

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta

Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Student: MUDr. Bohuš Bunganič

Název disertační práce:

Diagnostika karcinomu pankreatu.

Posudek zpracoval: prof. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.

Téma disertační práce dr. Bunganiče je velmi aktuální, neboť se zabývá problematikou diagnostiky karcinomu pankreatu, který patří mezi nádory s největší letalitou a předpokládá se, že jeho výskyt bude narůstat. Každoročně je v České republice diagnostikováno přibližně 2300 případů a více jak 90 % nemocných na toto onemocnění zemře. Výrazně lepší prognózu (až 50 % přežití) mají nemocní ve stadiu T1 onemocnění, kterých je ale velmi málo (3-4 %) a kteří jsou většinou diagnostikováni náhodně při zobrazovacím vyšetření. Klíčová se tedy jeví diagnostika pomocí vyhledávání nemocných na základě známých rizikových faktorů (hereditární faktory, chronická pankreatitida aj.) a časných symptomů (diabetes mellitus T3cDM) v kombinaci s metodami moderní molekulární diagnostiky v podobě spektroskopických metod a metabolomických studií.

V první studii se autor zabývá problematikou přesnosti stanovení diagnózy karcinomu slinivky pomocí endosonografie, kontrastní endosonografie a tenkojehlové aspirační cytologie při endosonografii a dochází k závěru, že nejpresnější je tenkojehlová aspirační cytologie a při nemožnosti jejího provedení doporučuje kontrastní endosonografii. V druhé studii vypracoval techniku jak z tenkojehlových aspirátů slinivky vyšetřit KRAS mutace, což by mohlo odlišit zánětlivé tumory u chronické pankreatitidy od karcinomu v terénu chronické pankreatitidy. V třetí studii rozšířil metodiku extrakce DNA i o extrakci RNA (vyšetření miR-21 exprese) z aspirátů a ze stěrů a prokázal negativní prognostický význam průkazu exprese miR-21 u pacientů s karcinomem slinivky. Možností časné diagnostiky karcinomu slinivky molekulární spektroskopickou analýzou krevní plazmy se zabývá čtvrtá studie, kde se autorovi podařilo vytvořit klasifikační model dosahující senzitivitu a specifitu 90 %. V páté studii se autor zaměřil i na analýzu menších molekul z krevní plazmy pomocí metabolomického vyšetření ve snaze identifikovat metabolity zapojené do procesů buněčné signalizace, spravování energetického metabolismu buněk a zajištění integrity a stability buněčných membrán, které by byly použitelné jako marker karcinomu slinivky. Podařilo se identifikovat nové molekuly, které doposud nebyly s karcinomem slinivky spojovány.

Disertační práce předkládá komplexní zpracování problematiky diagnostiky karcinomu slinivky jak po stránce teoretické, tak i v rámci provedených studií. Vysokou hodnotu potvrzuje i otištění tří studií v zahraničních impaktovaných časopisech. Naplnění stanoveného cíle práce bylo splněno.

Disertace má standardní členění. Je zpracována celkem na 50 stranách (včetně 4 tabulek, 8 obrázků a 106 literárních odkazů). Přílohy v podobě publikací studií jsou na dalších 36 stranách. Práce je napsána čtivě a koncisně.

Poznámky a připomínky

Oponent nemá žádné připomínky nebo výhrady zásadního charakteru. Žádná z níže uvedených poznámek či připomínek nesnižuje vysokou hodnotu předložené disertační práce.

Drobné poznámky, drobné formální chyby a nepřesnosti

- Za vhodnější strukturu dizertační práce lze považovat podrobný popis jednotlivých studií ve vlastním textu dizertační práce in extenso, než pouze jejich zkrácený popis (22 stran, 5 obrázků a 1 tabulka) s tím, že potřebné podrobné údaje o každé z pěti studií je nutno dohledat v přílohách, které jsou navíc uvedeny v obsahu pouze sumárně jako „Přílohy“ na str. 52
- V popisu obr. č. 1 je chybně uvedeno karcinom hlavy slinivky. Správně: karcinom kaudy slinivky
- Odstavec v práci 3.4.1. chybně formulace „negativní prediktivní hodnota exprese miR-21“ správně: negativní prognostický význam exprese miR-21.

Dotazy

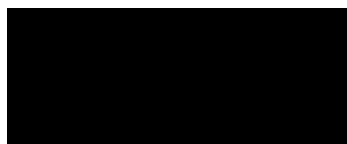
- Nemocní s nálezem resektabilního ložiska slinivky podezřelého z karcinomu by měli co nejrychleji podstoupit primární chirurgický výkon. U kterých pacientů je indikované provedení EUS ev. EUS FNA?
- Jaké je vysvětlení pro velký rozdíl v hodnotě specificity pro EUS nález karcinomu slinivky v první (62,5 %) a druhé studii (45,5 %)? Z popisu metodiky není jasné, zda všichni nemocní v obou studiích podstoupili chirurgický výkon.
- Lze očekávat, že průkaz mutací bude mít význam pro cílenou biologickou léčbu karcinomu slinivky?

Závěr:

Předložená doktorská disertační práce je hodnotná, přináší řadu nových cenných poznatků a dokazuje schopnost disertanta soustavné a precizní vědecké práce.

Práce splnila stanovené cíle. Jednoznačně ji doporučuji k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělit MUDr. Bohuši Bunganičovi akademický titul doktor, ve zkratce Ph.D., dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/95 Sb.

Práci doporučuji k obhajobě



Datum: 17.10.2021

Podpis oponenta: