

Łódź, 3 lipca 2016 roku

## Ocena pracy doktorskiej

lek. med. Martyny Trzeszcz

p. t.

### Zastosowanie testu połączonego plus (cotesting plus) w selekcji pacjentek HSIL+/CIN2+ we wtórnej profilaktyce raka szyjki macicy.

W skali globalnej częstość występowania raka szyjki macicy ustępuje tylko rakowi piersi. Rocznie stwierdza się ok. 400 000 nowych zachorowań i ok. 200 000 zgonów.

Współczynnik zachorowalności jest różny w różnych krajach, ale 80% przypadków występuje w krajach słabo rozwiniętych ekonomicznie. Prawdopodobnie za ten stan rzeczy odpowiedzialne są warunki socjoekonomiczne (słabo rozwinięta sieć jednostek opieki zdrowotnej oraz prawie nieistniejące programy badań przesiewowych).

Najwyższa zachorowalność występuje w Afryce Centralnej i Południowej Ameryce oraz Wyspach Karaibskich. Najniższa- w Finlandii, USA, Kanadzie, Australii, Wielkiej Brytanii i Holandii, co jest związane z systematycznie prowadzonymi w tych krajach programami badań przesiewowych kobiet w grupie największego ryzyka. Wśród czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy na pierwszym miejscu wymienia się wirusa brodawczaka ludzkiego-HPV. Są to wirusy epiteliotropowe (tzn. wykazujące powinowactwo do nabłonka), które promują proliferację komórek, a jej następstwem jest rozwój zazwyczaj łagodnych zmian brodawczakowatych w układzie płciowym, oddechowym, pokarmowym i w skórze. Wykazano, że około 30 z wielu typów HPV występuje w układzie płciowym żeńskim. Kilkanaście z nich (szczególnie typy 16,18, 31 i 33) mają istotne znaczenie w etiopatogenezie raka szyjki macicy.

Przedstawiona mi do oceny praca dotyczy więc aktualnego i niezwykle ważnego problemu, jakim jest próba oceny roli testu połączonego plus (cotesting

plus) w profilaktyce raka szyjki macicy. Należy podkreślić, że podjęty przez Autorkę problem jest w świetle powyższych rozważań dodatkowo istotnym zagadnieniem praktycznym. Aktualność pracy podnosi również fakt wykorzystania nowoczesnego warsztatu badawczego, w tym badań immunohistochemicznych w procedurze "double staining" oraz badań prowadzonych metodami biologii molekularnej.

Praca jest napisana i opracowana w układzie typowym dla rozpraw doktorskich. Rozprawa zawiera 29 tabel, oraz 17 starannie wykonanych rycin. Piśmiennictwo obejmuje 165 pozycji. Na podstawie sprawdzenia cytowań wyrywkowo wybranych pozycji mogę przyjąć, że sposób przytaczania danych literaturowych jest poprawny. Praca napisana jest na ogół dobrą polszczyzną, a sposób formułowania myśli jest jasny i zrozumiały. Na podkreślenie zasługuje zwięzłość pracy, co czyni ją przejrzystą i łatwą w czytaniu, choć z natury rzeczy dotyczy ona materii dość złożonej. Zwraca również uwagę (szczególnie we wstępie i dyskusji) erudycja Autorki nie tylko w dziedzinie obejmującej techniki diagnostyki klinicznej patologii szyjki macicy, lecz również w zakresie zagadnień dotyczących nowoczesnej diagnostyki patomorfologicznej z zastosowaniem najnowszych technologii. Doktorantka z łatwością porusza się w gąszczu skomplikowanych i wysoko specjalistycznych danych.

Przechodząc do omówienia poszczególnych części pracy pozwalam sobie przedstawić je w postaci uwag nieco bardziej szczegółowych.

W **Tytuł** pracy zwraca uwagę nieumieszczenie w wykazie skrótów określeń HSIL+/CIN2+. Nierozszyfrowane skróty zmian śród nabłonkowych "z plusem" pojawiają się również w dalszych częściach pracy.

Obszerny **Wstęp** omawia szczegółowo epidemiologię raka szyjki macicy, rolę wirusa HPV oraz metody skriningu stosowanego w profilaktyce raka szyjki macicy. Przedstawione są też najnowsze cytologiczne kryteria diagnostyczne systemu Bethesda 2014. W tłumaczeniu tej klasyfikacji Doktorantka powtórzyła błąd jej autorów nie uwzględniając w opisie HSIL raka *in situ* (str. 22). Na stronie 15 użyte jest określenie *barwienie immunohistochemiczne*. Wydaje się, że lepiej brzmi badanie lub odczyn immunohistochemiczny. Na stronie 34 wstępu Autorka pisze, że p16 *pozwała różnicować CIN2 do LSIL lub do HSIL*, co nie jest logiczne, ponieważ CIN2 to także HSIL. Stwierdzenie to powtórzone jest na stronie 65.

**Cel i założenia** pracy dobrze opisują zamierzenia badawcze Autorki.

W rozdziale ***Materiał i metody*** dobór materiału do badań jest omówiony szczegółowo i dobrze uzasadniony. Liczba pacjentek poddanych badaniu jest duża, co umożliwia prawidłowe wnioskowanie, wsparte dobrze dobranymi testami statystycznymi. U 346 pacjentek wykonano cotesting, jako pierwszorzędowy test przesiewowy, u 129 odpowiednio zakwalifikowanych dodatkowy test podwójny p16/Ki67, a u 81 weryfikujące badanie histopatologiczne. Uwzględniono również wskazania do kolposkopii. Kryteria kwalifikacji do pobrania materiału biologicznego są dobrze przemyślane i zaplanowane. Zwraca uwagę, że w wielu miejscach (miedzy innymi na stronach 47, 51, 61, 68) Doktorantka używa określenia "autor". Językoznawcy przekonują, że bardziej właściwe jest używanie *genus naturalis*, czyli miłszego dla ucha określenia "autorka".

***Wyniki*** przedstawione są formie przejrzystych tabel i rycin oraz w sposób zwięzły i konsekwentny omówione. Tabelę 11 Autorka zatytułowała "Korelacje cytowirusologiczne...", choć nie zawiera ona współczynników korelacji, a jedynie odsetki. Podobnie w tabeli 13 zatytułowanej "...korelacje rozpoznań cytologiczno-histopatologicznych..." współczynniki korelacji nie były obliczane.

***Wnioski*** są sformułowane przejrzysto, konsekwentnie odpowiadają na założone cele i znajdują uzasadnienie w uzyskanych wynikach. We wniosku 5 (str 97) użyto określenia "ilość" w stosunku do procedur, które jako policzalne wymagają określenia "liczba".

W ***Dyskusji*** Autorka umiejętnie zestawiał wyniki swoich badań z danymi z literatury, a obszernie rozważania dotyczące interpretacji rezultatów pracy świadczą o głębokiej znajomości tej problematyki.

Przedstawione przeze mnie drobne uwagi mają charakter redakcyjny i nie umniejszają zasadniczych walorów pracy, stanowiąc raczej element dyskusji do rozważenia przed jej publikacją w postaci odrębnych prac w liczących się czasopismach naukowych.

Na podstawie dokonanej oceny stwierdzam, że rozprawa doktorska zatytułowana ***" Zastosowanie testu połączonego plus (cotesting plus) w selekcji pacjentek HSIL+/CIN2+ we wtórnej profilaktyce raka szyjki macicy"*** stanowi samodzielne rozwiązanie przez Doktorantkę problemu naukowego oraz wykazała jej ogólną wiedzę teoretyczną.

Praca odpowiada ustawowym warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i w związku z tym mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza **Martyny Trzeszcz** do dalszych etapów przewodu doktorskiego

**prof. dr hab. n. med. Marian Danilewicz**  
**Kierownik Międzywydziałowej Katedry**  
**Patomorfologii U.M. w Łodzi**

