



I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. Rafał Tarkowski

20-081 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: + 48/81 53 278 47, fax: + 48/81 53 206 08

email: ginekologia@usk1.pl

Lublin, 28.03.2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Patrycji Glińskiej 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.”

Rak szyjki macicy, którego czynnikiem sprawczym jest wirus brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka, to czwarty pod względem częstości zachorowań i zgonów nowotwór złośliwy u kobiet na świecie. W Polsce również stanowi istotny problem kliniczny, jak i w zakresie zdrowia publicznego. Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy opiera się na rozpoznawaniu oraz leczeniu zaawansowanych stanów przedrakowych i wczesnych postaci raka szyjki macicy. Badanie cytologiczne rozmazu z szyjki macicy, które jest najczęściej stosowanym testem przesiewowym w rozwiniętych krajach świata, w tym także w Polsce, charakteryzuje się ograniczoną czułością. Na świecie coraz częściej jako test przesiewowy stosuje się badania molekularne wykrywające istotne klinicznie zakażenia HPV HR. Testy HPV HR posiadają wyższą czułość w stosunku do cytologii. Jednocześnie testy HPV HR posiadają niższą swoistość, co może skutkować wyższą częstością wyników dodatnich wymagających dalszej diagnostyki lub nadzoru.

Cytologia, na której opiera się funkcjonujący obecnie program profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce, nie jest doskonałym badaniem przesiewowym, a jej ograniczona czułość może być przyczyną wyników fałszywie ujemnych i raków interwałowych.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena pilotażowa testu molekularnego jako programu profilaktyki populacyjnej.

W programie pilotażowym którego analiza i ocena jest przeprowadzona w ocenianej dysertacji wzięło udział 33 495 pacjentek, w tym 16 798 w ramieniu HPV i 16 697 w ramieniu cytologicznym. Grupa badana została dobrana odpowiednio statystycznie na podstawie zaplanowanych punktów końcowych.

W przeprowadzonym badaniu osiągnięto bardzo interesujące wyniki. W ramieniu HPV uzyskano 1231 dodatnich wyników testu przesiewowego (7,33%), a w ramieniu cytologicznym 1113 nieprawidłowych wyników (6,67%), $p=0,018$. Pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli odsetek wykrytych i potwierdzonych zmian CIN2+ w obu ramionach w analizie ITT (ang. intention-to-treat analysis, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), był blisko 2-krotnie wyższy w ramieniu HPV i osiągnął 0,72% w porównaniu do ramienia cytologicznego, gdzie wyniósł 0,37% ($p<0,001$). W pracy wykazano wyższą wykrywalność zmian CIN2+ w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego, czyli aktualnej praktyki klinicznej. W grupie pacjentek w ramieniu HPV uzyskano wyższy odsetek nieprawidłowych wyników testu przesiewowego oraz wyższy odsetek skierowań na kolposkopię, które powodują konieczność monitorowania losów większej liczby kobiet oraz wykonanie większej liczby dodatkowych badań diagnostycznych.

Kolejną istotną obserwacją jest 2,6-krotnie wyższe wykrycie zmian CIN1 w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego ($p<0,001$). Odsetek zdiagnozowanych zmian CIN3+ był ponad 1,5-krotnie wyższy w ramieniu eksperymentalnym ($p=0,039$). Odsetek skierowanych na kolposkopię kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania przesiewowego był także istotnie wyższy w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego ($p<0,001$).

W przeprowadzonym pilotażu stwierdzono, iż zastosowanie badania CINtec® PLUS Cytology i/lub testu metylacyjnego QIASURE jako metod selekcji do badania kolposkopowego u pacjentek z dodatnim wynikiem badania przesiewowego testu HPV HR oraz dwoma ujemnymi wynikami LBC w odstępach 6 miesięcy pozwala na dodatkowe wykrycie niewielkiego odsetka CIN2+ przy bardzo dużych kosztach.

Najistotniejsze obserwacje znalazły odbicie we 6 wnioskach. Wnioski skonstruowane prawidłowo na podstawie uzyskanych wyników. Najważniejszym wydaje się wykazanie w badaniu prospektywnym istotnej przewagi diagnostyki HPV HR nad cytologią w programie

profilaktyki raka szyjki macicy w wykrywaniu zaawansowanych stanów przedrakowych szyjki. Wniosek ten przemawia za szybką zmianą podstawowego testu przesiewowego w Polsce.

Przedstawiony materiał jest przeanalizowany w oparciu o bardzo dobrze dobrane metody statystyczne i jest ogromnym atutem tej rozprawy.

Dyskusja przedstawiona jest na 6 stronach i odnosi uzyskane wyniki do odpowiednio dobranych danych literaturowych. Autorka porównuje wyniki własnych obserwacji z danymi z piśmiennictwa. Krytycznie analizuje uzyskane wyniki.

Piśmiennictwo obejmuje 120 pozycji. Piśmiennictwo dobrane jest bardzo dobrze, autor opiera się na najnowszych doniesieniach.

Przedłożony do oceny manuskrypt napisany jest w sposób przejrzysty i logiczny. Praca zredagowana jest starannie i napisana poprawnym językiem. Rozprawa doktorska lek. Patrycji Glińskiej typowy układ dla dysertacji doktorskiej.

Na końcu rozprawy doktorskiej znajdują się załączniki: kopia zgody komisji bioetycznej, lista ośrodków biorących udział w pilotażu, kopie wymaganych dokumentów dla uczestników badania oraz instrukcje dla badaczy.

Praca prezentuje wyniki bardzo dobrze przygotowanego badania prospektywnego na ogromnej grupie badanej. Najbardziej istotnym wynikiem jest potwierdzenie słuszności wprowadzenia testów molekularnych do programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.

Podsumowując pragnę podkreślić, że lek. Patrycja Glińska wykazała duże umiejętności prowadzenia badań, zdolności interpretacji wyników oraz wyciągania wniosków. Recenzowana dysertacja ma duże znaczenie użytkowe oraz wnosi bardzo istotne informacje dotyczące skринingu raka szyjki macicy w Polsce.

WNIOSKI KOŃCOWE

Podsumowując pragnę podkreślić, że przedstawiona do recenzji praca lek. Patrycji Glińskiej 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.” jest opracowaniem bardzo ważnego problemu epidemiologicznego i populacyjnego. Doktorantka wykazała duże umiejętności prowadzenia badań naukowych, zdolność wnikliwej analizy i interpretacji wyników oraz wyciągania płynących z badań wniosków. Recenzowana dysertacja posiada oryginalny aspekt poznawczy.

Praca 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.” spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane rozprawom doktorskim (Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, art. 187 ust. 1, ust. 2).

Wobec powyższego wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie- Państwowego Instytut Badawczy z wnioskiem o przyjęcie rozprawy i o dopuszczenie lek. Patrycji Glińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rafał Tarkowski

