

## **Oponentský posudek na disertační práci**

**Název práce:** Diagnostika karcinomu pankreatu

**Autor:** MUDr. Bohuš Bunganič, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta

**Oponent:** doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., II. interní klinika gastroenterologická a geriatrická, FN a LF UP Olomouc

Práci tvoří 45 stran textu, dále bibliografie a přílohy. Je členěna na část obecnou a vlastní práci, která je postavena na souboru publikací 5 původních prací autora v zahraničních a domácích periodících. Jazyk práce je srozumitelný, práce je přehledně členěná, jsou dodrženy zásady vědecké publikace. Seznam literatury obsahuje 127 citací, které jsou aktuální a pokrývají studovanou problematiku. Citace jsou seřazeny abecedně, podle názoru oponenta by mohly být očíslované s číselnými odkazy v textu, což je běžnější a zvýšilo by to přehlednost textu. Příloha obsahuje kopie výše zmíněných časopiseckých publikací.

Předložená disertační práce se zabývá vysoce aktuální problematikou diagnostiky karcinomu pankreatu (KP). Jedná se o onemocnění s rostoucí incidencí, v současnosti onemocní v České republice (ČR) asi 2300 osob ročně. Prognóza onemocnění je nepříznivá, 5 let od stanovení diagnózy přežívá maximálně 5 % nemocných. Délka přežití je závislá na stádiu onemocnění v okamžiku diagnózy. Celosvětově jsou hledány způsoby a metody diagnostiky časného stádia onemocnění, u kterého chirurgická resekce a chemoterapie prodlužuje dožití.

V úvodu o rozsahu 11 normostran se autor zabývá epidemiologií a klinickými projevy KP. Kapitoly jsou velmi dobře zpracované. Autor uvádí incidenci KP v ČR 9,25, což je věkově standardizovaná hodnota na světový standard, při standardizaci na nový evropský standard je toto číslo 22,4. Pro další úvahy považuje autor za významné, že vývoj KP trvá až 20 let, tedy období dostatečně dlouhé na včasnou diagnostiku. Bohužel, jak je uvedeno v kapitole o diagnostice, v dnešní praxi jsou nejčastěji diagnostikovávána pokročilá stádia invazivního karcinomu stupně III a IV, u kterých je naděje na kurativní léčbu minimální. Proto se incidence a mortalita prakticky neliší. Posun diagnostiky KP do časných stádií lze považovat za jeden z nejdůležitějších cílů současné gastrointestinální onkologie.

Autor správně uvádí, že rozhodující pro včasnou diagnostiku jsou zobrazovací metody. Vztah mezi velikostí nádoru v okamžiku diagnózy a délkou přežití je v literatuře dobře dokumentován, což reflektuje také recentní TNM klasifikace. Například nemocní s KP velikosti do 1 cm přežívají 5 let ve 40 %, v případech větších 20 mm jen ve 13 %. Avšak, jak je uvedeno, senzitivita výpočetní tomografie (CT) je pro tumory menší 20 mm nízká v rozmezí 70-80 % a přínos magnetické rezonance (MR) nad rámec CT spatřuje autor především v diagnostice drobných cystických lézí. Autor dále uvádí, že 10 % KP je izodenzních s okolním parenchymem a zdůrazňuje význam tzv. nepřímých známek, jako jsou dilatace pankreatického vývodu nebo atrofie žlázy distálně od tumoru. Na tomto místě oponent dodává, že právě izodenzní karcinomy mají (až dvojnásobně) vyšší resektabilitu, což podtrhuje význam využití zobrazovacích metod s vyšší senzitivitou.

Autor konstatuje, že ve světle nízké senzitivity CT a MR je diagnostika malých KP především doménou endoskopické ultrasonografie (EUS). Celková senzitivita EUS pro KP je udávána 94 %, v případě tumorů menších 10 mm přesahuje 90 %. Negativní nález při EUS prakticky vylučuje KP. Autor dále detailně popisuje metodu EUS navigované aspirace (EUS-FNA) umožňující cytologickou diagnostiku a genetické vyšetření. V současné době je metoda EUS-FNA nahrazována metodou EUS navigované biopsie (EUS-FNB), rovněž tato skutečnost je v obecné části, byť okrajově, zmíněna. Význam FNA/FNB v současné době narůstá v souvislosti s novým konceptem neoadjuvantní terapie hraničně (borderline) resektabilních KP. V další části se autor zabývá obecnými principy kontrastem zesílené EUS (CEUS), při které je intravenózně aplikována echokontrastní látka na bázi mikrobublin fluoridu sírového. Pro KP je typický hypoenhancement léze ve venózní fázi. Metoda CEUS zvyšuje senzitivitu EUS až na 98 %.

Vlastní práce má rozsah 26 normostran. Jsou definovány 3 hlavní cíle a to (1.) diagnostika karcinomu pankreatu pomocí endosonografie, (2.) diagnostika KP a využití materiálu získaného pomocí EUS FNA a (3.) diagnostika KP na základě analýzy biomolekul krevní plazmy. Dosažení jednotlivých cílů je dokladováno rozbořem 5 vlastních publikací.

Ad cíl 1. Na základě vlastního souboru čítajícího 116 probandů autoři dospěli k závěru, že zlatým standardem pro diagnostiku KP je EUS-FNA. V případě, že není indikována, přináší CEUS vyšší přesnost než EUS samotná. Nejdůležitějším diagnostickým kritériem CEUS je hypoenhancement ve venózní fázi. Práce byla publikována v časopise *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Tento výsledek je v písemnictví ojedinělý a významně přispívá k poznání problematiky.


Ad 2. Na základě souboru čítajícího 147 probandů dospěli autoři k závěru, že specifická *KRAS* je natolik vysoká, že pozitivita predikuje malignitu s vysokou pravděpodobností. Současné srovnání přežití nemocných s mutovaným *KRAS* oproti nemutovanému nepřineslo statisticky významný rozdíl v prognóze. Naproti tomu miR-21 vykazovala značné rozdíly v přežívání pacientů v závislosti na míře exprese. Autoři dospěli rovněž k závěru, že cytologické nátěry získané při EUS-FNA jsou vhodným substrátem pro uvedená genetická vyšetření.

Ad 3. Autoři testovali nové metody vhodné k detekci KP pomocí vyšetření krevní plazmy, konkrétně kombinaci spektroskopických metod a metabolické analýzy vybraných markerů. Zajímavý výsledek byl zjištěn při Ramanově spektrometrii, která prokázala několikanásobně nižší intenzitu tří pásů náležícím vibračním karotenoidů u pacientů s KP ve srovnání se zdravými jedinci.

Jako oponent závěrem konstatuji, že předložená práce je kvalitní a zabývá se vysoce aktuální problematikou. Autor je předním českým odborníkem na metodu endosonografie a pochází z pracoviště s vysokou koncentrací nemocných s KP. Podle názoru oponenta autor prokázal schopnost samostatně vědecky pracovat, o čemž kromě předložené práce svědčí publikace, přijaté jak do významných zahraničních časopisů s IF, tak do předních recenzovaných časopisů domácích. Za významnou považuji rovněž skutečnost, že prezentovaný výzkum vyžadoval zorganizovat mezioborovou spolupráci. Zjištěné výsledky mají v případě metody EUS bezprostřední dopad do klinické praxe a v případech vyšetření krevní plazmy otvírají další pole k výzkumu v oblasti diagnostiky KP.

Podle názoru oponenta disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Olomouci dne 29. 9. 2021



doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D

II. Interní klinika gastroenterologická a geriatrická

Fakultní nemocnice

I.P. Pavlova 185/6

779 00 Olomouc

