



POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU

KATEDRA I ZAKŁAD PIELĘGNIARSTWA POŁOŻNICZO-GINEKOLOGICZNE
71-210 Szczecin, ul. Żołnierska 48, tel. 91 48 00 983, e-mail: sppol@sci.pam.szczecin.pl
Kierownik: prof. dr hab.med. Witold Malinowski; tel. 600-850-073, e-mail: witold05@o

Szczecin dnia 02 listopada 2016 roku.

Prof. dr hab. n. med. Witold Malinowski
Kierownik Katedry i Zakładu Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Detki

pt. „Weryfikacja nieprawidłowych wyników cytologicznych ASC-US”.

George Nicolas Papanicolaou urodzony w 1883 roku w Grecji w portowym mieście Kymi na wyspie Eubea, uznawany obecnie za ojca cytologii ginekologicznej, opublikował w 1928 roku pierwsze wyniki swoich badań nad składem komórkowym treści pochwowej u kobiet. Zwrócił uwagę na dwa elementy: pozostające w korelacji z cyklem miesięczkowym zmiany w liczbie, układzie, budowie i barwności złuszczonych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego pochwy i szyjki macicy oraz obecność u kobiet ze zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy nietypowych komórek nabłonkowych. Były to badania pionierskie, tworzące podwaliny współczesnej diagnostyki cytoonkologicznej. Doniesienie to nie wzbudziło jednak większego zainteresowania środowiska medycznego. Zauważona i doceniona została dopiero książka napisana we współpracy z doktorem Herbertem Trautem ginekologiem patologiem pochodzenia norweskiego pt. „*Diagnozowanie raka macicy przez rozmaz z pochwy*”, a opublikowana wiosną 1943 roku. Od tego czasu ocena rozmazu cytologicznego szyjki macicy stała się standardowym elementem badania ginekologicznego, stanowiącym metodę skryningową dla wykrywania jednego z najczęstszych nowotworów narządów płciowych u kobiet. Pozwala ona bowiem na wykrycie nieprawidłowych zmian komórkowych w obrębie szyjki macicy jeszcze we wczesnym stadium, zanim przekształcą się w komórki nowotworowe. Nic zatem dziwnego, że w 1962 roku podczas

jego pogrzebu w mowie pożegnalnej podkreślono, że był „człowiekiem, który uratował życie milionom kobiet na całym świecie”.

Pierwszy program badań przesiewowych oparty na skryningu cytologicznym, objął ponad 95 000 kobiet i został przeprowadzony w drugiej połowie lat 40 XX wieku w stanie Tennessee w USA, a jedną z pierwszych kobiet której dzięki tym badaniom uratowano życie, była pochodząca z Łodzi Anna Berenson.

Rak szyjki macicy pozostaje nadal problemem ogólnoświatowym. W 2008 roku odnotowano na całym świecie ponad 530 000 nowych zachorowań, a 275 000 kobiet zmarło. W Polsce na nowotwór ten zapada rocznie około 3200 kobiet, z czego ponad połowa (1800 osób) umiera (dane z 2009 r z KRS) pomimo, że rak szyjki macicy jest jednym z niewielu nowotworów, którego wystąpieniu można zapobiec. Jest to możliwe dzięki zarówno profilaktyce pierwotnej (zastosowanie szczepionek zapobiegających zakażeniu HPV), wtórnej (cytologiczne badania przesiewowe), jak i trzeciorzędowej, czyli prawidłowej diagnostyce i leczeniu, w tym testom wykrywającym obecność wirusa HPV.

Na przestrzeni lat ocena rozmazu cytologicznego według pięciostopniowej skali Papanicolaou okazała się niewystarczająca. Nie dawała ona bowiem możliwości bezpośredniego przełożenia uzyskanego wyniku na rozpoznanie histopatologiczne. Dlatego też w 1988 roku (z modyfikacjami z lat 1992 i 2001), Amerykański Narodowy Instytut Walki z Nowotworami (National Cancer Institute) w Bethesda zaproponował nową klasyfikację, znaną powszechnie jako systemem Bethesda.

Obecnie, w większości rozmazów, doświadczony cytotechnik lub patolog może z dużym stopniem pewności odróżnić komórki prawidłowe od nowotworowych i zaklasyfikować rozmaz jako LSIL lub HSIL. Jednak w pewnym odsetku przypadków pojawiają się wątpliwości co do ostatecznego rozpoznania. Zgodnie z Systemem Bethesda takie rozmazy kwalifikuje się jako ASCUS, czyli atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu. Z obserwacji kobiet z rozpoznaniem ASCUS wynika, że w 50% do 60% przypadków nie stwierdza się u nich żadnych zmian patologicznych, zaś w 20% CIN2 lub CIN3. Wynika z tego, że kobiety z rozpoznaniem ASCUS wymagają dalszej pogłębionej obserwacji i diagnozowania. Pomimo, że w profilaktyce raka szyjki macicy algorytm postępowania w przypadku uzyskania nieprawidłowych wyników badania cytologicznego jest opracowany, to nadal wywołuje liczne kontrowersje. Dotyczą one zarówno wypracowania systemu weryfikującego nieprawidłowe wyniki jak i ułomności stosowanych metod. Dlatego też warta rozważenia wydaje się być koncepcja wprowadzenia w tym algorytmie pewnych zmian postępowania w przypadku stwierdzenia nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego typu ASCUS.

W Polsce rzadko przedstawiane są rozprawy doktorskie na temat strategii postępowania w przypadkach stwierdzenia w rozmazach pobranych z szyjki macicy nieprawidłowych wyników badania cytologicznego. Jeszcze rzadziej podejmowane są badania nad metodami, które umożliwiłyby zwiększenie skuteczności dalszej diagnostyki w przypadkach obecności atypowych komórek nabłonkowych o nieokreślonym znaczeniu

kompleksowego, zobiektywizowanego opracowania tego tematu, a badania takie wydają się być niezwykle potrzebne. Dlatego dobrze się stało, że Doktorantka postanowiła zająć się kompleksowo tym zagadnieniem, którego praktyczne znaczenie jest nie do przecenienia. Uzyskane wyniki mogą bowiem przyczynić się do poszerzenia naszej wiedzy na temat optymalnych metod postępowania w procesie weryfikacji nieprawidłowych wyników rozmazów cytologicznych ASC-US. Jest to o tyle istotne, że pośród nieprawidłowych wyników badania cytologicznego rozpoznanie to jest stawiane najczęściej.

Przedstawiona mi do oceny praca ma właściwą konstrukcję i zwiera 127 stron wydruku komputerowego. Podzielona jest na 13 rozdziałów: wstęp, przegląd piśmiennictwa, założenie i cel pracy, materiał i metodyka, wyniki badań, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, wykaz piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykazy rycin, tabel i fotografii. Całość jest dobrze zredagowana i napisana poprawnym językiem.

We wstępie Autorka obszernie przedstawia przegląd piśmiennictwa i wyjaśnia w sposób zrozumiały problemy związane z epidemiologią, etiologią, klasyfikacją i diagnostyką raka szyjki macicy. W sposób przystępny omawia również rolę cytologii, kolposkopii oraz diagnostyki wirusologicznej wybranych typów wirusa brodawczaka ludzkiego.

W rozdziale „Założenie i cel pracy” Doktorantka przedstawia ścisłą motywację podjęcia badań oraz precyzyjnie wyjaśnia cel badania, którym jest wypracowanie systemu weryfikującego nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych z rozpoznaniem ASC-US oraz jaką rolę w stawianiu tego rozpoznania odgrywają takie czynniki jak wiek badanych kobiet i stan biocenozy pochwy.

W rozdziale „Materiał i metody” lek. med. Katarzyna Detka niezwykle przejrzysto przedstawia charakterystykę badanej populacji oraz kryteria wyłączenia i włączenia pacjentek do poszczególnych grup badanych.

Grupę badaną stanowiło 641 kobiet w wieku od 21 do 68 roku życia, które w okresie od 2007 do 2011 roku były kierowane z Poradni Rejonowych K do Poradni Ginekologicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach celem dokonania weryfikacji nieprawidłowych wyników badań cytologicznych o typie ASC-US w rozmazach pobranych z szyjki macicy. Z badań wyłączono kobiety z wynikami cytologicznymi ASC-H (ang. atypical squamous cells-cannot exclude HSIL), LSIL (ang. low-grade squamous intraepithelial lesion) i HSIL (ang. high-grade squamous intraepithelial lesion). Szczegółowej analizie poddano ocenę biocenozy pochwy, badanie kolposkopowe oraz wirusologiczne w kierunku HPV.

Wyniki badań zostały przedstawione bardzo precyzyjnie i przejrzysto w 13 tabelach, a ponadto ilustrowane 16 rycinami i 9 fotografiami. Zamieszczenie uzupełniających opisów pod tabelami sprzyja temu, że są one niezwykle czytelne i zrozumiałe. Zastosowane metody statystyczne zostały dobrane odpowiednio do prowadzonych obliczeń.

Uzyskane wyniki badań jednoznacznie wskazują na to, że w ok. 8% ogółu przypadków rozpoznanie cytologiczne ASC-US wiąże się z obecnością w szyjce macicy śródnabłonkowej neoplazji. Największe jednak prawdopodobieństwo jej rozwoju występuje wówczas gdy rozpoznaniu ASC-US towarzyszy zakażenie HPV. Według Autorki, w celu poprawy diagnostyki

powinny być wykonywane jednocześnie.

W rozdziale „Dyskusja” lek. med. Katarzyna Detka wyczerpująco i krytycznie omówiła własne wyniki i porównała je z badaniami innych autorów. Nie unika trudnych tematów, nawet wówczas gdy Jej wyniki są rozbieżne z tymi z literatury. Potwierdza tym samym swoją zdolność do obiektywnej oceny uzyskanych wyników oraz umiejętności logicznego przeprowadzenia wyводу naukowego.

Doktorantka wyprowadza 5 wniosków. Wnioski formułowane są zwięźle, trafnie podsumowują uzyskane wyniki i w pełni odpowiadają na postawione cele przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej. Podkreślić należy, że nie są one powtórzeniem wyników w punktach, lecz dobrze przemyślanym ich uogólnieniem.

Piśmiennictwo obejmuje aż 254 pozycje, w większości z ostatnich 10 lat. Autorka wyraźnie docenia dorobek badaczy polskich, o czym świadczą 72 cytowane pozycje.

Streszczenie pracy zredagowane jest prawidłowo i zawiera wszystkie najważniejsze elementy rozprawy.

Reasumując, rozprawa stanowi samodzielne opracowanie tematu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Autorka wykazuje bardzo dobrą znajomość problematyki raka szyjki macicy i jej diagnostyki. W mojej ocenie jest dojrzałym lekarzem, rozważnie oceniającym efekty swojej pracy. Można zatem stwierdzić, że lek. med. Katarzyna Detka w pełni wywiązała się z podjętego, niezwykle trudnego zadania, a jej rozprawa doktorska w sposób istotny wzbogaca polskie piśmiennictwo w zakresie weryfikacji nieprawidłowych wyników cytologicznych ASC-US.

Przedstawiona mi do oceny praca lek. med. Katarzyny Detki spełnia wszelkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny posiadając jednocześnie dużą wartość poznawczą i praktyczną. Rozprawę oceniam bardzo wysoko i gratuluję promotorowi Panu prof. Andrzejowi Malarewiczowi i Doktorantce podjęcia i opracowania niezwykle ważnego dla praktyki zagadnienia, które ciągle stanowi poważny problem we współczesnej ginekologii onkologicznej.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarza medycyny Katarzyny Detki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się również z prośbą o uznanie pracy za wyróżniającą.

Szczecin dnia 02 listopada 2016 roku

Prof. dr hab.n.med. Witold Malinowski



Wydział Nauk o Zdrowiu PUM w Szczecinie