

Jméno oponenta: doc. RNDr. Kristian Šafarčík, Ph.D.

Centrum laboratorní diagnostiky Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, E-mail: kristian.safarcik@fno.cz

POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Miroslav Levý

Název: Význam stanovení nádorových markerů a markerů angiogeneze pro prognózu kolorektálního karcinomu.

Školitel: odb. as. MUDr. Ludmila Lipská, Ph.D.

Fakulta: Lékařská fakulta v Plzni

Instituce: Univerzita Karlova

Dizertační práce obsahuje 96 stran a je doplněna přehledem publikací autora a literárními citacemi. V úvodu autor rozebírá současný stav, popisuje epidemiologii a kancerogenezi kolorektálního karcinomu a rizikové faktory, které přispívají k jeho vzrůstající incidenci. Významnou součástí úvodu je rešerše z oblasti biologie nádorové buňky, bujení nádorové tkáně a metastazování nádoru a úlohy některých potenciálně diagnosticky využitelných biologicky aktivních látek jako jsou metaloproteinázy, angiogenní faktory, či geny a molekuly regulující apoptózu buňky. Je popisován rovněž současný trend v léčbě kolorektálního karcinomu, který se v zásadě v současné době spočívá v radikální chirurgické léčbě v kombinaci s adjuvantní a neodjuvantní chemo/radioterapií. Součástí rešerše jsou i současné poznatky ze sledování pacientů s kolorektálním karcinomem po kurativní resekci i výčet metod a parametrů, které jsou využívány pro intenzivní follow-up KRC. Další část teoretického úvodu se zabývá nádorovými markery, jejich obecnou charakteristikou, rozdělením a jejich využitelností v klinické praxi. Pozornost je věnována především nádorovým markérům, které jsou využitelné u kolorektálního karcinomu CEA, CA 19-9, CA 242, TPA, TPS, CYFRA 21-1, TK. Navíc jsou popsány i ne příliš běžně využívané markéry adheze ICAM, VCAM, dále Insulin-like growth factor (IGF-1), Leptin a Adiponektin a vaskulární endoteliální růstový faktor C (VEGF-C). Využití takovéto palety markéru není běžné – Medical Society for Medical Oncology (ESMO) doporučuje z nádorových markerů sledovat po operacích KRC jen CEA.

Vlastní práce autora definuje cíl práce, obsahuje metodiku, výsledky, diskusi a závěr. Za cíl si autor klade shrnout současné poznatky o nádorových markerech u nemocných s kolorektálním karcinomem a pokusil se určit jejich vztah k prognóze onemocnění po radikální chirurgické léčbě. Využil k tomu výsledků předoperačních laboratorních vyšetření nádorových markeru u pacientů z Chirurgické kliniky FTNsP v Praze, tak výsledků z Chirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Plzni z let 2001 až 2006. Do studie bylo zařazeno celkem 174 pacientů, kteří splnili požadovaná kritéria (klinické stadium I-III po provedené resekci R0). Jako kontrolní skupina posloužila skupina 50 osob, u nichž nebyla v době odběru kontrolního vzorku prokázána přítomnost nádorového onemocnění. Laboratorní analýzy byly provedeny na Klinice nukleární medicíny, úseku imunoanalýzy FN v Plzni. Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí softwaru S.A.S repase 8.02 a programu STATISTICA repase 5.1. S ohledem na negausovské rozdělení zkoumaných znaků byl použit Spearmanův

pořadový korelační koeficient a neparametrické testy – dvouvýběrový Wilcoxonův test.

Signifikantní rozdíly v průměrných hodnotách koncentrací nádorových markerů (zvýšené hodnoty u skupiny s KRC) bylo zjištěno u CEA, CA 19-9, TK, TPA, IL-6, IL-10, TIMP-1 a Adiponektinu. Naopak statisticky významné rozdíly nebyly zaznamenány u ICAM, VCAM MMP-9, VEGF, Leptinu a překvapivě i u TPS.

Autor se dále zabývá vzájemnými korelacemi mezi jednotlivými nádorovými markéry a otázkou specifity a senzitivity jednotlivých nádorových markerů. Svá pozorování a závěry ze získaných statistických zpracování konfrontuje s literárními údaji a shrnuje do závěrů pro rutinní praxi. Správně uvádí obecný závěr, že vzhledem k nízkým senzitivitám a specifitám jednotlivých markerů se žádný z nich nehodí pro screening, ani pro včasnou primární diagnostiku KRC. Některé markéry však mají význam pro stanovení prognózy nemocného (např. vysoká hodnota CA19-9 je pro nemocného prognosticky nepříznivá). Hodnoty CEA jsou zvýšené u nemocných s KRC a jsou prognostickým faktorem pro bezpříznakové přežití, nikoliv však pro celkové přežití. Na základě výsledků této práce zvýšené hodnoty TPA lze interpretovat jako zvýšené riziko recidivy nádorů. Hodnoty senzitivit interleukinů IL-6 a zejména IL-10 vyšly jako nejvyšší ze všech zkoumaných parametrů, autor však, zřejmě správně, nepřeceňuje jejich význam a interpretuje tuto situaci jako důkaz o úloze zánětu při nádorovém onemocnění. Zajímavá je situace u inhibitoru metaloproteináz TIMP-1, jejichž zvýšené hodnoty v patologické skupině vysvětluje autor jeho antiapoptickou aktivitou. U Adiponektinu zvýšené hodnoty v patologické skupině autor přisuzuje skladbě souboru (nízký výskyt recidiv) a doporučuje tento marker pro odhad pokročilosti stadia nádoru a rizika jeho recidivy.

Pro monitorování efektu terapie uvádí autor vhodnou kombinaci markerů TK, CEA a CA19-9 – toto tvrzení však, dle mého mínění, není výsledky této práce nijak podpořeno.

Závěr:

Disertační práce MUDr. Miroslava Levého splnila vytýčené cíle. Svým rozsahem splňuje rámec požadavků na dizertaci. Rovněž doložené publikace v odborných časopisech svědčí o velké péči a dobrých znalostech i vědecké erudici dizertanta.

Autor prokázal schopnost vědeckovýzkumné práce, a proto doporučuji, aby na základě úspěšné obhajoby dizertační práce mu byl udělen titul Ph.D.

K práci mám následující připomínky:

1. Tabulka 7. Kolorektální karcinom – Lokalizace Kolon 81, Rektum+sigma 89, N/A 6 = 176 (skupina má ale 174 členů)
2. Tabulka 10. Výška v m (ale je uvedena v cm)
3. Tabulka 11. Prosím o vysvětlení počtů – 1-leté sledování a 2-leté sledování dává součet 174. U 3-, 4- a 5- letého se nemohu dopočítat celkového součtu
4. Tabulka 12. Jednotka u Adiponektinu v Mg/l -Megagramech /l?
5. Tabulka 14. U hodnot minim u CEA, TPA a TPS nelze uvést 0,00, ale hodnotu analytické citlivosti metody (jako v Tabulce 15)

Doc. RNDr. Kristian Šafářík, Ph.D.
Vedoucí CLD FN Ostrava

V Ostravě dne 5. 4. 2010
