

Oponentský posudek

disertační práce MUDr. Petra Michla

Infekce dutiny ústní lidským papilomavirem

Zhodnocení významu disertace pro příslušný obor

Narůstající počet karcinomů dutiny ústní vyvolaných lidským papilomavirem vyžaduje podrobnější a ucelenější sledování tohoto aktuálního tématu i v zubním lékařství oborem maxilofaciální chirurgie.

Vyjádření k postupu řešení problému, použitým metodám a splnění stanovaného cíle

Spinocelulární karcinomy jsou nejčastější maligní nádory v dutině ústní. Vedle známých faktorů podílejících se na jejich vzniku se v posledních letech dokladuje významný podíl lidských papilomaviru. S tím úzce souvisí potřeba odborných sdělení o možnostech osídlení dutiny ústní těmito agens.

Cílem předložené disertační práce je posoudit možnou souvislost mezi typy sexuálních praktik (koitálních vs nekoitálních) a infekcí lidským papilomavirem v dutině ústní a na děložním čípku.

Obecná část

V její obecné části jsou věcně správně a dostatečně podrobně popsány kapitoly o buněčném cyklu a jeho regulaci i informace o spinocelulárním karcinomu dutiny ústní, jeho diagnostice, biologických vlastnostech a léčby nádoru. Jsou uvedeny poznatky o možnostech maligní transformaci buněk lidských virů, zvláště pak o lidském papilomaviru a jeho nálezů na různých sliznicích. Na základě rizika malignizace jsou uvedeny jednotlivé typy HPV v nejlépe probádané a sledované skupině alfa. Možnosti infekce lidským papilomavirem, mechanismus infekce buňky a charakteristiky pacientů, kteří onemocněli pozitivním HPV karcinomem. Metody detekce a laboratorní diagnostiky HPV infekce.

Speciální část

Do vlastní studie bylo zařazeno celkem 87 žen, u nichž byl proveden v rámci běžné gynekologické dispenzace cytologický stěr z vagíny, následně z dutiny ústní a orofaryngu stomatologem. Pro nesouhlas 6 žen s použitím nálezů z jejich gynekologického stěru byl po jejich vyřazení celkový počet upraven na 81 žen u gynekologických výsledků a 87 u orofaryngeálních stěrů.

Předpokladem pro dosažení cíle práce je vzájemná souvislost v nálezech HPV pozitivních vaginálních a orofaryngeálních stěrů u vybraného souboru. Pozitivita infekce děložního čípku

HPV byla sledována ve vztahu k věku, počtu orálních, koitálních a análních styků i požívání alkoholu a kouření

Vzhledem k možnosti přenosu infekce HPV do dutiny ústní a orofaryngu jinými než nekoitálními sexuálními praktikami byly sledovány zlozvyky u hygienických návyků ve smyslu sdílení jednoho zubního kartáčku, náustku při kouření nebo i samotné cigarety s jinou osobou.

Potřebná data od jednotlivých probandek byla získána pomocí vypracovaného jednotného dotazníku. K vyhodnocení byly použity adekvátní statistické metody. K průkazu přítomnosti HPV infekce ve stěrech byla použita real-time PCR metoda zaměřená na detekci vysoce rizikových typů virové infekce. Správnost reakce byla ověřena pozitivní kontrolou pomocí beta-globulinového genu.

Výsledky setření prokázaly pozitivní nález HPV infekce u 10 (12%) z 81 hodnocených vaginálních stěrů a u 1 (1,1%) z 87 orofaryngeálních stěrů. V 86,4% byla shoda mezi negativními výsledky v obou testovaných lokalitách.

Z faktorů ovlivňujících potenciální riziko vaginální HPV infekce byl v souboru potvrzen jen vliv věku a kouření, nikoliv však počet orálních respektive koitálních partnerů, ani konzumace alkoholu.

Z nesexuálních příčin nemohlo, vzhledem jen k 1 pozitivnímu případu HPV infekce v orofaryngeální krajině, přenos infekce ovlivnit používání cizích zubních kartáčků a kuřáckých praktik.

V diskusi autor srovnává dosažené výsledky s obdobnými šetřeními. Nález malého počtu prokázané infekce v dutině ústní není zcela ojedinělý, výskyt HPV ve vagíně je souladu s obdobnými výsledky a není ovlivněn počtem sexuálních partnerů nebo užitým praktikám.

Dotazy

1. Je přenesená infekce papilomavirem do dutiny ústní trvalá, nebo se infekce vývojem poměrů a buněčnými transformacemi změní nebo i zcela vymizí?
Je možné opakování infekce od jiného původce?

Stanovisko k výsledkům disertační práce a k původnímu konkrétnímu přínosu předkladatele disertační práce

Práce splnila stanovený cíl a výsledky jsou využitelné a přínosné.

Případné další vyjádření, zejména vyjádření k uspořádanosti, přehlednosti, formální úpravě a jazykové úrovni disertační práce, vyjádření k publikacím studenta doktorského studia

Disertační práce je zpracovaná přehledně, má včetně tabulek, grafů a obrazů 82 stran, je napsaná srozumitelně, dobrou češtinou, bez překlepů.

Je uvedeno 110 recentních literárních zdrojů tuzemských a zahraničních autorů.

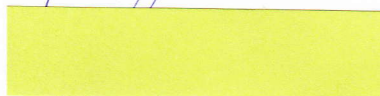
Publikace autora ve vztahu k disertaci nejsou uvedeny.

Závěr

Předloženou disertační práci MUDr. Petra Michla doporučuji k obhajobě. Na základě její úspěšné obhajoby doporučuji udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D.podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Brně 24. května 2015

doc.MUDr. Milan Machálka, CSc.



Profesor MUDr. Ivo Stárek, CSc.

ORL klinika LF UP v Olomouci

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

INFEKCE DUTINY ÚSTNÍ LIDSKÝM PAPILOMAVIREM

Autor: MUDr. Petr Michl

Školitel: prof. MUDr. Jindřich Pazdera, CSc.

Pracoviště: Klinika ÚČOCH LF UP v Olomouci

Cílem hodnocené dizertační práce je stanovit význam sexuálních, nekoitálních i koitálních praktik pro kolonizaci sliznice dutiny ústní a vaginy HVP virem. Vzhledem k neustále narůstajícímu počtu tímto etiologickým agens vyvolaných karcinomů horní části aerodigestivního traktu jde o vysoce aktuální téma.

Práce má přehlednou koncepci. V její obecné části jsou nejprve rekapitulovány mechanismy buněčného cyklu a jeho malignizace se zaměřením na roli nádorových genů. Podrobněji se autor zabývá nádorovým supresorem p16, který má přímou souvislost s HPV asociovanými karcinomy, dále cestami a mechanismy, jakými tento virus kolonizuje relevantní oblasti, resp. způsobuje maligní transformaci jejich dlaždicobuněčného epitelu. Přehledně je uvedena klinická problematika karcinomů dutiny ústní a orofaryngu se zaměřením na biologické a morfologické odlišnosti HPV pozitivních forem. Stručně je zmíněna laboratorní diagnostika, sloužící k průkazu přítomnosti, resp. etiopatogenetické role tohoto viru v posledně uvedených tumorech.

Dizertace, čítající včetně tabulek, grafů a obrázků 82 stran, je psána srozumitelně, dobrou češtinou. Autor cituje 110 většinou recentních zdrojů, v přiměřené míře jsou zastoupeny i české práce.

Do studie bylo zařazeno celkem 87 žen, u nichž byl proveden v rámci běžné gynekologické dispenzarizace cytologický stěr z vaginy, následně z dutiny ústní a orofaryngu stomatologem. Z tohoto počtu 6 probandek nesouhlasilo s tím, aby ve studii byly použity výsledky jejich poševního odběru. Celkově tak bylo hodnoceno 81 vaginálních a 87 orofaryngeálních stěrů, tato čísla zaručují validitu statistických výsledků.

K dosažení definovaného cíle práce koreluje HPV pozitivitu vaginálních a orofaryngeálních stěrů v celém hodnoceném souboru. Dále je hodnocen výskyt HPV infekce děložního čípku ve vztahu k věku probandek, počtu jejich orálních a koitálních partnerů, jakož i abusu alkoholu jako možných rizikových faktorů. Hodnocená data byla získána z dotazníku. Použité statistické metody byly adekvátní charakteru hodnocených souborů.

Pro průkaz přítomnosti HPV ve zkoumaných cytologických stěrech byla použita real-time PCR, zaměřená na detekci vysoce rizikových typů tohoto viru. Jak plyne z literárních údajů, disponuje tato metoda dostatečnou senzitivitou i specificitou k průkazu přítomnosti HPV ve tkáních. Správnost reakce byla ověřena pozitivní kontrolou pomocí β -globinového genu.

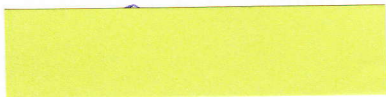
Vaginální, resp. orofaryngeální stěry byly pozitivní u 10 z 81 (tj. u 12 %) , resp. u 1 z 87 (tj. u 1,1 %) hodnocených probandek. Byla prokázána 86,4 % shoda mezi negativními výsledky v obou testovaných lokalitách. Z faktorů, zkoumaných pro jejich potenciální riziko vaginální HPV nákazy, byl potvrzen jen vliv věku a kouření, nikoliv však konzumace alkoholu a počtu orálních, resp. koitálních partnerů. Vzhledem k pouze jedinému případu pozitivního HPV nálezu v dutině ústní nebylo možno stanovit vliv používání cizích zubních kartáčků a kuřáckých praktik, ani sexuálního chování na infikování sliznice této anatomické oblasti.

Dosažené výsledky autor v diskuzi konfrontuje s literárními údaji. Uzavírá, že v jím studované populaci je prevalence HPV v dutině ústní velmi nízká, ve vagině odpovídá publikovaným číslům, a je nezávislá na počtu partnerů a praktikovaném sexuálním modu.

Dotazy:

1. V metodice je uvedeno, že byly stanoveny jednotlivé typy ze skupiny HR HPV viru. Ve výsledcích však tato specifikace chybí. Šlo tedy o jediný či více typů tohoto agens?
2. V práci se hovoří někde o HPV nákaze orofaryngu, jinde dutiny ústní. Jaký je rozdíl v incidenci HPV asociovaných nádorů těchto dvou anatomických lokalit?

Závěr: autor v předkládané práci prokázal schopnost samostatného vědeckého myšlení, proto ji doporučuji k obhajobě.


Prof. MUDr. Ivo Stárek, CSc.

V Olomouci dne 19.5.2015