

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DOKTORANDSKOU DIZERTAČNÍ PRÁCI

MUDr. Martina Hrudý

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

**PROGNOSTICKÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ EFEKT
CHEMOTERAPIE U CERVIKÁLNÍCH A OVARIÁLNÍCH
KARCINOMŮ**

Č.j.: UKLFP/556566/2022-2

Předložená dizertační práce MUDr. Martina Hrudý se zabývá onkogynekologickou problematikou a skládá se ze dvou částí. První se zaměřuje na nové potenciální prognostické faktory účinnosti chemoterapie u ovariálních karcinomů. Tyto nádory představují stále největší problém a chemoterapie zaujímá v jejich léčbě ústřední úlohu a platina rezistentní onemocnění mají tu nejhorší prognózu. Původním záměrem druhé části práce byly rovněž prognostické faktory účinnosti chemoterapie u karcinomu cervixu, což se nepodařilo zrealizovat. Jako náhradní téma zvolil dizertant na doporučení svého školitele posouzení bezpečnosti protokolu léčby karcinomu hrdla u fertility zachovávajícího managementu, což představuje unikátní možnost, jak se vyjádřit k problematice, která je pro jeho pracoviště dlouhodobě řešenou základní medicínskou snahou respektive toto pracoviště disponuje jedním z největších souborů takto odléčených pacientek, který byl na světě popsán.

Téma dizertační práce je aktuální.

Dizertační práce má celkem 132 stran, v úvodní části je obsah, ve kterém jsou obsaženy obě dvě části práce, které spolu v podstatě nesouvisí, ale jsou velmi důležitými kapitolami současné gynekologické onkologie. Dizertační práce obsahuje více než 200 literárních odkazů, rozdělení práce je logické a klasicky na sebe navazující.

Autor nejdříve představuje problematiku karcinomu vaječníku a zejména se zaměřuje na prognostické faktory, v originální části práce se potom věnuje membránovým transportérům, o kterých se uvažuje i v rámci rozvoje chemorezistence. Právě citlivost onemocnění na podávanou chemoterapii je v další léčbě tohoto stále velmi problematického onemocnění zcela zásadní. Práce odhalila významné rozdíly v profilu genové exprese ABC, SLC a ATPázových transportérů ve zkoumané skupině ve srovnání s kontrolní skupinou. Především exprese genu ABCA2 souvisela s gradem nádoru a expresí proteinového markeru Ki67. Některé získané výsledky dokonce korelovaly s dobou bez progresu onemocnění, z čehož lze usuzovat i na potenciální prognostický význam.

Druhá část dizertace je náhradním řešením a zabývá se vyhodnocením fertility sparing protokolu u časných stadií karcinomu děložního čípku. Jedná se o unikátní soubor, protože pracoviště, ze kterého autor pochází, se této problematice dlouhodobě a systematicky věnuje a jak správně dizertant uvádí, i přes klesající incidenci rakoviny děložního čípku se s těmito případy reálně setkáváme. Odsouvání mateřství a posun do vyššího věku se stává společenským trendem a s karcinomem čípku u žen, které nemají splněné reprodukční plány, se dnes reálně setkáváme. Soubor vznikl od roku 1999 do roku 2018 a je do něho zařazeno celkem 91 žen a medián sledování je 149 měsíců. Ze sledovaných údajů vyplývá, že fertilitu zachovávající operace s mapováním sentinelových uzlin je bezpečným postupem u karcinomu děložního hrdla, který má v největším průměru méně než 2cm a infiltruje méně než polovinu stromatu, kdy míra recidivy je přijatelná, bez mortality a s nízkou mírou morbidit.

Hodnocení dizertační práce shrnuji do následujících bodů:

1. Aktuálnost zvoleného tématu

Témata práce jsou aktuální a je nutné klást mimořádný důraz na správnou identifikaci prognostických faktorů zejména při stanovování léčebného plánu.

2. Splnění stanovených cílů

Cíl, první části práce, kterým byly nové prognostické faktory u karcinomu vaječníku, tedy vyhodnocení možného rozdílu v expresi testovaných genů mezi nádorovými tkáněmi a beznádorovou tkání a posouzení eventuálního vlivu na prognózu onemocnění, byl splněn.

Prapůvodní cíl druhé části práce se týkal též problematiky prognostických faktorů účinku chemoterapie tentokrát však u karcinomu cervixu. Vzhledem k tomu, že byl výzkum v této oblasti předčasně ukončen dizertant po poradě se svým školitelem nahradil tuto část práce posouzením bezpečnosti fertility šetrícího managementu u časných stádií karcinomu děložního čípku a mohu konstatovat, že i v tomto případě byl cíl dizertační práce splněn.

3. Zvolené metody zpracování

Zvolené metody zpracování jsou adekvátní cílům dizertační práce. Autor prokázal znalost s prováděním vědeckých metod.

4. Výsledky dizertace, přínos nových poznatků

Výsledky této dizertační práce potvrzují správně zvolenou cestu, která je smysluplnou součástí současné onkogynekologie.

5. Význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy

Prověřování potencionálně využitelných prognostických faktorů je velmi důležitou součástí současného klinického výzkumu a individualizace léčby je mimořádně aktuální, zvolený směr této výzkumné snahy je užitečný a správný. Zejména u rizikových pacientek je třeba léčbu mimořádně personalizovat. Disertantovi doporučuji v započatém úsilí pokračovat a vše náležitě opublikovat. Dosažené výsledky jsou přínosem v oboru gynekologie a porodnictví.

6. Připomínky a otázky

Práci MUDr. Martina Hrudý hodnotím pozitivně a až na drobnosti, které jsou víceméně formálního charakteru, nemám k práci podstatnější výhrady. Téma je široké, obě dvě části práce jsou důležitou oblastí současné onkogynekologie

K uchazeči mám tyto tři otázky:

- a. Jakou vidí potenciální využitelnost závěrů první části dizertační práce v klinické praxi?
- b. Co si obecně myslí o současném využití neoadjuvantní chemoterapie u spinocelulárních karcinomů v onkogynekologii?
- c. Jaký názor má na eventuální centralizaci pacientek s karcinomem děložního čípku, u kterých je možný fertilitu zachovávající management, má toto provádět každé centrum nebo se mají tyto pacientky centralizovat v rámci onkogynekologických center?

7. Doktorand MUDr. Martin Hruza prokázal znalost vědeckých metod i praktické zkušenosti s jejich prováděním. Dizertační práce splňuje podmínky podle § 47 zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.

Doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě MUDr. Martinu Hrudovi udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Hradci Králové dne 1.3.2023

Prof. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG
Porodnická a gynekologická klinika LFUK
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ
telefon: 0495833381; fax: 0495832032
e-mail: jiri.spacek2@fnhk.cz