

Warszawa, 18.04.2024r.

**Prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski**  
**Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej**  
**Wojskowy Instytut Medyczny PIB**  
**Warszawa**

### **OCENA**

rozprawy „**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**” przedstawionej przez lek. Patrycję Glińską na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Epidemiologiczne ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka (Human Papilloma Virus – HPV) typami wysokiego ryzyka jest relatywnie wysokie, nawet po standaryzacji względem innych, znanych powszechnie czynników ryzyka zachorowania na ten nowotwór (między innymi ryzykowne zachowania seksualne, długotrwała antykoncepcja hormonalna, palenie papierosów). W Polsce, podobnie do innych krajów wysoko rozwiniętych, wyniki badań epidemiologicznych wykazują jednak, że zarówno zachorowalność jak i umieralność z powodu raka szyjki macicy systematycznie maleje – trend szczególnie zauważalny w grupie kobiet w wieku od 25 do 59 roku życia. Jest to oczywista zasługa działań profilaktycznych zarówno w zakresie profilaktyki pierwotnej (szczepienia przeciwko HPV HR) jak i historycznie starszej, profilaktyki wtórnej, a więc

bazującej na badaniach przesiewowych, a w konsekwencji wykrywania i leczenia zmian przedrakowych szyjki macicy. Osobnym elementem jest istotny postęp w zakresie diagnostyki i adekwatnego leczenia raka szyjki macicy oraz polepszenie opieki paliatywnej w tej grupie chorych.

Badanie cytologiczne jako program skriningowy wykazuje niestety czułość na poziomie 70-80%, nawet w bardzo dobrze zorganizowanych programach profilaktycznych co jest przyczyną wyników fałszywie ujemnych i raków interwałowych. W związku z powyższym zwrócono uwagę na testy molekularne wykrywające HPV HR, które wykazując bardzo wysoką czułość ocenianą na poziomie 98-99%, mają niestety niską swoistość. Implikacją tego dualizmu jest niepotrzebna diagnostyka pogłębiona i stres pacjentki. Spowodowało to szeroką dyskusję na temat modyfikacji programów skriningowych i wyboru odpowiedniego sposobu badania przesiewowego. Populacyjnie jest to niezwykle ważna przesłanka ponieważ ocenia się że dobry program przesiewowy daje szansę na aż 80% redukcję zachorowalności na raka szyjki macicy. Właśnie ta przesłanka legła u podstaw podjętego przez doktorantkę ambitnego zadania bezpośredniego porównania skuteczności obecnie obowiązującego standardu czyli badania cytologicznego z testem molekularnym wykrywającym HPV HR w wykrywaniu stanów przednowotworowych i raka szyjki macicy.

Przedstawiona do oceny praca składa się z 9 rozdziałów oraz 3 spisów rycin wraz z załącznikami. Układ pracy jest prawie typowy dla tego typu opracowań. Rozdział pierwszy i drugi obejmują obszerne, strukturyzowane streszczenia w języku polskim i angielskim – jest to układ typowy dla prac publikowanych w periodykach naukowych i zdaniem recenzenta, w tym typie obszernych opracowań streszczenia powinny znajdować się na końcu dysertacji.

2. Rozdział trzeci dysertacji zatytułowany „Wprowadzenie” jest wnikliwym, wyselekcjonowanym przeglądem danych z piśmiennictwa. Obejmuje zarówno epidemiologię raka szyjki macicy na świecie, w Europie i w Polsce, jak i obszerne, szczegółowe dane na temat profilaktyki pierwotnej i wtórnej z krytycznym przeglądem programów skriningowych w Europie i w Polsce. Konsekwencją opisanych powyżej krytycznych analiz jest podrozdział kończący tę część dysertacji i zawierający uzasadnienie podjęcia próby oceny efektywności badania cytologicznego w relacji do badania molekularnego wykrywającego HPV HR. Rozdział ten napisany jest bardzo jasno, wręcz dydaktycznie co dobrze świadczy o umiejętności selekcji danych z piśmiennictwa przez autorkę opracowania.

Rozdział czwarty zawiera cel pracy i hipotezę badawczą – bardzo jednoznacznie opisano pierwszorzędowy punkt końcowy badania oraz drugorzędowe punkty końcowe analizy. Uzupełnia go informacja o formalnych zgodach komisji bioetycznej i źródle finansowania projektu.

Część materiałowo-metodyczna zawarta w rozdziale piątym została precyzyjnie i jednoznacznie zaplanowana pod względem kryteriów włączenia i wyłączenia, rozmiarów (liczebności) próby badanej opartej o ocenę statystyczną częstości badanego zjawiska oraz koordynację współpracy z ośrodkami uczestniczącymi w badaniu. Dokładnie opisano algorytm badania oraz wszystkie procedury i zabiegi medyczne w ramieniu interwencyjnym. W ramieniu kontrolnym krótko opisano procedurę pobierania rozmazów cytologicznych, zarówno na podłożu stałym jak i LBC.

W rozdziale szóstym zawarto jasną i jednoznaczną prezentację wyników przeprowadzonych badań, zarówno w wersji słownej jak i graficznej. O prawidłowej randomizacji i doborze grup świadczy tabela 2 wykazująca jednoznacznie brak istotnych statystycznych różnic między populacjami pacjentek

w badanych ramionach. Bardzo dobrze opisane i zilustrowane są działania medyczne u pacjentek z wykrytymi nieprawidłowościami w obu ramionach badania. Zdaniem recenzenta, w tym rozdziale, kluczowe są dwie, niemal bliźniacze, tabele 5 i 6 które w jednoznaczny sposób pokazują różnice pomiędzy testem molekularnym a testem cytologicznym zarówno w analizie ITT jak i w analizie PP.

W rozdziale siódmym obejmującym dyskusję Doktorantka, mimo skromnej objętości (5.5 strony) tej części dysertacji, wyczerpująco analizuje wyniki swoich badań na tle danych z literatury światowej. Potwierdza przydatność testów HPV HR oraz krytycznie ocenia pozostałe testy diagnostyczne (immunochemiczny, metylacyjny) słusznie konkludując, że mogą one być klinicznie przydatne w szczególnych przypadkach, w wyselekcjonowanej grupie kobiet. Punktując zalety badania molekularnego, nie ukrywa wad tego badania – wysoką czułość ale niską swoistość, co skutkuje koniecznością dalszej diagnostyki (koszty!) oraz niepotrzebnym stresem pacjentek.

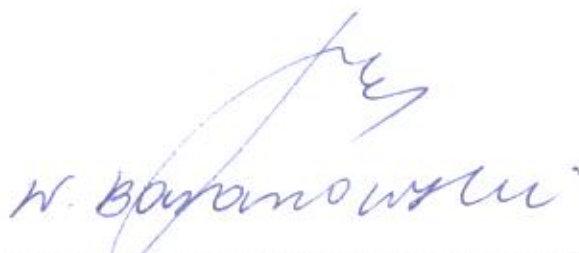
W rozdziale ósmym zawarto wnioski końcowe. Odmienność tej części dysertacji polega na braku punktowego przedstawiania wniosków – z obowiązku recenzenta stwierdzam jednak, że Doktorantka opisowo sformułowała trzy podstawowe wnioski: o przydatności testu molekularnego, mimo jego wad, o reprezentatywności Jej badań dla populacji całej Polski oraz o ograniczonej przydatności klinicznej innych testów (immunochemicznego, metylacyjnego).

Spis cytowanego przez Doktorantkę piśmiennictwa zawarty w rozdziale dziewiątym jest dobrym uzupełnieniem pracy – zawiera wyselekcjonowane, ważne i aktualne prace. Zalecam jedynie przyjęcie jednolitego sposobu cytowania. Nie zgłaszam żadnych uwag krytycznych - poza pojedynczymi

błędami literowymi, rozprawa napisana jest poprawną, komunikatywną polszczyzną, co stanowi, poza wartościami merytorycznymi, jej dodatkową zaletę.

### **Wnioski końcowe**

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska zawiera cenny materiał doświadczalny, bardzo dobrze opracowany statystycznie, jasno i jednoznacznie opisany. Wyniki przeprowadzonych badań zostały wyczerpująco i merytorycznie przedyskutowane na tle aktualnej literatury światowej. Rozdziały obejmujące przegląd piśmiennictwa oraz dyskusję, mimo jej skromnej objętości, uważam za najlepsze części pracy. Dodatkowym atutem tej dysertacji jest istotny wpływ na dyskusję o zmianach w systemie skriningu raka szyjki macicy w Polsce. Biorąc pod uwagę całość rozprawy stwierdzam, że spełnia ona wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Przedkładam zatem Wysokiej Radzie Naukowej NIO wniosek o dopuszczenie lek. Patrycji Glińskiej do dalszych części przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski