

# Oponentský posudok dizertačnej práce

Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 29.12.2022 v 15:37:19	Odbor
Čj.: UKLFP/556566/2022-3	VV
Č.dop.:	Zprac.
Listů: 5 Příloh: 0	
Druh: písemné	



MUDr. Martin Hruša

## PROGNOSTICKÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ EFEKT CHEMOTERAPIE U CERVIKÁLNÍCH A OVARIÁLNÍCH KARCINOMŮ

Vypracoval:

Prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.

Fakulta sociální práce a ošetrovatel'stva Univerzity Konstantína Filozofa v Nitre  
Gynek. pôrodnicka klinika FN Trnava

Nitra, december 2022

Dizertačná práca MUDr. Martina Hrudu bola vypracovaná v rámci kombinovaného doktorského štúdiijného programu gynekológia a pôrodnictvo na Gynekologicko-pôrodníckej klinike LF UK v Plzni pod vedením školiteľa prof. MUDr. Lukáša Roba, CSc., prednostu Gynekologicko-pôrodníckej kliniky UK 3. LF a FNKV v Prahe.

Dizertačná práca vznikla za podpory internej grantovej agentúry MZ ČR, číslo grantu NT 14056-3 a výskumného programu Karlovej univerzity PROGRES Q28.

Predložená práca má 132 strán textu.

V úvode na s. 11-12 doktorand vysvetľuje zmenu zamerania časti práce, ktorá pôvodne mala byť orientovaná na prognostické faktory ovplyvňujúce efekt chemoterapie u cervikálnych karcinómov. Predčasné ukončenie grantovej podpory znemožnilo realizovať finančne nákladný výskum. Preto bola plánovaná časť práce nahradená témou Karcinom hrdla dēložního u mladých žen - redukce radikality u časných stádií.

Dizertačná práca sa tak skladá z dvoch samostatných celkov.

Ciele obidvoch častí sú prezentované na 13. strane.

Prvá časť s názvom Prognostické faktory ovplyvňujúci efekt chemoterapie u ovariálných karcinómů je od 14. po 56. stranu.

Druhá časť práce Karcinom hrdla dēložního u mladých žen - redukce radikality u časných stádií je od 57. po 105. stranu.

Každá samostatná časť obsahuje literárny prehľad o danej problematike, klinické súbory, metódy, výsledky a diskuziu.

Súhrn v českej a anglickej verzii obidvoch tém je na stranách 106 až 109.

Bibliografické citácie sú uvedené od 110. po 132. stranu a obsahujú 205 citácií zoradených abecedne.

V texte je 12 obrázkov a 13 tabuliek.

## **1. Aktuálnosť zvolenej témy**

MUDr. Hruďa so svojím školiteľom vybrali aktuálne témy gynekologickej onkológie.

Karcinóm ovária zo všetkých gynekologických malignít má stále najvyššiu mortalitu. Základom terapie je desiatky rokov kombinácia operácie a chemoterapie.

Za optimálny operačný výkon sa považuje makroskopicky žiadne alebo minimálne nádorové pooperačné rezíduum. Vyšetrenie expresie vybraných génov v tkanive nádoru je jednou z ciest personalizovanej medicíny, terapie šitej na mieru a má potenciál zlepšiť prognózu pacientok.

Pribúdajúci počet žien s karcinóm krčka maternice, ktoré ešte plánujú mať deti, predstavuje špecifickú časť liečebných postupov so zachovaním fertility.

Školiteľ doktoranda má celosvetovú zásluhu na implementácii FST (fertility sparing terapie) do menežmentu karcinómu krčka.

## **2. Splnenie sledovaných cieľov**

V prvej časti práce si doktorand vytýčil analyzovať a vyhodnotiť existenciu génov medzi nádorovými tkanivami a tkanivami bez malignity, zistiť potenciálnu asociáciu medzi génovou expresiou a klinicko-patologickými údajmi a možný súvis s prognózou pacientok.

V druhej časti práce posudzoval bezpečnosť liečby so zachovaním fertility u pacientok so včasnými štádiami karcinómu krčka maternice, morbiditu, mortalitu a fertility rate.

Vytýčené ciele doktorand splnil.

### **3. Klinické súbory, vyšetrovacie metódy a zvolené metódy spracovania**

Práca má 2 samostatné kapitoly:

A, Prognostické faktory ovplyvňujúci efekt chemoterapie u ovariálnych karcinomů

B, Karcinom hrdla dēložního u mladých žen - redukce radikality u časných štádiů

Prvá časť práce sa skladá z pilotnej a validačnej štúdie. V pilotnej štúdiu boli použité vzorky tkanív od 60 pacientok s dg. epiteliálny ovariálny karcinóm za obdobie 2009-2013. Pre validačnú štúdiu boli použité tkanivové vzorky od 57 pacientok za obdobie 2011 - 2013. V pilotnej aj validačnej štúdiu ako kontrola boli použité tkanivové vzorky od 14 pacientok operovaných pre iný dôvod ako zhubný nádor ovária. V tkanivách sa hodnotil profil génovej expresie 39 ABC a 12 SLC membránových transportérov v súbore primárnych epiteliálnych karcinómov ovárií a v kontrolných ovariálnych tkanivách. Zo zdravotnej dokumentácie boli získané údaje o veku, FIGO štádiu ochorenia, gradingu, histopatologickom type, expresii Ki67, údaje o progresii (TTP time to progression). Pacientky boli po operácii liečené preparátmi platiny a paklitaxelu. Follow up bol realizovaný fyzikálnymi vyšetreniami a sledovaním CA 125.

Druhá časť práce predstavuje analýzu výsledkov liečby zachovávajúcej fertilitu u pacientok s ca cervicis uteri v 20 ročnom súbore, kde boli použité protokoly schválené etickou komisiou LAP1 (fertilitu šetriace), LAP2 (fertilitu nezachovávajúce) a LAP3 (fertilitu šetriaci protokol po neoadjuvantnej chemoterapii). Exaktný výber pacientok a diagnosticko-terapeutické postupy sú detailne uvedené a prešli aj recenznými postupmi v renomovaných onkologických časopisoch s vysokým IF.

V období 1999-2018 bolo do štúdie zaradených 91 žien, medián veku 29,1 rokov. 51 žien boli nulipary. Medián sledovania bol 149 mesiacov.

Na spracovanie výsledkov boli použité štandardné štatistické testy.

### **4. Výsledky dizertačnej práce**

Výsledky doktorandskej práce sú prehľadne uvedené v tabuľkách s komentujúcim textom.

Štúdia Prognostické faktory ovplyvňujúci efekt chemoterapie u ovariálnych karcinomů odhalila významné rozdiely v profile génovej expresie ABC, SLC a ATPázových transportérov u primárnych ovariálnych karcinómov v porovnaní s kontrolnou skupinou a tiež pozoruhodné asociácie medzi génovou expresiou a klinicko-patologickými údajmi. Hlavne expresia génu ABCA2 súvisela s gradingom a expresiou proteínového markera Ki 67. Tiež boli zistené rozdiely v profile expresie membránových transportérov medzi HGSC a ostatnými histologickými podtypmi EOC, čo naznačuje úlohu jednotlivých transportných génov v klinickom výsledku. Gény ABCA9, ABCA10, ABCC9, ABCG2 a SLC16A14 významne súviseli

s PFS v jednom súbore sledovaných pacientok a gén ABCG2 v oboch sledovaných súborech.

V druhej časti práce bola zistená miera detekcie SLN v 100% na pacientku a miera detekcie špecifickej strany 96,7%. V 9 prípadoch boli (9,8%) boli diagnostikované pozitívne lymfatické uzliny. Tieto pacientky podstúpili radikálnu hysterektómiu. Fertilita bola zachovaná 80 ženám, ale u 4 došlo k vzniku lokálnej recidívy (5%). Mortalita bola 0,0%.

### **5. Prínos práce pre vedu a prax**

Výsledky 1. časti dizertačnej práce poukazujú, že sledované gény membránových transportérov majú potenciál, po overení v ďalších štúdiách, sa stať novými markermi prognózy karcinómu ovária a tieto výsledky by mohli byť použité pre aplikáciu adjuvantnej liečby šitej na konkrétnu pacientku.

Druhá časť práce Menej radikálna fertilitu zachovávajúca liečba s využitím SLNM je u karcinómu hrdla maternice možná u tumorov menších ako 2 cm s infiltráciou menej ako polovice strómy. Miera recidívy je akceptovateľná, bez mortality. Pacientky po FST si však vyžadujú extenzívny a exaktný follow up, v rámci ktorého sa zdajú byť prínosom testy na vysoko rizikové HPV a možnosť vakcinácie.

### **6. Pripomienky a otázky**

V zozname literatúry nie sú písané citácie jednotným štýlom, v časti citácií uvádza doktorand krstné mená autorov, niekde len skratky.

V citácii Stankušová Hana, 2010 na s. 128 chýbajú bibliografické údaje.

Aké máte skúsenosti so SLNM pomocou indocyanínovej zelenej v porovnaní s klasickou kombináciou rádiokoloid + patent blau?

### **7. Záver**

Predložená práca poukazuje, že vybrané gény membránových transportérov analyzované v nádorovom tkanive majú potenciál stať sa ďalšími markermi prognózy karcinómu ovária.

Analýza 20 ročného súboru FST dokumentuje, že tento spôsob liečby je bezpečný za dodržania exaktných indikácií a precízneho menežmentu v onkogynekologickom centre.

Zoznam vlastných publikácií a prednášok poukazuje na kvalitu doktorandského štúdia pod vedením prof. MUDr. Roba, CSc.

Konštatujem, že MUDr. Martin Hruďa preukázal v predloženej dizertačnej práci, že ovláda vedecké spôsoby klinického výskumu. Vie jasne formulovať výskumné ciele, zvoliť optimálne metódy vyšetrovania. Dosiagnuté výsledky s primeraným skepticizmom dokáže konfrontovať s inými autormi.

**Odporúčam prácu MUDr. Martina Hruďy Prognostické faktory ovplyvňujúci efekt chemoterapie u cervikálnych a ovariálnych karcinóm k obhajobe a po úspešnej obhajobe odporúčam udelenie titulu Philosophiae Doctor.**

prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.