farmakologicznego ciąży pozamacicznej, czynniki, które odgrywają istotną rolę w kwalifikacji pacjentki do takiego postępowania (parametry kliniczne, laboratoryjne i ultrasonograficzne) oraz zasady prawidłowego follow-up pacjentki po zastosowanym leczeniu. Ta część dysertacji stanowi obszerne źródło wiedzy praktycznej, opartej również na bogatym wieloletnim doświadczeniu klinicznym II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa we Wrocławiu.

Z pozycji Recenzenta sugerowałabym, aby zaznaczyć przy każdej rycinie, iż stanowi ona materiał własny Kliniki.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie, szczegółowo i przejrzysto.

W rozdziale 3 – Materiał i Metody badań – Doktorantka przedstawiła w sposób niezwykle precyzyjny i dokładny populację badanych kobiet, kryteria włączenia i wykluczenia z badania, schemat rekrutacji pacjentek, miejsce prowadzenia badań, metodologię badania (zastosowane procedury lecznicze: zabiegowe, farmakologiczne i zachowawcze) oraz opis metod statystycznych.

Praca doktorska ma charakter retrospektywny, a materiał badany stanowiło 138 kobiet z rozpoznaniem ciąży jajowodowej, które były hospitalizowane w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa we Wrocławiu w okresie od 13.01.2017 do 12.03.2020.

Rozpoznanie ciąży jajowodowej stawiane było na podstawie badania poziomu beta-hCG połączonego z badaniem ultrasonograficznym potwierdzającym występowanie patologicznej struktury w okolicy przydatków, pod postacią „bagel sign”, „blob sign” lub pęcherzyka ciążowego z widocznym pęcherzykiem żółtkowym i/lub echem zarodka z lub bez akcji serca zarodka.

Następnie dokonano kwalifikacji do dalszego postępowania terapeutycznego. 41 ze 138 kobiet zakwalifikowano do leczenia zabiegowego na podstawie objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i przeciwwskazań do leczenia farmakologicznego.

62 kobiety zostały zakwalifikowane do leczenia farmakologicznego – podania metotreksatu w iniekcji domięśniowej w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Kwalifikacji dokonywano po wykluczeniu przeciwwskazań ogólnych do podania leku, wykluczeniu objawów klinicznych wskazujących na pęknięcie jajowodu i krwawienie do jamy otrzewnej oraz spełnieniu warunków podania. W badaniach laboratoryjnych beta-hCG wyjściowe nieprzekraczające 5000 IU/l, w badaniu USG zmiana o średnicy nieprzekraczającej 35mm, brak lub nieznaczna ilość płynu w jamie otrzewnej. 35 ze 138 pacjentek zostało zakwalifikowanych do obserwacji.

Z dalszej analizy wykluczono pacjentki zakwalifikowane wstępnie do leczenia zabiegowego. Ostateczną populację badaną stanowiło 97 kobiet poddanych leczeniu zachowawczemu.

Pierwszą grupę badanych – grupę I - stanowiło 35 pacjentek poddanych obserwacji, bez dodatkowego leczenia na wstępie drogi terapeutycznej. Kolejną grupę (II) stanowiły 62 pacjentki zakwalifikowane do leczenia farmakologicznego. Postępowanie wyczekujące było skuteczne u 19 kobiet (54,28%) – podgrupa A. U 16 pacjentek (45,72%) – podgrupa B - postępowanie wyczekujące uznano za nieskuteczne i wymagające leczenia farmakologicznego lub operacyjnego.

Grupę II kobiet leczonych farmakologicznie stanowiły 62 pacjentki. Leczenie farmakologiczne jednorazową dawką metotreksatu podaną w iniekcji domięśniowej w dawce 50mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała uznano za skuteczne w przypadku 38 kobiet co stanowiło 61,9% - podgrupa C. U 24 kobiet leczenie pojedynczą dawką było nieskuteczne - podgrupa D. U 10 kobiet (16,13%) z podgrupy D skuteczność uzyskano po podaniu kolejnej dawki metotreksatu, pozostałe 14 pacjentek wymagało leczenia operacyjnego. Całkowita skuteczność leczenia farmakologicznego wyniosła więc 77,41%.

Dokonując recenzji powyższej dysertacji, chciałabym podkreślić, że na wyróżnienie zasługuje fakt bardzo dokładnej analizy parametrów, które stanowiły kryterium skuteczności zastosowanego leczenia farmakologicznego (np. procentowe wartości spadku poziomu beta-hCG w określonych przedziałach czasowych). W niniejszej pracy przeprowadzono również nowatorską ocenę obrazu ciąży jajowodowej – wykonaną

techniką Virtual Organ Computer-aided Analysis z określeniem przepływów naczyniowych w postaci indeksów przepływów oraz określenia indeksu szarości. W dostępnej literaturze nie znaleziono opisów wykorzystania techniki VOCAL w diagnostyce czy leczeniu ciąży jajowodowej. Opisywane jest jedynie wykorzystanie technik dopplerowskich w diagnostyce ciąży ektopowej. Zastosowanie badania Color Doppler i Power Doppler pozwala zwiększyć czułość diagnostyczną badania ultrasonograficznego w rozpoznawaniu ciąży jajowodowej.

Wyniki badań, przedstawione w rozdziale 4, zostały zaprezentowane w sposób bardzo obszerny, ale zarazem przejrzysty, poparte szczegółową analizą statystyczną oraz tabelami.

W rozdziale Dyskusja Doktorantka przeprowadziła krytyczną analizę uzyskanych przez siebie wyników w szerokim kontekście literatury przedmiotu. Rozdział ten dowodzi dobrej znajomości przez Doktorantkę literatury fachowej w zakresie będącym przedmiotem Jej badań. Wysoko oceniam elementy Dyskusji, w których Doktorantka przedstawiła potencjalne praktyczne implikacje wyników swoich badań, jednocześnie wymieniając tylko ograniczenia badań własnych. Dowodzi to umiejętności Doktorantki do syntezy uzyskanych wyników oraz krytycznego podejścia do nich przy jednoczesnym zaakcentowaniu przydatności klinicznej tych wyników.

Z pozycji Recenzenta sugerowałabym, aby rozdział Dyskusja został podzielony na krótkie podrozdziały tematyczne, co znacznie zwiększyłoby czytelność tego fragmentu dysertacji. Jednocześnie proponowałabym, aby dodatkowo wyodrębnić podrozdział – „Ograniczenia badań własnych”, co istotnie podniosłoby walory rozprawy.

Uzyskane wyniki stały się podstawą do wyciągnięcia sześciu bardzo rozbudowanych wniosków. Wniosek 1 i 2 są praktycznie podsumowaniem wyników badań, więc proponuję pominięcie tych dwóch wniosków. Wnioski 3-5 są precyzyjne, w pełni wypływające z analizy przedstawionego materiału oraz stanowią rzetelną odpowiedź na postawione cele rozprawy. Ostatni wniosek ma wymiar zarówno kliniczny, jak i praktyczny, stanowiąc właściwe podsumowanie przeprowadzonych badań.

Podsumowując, należy podkreślić, iż przedstawiona do recenzji praca stanowi przykład bardzo interesującego i nowatorskiego opracowania naukowego. W swojej pracy Doktorantka udowodniła, iż potrafi dokonać właściwego doboru w szerokim zakresie metod badawczych, pozwalających na prawidłowe rozwiązanie postawionego celu pracy. Wysoko oceniam nie tylko walory naukowe i poznawcze przedstawionej do recenzji dysertacji, ale również wiedzę i umiejętności praktyczne Doktorantki, które w niniejszej pracy zostały ujawnione. Praca napisana jest poprawnym językiem i dobrą polszczyzną, a kilka pomyłek edytorskich nie wpływa w żaden sposób na jakość i wartość merytoryczną pracy. Wymienione powyżej uwagi nie mają wpływu na ogólną bardzo wysoką ocenę rozprawy doktorskiej Lek. Anny Kryza-Ottou.

**Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej, stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Lek. Anny Kryza-Ottou „Skuteczność postępowania zachowawczego w przypadkach cięż jajowodowych w zależności od parametrów klinicznych, laboratoryjnych i ultrasonograficznych” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) i tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych.**

Zwracam się zatem z Wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o przyjęcie niniejszej rozprawy i dopuszczenie Lek. Anny Kryza-Ottou do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, wobec wysokiej wartości merytorycznej ocenianej pracy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku

  
Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Droszdol-Cop  
SPECJALISTA GINEKOLOG-POŁOŻNIK  
GINEKOLOG DZIECIĘCY I DZIEWCZĘCY  
SEKSUOLOG  
1612566