

# POSUDEK DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Název: Aktivita katepsinu B u pacientů s karcinomem močového měchýře**

**MUDr. Pavel Dušek**

## ROZBOR DIZERTAČNÍ PRÁCE

Dizertační práce shrnuje dosažené výsledky během studia na 67 stranách. Práce obsahuje obecný úvod na 16 stranách. Hypotézy a cíle práce jsou definovány přehledně v samostatné kapitole. V závěru práce jsou stručně shrnuty dosažené výsledky. Po obsahové stránce práce zjišťuje míru imuhohistochemické exprese katepsinu B ve tkáni uroteliálního karcinomu močového měchýře. Dále se práce zaměřuje na určení diagnostické přesnosti molekulárních markerů pro-katepsinu B a katepsinu B detekovaných v séru a v moči u pacientů s uroteliálním karcinomem močového měchýře. V poslední řadě se práce věnuje určení prognostického významu zkoumaných markerů.

## PŘEDNOSTI DIZERTAČNÍ PRÁCE

Práce se věnuje možnostem neinvazivní detekce karcinomu močového měchýře a určení prognózy onemocnění v době diagnózy. Obě tyto otázky jsou zcela zásadní v péči o nemocné s tímto onkologickým onemocněním. Množství dostupných dat pro zkoumané markery je v současné době velmi omezené.

## NEDOSTATKY DIZERTAČNÍ PRÁCE

Soubor pacientů není dostatečně popsán. Není uvedeno, jakým způsobem pacienti byli do studie zařazováni. Převaha pacientů s karcinomem měchýře infiltrujícím svalovinu (55 %) svědčí pro vysoké riziko selekčního zkreslení. Chybí informace, zda šlo o primární či recidivující nádor, která je nezbytná pro určení zda marker dokáže snížit frekvenci cystoskopií.

S ohledem na snahu zjistit prognostický význam zkoumaných markerů je významné, že chybí informace o klinických prognostických faktorech (přítomnost TIS, velikost nádoru, mnohočetnost, počet předchozích recidiv). Chybí informace o adjuvantní léčbě.

V diskuzi nejsou uvedeny a diskutovány nedostatky práce.

Prognostický význam pro-katepsinu byl testován na souboru zahrnujícím pacienty se svalovinu detruzoru neinfiltrujícím karcinomem močového měchýře (NMIBC) i pacienty s infiltrujícími karcinomy (MIBC), což významně limituje dosaženou informaci o prognostickém významu zkoumaného markeru (obě skupiny se zásadně liší prognózou a způsobem adjuvantní léčby, informace o způsobu léčby navíc chybí).

## AKTUÁLNOST ŘEŠENÉHO PROBLÉMU

Zvolené téma práce je velmi aktuální. Případné objevení spolehlivého diagnostického a prognostického markeru by dokázalo zásadním způsobem zlepšit kvalitu života pacientů

s karcinomem močového měchýře a možná i snížit náklady na léčbu tohoto onemocnění. Každá nová informace je v tomto ohledu důležitá.

#### POUŽITÉ METODY A POSTUPY

Expresse katepsinu B v nádorové tkáni byla zjišťována imunohistochemickým vyšetřením. Stanovení koncentrace katepsinu B a pro-katepsinu B v séru a moči bylo provedeno metodou ELISA.

#### VÝSLEDKY PRÁCE (KTERÉ JE MOŽNÉ POVAŽOVAT ZA NOVÉ VĚDECKÉ POZNATKY)

Expresse katepsinu B v nádorové tkáni byla přítomna většiny zařazených pacientů (83 %, 103/119).

Hodnoty sérového a močového pro-katepsinu B a katepsinu B byly u pacientů s karcinomem močového měchýře výrazně vyšší než u zdravých jedinců.

Významná diagnostická přesnost pro-katepsinu B v moči byla zjištěna ve skupině pacientů s infiltrujícím karcinomem močového měchýře (AUC – 0,81).

Naopak u pacientů s NMIBC dosahovaly sérové i močové hodnoty zkoumaných markerů méně významné diagnostické přesnosti (AUC kolem 0,65).

Byl zaznamenán významný rozdíl v sérové a močové hladině pro-katepsinu B mezi LG a HG a mezi NMIBC a MIBC.

Sérová a močová hladina prokatepsinu B byla testována jako prognostický faktor vzhledem k celkovému přežití pacientů s karcinomem močového měchýře.

#### KVALITA FORMÁLNÍHO ZPRACOVÁNÍ DIZERTACE

Některé tabulky jsou v angličtině s českými vysvětlivkami. Jinak k formálnímu zpracování dizertace nemám připomínek.

#### VÝZNAM PRÁCE PRO DALŠÍ VÝVOJ VĚDNÍHO OBORU A MOŽNOSTI APLIKACE JEJÍCH VÝSLEDKŮ V PRAXI

V rámci neinvazivní detekce karcinomu močového měchýře usilujeme o nalezení takového močového diagnostického markeru, který by z pouhého vyšetření moči dokázal odhalit či vyloučit karcinom močového měchýře. Ideální marker by musel být 100 % senzitivní a 100 % specifický. Takovéto diagnostické přesnosti markery, které jsou předmětem této studie, nedosahují, nicméně každá nová informace je cenná. Slibné močové markery je možné kombinovat a pro-katepsin B by v tomto ohledu mohl být vhodným kandidátem.

#### ÚROVEŇ PUBLIKACÍ, KTERÉ JSOU SOUČÁSTÍ DIZERTAČNÍ PRÁCE

K dizertační práci nejsou přiložené žádné publikace, ani nejsou její součástí. Hodnocení jejich úrovně tedy není možné.

## DOTAZY

- Bylo provedeno srovnání diagnostické přesnosti zkoumaných markerů s cytologií moče?
- Jakým způsobem může pro-katepsin B přispět k dřívějšímu stanovení diagnózy?
- Na základě jakých výsledků bylo určeno, že se katepsin B a pro-katepsin B nejsou vhodné k neinvazivnímu monitorování léčby?

## **ZÁVĚR- DOPORUČUJI UDĚLENÍ TITULU PH.D.**

**doc. MUDr. Viktor SOUKUP, Ph.D.**

**Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze**

**Ke Karlovu 6**

**128 08 Praha 2**