

Posudek na práci MUDr Jany Kaprové: Patogeneze vzniku germinálních nádorů: Využití současných poznatků ve včasné diagnostice u pacientů s poruchou pohlavního vývoje

Disertační práce dr Kaprové má 60 stran, je doplněna rozsáhlým seznamem prostudované literatury (105 citací). Je uveden seznam publikovaných sdělení, u nichž je dr Kaprová první autorkou, a to 3 články v časopisech s IF a 2 články v časopisech bez IF. Dále je uveden seznam dalších prací dr Kaprové, kapitol v knihách a abstrakt sdělení na kongresech.

V úvodní teoretické části své práce se autorka zabývá embryonálním vývojem primordiálních zárodečných buněk a determinací nediferencované gonády buď v testis nebo ovarium. Uvádí přehled současných znalostí o gonadálních tumorech zárodečných buněk typu II. Riziko těchto tumorů u pacientů s poruchami pohlavního vývoje se pohybuje v rozmezí 0.8 - 60%, proto je často u těchto pacientů prováděna v časném věku preventivně gonadektomie. Pro včasnou detekci těchto tumorů jsou v současnosti používány imunohistochemické metody: stanovení placentální alkalické fosfatázy (PLAT), c-KIT, octamer-binding transcriptu (OCT3/4), testikulárního specifického proteinu (ITSPY), transkripčního faktoru AP2-gamma a transkripčního faktoru NANOG.

V této teoretické práci uvádí dr Kaprová v současnosti platnou Hughesovu klasifikaci DSD a dále Coolsovu klasifikaci z r.2006, která rozděluje pacienty s poruchou pohlavního vývoje podle rizika výskytu GCT typu II.

Ve své práci si dr Kaprová klade otázku zda je preventivně prováděná gonadektomie nutná u všech pacientů s poruchou pohlavního vývoje. Provedená gonadektomie vede totiž u pacientů později k nutnosti substituční léčby pohlavními hormony a k infertilitě. Tuto otázku řeší u 2 skupin pacientů vybraných dle Coolsovy klasifikace.

První sledovanou skupinu tvoří pacienti s nedostatečnou virilizací (částečnou nebo úplnou androgenní insensitivitou), u nichž je uváděna prevalence Intratubulárních neoplasií zárodečných buněk (IGCNU) a invazivního GCT 5.5% , při čemž je nalezen velký rozdíl prevalence mezi pacienty s CAIS (0.8%) a PAIS (15%). Tento rozdíl je vysvětlen předpokládanou určitou residuální AR aktivitou. Autorka se ve své práci zabývá vyšetřením pacientů s CAIS. Řeší vedle stanovení OCT3/4 pozitivních buněk při tubulární bazální lamině rovněž otázku zda poloha gonády a věk pacienta ovlivňují riziko vzniku neoplazie. Histopatologické změny u CAIS a imunohistochemické zobrazení gonád pozitivních pro OCT3/4 při bazální lamině seminiferálních tubulů, ev s pozitivitou.pro TSPY uvádí na obrazech 5 a7.

Druhou sledovanou skupinu tvoří pacienti s mozaikou 45X/46XY, u nichž bývá prevalence tumorů 15-40%. Vyšetřila 84 gonadálních tkáňových vzorků. Porovnává riziko vzniku neoplazie s residuální aktivitou AR, s vlivem polohy gonády a se stupněm maskulinizace stanoveného podle EMS. Podle tohoto scóre dělí pacienty na pacienty s mírnou nedostatečnou virilizací, s obojetným fenotypem a s ženským fenotypem.

K zjištění rizika tumorů používá uvedené imunohistochemické metody.

V první skupině pacientů s neúplnou virilizací autorka vyšetřila 37 gonadálních tkáňových vzorků od 19 pacientů (ve stáří 3 měsíce-18,5roků) s CAIS. Vzhledem k velkému rozsahu

věku pacientů nelze jednoznačně posoudit vliv polohy gonády na histologické změny gonadální tkáně,

Ve druhé skupině pacientů s mozaikou 45X/46XY vyšetřila dr Kaprová 87 vzorků. Největší riziko vývoje GCT ve vztahu k fenotypu zjistila u pacientů s obojetným fenotypem (52%), u mírně neúplné virilizace 13% a u ženského fenotypu 2.2%. Riziko vývoje GCT v gonádě zjistila 36% při inguinální pozici gonád, 20% při skrotální pozici, v 17 % při abdominální pozici. Výsledky mohou být skresleny vzhledem k menšímu počtu pacientů (skrotální pozice u 4 pacientů).

Výsledky jsou hodnoceny vhodnými statistickými metodami.

Autorka své výsledky porovnává v diskuzi s literárními údaji. Na závěr uvádí doporučení dalšího léčebného postupu u pacientů s gonadální dysgenezí 45X/46XY. Doporučuje jednoznačně gonadektomii u pacientů s pozitivními OCT3/4 buňkami při basální linii.

Práce vznikla ve spolupráci se zahraničním pracovištěm Laboratory of Experimental Patho-oncology, Erasmus Medical Center, Rotterdam.

Výsledky studie byly publikovány r. 2010 v Sex Dev., r. 2011 v JCEM a r.2013 v Modern Pathology.

MUDr Jana Kaprová prokázala rozsáhlé teoretické znalosti. K řešení svého cíle - časná detekce rizika gonadálních tumorů u pacientů s poruchou pohlavního vývoje použila moderní laboratorní metody. Počet vyšetřených vzorků gonadální tkáně není vysoký (4 pacienti se skrotální pozicí gonády u 2. skupiny), ale vzhledem k výskytu poruch gonadálních dysgenezí v populaci dostačující. Statistické metody jsou vyhovující.

Výsledky její práce byly publikovány v časopisech s IF.

Práce dr Kaprové řeší aktuální a velmi diskutované téma. Výsledky práce jsou významné pro praxi a budou podnětem k dalším studiím..

K práci mám několik dotazů:

K včasné detekci rizika tumoru zárodečných buněk je třeba získání tkáňového vzorku. Je jednorázová biopsie dostačující pro posouzení celé gonadální tkáně? V jakém věku ji u pacientů s poruchou pohlavního vývoje provádět?

Pacienti s CAIS mívají typicky ženský fenotyp, je vhodné ponechat gonádu in situ v případě negativního nálezu OCT3/4 pozitivních buněk?

V literatuře Rorth a spol.doporučuje u dospělých pacientů s CAIS jako prevenci progresu tumoru nízkou dávku ozáření, jaký je názor autorky?

Starší literární práce uvádějí další laboratorní vyšetření nádorových markerů jako je alfa fetoprotein, lidský choriogonadotropin nebo LDH. Jaký je názor dr Kaprové na jejich vyšetření u pacientů s poruchou pohlavního vývoje?

Na základě uvedených skutečností doporučuji obhájení titulu PhDr.

1.3.2014

prof.MUDr L. Lisá DrSc