

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

Lek. Patrycji Gliškiej

pt.

***„Ocena zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa
brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV/HR) jako nowego testu
przesiewowego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce”***

Promotor dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski prof. Instytutu

Rozprawa doktorska jest wynikiem ukończenia studiów w ramach Warszawskiej Szkoły Nauk Przyrodniczych i BioMedycznych.

Temat i cel rozprawy doktorskiej lek. Patrycji Gliškiej dotyczy bardzo aktualnego problemu, jakim jest poprawa wykrywalności zmian przedrakowych raka szyjki macicy (RSM) w oparciu o diagnostykę molekularną wirusa brodawczaka ludzkiego, będącego przyczyną zachorowania w większości przypadków. Podkreślenia wymaga, iż RSM dotyczy przeważnie młodych kobiet i jest on drugim po raku piersi nowotworem występującym w populacji młodych kobiet (20-44 lat). Mimo zauważalnego trendu spadkowego zachorowalności i umieralności na RSM, to wymienione wskaźniki w Polsce utrzymują się na wysokim poziomie, wyższym niż w krajach Europy i Ameryki Północnej. W świetle patogenez, RSM rozwija się jako zmiana przedrakowa płaskonabłonkowa śródnabłonkowa niskiego, LSIL i wysokiego ryzyka, HSIL/CIN2 i CIN3. Dopiero w momencie przekroczenia błony podstawnej nabłonka nowotwór nabiera cech raka inwazyjnego. Poprawa rokowania chorych i wykrycie jego w formie przedinwazyjnej jest najbardziej korzystną drogą postępowania w celu poprawy przeżycia chorych. Doktorantka dokładnie przedstawiła zasady profilaktyki RSM w Polsce oparte na cytologii konwencjonalnej wykonywanej w programie finansowanym przez NFZ i raportowaniu w Systemie Informatycznego Raportowania Profilaktyki (SIMP) na podstawie oceny mikroskopowej według kryteriów systemu Bethesda.

Jednak znaczna część kobiet wykonuje badania cytologiczne poza SIMP-em, co jest przyczyną braku danych części populacji. Drugą formą profilaktyki RSM jest test molekularny w celu wykrycia wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR). Doktorantka szczegółowo omówiła w rozdziale „Wprowadzenie” badania przesiewowe cytologiczne i molekularne w Polsce wykazując ich techniczne ograniczenia oraz przedstawiła przegląd programów skriningowych w Europie. Podkreśliła, iż programy profilaktyki RSM oparte są na zaleceniach towarzystw naukowych, a Centralny Ośrodek Koordynujący działa w ramach Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie (NIO -PIB) na podstawie umowy zawartej z Ministerstwem Zdrowia. Wymieniony program uwzględnia pobranie wymazu, ocenę cytologiczną i diagnostykę pogłębioną. Podsumowując aktualny stan badań profilaktycznych RSM w Polsce lek Patrycja Glišńska zwróciła uwagę na niedoskonałości istniejącego programu wynikające z uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych i niedodiagnozowania zmian śródnamionkowych wysokiego ryzyka, HSIL/CIN 2 i CIN 3, dla których wyższą czułość wykazuje skrining molekularny HPV HR. Program profilaktyki RSM w Polsce realizowany od 2006-2007 roku nie obejmuje badań molekularnych HPV HR.

Wysoko oceniam wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej Pauliny Glišńskiej. Cel pracy Doktorantka przedstawiła w zwięzły i zrozumiały sposób podając pierwszorzędowy i drugorzędowy punkty końcowe badania. Nadrzędnym było zbadanie odsetka zmian śródnamionkowych stopnia średniego i wyżej zaawansowanych w ramieniu HPV i ramieniu cytologicznym oraz analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną.

Rozprawa doktorska została opracowana na podstawie projektu „Pilotaż badań HPV-DNA” organizowanym przez COK działający w strukturze Zakładu Profilaktyki Nowotworów NIO-PIB we współpracy z ośmioma konsorcjami na terenie całej Polski. Na podstawie przyjętych warunków do projektu włączono 24 placówki etapu podstawowego, 9 placówek etapu diagnostycznego i 10 placówek diagnostyki pogłębionej. Badanie miało charakter badania randomizowanego o dwóch ramionach` interwencyjnym z oceną HPV lub kontrolnego cytologicznego. Doktorantka przedstawiła precyzyjnie algorytm badania uzupełniając go wykresami randomizacji kobiet rekrutowanych do projektu oraz algorytmy badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu cytologicznym i molekularnym. Nie mam uwag do przedstawionych przez Doktorantkę procedur i interwencji medycznych w ramieniu interwencyjnym i kontrolnym. W sposób usystematyzowany i klarowny przedstawiła metody

opracowania materiału pobranego od kobiet objętych badaniem dotyczącym testu molekularnego HPV, cytologii na podłożu płynnym, kolposkopii z pobraniem materiału do badania histopatologicznego w ramach etapu diagnostyki pogłębionej oraz badań dodatkowych; immunohistochemicznego CINtec PLUS polegającego na jednoczasowej ocenie w komórce indeksu proliferacyjnego Ki-67 i ekspresji białek p16 i testu metylacyjnego QIASURE. W ramieniu kontrolnym kobiety były poddawane procedurom zgodnie z zaleceniami badań wykonywanych w ramach profilaktyki RSM metodą cytologiczną.

Badaniami objęto dwie grupy kobiet; w ramach ramienia badanego (HPV HR) 16 789 pacjentek u których otrzymano 1231 (7,33%) testów pozytywnych, 15 552 (92,6%) testów negatywnych i 15 (0,1%) nie diagnostycznych oraz w ramach ramienia kontrolnego (cytologicznego) 16 705 pacjentek u których wykonano badania cytologiczne otrzymano 1113 (6,7%) nieprawidłowych wyników, w tym 670 (60,2%) ASC-US, 330 (30,65%) LSIL, 53 (4,76%) ASC-H, 46 (4,13%) HSIL, 1 (0,04%) SCC, 13 (1,17%) AGC oraz 15 577 (93,3%) wyników prawidłowych, a 7 (0,04%) nie nadawały się do oceny. U pacjentek pierwszej grupy po badaniach uzupełniających (LBC, test CINtec PLUS, test metylacyjny, kolposkopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego) stwierdzono 217 (17,62%) CIN1, 65 (5,28%) CIN2, 50 (4,06%) CIN3 i 6 (0,49%) raków inwazyjnych SCC. W ramieniu cytologicznym po kolposkopii i wykonaniu badań histopatologicznych stwierdzono 83 (7,46%) przypadki CIN1, 25 (2,25%) przypadki CIN2, 33 (2,97%) przypadki CIN3 oraz 3 (0,27%) inwazyjne raki SCC. W omówieniu wyników badań Doktorantka szczegółowo omówiła metody i wyniki przeprowadzonych badań uzupełniających. Podkreślenia wymaga bardzo duże zaangażowanie lek Patrycji Gliškiej w przestrzeganie protokołu badania oraz uzyskanie informacji o pacjentkach, które wykonywały badania uzupełniające poza pierwotnymi diagnostycznymi ośrodkami.

Dyskusję Doktorantka przedstawiła w sposób przejrzysty i logiczny. Uzasadniła prawidłowo zasadność wybranego celu badań. Oryginalność pracy stanowiło podjęcie się przeprowadzenia po raz pierwszy w Polsce w ramach pilotażu w sześciu ośrodkach oceny i porównania skuteczności testu molekularnego HPV HR względem badania cytologicznego, konwencjonalnego lub na podłożu płynnym w wykrywaniu stanów przedrakowych szyjki macicy u kobiet w ramach badań przesiewowych. Istotę osiągnięć naukowych stanowi opracowanie ścieżki diagnostycznej z wykorzystaniem badań cytologicznych, immunohistochemicznych, molekularnych i histopatologicznych, które zaowocowały prawidłowo wyciągniętymi wnioskami. Wykazały one wyższość badania molekularnego HPV

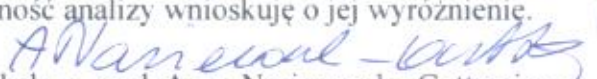
HR nad badaniem cytologicznym w wykrywaniu neoplazji śródnabłonkowej wysokiego ryzyka CIN2 i CIN3. Szczególnie podkreślenia wymaga moim zdaniem, praktyczna możliwość zastosowania uzyskanych wyników do rutynowej diagnostyki, szczególnie w ramach badań przesiewowych. Wysoko oceniam zwrócenie uwagi Doktorantki na konieczność wprowadzenia sztywnych protokołów diagnostyczno-terapeutycznych, których przestrzeganie było by obowiązkowe dla klinicystów. Z jednej strony zapewniłoby to zbędnego leczenia chorych z CIN1, które posiadają duży potencjał samoregresji, z drugiej zaś strony bardziej precyzyjną i trafną selekcję kobiet z neoplazją śródnabłonkową wysokiego ryzyka, CIN 2 i CIN3.

Pozytywnie oceniam układ redakcyjny rozprawy, jest standardowy i poprawny. Wartość podnosi forma przedstawieni rycin, tabel, wykresów i załączników na 174 stronach.

W podsumowaniu recenzji dysertacji, mam dużą przyjemność podkreślić, iż lekarz Paulina Glińska przeprowadziła bardzo precyzyjną i logiczną analizę wykonanych badań. Podkreślenia szczególnie wymaga, iż wyniki mają ściśle określone znaczenie kliniczne. Nie jest to więc teoretyczna rozprawa. Ma ona implikacje kliniczne, jest pionierskim opracowaniem o zasięgu międzynarodowym wskazując na bezdyskusyjną wartość oceny molekularnej HPV HR w ramach badań przesiewowych u kobiet celem wykrycia zmian płaskonabłonkowych przedinwazyjnych śródnabłonkowych HPV-zależnych wysokiego ryzyka. Lekarz Patrycja Glińska wykazała się bardzo dobrą umiejętnością planowania badań na bazie łączenia wiedzy teoretycznej z praktyką. Rozprawę napisała w sposób zwięzły, konkretny zawierając w niej wszystkie istotne i niezbędne zagadnienia. W efekcie niniejsza dysertacja jest ważnym głosem w dyskusji na temat profilaktyki raka szyjki macicy, który może i powinien być uwzględniony w opracowywaniu wytycznych do badań profilaktycznych raka szyjki macicy.

Rozprawa doktorska lek. Patrycja Glińskiej odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. Patrycji Glińskiej do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny, wagę aktualną przedstawionego tematu oraz obszerność przedstawionego tematu i dogłębną analizę wnioskuję o jej wyróżnienie.


Prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer