

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita	
Fakulta	Lékařská fakulta
Obor řízení	Gynekologie a porodnictví
Uchazeč	MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.
Pracoviště uchazeče, instituce	Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno
Habilitační práce	Význam ultrazvuku a nových biomarkerů v primární diagnostice, stagingu, diagnostice pooperačních komplikací a dispenzarizaci v onkogynekologii
Oponent	prof. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG
Pracoviště oponenta, instituce	Porodnická a gynekologická klinika FN a LF Hradec Králové

Předmětem habilitační práce MUDr. Víta Weinbergera, Ph.D. je onkogynekologická problematika zaměřená na využití ultrazvuku u pánevních malignit, část práce se též zabývá nádorovými markery u těchto onemocnění. V samém úvodu tohoto posudku je nutno zdůraznit, že se autor problematice sonografie v onkogynekologii dlouhodobě aktivně věnuje a dokumentuje tak i vlastní výsledky.

Ultrazukové vyšetření využíváme v rámci diagnostiky, stagingu, ale používáme ho i v průběhu pooperačního období a dalšího sledování pacientek v rámci dispenzarizace. Oblast ultrazukové diagnostiky se v posledních letech v onkogynekologii velmi dynamicky rozvíjí a řada prací dokládá její zásadní význam. Pomocí ultrazvuku lze vyhodnotit důležité prognostické parametry a tím léčbu individualizovat. V rámci léčebného managementu každého případu je kvalitní předoperační staging velmi důležitým prognostickým faktorem, od kterého se odvíjí další postup. Využití ultrazvuku je v tomto ohledu bezkonkurenční možností, jejíž hlavní výhodou je široká dostupnost, dobrá tolerance a nepřítomnost známých rizik. Navíc se jedná o vyšetřovací metodu, která má v této oblasti dobrou rozlišovací schopnost a oproti CT a NMR je i podstatně levnější. Ultrazukové vyšetření je tak v oblasti pánve metodou první volby. S potenciálem začlenění dalších vyšetřovacích metod se tak nabízí zejména na úrovni onkogynekologických center možnost spolupráce s radiology, která celou situaci může jenom vylepšit. Úroveň této potenciální spolupráce však není na všech pracovištích stejná.



Kromě ultrasonografie jsou v onkogynekologii velmi atraktivním objektem výzkumu v diagnostice, stanovení prognózy a predikce gynekologických malignit také biomarkery. Za biomarker lze obecně považovat jakýkoliv znak či vlastnost, kterou lze objektivně změřit a použít jako indikátor jak fyziologických, tak i patologických procesů. Charakteristika nádorového biomarkeru je velmi obtížná, nicméně v klinické praxi se nejčastěji používá klasifikace na základě jejich funkce.

Téma habilitační práce je proto vysoce aktuální a je předmětem probíhajících diskuzí.

Z hlediska struktury je předložená habilitační práce koncipovaná jako strukturovaný komentář k publikacím, vlastní text tvoří 154 stran s 64 literárními odkazy. 12 prací je tématicky rozděleno do tří částí:

1. **Ultrazvuk jako zobrazovací metoda první volby v diagnostice, stagingu a dispenzarizaci v onkogynekologii** – tato část habilitační práce je rozdělena do čtyř podkapitol, ve kterých se autor snaží definovat roli ultrazvuku z pohledu diagnostiky a stagingu, ale i dispenzarizace. Metodiku správného užití ultrazvuku v managementu karcinomu hrdla publikoval habilitant formou návrhu národního doporučeného postupu. Dále se zaměřuje na užití ultrazvuku v diferenciální diagnostice adnexálních patologií a upozorňuje na jeho zásadní roli v předoperačním rozdělení tumorů. Habilitant ukazuje na nezastupitelnou roli sonografie v předoperačním stanovení rozsahu postižení peritoneálních povrchů, což je typické u pacientek s lokálně pokročilým karcinomem ovaria. Z hlediska možnosti potenciální časně peritoneální diseminace je toto onemocnění výjimečné. V poslední části této první kapitoly se věnuje též roli a významu gynekologického UZ vyšetření u pacientek s karcinomem prsu. Kromě doporučeného postupu ultrazvukového vyšetření hrdla dělohy se autor spolupodílel i na tvorbě národního doporučeného postupu ultrazvukového vyšetření při stagingu karcinomu děložního těla.

2. **Specifické komplikace operační léčby v onkogynekologii – lymfocysta, lymfedém a lymfatický ascites** – jsme svědky cílené snahy o standardizaci chirurgických výkonů za účelem snižování jejich radikality s ohledem na pozitivní ovlivnění pooperační morbidit. Na druhou stranu by měl mít chirurgický výkon adekvátní radikality se zachováním onkologické bezpečnosti. Autor shrnul dostupná data o incidenci lymfocyst

v pooperačním období, definoval rizikové a protektivní faktory pro jejich vznik a shrnul možnosti chirurgické a farmakologické léčby. Na vlastním souboru prokázal celkovou incidenci lymfocyt 33% a symptomatické případy zaznamenal u 12% pacientek. Jako významný rizikový faktor pro vznik pooperační lymforey zůstává neoadjuvantní chemoterapie a celkový počet odstraněných uzlin. V autorově studii s výší lymforey rozvoj lymfocyt nesouvisel. Za velmi pravděpodobný negativní rizikový faktor považuje habilitant počet zavedených drénů a dobu jejich ponechání v dutině břišní.

- 3. Nové biomarkery, jejich prognostický význam a využití v diagnostice a dispenzarizaci gynekologických malignit** – tato část habilitační práce pojednává o nových směrech a trendech vývoje sérových, tkáňových a imunohistochemických markerů u karcinomu tuby, peritonea, ovaria a dělohy. Habilitant se v této části věnoval zejména problematice STIC (serous tubal in situ carcinoma) včetně recentních informací, které se věnují managementu těchto lézí. Je zdůrazněn význam serózního intraepiteliálního karcinomu vejcovodu, jakožto společné prekancerózy velké části high-grade lézí. V rámci zkoumání klinického významu molekulárně biologických markerů karcinomu dělohy prezentoval autor výsledky validační studie, která ukazuje LICAM jako marker špatné prognózy, což souvisí s jeho vyskytem v případě průkazu metastáz v lymfatických uzlinách a u nonendometroidních histotypů karcinomu. Habilitant též zhodnotil klinický význam předoperačního posuzování sérových hladin HE4 u karcinomu endometria a potvrdil dobrou korelaci HE4 s klinickým stagingem pomocí ultrazvuku a konečným stagingem.

Použité metody a postupy

Jedná se o strukturovaný komentář k vlastním výsledkům v podobě přiložených původních prací se snahou o jejich zasazení do odpovídajícího kontextu. Práce se soustřeďuje zejména na přínos sonografického vyšetření v jednotlivých lokalitách. Velmi cenné je to, že se jedná vesměs o prospektivní studie, na kterých se autor osobně podílel a tato vyšetření i osobně prováděl, je třeba vyzdvihnout a pochválit spolupráci s dalšími předními tuzemskými pracovišti včetně mezinárodních aktivit.

Zvolené metody jsou adekvátní cílům práce a patří k nejmodernějším trendům v gynekologické onkologii.

Rozbor výsledků v porovnání se současným stavem znalosti

Vzhledem k aktuálnosti a závažnosti daného tématu považuji význam práce MUDr. Víta Weinbergera Ph.D. za mimořádný. Kvalitativní posun ve vnímání celé této problematiky je v poslední době evidentní a výsledky, kterých habilitant dosáhl, lze považovat za přínos v oboru gynekologie a porodnictví. O jejich kvalitě svědčí doložená publikační aktivita. Habilitační práce MUDr. Víta Weinbergera, Ph.D. přináší nové poznatky, které potvrzují začlenění expertní ultrasonografie do managementu jednotlivých onkogynekologických případů s potenciálem vylepšeného personalizovaného přístupu v péči o tyto pacientky.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. Co považuje habilitant za nejspolehlivější UZ nález z hlediska predikce suboptimálního nulového residuálního tumoru u karcinomu vaječníku, vejcovodu nebo u primárního karcinomu peritonea?
2. U kterých případů provádí autor v brněnském onkogynekologickém centru po proběhlé neoadjuvantní chemoterapii systematickou lymfadenektomii?
4. Co si myslí habilitant o budoucnosti screeningu ovariálního karcinomu?

Závěr

Habilitační práce [MUDr. Víta Weinbergera, Ph.D.] Význam ultrazvuku a nových biomarkerů v primární diagnostice, stagingu, diagnostice pooperačních komplikací a dispenzarizaci v onkogynekologii **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru [Gynekologie a porodnictví].

Habilitační práci doporučuji v předložené formě přijmout a poté na jejím základě udělit MUDr. Vítu Weinbergerovi, Ph.D. titul docent pro obor gynekologie a porodnictví.

V Hradci Králové dne 20.12.2018

.....
) podpis