

Vážený pan
doc. MUDr. Jaroslav Koutenský, CSc.
děkan lékařské fakulty v Plzni
Univerzita Karlova v Praze
Husova 3
306 05 Plzeň

v Brně dne 3. prosince 2008

Vážený pane děkane,

Vaším přípisem ze dne 7. října 2008 jsem byl jmenován oponentem kandidátské disertační práce „*Využití nádorových markerů v pooperační prognóze nemalobuněčného karcinomu plic*“. Tuto práci předkládá MUDr. Jarmil Šafránek, lékař chirurgické kliniky ve FN v Plzni. Děkuji Vám za projevenou důvěru. Následující oponentský posudek je vypracován na základě znění §47 zákona č. 111 / 98 Sb.

1. Struktura práce

Kandidátská disertační práce doktora Šafránka je předkládána ve vázané formě. Text i dokumentace jsou zpracovány výpočetní technikou. Rozsah vlastní práce je uveden na 102 stranách. Z tohoto počtu je celkem 12 stran věnováno literárním odkazům. Autor cituje celkem 134 literárních zdrojů. Většina pochází z anglického písemnictví (114 x / 85 %), zbylé jsou 19x z československé literatury a 1x z německé. V literárních odkazech jsou uvedeny 3 práce Dr. Šafránka. Z období posledních tří let (2005 - 2007) pochází 37 literárních odkazů, tj. 27,6 %, což poukazuje m.j. na aktuálnost zvoleného tématu. Předkládaná práce je doplněna několika přílohami, 25 tabulkami, 38 obrázky (z toho 33 barevných).

Sled kapitol odpovídá tématu. Jen cíle práce jsou uvedeny až na straně 34. Obsah kapitol je proporcionální. Disertační práce je završena jednoznačnými závěry a doporučeními.

2. Komentář disertační práce

Kandidátská disertační práce MUDr. Šafránka je členěna do 18 kapitol, tvořících logické celky. V úvodní kapitole se autor zabývá epidemiologií, diagnostikou a terapií bronchogenního karcinomu. Rozebírá současné poznatky ontogeneze NSCLC, kmenových buněk. Proces onkogeneze na buněčné úrovni je úzce spjat s kontrolou buněčné proliferace, diferenciaci a apoptózy. Následně si všímá nádorových markerů v problematice NSCLC. Uplatnění onkomarkerů v problematice NSCLC zůstává hlavně pro monitoraci léčby, popř. detekci relapsu onemocnění, nelze je zatím řadit mezi diagnostické prostředky karcinomu plic. Podle biologické funkce lze rozdělit nádorové markery na antigeny, které jsou nejčastěji onkofetálního původu, hormony, enzymy a další obtížně zařaditelné markery. Podle autora však neexistuje žádný ustálený systém dělení onkomarkerů. Rozebírá problematiku onkogenů a buněčný cyklus, dominantní a recesivní poruchy protoonkogenů. Velmi podrobně rozebírá i problematiku apoptózy a genů regulujících apoptózu. Popsané kapitoly prokazují jednoznačně autorovu vysokou vzdělanost a orientaci v dané problematice.

Cíle disertační práce jsou formulovány jasně a srozumitelně, ale až na straně 34. Veškeré nálezy byly statisticky zpracovány.

3. Závěry disertace MUDr. Jarmila Šafránka

Závěry disertační práce doktora Šafránka přinesly několik zcela konkrétních poznatků. Z celého spektra vyšetřovaných markerů pro klinické využití pro NSCLC má v současnosti stále největší význam vyšetřování klasických onkomarkerů. Jsou to především CYFRA21-1 (více sensitivní pro epidermoidní karcinom) a CEA (pro adenokarcinom), a dále thymidinkináza (TK) a tkáňový polyptidický specifický antigen (TPS), které projevují rychlé, dynamické změny, odrážející obecně buněčnou proliferaci. Potvrdil se literárně popsáný prognostický význam CEA a CYFRA21-1. Ze studie vyplývá nutnost sledování kombinace či kit markerů. Potvrdil se rovněž vztah mezi nádorovými markery a histologickým typem nádorů. Zatímco zvýšené hodnoty CYFRA21-1 rok po operaci u epidermoidní formy mohou předikovat riziko recidivy, pak u adenokarcinomu je to nález CEA. Neuron specifická enoláza (NSE) není k monitoraci NSCLC vhodná. Nově přínosným se jeví cytokeratinový onkomarker MonoTotal, senzitivní především pro epidermoidní formu NSCLC. Vyhodnocením tkáňových vzorků byl prokázán význam tkáňových metaloproteináz a hlavně jejich inhibitorů v růstu a progresi NSCLC. Výsledky sérových hodnot markerů angiogeneze multiplexovou analýzou ukázaly, že inhibitory metaloproteináz jsou exprimovány ve vysokých hodnotách především v počátečních fázích růstu nádoru.

K velmi pěkně dokumentované práci mám několik připomínek. Práce je odborně na vysoké úrovni a přesto čtivá. Drobná výtka však je směrem k češtině, poněvadž užívá řadu anglických slov, pro které existují často pěknější české ekvivalenty. Tam kde neexistují je vhodné slovo proložit, naklonit či opatřit odrazkami.

Pozornosti autora uniklo několik *nepřesností* (např. chybí tabulka č.28), *překlepů a chyb*, patrně při přepisování práce. Namátkou uvádím na str.25 ř.18shora: u zánětlivých plicních onemocnění, str.26 ř9 shora: v 80% nemocných (správně u 80% nemocných, nebo v 80% případů), str.28 další skupinou onomarkerů (chybí písmeno „k“), apod.

Dovolím si vznést na autora následující dotazy:

1. Kdo (jaké odbornosti) dispenzarizuje (a proč) v Plzni nemocné s operovaným NSCLC?
2. Zvážil autor ekonomické aspekty vyšetření onkomarkerů?

4.Závěr

MUDr. Jarmil Šafránek, lékař chirurgické kliniky ve FN v Plzni předložil k obhajobě kandidátskou disertační práci na téma:

„ Využití nádorových markerů v pooperační prognóze nemalobuněčného karcinomu plic“.

Jedná se klinickou studii. Téma práce bylo zvoleno velmi uváženě, neb je velmi aktuální. Metodika zpracování i dosažené výsledky a závěry prokázaly, že MUDr. Jarmil Šafránek má veškeré předpoklady pro vědeckou práci. Odborná i vědecká úroveň práce jsou na velmi vysoké úrovni. Vznesené připomínky jsou zcela podružného rázu a nesnižují v žádném případě kvalitu hodnocené práce.

Na základě prostudování disertační práce a následujícího oponentského posudku jsem dospěl k přesvědčení, že práce splňuje všechna náročná kritéria stanovená §47 zákona č. 111/1998 Sb. O vysokých školách a ve znění a doplnění dalších zákonů a proto doporučuji komisi pro

vědecké hodnosti, aby navrhla Vědecké radě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, po řádném obhájení práce, udělit MUDr. Jarmilu Šafránkovi vědeckou hodnost - ***PhD.***

Prof. MUDr. Iyán Čapov, CSc.

přednosta I. chirurgické kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně