

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DOKTORANDSKOU DISERTAČNÍ PRÁCI

MUDr. Petra Škapy

Universita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta

**PATOLOGICKÉ PROGNOTICKÉ FAKTORY
V EXPERIMENTÁLNÍ CHIRURGICKÉ LÉČBĚ ZHOUBNÝCH
NÁDORŮ DOLNÍHO POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ ŽEN
(HRDLO DĚLOŽNÍ, VULVA)**

Předložená dizertační práce MUDr. Petra Škapy představuje a hodnotí některé současné možnosti histopatologického vyšetření prekancerózních lézí a maligních nádorů dolní části ženského pohlavního systému. Vlastním cílem dizertační práce je zhodnocení významu těchto vyšetření pro diagnostiku a zejména pak využití těchto patologických prognostických faktorů pro léčbu. Problematika zevního genitálu a děložního čípku je v onkogynekologii stále diskutovaná. Není se čemu divit, protože cílem našeho snažení je snaha o personalizovanou medicínu a vyzískání maxima informací o nemoci je velmi důležitou součástí diagnosticko-léčebného algoritmu. Je jisté, že se k této problematice budeme vracet i v budoucnosti a prognostickou významnost jednotlivých faktorů opakovaně prověřovat tím spíše, jedná-li se o méně radikální, eventuálně fertilitu zachovávající chirurgii.

Autor dizertační práce využil možnosti, kterou dává oborová rada doktorského studijního programu Experimentální chirurgie 2.lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a předkládá dizertační práci jako soubor originálních a přehledných prací opatřených komentářem. Jedná se o 14 publikačních výstupů v recenzovaných časopisech (12 prací s impakt faktorem), ve 4 z nich je autor na prvním místě. Jejich kopie jsou v příloze.

V rámci tohoto oponentského posudku je nutné také podotknout, že autor pochází z pracoviště, které se problematice nádorů dolní části genitálního traktu systematicky věnuje a řada poznatků motolského pracoviště tak má i světovou prioritu. O jeho aktivním zájmu o tuto problematiku svědčí, i mimo jiné, opakovaná aktivní účast na onkogynekologických konferencích a sjezdech v tuzemsku i v zahraničí.

Práce obsahuje 69 stránek, následují přílohy, ve kterých jsou kopie publikací. Rozčlenění práce není obvyklé, nicméně vychází z původního zadání, kterým je sumarizace aktuálních poznatků o této problematice a jejich kritické zhodnocení.

První část dizertační práce se týká vulvárních lézí, ve kterých bylo analyzováno spektrum typů lidského papilomaviru a identifikováno několik heterogenních skupin prekanceróz s variabilními HPV profily. Ve druhé části práce byl prověřován přínos imunohistochemického vyšetření markeru p16^{INK4a} pro diferenciální diagnostiku dlaždicobuněčných proliferací děložního hrdla, ve třetí části dizertační práce bylo hodnoceno riziko postižení sentinelové lymfatické uzliny u karcinomu děložního hrdla.

Práce obsahuje 91 literárních odkazů.

1. Aktuálnost zvoleného

Téma práce je vysoce aktuální a její význam začíná již na úrovni primární prevence. Víme, že více než jedna třetina nádorů ženského genitálu se vyskytuje v oblasti zevního genitálu, pochvy a děložního hrdla a hlavní příčinou jejich vzniku je infekce lidským papilomavirem. Na straně druhé je velmi aktuální i potenciální využití možností méně radikálních postupů, zejména když si uvědomíme, že karcinomem děložního čípku bývají postiženy i velmi mladé věkové kategorie, kdy na pořadu dne je i snaha o fertilitu šetřící způsoby léčby.

2. Splnění stanovených cílů

Cíle práce, které si uchazeč stanovil, byly splněny.

3. Zvolené metody zpracování

Zvolené metody zpracování jsou adekvátní cílům disertace. Dosažené výsledky byly opublikovány v recenzovaných časopisech.

4. Výsledky disertace, přínos nových poznatků

Práce potvrdila správnost konceptu HPV asociované a HPV negativní cesty karcinogeneze vulvy. Byly identifikovány heterogenní skupiny prekanceróz vulvy s variabilními HPV profily, u kterých by mohla být nová revidovaná klasifikace VIN pro odhad biologického chování těchto lézí zavádějící. Tato část práce poukázala na fakt, že se úspěšnost profylaktické HPV vakcinace bude odvíjet od rozsahu zkřížené protektivity proti nevakcinačním typům HPV, které se v ČR ve zvýšené míře vyskytují.

Druhá část práce potvrdila význam imunohistochemické detekce markeru p16^{INK4a}, kdy jeho difúzní pozitivita je asociována s přítomností dysplastických změn, přičemž silná intenzita reakce společně s posunem positivity do povrchových partií epitelu svědčí pro diagnózu HSIL. Práce naopak prokázala nízký diagnostický přínos imunohistochemického vyšetření CK 17 ve srovnání se stanovením markeru p16^{INK4a}.

Ve třetí části práce bylo potvrzeno narůstající riziko nádorového postižení sentinelové uzliny v závislosti na nárůstu objemu primárního nádoru a hloubce infiltrace stromatu děložního hrdla. Analogicky dochází i k nárůstu rizika nádorového postižení parametrií, které se navíc radikálně zvyšuje při metastatickém postižení sentinelové uzliny. Nepřítomnost nádoru v sentinelové uzlině je proto významným a klinicky relevantním prognostickým faktorem, na jehož podkladě lze snižovat radikalitu onkologických operací časných stadií karcinomu děložního hrdla. Obdobný terapeutický přístup je použitelný po předchozí neoadjuvantní chemoterapii i u pacientek s hraniční velikostí karcinomu děložního hrdla, která neumožňuje primární fertilitu šetřící nebo méně radikální chirurgický výkon.

5. Význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy

Vzhledem k aktuálnosti a závažnosti daného tématu považuji význam práce za velmi přínosný. Práce potvrzuje důležitost hledání nových prognostických faktorů a logické je i jejich opakované prověřování. Zvolený směr je správný a dosažené výsledky lze považovat za mimořádný přínos v oboru onkogynekologie.

6. Připomínky a otázky

Dizertační práci MUDr. Petra Škapy hodnotím po faktické a formální stránce velmi pozitivně.

K uchazeči mám tyto otázky:

1. Jakým způsobem si vysvětluje vyšší výskyt nevakcinačních virů HPV na území ČR?
2. V čem se odlišují histopatologické nálezy před a po proběhlé neadjuvantní chemoterapii u pacientek s bulky tumory cervixu?

7. Doktorand prokázal znalost vědeckých metod i praktické zkušenosti s jejich prováděním. Disertační práce splňuje podmínky podle § 47 zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.

Doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě MUDr. Petru Škapovi udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Hradci Králové dne 7.3.2015

Doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG

Přednosta

Porodnická a gynekologická klinika LFUK

500 05 HRADEC KRÁLOVÉ

telefon: 0495833381; fax: 0495832032

e-mail: spacekj@fnhk.cz