

Oponentský posudek k disertační práci

Identifikační údaje

K oponentskému posudku byla předložena práce **MUDr. et MUDr. Petra Pošty**

Práce má název:

Problematika stanovení bezpečných resekčních okrajů u orálních dlaždicobuněčných karcinomů

Práce byla vypracovaná v roce 2023 a je podkladem pro doktorandské řízení v oboru stomatologie

Původnost disertační práce

Doktorandská disertační práce je původní. Vznikla na základě získaných výsledků nemocných v rámci činnosti autora na Stomatologické klinice Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Plzni ve spolupráci s dalšími odbornými zařízeními této instituce.

Rozbor práce a dokumentace

Práce sestává z textové části, která má 60 stran, obsahuje 12 obrazů, 12 tabulek a 7 grafů.

Literárních citací je uvedeno 439.

Je napsána v českém jazyce, formou počítačové kopie a je opatřena pevnou vazbou.

Je členěna do 11 kapitol včetně literatury, je vzorně upravena, bez větších chyb a překlepů, přehledně a správně označena.

Obecná část

Úvodní kapitola je věnována obecným poznatkům maligního onemocnění dutiny ústní, včetně podrobného popisu epidemiologie a etiologie. Dále zde autor uvádí několik příkladů prekanceróz, včetně klinických příznaků, jejich diagnostiky, kompletní terapie, operačních přístupů. V této kapitole autor podrobně popisuje optické vyšetřovací techniky, včetně principu přímé autofluorescence. Dále zde autor uvádí také 8. vydání TNM klasifikace, včetně její úpravy (tj. hloubky invaze a extranodální propagace nádorů). V této kapitole také popisuje další prognostické faktory z histopatologického hlediska (tj. velikost nádoru, jeho grade, hloubka invaze, kostní a vaskulární invaze, resekcční okraj a poslední době hodně zmiňovaný – nejhorší vzor invaze (Worst pattern of invasion – WPOI)).

Obecná část je popsána přehledně, uvedené informace jsou uvedeny dostatečně srozumitelně. Z uvedeného vidět, že autor se touto problematikou dlouhodobě zabývá a je dobře orientovaný.

Cíle práce

Cílem práce je zhodnocení positivity okrajů resektátu u pacientů zařazených do studijní a kontrolní skupiny. Všichni nemocní byli léčeni pro spinocelulární karcinom dutiny ústní. U pacientů zařazených do studijní skupiny bylo využito metody přirozené autofluorescence k přesnějšímu stanovení rozsahu nádorových změn na sliznicích a tím ke zvýšení úspěšnosti této terapie. Výsledky shromážděných dat byly vzájemně porovnány. Kritériem hodnocení úspěchu léčby bylo dosažení negativního histologického resekcčního okraje.

Metodika

Do studie bylo celkově zařazeno 122 nemocných (studijní i náhodná kontrolní skupina) léčených v období let 2016 – 2022 na oddělení Ústní, čelistní a obličejové chirurgie Stomatologické kliniky LFP UK a FN Plzeň ve spolupráci se Šiklovým ústavem patologie Lékařské fakulty v Plzni Univerzity Karlovy. Pacienti studijní skupiny byli zařazeni do studie na základě splnění nastavených kritérií, která byla následující:

- věk nad 18 let
- histologicky ověřený spinocelulární karcinom dutiny ústní
- sliznice byla bez známek zánětu či traumatizace
- bez předchozí operace v této lokalitě
- bez prodělané radioterapie nebo chemoterapie pro onemocnění hlavy a krku
- podepsaný informovaný souhlas
- vyšetření přístrojem VELscope před operací pro studijní skupinu

Kritéria pro zařazení do kontrolní skupiny byla stejná, kromě vyšetření přístrojem VELscope. Všichni pacienti podstoupili standardní předoperační vyšetření včetně stagingu na základě klinického vyšetření a zobrazovacích metod. U pacientů léčených do roku 2017 byla před statistickým zpracováním dat provedena revize a úprava stagingu dle aktuálně platného konceptu TNM klasifikace. Před chirurgickým výkonem byli pacienti detailně informováni o povaze onemocnění a podepsali příslušný formulář informovaného souhlasu se smlouvou o ochraně osobních údajů. Návrh této studie byl schválen Etickou komisí ve výzkumu Stomatologické kliniky FN Plzeň a LF UK v Plzni pod kódem 333/2020. Tato studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Předoperační vyhodnocení slizničních nádorových okrajů bylo provedeno u pacientů studijní skupiny pomocí přístroje VELscope (model č. V1, LED Dental, Inc., 997 Seymour Str., Suite 250, Vancouver, BC V6B 3, Kanada, obrázek 9) jedním chirurgem vyškoleným pro tuto práci. Toto vyšetření bylo ideálně provedeno v temné místnosti, k dosažení nejlepšího kontrastu vyšetřovaného pole, které bylo označeno originálním tetováním, přímo na operačním sále elektrokoagulací nebo přímo před výkonem genciánovou violetí.

Vlastní extirpace nádoru byla provedena v celkové anestezii, minimálně 10 mm od klinického okraje. Resekát byl odeslán patologovi a po barvení hematoxylinem-eosinem bylo provedeno výše uvedené imunohistochemické vyšetření.

V této kapitole autor přehledně popisuje striktní kritéria pro výběr nemocných obou skupin, včetně významu precizního zakreslení okrajů nádoru a celkové přípravy pacienta na vlastní chirurgický výkon s vlastní chirurgickou technikou.

Výsledky a závěry

V této kapitole autor popisuje celkovou sestavu jednotlivých nemocných obou skupin (počet, pohlaví, lokalizace nádoru). U obou skupin převažovali muži, nejčastější lokalizací v obou skupinách byl jazyk. U všech nádorů byl vyhodnocen jeho grade a stadium onemocnění. Nejčastějším stadiem bylo IV. stadium onemocnění, následované II. a I. V obou skupinách dominoval G1 a G2. Statistická analýza však neprokázala u obou parametrů signifikantní rozdíl u obou skupin nemocných. Výsledkem použití autofluorescence byl větší rozsah resekce, v průměru o 4,68 mm v porovnání s polychromatickým světlem nebo palpačním hodnocením okraje nádoru. Ve studijní skupině nemocných nebyl prokázán žádný případ pozitivního okraje, pouze bylo zaznamenáno 6 pacientů s blízkým resekcčním okrajem, u zbytku sestavy byl prokázán negativní/čistý resekcční okraj. Naopak v kontrolní skupině vedle negativních a blízkých okrajů bylo diagnostikováno 7 nemocných s pozitivním okrajem resekatu. Autor uvádí pro úplnost rovněž četnost hlubokého/vertikálního okraje, výsledky v obou skupinách byly podobné. Z hlediska lokalizace nádorů nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v kvalitě resekcčního okraje. Studie prokázala statisticky významný rozdíl při použití autofluorescence ve slizničním okraji mezi oběma skupinami pacientů. Riziko pozitivních či blízkých okrajů bylo v kontrolní skupině 4,8krát vyšší než ve skupině studijní. U studijní skupiny nemocných nebyla prokázána větší morbidita operované oblasti naopak prokázala se zde větší chirurgická eradikace nádoru.

Z výsledků vyplývá, že velice důležité je včasná diagnostika nádorů, jejich precizní naplánování, správný výběr nemocného. Navíc autor, dokazuje, že použití autofluorescence může být výborným pomocníkem nejen v diagnostice nádorů, ale i v samotné chirurgické terapii.

Vědecký přínos dizertační práce

Autor ve své práci zpracovává soubor 122 nemocných léčených se spinaliomem dutiny ústní. Samotným přínosem je využívání dalších histopatologických márků (perineurální, kostní invaze, hloubka nádorů), což dokládá vysokou úroveň nejen chirurga, ale celého pracoviště.

Dalším cenným poznatkem je využití autofluorescence nejen v diagnostice malignit dutiny ústní, ale i jejich chirurgické terapii. Navíc se jedná o neinvazivní, časově nenáročnou techniku. Její negativum je v poslední době kromě finanční stránky, i její dostupnost.

Autor těmito poznatky jasně dokazuje důležitost podrobné diagnostiky, která předurčuje vlastní úspěšnost chirurgického výkonu.

Autorovy znalosti a celkovou orientaci v této problematice považuji za velmi dobrou, svou trpělivou prací významně přispívá do rozběhlé mezioborové spolupráce.

Citovanost literárních pramenů je dostatečná, možná až nadbytečná, nedošlo k opomenutí žádného významného sdělení.

Celkové hodnocení práce

Předloženou práci považuji pro závažnost a aktuálnost problematiky za velmi potřebnou a přínosnou, zejména v době, kdy frekvence nádorů dutiny ústní má vzrůstající tendenci. Tato problematika vyžaduje komplexní terapeutický přístup a vysokou kvalifikaci lékařského týmu na všech úrovních onkologické léčby orofaciální oblasti. Výsledky dokumentované a předložené v dizertační práci obsahují drobné nepřesnosti, některé kapitoly by mohly být rozsáhlejší (diskuze), naopak počet citací považuji až za nadbytečný. Nicméně práce má odpovídající výpovědní hodnotu, jejíž výsledky jsou srovnatelné s výsledky jiných pracovišť.

Dotazy na autora

1. Pozorovali jste rozdíl ve kvalitě okrajů resekátů při jejich rozdílném značení (tetováž vs koagulace či genciánová violet) ?
2. Jaký je Váš názor na rutinní využití přímé autofluorescence v běžné praxi stomatologa? Existují literární prameny, které by dokládaly časnější diagnostiku malignit dutiny ústní při použití této metody?

Závěr

Doktorandská dizertační práce MUDr. et MUDr. Petra Pošty odpovídá svým rozsahem a obsahem ustanovením Zákona o vysokých školách (č.111/1998) a podle článku 3 odstavce 7b Řádu doktorandského řízení na Lékařské fakultě Karlovy Univerzity v Plzni nárokům na doktorandskou dizertační práci.

Doporučuji proto, aby tato doktorandská dizertační práce MUDr. et MUDr. Petra Pošty byla přijata k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby mu byl udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.