



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

OPONETSKÝ POSUDEK

Autor: MUDr. Marcela Čechová

Název práce: Role s těhotenstvím asociovaných proteinů a dalších markerů v diagnostice a sledování nádorů ledvin

Předložená práce je na vysoce aktuální téma. Je známým faktem, že incidence karcinomu ledviny (RCC) je v České republice nejvyšší ze všech zemí, kde se tato incidence sleduje. Dalším důležitým faktem je vysoká agresivita těchto nádorů a neexistence spolehlivého onkomarkeru. Cílem disertační práce byla analýza nadějných proteinů, konkrétně s těhotenstvím spojených proteinů. A dále jejich zhodnocení, zda by jejich stanovování mohlo být přínosné v diagnostice nádorů ledvin.

Předložená práce je napsána na 111 stranách a vlastní práce na 98 stranách. Obsahuje teoretický úvod, který má rozsah 45 stran a text je doprovázen 3 obrázky a 14 tabulkami. Závěr disertační práce obsahuje seznam publikovaných prací autorky. Disertační práce obsahuje také 161 literárních odkazů, které jsou recentní a obsahují zásadní práce. Mezi literárními zdroji jsou v menším množství také publikace českých autorů.

Teoretický úvod prokázal hlubokou znalost autorky v problematice nádoru ledviny a zejména v moderních trendech diagnostiky. Jsou předloženy studované proteiny, v této práci se zejména jednalo o s těhotenstvím spojené proteiny. Autorka správně ukazuje, že jedinou kurativní metodou léčby je stále chirurgické odstranění nádoru. Toho lze dosáhnout jednak odstraněním pouze nádoru s ponecháním zdravého zbytku ledviny – parciální nefrektomie nebo odstraněním celé ledviny s nádorem – nefrektomie. Onkologické léčebné metody jako radioterapie nebo chemoterapie je u nádorů ledvin v podstatě neúčinné. Jako nadějně se v posledních letech ukazují nové terapeutické metody tzv. biologické nebo cílené léčby. Ta je nyní indikována v léčbě metastatických nebo inoperabilních nádorů. Nalezení spolehlivého onkomarkeru u RCC by pomohlo v časně diagnostice, sledování, v lepším načasování adjuvantní terapie a podobně.

Vlastní vědecká část disertační práce obsahuje jasně stanovené cíle, hypotézy a rovněž i metody, jak budou ověřeny.

Kapitola metodika je jasně, přehledně popsána. Autorka přesně popisuje metodiky laboratorní diagnostiky všech sledovaných markerů. Autorka popisuje metodiku analýzy u 3 potenciálních markerů. Popis metody včetně statistického hodnocení je adekvátní.

Další kapitola přehledně předkládá dosažené výsledky u všech 3 sledováních markerů. První potenciální marker PAPP-A (s těhotenstvím asociovaný protein) nepřinesl očekávané výsledky a dosažené hodnoty pacientů a kontrol v ccRCC nebyly statisticky signifikantní. Podobně nebyl signifikantní rozdíl u pacientů s lokalizovaným onemocněním před operací a 3 měsíce poté.

Druhým analyzovaným markerem byl polymorfismus genu PAPP-A u nemocných s karcinomem ledviny (RCC) a onkocytomem. Ani při této analýze nebylo dosaženo signifikantních rozdílů. Tedy ani mezi RCC a onkocytomem a při analýze jednotlivých stádií RCC. Stejně nebyla nalezena korelace mezi přežíváním pacientů a zkoumaném polymorfismu PAPP-A.

Ve třetí větvi se evaluovaly sérové koncentrace PIGF (Destičkový růstový faktor) u nemocných s RCC a byla nalezena signifikantně vyšší hodnota u pacientů s RCC než u kontrol. Autorka stanovila svoji hodnotu cutt-off a při této hladině byla dosažena specificita 63% a senzitivita 86%. Podobně byl nalezen signifikantní rozdíl v sérové koncentraci mezi lokalizovaným ccRCC a metastatickým ccRCC. Nejistil se ovšem rozdíl mezi relabujícíím ccRCC a lokalizovaným nebo metastastickým. Dále bylo zjištěno, že byl sice nalezen rozdíl v hladině PIGF u pacientů 3 měsíce po operaci s následně prokázanou recidivou, ale rozdíl nebyl statisticky signifikantní.

V kapitole Diskuse srovnává autorka výsledky a analýzy studií se stejnými nebo podobnými potenciálními markery RCC. Při stanovování sérových hladin PAPP a vůbec jeho role v onkogenezi RCC je stále předmětem velkého zkoumání. Recentní závěry jsou spíše pesimističtější pro potenciální využití v primární diagnostice nebo sledování RCC. Další dvě analýzy jsou také předmětem experimentálního zkoumání a zejména PIGF ve vztahu k RCC by mohl být v budoucnu přínosný. Podobně vyznívá i shrnující kapitola Závěr.

Po důkladném prostudování předložené disertační práce mohu konstatovat, že splňuje všechny nároky a povinnosti na ni kladené. Je to práce na aktuální téma a autorka prokázala hluboké znalosti v problematice. Stanovila si jasné cíle a hypotézy. Metody byly jasně popsány a výsledky byly přehledně prezentovány. I když většina potenciálních markerů neprokázala kýžené signifikantní rozdíly mezi skupinami subjektů, přesto se jedná o vysoce kvalitní disertační práci. Jasně prokázala, že autorka umí vědecky pracovat. Navrhuji práci přijmout a pokud splní všechny další povinnosti včetně úspěšné veřejné obhajoby navrhuji autorce udělení vědeckého titulu Ph.D.