

Ocena cytologiczna, histopatologiczna oraz immunopatologiczna została dokonana przez autora zgodnie z algorytmami dedykowanymi dla poszczególnych badań. Analizy statystycznej dokonano w oparciu o tabele kontyngencji jako standardowe narzędzie oceny wartości testów diagnostycznych oraz test Fishera z korektą mid-p.

Wyniki:

PPV dla modeli skriningu: LBC/ LBC+HRHPV/ HRHPV/ COTESTING/ LBC PLUS/ HRHPV PLUS/ COTESTING PLUS wyniosła odpowiednio 0,29/0,28/0,29/0,31/0,62/0,68/0,66 (CI:95%) i była najwyższa w modelach skriningu z biomarkerem ($p < 0,01$). NPV we wszystkich modelach była bardzo wysoka i sięgała 100% (CI:95%) poza modelem cytologicznym. Swoistość wyniosła 0,84/0,83/0,84/0,86/0,96/0,97/0,97 (CI:95%) i była najwyższa w modelach z biomarkerem. Czulość była na porównywalnie wysokim poziomie (CI:95%). Liczba wykonanych kolposkopii wyniosła odpowiednio 74/76/68/51/34/31/32 i była jedną z najniższych dla modelu COTESTING PLUS. Średni koszt detekcji pojedynczego przypadku histologicznego HSIL wyniósł odpowiednio 834,39/968,57/577,60/554,63 zł oraz 674,29/448,10/403,24 zł dla modeli skriningu z biomarkerem.

Wnioski:

1. Zaproponowany przez autora model skriningu profilaktyki wtórnej raka szyjki macicy z zastosowaniem biomarkera p16/Ki67 (COTESTING PLUS) ma, w porównaniu z dotychczas stosowanymi modelami skriningu, najwyższą dodatnią wartość predykcyjną (PPV) w detekcji zmian HSIL+ (CIN2+) i może stanowić alternatywę o wysokiej wartości diagnostycznej.
2. PPV testu p16/Ki67 w selekcji pacjentek z ryzykiem histologicznego HSIL dla rozpoznania cytologicznych ASC-US/LSIL jest statystycznie wyższa niż dla innych testów diagnostycznych. Test p16/Ki67 może być zastosowany jako biomarker ryzyka wystąpienia zmian śródnabłonkowych dużego stopnia we wtórnej profilaktyce raka szyjki macicy dla nieprawidłowości cytologicznych niższego stopnia.
3. Dla rozpoznania ASC-H+ PPV badania cytologicznego i testu p16/Ki67 wykonanych w preparatyce płynnej oraz ocenionych przez cytopatologa jest bardzo wysoka. Zastosowanie testu p16/Ki67 w tych przypadkach nie ma merytorycznego i ekonomicznego uzasadnienia.
4. Wyodrębnienie jednorodnych pod względem postępowania klinicznego grup pacjentek pozwala precyzyjnie określić liczbę niezbędnych kolposkopii z biopsją.
5. Model skriningu zaproponowany przez autora (COTESTING PLUS) pozwala zmniejszyć ilość wykonywanych procedur inwazyjnych przesiewowej profilaktyki raka szyjki macicy redukując koszty skriningu.
6. Przeprowadzona pełna diagnostyka na podłożu płynnym, jako nośniku analizowanego materiału biologicznego, potwierdza uzyskanie materiału diagnostycznego do kilku, nawet odsuniętych w czasie, testów dodatkowych oraz istotne korzyści: dla pacjentki – znaczące zwiększenie komfortu (jedna wizyta – jedno pobranie); dla zespołu diagnostycznego – natychmiastowa dostępność materiału biologicznego do następujących badań dodatkowych z przyspieszeniem procesu postawienia ostatecznej diagnozy.



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

lek. Martyna Trzeszcz

Zakład Patomorfologii i Cytologii Klinicznej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

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

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Prof. dr. hab. n. med. Michał Jeleń
Kierownik Katedry i Zakładu Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej Uniwersytetu
Medycznego we Wrocławiu

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Marian Danilewicz
Kierownik Katedry Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dr hab. n. med. Andrzej Wojnar, prof. nadzw.
Kierownik Zakładu Patomorfologii Dolnośląskiego Centrum Onkologii

Wrocław 2016

ŻYCIORYS

Wykształcenie:

10.2004 – 06.2010 Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Kierunek: Wydział Lekarski

Doświadczenie zawodowe i praca kliniczna:

03.2012 – do dzisiaj Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
Zakład Patomorfologii i Cytologii Klinicznej

11.2011 – do dzisiaj Centrum Zdrowia Kobiety Corfamed Sp z o.o.
stanowisko: konsultant w zakresie patologii ginekologicznej, perinatalnej, cytopatologii szyjki macicy i chorób HPV-zależnych

2013 Cincinnati Children's Hospital Medical Centre CCHMC, Ohio (USA), stanowisko: Asystent Profesora

Staże zagraniczne:

2013 – Cincinnati Children's Hospital Medical Center (USA); ukończenie z wyróżnieniem.

Szkolenia i kursy poza programem specjalizacji:

2013/2014/2015 - liczne praktyczne i teoretyczne szkolenia zagraniczne w zakresie patologii ginekologicznej, perinatalnej i cytopatologii ginekologicznej, w tym ukończone egzaminami na Wydziale Studiów Podyplomowych Uniwersytetu Harvard'a w Bostonie, USA.

Inna działalność naukowa:

2014 – udział we współtworzeniu wersji on-line III edycji atlasu Bethesda w badaniu BIRST II przeprowadzonym przez Amerykańskie Towarzystwo Cytopatologii.

2014 – tłumaczenie i redakcja pierwszego w Polsce atlasu cytologii szyjki macicy na podłożu płynnym: „Atlas cytologii szyjki macicy na podłożu płynnym z zastosowaniem metody BD SurePath™. System Bethesda - ciągły rozwój”.

Przynależność do towarzystw naukowych:

Polskie Towarzystwo Patologów (PTP)
European Society of Pathology (ESP)
United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP)
American Society of Cytopathology (ASC)
American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)
International Academy of Cytology (IAC)
Fetal Medicine Foundation (FMF Operator No 116635)

Dorobek naukowy:

1 praca pełnotekstowa (IF:2.426; KBN:25.0) cytowana w prestiżowym podręczniku „Keeling's Fetal and Neonatal Pathology” Khong and Malcomson, Springer 2015.
8 streszczeń na międzynarodowych konferencjach naukowych, w tym prezentacja ustna w głównej sesji ginekologicznej ESP 2015.
4 streszczenia na interdyscyplinarnych konferencjach naukowych

STRESZCZENIE

Wstęp

Obecnie nie jest znana optymalna metoda wtórnej profilaktyki raka szyjki macicy, która byłaby wystarczająco efektywna, a zarazem uzasadniona ekonomicznie, w wykrywaniu pacjentek ze zmianami przednowotworowymi. Najnowsze rekomendacje zastrzegają o równorzędności trzech metod skriningu opartych o różne testy pierwszorzędowe: cytologię, HRHPV lub test połączony. Stosowane na świecie modele skriningu raka szyjki macicy są kosztochłonne i związane w wykonywaniem dużej liczby niepotrzebnych inwazyjnych procedur diagnostycznych, co z kolei powoduje dyskomfort pacjentek. Trwają badania nad znalezieniem swoistych biomarkerów, które wyselekcjonowałyby pacjentki z grupy ryzyka rozwoju zmian śródnabłonkowych szyjki macicy dużego stopnia.

Cel pracy:

1. Określenie wartości diagnostycznej różnych modeli skriningu we wtórnej profilaktyce raka szyjki macicy oraz porównanie z zaproponowanym przez badacza modelem skriningu COTESTING PLUS.
2. Ocena wartości diagnostycznej podwójnego testu p16/Ki67 jako biomarkera w selekcji pacjentek HSIL+ (CIN2+).
3. Ocena wartości diagnostycznej testu p16/Ki67 przeprowadzonego przez cytopatologa w preparatyce płynnej dla rozpoznania cytologicznych ASC-H+.
4. Określenie czy wyodrębnienie jednorodnych pod względem postępowania klinicznego grup pacjentek zwiększa wiarygodność diagnostyczną analizowanych modeli skriningu.
5. Wykazanie, który z modeli skriningu raka szyjki macicy przyczynia się najbardziej do ograniczenia wykonywania inwazyjnych procedur diagnostycznych, redukując dyskomfort pacjentek oraz koszty przesiewowej profilaktyki raka szyjki macicy.
6. Potwierdzenie roli podłoża płynnego jako nośnika analizowanego materiału komórkowego, umożliwiającego przeprowadzenie różnych testów diagnostycznych, w tym badania cytologicznego, molekularnego i biomarkerowego z jednego pobrania.

Material i metody:

Pierwotna analiza badawcza objęła populację ponad 9.000 pacjentek, u których łącznie wykonano 10.092 testów diagnostycznych. Do analizy właściwej włączono 346 pacjentek, u których pierwotnym testem przesiewowym był cotesting (cytologia na podłożu płynnym LBC i test HRHPV) oraz, które osiągnęły określone punkty końcowe. W przypadkach rozpoznania cytologicznych ASC-US+ oraz dodatniego wyniku testu HRHPV wykonano test p16/Ki67 - biomarker zmian HSIL+ (CIN2+). Preparatykę LBC wykonano według zautomatyzowanej procedury SurePath (Becton Dickinson). Do detekcji HRHPV użyto molekularnego testu jakościowego in vitro Abbott RealTime High Risk HPV, który fenotypuje DNA 14 typów HRHPV oraz genotypuje typy 16 i 18. Do immunocytochemicznego testu podwójnego p16/Ki67 wykorzystano zestaw detekcyjny CINtec PLUS (Roche) przeprowadzony w zautomatyzowanym systemie BenchMark XT (Ventana), podobnie jak testy immunohistochemiczne z użyciem przeciwciała monoklonalnego p16 (CINtec Histology, Roche).