

Oponentský posudek na doktorskou dizertační práci MUDr. Jiřího Presla nazvanou

„Biomarkery epiteliálních nádorů ovaria a endometria“

Doktorská dizertační práce MUDr. Jiřího Presla z gynekologicko-porodnické kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni se zabývá využitím vybraných sérových biomarkerů v diagnostice a léčbě epiteliálních ovariálních a endometriálních karcinomů. Je rozdělena do dvou analogicky členěných částí: Část 4. „Nádory ovaria“ má 43 stran a část 5. „Nádory endometria“ 14 stran. Do textu jsou zařazeny grafy a tabulky z citovaných zdrojů a 14 vlastních tabulek s výsledky. Práce je podložena 56 literárními citacemi a dvěma publikacemi autora v Anticancer Res s IF včetně posterů na zahraničních fórech.

Aktuálnost zvoleného tématu: Téma dizertační práce je aktuální, protože užívaný marker ca ovaria CA 125 nemá dostatečnou specificitu a proto potenciální nové biomarkery jako HE4 a další, jsou stále otevřenou výzvou. Přínos těchto biomarkerů u ca endometria je dosud nejasný.

Vytyčené cíle práce: 1. Porovnat senzitivitu, falešnou pozitivitu, negativní a pozitivní predikční hodnotu markerů CA 125 a HE4 a jejich využití v diagnostice a follow-up ca ovaria. 2. Porovnat využití markerů CA 125 a HE4 v předoperačním managementu a stagingu ca endometria. Tyto cíle byly splněny jak z hlediska přínosu pro vědecké poznání tak i pro klinickou praxi.

Zvolené metody zpracování: První tři části dizertační práce (str. 8 až 14) tvoří nezvykle „Strukturovaný soubor“ v české a anglické verzi a jedna strana úvodu. Vlastní práci tvoří části 4. a 5. Část 6. shrnuje závěry pro ca ovaria i endometria. K vyhodnocení výše uvedených parametrů autor využil výsledky dlouhodobého vyšetřování hladin markerů v séru u souborů pre- a postmenopauzálních pacientek s nádorovým procesem a rozsáhlého souboru 522 pacientek s různými benigními gynekologickými onemocněními. Hladiny sledovaných markerů včetně FSH k určení menopauzálního stavu byly vyšetřeny v imunoanalytické laboratoři FN Plzeň.

Výsledky disertační práce s uvedením nových poznatků: Za základní nový poznatek považuji nálezy, že u ca ovaria kombinace markerů CA 125 a HE4 zlepšuje výsledky, kterých by bylo dosaženo jen samotným CA 125. Dále, že hodnocení ROMA indexu spolu s CA 125 a HE4 je přínosné především u postmenopauzálních žen. Za cenný výsledek rovněž pokládám doporučení, kdy markery CA 125 a HE4 nevyšetřovat (např. při onemocnění ledvin, jater nebo kardiální dekompenzaci) z důvodů vysoké falešné positivity. U ca endometria se HE4 jeví jako lepší marker než CA 125, ale pro eventuální závěry je nezbytné vyhodnocení větších souborů.

Po formální stránce mám tyto připomínky nebo dotazy:

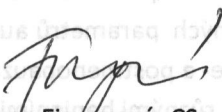
- Způsob číslování tabulek je nezvyklý (Tab. 4.9.3. 1 až 6 atd.) a ztěžuje orientaci v textu. Vhodnější by bylo je uvádět jako Tab. 1 až 14 průběžně v textu a doplnit k nim legendy. Text popisující výsledky ve vztahu tabulkám na str. 47 a 48 by pak mohl být srozumitelnější. Uvádění číselných údajů až na čtyři desetinná místa nebo setiny % u senzitivity a jiných parametrů je nesmyslné.

- Soubory vyšetřovaných žen nejsou jednoznačně definovány a zřejmě se překrývají. Např. CA 125, HE4 a ROMA index u 30 žen s ca ovaria a 522 žen s benigním nálezem byly vyšetřeny od 7/2010 do 11/2011 (str. 41), CA 125 a HE4 u 34 pacientek s ca endometria a 32 zdravých kontrol od 5/2012 do 3/2013 (str. 66). O 390 vyšetřeních žen s benigními diagnózami pro určení falešné positivity CA 125 a HE4 (str. 40) časový údaj není uveden.
- Popis použitých postupů v imunoanalytické laboratoři FN Plzeň není dostatečně specifikován. U vyšetření CA 125 je jednou uveden přístroj Dx1, Beckman Coulter (str. 36), podruhé automat Architect 1000i, Abbott (str. 42). Chybí rovněž aspoň základní údaje o principu a analytických parametrech jednotlivých imunoanalýz.
- Byl již určen biologický poločas HE4 ? V převzaté tabulce z roku 2009 na str. 24 není.
- Pro další vědeckou a publikační činnost dizertanta by mohla být užitečná velmi pěkně napsaná bakalářská práce T. Toiflové z Univerzity Pardubice z r. 2012, nebo nedávno publikovaná Systematic Review kolektivu S. Ferraro *et. al.* v J Clin Pathol 2013; 66(4), 273-281.

Závěr:

Přes uvedené výhrady dokládá předložená práce schopnost dizertanta vědecky pracovat a sdílet své výsledky s odbornou veřejností. Proto doporučuji, aby dizertační práce MUDr. Jiřího Presla byla přijata k obhajobě.

V Olomouci dne 22. 11. 2013


Doc. Ing. Helena Fingerová, CSc.