

Warszawa dn.16.03.2021

Rada Dyscypliny Nauki medyczne
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Św. Łazarza 16
31-530 Kraków

Recenzja

Dotyczy rozprawy doktorskiej lek. Bartosza Rajsa pt.“Capabilities and limitations of late first-trimester screening for Trisomy 13.” (“Możliwości i ograniczenia badań przesiewowych w późnym pierwszym trymestrze ciąży w kierunku trisomii 13.”), promotor dr hab. med. Marcin Wiecheć.

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska lekarza Bartosza Rajsa pt.“Capabilities and limitations of late first-trimester screening for Trisomy 13.” (“Możliwości i ograniczenia badań przesiewowych w późnym pierwszym trymestrze ciąży w kierunku trisomii 13.”) powstała w oparciu o cykl publikacji składający się z dwóch prac oryginalnych opublikowanych w uznanych, recenzowanych czasopismach. W przypadku obu prac Doktorant jest ich pierwszym autorem.

Temat badań podjęty przez lek. Bartosza Rajsa, prowadzonych pod kierownictwem Promotora prof. Marcina Wiechecia, jest istotny klinicznie, szczególnie w kontekście dostępnej literatury, która jednoznacznie wskazuje, że trisomia 13 chromosomu ma

najniższą wykrywalność spośród głównych aberracji chromosomowych, niezależnie od zastosowanej metody skringowej.

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników rekomenduje wykonywanie badań prenatalnych u każdej ciężarnej. Te zalecenia nie idą w parze z Programem Badań Prenatalnych NFZ, którym jest objęta jedynie populacja około 20% ciężarnych w Polsce. Powodem jest podstawowe kryterium włączenia obejmujące wiek ciężarnej powyżej 35 lat. Młodsze ciężarne, wobec tego mają często wykonywane jedynie badanie ultrasonograficzne późnego pierwszego trymestru w miejsce rekomendowanego testu złożonego. Dlatego badania przeprowadzone przez Doktoranta są tym bardziej wartościowe z punktu widzenia lekarze praktyka.

Trisomia 13 pary chromosomów zwana inaczej zespołem Patau jest trzecią najczęstszą trisomią autosomalną (po zespole Downa oraz zespole Edwardsa). Występuje z częstością ok. 1/5000-20000 urodzeń. Charakteryzuje się wysoką śmiertelnością wewnątrzmaciczną, a wśród dzieci urodzonych z zespołem Patau mediana przeżycia to 7 dni. Choroba jest związana z szeregiem ciężkich wad wrodzonych, a postępowanie lecznicze nie jest możliwe.

Licząca 77 stron dysertacja jest skonstruowana w sposób typowy. We wstępie Doktorant zwięźle opisuje problem oraz przybliży czytelnikowi sposób funkcjonowania Programu Badań Prenatalnych w Polsce. W dalszych częściach lekarz Bartosz Rajs dokładnie opisuje zastosowaną metodologię badań, w sposób czytelny przedstawia cele badań i wreszcie, przedstawia ich wyniki okraszone odpowiednim komentarzem. Ponadto w dysertacji znajdują się: spis skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis rycin, spis tabel oraz licząca 40 pozycji, odpowiednio dobrana bibliografia. Dodatkowo, do rozprawy dołączone są oryginalne publikacje składające się na dysertację oraz oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład w powstanie artykułów. Układ rozprawy jest przejrzysty, tekst napisany zrozumiale oraz językowo poprawnie.

W swoich badaniach Doktorant postanowił przeanalizować wydolność protokołu badawczego w kierunku wykrywania w ultrasonografii trisomii 13 pary chromosomów w

badaniu pierwszego trymestru ciąży. Dodatkowo, opisał najbardziej charakterystyczne wzorce i koincydencje markerów ultrasonograficznych oraz anomalii strukturalnych związanych z trisomią 13 chromosomu, porównał skuteczność ultrasonografii z klasycznym testem złożonym oraz przeanalizował wpływ wieku ciężarnej na wyniki skriningu w kierunku zespołu Patau.

Cele badań zrealizował i przedstawił w dwóch artykułach: *"First-trimester presentation of ultrasound findings in trisomy 13 and validation of multiparameter ultrasound-based risk calculation models to detect trisomy 13 in the late first trimester."* opublikowanym w Journal of Perinatal Medicine oraz *"Clinical article: screening for trisomy 13 using traditional combined screening versus an ultrasound-based protocol."* opublikowanym w Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.

Oba badania przeprowadzone były na dużych grupach badawczych oraz, co istotne, zawierały znaczną liczbę przypadków trisomii 13. Dzięki temu wyniki są przekonujące i czytelnik ma poczucie, że autor miał pełne podstawy do wyciągania wniosków klinicznych na ich podstawie. Badania zostały prawidłowo zaprojektowane, a zastosowana metodyka nie budzi zastrzeżeń. Metody obliczeniowe i testy statystyczne są trafnie dobrane. Wobec tego nie zaskakuje fakt, że artykuły przeszły proces recenzowania w systemie peer-review z wynikiem pozytywnym i zostały przyjęte do publikacji w powyższych czasopismach. Wysoki wskaźnik impact factor obu periodyków dodatkowo podkreśla wartość naukową pracy lek. Bartosza Rajsa (sumaryczny IF prac składających się na dysertację to 3.35).

Sposób w jaki Doktorant wyciąga i przedstawia wnioski świadczą o umiejętności prawidłowego prowadzenia procesu badawczego. Z punktu widzenia klinicysty bardzo istotny jest wniosek, że zarówno powszechnie stosowany i zalecany w badaniu pierwszego trymestru test złożony jak i badany przez Doktoranta algorytm opierający się jedynie na ultrasonografii nie dają optymalnych wyników. Należy podkreślić niezwykle cenną analizę najczęstszych markerów ultrasonograficznych występujących w zespole Patau przeprowadzoną przez Doktoranta. Jest to pierwsza tego typu analiza w literaturze zagadnienia. W mojej opinii ma ona olbrzymie znaczenie praktyczne dla lekarza klinicysty przeprowadzającego rutynowe badania ultrasonograficzne u ciężarnych.

Rozprawę czyta się dobrze, pojawiające się niekiedy błędy stylistyczne nie wpływają na ogólny odbiór pracy. W dysertacji autor używa sformułowań publikacja 1 dla artykułu z Journal of Perinatal Medicine oraz publikacja 2 dla artykułu z Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Z przedstawionych danych wygląda, że chronologia powstawania, a przynajmniej opublikowania prac, była odwrotna. Pytanie, czy było to związane ze zmianą koncepcji prowadzonych badań, czy też był to wynik wydłużonego oczekiwania na recenzje i w efekcie późniejszą publikację "publikacji 1".

W kwestii uwag merytorycznych, należy podkreślić, że ograniczanie badania I trymestru wyłącznie do badania USG jest niezgodne z obowiązującymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Nie powinno się rezygnować z oznaczenia poziomu białek PAPPA oraz beta-HCG stanowiących integralną część testu złożonego. Poza oceną ryzyka aberracji te biomarkery mają dodatkowe znaczenie np. w ocenie ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego u ciężarnej, i co za tym idzie, na ich podstawie można wdrożyć odpowiednią profilaktykę. Być może ciekawym kierunkiem badań w dalszym rozwoju naukowym Doktoranta byłoby porównanie klasycznego testu złożonego z testem, którego podstawa są wszystkie markery ultrasonograficzne, jak w badaniach prowadzonych przez Doktoranta, w połączeniu z oznaczeniami biochemicznymi. Jednak w warunkach polskich, gdzie, jak poprzednio wspomniałem, często badanie przesiewowe późnego I trymestru ogranicza się wyłącznie do USG, przedstawiona praca ma realną wartość kliniczną. Powyższe uwagi w niczym nie umniejszają wartości naukowej badań i nie mają wpływu na ogólną, pozytywną, ocenę rozprawy.

Reasumując, po szczegółowej analizie przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej uważam, że spełnia ona warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r.- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r poz. 1668) w związku z czym zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum o dopuszczenie lekarza Bartosza Rajsa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
II Kliniki Położnictwa i Ginekologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego


prof. dr hab. n. med. Łukasz Wicherek