



*Zdravotnické zařízení akreditované Joint Commission International a Spojenou akreditační komisí
ČR*

Spectabilis děkan
Prof. MUDr. Jiří Mand'ák, Ph.D..
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Studijní oddělení
Šimkova 870,
500 03 Hradec Králové
Česká republika

K rukám: paní Malé, oddělení vědy a vzdělávání

Zasláno poštou a v PDF formátu e-mailem na adresu pgs@lfhk.cuni.cz

Posudek oponenta dizertační práce

Univerzita Karlova

Fakulta:	Lékařská fakulta v Hradci Králové
Jméno a příjmení studenta:	MUDr. Petr Hušek
Studijní program:	chirurgie
Školící pracoviště:	LF UK v HK – Urologická klinika
Školitel:	doc. MUDr. Jaroslav Pacovský
Školitelka konzultantka:	Mgr. Marcela Chmelařová, Ph.D.
Typ závěrečné práce:	dizertační
Název:	Změny v metylaci DNA jako potenciální biomarkery v léčbě karcinomu močového měchýře



*Zdravotnické zařízení akreditované Joint Commission International a Spojenou akreditační komisí
ČR*

Oponent: doc. MUDr. Jan Doležel, PhD.
Pracoviště: Oddělení onkourologie, Masarykův onkologický ústav v Brně
Klinika operační onkologie LF Masarykovy univerzity v Brně
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
Česká republika
e-mail: dolezel@mou.cz

Zdravotnické zařízení akreditované Joint Commission International a Spojenou akreditační komisí

ČR

Text posudku

Autor řeší vysoce aktuální téma léčby svalovinu neinvadujících karcinomů (NMIBC) high-grade a karcinomů in situ (CIS) močového měchýře: možnost predikce selhání instilační intravezikální terapie BCG vakcínou by umožnila bezodkladnou primární radikální léčbu s vyšší pravděpodobností definitivního kurativního efektu.

Cíle práce byly následující:

„1) Retrospektivní zhodnocení výsledků léčby u pacientů s high grade NMIBC a CIS močového měchýře, kteří absolvovali BCG instilační terapii.

2) Studium epigenetických změn ve tkáni high grade NMIBC a CIS.

3) Hledání epigenetického markeru predikujícího léčebnou odpověď BCG vakcíny v léčbě high grade NMIBC a CIS.“

Jedná se tedy o studii kombinující retrospektivní klinické hodnocení s paraklinickým genetickým výzkumem. Klinický soubor tvoří 66 pacientů, z nichž 59 bylo hodnoceno. Kontrolní soubor sestává ze 13 pacientů.

Dizertační práce zahrnuje celkem 86 stran textu, který obsahuje 9 tabulek, 23 obrázků, a 4 převzaté grafy ze SVOD. Formální uspořádání práce je vcelku správné. Text není prostý pravopisných chyb (např. „skorů“, s. 52). Obrázky mají poněkud širší škálu kvality. Seznam použité literatury uvádí 112 citací, reference jsou relevantní, nenalezl jsem v nich chybu.

Mám tyto poznámky k obsahu práce:

Úvod do problematiky místy až hraničí s populárně naučnou formou a obsahuje řadu zjednodušení a nepřesností:

Hexaminolevulová kyselina se nepodává intravenózně (s. 26).

NBI není metoda modrého světla: obsahuje dvě vlnové délky: modrou a zelenou pro zvýraznění slizničních kapilár a hlouběji uložených vén.

Sonograficky diagnostikovat patologické zesílení stěny močového měchýře je dosti problematické. Vhodné by bylo spíše zmínit, že sonografie v je diagnostickém algoritmu NMIBC spíše pomocnou metodou s nižší senzitivitou a specifitou, která nemůže nahradit CT či MRI (s. 22).



Zdravotnické zařízení akreditované Joint Commission International a Spojenou akreditační komisí

ČR

Kutánní ureterostomie nemusí být vždy paliativní typ derivace, jak uvádí autor (s. 34), ale též alternativou ke střešní derivaci moče u hraničně aptibilních pacientů pro cystektomii či u pacientů s poruchami GIT.

Není pravda, že nejsou k dispozici data o výsledcích trimodální, měchyř šetřící, léčby (např. Eur Urol 2014;66:120) (s. 35).

V pojednání o účinnosti léčby BCG by bylo vhodné explicitně zmínit krom snížení rizika progresu i snížení rizika recidivy (s. 42).

Matoucí a nepřesná je definice selhání léčby BCG (s.43). Autor se měl spíše striktně držet definice uvedené v EAU GDLs.

Autor měl obšírněji pojednat o situaci celosvětového nedostatku BCG preparátů a konsekvencí z toho vyplývajících. Vhodná by byla v této situaci i zmínka o hypertermické intravezikální chemoterapii a EMDA.

Retrospektivní soubor tvoří 82 pacientů s H-G NMIBC a CIS, kteří absolvovali BCG terapii po TURBT na Urologické klinice FN HK. Z nich mohlo být zařazeno do studie 66 pacientů splňujících definované podmínky pro hodnocení výsledků léčby. Není uvedeno období ve kterém proběhla léčba ani průměrná a střední délka sledování souboru pacientů.

Není uvedeno zastoupení typů podávaných vakcín.

Není mi jasné, proč je uveden v tab.7 pouze počet 57 pacientů (zřejmě vztažený k úspěšnosti izolace DNA tumoru, s. 62), což velikost souboru dále snížilo a mohlo se odrazit ve výsledcích.

Závěr klinické studie (s. 52) je svým charakterem a formou spíše diskuzí.

Autor obšírně popisuje metodiku genetického vyšetření.

Objevné v práci je, že v oblasti epigenetických abnormalit ve tkáních s H-G NMIBC a CIS byly zcela nově identifikovány změny metylací tumor supresorových genů MUS81a, NTRK1 a PCCA

Ze všech 56 analyzovaných genů byly odhaleny signifikantní změny metylací u dvou genů: nepřítomnost metylací genů CDKN2B a MUS81a byla spojena se selháním léčby. Postrádám detailnější rozbor statistického zpracování, grafy, ROC analýzu testu.



*Zdravotnické zařízení akreditované Joint Commission International a Spojenou akreditační komisí
ČR*

Dotazy oponenta:

Hodlá autor dále pokračovat v započatém výzkumu a výsledky publikovat v tuzemském či zahraničním písemnictví?

Závěr:

Přes výše uvedené připomínky práci hodnotím jako v principu novátorskou Otevírá perspektivu k dalšímu výzkumu. Pracoviště, na kterém autor působí, a nepochybně i spolupracující odborníci jsou toho jistě zárukou.

*Práce **splňuje** požadavky kladené na dizertační práci v oboru chirurgie.*

V Brně dne 18. 8. 2020

doc. MUDr. Jan Doležel, PhD.