

Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno

Gynekologicko-porodnická klinika

Jihlavská 20, Brno, 625 00

telefon: + 420 532 238 306

Univerzita Karlova	6479
Přijato: 11.12.2019 v 10:14:08	Odbor
Č.j.: UKLFP/284608/2019-13	Zprac.
Č.dop.:	
Listů: 3 Příloh: 0	
Druh: písemné	



Oponentský posudek habilitační práce

MUDr. Jiřího Presla, Ph.D.

Téma: Sérové nádorové markery užívané v diagnosticko-léčebném algoritmu v onkogynekologii (Soubor komentovaných prací)

Hodnocená práce byla vypracována na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni. Práce má 222 stran textu a je zpracována formou komentovaných publikací autora. Je rozčleněna do 14 kapitol. Cílem habilitační práce je podat v přehledném formátu problematiku nádorových markerů se zaměřením na karcinom ovaria a děložního těla. Text tvoří celek, který dokládá dlouhodobou vědecko-výzkumnou a edukační činnost autora. Text je členěn bez číslování jednotlivých kapitol a subkapitol, to znesnadňuje orientaci. Grafy jsou částečně v češtině a částečně v angličtině, chybí jednotná forma. V českém písemnictví je vždy mezi číslovkou a znakem procenta mezera. Toto není v textu dodržováno.

V úvodu autor konstatuje, že všechny gynekologické malignity najdeme společně s karcinomem prsu, kolorekta a plic na pomyslném žebříčku incidence umístěné do 7. místa. Z toho plyne, s jak velkým celosvětovým problémem se potýkáme a nutnost časného záchytu je tak zásadním prognostickým faktorem. V ČR máme 3 screeningové programy – karcinomu děložního hrdla (založený na onkologické cytologii), karcinomu prsu (založený na mamografii) a kolorektálního karcinomu (založený na testu na okultní krvácení do stolice). Prevence a screening karcinomu děložního těla a ovaria bohužel neexistuje! V rámci screeningu nádorové markery selhávají

z důvodu nízké senzitivity i specificity. Aby byl marker vhodný pro screening, musel by mít 95 % specificitu a alespoň 90 % senzitivitu. Autor konstatuje, že takový žádný dostupný marker v onkogynekologii neexistuje. V dalším textu se autor zaměřuje podrobně na markery CA125 a HE4 u dvou nejčastějších gynekologických malignit – karcinomu ovaria a endometria, a dále vztah těchto markerů k některým benigním gynekologickým onemocněním.

Karcinom ovaria

Jednotlivé kapitoly jsou členěny logicky, aby čtenáře provedly od problematiky úvodu, přes klinickou manifestaci, diagnostiku a follow up. Autor se zabývá prognostickými markery karcinomu ovaria. Do této kapitoly zařadil autor tři publikace, na kterých se podílel formou spoluautorství. Jedná se o přehledový článek zabývající se novým pohledem na etiopatogenezi ovariálního karcinomu. Jedním z dopadů nového dělení karcinomu ovaria je snaha zaměřit se na „screeningové“ nástroje v detekci STIC buněk v genitálním traktu. V časopisu Česká gynekologie kolektiv autorů publikoval vzácný případ agresivního malobuněčného karcinomu ovaria hyperkalcemického typu u mladé ženy, který patří mezi malignity s velice špatnou prognózou. Další raritní kazuistikou publikovanou v impaktovaném časopisu Journal of Obstetrics and Gynaecology v říjnu 2015 je případ oligodendrogliomu vyrůstajícího ve zralém cystickém teratomu.

Klinická manifestace, diagnostika, léčba a její monitorace a follow up

V těchto kapitolách se autor nejprve zabývá možnostmi využití k diagnostice karcinomu ovaria ultrazvukem navigovanou biopsií (tru-cut) v managementu pánevních tumorů. Opět jako spoluautor se podílel na publikaci vydané v roce 2017 v časopise Aktuální Gynekologie a Porodnictví. Následuje kapitola o léčbě a monitoraci pacientek s karcinomem ovaria. V roce 2018 habilitant publikoval jako spoluautor dva přehledové články zabývající se novými trendy v systémové léčbě ovariálního karcinomu a významem chirurgie ovariálního karcinomu. Články akcentují obě léčebné modality, resp. jejich kombinaci, jako základ úspěšné léčby s cílem o dosažení maximálně možného PFS a OS. Ve follow up zmiňuje projekt, kde habilitant figuruje jako „principal investigator“, který se zabývá rolí HE4 v follow up pokročilého ovariálního karcinomu. Cílem projektu bylo zhodnotit a porovnat efektivitu markerů CA125 a HE4 ve follow up ovariálního karcinomu z pohledu času detekce elevace po ukončení první linie léčby, zhodnotit dobu, o jakou předchází detekce elevace markerů detekci onemocnění na CT a zjistit optimální cut-off markeru HE4 ve follow up těchto malignit.

Prognostické faktory ovariálního karcinomu

Tuto kapitolu autor zpracoval formou přehledového článku. Zabýval se možností předoperační predikce biologického chování gynekologických pánevních tumorů, kde jsou kromě nádorových markerů zmiňovány i další prediktivně-prognostické nástroje (CA125, HE4, ROMA index, přítomnost BRCA 1/2 mutace, předoperační trombocytóza, neutrophil-to-lymphocyte ratio, a dále tkáňové markery: mutace p53, Her2/Neu pozitivita, přítomnost ER/PR, pozitivita LICAM, panel 9 proteinových markerů PROVAR, intraepitelální tumor-infiltrující lymfocyty, stanovení proliferační aktivity pomocí proteinu Ki67, genové expresní profily, proteiny rezistence atd.) V další spoluautorské publikaci v impaktovaném časopise Journal of Obstetrics and Gynaecology v roce 2018 se zabýval potencionálním prognostickým faktorem CD44 u ovariálního karcinomu. Výsledkem retrospektivní studie na 87 pacientkách s verifikovaným ovariálním karcinomem bylo zjištění korelace nízké CD44 exprese na hladině <2% a high grade serozního papilárního karcinomu, rekurence tumoru a chemorezistence. CD44 však není prognostickým faktorem jak pro DFI, tak pro OS.

Rizikové a protektivní faktory

Identifikace žen s vysokým rizikem vzniku ovariálního karcinomu může pomoci identifikovat skupinu, která bude profitovat z cílené systematické péče. Nejznámější germinální mutací je mutace v BRCA1 a BRCA2 genech. Této problematice se autor široce věnoval a publikoval na dané téma tři prvoautorské články a jeden spoluautorský. Všechny jsou součástí habilitační práce.

Screening ovariálního karcinomu

Potenciální benefit screeningu ovariálního karcinomu je záchyt onemocnění ve stadiu lokalizovaném v orgánu svého původu, v kurabilním stádiu a vedoucí ke snížení mortality na toto závažné onemocnění. V současnosti zkoušené screeningové nástroje zahrnují marker CA125 a další sérové markery, ultrasonografii a jejich kombinaci, např. v rámci tzv. multimodálního screeningu. Problematice nádorových markerů se autor věnoval v již výše zmiňovaném přehledovém článku Možnosti předoperační predikce biologického chování gynekologických pánevních tumorů. V publikacích „HE4 a biomarker of ovarian cancer“, „HE4 and ROMA index in Czech postmenopausal women“ a „Changes of serum levels of tumor markers in ovarian cancer and benign diseases se autor zabývá podrobně tumor markery CA 125, HE4, ROMA indexu 1 a 2, CEA, CA 19-9 a jejich vztahu k diagnostice a rozlišení maligních a benigních pánevních tumorů.

Endometriální karcinom

V úvodu autor poukazuje na skutečnost, že karcinom endometria je tradičně dělen na 2 typy na základě Bokhmanovy hypotézy, postavené na klinickém a epidemiologickém pozorování. O nový a přesnější způsob rozlišování jednotlivých podtypů karcinomu endometria se v současnosti snaží i genomická klasifikace, ta vychází z dat The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) a rozděluje karcinom endometria na 4 třídy.

Habilitant formou spoluautorství představil vzácný případ karcinosarkomu endometria s melanomovou diferenciací. Mezi děložní malignity patří rovněž sarkomy vycházející z hladké děložní svaloviny. Retrospektivní analýza výskytu těchto sarkomů v plzeňském onkogynekologickém centru byla publikována v roce 2017 v časopisu České gynekologie. Děložním sarkomům byla věnována i další impaktovaná publikace z roku 2018 ve Virchows Archiv, jejímž cílem bylo retrospektivně analyzovat vzorky leiomyosarkomů a STUMP tumorů (smooth muscle tumors of uncertain malignant potential) na přítomnost ALK (anaplastic lymphoma kinase) genové přestavby k identifikaci velice raritního IMT (inflammatory myofibroblastic tumor). Pacientky s tímto nálezem by mohly profitovat z cílené terapie ALK inhibitory.

Léčba a monitorace

Jednotlivé kapitoly jsou členěny logicky, aby čtenáře provedly od problematiky úvodu, přes klinickou manifestaci, diagnostiku a follow up. Základní léčebnou modalitou v případě karcinomu endometria je chirurgická léčba. Vzhledem k faktu, že většina pacientek je diagnostikována v časných stádiích, je hlavním úkolem odstranit dělohu in toto. V rámci výzkumu se autor s kolektivem v plzeňském onkogynekologickém centru věnoval problematice zpracování sentinelových uzlin u pacientek s karcinomem endometria. Cíle této studie byly tématem disertační práce doktoranda MUDr. Jana Košťuna (úspěšně obhájil titul Ph.D. dne 11.12.2018). Zkoumal využití molekulárně biologické metody OSNA – One step nucleic acid amplification při vyšetření sentinelových lymfatických uzlin u pacientek s karcinomem endometria. Koncept sentinelové uzliny je akceptován jako samostatná varianta vyšetření či doplněk systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie v indikovaných případech. Tento fakt se odráží i v nové podobě stagingu TNM/FIGO. Náš zájem se v rámci výzkumu soustředil na metodu OSNA, která by mohla představovat efektivní perioperační nástroj detekce metastatického poškození lymfatických uzlin u pacientek s karcinomem endometria na úrovni ultrastagingu. Při srovnání výsledků metody OSNA se závěry patologického ultrastagingu jako referenční metody, bylo dosaženo senzitivity 90,9 %, specificity 85,5 % a konkordance 85,9 %. Celkem bylo díky metodě OSNA zařazeno do pokročilého stadia FIGO III o 20,69 % pacientek více. Využití takto senzitivního nástroje by pak měnilo proporce adjuvantní léčby. Práce, které kolektiv publikoval na toto téma, jsou jedním ze

základů pro nyní začínající multicentrickou mezinárodní evaluační studii, která si klade za cíl prokázat klinickou využitelnost, bezpečnost a efektivitu metody OSNA k detekci uzlinových metastáz u pacientek s časným endometriálním karcinomem. Společně s MUDr. Janem Kostunem, PhD. se habilitant podílel na přípravě a finalizaci protokolu studie.

Nádorové markery a endometriální karcinom

Hlavní výstupy výzkumu autora na tomto poli byly založeny na systematickém 4-letém sběru dat (5/2012 – 9/2016) u pacientek s karcinomem endometria, u kterých byla provedena analýza využitelnosti markerů HE4 a CA125 v předoperačním managementu časných stádií z pohledu stratifikace na low risk a intermediate/high risk pacientky. Každá tato skupina byla následně řešena operačním výkonem rozdílné radikality, rovněž adjuvantní onkologická léčba byla odvislá od této stratifikace. Jako další výstup byla korelace hodnot markeru HE4 s klinickým a patologickým stagingem, gradingem a typingem /histologickým typem tumoru/. Pro klinickou praxi autoři chtěli zodpovědět otázku, zda předoperační znalost hodnot markeru HE4 bude sloužit jako přidaná hodnota k závěru expertního ultrazvukového vyšetření ke zlepšení výše uvedené stratifikace. Výsledkem bylo, že marker HE4 koresponduje se stadiem onemocnění. Jeho senzitivita a specificita však nedosahovala výsledků předoperačně provedeného expertního USG a kombinace těchto vyšetření tak nezlepšovala stratifikaci pacientek.

Kapitola 9 a 10 formuluje závěry habilitační práce jako shrnutí nejdůležitějších závěrů publikací jak v češtině, tak v angličtině. Přehled publikací, jak jsou uvedeny v textu, je součástí **kapitoly 11**.

Kapitola 12 obsahuje souhrn v habilitační práci uváděných a komentovaných publikací. **Kapitola 13** obsahuje další publikace autora. Habilitant dosahuje souhrnného impakt faktoru 16,891. Je autorem či spoluautorem 30 publikací. V kapitole 14 je literatura, na kterou autor ve své práci odkazuje. Odkazy jsou uvedeny správně.

Komentář

Náplní výzkumné a publikační aktivity autora jsou aktuální témata onkogynekologie ovariálního a endometriálního karcinomu. Autor se dlouhodobě věnuje zejména nádorovým markerům CA125 a HE4, na které je zaměřena většina publikací. Vybraná témata jsou vědecky vysoce aktuální. Jedinečnost prací je v komplexnosti a dlouhodobém zájmu kandidáta o využití tumor markerů

v onkogynekologii. Použité metodiky odpovídají stanoveným cílům a ukazují na pokročilou schopnost vědecké práce kandidáta. Kriticky je nutné hodnotit jen některé drobné formální nedostatky práce. Habilitační práce splnila sledované cíle a zároveň poskytuje pozitivní poznatky, které mohou být v budoucnosti dále rozpracovány.

Závěr posudku:

Konstatuji, že habilitační práce MUDr. Jiřího Presla, Ph.D. splňuje kritéria kladená na samostatnou tvořivou vědeckou práci a spolu s doloženou pedagogickou a publikační činností splňuje podmínky standardně kladené v oboru gynekologie a porodnictví k udělení pedagogického titulu - **docent v oboru gynekologie-porodnictví.**

Dotazy ke kandidátovi:

1. Je již v současné době prokázán význam follow-up u STIC pozitivních pacientek, které byly náhodně diagnostikovány? Jakou strategii sledování by kandidát navrhol?
2. Jak vidí kandidát budoucnost metody OSNA, možnost jejího širšího využití v konceptu sentinelové uzliny u gynekologických malignit? Jsme nyní již tak daleko, že by se mohlo uvažovat o jejím rutinním zavedení do klinické praxe?

V Brně, 8.12.2019

doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika FN Brno a LF MU Obilní trh 11, 625 00 Brno

Jihlavská 20, Brno, 625 00

telefon: 532 238 306

e-mail: Weinberger.vit@fnbrno.cz

Fakultní nemocnice Brno
Gynekologicko-porodnická klinika
SEKRETARIÁT

①