UROLOGICKÁ KLINIKA
FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF UK
HRADEC KRÁLOVÉ
500 05 Hradec Králové, Sokolská ul. 581
tel. 49/583 33 78, fax. 49/583 20 96

OPONENTSKÝ POSUDEK

Disertační práce:

Možnost nastavení diagnostických a terapeutických algoritmů ke skríningu a efektivní léčbě nádorů ledvin jako prevence selhání léčby

Autor: MUDr. Petr Klézl, MBA

Jedná se o disertační práci na vysoce aktuální téma. Je to dáno vysokou incidencí nádorů ledvin, kterou má dokonce Česká republika největší na světě. Toto smutné prvenství není dosud objasněno. Další důvodem pro aktuálnost disertační práce je vysoká agresivita a ne zcela optimální léčebné výsledky u zhoubných nádorů ledvin. Na druhou stranu bylo v posledních desetiletích dosaženo velkého pokroku v odhalování včasnějších stadií a výrazně lepších operačních výsledků. Zhoubné nádory ledvin jsou nadále chemo a radiorezistentní. Velkou nadějí a ohromné vědecké úsilí je zaměřeno na nové možnosti biologické nebo cílené léčby metastatických karcinomů ledviny. Velkou vědeckou výzvou jsou rovněž metody včasné detekce nádorů ledvin a hledání účinného onkomarkeru.

Předložená dizertační práce je rozsahu 87 stran. Rukopis vlastní práce je napsán na 75 stranách. Zbylá část obsahuje text původní vědecké práce autora publikované v prestižním vědeckém časopise shrnující velkou část výsledků této vědecké práce a dále seznamem publikací autora. Text dizertace doprovází 19 obrázků a grafů, 12 tabulek a 147 literárních odkazů. Ty jsou v drtivé většině zahraniční, ale obsahují rukopisy od českých autorů publikovaných ve významných časopisech v anglickém jazyce. Jedná se o průlomové téma, které není v české odborné literatuře často probírané. Seznam literatury obsahuje všechny zásadní práce na zvolené téma.

Celkově lze hodnotit disertační práci jako přehlednou a logicky uspořádanou. Práce má podrobný obsah a kompletní seznam zkratek. Teoretická část prokazuje autorovy hluboké znalosti týkající se problematiky zhoubného nádoru ledviny. Karcinomy ledvin, na rozdíl od nádoru prostaty nebo varlete, nemají svůj všeobecně používaný onkologický marker. Zejména v posledních letech probíhá intenzivní výzkum zacílený na nalezení podobného ledvinu specifického onkologického markeru. Teoretický úvod také velmi trefně popisuje odborné dilema se skríningem u karcinomu ledviny. Průkaz a analýza cirkulujících nádorových buněk u některých jiných nádorů (například u

karcinomu prostaty) prokázalo možné využití a autor přehledně popsal současné možnosti využití CTC u nádorů ledvin.

Vlastní výzkumná práce má dvě části. První je zaměřená na zhodnocení možnosti skríningu tumorů ledvin a druhá část hodnotila metody detekce cirkulujících nádorových buněk (CTC). Autor přehledně popisuje studovaný soubor a použité metody. Autor pečlivě popsal použité přístrojové vybavení jaké bylo použito v analýze CTC. Podobně pečlivě byly popsány statistické metody užité pro hodnocení studovaného souboru a výsledků.

Dosažené výsledky při hodnocení možností skríningu prokázaly, že nejvíce výtěžnou metodou je sonografie ledvin. Její plošné provádění vedlo nejčastěji k diagnostice lokálních incidentalomů. Jejich chirurgická léčba má výrazně lepší onkologické výsledky. Z vědeckého pohledu byly velmi zajímavé výsledky hodnotící přítomnost CTC. Celkově se prokázala přítomnost CTC u 87 % testovaných. Odběry a hodnocení přítomnosti CTC byly ve 4 časových etapách a výsledky byly velmi překvapivé. Relativně častý byl výskyt cirkulujících nádorových buněk po úspěšné operaci nádoru ledviny. Autor se svým týmem zhodnotil dále cytomorfologické parametry, metabolickou aktivitu CTC a analyzoval genovou expresi CTC.

Velmi hodnotnou částí disertační práce byla diskuze, kde autor hodnotí vlastní výsledky a přináší srovnání se zahraničními zkušenostmi se skríningem. Opakovaně se prokázalo, že léčebné výsledky u lokalizovaných a menších nádorů ledviny mají výrazně lepší onkologické výsledky. K zavedení plošného skríningu jsou dle autora hodnoty incidence v České republice nízké. Jako nejperspektivnější diagnostická metoda byl ultrazvuk ledvin. Hodnocení přítomností CTC a jejich následná analýza u souboru pacientů s nádory ledvin byla skutečně autorovým inovativním krokem. Podobných výzkumů a publikovaných dat je u karcinomu ledviny pouze omezené množství. Autor podrobně seznámil jaké jsou současné možnosti a ukázal, že by tyto analýzy mohly být využitelné i v klinické praxi. Neúčinnost chemo i radioterapie a limitní účinnost biologické léčby u drtivé většiny zhoubných nádorů ledvin přispívají k nutnosti hledání skutečného onkomarkeru, který by zlepšil možnost časné detekce.

Autor prokázal, že má široké znalosti dané problematiky. Prokázal, že dovede vědecky pracovat, stanovit si pracovní hypotézu a zkoumané cíle. Přehledně popsal studovaný soubor, metodiku a statistické zhodnocení. Výsledky byly přehledně popsány a doplněny o tabulky a grafy. Dizertační práce byla napsaná přehledně a je logicky uspořádaná. Je sepsána gramaticky a stylisticky správně.

Závěrem lze říci, že předložená disertační práce splňuje všechny náležitosti na ni kladené. Prokázala autorovu orientaci v dané problematice a ukazuje, že autor má schopnosti vědecky pracovat. Práci hodnotím kladně a navrhuji ji přijmout a po splnění všech dalších povinností včetně veřejné obhajoby udělit vědecký titul Ph.D. K veřejné obhajobě mám na autora jeden dotaz: zda plánuje pokračování v analýze CTC u karcinomů ledviny a zda jejich přítomnost po úspěšné operaci může vést k zahájení nějaké formy cílené onkologické léčby?

V Hradci Králové 1. září 2020

prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.

61 004 559
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská tř. 581, 500 05 Hradec Králové
Urologická klinika
prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.
tel. 495 833 378