

Kielce 02. 04. 2019 r.



Dr hab. n. med. Prof. UJK Wojciech Rokita
Kierownik Kliniki
Położnictwa i Ginekologii

Wojewódzki Szpital Zespolony
Ul. Grunwaldzka 45, 25-726 Kielce
Tel. kom 601 480 918
Tel. 41 36 71 263 fax 41 345 10 09
email: rokita@kielce.com.pl

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Anny Suwalskiej

nt „*Ocena ryzyka rozwoju raka okolicy anogenitalnej u pacjentów zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego po przeszczepieniu narządów*”

W ciągu ostatnich lat dokonał się znaczący postęp w dziedzinie transplantologii, który przyczynił się do znacznego wydłużenia czasu przeżycia chorych po przeszczepieniu narządów. Stało się to możliwe między innymi dzięki wdrożeniu zaawansowanych metod immunosupresji. Wiadomo jednak, że przewlekła terapia immunosupresyjna zwiększa nie tylko ryzyko infekcji, chorób sercowo-naczyniowych, ale również częstość występowania nowotworów, które są główną przyczyną zgonów osób z prawidłowo funkcjonującym przeszczepem. Najczęściej występującymi nowotworami u pacjentów po przeszczepieniu narządów są nowotwory związane z potencjalnie onkogennymi wirusami, w tym z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Dotychczas nie opracowano zasad profilaktyki onkologicznej dla tej grupy pacjentów. Do stworzenia modelu badań przesiewowych dla tej specyficznej populacji pacjentów niezbędna jest gruntowna wiedza na temat epidemiologii zakażeń wirusem HPV, stanów przedrakowych oraz nowotworów. Bardzo ważna jest również identyfikacja czynników ryzyka rozwoju raka w grupie pacjentów po przeszczepieniu narządów u których stwierdza się infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego. Z tego powodu wybrany przez doktorantkę temat rozprawy doktorskiej uważam za bardzo nowatorski, aktualny i trafny.

Dysertacja lek. Anny Suwalskiej liczy wraz z piśmiennictwem 83 strony tekstu, zawiera 26 tabel, 5 wykresów oraz 2 ryciny i ma typowy układ dla tego typu prac. Składa się z 6 głównych rozdziałów, spisu rycin i wykresów, wykazu stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz

KRM

z wykazu piśmiennictwa. Na końcu pracy dołączono opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym numer KB/115/2008. Rozprawa została zredagowana w sposób tradycyjny, napisana jest zrozumiałym językiem praktycznie bez błędów gramatycznych i interpunkcyjnych. Wywód naukowy jest bardzo czytelny za sprawą starannej i przejrzystej ikonografii.

Wstęp

W początkowej części rozdziału autorka zawarła informacje dotyczące historii odkryć wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), jego charakterystyki ogólnej i funkcji białek wirusowych oraz historii naturalnej zakażeń HPV na podstawie raka szyjki macicy. W dalszej części wstępu kandydatka przedstawiła epidemiologię zakażeń HPV rozwijających się na ich podłożu stanów przedrakowych i nowotworów oraz dokładnie opisała metody diagnostyczne wykorzystywane do rozpoznawania tej infekcji i zmian HPV zależnych. W końcowej części wstępu lek. Anna Suwalska w syntetyczny sposób przybliżyła problem nowotworzenia u chorych po przeszczepieniu narządów. Należy podkreślić, że cały ten rozdział został napisany bardzo dobrze i stanowi doskonałe wprowadzenie do dalszej części rozprawy pozwalając na jej zrozumienie. Wątpliwości budzą jednak użyte w tej części pracy następujące określenia:

1. „śródnabłonkowa neoplazja o umiarkowanym nasileniu” (strona 15 wiersz 4) – zgodnie z klasyfikacją International Society of Gynecological Pathologists (ISGYP) z 1980 roku przymiotnik umiarkowany powinien zastać zastąpiony określeniem średniego stopnia
2. „zakażenie HPV jest koniecznym czynnikiem wystąpienia raka szyjki macicy „ (strona 21 wiersz 22) – prawdą jest że infekcja HPV jest głównym, ale nie jest jedynym czynnikiem koniecznym do rozwoju nowotworów szyjki macicy i należy to w pracy uwzględnić
3. „Twórcą cytodiagnostyki złączeniowej był George Papanicolaou” (strona 22 wiersz 20) – nie do końca jest to prawdą, ponieważ

Handwritten signature

pierwszym na świecie badaczem, który już w roku 1926 (2 lata przed G.N. Papanicolaou) opublikował pracę na temat roli rozmazów cytologicznych w rozpoznawaniu raka szyjki macicy był Aurel Babes profesor położnictwa i ginekologii na Uniwersytecie w Bukareszcie, co należy w tekście pracy uzupełnić

Cel pracy

Cel pracy został sformułowany prawidłowo oraz jednoznacznie i składa się z dwóch celów głównych oraz trzech celów szczegółowych, które nie budzą zastrzeżeń.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto grupę 103 pacjentów w wieku 38,3 lat (± 12 lat), którzy w latach 2003-2012 znajdowali się pod opieką poradni chirurgicznej Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i byli leczeni chirurgicznie z powodu obecności zmian na skórze oraz błonach śluzowych okolicy anogenitalnej w przebiegu zakażenia wirusem HPV. Do badań włączono pacjentów poddanych wcześniej transplantacji narządów oraz chorych u których nie wykonano przeszczepienia. Dobór grupy badanej, kryteria włączenia do badań oraz zastosowane metody badawcze nie budzą żadnych zastrzeżeń. W dalszej części tego rozdziału kandydatka scharakteryzowała grupę badanych pacjentów przedstawiając część informacji w formie tabelarycznej. Tabele numer 4 i 5 ze względu na zawarte w nich informacje powinny jednak zostać przeniesione do rozdziału wyniki.

W tej części rozprawy zastrzeżenia recenzenta budzi również:

1. przedstawienie w tabeli 6 uśrednionej liczby partnerów seksualnych - bardziej czytelne byłoby podanie liczb całkowitych w postaci przedziałów
2. w tabelach 10 i 11 powinna być również podana płeć pacjentów - spowoduje to, że tabele te będą bardziej czytelne

Am

Recenzent ma także uwagi do opisu zastosowanych metod statystycznych:

1. doktorantka przedstawiła w sposób prawidłowy opis metody, ale nie uwzględniła testu dla danych jakościowych
2. brak jest również informacji o tym, że dane jakościowe przedstawiono za pomocą odsetka i za pomocą jakiej metody porównano ich występowanie
3. ze względu na to, że zastosowana skala nie była skalą porządkową należało użyć innej korelacji niż korelacja Spearmana

Wyniki

Rozdział wyniki został przedstawiony w sposób przejrzysty i zrozumiały w oparciu o spójny tekst liczący 13 stron, uzupełniony 13 czytelnymi tabelami i 3 przejrzystymi wykresami. Kandydatka odnosi się w nim do dynamiki zapadalności na raka w całej populacji objętych badaniami pacjentów oraz wśród grupy chorych po transplantacji. Doktorantka przeanalizowała kolejno czynniki ryzyka występowania nowotworów w badanej populacji uwzględniając odstępy czasu, przeprowadzone leczenie chirurgiczne oraz zastosowaną terapię immunosupresyjną i skorelowała je ze sobą, co pozwoliło na wyciągnięcie wniosków końcowych. Recenzent ma jednak uwagi dotyczące przedstawienia wyników badań i ich interpretacji:

1. w tabelach 13 i 19 błędnie użyto znaków „>” i „<” – należy to zmienić
2. w tabelach 17, 18 i 19 porównywane są parametry jakościowe (wielogniskowość – tak/nie, jednoogniskowość – tak/nie) – powinny być one porównywane za pomocą odpowiednich do tego testów (np. test χ^2 Pearsona)
3. do analizy czynników ryzyka wystąpienia raka zastosowano korelację r Pearsona, która może być zastosowana tylko dla zmiennych mierzalnych, co najmniej na skali przedziałowej. W pracy tymczasem brane są pod uwagę zmienne nominalne:

Mini

lokalizacja zmian na szyjce macicy i obecność raka oraz wznowa po leczeniu i obecność raka. Korelacja ta dla zmiennych nominalnych nie ma zastosowania

4. dane zawarte w tabelach 20, 21, 22 i 23 powinny być przedstawione jakościowo w tabelach wielodzielnych
5. do analizy predykcyjnej zastosowano regresję liniową, jednak ze względu na to, że wszystkie dane są danymi nominalnymi powinna zostać zastosowana regresja logistyczna, dzięki której na podstawie parametrów ilościowych lub jakościowych możliwe jest określenie prawdopodobieństwa wystąpienia danej cechy, w tym przypadku raka

Omówienie wyników i dyskusja

Recenzent jest zadowolony z przedstawionej dyskusji, która w sposób wyczerpujący konfrontuje uzyskane wyniki z danymi dostępnymi w literaturze. Dyskusja stanowi nie tylko podsumowanie uzyskanych rezultatów lecz jest pełną naukowych przypuszczeń próbą skonfrontowania wyników własnych z obserwacjami dostępnymi w aktualnym piśmiennictwie. Ta część dysertacji jest jednak bardzo obszerna i zdaniem recenzenta tekst ze stron 57-64, ze względu na zawarte w nim informacje, powinien zostać przeniesiony do rozdziału „wstęp”

Wnioski

Pracę wieńczy 8 wniosków, które w większości wynikają z przeprowadzonych badań i założonych celów pracy. Z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej najważniejsze są wnioski 1 i 2 ponieważ mogą one zostać wykorzystane do opracowania skutecznych schematów monitorowania pacjentów po przeszczepach zagrożonych występowaniem stanów przedrakowych i raka okolicy onogenitalnej. Należy natomiast pominąć wniosek numer 8, ponieważ nie wynika on bezpośrednio z przeprowadzonych badań i założonych celów pracy.

Am

Piśmiennictwo

W rozprawie doktorantka wykorzystwała 127 pozycji piśmiennictwa odnoszących się do omawianych zagadnień. Warto przy tym zwrócić uwagę, że udało się jej zacytować cenne pozycje z piśmiennictwa polskiego, co niestety nie jest często spotykane w tego typu opracowaniach. Dziwi natomiast recenzenta fakt, że kandydatka nie zacytowała żadnej pozycji piśmiennictwa z lat 2017-2018, co dodatkowo podniosłoby wartość merytoryczną bardzo wysoko ocenionej dysertacji.

Wnioski końcowe

Poczynione z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne w żadnym jednak stopniu nie obniżają walorów naukowych, poznawczych i praktycznych pracy, a mają jedynie posłużyć jej udoskonaleniu przed ostatecznym wydaniem, bądź opublikowaniem jej w formie artykułu w wysokoimpaktowanym czasopiśmie, co mam nadzieję wkrótce nastąpi.

Dysertację oceniam bardzo wysoko i uważam ją za oryginalne, bardzo nowatorskie oraz wyjątkowo wartościowe osiągnięcie naukowe. Jest to pierwsza w Polsce, a zarazem jedna z nielicznych prac opublikowanych w literaturze, w której w tak kompleksowy sposób opracowano zagadnienie zagrożeń onkologicznych w grupie pacjentów po przeszczepieniu narządów z towarzyszącym zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Anny Suwalskiej nt" „Ocena ryzyka rozwoju raka okolicy anogenitalnej u pacjentów zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego po przeszczepieniu narządów” w pełni odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych określonym w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 nr 65 poz. 595 ze zm.).

Handwritten mark

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Anny Suwalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wartość naukową i przydatność praktyczną dysertacji wnioskuję o jej wyróżnienie.

Dr hab. n. med. P.F. Ł. K. Wojciech Rókit
specjalista chorób wewnętrznych i kardiologii
specjalista psychiatrii
3733050