

Oponentský posudek doktorské disertační práce
MUDr. et MUDr. Venduly Novákové

Klinické aspekty onemocnění dlaždícobuněčným karcinomem dutiny ústní a rtu

Autorka se v disertační práci zaměřila na klinické aspekty nádorových malignit ústní dutiny. Jejím hlavním cílem bylo vypracování retrospektivní studie, poskytující souhrn informací o spektru pacientů, vyšetřovaných a léčených pro karcinomy rtů a ústní dutiny na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové v letech 1988-2008. Vedle rozboru demografických aspektů dané problematiky, popisu klinických a histopatologických charakteristik orálních karcinomů a hodnocení rizikových faktorů onemocnění byla důležitým cílem práce také analýza vlivu rizikových faktorů na prognózu maligního onemocnění a porovnání vlastních údajů s dostupnými údaji dalších, tuzemských i zahraničních autorů.

Disertační práce má obvyklé členění. 97 stran textu a 5 stran příloh je doplněno 29 grafy. Seznam literárních pramenů obsahuje úctyhodné množství 242 publikací převážně z anglické jazykové oblasti. Poněkud netradičně nejsou jednotlivé literární zdroje označeny čísly; v textu jsou odkazy na použitou literaturu vyjádřeny jmény autorů, která jsou uvedena v hranatých závorkách. Je psána dobrou češtinou – některé drobné, ojediněle se vyskytující překlepy nejsou na závadu kvality nebo srozumitelnosti textu.

V první, obsáhlejší části disertace autorka podrobně prezentuje současné poznatky z oblasti epidemiologie, diagnostiky a terapie zhoubných nádorů rtů a ústní dutiny. V etiologii správně zdůrazňuje význam kouření a konzumace alkoholu a vzájemnou potenciaci těchto dvou rizikových faktorů kancerogeneze.

Zvýšenou incidenci orálních karcinomů v souvislosti s kouřením autorka vysvětluje chemickým drážděním zplodinami, uvolňujícími se při konzumaci (aromatické uhlovodíky, n-nitrosaminy nebo aromatické aminy, akrylamid, akrylonitril). Zdá se ale, že mechanismus kancerogenního účinku u kuřáků může být poněkud složitější (částečná blokáda rezorbce vit C ze zažívacího traktu, snížení hladiny beta-karotenu v plazmě a zvýšení hladiny nitritů a volných kyslíkových radikálů). Také na pokles rizika orální kancerogeneze u bývalých kuřáků není zcela jednotný názor: podle některých pramenů klesá toto riziko u „napravených“ kuřáků až po 5 letech a teprve za 15 let je stejné jako osob, které nikdy nekouřily, což nekoresponduje s názory, které prezentuje autorka. V souvislosti s tumory vyvolanými infekcí HPV autorka velmi správně upozorňuje na odlišné biologické chování těchto nádorů, lepší odpověď na radio- a chemoterapii a tím i nadějnější prognózu.

K pasážím, věnovaným diagnostice a stagingu mám jen drobné poznámky. Domnívám se, že hodnocení přínosu PET CT pro diagnostiku zhoubných nádorů až příliš kritické. Přes všechny oprávněné výhrady může být tato metoda přínosná např. pro diagnostické potvrzení nádorových recidiv v oblasti pooperačních jizev – samozřejmě s delším časovým odstupem od operace.

Poznatkům, týkajícím se léčby orálních karcinomů je věnována další, poměrně obsáhlá kapitola práce. Vedle primárních cílů (odstranění zhoubného nádoru a metastáz) autorka velmi správně zdůrazňuje také význam sekundárních cílů (estetické a funkční hledisko, minimalizace negativních vedlejších účinků léčby, prevence a depistáž nádorových duplicit). Poměrně velký prostor je věnován problematice krčních disekcí, na jejichž přesné indikace a radikalitu stále není jednotný názor. V této souvislosti autorka poukazuje na

zvýšenou pravděpodobnost výskytu uzlinových metastáz a nezbytnost radikálnějšího chirurgického postupu u tumoru ve stadiu T2 a vyšším.

Poměrně podrobně jsou probrány indikace a vedlejší účinky radioterapie. V souvislosti s pozdními (chronickými) komplikacemi radioterapie postrádám bližší informace o osteoradionekrózách, jejich příčinách, incidenci a léčení. V pasážích týkajících se terapeutických indikací chemoterapie chybí zmínka o neodajuvantní regionální intraarteriální chemoterapii, kterou u nás zavedl Bilder v 70. letech minulého století a kterou v indikovaných případech na našem pracovišti stále používáme.

Ve výčtu současných terapeutických metod nechybí ani informace o využití molekulárně cílené chemoterapie (EGFR). Většímu rozšíření této léčebné metody brání zejména vysoké finanční náklady s ní spojené a z dlouhodobého hlediska také její časově omezený terapeutický efekt (cetuximab prodlužuje dobu přežití pacienta jen v řádu měsíců).

Vlastní disertační práce je založena na podrobném zpracování poměrně početné sestavy 200 pacientů, léčených pro Ca rtu a orální sliznice na Stomatologické klinice v Hradci Králové v letech 1988-2008. Jako dílčí cíle si autorka stanovila rozbor některých demografických údajů, histopatologickou a klinickou charakteristiku tumorů, rozbor přítomnosti a vlivu některých rizikových faktorů a jejich podíl na prognóze onemocnění a konečně porovnání vlastních údajů s dostupnými statistikami jiných pracovišť.

Do sestavy nebyly zahrnuty žlázové karcinomy. Vedle věku a pohlaví nemocných autorka věnovala pozornost možnými rizikovým faktorům onemocnění, anatomické lokalizaci tumorů, radikalitě chirurgického výkonu (resekčním okrajům tumoru, rozsahu chirurgického výkonu na regionálním lymfatickém aparátu), histopatologické diagnostice, TNM klasifikaci, frekvenci pooperačních recidiv, délce přežití, příčinám úmrtí a přítomnosti případných duplicitních malignit.

V sestavě převažovali muži, jejichž počet vůči ženám byl přibližně dvojnásobný. Průměrný věk nemocných byl 62 let; více než polovina pacientů byli kuřáci, pouze 11% bylo úplných abstinentů. U poloviny nemocných byla diagnóza stanovena ve III. nebo IV. stadiu onemocnění. Regionální metastázy byly přítomny u více než třetiny pacientů. V polovině případů se jednalo o dobře diferencované karcinomy.

Ve 43% případů bylo využito chirurgické monoterapie, u 38% nemocných následovala po chirurgickém řešení zajišťovací radioterapie. Pooperační recidivy se objevily v horizontu od 1 do 68 měsíců u 38% pacientů (nejčastěji do dvou let od zahájení léčby). Celkové pětileté přežití bylo pozorováno u 45% případů, což zhruba odpovídá statistikám jiných pracovišť.

Statisticky významný negativní prognostický vliv měla přítomnost metastáz a pozitivní resekční okraje operačního preparátu. Překvapivě – histopatologický grading ovlivnil dobu přežití jen okrajově. Jak bylo možné předpokládat – pacienti léčení pro intraorální karcinomy měli téměř 9x vyšší riziko úmrtí než nemocní léčení pro karcinomy rtu. Vyšší stadium nádorové choroby (pozdě diagnostikované tumory) měly prognózu více než 4x horší než nádory zachycené v časných stádiích.

V devítistránkové diskusi autorka upozorňuje zejména na narůstající výskyt orálních karcinomů v ženské části populace a posun incidence orálních malignit do mladších věkových skupin. Zajímavá jsou zjištění, že kouření, konzumace alkoholu, pohlaví nebo stáří neměly statisticky významný vliv na přežití pacientů. Klíčové pro délku přežití je samozřejmě odhalení nádoru v časném stadiu jeho klinické manifestace.

K předložené disertační práci mám dvě připomínky a několik dotazů:

- proti převládajícím zvyklostem nejsou v textu odkazy na literární prameny označeny čísly, ale jmény autorů. Absence seznamu pramenů označeného čísly poněkud komplikuje orientaci při hledání konkrétních odkazů.
- v souvislosti s pooperačními recidivami pacientka udává rozmezí klinické manifestace od 1 do 68 měsíců. Domnívám se že opětovnou klinickou manifestaci tumoru za 1 měsíc po léčbě není možno považovat za recidivu, ale spíše za progresi tumoru, který nebyl beze zbytku odstraněn.
- jaký je názor autorky na význam neoadjuvantní intraarteriální chemoterapie ve spektru současných léčebných metod?
- má hradecké pracoviště vlastní zkušenosti s terapeutickým využitím EGFR a pokud ano, s jakými výsledky?
- jaké bylo procento výskytu osteoradionekrózy čelistí v sestavě prezentovaných pacientů?
- do jaké míry byly výskyt a prognóza slizničních orálních karcinomů ovlivněny sociálním pozadím pacientů (dosažené vzdělání, profese, rodinné vztahy)?
- autorka správně poukazuje na určitou nespolehlivost a nepřesnost hodnocení pozitivitu resekčních okrajů při využití standardních morfologických metod zpracování. Nemělo by být standardní součástí zpracování vzorku nádorové tkáně také imunohistochemické vyšetření tkání v okrajových partiích tumoru?

Závěr:

V předložené disertační práci autorka zpracovala aktuální tematiku epidemiologie, diagnostiky a terapie zhoubných nádorů rtu a ústní sliznice. Disertace splnila sledované cíle, které byly jasně definovány. Dr. Nováková prokázala velmi dobrou teoretickou orientaci v odborném písemnictví a dokázala kvalifikovaně a přitom kriticky vyhodnotit význam rizikových faktorů, diagnostických i terapeutických metod. Za přínos práce považuji pečlivé zpracování početné sestavy 200 pacientů, léčených v horizontu 21 let. Výsledky bude možno bezpochyby v budoucnu využít při volbě optimální léčebné metody v jednotlivých stadiích maligního nádorového onemocnění ústní dutiny. Práce může být i určitým odrazovým můstkem pro další odborný růst autorky.

Jsem rád, že mohu konstatovat, že MUDr. et MUDr. Vendula Nováková prokázala tvůrčí schopnosti požadované Studijním a zkušebním řádem doktorandského studia a její práce splnila požadavky, kladné na disertační práci v oboru Stomatologie. Podle § 47 zák. č. 111/1998 Sb. doporučuji proto předloženou disertační práci k obhajobě.

V Olomouci dne 14.5.2012

Prof. MUDr. Jindřich Pazdera, CSc.