

MUDr. Davida Neuberta

Univerzita Palackého Olomouc
Lékařská fakulta

NOVÉ SÉROVÉ MARKERY U KARCINOMU ENDOMETRIA

Předložená dizertační práce MUDr. Davida Neuberta se zabývá sérovými markery u karcinomu endometria. Vezmeme-li v úvahu, že toto onemocnění představuje nejčastější gynekologickou malignitu a současně má naše republika v Evropské unii nejvyšší incidenci, je hledání dalších prognostických faktorů logickým krokem a téma dizertační práce je aktuální. Zlepšující se neinvazivní identifikace nízkého a vysokého rizika onemocnění nám může napomoci přesnějšímu určení finálního rozsahu léčby, což oceníme zejména u rizikových pacientek.

Práce má 117 stran, ve 14.kapitole je seznam publikací a přednášek, kde je respektováno rozdělení na práce související s dizertací a na ostatní publikace. Dizertační práce obsahuje 208 literárních odkazů. Rozčlenění práce je logické a začíná obvyklou sumarizací aktuálních poznatků jednak o karcinomu endometria a dále o nádorových markerech, kde autor předkládá jejich přehled. Obecně lze říci, že jejich využití v klinické praxi u tohoto onemocnění není tak časté jako například u nádorů vaječníku. Autor začíná základními onkomarkery a pokračuje potom dalšími, jejichž potenciál se prověřuje. Konkrétně se jedná o marker S100-A11, AIF-1 a TFF (Trefoil peptidy - trifoláty), které patří do skupiny malých peptidů bohatých na cystein. Dosud byly identifikovány tři savčí trefoil peptidy a v současné době se o nich uvažuje jako o potenciálních nádorových markerech. V roce 1996 byla schválena definitivní nomenklatura trifolátů a vzniklo doporučení nadále používat pouze názvy TFF1, TFF2 a TFF3. Expres TFF1 byla prokázána u karcinomu prsu, kde je expres TFF1 téměř u poloviny pacientek a souvisí se stavem estrogenových receptorů. U jiných typů nádorů se vztah ke steroidním receptorům neprokázal. Dosud není známo, zde TFF peptidy ovlivňují vznik tumoru či jeho metastazování.

Hodnocení dizertační práce shrnuji do následujících bodů:

1. Aktuálnost zvoleného tématu

Téma práce je aktuální a je nutné klást mimořádný důraz na personalizaci těchto pacientek i s využitím těchto potenciálních podpůrných faktorů.

2. Splnění stanovených cílů

Cíle práce, které byly stanoveny, se týkají vyhodnocení sérových hladin S 100-A11, AIF-1, TF1, TF2 a TF3 u pacientek a u kontrolního souboru, byly splněny.

3. Zvolené metody zpracování

Jedná se o tři prospektivní studie, u kterých jsou zvolené metody zpracování adekvátní cílům dizertační práce. Nutno podotknout, že dosažené výsledky byly odpublikovány v recenzovaných časopisech a v časopisech s IF, jak je doloženo.

4. Výsledky disertace, přínos nových poznatků

Nejvýznamnějším výsledkem je průkaz zvýšené hladiny TFF3 u karcinomu endometria (ve srovnání s kontrolní skupinou). Tento konkrétní výsledek tak zapadá do celkové mozaiky, od které se odráží naše aktuální znalosti a zdá se, že by TFF3 mohl hrát v budoucnosti roli i jako marker (pro bližší specifikaci těchto pacientek). Nutno podotknout, že autor je členem multioborové skupiny, která se této problematice systematicky věnuje, což je třeba hodnotit velmi pozitivně.

5. Význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy

I když nemůžeme očekávat, že by mohly tyto výsledky současný přístup ke karcinomu endometria zásadně změnit, tak na straně druhé je prověřování potencionálně využitelných prognostických faktorů velmi důležitou součástí současného výzkumu. Tím spíše, že se u karcinomu endometria stále častěji setkáváme s polymorbidními pacientkami a o poznání častěji například operujeme ženy starší 90 let. V těchto případech je individualizace léčby mimořádně aktuální a zvolený směr tohoto výzkumu je správný.

Dosažené výsledky jsou přínosem v oboru gynekologie a porodnictví.

6. Připomínky a otázky

Práci MUDr.Davida Neuberta hodnotím velmi pozitivně a až na drobnosti, které jsou víceméně formálního charakteru, nemám k práci žádné podstatnější výhrady. Publikační aktivita dizertanta odpovídá požadavkům a nárokově splňuje.

K uchazeči mám tyto tři víceméně praktické otázky:

- a. Pro který typ pacientek s karcinomem endometria považuje spoluvyšetření nádorových markerů za indikované?
- b. Jaký názor má na vyšetření odstraněné dělohy operátorem během operačního výkonu přímo na operačním sále (chirurgický peroperační staging karcinomu endometria)?
- c. Co si petent myslí o současném využití zajišťovací léčby v managementu tohoto onemocnění?

7. Doktorand MUDr.David Neubert prokázal znalost vědeckých metod i praktické zkušenosti s jejich prováděním. Dizertační práce splňuje podmínky podle § 47 zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.

Doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě MUDr. Davidu Neubertovi udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Hradci Králové dne 20.5. 2018

Doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG
Přednosta
Porodnická a gynekologická klinika LFUK
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ
telefon: 0495833381; fax: 0495832032
e-mail: jiri.spacek2@fnhk.cz

Datum

Komu

Od

22.5. 2018

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DISERTAČNÍ PRÁCI Z OBORU GYNEKOLOGIE A PORODNICTVÍ:

Autor: MUDr David Neubert

Název: Nové sérové markery u karcinomu endometria

Autor se ve své disertační práci zaměřuje na velmi aktuální téma hledání nových prognostických markerů u karcinomu endometria, které by umožnily předoperačně rozlišit pacientky s nízkým rizikem pro postižení lymfatických uzlin a tím omezit radikalitu chirurgické léčby a na druhou stranu indikovat radikální chirurgickou léčbu u těch pacientek, které by z této léčby, která sebou přináší i závažnou perioperační a postoperační morbiditu, profitovaly.

Disertant se zaměřil na proteiny vážící kalcium: S100A11-Calgizzarinu a Allograft inflammatory factor-1 (AIF-1) a dále skupinu trefoil peptidů (trifolátů TFF1, TFF2 a TFF3). Tyto proteiny byly vybrány velmi aktuálně a originálně s minimem doposud literárně publikovaných prací na toto téma.

Vlastní práci tvoří celkem 3 soubory.

První soubor tvořilo 89 konsekutivně zařazených pacientek, které podstoupily hysteroskopii s odběrem histologického materiálu. 53 žen mělo histologicky potvrzený karcinom endometria, 6 žen hyperplazii a 30 žen tvořilo kontrolní soubor. Před operačním zákrokem byla každé ženě odebrána krev na laboratorní vyšetření TFF1, TFF2 a TFF3.

Druhý soubor tvořilo celkem 232 pacientek. 98 pacientek s histologicky prokázaným karcinomem endometria, které byly plánovány k operační léčbě. Dále do tohoto souboru bylo zařazeno 43 pacientek s hyperplázií a 91 žen s benigním histologickým nálezem endometria. Každé pacientce byla odebrána venózní krev a odeslána na laboratorní vyšetření TFF3, S100-A11 a AIF-1.

Třetí soubor tvořilo 98 pacientek s histologicky prokázaným karcinomem endometria, které podstoupily radikální operační léčbu a 24 pacientek, které se podrobily elektivní hysterektomii pro nemaligní



Nemocnice akreditovaná
Joint Commission International



Fakultní nemocnice Ostrava

Gynekologicko-porodnická klinika

17. listopadu 1790 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz

Kód MTZ: 360622

onemocnění. Každé pacientce byla odebrána krev k vyšetření biomarkerů TFF3, S100-A11, AIF-1 a sérových markerů zánětlivé odpovědi. Zkoumanými sérovými markery zánětlivé byly: leukocyty, trombocyty, C reaktivní protein, IL-6, citrulin, vitamín D, alfa-tokoferol, retinol, kynurenin a tryptofan. Ve stejnou dobu byly odebrány vzorky moči, které byly odeslány k analýze poměru neopterin/kreatinin.

Disertant provedl kvalitní přehled a literární rešerši jak problematiky jednotlivých dostupných sérových markerů s uvedením biochemických charakteristik a s nastíněním možností využití jednotlivých vybraných markerů u jednotlivých malignit, tak i problematiky karcinogeneze karcinomu endometria. U prognostických faktorů karcinomu endometria je uvedeno na straně 11 rozdělení na tři rizikové skupiny dle hloubky invaze a gradingu tumoru. Škoda, že zde disertant také neuvedl již nové konsenzuální rozdělení rizikových skupin na čtyři skupiny a to na low, intermediate, high-intermediate a high risk.

Dále ve své práci přesně uvádí použitou metodiku, předkládá dobře zpracované a statisticky vyhodnocené výsledky, které porovnává v diskuzi s výsledky dosud publikovaných prací, kvalifikovaně komentuje rozdíly, exaktně formuluje závěry a jasně v nich odpovídá na stanovené cíle práce, které byly jednoznačně splněny.

Oponovaná disertační práce je psána celkově na 118 stranách, z čehož 68 stran tvoří vlastní práce včetně literatury a publikačních výsledků, zbylé stránky tvoří přílohy. Práce je psána spisovnou češtinou bez překlepů a je dobře graficky zpracována a doplněna přehlednými tabulkami. Seznam literatury obsahuje celkem 208 citací převážně zahraničních autorů, i když pouze menšinu tvoří citace, které nejsou starší 5-ti let.

V seznamu publikovaných prací je doktorand dvakrát spoluautorem původní práce v časopise s IF, jedenkrát hlavním autorem původní vědecké práce a jedenkrát hlavním autorem přehledového článku v recenzovaném časopise. Dále je uveden jeden abstrakt. Ostatní uvedená literatura nesouvisí s problematikou disertační práce.

Předložená práce splňuje požadovaná kritéria na disertační práci a doporučuji ji k obhajobě. Po úspěšné obhajobě před komisí Oborové rady DSP Gynekologie a porodnictví doporučuji udělení akademického titulu Ph.D.

MUDr Jaroslav Klát



Fakultní nemocnice Ostrava

Gynekologicko-porodnická klinika

17. listopadu 1790 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz