
Oponentský posudek

Disertační práce:

Nové biomarkery jako parametry pro predikci signifikantního karcinomu prostaty v biopsii a recidivy onemocnění po radikální léčbě

Autor: MUDr. Jakub Řezáč, Urologická klinika 2. LF UK a FN v Motole

Školitel: doc. MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU, Urologická klinika 1. LF UK a VFN

Zvolené téma:

Hledání biomarkerů karcinomu prostaty (KP) je tématem stále velmi aktuálním, nakolik kromě rutinně využívaného PSA jsou naše možnosti z hlediska spolehlivé laboratorní diagnostiky, sledování a predikce prognózy onemocnění nadále omezené. Ještě větší význam má hledání jakýchkoliv pomocných parametrů, které by snížily míru nadbytečné diagnostiky KP, tedy detekce klinicky nesignifikantních KP. V tomto ohledu je velkým přínosem využití multiparametrické (mp) MRI prostaty (s výpočtem PSA denzity podle objemu prostaty) v kombinaci s cílenou biopsií a význam biomarkerů zde spíše upadá. Spolehlivá predikce recidivy po radikální léčbě by naopak mohla významně ovlivnit výběr léčby i režim sledování. Využití genomových klasifikátorů je v našich podmínkách zatím iluzorní, úvahy o jejich rutinním využívání jsou kontroverzní. Z tohoto pohledu lze zvolené téma (pokud bereme v úvahu hodnocení vzorků z let 2013 – 2016, tedy z období bez rutinního provádění mpMRI prostaty před biopsií) považovat za aktuální.

Cíle:

Práce má jasně stanovené cíle a srozumitelně koncipované hypotézy, formulované v kapitole 4. Žádný cíl ani předpoklad se však nevěnuje první části názvu práce, tedy „predikci signifikantního karcinomu prostaty v biopsii“.

Své cíle práce splnila, pro lepší přehlednost (byť to lze z textu diskuse vyčíst) by se hodilo v rámci závěru shrnutí jejich splnění/nesplnění a potvrzení/vyvrácení hypotéz.

Metody a postupy:

Jedná se o retrospektivní studii srovnávající sérové a močové hladiny vybraných biomarkerů (annexin, SPINK-1, TIMP-1, chromogranin A, endoglin 2 a thymidinkináza 1) mezi pacienty s KP a kontrolní skupinou (studie 1). Dále ve studii 2 srovnání sérových hladin mindinu a v rozšířené studii 3 s thymidinkinázou 1 (TK1) navíc hodnocení vztahu sérové hladiny TK1 k rizikovým faktorům relapsu onemocnění a stanovení epitopu TK210 jako alternativní metody stanovení TK1.

Výsledky a nové poznatky:

Ve studii 1 byly prokázány signifikantně vyšší sérové hladiny TK1 u pacientů s KP ve srovnání s kontrolní skupinou. Ve studii 2 byly prokázány signifikantně nižší hladiny mindinu u pacientů s KP (avšak s neuspokojivou diagnostickou přesností – AUC 0,705, senzitivita 63,8%, specificita 73,3%). Ve studii 3, která navazovala na výsledky studie 1 byly potvrzeny signifikantně vyšší sérové hladiny TK1 u KP, s vysokou senzitivitou, ale nízkou specificitou (93,5%, resp. 51,3%, AUC 0,79 – tedy hraniční). Ačkoliv nebyl prokázán rozdíl u pacientů s rozdílným Gleasonovým skóre, PSA denzitou nebo pT kategorií, byla prokázána korelace rizikových patologických faktorů pro relaps onemocnění s hodnotou TK1 (nejnižší v případě přítomnosti všech 3 faktorů). Dle autorů byl tedy prokázán jak diagnostický význam TK1, tak význam TK1 pro predikci relapsu po radikální prostatektomii.

Formální zpracování:

Práce je zaměřená na nádorové markery KP a autora je potřeba pochválit za selekci informací. Drží se tématu a vyhýbá se zbytečnému zahlcování čtenáře daty, která přímo nesouvisí s problematikou. Práce je homogenní a čtivá, rozsah i členění odpovídá standardní disertační práci. Vůči formálnímu zpracování práce nemám výhrady, práce je přehledná, je dodržen jednotný citační styl, grafické zpracování je příkladné.

Limitace práce:

Limitací studie je její retrospektivní charakter a časový rámec hodnocení (2013 – 2016, publikace výsledků 2023?).

Jako kontrolní skupina jsou zvoleni pacienti s průměrným věkem 61 let, s negativní onkologickou anamnézou, PSA pod 2 ug/l a nesuspektním palpačním vyšetřením prostaty, což ale nevyklučuje přítomnost KP. Lepší by byla skupina buďto srovnatelných pacientů s negativní biopsií prostaty nebo mladých pacientů do 30 let, kde je riziko KP zcela zanedbatelné.

Autor hledá prediktory pro signifikantní KP v biopsii, ale studuje preparáty po radikální prostatektomii (kde je až 40% nesignifikantních karcinomů).

Připomínky oponenta:

Metodika studií, tak, jak je prezentovaná, působí zmatečně. Nejprve v kapitole 5.1 je prezentovaná tabulka 3 (169 pacientů vs. 39 kontrol) s popisem odběru krve, poté v kapitole 5.2 u studie 1 uvedeno v textu stanovení biomarkerů v moči (58 pacientů vs. 30 kontrol), v tabulce 4 jsou ale u některých biomarkerů jako materiál uvedeny jak sérum, tak moč. Ve studii 2 s mindinem pak kohorta 56 pacientů vs. 29 kontrol a ve studii 3 s epitopem TK210 kohorta 126 pacientů a 49 kontrol. Nikde v textu navíc není uvedena metodika odběru moči (důležité z analytického hlediska). Není ani uvedeno, zda pacienti ve studii 1 a 2 byli jiní než pacienti ve skupině 3.

Zahrnutí mindinu nezapadá do kontextu práce (navíc výsledky nejsou klinicky využitelné), úplně by postačovala studie 1 a následně rozšiřující studie s TK1 na větší kohortě pacientů.

Není uvedeno, kolik pacientů mělo více rizikových faktorů relapsu současně.

Nesouhlasím s tvrzením v závěru, že „námi studované molekuly, a především TK1, mají potenciál výrazně zlepšit diagnostiku KP“.

Dotazy na autora:

Jak by okomentoval autor využitelnost TK1 v detekci klinicky signifikantního KP?

Které z popisovaných biomarkerů KP v kapitole 2.3. jsou běžně dostupné v ČR a jak jsou hrazeny?

Závěr:

Disertační práce MUDr. Jakuba Řezáče „Nové biomarkery jako parametry pro predikci signifikantního karcinomu prostaty v biopsii a recidivy onemocnění po radikální léčbě“ se věnuje nevděčnému tématu hledání diagnostických a prediktivních biomarkerů KP. Přináší nové poznatky z hlediska možností primární diagnostiky KP pomocí TK1 a možnosti predikce selhání lokální léčby pomocí TK1. Byť je nutné v kontextu dnešního diagnostického algoritmu pro detekci klinicky signifikantního KP tyto výsledky brát se značnou rezervou, práce prokázala dobrou orientaci autora v problematice a schopnost pracovat s literaturou a publikovat výsledky své práce. Po formální stránce je práce příkladně zpracovaná, přehledná a bez gramatických chyb.

Předložená práce splňuje nároky kladené na disertační práci, doporučuji proto tuto práci k obhajobě.

V Brně, 19.6.2024

.....
doc. MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU