

Prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.

předseda oborové rady DSP Gynekologie a porodnictví

Věc: oponentský posudek dizertační práce MUDr. Martina Maděrky

Vážený pane profesore,

MUDr. Martin Maděrka si pro svůj výzkum v rámci postgraduálního studia zvolil zajímavé téma. Problematika sérových biomarkerů v onkogynekologii je obecně tématem velmi aktuálním, zvláště pokud se týká markerů, které by byly využitelné v primární diagnostice, určení prognózy či sledování a detekci eventuální recidivy u pacientek v období dispenzarizace. Tématem dizertace jsou „**Nové sérové biomarkery u karcinomu hrdla děložního a cervikálních intraepiteliálních neoplázií.**“ Samotná práce má 86 stran.

1. Úvod

Úvod je logicky koncipován, kdy nás autor seznamuje s karcinomem děložního hrdla, jeho incidencí, rizikovými faktory, patogenezi a prognostickými faktory. Věnuje se cervikální intraepiteliální neoplázii. Seznamuje čtenáře obecně s biomarkery v onkogynekologii. Autor zužuje svůj záměr na sérové markery u karcinomu děložního hrdla a markery u intraepiteliální cervikální neoplázie. Samostatně se zastavuje u studovaných markerů TFF3, AIF – 1, S100-A11 a DKK1. Ty jsou v zásadě předmětem celé dizertace.

V úvodu nutno vytknout naprosto neaktuální data o incidenci karcinomu děložního hrdla. Práci obhájí dizertant v roce 2021, údaje jsou z 2016 (na www.svod.cz jsou k dispozici data z roku 2018). V popisu obrázku č.1 udává mylně rok 2017. Obrázku č.2 nerozumím, proč dizertant uvádí data z roku 2008!

2. Cíle

Na straně 34 definuje cíl dizertační práce. Udává, že hlavním cílem práce bylo porovnat sérové hladiny TFF3, AIF-1, S100-A11 a DKK1 u pacientek s karcinomem a dysplázií děložního hrdla se zdravými pacientkami. Záměrem práce bylo přispět novými informacemi k pochopení patofyziologie cervikálních dysplázií a karcinomu hrdla děložního a najít nový biomarker, který by bylo možné v budoucnosti využít

v onkogynekologické praxi. Dále si autor dává za cíl porovnávat sérové hladiny těchto biomarkerů u cervikálního karcinomu s pozitivitou a negativitou lymfatických uzlin a stanovit jejich závislost na věku patientek. V cílech práce píše, že “v současné době není dostupný žádný způsob, který by umožňoval spolehlivě predikovat individuální riziko progresu cervikální dysplázie LSIL směrem k HSIL, případně ke karcinomu. Dosud neexistuje možnost spolehlivé laboratorní predikce případného metastatického postižení lymfatických uzlin u patientek s karcinomem hrdla děložního. Studované biomarkery jsme si vybrali proto, že se jeví jako nadějně markery u různých nádorových onemocnění”.

Cíle, které dizertant stanovuje na začátku práce, by měly být v práci odpovězeny a měl by k nim být dohledatelný výsledek. V takto nastavených cílech si vůbec nejsem jistý, jak chce dizertant odpovědět ve svojí práci na věty, které jsem zvýraznil! Moje dotazy v závěru se toho týkají.

3. Zvýšení sérových hladin S100-A11 a AIF-1 u patientek s cervikálním karcinomem a cervikální intraepiteliální neoplázií

Od strany 35 dizertant popisuje vlastní zkoumaný soubor. Kapitola 4.2. **Charakteristika souboru** představuje nahodilou směsici informací, které patří dílem do metodiky a dílem do výsledků. Naopak metodika je nedostatečně stanovená, lze si domýšlet z dalších podkapitol, co vlastně autor dělal. Do skupiny patientek s karcinomem děložního hrdla bylo zahrnuto 85 patientek, u 79 patientek byl znám histologický stav uzlin. Dále byly zařazeny pacientky s histologicky prokázanými CIN I (59 patientek), II a III (198 patientek). Kontrolní skupinou bylo 90 patientek, které podstoupily hysterektomii pro nemaligní gynekologické onemocnění. Ve všech skupinách byl zaznamenán věk.

V podkapitole 4.4. **Výsledky autor** udává, že ve skupině **patientek s karcinomem děložního hrdla**, byla prokázána statisticky vyšší sérová hladina S100-A11 ($p < 0,0001$) a AIF-1 ($p < 0,0001$) než u zdravých kontrol. Naopak hladiny TFF3 a DKK1 byly vyšší u zdravých kontrol než u patientek s karcinomem děložního hrdla. U patientek s **metastázami v lymfatických uzlinách** byly hladiny S100-A11 ($p > 0,04$) a AIF-1 ($p > 0,01$) významně vyšší ve srovnání s pacientkami s negativními lymfatickými uzlinami. Hladiny TFF3 a DKK1 se u patientek s karcinomem hrdla děložního nelišily ve skupinách s postižením lymfatických uzlin nebo bez něj.

V podkapitole patientky **“CIN I vs kontroly”** autor zjistil, že sérové hladiny S100-A11 ($p < 0,0001$) a AIF-1 ($p < 0,0001$) byly statisticky významně vyšší u patientek s CIN 1 než u kontrolní

2. Záměrem práce bylo “přispět novými informacemi k pochopení patofyziologie cervikálních dysplázií a karcinomu hrdla děložního”.

Odpověď na tento stanovený cíl v textu nenacházím. Prosím tedy dizertanta o zodpovězení.

3. Dalším cílem je uvedeno: “Najít nový biomarker, který by bylo možné v budoucnosti využít v onkogynekologické praxi.”

Odpověď na tento stanovený cíl v textu nenacházím. Prosím tedy dizertanta o zodpovězení. Jak reálně by si představoval implementaci zkoumaných sérových biomarkerů?

4. Dalším cílem je uvedeno: “V současné době není dostupný žádný způsob, který by umožňoval spolehlivě predikovat individuální riziko progresu cervikální dysplázie LSIL směrem k HSIL, případně ke karcinomu. Dosud neexistuje možnost spolehlivé laboratorní predikce případného metastatického postižení lymfatických uzlin u patientek s karcinom hrdla děložního. Studované biomarkery jsme si vybrali proto, že se jeví jako nadějně markery u různých nádorových onemocnění”.

Odpověď na tento stanovený cíl v textu nenacházím. Prosím tedy dizertanta o zodpovězení.

5. V závěru své dizertace autor uvádí, že “tumor markery hrají stále důležitější roli při detekci nádorových onemocnění”.

Prosím o odpověď: jaké markery dizertant myslí? Jaké markery jsou zařazeny do reálné klinické praxe pro diagnostiku nádoru v onkogynekologii?

6. V závěru práce dizertant uvádí, že “v současnosti užívané biomarkery u karcinomu hrdla děložního i u cervikálních intraepiteliálních neoplázií nejsou ideální, protože jim chybí silná specifita”.

Prosím o odpověď: jaké jsou v současnosti užívané biomarkery u karcinomu děložního hrdla, a dokonce u intraepiteliálních neoplázií?

skupiny. Hladiny TFF3 a DKK1 se u pacientek nelišily ve srovnání s kontrolní skupinou. V podkapitole **"CIN 2/3 vs. kontroly"** autor zjistil, že sérové hladiny S100-A11 ($p < 0,0001$) a AIF-1 ($p < 0,0001$) byly statisticky významně vyšší u pacientek s CIN 2/3 než u zdravých kontrol. Hladiny TFF3 a DKK1 se u pacientek s CIN2/3 a kontrolní skupinou statisticky významně nelišily. Autor koreloval markery s věkem a zjistil, že hladiny zkoumaných sérových s věkem u všech 432 pacientek (CIN 1, CIN 2/3, karcinom, kontroly) klesají.

4. Diskuze

Je z velké části věnovaná markerům SCCA, CYFRA, CA 125 a jiným, které nejsou předmětem samotného výzkumu dizertanta. Diskuze stran zkoumaných markerů TFF3, AIF-1, S100-A11 a DKK1 (v zásadě jen strana 57) je vedena s širokých souvislostech s ostatními onkogynekologickými nádory.

Otázky na dizertanta plynou z cílů a závěru jeho práce

5. Závěr

V něm hledám odpovědi na stanovené cíle.

1. **Hlavním cílem práce bylo "porovnat sérové hladiny TFF3, AIF-1, S100-A11 a DKK1 u pacientek s karcinomem hrdla děložního a s dysplázií hrdla děložního se zdravými pacientkami".**

Autor odpovídá sdělením: V naší práci jsme prokázali statisticky významné zvýšení sérových hladin S100-A11 a AIF-1 u cervikálního karcinomu a všech stádií cervikální intraepiteliální neoplázie v porovnání s kontrolní skupinou. Sérové hladiny S100-A11 a AIF-1 se dále u pacientek s karcinomem hrdla děložního významně zvyšují, pokud byly prokázány metastázy v lymfatických uzlinách. Proteiny S100-A11 a AIF-1 představují tedy potenciální biomarkery u pacientek s karcinomem a dysplázií děložního hrdla. Hladiny TFF3 a DKK1 byly vyšší ($p < 0,0001$) u kontrol než u pacientek s karcinomem hrdla děložního. Což naznačuje možnou protektivní funkci těchto markerů u karcinomu děložního hrdla.

O významu poznatků uvedených v dizertační práci svědčí dvě původní provautorské publikace v časopisu Česká gynekologie, jedna provoautorská přehledová práce v časopisu Česká gynekologie a jedna spoluautorská práce v zahraničním časopisu s IF. Publikační a přednášková činnost dizertanta ukazují na jeho tvůrčí činnost a předpokládám, že splňují požadavky Lékařské fakulty UP v Olomouci k získání titulu Ph.D. v oboru gynekologie a porodnictví.

Práci doporučuji k obhajobě.

V Brně dne

18.5.2021



Brno
Gynekologicko-porodnická klinika
Jiřák
500 Brno

doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika

FN Brno a LF MU

Jihlavská 20, 60200, Brno

Tel: +420 532 238 222

E-mail: Weinberger.Vit@fnbrno.cz

Posudek oponenta disertační práce.

Uchazeč : MUDr Martin Maděrka

Disertační práce: Nové sérové biomarkery u karcinomu hrdla děložního a cervikálních intraepiteliálních neoplázií.

Oponent: Prof. MUDr Milan Kudela, CSC

Pracoviště oponenta: Gynekologicko-porodnická klinika LF a FN Olomouc.

Disertační práce MUDr Martina Maděrky s názvem Nové sérové biomarkery u karcinomu hrdla děložního a cervikálních intraepiteliálních neoplázií se zabývá využitím některých nových biomarkerů u nemocných s karcinomem děložního hrdla a s cervikálními intraepiteliálními neoplaziemi / prekancerózami.

Práce má 86 stran a je rozdělena do 12 kapitol včetně seznamu publikací a přednášek autora a jeho podílu na grantových projektech.

Nejobsáhlejší je 2. kapitola, kde v první subkapitole podává přehled o současných znalostech karcinomu děložního hrdla, jeho incidenci, rizikových faktorech, patogenezi a faktorech prognostických.

Ve 2. subkapitole se věnuje cervikálním intraepiteliálním neoplaziím, aktuální terminologii a názory na jejich patogenezi. V poslední subkapitole pak podává přehled současně využívaných onkomarkerů a to zejména biomarkerů TFF3, AIF-1, S100-A11 a DKK1, kterými se ve své disertační práci zabývá.

Ve 3. kapitole definuje cíl disertační práce, kterým bylo stanovit uvedené vybrané biomarkery u 3 srovnávaných skupin pacientek a to u nemocných s prokázaným invazivním karcinomem děložního hrdla, u nemocných s prekancerózami děložního hrdla a u kontrolní skupiny zdravých žen, resp. žen, které podstoupily hysterektomii z jiných než onkologických důvodů.

Ve 4. kapitole pak autor podrobně rozebírá sledovaný soubor nemocných, metodiku provedených vyšetření a statistické vyhodnocení dosažených výsledků.

Soubor tvořily pacientky hospitalizované, resp. operované na gynekologicko-porodnické klinice v Olomouci. Krev ke stanovení uvedených biomarkerů byla nemocným odebírána před plánovaným operačním výkonem a byla standardním způsobem laboratorně zpracována. Výsledky pak byly statisticky vyhodnoceny.

Do první skupiny nemocných s invazivním karcinomem děložního hrdla bylo zařazeno 85 žen, do skupiny cervikálních prekanceróz pak v kategorii CIN 1 59 žen, v kategorii CIN 2-3 198 pacientek. Kontrolní skupinu tvořilo 90 žen, které byly přijaty k plánované hysterektomii s různými neonkologickými resp. nemaligními onemocněními.

Ve skupině s diagnózou Ca cervicis uteri bylo rovněž sledováno a vyhodnoceno event. maligní postižení spádových uzlin.

Ve 4. subkapitole autor vyhodnocuje výsledky získané z vlastní experimentální práce.

U pacientek s karcinomem děložního hrdla bylo statisticky významně prokázáno zvýšení S100-A11 a AIF-1 ve srovnání s kontrolní skupinou. Obdobné zvýšení sledovaných markerů bylo prokázáno u i skupiny s cervikálními intraepiteliálními neoplaziemi.

U nemocných s invazivním karcinomem hrdla děložního bylo prokázáno významné zvýšení sledovaných markerů při nádorovém postižení spádových lymfatických uzlin ve srovnání s pacientkami bez lymfangiální invaze. Naopak sledování biomarkerů TFF3 a DKK1 prokázalo zvýšené hodnoty u nemaligních stavů a kontrol, což by mohlo znamenat jejich možnou projektivní funkci. Tyto výsledky však nejsou ve shodě s výsledky prací jiných autorů, kteří se obdobnou problematikou rovněž zabývali.

V 5. kapitole - Diskuzi - pak Dr. Maděrková rozebírá a srovnává dosažené vlastní výsledky s výsledky ostatních autorů a zamýšlí se na možnostech jejich praktického využití. Hlavním nedostatkem současně studovaných biomarkerů u maligních onemocnění děložního hrdla je jejich omezená specifita.

V 6. kapitole - Závěr - autor kriticky vyhodnocuje současný praktický přínos dostupných biomarkerů a zdůrazňuje nutnost provádění dalších studií jak experimentálních tak metaanalytických.

Práce je doplněna Souhrnem jak v češtině, tak v angličtině.

Součástí práce je i seznam citovaných prací, resp. autorů

V poslední 10. a 11. kapitole autor uvádí seznam svých dosud publikovaných prací vázaných na dané téma a grantové projekty, na kterých participoval.

K práci jsou rovněž přiloženy kopie publikovaných prací autora vázané na studované téma.

Dotazy oponenta k obhajobě disertační práce.

1. V úvodní části jsou uváděna statistická čísla, ze kterých vyplývá, že incidence cervikálního karcinomu je v České republice o 50 % vyšší ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi. To nesvědčí o dobré úrovni prevence tohoto onemocnění. Čísla

však vycházejí z údajů do roku 2017. Myslí si autor, že v důsledku zlepšených screeningových opatření a zejména prováděné vakcinaci je v současné době již u nás situace lepší ?

Závěr

Disertační práce MUDr Martina Maděrký s názvem Nové sérové biomarkery u karcinomu hrdla děložního a cervikálních intraepiteliálních neoplázií **splňuje** požadavky kladené na disertační práci v oboru porodnictví a gynekologie.

Olomouc 10.5.2021.

Prof. MUDr Milan Kudela, CSC

