



UNIwersytet Medyczny w Lublinie
KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII I EMBRIOLOGII
Z PRACOWNIĄ CYTOLOGII DOŚWIADCZALNEJ
UL. RADZIWIŁŁOWSKA 11
20-080 LUBLIN

Lublin, dnia 13.03.2019 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Anny Suwalskiej
pt. „Ocena ryzyka rozwoju raka okolicy anogenitalnej u pacjentów
zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego po przeszczepieniu narządów,,
Wykonanej w: Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej
Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Pod opieką promotora - Prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska dotyczy bardzo istotnego zagadnienia jakim jest rak okolicy anogenitalnej u pacjentów zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Typy wysokoonkogenne HPV powodują śród nabłonkowe zmiany o typie neoplazji i przyczyniają się do rozwoju raka okolicy anogenitalnej. Z uwagi na fakt, iż rozwój nowotworów u pacjentów po transplantacji narządów jest jedną z głównych przyczyn pogarszających odległe wyniki leczenia, zasadne jest podjęcie badań nad oceną ryzyka rozwoju raka powyższej okolicy szczególnie u tej grupy pacjentów.

Pracę doktorską przygotowano zgodnie z charakterystycznym dla rozpraw doktorskich układem redakcyjnym. Tekst podzielono na wstęp, wyraźnie sprecyzowane cele pracy, część metodyczną, prezentację wyników z omówieniem i dyskusją. Praca liczy łącznie 84 numerowanych stron, 26 tabel, 5 wykresów, 2 ryciny oraz 127 starannie dobranych pozycji literaturowych (w układzie kolejności cytowania). Na początku pracy zamieszczono spis treści, rycin, wykresów, skrótów oraz streszczenie w języku polskim i języku angielskim. Streszczenie rozprawy doktorskiej w sposób wyczerpujący przekazuje cele, metodykę, wyniki oraz wnioski.



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII I EMBRIOLOGII
Z PRACOWNIĄ CYTOLOGII DOŚWIADCZALNEJ
UL. RADZIWIŁŁOWSKA 11
20-080 LUBLIN

Rozdział zatytułowany „Wstęp” bardzo dokładnie wprowadza czytelnika w tematykę dysertacji. W powyższym dziale precyzyjnie scharakteryzowano wirus brodawczaka ludzkiego, jego typy, genom oraz funkcje białek wirusowych. Główne etapy rozwoju raka szyjki macicy zostały bardzo jednoznacznie przedstawione w postaci graficznej. Następnie dokładnie opisano epidemiologię zakażeń wirusem HPV. Kolejne podrozdziały zostały poświęcone czynnikom ryzyka rozwoju opisywanego nowotworu oraz metodom jego diagnostyki. Wstęp rozprawy doktorskiej został zakończony szczegółowym opisem procesu nowotworzenia u pacjentów po transplantacji narządów i tkanek. Autorka dysertacji zwraca uwagę na niezmiernie ważny fakt dostosowywania procedur transplantacyjnych w celu ograniczenia procesów nowotworzenia w odległym czasie po transplantacji. Wpływ leków immunosupresyjnych na ryzyko wystąpienia raka został szczegółowo omówiony i zaprezentowany w postaci tabeli. W formie tabeli zaprezentowano również wyniki badań metaanalizy dla rozwoju raków związanych z zakażeniami wirusowymi u biorców narządów.

Cele rozprawy doktorskiej sprecyzowano bardzo jednoznacznie i rzeczowo, dotyczyły one: (1) Oceny zapadalności na stany przednowotworowe i raka okolicy anogenitalnej w grupie pacjentów zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego po przeszczepieniu narządów, (2) Analizy czynników ryzyka rozwoju raka w populacji chorych po przeszczepieniu narządów i zakażonych wirusem HPV. (3) Oceny występowania genotypów HPV niskiego i wysokiego ryzyka nowotworzenia w populacji pacjentów po transplantacji. (4) Analizy ryzyka karcinogenezy w zależności od lokalizacji zmian, typu wirusa HPV oraz prowadzonej terapii immunosupresyjnej oraz (5) Oceny bezpośrednich i odległych wyników leczenia chirurgicznego zmian HPV-zależnych w stosunku do ryzyka rozwoju raka.

W tym celu badaniom poddano 103 pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu zmian klinicznych skóry oraz błon śluzowych okolicy anogenitalnej w przebiegu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego. Pacjenci Ci w latach 2003-2012 znajdowali się pod opieką poradni chirurgicznej Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Obowiązujące procedury formalno-prawne zostały zachowane.



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII I EMBRIOLOGII
Z PRACOWNIĄ CYTOLOGII DOŚWIADCZALNEJ
UL. RADZIWIŁŁOWSKA 11
20-080 LUBLIN

Zgoda Komisji Bioetycznej została przedstawiona na stronie 84. Szczegółowo przedstawiono kryteria zarówno włączające jak i wykluczające pacjentów z badania. U wszystkich chorych pobrano wymazy oraz biopsje diagnostyczne z ognisk podejrzanych o rozwój nowotworu. Uzyskane wycinki i wymazy poddawano ocenie cytologicznej, histopatologicznej, a także wykonywano test jakościowy genotypowania HPV (*real time PCR*). Szczegółowa charakterystyka badanej grupy została przedstawiona w formie licznych tabeli i wykresów. Na dokumentację fotograficzną dotyczącą kliniki zmian skórnych składają się przykładowe dwa zdjęcia umieszczone na stronie 30. Narzędzia statystyczne zostały wybrane zasadnie w stosunku do osiągnięcia zamierzonych celów badawczych. W wyniku przeprowadzonych badań oraz analizy statystycznej wyników, Autorka sformułowała wnioski będące jednoznaczną odpowiedzią na ustalone wstępnie cele pracy. Wnioski te, są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań oraz ich analizy. Wskazują one, między innymi, że (1) Rak płaskonabłonkowy okolicy anogenitalnej u biorców alloprzeszczepu narządowego z przewlekłą immunosupresją występuje istotnie częściej niż w populacji pacjentów zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego i niepoddanych transplantacji narządowej w perspektywie pierwszych lat od zakażenia. (2) Schemat immunosupresji istotnie przyspiesza rozwój raka u biorców po przeszczepieniu narządów z aktywnym zakażeniem wirusem HPV w porównaniu z populacją pacjentów zakażonych wirusem HPV i nieprzyjmujących takiego leczenia. (3) W populacji pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu dominującymi typami wirusa HPV są typy onkogenne wysokiego ryzyka 16, 18, 33. (4) W populacji pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu obserwuje się istotnie częściej towarzyszącą infekcję HSV, HBV i HCV oraz wznowę po leczeniu chirurgicznym. (5) W populacji pacjentów, u których doszło do rozwoju raka, zaobserwowano istotnie częściej współwystępowanie zakażenia HSV, HBV i HCV. (6) Najczęstszą lokalizację zmian wywołanych zakażeniem wirusem HPV u biorców przeszczepów obserwuje się na szyjce macicy, sromie i odbycie. Leczenie chirurgiczne jest skuteczną metodą leczenia zmian wywołanych zakażeniem wirusem HPV w połączeniu ze zmianą schematu immunosupresji u biorców alloprzeszczepów. (7) Leczenie chirurgiczne zapewniło wysoki poziom wyleczalności w badanej populacji pacjentów.



UNIWERSYTET MEDYCZYNY W LUBLINIE
KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII I EMBRIOLOGII
Z PRACOWNIĄ CYTOLOGII DOŚWIADCZALNEJ
UL. RADZIWIŁŁOWSKA 11
20-080 LUBLIN

Wobec powyższego należy zaznaczyć, iż obserwacje poczynione przez Autorkę dysertacji i przedstawione przez Nią wnioski mają istotne implikacje kliniczne. Doktorantka konsekwentnie, starannie oraz wnikliwie realizowała cele pracy, wykazując się dużą wiedzą teoretyczną i praktyczną w przedstawionej dyscyplinie naukowej jednocześnie posiadając dużą umiejętność prowadzenia badań naukowych. Dodatkowo stwierdzam, iż proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami pracy są właściwe, a opracowanie redakcyjne bardzo dobre.

Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska prezentuje wysoki poziom merytoryczny. Autorka przedstawiła materiał kliniczny, w którym wykorzystwała dane i wyniki własnych obliczeń statystycznych, wnikliwie przeanalizowany w oparciu o dostępną wiedzę literaturową.

Stwierdzam, iż przedstawiona rozprawa doktorska zatytułowana „Ocena ryzyka rozwoju raka okolicy anogenitalnej u pacjentów zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego po przeszczepieniu narządów,„ autorstwa Pani lekarz Anny Suwalskiej 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. 2016 poz. 882 późn. zm.) i wnoszę do Wielce Szanownych Członków Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz ze względu na bardzo istotne wnioski kliniczne wynikające z tej pracy o jej wyróżnienie.

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii
z Pracownią Cytoologii Doświadczalnej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-080 Lublin, ul. Radziwiłłowska 11
tel. (081) 528-64-01

-2-

Dr hab. n. med. Katarzyna Borowska, prof. nadzw. UM w Lublinie
specjalista dermatolog-wenerolog