

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce „*Imunohistochemické a molekulárně-genetické markery v predikci progresu neoplazií jícnu v korelaci s patofyziologií*“

Autor: MUDr. Marek Kollár

Předložená disertační práce je tématicky zaměřena na vybrané přístupy umožňující zkvalitnění diagnostiky a terapie pretumorózních a časných nádorových lézí jícnu. V relativně obsáhlém úvodu jsou popsány základní údaje o adenokarcinomu jícnu a faktory vedoucí k jeho vzniku a detailně je uveden proces patogeneze nejvýznamnějšího prekancerózního stavu - Barrettova jícnu. Dále jsou uvedeny základní údaje o karcinomu spinocelulárním a charakteristiky časného karcinomu.

V následující stati jsou rozepsány hypotézy a cíle práce, představující 4 konkrétní problémové okruhy, které byly řešeny. Jedná se o hodnocení rizika vzniku metastáz či mikrometastáz do lymfatických uzlin u pacientů s "high-risk" časným karcinomem a možností rozšíření kritérií indikace endoskopické léčby, stanovení významu imunohistologického průkazu proteinu p53 v diagnostice lézí jícnu a v určení rizika progresu dysplastických změn, vyhodnocení přínosu konfokální laserové endomikroskopie v diagnostice viditelných lézí jícnu a žaludku a srovnání obrazů získaných konfokální laserovou endomikroskopií s bioptickým obrazem v detekci perzistentní/rekurentní intestinální metaplazie a rekurentní neoplazie vznikající v Barrettově jícnu po endoskopické léčbě.

Oddíl Metodika uvádí u jednotlivých studií jejich uspořádání, charakteristiky souborů pacientů, postupy endoskopických vyšetření, metody zpracování a vyšetření bioptických vzorků a postupy statistické analýzy získaných výsledků.

Z uvedených výsledků je zřejmé, že cíle práce byly splněny. Potvrdilo se, že pokud lze "high risk" časný karcinom odstranit endoskopicky, je u většiny nemocných dosažena kompletní nebo dlouhodobá remise i u pokročilejšího nádoru. Významnými rizikovými faktory v progresi časných karcinomů jícnu jsou angioinvasze a lymfangioinvasze. Byl ověřen diagnostický význam imunohistologické detekce proteinu p53 jako vhodné doplňkové metody pro odlišení dysplastických a nedysplastických lézí. Ukázalo se, že celková diagnostická přesnost konfokální laserové endomikroskopie (CLE) může být v potvrzení nebo vyloučení maligní léze jícnu a žaludku srovnatelná se standardními biopsiemi a že CLE má srovnatelné výsledky se standardními

biopsiemi v detekci perzistující nebo recidivující IM a při vyloučení recidivující neoplazie.

V připojeném seznamu literárních referencí je uvedeno 141 odkazů, z nich 19 uveřejněných v posledních pěti letech.

K předložené práci nemám podstatnější výhrady. Téma je z pohledu upřesnění diagnostiky nádorových procesů jícnu aktuální, jak rozsah práce, tak spektrum použitých metod odpovídají požadavkům. Výsledky byly publikovány v mezinárodních odborných časopisech s IF, seznam těchto publikací je v práci uveden, ve dvou z nich je Dr. Kollár prvním autorem.

Je možné uvést některé převážně formální připomínky:

1. str. 10 a dále - "pacienti ... jsou referováni..." - zbytečný anglikanismus, česky "jsou předávání"
2. str. 12 - "spinocellular" carcinoma - v anglickém odborném názvosloví je správný termín pro dlaždicobuněčný karcinom "squamous cell" carcinoma
3. str. 16 - buňky dlaždicového epitelu sliznice jícnu se neobměňují "v pravidelných intervalech", ale permanentně
4. str. 16 a dále - nesprávně používaný trpný rod - "je tvořené", správně "je tvořeno"
5. str. 17 - zvýšená proliferace buněk nevede ke vzniku neoplastických buněk, ale nádorově transformované buňky často zvýšeně proliferují
6. str. 21 - Obrázek 1. - nepřesný popis, adenokarcinom jícnu nevzniká z normálního dlaždicového epitelu
7. str. 22 a dále - nepřesná formulace funkce genů - jejich jedinou funkcí je, že kódují příslušný protein, uvedené procesy jsou regulovány těmito proteiny.
8. Str. 33 - buňky nemají "zvýšenou odolnost" vůči apoptóze, ale buňky ztrácejí schopnost indukovat apoptózu (jedná se o buňkou regulovaný proces)
9. Kvalita zobrazení pCLE na obrázcích 12 - 16 je poměrně špatná, může jít o problém při kopírování.

Otázky:

1. Na str. 23 autor uvádí, že informace o imunohistologickém obrazu detekce proteinu p53 není mezi patologi zcela rozšířena a že proto poměrně často dochází ke stanovení nesprávné diagnózy. Je toto osobní dojem autora, nebo je uvedené tvrzení opřeno o nějaké objektivní (publikované?) údaje?

2. Na str. 24 je uvedeno, že hlavním cílem endoskopického sledování pacientů s BJ je časná detekce preneoplastických či neoplastických lézí. Které preneoplastické léze má autor na mysli?
3. Na str. 26 je uvedeno, že pCLE dokáže zobrazit epiteliální, event. i subepiteliální struktury při 1000 násobném zvětšení. Při standardním bioptickém vyšetření se toto zvětšení prakticky nepoužívá. Jaká je výhoda použití tohoto zvětšení při pCME a jaké "subepiteliální" struktury jsou diagnosticky významné a pro jakou patologickou lézi?
4. Práce japonských autorů (Norihisa Ishimura et al.) z října roku 2021 uvádí přehled nesrovnalostí mezi diagnostickými kritérii Barrettova jícnu publikovanými různými odbornými společnostmi. Ve sliznici makroskopicky (endoskopicky) jednoznačně odpovídající Barrettovu jícnu je možné identifikovat cylindrický epitel s nebo i bez pohárkových buněk, popřípadě sliznici žaludečního typu, rovněž s nebo bez intestinální metaplazie. Považuje autor v tomto případě sliznici žaludečního typu s intestinální metaplazií za Barrettův jícen?

Závěr:

Práce vcelku splňuje požadovaná kritéria, přináší doplňující poznatky o nových přístupech v diagnostice a léčbě časných neoplazií jícnu. Získané výsledky jsou přínosné i z hlediska možnosti jejich praktického využití.

Autor prokázal, že je schopen vědecké problémy formulovat a samostatně řešit a že má předpoklady k další tvořivé vědecké práci. Disertační práci hodnotím kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorovi předložené práce v případě úspěšně provedené obhajoby udělen titul „Ph.D.“ za jménem.

Praha, 5. 12. 2022

Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Ústav patologie UK-3. LF a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10