

OPONENTSKÝ POSUDOK

na dizertačnú prácu **MUDr. Jarmila Šafránka** „Využití nádorových markeru v pooperační prognóze nemalobuněčného karcinomu plic“.

Výběr témy dizertační práce považuje za vysoko aktuální, lebo napriek radikálnej chirurgickej liečbe skorých štádií karcinomu pľúc je jej zlyhanie v zmysle dlhodobého prežitia viac ako 40 %. Najst' spoľahlivý marker, ktorý by predpovedal budúci priebeh ochorenia po tzv. kuratívnej resekcii by malo veľký prediktívny význam a zásadné by ovplyvnilo ďalšiu onkologickú liečbu.

V práci si autor kladie za úlohu dosiahnuť stanovenie vzťahu onkomarkerov k 4 konkrétnym cieľom :

1. štádu ochorenia (štádia TNM klasifikácie)
2. histologickému typu NSCLC
3. prognóze nádorového ochorenia (celkovému a bezpríznakovému prežívaniu)
4. nenádorovým (benígnym) pľúcnym ochoreniam

V úvodnej časti autor venuje veľa priestoru prehľadu súčasných poznatkov v onkogenéze NSCLC. V skratke prináša nové genetické pohľady na onkogenézu nádorov. Prezentuje celú plejádu onkomarkerov a spôsobov ich stanovenia. Celú stať považujem za veľmi náročná na pochopenie pre chirurga, ktorý nie je fundovaný v biochémií. Akju autor skutočne zvládol a má dokonalá predstavu o čom píše, tak to treba vysoko hodnotiť.

Metodiku dizertačnej práce považujem za klasickú. Je to odběr biologického materiálu zo séra a pooperačný odběr vzoriek tkaniva z tumorom postihnutej časti pľúc a zo zdravej časti pľúc. Nasleduje popis biochemických metodik vyšetřovania vzoriek. Potom nasleduje stanovenie rôznych skupin markerov, zhodnotenie výsledkov vyšetřeni, ich zoradenie do tabuliek a grafov a diskusia k jednotlivým skupinám markerov. Všetky tabuľky a grafy sú spracované moderným statistickým metodami. Ide zrejme o počítačové spracovanie s využitím moderných softvérov, o čom svedčí kompletne anglická diakritika. Metodika spracovania biologického materiálu je na vysokej úrovni. Využíva možnosti, ktoré považujem za výnimočné.

Práca končí zhrnutím dizertačnej práce. V diskusii autor prezentuje literárne poznatky aj výsledky vlastných vyšetřeni. Konštatuje, že v skupině s progresiou ochorenia i bez progresie bol predoperačne nadhranične zvýšený medián CEA. Konštatuje, že s ich výsledkov sledovania vyplýva, že pre prognózu má význam len CYFRA 21-1 a CEA. Z hodnotenia sledování a štúdie sa zatiaľ nedá stanoviť optimálna hraničná hodnota (cut off) ktorá by rozdelila chorých na skupinu s priaznivou a nepriaznivou prognózou. Potvrđilo sa tiež, že existuje vzťah medzi nádorovými markermi CEA a CYFRA 21-1 vo vzťahu k histologickému typu nádoru. Zvýšené hodnoty týchto markerov po roku od operácie predstavujú riziko recidívy. Autor súhrnne konštatuje, že dokázali vzťah medzi nádorovými markermi a prognózou ochorenia po radikálnej resekcii pre NSCLC, predovšetkým rok po operácii a dlhšie. Optimálně tak doporučuje sledovať pred operáciou markery TK, TPS, CEA a CYFRA 21-1, krátko po operácii len CEA a CYFRA 21-1. V ďalšom priebehu potom sledovanie podobné ako pred operáciou. Ako nádej do budúcnosti hodnotí pozitívne sledovanie markeru Mono Total. Záverom diskusie však konštatuje, že naďalej platí, že pre NSCLC zostáva ako lepší prognostický faktor ako markery štádium choroby, uzlinový staging a metastatické postihnutie. Až potom je asi možné zaradiť onkomarkery. Konštatuje, že elevácia onkomarkerov nie je v súčasnom pohľade pneumológov indikáciou k podaniu neoadjuvantnej chemoterapie. V závere autor uvádza, že jeho výsledky potvrdzujú predpoklad,

že MMPs a TIMPs nie sú vzhľadom k mechanizmu svojho účinku ideálne pre predpoveď celkového a bezpríznakového prežitia. Ide o enzýmy so širokým spektrom účinku. Nakoniec ale uvádza: „Právě rychlý rast expresie TIMPs (predovšetkým TIMP-2) vo včasnóm stádiu karcinomu, ktorá je vyššia ako u benígnych pľúcnych ochorení a dokonca má prediktívny význam pre bezpríznakové prežitie , robí z inhibítorov metaloproteináz (TIMPs) nádejné markery pre ďalší výskum tkanivových expresií v nemalobunkovom karcinome pľúc". (To si vzájomne odporuje, preto som to dal do úvodzoviek)

Pripomienky k práci:

Prvú pripomienku mám k malému počtu pacientov v súboroch pre jednotlivé sledovania. Z výsledkov testov jednotlivých markerov je zřejmé, že ide o veľmi veľký rozptyl v hodnotách. Statistické spracovanie takéhoto materiálu musí byť zákonitě defektné. Autor si stanovil na začiatku veľmi konkrétne ciele, ktoré v závere prakticky nevyhodnotil. Závěr práce pripomíná skôr diskusiu ako konkrétne hodnotenie výsledkov vlastného výskumu. Chýba tak praktický výstup práce a konkrétne odporúčania pre prax, ktoré by sa vyžadovali vzhľadom na stanovené ciele.

Závěr

Napriek hore uvedeným pripomienkam považujem dizertačnú prácu MUDr. Jarmila Šafránka za prínosnú. Je pozoruhodné, že do takejto zložitej tematiky sa pustil chirurg. Očakával by som takúto tému skorej pre adeptov verejného zdravotníctva. Treba pozitívne hodnotiť, že spracovanie takejto zložitej tematiky si vyžadovalo náročné štúdium popri ešte náročnejšej práci chirurga. MUDr. Jarmil Šafránek ukázal, že vie pracovať s literatúrou, prejavil hlboké vedomosti z onkogenézy nádorových ochorení a ukázal akou cestou by sa mal výskum onkogenézy, skorej diagnostiky a prognostiky NSCLC uberať. Považujem ho za húževnatého a cieľavedomého pracovníka, ktorý si zaslúži uznanie. Po úspešnej obhajobe jeho dizertačnej práce odporúčam udelenie hodnosti

philosophiae doctor

Bratislava 9.11.2008

Prof. MUDr.¹ Svetozár Haruštiak, CSc.