

Jméno oponenta: doc. RNDr. Kristian Šafarčík, Ph.D.
Ústav laboratorní diagnostiky Fakultní nemocnice Ostrava a Katedra biomedicínských oborů LF OU v Ostravě
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, E-mail: kristian.safarcik@fno.cz

POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Miroslava Časová

Název: Ovlivnění hladiny nejpoužívanějších nádorových markerů a jejich interpretace (ovlivnění systémovými a zánětlivými onemocněními).

Školitel: Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.
Fakulta: Lékařská fakulta v Plzni
Instituce: Univerzita Karlova

Vlastní dizertační práce obsahuje 50 stran a je doplněna 7 přílohami (kopiemi publikací autorky). Dizertační práce i autoreferát autora obsahuje seznam použité literatury a je navíc doplněn přehledem publikací autora, přednášek a posterů na konferencích).

Cílem práce autorky je pokus odpovědět na otázku, jaké faktory mohou ovlivnit sérovou hladinu proteinových a mucinových markerů a tím vést k nesprávné interpretaci výsledků. V literatuře existuje doporučení, ve kterém jsou pravidla pro optimální indikaci a interpretaci nádorových markerů popsány obecně. Účelem tohoto doporučení je pomoci lékařům a pracovníkům klinických laboratoří se orientovat v racionálním používání nádorových markerů v klinické praxi.

Autorka se pokusila na základě retrospektivních a prospektivních studií zjistit vliv faktorů na výsledky stanovení NM a vytvořit doporučený postup, jak tyto poznatky využívat pro optimalizaci indikace a interpretace NM. Sledovány byly fyziologické stavy ovlivnění (těhotenství, menstruační cyklus), návyky a vliv některých vyšetřovacích postupů (kouření, fyzikální a instrumentální vyšetřování) a některá onemocnění (zánětlivá, bakteriální a virová onemocnění, srdeční selhání, chronická onemocnění jater a ledvin a vybraná systémová onemocnění).

V úvodu práce autorka rozebírá obecné vlastnosti nádorových markerů, základní charakteristiky nádorových markerů, kterým se později v práci věnuje (Tab.1), možnostmi využití vybraných NM v klinické praxi (Tab.2) a obecnými pravidly při interpretaci NM. Nádorové markery byly stanovovány izotopovými a neizotopovými laboratorními metodami podle standardních operačních protokolů Centrální imunoanalytické laboratoře II. interní klinika LF UK a FN v Plzni. Přehled metod stanovení a referenční hodnoty v práci sledovaných NM uvádí (Tab.3). Charakteristiky sledovaných probandů a nemocných uvádí Tab.4. Celkově byly vyšetřeny NM u 3180 probandů a provedeno 16 236 analýz a interpretace NM v období mezi rokem 2008-2014.

Výsledky a diskuse jsou náplní 5. kapitoly. Výsledky jsou pojaty, jako soubor tabulek sumarizujících jakým způsobem sledované vlivy ovlivňují NM. Vždy jde o dvojici tabulek, kde první z nich uvádí frekvenci nesprávné pozitivivity, která je důsledkem sledovaného vlivu onemocnění nebo stavu. V této tabulce jsou vždy uvedeny jednak absolutní počty nesprávně pozitivních případů, a číslo uvedené v závorce, které vyjadřuje frekvenci falešné pozitivivity v procentech.

Druhá tabulka uvádí vždy minimální a maximální hodnotu markeru, která se v daném souboru vyskytuje. Poskytuje do jisté míry doplňující informaci k tabulce první, protože ukazuje, zda je nutné při interpretaci s nesprávnou pozitivitou kalkulovat nebo dokonce výsledek markeru nehodnotit. Pro přehlednost jsou čísla v obou tabulkách barevně zvýrazněna. Nízká frekvence je zelená, průměrná frekvence modrá a frekvence nad 50 % je

červená. Obdobně ve druhé tabulce, zasahuje-li zvýšení do oblasti hraničních hodnot nebo tzv. šedé zóny výsledků, jsou čísla zelená, jde-li o jednoznačně výrazné zvýšení, jsou čísla modrá, dosahuje-li extrémních hodnot, jsou čísla červená.

Touto formou jsou v 11 dvojicích tabulek (Tab.5 až Tab.26) sledovány vlivy kouření, menstruačního cyklu, instrumentálních vyšetřovacích metod, virových infekcí, zánětlivých onemocnění plic, žlučových cest a pankreatu, zánětů a karcinomů v malé pánvi, pohrudniční výpotky, ascites, vliv dialýzy a autoimunitních onemocnění na vybrané sledované NM. Vždy za dvojici tabulek je provedeno slovní zhodnocení jednotlivé situace a vlivu na sledované vybrané NM. Závěr kapitoly je věnován neprávem opomíjeným NM v gynekologii. Sumarizaci dosažených výsledků a doporučení vyplývající pro klinickou rutinní praxi najdeme v kapitole 5.1 a Tabulce 27 (Benigní onemocnění, která zvyšují hladiny vybraných nádorových markerů), která je převzatá z doporučeného postupu Společnosti klinické biochemie, nukleární medicíny a onkologie.

Další část textu je možno považovat za diskusi k danému tématu, kde autorka sumarizuje současné poznatky a doporučení, která sice na možná ovlivnění koncentrací NM upozorňuje, ale nijak je blíže nespecifikuje. Nespecifické pozitivě NM byly věnovány okrajově některé doporučené postupy již v minulosti. Vyhodnocením jednotlivých skupin autorka přichází k dílčím závěrům pro falešnou pozitivitu NM. U premenopausálních žen, během menstruačního cyklu a v období ovulačního píku dochází k mírnému vzestupu AFP, CA 125 a HE 4. Ostatní sledované markery se měnily minimálně nebo vůbec.

U těhotných žen se v I. a II. trimestru dochází ke změnám hladiny AFP, a také CA 125 a v ojedinělých případech HE4. U postmenopausálních žen výskyt falešné positivity NM prokázán nebyl. U kuřáků ve vysokém procentu dochází ke zvýšení CEA, ale tato falešná pozitivita je relativně malá. Výpotky v pohrudniční dutině nebo ascites vedou k extrémnímu zvýšení hladin CA 125 bez jakéhokoliv vztahu k etiologii výpotku. Zánětlivá onemocnění virové etiologie ovlivňují především chromogranin A a mucinové nádorové markery a k obdobným změnám dochází i u zánětů bakteriálních. Chronická renální insuficience vede prakticky k extrémnímu zvýšení hodnot NM. Při poruchách renálních funkcí by neměly být NM vůbec vyšetřovány, interpretace výsledku je značně problematická a většinou i nemožná. Autoimunitní onemocnění trávicího ústrojí zvyšují mucinové nádorové markery a chromogranin A výhradně v akutním stadiu. Ojediněle se zvyšuje i AFP a CEA, a to zcela nestandardně a změny prakticky nejsou interpretovatelné.

V Závěrech autorka uvádí: Pro lékaře znamená vyšetření nádorových markerů ve správném panelu, čase a frekvenci pomocníka ke zjištění podezření na časnou recidivu onemocnění a umožní mu zahájit diagnostický proces k jejímu odhalení.

Pro nemocného znamená zvýšená jen jedna hodnota markeru pouze námět na diskusi s lékařem, který by mu měl limitovanou výpovědní hodnotu, zejména náhodného výběru, vysvětlit.

Znalost faktorů, které mohou výsledek ovlivnit, je nezbytně nutná pro optimální indikaci a interpretaci nádorových markerů a tím zabránit zbytečné overdiagnostice.

Po formální stránce mám jednu připomínku: zmiňované molekulární hmotnosti NM v jednotkách Daltonů v Tab.1 (zastaralý způsob) jsou Relativní molekulové hmotnosti – je to bezrozměrný údaj a nevyjadřuje se v jednotkách.

Závěr:

Disertační práce MUDr. Miroslavy Časové splnila vytýčené cíle. Svým rozsahem splňuje rámec požadavků na disertační práci. Rovněž doložené publikace v odborných časopisech svědčí o vědecké práci uchazeče.

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

K práci mám následující otázky:

1. Je možné formulovat jednoduché (snadno zapamatovatelné, triviální) doporučení pro diagnostiku nádorového onemocnění ve vztahu k možné falešné pozitivitě řady NM?
2. Porovnatelnost výsledků stanovení NM podobnými technikami různých výrobců není u většiny NM dobrá. Jaké je v tomto případě Vaše doporučení?

doc. RNDr. Kristian Šafářčík, Ph.D.

Přednosta ÚLD FN Ostrava a

Vedoucí KBO, LF OU v Ostravě

V Ostravě dne 28. 6. 2015

Instituce: Univerzita Karlova