

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Vladimíry Radochové:
Orální lichen planus – klinické a laboratorní parametry

Ze škály různorodých onemocnění ústní sliznice si vybrala autorka pro svou disertační práci Orální lichen planus (OLP), který patří mezi nejčastější choroby postihující sliznici této anatomické oblasti. Vyskytuje se celosvětově u obou pohlaví, nejčastěji v 5. a 6. decenniu. Jeho etiologie zůstává zatím neobjasněna a proto je toto onemocnění provázeno i problémy terapeutickými. Diskutovanou, kontroverzní otázkou zůstává sklon OLP k malignímu zvratu.

Disertační práce MUDr. Radochové obsahuje po formální stránce všechny požadované náležitosti včetně prohlášení o informačních zdrojích či původu obrazové dokumentace. Čítá celkem 119 stran, z toho 87 vlastního textu. Prezentuje 247 literárních odkazů, kvalitní barevnou dokumentaci, instruktivních 17 tabulek a 12 grafů. Bohatě zastoupená odborná literatura je aktuální. Z celkového počtu 247 prací není 166 starších 15 let (z toho 69 citací bylo publikováno v posledních 5 letech). Práce staršího data většinou reflektují vývoj poznatků zásadního významu. Citovaná literatura prokazuje autorčinu sečtělou a seriózní orientaci v dané problematice.

V úvodní kapitole disertace je podán v odpovídajícím rozsahu přehled o současném stavu zkoumané problematiky. Na základě pečlivé analýzy poznatků z literárních odkazů autorka uvádí, které aspekty byly pro ni inspirativní. Jedním z nich bylo konstatování, že v České republice dosud chybí epidemiologická studie prevalence OLP. Výsledky šetření z různých částí světa ukazují, že výskyt OLP zřejmě závisí i na geografické poloze. Z etiopatogenetických aspektů OLP, které jsou v současnosti diskutovány, ji zaujala relativně málo prozkoumaná kapitola, týkající se metabolismu léků u pacientů s tímto onemocněním, přičemž léky jsou považovány za jeden z možných etiologických faktorů OLP. Zaměřila proto svou pozornost na významný enzymatický systém (cytochrom P2D6). Další inspirativní aspekt se ukázal v oblasti imunitních reakcí v zánětem postižené ústní sliznici, a to zvýšená aktivita enzymů skupiny Matrix metaloproteinázy. Autorku posléze zaujal i vztah HPV k přemaligním lézím a karcinomům dutiny ústní, kdy v rámci takových šetření byl zaznamenán i určitý vztah k OLP. Všechny uvedené aspekty zakomponovala do disertace.

Cílem předložené práce, který si na základě uvedených skutečností autorka stanovila, bylo vytvořit a zmapovat vlastní soubor pacientů s OLP a popsat vytipované možné etiopatogenetické mechanismy tohoto onemocnění. Úkoly, které si autorka předsevzala splnit, mají dle mého soudu vhodnou strategii. Počínaje sestavením a zmapováním dostatečně reprezentativního souboru pacientů až po vhodně vybraná témata pro laboratorně zaměřenou experimentální část šetření.

V metodické části práce jsou ve čtyřech kapitolách popsány samostatné metodiky pro každou část projektu. Necítím se kompetentní k posouzení kvality laboratorních postupů, které jsou v jednotlivých kapitolách detailně popsány. Základem šetření je vlastní soubor stojednasedmdesáti pacientů, kteří byli vyšetřeni a ošetřeni na Stomatologické klinice v Hradci Králové v letech 2003 až 2013. Všichni zařazení splňovali klinická i histologická kritéria pro OLP podle WHO z r.1978, upravená dle van der Meije v r. 2003. Tito pacienti byli rozděleni dle klinického typu lézí na tzv. skupinu s „bílou“ nebo „červenou formou OLP“ kvůli vzájemnému porovnání při sledování vybraných parametrů. Vlastní soubor pacientů není rozsáhlý, ale prezentuje se výstižnou charakteristikou a umožňuje v nastavených parametrech perspektivní statistické zpracování výsledků. Experimentální část projektu je komparativní studií a týká se 3 vybraných potenciálních etiopatogenetických mechanismů OLP. Vlastní soubor pacientů poskytující potřebné údaje i biologické vzorky byl proto doplněn o různě nastavené kontrolní skupiny jedinců bez OLP. I tohoto nesnadného úkolu se autorka zhostila dle mého soudu velmi dobře.

Výsledky šetření v jednotlivých kapitolách byly podrobeny důkladné analýze, při níž bylo zjištěno, že se nepodařilo prokázat potenciální etiopatogenetický vztah mezi cytochromem 2D6 a OLP, stejně jako se nepotvrdila vyšší prevalence HPV u pacientů s OLP oproti kontrolní skupině. Na druhé straně se ukázalo, že zapojení Matrix metaloproteinázy 9 do patogeneze OLP je pravděpodobné, ač zřejmě nejde o mechanismus specifický pro toto onemocnění. Výsledky však mají potřebnou vypovídající hodnotu, protože cesta k objasnění etiopatogeneze OLP je a bude složitá a povede přes výsledky obdobných dílčích šetření. Jako hlavní přínos disertační práce se jeví precizně sestavený soubor vlastních pacientů, který svým počtem a výběrem podle přísných diagnostických kritérií má pro budoucí šetření, zejména pro longitudinální studie, prioritní význam. Z klinického pohledu je mapování vývoje a průběhu tohoto onemocnění jedním z hlavních úkolů v problematice OLP, protože jen prostřednictvím dlouhodobého sledování lze odhalit potenciál maligního zvratu v lézích tohoto chronicky probíhajícího onemocnění. Autorka správně upozorňuje na úskalí, jakým je fakt, že prakticky nelze centralizovat pacienty s projevy OLP na pracovištích specializovaných na orální medicínu, což může např. zkruslit pohled na výskyt jednotlivých forem OLP. Předpokládá se totiž, že mohou mít odlišný potenciál pro maligní zvrat.

V předložené práci jsem zaznamenala několik jazykových nepřesností, které si dovoluji uvést.

Str.45: Terapie CLP....není známa přesně **jeho etiopatogeneze onemocnění.**

Str.52:... podle kritérií, které stanovil

Str.55: cílem projektu.....zmapovat **klinický obraz** a léčbu **pacientů** s OLP.

Str.58: kontrolní genotypová skupina.....byla vytvořena **z historickým** souborem.....(tato věta je stylisticky nesrozumitelná, s nesprávnou předložkou.

Str 68: ad. graf 4.8: obtíže zlepšeny. Správně např.: obtíže zmírněny, n. mírnější

Str.85: celkem 42,7% **žen bylo HPV pozitivních v děložním krčku**..... Stylisticky čistější by bylo např.: celkem u 42,7% žen byla zjištěna HPV pozitivita v děložním krčku.....

Ad autoreferát str.15: čtyři **pacienti byli diagnostikováni s ulcerativní formou**správně by bylo: u čtyřech pacientů byla diagnostikována forma.....

Dovolím si též upozornit na některé anglikanismy či spíše amerikanismy v textu např.: v práci i v autoreferátu ve větě:pacienti nejsou **referováni** do FN, nebo : karcinom **asociovaný** s ORP, **nejfrekventnější oblastí** ...pozn.: k podst. jm. frekvence přísluší příd.jm. frekvenční, které je významově odlišné od českého příd.jm. častý. Vzhledem k tomu, že k některým z uvedených stylistických a jazykových chyb došlo překlepem při opisování textu a že v české společnosti se běžně historicky objevovaly počestěné cizí výrazy, např. různé germanismy, rusismy, nepovažuji uvedené připomínky za podstatné. Uvedla bych ráda ještě jednu drobnou poznámku a to, že nepovažuji za nejšťastnější jiné číslování jednotlivých kapitol v disertační práci a v autoreferátu, což je nepřehledné zejména při sledování tabulek a grafů.

Závěr:

Problematika, kterou si MUDr. V Radochová zvolila pro svou disertační práci, je aktuální a záslužná. Po stránce obsahové je téma zpracováno velmi pečlivě a reflektuje autorčino solidní zázemí vědomostí. Výsledky šetření v laboratorní části projektu mají svoji vypovídající hodnotu a jsou užitečné pro další vědecká šetření v dané oblasti. Velmi cenná je klinická část, jejímž základem je soubor, který je zřejmě jedinou retrospektivní analýzou klinických a dalších parametrů sledovaných u OLP v České republice. Souhrn vědomostí je

podán v odpovídajícím rozsahu. K formálnímu uspořádání nemám připomínky. Citovaná literatura je obsáhlá a reprezentativní.

Doporučuji, aby na základě obhajoby předložené disertační práce byla MUDr. V. Radochové udělena vědecká hodnost Ph.D.

Doc. MUDr. Helena Houbová, CSc.
Stomatologická klinika LF UK
v Plzni