



## Oponentský posudek dizertační práce

### „Patologické prognostické faktory v experimentální chirurgické léčbě zhoubných nádorů dolního pohlavního ústrojí žen (hrdlo děložní, vulva)“.

**Autor:** MUDr. Petr Škapa, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK

**Studijní program:** Experimentální chirurgie

**Školitel:** prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

**Oponent:** prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D., I. patologicko-anatomický ústav, FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

#### Obecná charakteristika práce a hodnocení publikací, které jsou její součástí:

Doktorská dizertační práce MUDr. Petra Škapy zpracovává téma nádorových onemocnění dolního ženského pohlavního systému, konkrétně nádorů vulvy a hrdla děložního. Dizertační práce je autorem předkládána jako soubor původních a přehledových prací opatřených komentářem. Cíle dizertační práce, tj. představení moderních možností histopatologického vyšetření včetně využití metod imunohistochemických a molekulárně patologických v diagnostice, prevenci a rozvoji inovativních chirurgických přístupů v terapii prekancerózních lézí i invazivních karcinomů dolního ženského pohlavního ústrojí jsou jasně definované. Tématicky je práce členěna do tří oddílů. První část dizertační práce je věnována roli infekce lidským papilomavirem (HPV) v nenádorových lézích, prekancerózách a dlaždicobuněčných karcinomech (SCC) vulvy, analyzuje zastoupení jednotlivých typů HPV v příslušných lézích, kriticky hodnotí účelnost modifikací klasifikačních schémat vulvárních epitelálních neoplazií (VIN) a její limitace, na základě identifikovaných subtypů HPV se snaží hodnotit možnou efektivitu profylaktické vakcinace v České republice. Druhá část se zabývá imunohistochemickou detekcí proteinu p16 a cytokeratinu 17 v diferenciální diagnostice nenádorových a prekancerózních dlaždicobuněčných lézí hrdla děložního,



zejména možností stratifikace lézí s nejasným prekancerózním potenciálem jako je atypická nezralá dlaždicobuněčná metaplazie (AIM). Třetí část je věnována významu vybraných histopatologických prognostických faktorů pro fertilitu šetřící a méně radikální chirurgické výkony u pacientek s časnými stádii SCC hrdla děložního. Hodnocen je zejména význam peroperačního vyšetření sentinelové lymfatické uzliny (SLN).

Výsledky dizertační práce byly zpracovány v celkem 14 publikacích, v 9 původních pracech a 5 přehledových článcích. O vysoké kvalitě publikačních výstupů svědčí skutečnost, že většina prací byla publikována v časopisech s impact faktorem (IF) (12/14). V tomto souboru publikací je MUDr. Petr Škapa prvním autorem dvou původních prací v časopisech s IF, dvou přehledových článků, na ostatních se podílí spoluautorsky. Zejména bych ocenila prvoautorskou práci MUDr. Škapy publikovanou v American Journal of Surgical Pathology, který patří k nejvýznamnějším a nejrespektovanějším periodikům oboru Patologie. Tato práce má i značný citační ohlas čítající t.č. 27 citací ve Web of Science (WOS). MUDr. Škapa je dále autorem či apoluautorem dalších 18 publikací, které nemají přímý vztah k tématu dizertační práce. Úctyhodný je i celkový citační ohlas prací, na nichž se dr. Škapa autorsky podílel, čítající více než 400 citací dle WOS, s korespondujícím H-indexem 11.

Vlastní komentář k pracem prezentujícím výsledky dizertační práce je přehledně zpracován, standardně členěn, v odpovídajícím rozsahu.

Seznam citované literatury čítá 93 relevantních odkazů včetně recentních. Práce je doplněna o seznam zkratk a přehled publikací autora disertační práce.

### **Formální úprava a jazyková úroveň práce:**

Nejen po obsahové, ale i po formální stránce vysoce kvalitně zpracovaná dizertační práce, s kvalitní obrazovou dokumentací. Jazyková úroveň práce velmi vysoká, v práci se téměř nevyskytují překlepy.

### **Význam dizertační práce:**

Dizertační práce zpracovává vysoce aktuální téma nádorových onemocnění dolního ženského pohlavního ústrojí. K dosažení stanovených cílů využívá odpovídající metodické přístupy, standardní histopatologické, molekulárně patologické i genetické, při vyšetření sentinelové uzliny pracuje podle standardizovaného protokolu. Přináší v mezinárodním kontextu



významné informace týkající se etiopatogeneze a kancerogeneze nádorů vulvy zejména ve vztahu k HPV infekci. Prokázala že vulvární dermatózy, VIN diferencovaného typu (d-VIN) a většina SCC vulvy nejsou asociovány s HPV a že histopatologická diagnostika d-VIN a VIN obvyklého typu (u-VIN) dobře koreluje s HPV profilem léze. Součástí výsledků je kritika modifikovaného klasifikačního schématu VIN (ISSVD 2004), které ne vždy koreluje se skutečným prekancerózním potenciálem léze, i kritika aktuální klasifikace WHO 2014, která nerespektuje heterogenitu u-VIN II, která je spolu s u-VIN III zahrnuta do společné jednotky high grade skvamózní intraepitelální léze. Práce potvrzuje geografickou variabilitu ve spektru HPV typů a vyšší zastoupení nevakcinačních typů HPV v populaci České republiky. Prezentuje a kriticky hodnotí prakticky využitelné (a v diagnostické praxi využívané) imunohistochemické metodiky detekce p16 a CK17 v diferenciální diagnostice nenádorových a prekancerózních lézí hrdla děložního, kdy vyšetření exprese p16 ukazuje jako účinný nástroj stratifikace lézí s nejasným prekancerózním potenciálem dle jejich biologické povahy. Práce demonstruje, že absence nádorové infiltrace sentinelové uzliny představuje účinný prognostický faktor umožňující snižování radikality onkologických operací časných stádií SCC hrdla děložního. Ze získaných dat také vyplývá možnost méně radikálního chirurgického výkonu u pacientek s hraniční velikostí SCC děložního hrdla po předchozí neoadjuvantní chemoterapii. Získání takto širokého souboru dat vyžadovalo širokou a efektivní mezioborovou spolupráci, s klinickými obory i molekulárními biology. Práce se vyznačuje rozsáhlým praktickým dopadem a širokou aplikovatelností v diagnostické i klinické praxi.

### **Připomínky a dotazy:**

K práci nemám žádné kritické připomínky. Autorovi dizertační práce bych položila následující dotazy:

- Jak vysvětlujete průkaz pouze HR HPV ve skupině u-VIN I, jak je demonstrováno na grafu/obrázku č. 5
- Lze negativní průkaz HPV u skupiny lézí diagnostikovaných jako condylomata acuminata (viz graf/obrázek č. 4) vysvětlit limitací metodiky, či se může jednat o léze bez asociace s HPV?



**MASARYKOVA UNIVERZITA**  
**LÉKAŘSKÁ FAKULTA**  
Kamenice 5, 625 00 Brno  
IČO: 00216224  
DIČ: CZ00216224

I. patologicko-anatomický ústav  
Pekařská 53  
656 91 Brno

---

### **Závěr:**

Předloženou dizertační práci hodnotím jako vysoce kvalitní, prokazující schopnost autora samostatně tvořivě vědecky pracovat, analyzovat a interpretovat dosažené výsledky. Výsledky prezentované v dizertační práci byly rozsáhle publikovány, téměř výhradně v periodických s IF. Celková publikační aktivita a citační ohlas prací autora dizertační práce je úctyhodný. Práce splnila požadavky kladené na dizertační práci a doporučuji ji proto k obhajobě. Současně doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě autorovi dizertační práce udělen titul Ph.D.

V Brně dne 16. 2. 2015

Markéta Hermanová

prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

tel. +420543183218

fax. +42043182002

e-mail: [marketa.hermanova@fnusa.cz](mailto:marketa.hermanova@fnusa.cz)