



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
DĚKAN 3. LÉKAŘSKÉ FAKULTY
CHARLES UNIVERSITY PRAGUE
DEAN OF 3rd FACULTY OF MEDICINE

V Praze 16.10.2007.

Čj.: 408/2007-BLF

Počet příloh: 3listy

dizertač.práce

Spectabilis,
Vážený pane děkane,

s odvoláním na Váš dopis zn. 90/07 ze dne 14.8.2007 jsem přijal funkci oponenta disertační práce pí. MUDr. Heleny Robové na téma „Postupy redukující radikalitu u prekanceróz a invazivních karcinomů děložního hrdla“.

V příloze tohoto dopisu Vám zasílám mnou vypracovaný posudek a současně potvrzuji, že se zúčastním ve středu 24.10.2007 obhajoby této disertační práce.

S pěkným pozdravem

Doc.MUDr.Bohoslav Svoboda, CSc.

Vážený pan
Doc. MUDr. Ondřej HRUŠÁK, Ph.D.
děkan 2. lékařské fakulty UK
PRAHA 5 – Motol

POSUDEK

dizertační práce MUDr. Heleny Robové v oboru experimentální chirurgie postgraduálního doktorského studie biomedicíny s názvem

POSTUPY REDUKUJÍCÍ RADIKALITU U PREKANCERÓZ A ČASNÝCH INVAZIVNÍCH KARCINOMŮ DĚLOŽNÍHO HRDLA

má 44 stran textu, včetně tabulek a fotodokumentace. V textu po krátkém úvodu je definován cíl práce, vymezeny dva základní sledované okruhy :

- prekancerózy děložního hrdla a těhotenství
- postupy redukující radikalitu u fertilitu zachovávajících operací u časných karcinomů děložního hradla.

Obě témata jsou přehledně řešeny od analýzy současného stavu problematiky přes metodiku studie k výsledkům, které jsou analyzovány v diskusi a výstupy pak jasně definovány v závěru. Celá práce je uzavřena souhrnem vč. jeho anglické varianty.

Dále je přiložen seznam použité literatury, který obsahuje 67 citací. vč. autocitací, které dostatečně reprezentují současné moderní publikace.

Přiložen je i seznam 8 publikovaných prací autorky k tématu disertační práce. Z těchto prací je 5 publikováno v časopisech IF, z toho je 1x u těchto prací MUDr. Robová hlavní autor, 4x je spoluautorkou. Všechny těchto 8 prací je v plném textu prezentováno v příloze, která je součástí disertační práce.

VLASTNÍ PRÁCE

V první části v prospektivní studii řeší autorka rizika konzervativních postupů u těžkých prekanceróz hrdla děložního diagnostikovaných v průběhu těhotenství. Otázka je řešena na prospektivní studii v období 10 let, do které bylo zařazeno 130 žen se suspektními cytologickými nebo kolposkopickými nálezy. Nálezy jsou přehledně rozděleny podle rozsahu histologického postižení a nálezu HPV infekce. Na základě analýzy výsledků autorka doporučuje u těhotných žen, které jsou plně poučené a spolupracující, užívání neinvazivních observačních postupů v průběhu těhotenství a v poporodním období za bezpečné. Dále definuje, že kolposkopicky navigovaná punch biopsie v těhotenství je bezpečnou metodou, zpřesňující diagnostický algoritmus. Při aplikaci tohoto postupu je riziko komplikací těhotenství a předčasných porodů minimalizováno. Práce rovněž ukázala na 10% riziko progresu prekanceróz do mikrokarcinomu, o tomto riziku musí být žena informována a souhlasit s ním.

Druhá část práce řeší problematiku radikalitu redukujících postupů u fertilitu zachovávajících operací u časných invazivních karcinomů děložního

hrdla. Pro časné invazivní karcinomy děložního hrdla je standardním postupem radikální hysterectomie a pánevní lymfadenectomie. Tento postup pochopitelně zbavuje ženy možnosti gravidity. Byly proto řešeny terapeutické postupy, které by u žen s desideriem gravidity zachovaly možnost dalšího otěhotnění pacientky.

V zásadě jsou technické přístupy možné dva – abdominální nebo vaginální odstranění nádorem postiženého hrdla děložního. Autorka analyzuje možnosti obou přístupů a jednoznačně se přiklání k vaginálnímu řešení odstranění nádoru, který představuje pro ženu procentuálně větší možnost následného úspěšného otěhotnění. Tato část práce obsahuje 2 soubory, první soubor představuje ženy, u kterých byla provedena radikální hysterectomie dle Wertheima od února 2000 do září 2006. Definovaná kritéria splňovalo celkem 158 žen časných stádií invazivních karcinomů IA2 a IB1. U těchto pacientek bylo provedeno podrobné histopatologické zpracování dělohy a parametrií, včetně vyšetření sentinelových uzlin a všech ostatních extirpovaných uzlin. U všech takto vyšetřených pacientek nebyl zjištěn při negativitě sentinelové uzliny a negativitě pánevních uzlin žádný pozitivní nález v parametriích. Riziko postižení parametrií v případě pozitivní uzliny bylo definováno na 28,6%. Analýza tohoto materiálu je podkladem experimentální části této práce, tj. konzervativních fertilitu zachovávajících operací v modifikaci a technikou definovanou autorkou.

Operační protokol je dvoufázový, primárně je prováděna laparoskopická lymfadenectomie po značení uzlin radiokoloidem technecia a patentovou modří. V případě positivity sentinelové uzliny je operace ihned konvertována v laparotomii a proveden radikální výkon. Pokud je sentinelová uzlina negativní je výkon ukončen a vyčká se definitivního vyšetření všech extirpovaných uzlin k vyloučení mikrometastáz. Pokud jsou všechny uzliny histologicky negativní následuje s odstupem zhruba 7 dnů konzervativní operace primárního ložiska, v závislosti na rozsahu postižení buď hluboká konizace nebo simplexní vaginální trachelektomie.

Do této experimentální části studie bylo zařazeno 36 žen. Výsledky konzervativní postupu odpovídají výsledkům, které jsou identické se standardně prováděnými radikálními operacemi. Pouze u 1 ženy /3,3%/ byla zjištěna recidiva. Ze studie vyplývá, že takto operovaných pacientek otěhotnělo 70% žen a těhotenství donosilo 67% žen. Je nutné konstatovat, že počty úspěšných těhotenství i počty porodů řadí terapeutický postup definovaný autorkou k nejúspěšnějším ze všech fertilitu zachovávajících postupů.

Obě části práce MUDr. Robové považují za velmi aktuální se zásadním přínosem pro další vývoj léčby nádorových onemocnění hrdla děložního u žen těhotných nebo těhotenství si přejících. Velkým problémem současné

gynekologie a porodnictví je fakt, že věk žen při prvním těhotenství se za posledních 15 let výrazně zvýšil a počet žen, které plánují první gravidity po 30. či 35. roce věku stále narůstá. Rovněž narůstá počet žen, u kterých přání další gravidity je vedeno navázáním nových vztahů a máme tedy relativně velkou skupinu pacientek, u kterých riziko vystupňovaných prekanceróz či počínajících karcinomů je tak vysoké, že se stává velmi aktuálním problémem. Na tuto situaci práce MUDr. Robové zásadním způsobem reaguje v obou nejzávažnějších rovinách – tj. řeší konzervativně jak vysoce suspektní léze na čípku v průběhu těhotenství, tak i diagnostikované počínající fáze nádoru hrdla u žen těhotenství plánujících.

Považuji za naprosto nezbytné zdůraznit, že analýza problémů, podklady pro navržená řešení i samotné výsledky experimentální části studie jsou naprosto excelentní a v českém písemnictví zcela prioritní. Práce je ukázkou toho, jak je nutné v klinické medicíně problémy definovat, jak postavit experimentální část klinické práce a jak získané materiály zpracovat.

Ze všech výše uvedených důvodů plně doporučuji, aby práce MUDr. Robové v oboru experimentální chirurgie byla kladně hodnocena a přijata jako podklad k udělení titulu Ph.D.

Na autorku mám následující otázku, která představuje úvahu propojující obě části její práce :

„Jaké by navrhla postupy řešení u pacientek, kde je diagnostikována velmi žádoucí gravidita a zároveň diagnostikován již počínající maligní zvrát v oblasti hrdla děložního. Speciálně by měl zajímat postup v závislosti na stupni postižení, tj. T1a1, T1a2, T1b1 v korelaci s velikostí gravidity do 24. týdne a nad tuto hranici“.

V Praze 16. 10. 2007

V Praze 16.10.2007