Prof. MUDr. Peter Stanko, PhD., Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Onkologického ústavu sv. Alžbety s.r.o., Heydukova 10, 812 50 Bratislava

Oponentský posudok na dizertačnú prácu v odbore stomatológia

MDDr. MUDr. Jiřího Blaháka na tému

„ Vyhodnocení vybraných prediktivních faktorů karcinomů dutiny ústní. "

Doktorandská dizertačná práca je predložená v tvrdej tmavomodrej väzbe v rozsahu 85 strán. V rámci textu je umiestnených 7 farebných obrázkov, 35 grafov a 6 tabuliek. Zoznam použitej literatúry tvorí 171 prameňov od zahraničných aj domácich autorov, sú relatívne aktuálne (45% za posledných 10 rokov, tj. po roku 2008 a 12,8% za posledných 5 rokov, tj. po roku 2013). Literatúra je zoradená podľa poradia, ako sa citácie v číselnej podobe uvádzajú v texte.

Celkove sa práca člení na 6 kapitol – prvú úvodnú teoretickú kapitolu a samotnú výskumnú časť s diskusiou a závermi pre prax (kapitoly 2. – 6.). Na konci sa nachádzajú zoznamy skratiek, obrázkov, tabuliek a zoznam 6 odborných publikácií doktoranda relevantných k tématike dizertačnej práce (vrátane článku prijatého na publikovanie v časopise J Cranio-Max Fac Surg s IF = 1,960, kde je MUDr. MDDr. Blahák prvým autorom).

Po preštudovaní predloženej dizertačnej práce predkladám nasledujúci posudok:

Aktuálnosť zvolenej témy

Aktuálnosť zvolenej témy vyplýva v súčasnosti z neustále rastúcej frakcie pacientov s dlaždicovobunečným karcinómom ústnej dutiny, ktorí sa správajú „nerizikovo", t. j. nevykazujú napr. typické rizikové abúzy alkoholtabakizmu, malhygienu atď. Jedným z možných vysvetlení tohoto javu akiste je aj predpokladaný vplyv HPV infekcie, ktorý sa jednoznačne dokázal napr. v súvislosti s HPV infekciou krčka maternice a karcinómom v tejto gynekologickej oblasti. Menej jasný je rozdielny výskyt ľudského papilomavírusu u orofaryngeálnych nádorov a u tumorov lokalizovaných striktne na ústnej sliznici. Literárne údaje o vplyve HPV na prognózu malígneho ochorenia sú kontroverzné a preto každá výzkumná práca v tejto problemaike je aktuálna.

Ciele dizertačnej práce a zvolené metódy

MDDr. MUDr. Blahák si stanovil za cieľ svojej štúdie vyhodnotiť expresiu proteínu p16 v súvislosti s HPV pozitivitou a následné prežitie HPV a p16 pozitívnych pacientov. Zvolil si dostatočne veľký súbor 78 pacientov za obdobie 4 rokov (2011 - 2014) zo svojho pracoviska. Hodnotil aj iné v súčasnosti štandardne používané prediktívne faktory (TNM staging, grading, resekčné okraje atď.) a navzájom ich porovnával pri správne zvolenej signifikantnosti hodnôt na hladine $p<0,05$. Treba vysoko vyzdvihnúť mimoriadne precíznu štatistickú analýzu (Pearson chi-square test, test Mann-Whitney U, metóda Kaplan-Meier, Coxov hazard model), ktorá dáva dizertačnej práci vedecký punc.

MASARYKOVA UNIVERZITA
Lékařská fakulta - podatelna
Č.j./E.č.:
Datum/Čas - 2 -11- 2018
Počet listů dokumentu: 3
Počet příl. a listů/sv.: 1
Počet a druh nelist. příl.: 1

MUSS944412

Výsledky dizertácie, nové poznatky, ktoré priniesla

Pomerne prekvapivé je zistenie, že z celkového súboru len 6 pacientov = 8% bolo HPV pozitívnych. Z tejto podskupiny HPV-pozit. len traja = polovica mala high-risk HPV (dvaja subtyp 16, jeden subtyp 31). Čo sa týka TNM stagingu boli začiatočné štádiá I. a II. zastúpené v 27%, pokročilé štádiá III. a IV. tvorili spolu 73%. Žiaľ, tento fakt neskorého zistenia onkologického ochorenia dlhodobo konštatujeme aj na našom pracovisku. Analýza výsledkov gradingu preukázala pomerne nízke percento málo diferencovaných a nediferencovaných dlaždicovobunečných karcinómov (18%). V diskusii sa spomína rastúca incidencia HPV-pozit. u mladej populácie, pravdepodobne spojená s vysokorizikovým sexuálnym chovaním vrátane orogenitálneho sexu.

Závery pre ďalší rozvoj vednej disciplíny a pre prax

Z praktického hľadiska dizertačná práca nastoluje zásadnú otázku, aká metóda potvrdenia HPV z tkaniva tumoru je pre rutínnu prax najvhodnejšia. Autor odporúča vyšetrovať nielen HPV pozitivitu všeobecne, ale potvrdiť prítomnosť konkrétnych high-risk subtypov HPV (hlavne 16, 18, menej 31, 33). V porovaní so štandarne používanými prediktívnymi faktormi (TNM staging, grading, resekčné okraje atď.) a ich vplyvom na dĺžku bezpríznakového obdobia, dobu prežitia a iné ukazovatele úspešnosti liečby zostáva stanovenie HPV pozitivity stále menej významný ukazovateľ. K presnejším záverom by sa dalo dospieť po spresnení metodiky vytvorením ešte väčšieho klinického súboru, čo by vyžadovalo v začatej výskumnej práci ďalej pokračovať.

Poznámky k forme:

-v kapitole 1. Úvod sú podkapitoly členené predimenzovane, viackrát obsahujú len jednu vetu. Zbytočne sa tým text rozdrobuje.
-nadpisy kapitol a podkapitol by sa mali začínať veľkým písmenom.
-vyskytuje sa zmenené poradie strán, napr. po str. 31 nasledujú strany 36 až 32 (pravdepodobne to vzniklo pri väzbe práce).
-na str. 46 sa píše o počte pacientov v rôznych lokalizáciách:…bylo 35 lokalizováno v oblasti ústní spodiny (27%)…asi ide o preklep (správne 44,8%).

Uvedené poznámky však neovplyvňujú zásadným spôsobom odbornú kvalitu práce.

Otázky na doktoranda:

-V úvode práce na str. 8 uvádzete, že HPV-pozitívne orofaryngeálne karcinómy sú klinicky a molekulárne odlišné od HPV-negatívnych nádorov a môžu byť asociované s rôznymi prognostickými výsledkami (Kreimer et al., 2005, Gillison, 2004) a pravdepodobne sa líšia od tých, ktoré sú spôsobené konzumáciou tabaku a alkoholu

(Gillison et al., 2008, Applenbaum et al., 2007). Vedeli by ste bližšie špecifikovať najmä klinickú odlišnosť (exofytické versus endofytické formy, lymfogénna propagácia atď.)?

-V podkapitole 1.6.8 Histologické potvrzení na str. 21 pojednávate o tradičnej biopsii a v podkapitole 1.14 na str. 27 spomínate histopatologický grading, ktorý iste patrí k základným prognostickým kritériám. Je zároveň aj prediktívnym údajom; nádory vykazujúce menšiu diferenciáciu sú spravidla senzitívne na chemickú a radiačnú liečbu (Mazánek, 2018). Aký je váš názor - môže technika diagnostickej excízie ovplyvniť výsledok stanovenia histopatologického gradingu?

-Je technicky možné analyzovať HPV pozitivitu (prípadne určenie subtypov HR, LR) aj retrospektívne t. j. v histopatologických vzorkách dlaždicovobunečných karcinómov, ktoré už boli vyšetrené patológom 2 – 3 roky dozadu?

Záver

Predložená dizertačná práca MDDr. MUDr. Jiřího Blaháka dokazuje vysokú odbornú úroveň v problematike HPV infekcie ústnej dutiny vo vzťahu k orofaciálnej onkológii. Stanovené ciele priekazne splnil. Autor ukázal schopnosť samostatne a tvorivo vedecky pracovať. Práca podľa môjho názoru spĺnila všetky požiadavky štandardne kladené na dizertačnú prácu v odbore stomatológia. **Na základe vyššie uvedených hodnotení ODPORÚČAM prácu k obhajobe (podľa § 47 VŠ zákona 111/98 Sb).**

V Bratislave dňa 29.10.2018

Prof. MUDr. Peter Stanko, Ph.D.
Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a
Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o.
Heydukova 10
812 05 Bratislava
Tel: + 421/2/32249 742, 32249 710
Fax: + 421/2/32249 724
E-mail: peter.stanko@ousa.sk