

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DOKTORANDSKOU DIZERTAČNÍ PRÁCI

MUDr. Tomáše Pichlíka

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

**PREDIKTIVNÍ FAKTORY PREKANCERÓZ VULVY –
OPTIMALIZACE DIAGNOSTICKO-TERAPEUTICKÉHO
MANAGEMENTU**

Č.j.: UKLFP/403360/2022-2

Předložená dizertační práce MUDr. Tomáše Pichlíka se zabývá onkogynekologickou problematikou, která je zaměřena na oblast zevního genitálu. V oblasti vulvy se v naprosté většině případů setkáváme se spinocelulárním karcinomem, kde při incidenci 4/100000 a mortalitě 2/100000 žen patří mezi méně častá onemocnění, avšak na úrovni onkogynekologických center se s těmito případy reálně setkáváme a o to více potřebujeme vědět, jak s nimi reálně nakládat. V případě karcinomu vulvy jsou jasně definované prekancerózy, nicméně jejich terminologie a klasifikace se s novými poznatky v posledních desetiletích několikrát změnilo. Jinými slovy téma dizertační práce je aktuální.

Dizertační práce má 99 stran, v úvodní části je obsah. Práce obsahuje celkem 55 literárních odkazů a do práce jsou zahrnuty tři odlišné soubory žen.

V první části práce se autor věnuje distribuci HPV infekce u vulvárních lézí, kde například u kondylomat byla ve sledovaném souboru prokázána prevalence LR HPV typu 6 a 11 v 94,4% což je v souladu s daty pro českou populaci. Naopak žádné nebo minimální zastoupení HPV infekce ve skupině vulvárních dystrofií nebo dVIN tak potvrzuje odlišnou cestu patogeneze. Na základě analýzy vlastních dat a literárních pramenů autor doporučuje jako primární prevenci proti kondylomatům očkování v dětském věku před zahájením pohlavního života. Sekundární prevence – tedy očkování žen s kondylomaty při léčbě je dosud experimentální, s ohledem na výsledky z autorova pracoviště však tuto doporučuje též.

Druhá část dizertace se zabývá epidemiologií a významem chirurgických okrajů v léčbě HPV asociovaných vulvárních prekanceróz (HSIL), kde úspěšná léčba HSIL není závislá logicky pouze na dosažení zdravých okrajů, ale i na biologickém chování HPV HR virové infekce. Během vývoje léčby HSIL došlo k ústupu od rozsáhlých chirurgických zákroků, které nahradily konzervativní excize. Recidivy po chirurgickém zákroku na vulvě však dosahují 20-50%. V současné době není shoda na optimální velikosti laterálních okrajů HSIL. Jako dostatečný zdravý lem je v literatuře uváděno 5mm, robustní data podporující toto tvrzení však chybí. Progrese HSIL je ve srovnání s dVIN výrazně nižší a proto se autor rozhodně přiklání u pacientek bez přítomnosti rizikových faktorů ke konzervativnějšímu přístupu. Za dostatečný výkon považuje chirurgické odstranění HSIL s lemem zdravé tkáně 1-3mm, na které navazuje trvalá dispenzarizace. Při nedosažení zdravého okraje nedoporučuje indikovat okamžitou reexcizi, ale tuto až při jasném klinickém nálezu.

Třetí část dizertace se zabývá HPV a non HPV asociovaných karcinomů ve vztahu k recidivám. Lokální recidivy karcinomu vulvy mohou vzniknout v místě předchozího tumoru nebo v místě vzdáleném od primárního tumoru. Předpokládá se, že oba typy sekundárních tumorů vznikají v geneticky alterovaném pre-neoplastickém epitelu přiléhajícím k primárnímu tumoru náchylnému k maligní transformaci. Největší množství recidiv u sledovaných pacientek vyšlo ve skupině s non HPV karcinomy, dosah dVIN do okraje resektátu je považován za rizikový faktor pro vznik recidivy a je doporučována reexcize.

Poslední část dizertační práce je věnovaná aplikaci dosažených výsledků do diagnosticko-terapeutických postupů pro jednotlivé vulvární léze, kde se autor snaží o určitý znalostní posun - aktualizaci této problematiky. Zajímavostí je i velmi zajímavá fotodokumentace, která potvrzuje významnost této problematiky.

Hodnocení dizertační práce shrnuji do následujících bodů:

1. Aktuálnost zvoleného tématu

Téma práce je aktuální a je nutné klást mimořádný důraz na správnou identifikaci prediktivních faktorů zejména i s ohledem na kvalitu života po léčebné intervenci.

2. Splnění stanovených cílů

Cíle práce, tedy analýza a vyhodnocení výsledků ze třech samostatných souborů s jejich následným využitím v klinické praxi, byly splněny.

3. Zvolené metody zpracování

Jedná se o prospektivní monitorování pacientek a zvolené metody zpracování jsou adekvátní cílům dizertační práce. Autor prokázal znalost s prováděním vědeckých metod.

4. Výsledky dizertace, přínos nových poznatků

Nutno podotknout, že autor pochází z pracoviště, které se pod vedením jeho školitele, této problematice dlouhodobě a systematicky věnuje, což je třeba hodnotit velmi pozitivně. I když se nejedná o úplně nové myšlenky, tak jsou poznatky získané u českých pacientek o to cennější a pro praktický význam velmi užitečné. V současné době logicky disponují určitými zkušenostmi pouze onkogynekologická centra a pracoviště profesora Roba je v tomto ohledu nejvýznamnějším centrem.

5. Význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy

Prověřování potencionálně využitelných prognostických a prediktivních faktorů je velmi důležitou součástí současného klinického výzkumu. Stále častěji se setkáváme se staršími a polymorbidními pacientkami. V těchto případech je individualizace léčby mimořádně aktuální a zvolený směr tohoto výzkumného snažení užitečný a správný. Zejména u rizikových pacientek je třeba léčbu mimořádně personalizovat. Disertantovi doporučuji v započatém úsilí pokračovat a vše náležitě opublikovat. Dosažené výsledky jsou přínosem v oboru gynekologie a porodnictví.

6. Připomínky a otázky

Práci MUDr. Tomáše Pichlíka hodnotím velmi pozitivně a až na drobnosti, které jsou víceméně formálního charakteru, nemám k práci žádné podstatnější výhrady.

K uchazeči mám tyto dvě otázky:

- a. Dosažení zdravého okraje v oblastech, které mohou být i chirurgickým limitem (močová trubice, anus), co si myslí o jejich dosažení zejména s ohledem na věk pacientek a celkový stav, jaký názor má dizertant na neoadjuvantní chemoterapii u karcinomu vulvy?
- b. Jaký názor má dizertant na nechirurgickou onkologickou léčbu nádorů zevního genitálu a respektive co si myslí o adjuvantní radioterapii u těchto pacientek?

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

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

V Hradci Králové dne 21.8.2022

Prof. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG
Přednosta
Porodnická a gynekologická klinika LFUK
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ
telefon: 0495833381; fax: 0495832032
e-mail: jiri.spacek2@fnhk.cz