

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: **MUDr. Markéta PRAŽÁKOVÁ**

Pracoviště: **Imunoanalytická laboratoř oddělení nukleární medicíny, LF UK a FN Plzeň - Bory**

Název práce: **Klinický význam biomarkerů pro posouzení agresivity a prognózu nemalobuněčného karcinomu plic**

Dizertační práce byla vypracována v Laboratoři pro imunoanalýzu LF UK a FN v Plzni pod vedením školitele prof. MUDr. Ondřeje Topolčana, CSc. Práce byla částečně podpořena grantem IGA MZČR č. NR/9343-3 a výzkumným projektem VZ MSM 0021620819.

Volba tématu dizertační práce vychází ze současných snah nalézt nejvhodnější ukazatele časné diagnózy, progresu a prognózy u nejrůznějších nádorových onemocnění. Autorka studie se zaměřila na hodnocení vybraných sérových nádorových markerů u nemalobuněčného karcinomu plic s cílem nalézt vhodné markery či jejich kombinace pro predikci prognózy a optimalizaci terapie. Téma studie bylo zvoleno dobře a velice kladně hodnotím zejména úzkou návaznost řešené problematiky na potřeby klinické.

Charakteristika rozsahu práce a dokumentace

Dizertační práce byla napsána v angličtině. Předložený spis má celkem 190 stran a kromě vlastního textu obsahuje též seznam použitých zkratk, přehled použité literatury (396 převážně recentních odkazů) a výčet publikační a přednáškové aktivity autorky. V práci je celkem 44 tabulek a 25 obrázků a grafů, přičemž 21 přehledných tabulek a 11 obrázků a grafů je zařazeno přímo do textu teoretické části. Zbývající tabulky (23) a grafy (14) týkající se experimentální části jsou souhrnně umístěny na konci dizertační práce.

Předložená práce je členěna celkem do 7 kapitol, z nichž mnohé jsou vícestupňově děleny na další podkapitoly. Dizertační práce je dostatečně přehledná a jednotlivé celky na sebe logicky navazují. Grafické uspořádání práce je zdařilé.

Charakteristika zpracování tématu a dosažených výsledků

Vlastní práce je vyváženě rozdělena na část teoretickou a experimentální.

Cíle dizertační práce jsou jasně formulovány do několika okruhů. Práce je zaměřena především na analýzu vybraných tradičně užívaných i nových sérových a plazmatických biomarkerů u pacientů s operabilním nemalobuněčným karcinomem plic s cílem nalézt vhodný algoritmus použitelný v rutinní klinické praxi, a to v následujících etapách onemocnění:

1. v době stanovení diagnózy (diagnostické markery)
2. v pooperačním období (prognostické markery)

V oddíle „Teoretická část“ autorka široce pojednává o epidemiologii, etiologii, patogeneze a klasifikaci karcinomu plic. Další část tohoto oddílu je zaměřena na klinické příznaky, diagnostické přístupy a prognózování těchto nádorů. Zvláštní pozornost je pak věnována nádorovým markerům, současným limitacím pro jejich širší klinické využití a bližší charakteristice vybraných konvenčních nádorových markerů. Protože v dizertační práci byly kromě nich analyzovány i některé nové biomarkery, bylo by bývalo vhodné i o těchto

ukazatelích se stručně zmínit v teoretickém úvodu. Nicméně je nutné podotknout, že jsou podrobněji popsány a analyzovány v oddíle „Diskuze“.

Celkově je možné konstatovat, že tento oddíl je poměrně rozsáhlý, avšak všechny uváděné skutečnosti jsou plně opodstatněné, souvisí s problematikou řešenou ve vlastní práci a svědčí o dobré orientaci autorky v daném tématu.

Kapitola „Pacienti a Metodika“ je přehledně zpracována; pojednává o kriteriích pro zařazení pacientů do souboru a o všech použitých laboratorních vyšetřovacích metodách k hodnocení sérových/plasmatických biomarkerů. Bylo monitorováno celkem 22 sérových biomarkerů, kdy vedle konvenčních markerů (TPA, TPS, Cyfra 21-1, MonoTotal, SCC apod.) byly též testovány v plicních nádorech biomarkery nové, jako Il-6, Il-8, MMP-2, TIMP-2 apod. Přehledně jsou uvedeny rovněž všechny metody statistického hodnocení, které se jeví pro dané účely jako adekvátní.

Kapitola „Výsledky“ je logicky rozdělena na několik podkapitol, v nichž jsou postupně uvedeny výsledky korelací sledovaných nádorových markerů s různými klinickopatologickými ukazateli, stanovení senzitivity a specificity, cut-off a prognostického významu biomarkerů u nemalobuněčného plicního karcinomu. Všechny výsledky jsou detailně popsány a zároveň přehledně dokumentovány ve formě tabulek a grafů, které jsou souhrnně umístěny až na konci dizertační práce a v textu jsou na ně uvedeny pouze odkazy.

V kapitole „Diskuze“ autorka podrobně rozebírá dosažené vlastní výsledky a konfrontuje je s dosud publikovanými závěry jiných studií. Tato část práce svědčí o velmi dobré orientaci autorky v dané problematice a schopnosti kriticky analyzovat výsledky a převádět je do rutinní praxe. Zároveň se zde autorka snaží nastínit i další směry budoucího výzkumu dané problematiky.

V oddíle „Závěry práce“ jsou přehledně shrnuty dosažené výsledky.

Z uvedených závěrů bych chtěla zdůraznit především následující:

- byly stanoveny biomarkery či jejich kombinace významné pro diagnózu a prognózu nemalobuněčného karcinomu plic (resp. dlaždicového karcinomu a adenokarcinomu)
- byl analyzován význam stanovení vybraných nových sérových biomarkerů, z nichž některé (např. VCAM-1, PAI-1) dosud v plicních karcinomech byly hodnoceny pouze ve tkáni, nikoliv v séru/plazmě. Důležitý je zejména poznatek, že tyto sérové markery jsou významné zejména při použití v kombinaci s markery konvenčními a přispívají ke zvýšení senzitivity

Na základě výše uvedených skutečností lze tedy shrnout, že autorka zvolila aktuální téma, dokázala přehledně zhodnotit jak literární poznatky v této oblasti, tak provést vlastní studii a analýzu dosažených výsledků na základě literárních i vlastních zkušeností. Práce zasluhuje rovněž ocenění za konciznost a vyváženost části teoretické i experimentální. Dizertační práce svědčí o dobré teoretické i praktické orientaci autorky ve zpracovávané problematice nádorových markerů. Cíle předkládané práce MUDr. Markéty Pražákové se dají považovat za splněné.

Připomínky a dotazy

K obsahové ani formální stránce dizertační práce nemám zásadnější připomínky. Zcela ojedinelé překlepy v textu nijak neovlivňují a nesnižují výbornou kvalitu práce.

Autorce předložené dizertace bych ráda položila následující dotaz:

„Využíváte již některé z vašich závěrů (týkajících se zejména nových biomarkerů) v rutinní klinické praxi?“

Závěr

MUDr. Markéta Pražáková předložila velmi kvalitní dizertační práci. Jsem přesvědčena, že autorkou stanovené cíle byly splněny. Dosažené výsledky významnou měrou rozšiřují spektrum poznatků týkajících se diagnostických a prognostických biomarkerů ve zhoubných nádorech plic a nastiňují další směry výzkumu.

Autorka předkládané dizertační práce prokázala své schopnosti samostatně vědecky pracovat a prezentovat výsledky formou přednášek i publikací.

MUDr. Markéta PRAŽÁKOVÁ splnila všechny požadavky kladené na doktorskou dizertační práci stanovené podle §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. Doporučuji, aby jí byl po úspěšné obhajobě udělen akademický titul doktor - Ph.D.

Doc. MUDr. Marie LUDVÍKOVÁ, Ph.D.
Ústav biologie LF UK
Karlovarská 48
301 66 Plzeň

V Plzni dne 20. července 2011.