

Oponentský posudek Habilitační práce

MUDr. Patrik Štefanička, Ph.D.

Lekárská fakulta University Komenského
Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku
LFUK a UNB v Bratislave

„Incidencia a klinické indikátory cystických metastáz skvamocelulárneho karcinómu v klinickom obraze laterálnych krčných cýst“

Autor se zabývá aktuálním tématem s velkou klinickou relevancí. Jde o téma, které v současnosti vzhledem ke stoupající incidenci HPV asociovaných nádorů orofaryngu nabývá na významu. Navíc u cystických metastáz dochází v klinické praxi často k nesprávnému postupu se závažnými důsledky pro časnou diagnostiku a tím prognózu pacientů.

V obecné části (44 stran) autor podrobně uvádí poznatky nejprve o laterální krční cystě, rozebírá historické a aktuální názory na možnost vzniku branchiogenního karcinomu. V další části se autor zabývá mechanismem vzniku, charakteristikami a incidencí cystických metastáz skvamocelulárního karcinomu. Popisuje použití zobrazovacích metod a punkčních technik v diagnostice. Pojednává i o z klinického hlediska nejdůležitějším aspektu, kterým je identifikace primárního tumoru a podrobně rozebírá literární názory na správný postup diagnostiky a léčby.

Ve speciální části (9 stran) autor uvádí retrospektivní analýzu vlastního souboru pacientů s izolovanou cystickou rezistencí na krku

V diskusi (15 stran) autor konfrontuje výsledky vlastního výzkumu se světovou literaturou. Kapitola svědčí o dokonalé orientaci autora v aktuálních poznacích na daném poli.

V závěru (2 strany) jsou stručně rekapitulovány dosažené výsledky a zdůrazněny zásady správného klinického postupu

Seznam literatury obsahuje 89 položek a pokrývá valnou část světového písemnictví se vztahem k danému tématu.

Jako cíle práce autor uvádí:

1. Zjistit incidenci cystických metastáz v klinickém obraze laterální krční cysty u vlastního souboru dospělých pacientů.
2. Analyzovat vývoj incidence cystických metastáz ve vztahu k věku a pohlaví a dalším klinickým parametrům.
3. Definovat vztah mezi cystickou metastázou a HPV.
4. Na základě incidence a klinických parametrů zhodnotit potřebu zařadit pacienta této skupiny do diagnostického postupu při krční metastáze bez známého primárního tumoru.
5. Stanovit algoritmus postupu u rizikového pacienta s cystickou lézí na krku.

Obecná část zpracovává přehledným způsobem danou problematiku s citací převážně většiny prací, které byly na dané téma publikovány. Vhodně zasazuje danou otázku do historické perspektivy a popisuje vývoj postupů až po zcela aktuální názory. Kapitola svědčí o širokém přehledu autora a schopnosti práce s vědeckou literaturou. Ke kapitole mám jen několik připomínek spíše formálního charakteru. Na str. 20 formulace věty svádí k interpretaci, že Martin et al. vycházeli ze zkušeností Thomsona a Heffnera, nicméně publikace Martina et al. je podstatně starší. V odstavci 3.2 (str. 23) o histologickém vzhledu HPV pozitivního karcinomu chybí citace a považoval bych za vhodnější opatrnější formulace. Ne všichni patologové by souhlasili s tak jednoznačnou morfologickou charakteristikou HPV pozitivního karcinomu orofaryngu. Kritizován by mohl být i pojem lymfoepitel, navíc citován z práce z r. 1998, kde uváděné případy klinickou a morfologickou charakteristikou HPV pozitivním nádorům sice odpovídají, nicméně přítomnost HPV v daném souboru nebyla zjišťována. Na str. 37 je typ HPV 16 chybně označen jako podtyp. Na str. 39 je konstatováno, že zvýšená exprese p16 je ne vždy indukována HPV DNA integrací. Správná formulace by byla HPV DNA přítomností, protože HPV DNA u nádorů orofaryngu nemusí být integrována, i nádory s extrachromozomální nebo smíšenou formou jsou HPV indukované.

K jednotlivým cílům práce uvádím:

Ad 1. Autor zjišťuje výskyt cystického dlaždicobuněčného karcinomu u cystických lézí na krku v 10%, což jak dokládá v diskusi nijak nevybočuje z literárních údajů

Ad 2. Podrobná analýza souboru pacientů s ohledem na klinické ukazatele, svědčí zejména pro význam věku. V diskusi se autor přiklání k hranici 40 let, nad kterou riziko, že cystická léze je malignitou, prudce stoupá. I když karcinomu v cystické lézi je vyšší u mužů než u žen, rozdíl nedosáhl statistické významnosti, zejména pro nízké zastoupení žen v souboru malignit. Ostatní sledované klinické parametry jako jsou subjektivní a zánětlivé příznaky, fyzikální nálezy, výsledek zobrazovací metody, laterality, velikost cysty nebo prodělaná antibiotická léčba nebyly u podsouboru s karcinomem významně odlišné. Význam punkční biopsie tenkou jehlou a cytologické diagnostiky se ve vlastním materiálu nepotvrdil, vyšetřena však byla jen menší část souboru.

Ad 3. V kapitole Výsledky vztah cystické metastázy a HPV definován není. Autor se mu věnuje až v kapitole Diskuse, kde uvádí, že všichni pacienti s cystickou metastázou byli p16 pozitivní z primárního nádoru a/nebo z cystické metastázy. Diagnostika HPV positivity je široce diskutována se závěrem, že cystické metastázy pochází převážně od HPV pozitivních nádorů. S tím korespondují též velmi dobré výsledky léčby vlastního souboru pacientů s cystickými metastázami. Autor správně uvádí, že širšímu klinickému využití informace o přítomnosti HPV však, podobně jako u cytologie, brání kvalita odebraného materiálu především nízká buněčnost.

Ad 4. Autor uvádí klinická kritéria zařazení pacienta do diagnostického postupu při krční metastáze bez známého primárního postupu. Za hlavní kritérium považuje věk, ale zdůrazňuje nutnost zohlednit i ostatní kritéria, protože cystická metastáza dlaždicobuněčného karcinomu se může vyskytnout i u mladších jedinců.

Ad 5. Za originální přínos práce považuji doporučený postup u pacienta ve věku nad 40 let s cystickou lézí na krku. Ten vychází z dokázaného rizika malignity a opírá se o postup při metastáze na krku s neznámým primárním nádorem. Nově autor na základě recentních studií i

vlastních výsledků doporučuje zařadit do postupu oboustrannou tonsilektomii. Diagnostický a terapeutický postup obsahuje důsledné pátrání po primárním nádoru a má být koncentrován na pracoviště s možností peroperačního histologického vyšetření. Jen tak lze zamezit zbytečným vícečetným celkovým anestéziím, odkladu léčby a zhoršení podmínek pro definitivní řešení. Toto doporučení má velký klinický význam a bohužel v současné době není ani ve střední Evropě zcela běžné. Autor správně zdůrazňuje nutnost zvyšování informovanosti o této problematice především u odborné veřejnosti.

Pojednané téma je zpracováno s ohledem na stav dané problematiky vhodnými postupy a výsledky jednoznačně rozšiřují znalosti v oblasti významu cystických lézí na krku. Jednotlivé cíle vlastní práce byly splněny. Práce vychází ze soboru, který byl úspěšně publikován v prestižním časopise. Výběr tématu, jeho zpracování a dosažené výsledky svědčí jednoznačně o dobré orientaci autora v dané problematice a o schopnosti vědecké práce. Výsledky potvrzují a rozšiřují pozorování jiných autorů a originálně je formulováno doporučení pro klinickou praxi v oblasti, kde je u odborné veřejnosti dosud velmi slabé povědomí o správném postupu.

Z uvedených důvodů doporučuji práci přijmout v předložené podobě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor otorinolaryngologie.

V Praze dne 12. 3. 2020

prof. MUDr. Jan Klozar, CSc.

Dotazy na autora:

1. Jak byste charakterizoval rozdíl ve významu PET CT u cystické metastázy a metastázy s centrálním rozpadem při neznámém primárním tumoru?
2. Domníváte se, že pouhá exstirpace cystické metastázy zhorší prognózu pacienta?
3. Domníváte se, že by všichni muži nad 40 let s cystickou metastázou na krku měli být odesíláni rovnou do adekvátních center? Kterou část diagnostiky je možno řešit na úrovni periferních zdravotnických zařízení?