

Oponentský posudek na doktorandskou disertační práci MUDr. Vladimíra Dvořáka, vedoucího lékaře Centra ambulantní gynekologie a primární péče Brno a studenta kombinované formy doktorského studijního programu na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci zpracované na téma : „Korelace prebioptických a bioptických metod v diagnostice cervikálních lézí“.

Předložená doktorandská práce MUDr. Vladimíra Dvořáka završuje jeho studium kombinovaného doktorského studijního programu na Porodnicko- gynekologické klinice Univerzity Palackého v Olomouci.

Vlastní disertační práce MUDr. Dvořáka má 49 stran s logicky uspořádaným obsahem od stanovení cílů práce přes popis současného stavu řešeného tématu, metody řešení problému k výsledkům výzkumu a k zhodnocení. Práce obsahuje 49 literárních citací převážně z recentní literatury. Dále následuje vědecko výzkumná činnost s 30 publikacemi autora a spoluautorství v monografii „Atlas kolposkopie“. Autor uvádí také seznam 105 přednášek k dané tematice přednesené autorem a čtyři publikace inextenzo. Téma disertační práce je velmi aktuální. Plošný screening nálezů na děložním hrdle není v České republice úspěšný a nelichotivé místo na zadních příčkách incidence karcinomu děložního hrdla v Evropě se přes velké úsilí poskytovatelů gynekologické péče nemění. Dostupný screening patologií děložního hrdla přináší výsledky více než nedostačující a celý systém současného screeningu možno hodnotit jako neúspěšný. Z tohoto pohledu je téma zvolené autorem velmi aktuální.

Autor si zvolil tři cíle. Zhodnotit míru korelace prebioptických vyšetřovacích metod (onkologická cytologie, kolposkopie) u pacientek, které byly indikovány ke konizaci, s konečnou histologickou diagnózou (konus). Vysvětlit nejčastější příčiny diskrepance mezi výsledky prebioptických vyšetření a finální histologickou diagnózou. Navrhnout doporučení, jak zkvalitnit management o pacientky se suspektními cervikálními lézemi zachycenými při screeningu.

Práce má pěknou grafickou úpravu a po formální stránce splňuje požadavky kladené na disertační práci, doplněnou jak černobílou, tak barevnou obrazovou dokumentací, která psaný text velmi vhodně doplňuje.

Do retrospektivního pětiletého souboru souboru bylo začleněno 1925 pacientek, které byly odeslány na pracoviště autora referujícími lékaři pro suspektní cytologické nálezy. Těm byla následně provedena konizace. U všech pacientek byly vždy hodnoceny onkologická cytologie, kolposkopie a histologické vyšetření konizátu. Míra shody mezi kolposkopickou diagnózou a cervikální patologií byla velmi dobrá, zatímco cytologie vykazovala u high grade lézí vysoké procento falešně negativní výsledků. Pro úspěšný národní celoplošný screening karcinomu hrdla děložního je nezbytné zapojení expertních kolposkopistů a kvalitních akreditovaných fytopatologických a bioptických laboratoří.

Cíle své disertační práce autor splnil a konstatuje, že samotná onkologická cytologie neumožňuje přesně odhadnout závažnost cervikální léze. Velká část high grade lézí je detekována u pacientek s jen lehce abnormním výsledkem onkologické cytologie. Kolposkopie je výrazně

senzitivnější než onkologická cytologie a umožňuje predikci závažnosti cervikální léze s vyšší jistotou. Možné příčiny nesrovnalostí onkologické cytologie jsou: nedostatečné množství buněčného materiálu ve stěru, pozdní fixace, přehlédnutí okrsku těžce dysplastických buněk při hodnocení nátěru, podhodnocení stupně atypie buněk hodnotící osobou, nadhodnocení jen lehce dysplastických buněk, záměnou metaplazie či reaktivních změn za buněčné atypie. Možné příčiny nesrovnalostí kolposkopie jsou: část, případně celá junkční zóna není přehledná, nedostatečný čas od aplikace kyseliny octové ke kolposkopickému hodnocení, přehlédnutí malého okrsku těžce dysplastického epitelu, nerozpoznání cévních atypií, nadhodnocení mírně abnormního nálezu, případně fyziologických změn – metaplazie, těhotenské změny, atrofie. Vyhodnocování cervikální cytologie v laboratořích s dostatečným počtem hodnocených vzorků, které se periodicky podrobují internímu a externímu auditu. Maximální snaha o to, aby co možná největší procento pacientek s abnormními výsledky onkologické cytologie mohl vidět expert v kolposkopii. V případě limitovaných možností kolposkopie využití dalších diagnostických metod - zejména HPV testace.

Autorem zvolené metody zpracování jsou zcela adekvátní zvolenému tématu a statistické zpracování je pro zhodnocení souboru zcela dostačující.

Disertační práce zcela splnila sledované cíle.

Připomínky a otázky položím autorovi při obhajobě.

MUDr. Vladimír Dvořák prokázal v předložené disertační práci schopnost vědecky pracovat s klinickým materiálem, postavit metodiku vědecké práce, statisticky analyzovat získaná data a z nich formulovat závěry.

Na základě výše uvedeného **doporučuji** podle paragrafu 47, Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. práci MUDr. Vladimíra Dvořáka: „**Korelace prebioptických a bioptických metod v diagnostice cervikálních lézí**“ k obhajobě.

V Brně dne 24. května 2014

Prof. MUDr. Aleš Roztočil, CSc.

KORELACE PREBIOPTICKÝCH A BIOPTICKÝCH METOD V DIAGNOSTICE CERVIKÁLNÍCH LÉZÍ

Oponentský posudek doktorandské disertační práce

MUDr. Vladimíra Dvořáka,

vedoucího lékaře Centra ambulantní gynekologie a primární péče v Brně.

Dizertační práce je složena z osmi kapitol. Stručnému úvodu s aktuálními informacemi o aktuálních kontroverzních názorech na řešení sledované problematiky předchází přehledný seznam zkratk, který čtenáři významně zlepšuje orientaci v textu disertační práce.

Následujících 20 stran textu je věnováno popisu současného stavu řešené problematiky. Tato rozsáhlá kapitola je logicky členěna na prebioptické a bioptické metody. Podrobně se věnuje nejenom onkologické cytologii, kolposkopii a biopsii, ale uvádí i aktuální informace o HPV testacích, vhodnosti konizací či excizí. Textová část je doplněna zdařilou fotodokumentací širokého spektra kolposkopických nálezů.

Cíle disertační práci jsou rozděleny do 3 částí. Kromě zhodnocení korelace výsledků prebioptických vyšetřovacích metod s konečnou histologickou diagnózou si autor klade za cíl najít i nejčastější příčiny jejich diskrepance. Analýza takto získaných výsledků by měla vést ke zlepšení péče o ženy se suspektními cervikálními lézemi zachycenými při screeningu.

Nejrozsáhlejší a z pohledu disertace i nejdůležitější je kapitola věnující se vlastní studii autora. Rozsáhlá pětiletá retrospektivní studie zahrnuje téměř 2000 pacientek s abnormním cytologickým nálezem a následnou konizací děložního čípku. U všech pacientek byly vždy hodnoceny kromě onkologické cytologie i výsledky kolposkopie a histologického vyšetření konizátu. Kolposkopická vyšetření prováděli dva lékaři s licenci kolposkopické expertízy a nálezy byly hodnoceny v souladu s doporučeními mezinárodních odborných společností.

Jednotný postup byl zajištěn i při zpracování, transportu a hodnocení získaného bioptického materiálu. Statistické zpracování výsledků udává nejenom senzitivitu a specificitu klinické metody, ale i její falešné pozitivitu či negativitu a prediktivní hodnoty. Získané výsledky jsou v předložené práci prezentovány nejenom textovou formou, ale i šesti tabulkami, třemi grafy a pěti schémata.

V diskuzi se autor všem získaným výsledkům podrobně věnuje, rozebírá a porovnává je s citovanou domácí i zahraniční literaturou. Současně zmiňuje limitace výsledků vlastní analýzy sledovaného souboru. Konstatuje, že základní podmínkou pro úspěšnou realizaci výsledků disertační práce jsou kompetence odborných specialistů a pokrytí celé populace dospělých žen organizovaným screeningem.

Dvoustránkový závěr nejenom rekapituluje výsledky studie, ale především přináší důležité závěry pro klinickou praxi. Autor odpovídá na konkrétní body cílů studie. Kolposkopie je výrazně senzitivnější než onkologická cytologie a umožňuje predikci závažnosti cervikální léze s větší jistotou. Doporučuje proto hodnocení stěrů pouze v akreditovaných cytologických laboratořích, podrobujících se pravidelným auditům. Abnormní výsledky cytologie by měly být vždy indikací k expertní kolposkopii. Navržený postup by měl vést ke zvýšení zachytu patologických lézí čípku ještě před jejich rozvinutím v karcinom. Realizace takovýchto kroků může zlepšit kvalitu preventivní péče o ženy v České republice.

Závěr předložené práce tvoří přehled literatury, dosavadní rozsáhlé vědecko – výzkumné činnosti autora a krátké souhrny disertační práce v české a anglické verzi. Přílohu disertace pak tvoří kopie některých publikací autora.

Disertační práce MUDr. Vladimíra Dvořáka je rozsáhlým dílem, které obsahuje 66 stran psaného textu. Jeho součástí je i 15 tabulek, 5 schémat, 3 grafy a 45 literárních citací. Práce se věnuje velmi aktuálnímu problému efektivity screeningu cervikálních patologií a má kromě vědecké i vysokou edukační hodnotu. Vyznačuje se exaktním zpracováním, validním statistickým hodnocením i jasně deklarovanými doporučeními pro klinickou praxi. Oponent však v textu zachytil některé jazykové či stylistické nedostatky. Dlouhá souvětí zhoršují

přehlednost textu – větší využití tabulek či grafů by přispělo k lepší přehlednosti sdělení. Rovněž popisy tabulek umístěné až na jejich konci nepřispívají k rychlé orientaci čtenáře.

Disertační práce přináší optimální diagnostický algoritmus detekce cervikálních lézí a současně definuje příčiny chybných hodnocení výsledků použitých prebiptických metod. Tím umožňuje gynekologickým pracovištím zlepšit efektivitu diagnostiky, včasného zachytu a odpovídající léčebné péče u žen s podezřením na nemaligní či maligní lézi děložního čípku. Důsledná realizace výsledků práce v každodenní klinické praxi by měla v delším horizontu vést ke zlepšení výsledků onkologické péče v České republice a zabránit neindikovaným operačním výkonům.

Po podrobném prostudování práce má oponent na autora tři doplňující otázky:

1. Je testování HPV smysluplné jako součást screeningu cervikálních lézí? Pokud ano, která z dostupných metod detekujících virovou DNA je lepší?
2. Je prokázán cost / benefit celoplošného screeningu, případně i s HPV testací?
3. Jaké je v současnosti místo separované abraze v diagnostice nemaligních či maligních cervikálních lézí?

Konstatuji, že i přes výše uvedené drobné nedostatky předložená práce splnila všechny stanovené cíle. Autor prokázal hluboké znalosti ve všech směrech dané mezioborové problematiky a rozšířil vědecké i klinické poznatky v oblasti diagnostiky a následného sledování žen s premaligními cervikálními lézemi. Proto doporučuji práci v předložené podobě přijmout a po úspěšné obhajobě dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. udělit MUDr. Vladimíru Dvořákovi akademický titul

doktor ve zkratce „Ph.D.“.

Ostrava, 22. května 2014

doc. MUDr. Vít Unzeitig, CSc.,

přednosta Porodnicko – gynekologické kliniky OU a FN Ostrava

Fakultní nemocnice Ostrava – Poruba, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava