



Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów
WPŁYŃĘŁO

26. 08. 2022

Białystok, 22.08.2022 r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarz medycyny Aleksandry Anny Wielgoś

pt. „Ryzyko rozwoju nowotworów okolicy ano-genitalnej i szyjki macicy w przebiegu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) u pacjentek leczonych immunosupresyjnie”

W ciągu ostatnich lat obserwuje się stały, szybki wzrost częstości występowania chorób wywoływanych przez wirusy brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV). Corocznie dochodzi do 300-400 mln. nowych zakażeń genitalnymi typami HPV. Większość zakażeń ulega samoistnej regresji lub eliminacji przez układ immunologiczny w ciągu kilku - kilkunastu miesięcy. Jednak w części przypadków dochodzi do tzw. przetrwałego zakażenia, które może prowadzić do rozwoju zmian przednowotworowych i nowotworowych. Szacuje się, że około 5% wszystkich nowotworów u człowieka związanych jest z zakażeniem HPV. Spośród ponad 200 typów wirusa HPV ok. 30-40 zakaża preferencyjnie błony śluzowe narządów płciowych wywołując różnego rodzaju zmiany łagodne, przednowotworowe i nowotworowe, w tym raka szyjki macicy, który jest na świecie drugim pod względem częstości występowania i zapadalności nowotworem złośliwym u kobiet. Największy związek z rakami szyjki macicy wykazują typy HPV-16 oraz HPV-18, które odpowiedzialne są za ponad 70% wszystkich przypadków tego nowotworu i większość przypadków śródnowotworowych zmian przednowotworowych wysokiego stopnia (*high-grade esions*) szyjki macicy i nowotworów okolicy anogenitalnej. Na ciężkie zakażenia HPV narażeni są zwłaszcza chorzy o upośledzonej odporności. Immunosupresja stanowi uznany czynnik ryzyka rozwoju nowotworów, szczególnie raka szyjki macicy wywoływanego przez wirusy brodawczaka ludzkiego. Dane z literatury wskazują, że zakażenia wysokoonkogennym podtypem wirusa HPV u kobiet w immunosupresji istotnie częściej są przetrwałe i szybciej prowadzą do transformacji nowotworowej. Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego w

populacji kobiet przewlekle stosujących leczenie immunosupresyjne są istotnym i złożonym problemem. Stąd też bardzo cenne jest poszerzenie wiedzy i podjęcie tej tematyki przez Doktorantkę. Problematyka podjętych przez Nią badań jest nie tylko ciekawa i nowatorska, ale też niezwykle przydatna w praktyce klinicznej. Temat rozprawy doktorskiej uważam za trafny, doskonale wpisujący się w aktualny nurt badawczy jaki obecnie obserwowany jest na świecie.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi cykl trzech spójnych tematycznie prac pełnotekstowych: jednej pogładowej i dwóch oryginalnych, opublikowanych w indeksowanych czasopismach naukowych. Łączny współczynnik wpływu „Impact Factor” publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 9.67 punktów, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - 280. We wszystkich trzech pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, co potwierdza Jej główny udział w przeprowadzeniu badań i przygotowaniu publikacji do druku. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Rozprawa doktorska składa się z następujących rozdziałów: wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele pracy, kopie opublikowanych prac, omówienie publikacji stanowiących pracę doktorską, wnioski, podsumowanie oraz spis piśmiennictwa. Dodatkowo dołączono kopię zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania oraz wzór ankiety dla pacjentek biorących udział w badaniu oraz oświadczenia wszystkich współautorów publikacji. Rozprawa obejmuje łącznie 80 stron wydruku. We wstępie Doktorantka umiejętnie wprowadziła czytelnika w problematykę przedmiotu badań własnych i przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii i klasyfikacji wirusów brodawczaka ludzkiego, czynników ryzyka rozwoju nowotworów o etiologii wirusowej, a także omówiła badania skriningowe w kierunku raka szyjki macicy i raków okolicy anogenitalnej. Celem pracy lek. Aleksandry Wielgoś było oszacowanie częstości występowania zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego oraz poszczególnych genotypów HPV z zastosowaniem testów do samodzielnego wykonania przez pacjentkę w grupie kobiet przewlekle stosujących leczenie immunosupresyjne. Wykorzystując zebrane dane Doktorantka postanowiła także określić potencjalną przydatność szczepionek ochronnych przeciwko HPV, czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia HPV i przydatność testów do samodzielnego pobierania w ww. grupie kobiet w immunosupresji. Zaplanowała również podsumowanie częstości występowania stanów przednowotworowych oraz nowotworów szyjki macicy i okolicy anogenitalnej w grupie kobiet ze stwierdzonym

zakażeniem wysokoonkogennymi podtypami HPV. W metodologii zostały użyte zestawy zawierające szczoteczki Evalyn Brush® dedykowane samodzielnemu pobieraniu przez kobiety wymazów z pochwy do badania w kierunku HPV. Zestawy wydano kobietom stosującym leki immunosupresyjne od minimum trzech miesięcy z różnych powodów, jak m.in. stan po przeszczepieniu narządu, przewlekłe choroby nerek czy toczeń rumieniowaty układowy, u których nie stwierdzano dotychczas raka szyjki macicy. Następnie próbki kobiet spełniających pełne kryteria włączenia do badania przetestowano przy użyciu testu PCR Q|Amp virus kit (Qiagen) pod kątem obecności DNA HPV. Dodatkowo próbki poddano także genotypowaniu z wykorzystaniem zestawu Genotyping kit HPV GP version 2 (Labo Bio-medical Products B.V.). Kobiety, u których wykryto wysokoonkogenne podtypy HPV, miały następnie możliwość uczestniczenia w badaniach skriningowych w kierunku raka szyjki macicy i nowotworów okolicy anogenitalnej. W pracy podsumowano sześcioletni okres obserwacji ginekologicznej.

Wyniki przedstawiono w trzech publikacjach, których wartość naukowa została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism.

1. **Wielgoś A, Pietrzak B.** *Human papilloma virus-related premalignant and malignant lesions of the cervix and anogenital tract in immunocompromised women.* Ginekol Pol. 2020;91(1):32-37. (IF-1.232, MEiN- 40)
2. **Wielgoś A, Pietrzak B, Sikora M, Martirosian G, Suchonska B, Gozdowska J, Oldakowska-Jedynak U, Jabiry-Zieniewicz Z, Durlik M, Rudnicka L, Wielgos M.** *Human Papillomavirus (HPV) DNA Detection Using Self-Sampling Devices in Women Undergoing Long Term Immunosuppressive Therapy.* Viruses. 2020;12(9):962 (IF-5.048, MEiN-100)
3. **Wielgoś A, Pietrzak B, Suchonska B, Sikora M, Rudnicka L, Wielgos M.** *A Six-Year Gynecological Follow-Up of Immunosuppressed Women with a High-Risk Human Papillomavirus Infection.* Int J Environ Res Public Health. 2022;19(6):3531 (IF-3.39, MEiN-140)

Pierwsza praca (nr 1.) w cyklu stanowiącym podstawę do ubiegania się przez lek. Aleksandrę Wielgoś o stopień doktora nauk medycznych, to praca przeglądowa, stanowiąca kompendium danych na temat występowania zakażeń HPV zarówno u kobiet przewlekle leczonych lekami immunosupresyjnymi, jak i kobiet z nabytym niedoborem odporności

wywołanym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV). Doktorantka podsumowała dostępne dane literaturowe na temat wirusów HPV, nowotworów oraz stanów przednowotworowych szyjki macicy, sromu, pochwy oraz okolicy odbytu. Dokładnie omówiła też informacje na temat czynników ryzyka wystąpienia tych schorzeń, metod prewencji pierwotnej i wtórnej, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości zastosowania w ww. populacjach szczepionek ochronnych przeciwko HPV oraz wykorzystania testów do samodzielnego pobierania przez kobiety wymazów z pochwy do badania w kierunku zakażenia HPV. Zwróciła uwagę również na kwestie związane z trudnościami napotykanymi w procesach terapeutycznych raków szyjki macicy i okolicy anogenitalnej u kobiet immunoniekompetentnych oraz zaakcentowała kluczowość profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Omawiana praca poglądowa podsumowuje aktualny stan wiedzy w zakresie zgłębianego przez Doktorantkę tematu oraz stanowi bardzo dobre wprowadzenie do podjętych przez Autorkę badań własnych.

Druga praca (nr 2.) z cyklu to publikacja oryginalna podsumowująca pierwszy etap przeprowadzonego badania, w którym oceniano częstość występowania infekcji wysokoonkogennymi podtypami HPV, przy użyciu zestawów zawierających szczoteczki Evalyn Brush[®] zaprojektowane w celu samodzielnego pobierania próbki z pochwy przez kobietę. W badaniu podkreślono przewagę badań w kierunku obecności zakażenia HPV nad badaniami cytologicznymi w ginekologicznym skriningu onkologicznym z uwagi na ich wyższą czułość, a także potwierdzoną licznymi badaniami naukowymi skuteczność testów do samodzielnego pobierania, porównywalną z badaniami pobieranymi przez wykwalifikowany personel medyczny. Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza wyników wykazała obecność zakażenia wysokoonkogennymi typami HPV w badanej populacji u 28,9% biorących w analizie kobiet, co stanowi częstość wyższą od opisywanej w dostępnej literaturze dotyczącej ogólnej populacji Polek. Dodatkowo próbki poddano genotypowaniu, w celu określenia jakie podtypy HPV występowały w badanej grupie. Uwagę zwracały liczne zakażenia więcej niż dwoma podtypami HPV. Doktorantka zwróciła też uwagę na fakt, że przed znaczącą liczbą podtypów HPV wykrytych w badanej populacji można chronić się wykonując szczepienie szczepionką dziewięciowalentną. Przeanalizowała również odpowiedzi udzielone przez kobiety na pytania z ankiety, dotyczące czynników ryzyka wystąpienia zakażenia HPV i wystąpienia raka szyjki macicy, dokumentując, że istotnym statystycznie czynnikiem jest wywiad posiadania kilku partnerów seksualnych ($p=0,026$). W podsumowaniu podkreśliła konieczność prowadzenia regularnego skriningu w kierunku raków szyjki macicy i okolicy

anogenitalnej u kobiet przewlekle stosujących leczenie immunosupresyjne i możliwość zastosowania w tym celu testów do samodzielnego pobierania przez pacjentkę, a także edukacji i implementacji szczepień ochronnych przeciwko HPV. Jest to ważna obserwacja, która może mieć istotne implikacje praktyczne.

Trzecia publikacja (nr 3.) z cyklu to retrospektywne opracowanie, stanowiące kontynuację drugiej publikacji, opisujące przebieg sześcioletniego okresu obserwacji ginekologicznej pod kątem wystąpienia stanów przednowotworowych i raków szyjki macicy oraz okolicy anogenitalnej u kobiet poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, u których na wcześniejszym etapie badania stwierdzono zakażenie wysokoonkogennymi podtypami HPV. W tym celu Doktorantka szczegółowo przeanalizowała wyniki przeprowadzonych na przestrzeni sześciu lat badań cytologicznych szyjki macicy, badań kolposkopowych, a także w wybranych przypadkach badań histopatologicznych preparatów z biopsji szyjki macicy. Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza udokumentowała, że zmianę śródnabłonkową małego stopnia (LSIL) stwierdzono przynajmniej jednokrotnie u siedmiu z 22 kobiet biorących udział w tym etapie badania, natomiast dysplazję szyjki macicy małego stopnia (CIN 1) pięciokrotnie u trzech z 22 kobiet. Trzykrotnie przeprowadzono zabieg diagnostyczno-terapeutyczny pętlowej elektrokonizacji szyjki macicy. U żadnej pacjentki nie zdiagnozowano zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL), ani raka szyjki macicy. U dwóch kobiet stwierdzono obecność kłykcin kończystych. Podsumowując badania Doktorantka podkreśliła celowość prowadzenia wnikliwego skринingu ginekologicznego w grupie kobiet przewlekle leczonych immunosupresyjnie, które są szczególnie narażone na występowanie przewlekłych zakażeń HPV, umożliwiającego wykrycie ewentualnych zmian nowotworowych na wczesnym etapie, a co za tym idzie redukcję umieralności z powodu raka szyjki macicy w tej grupie. Doktorantka podkreśliła również możliwość zastosowania testów do samodzielnego pobierania wymazu przez pacjentki, które są obecnie uwzględnione w wytycznych World Health Organization dotyczących skринingu raka szyjki macicy.

W oparciu o przeprowadzone badania lek. Aleksandra Wielgoś wyciągnęła 6 istotnych wniosków, które są zgodne z uzyskanymi wynikami oraz odpowiadają założonym celom pracy:

1. Podwyższone w stosunku do populacyjnego występowanie zakażeń hrHPV u kobiet poddawanych przewlekłemu leczeniu immunosupresyjnemu wskazuje

na konieczność wykonywania częstszego, regularnego screeningu w kierunku raka szyjki macicy i raków okolicy anogenitalnej.

2. Kobiety otrzymujące przewlekłe leczenie immunosupresyjne są szczególnie podatne na występowanie mnogich, mieszanych zakażeń, obejmujących kilka genotypów hrHPV, o wyższym ryzyku przewlekłości i transformacji nowotworowej.
3. Z uwagi na znaczny odsetek zakażeń typami hrHPV objętymi spektrum działania szczepionki dziewięciowalentnej wydaje się wskazane jej zastosowanie u kobiet przewlekłe leczonych immunosupresyjnie lub tych, u których planowane jest rozpoczęcie takiego leczenia.
4. Podwyższone ryzyko zakażenia hrHPV wynikające z posiadania dwóch i większej liczby partnerów w życiu przemawia za potrzebą prowadzenia edukacji kobiet z leczeniem immunosupresyjnym odnośnie unikania przygodnych kontaktów seksualnych oraz stosowania barierowych środków antykoncepcyjnych.
5. Wnikliwa obserwacja ginekologiczna i wczesna implementacja procedur diagnostyczno - terapeutycznych u chorych z przewlekłym leczeniem immunosupresyjnym może zmniejszyć częstość występowania dysplazji dużego stopnia oraz raków szyjki macicy i okolicy anogenitalnej.
6. Samopobieranie wymazu do badania w kierunku HPV przez pacjentki stanowi przydatną alternatywę do osobistych badań ginekologicznych, zwłaszcza w szczególnych sytuacjach, takich jak okoliczności pandemii czy odległe miejsce zamieszkania pacjentki.

Każdy z wniosków jest przydatny klinicznie, zarówno w procesie diagnostycznym jak i terapeutycznym. Wskazują one jak istotnym i złożonym problemem są zakażenia HPV w populacji kobiet immunoniekompentnych oraz jak ważne jest prowadzenie w tej grupie edukacji seksualnej, profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko HPV oraz wnikliwego skriningu onkologicznego obejmującego badanie w kierunku hrHPV, możliwego do wykonania także w formie samopobrania wymazu przez pacjentkę.


Podsumowując, rozprawę doktorską lekarz medycyny Aleksandry Wielgoś oceniam wzorowo z uwagi na ważność podjętego tematu badań oraz duże znaczenie praktyczne uzyskanych wyników. Wszystkie trzy publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są spójne tematycznie, właściwie udokumentowane i zilustrowane. Na uwagę zasługuje opublikowanie wyników badań własnych Autorki oraz pracy pogładowej w wiodących,

wysokopunktowanych czasopismach naukowych, co dodatkowo podkreśla nowatorstwo, znaczenie oraz wymierny aspekt praktyczny uzyskanych wyników. Doktorantka wykazała się głęboką znajomością problematyki stanowiącej przedmiot rozprawy, zebrała wartościowy materiał kliniczny, zrealizowała założone cele badawcze, poprawnie dobrała i zastosowała metody badawcze i analizy statystyczne, poczyniła wiele istotnych obserwacji, umiejętnie zinterpretowała uzyskane wyniki oraz logicznie sformułowała wnioski wynikające z przeprowadzonych badań. Piśmiennictwo we wszystkich publikacjach jest dobrze wyselekcjonowane i właściwie dobrane do własnego materiału, co świadczy o dobrej znajomości tematu i umiejętności posługiwania się literaturą naukową. Całość pracy udowadnia, że Doktorantka posiada odpowiednie umiejętności potrzebne do rozwiązywania problemów naukowych i jest bardzo dobrze przygotowana do prowadzenia samodzielnie dalszych prac badawczych.

Na podstawie powyżej przedstawionych danych, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz medycyny Aleksandry Anny Wielgoś pt. *„Ryzyko rozwoju nowotworów okolicy ano-genitalnej i szyjki macicy w przebiegu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) u pacjentek leczonych immunosupresyjnie”* spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Mam więc zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarz medycyny Aleksandry Wielgoś do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na wysoką wartość merytoryczną rozprawy, rzetelność przeprowadzonych analiz, wartość poznawczą oraz fakt opublikowania wyników badań w wiodących czasopismach naukowych, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Anny Wielgoś.

prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak

K I E R O W N I K
Kliniki Dermatologii i Wenerologii

prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak