

## **Oponentský posudek**

Na disertační práci MUDr. Pavla Hrabáka z IV. interní kliniky, Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty, Univerzity Karlovy v Praze

**Název práce: „Biomarkery u karcinomu pankreatu“**

### **Aktuálnost řešeného tématu:**

Předložená disertační práce zpracovává vysoce aktuální téma na pomezí gastroenterologie, patofyziologie a biochemie. Karcinom pankreatu je malignita s narůstající incidencí a trvale velmi špatnou prognózou. V současnosti chybí možnost jednoduché diagnostiky časných stádií ideálně za použití stanovení laboratorních markerů. Jakákoliv snaha o identifikaci takovýchto markerů či jejich panelů je proto záslužná a má velký význam pro klinickou praxi.

### **Použité metody a postupy:**

Předkládaná disertační práce je standardně členěna na teoretický úvod a 2 větve experimentální studie.

Studie I představovala komplexní analýzu velkého množství rutinně používaných i experimentálních markerů, hodnotících širokou paletu fyziologických i patofyziologických procesů a porovnání výsledků mezi zdravými kontrolami a skupinami osob s karcinomem pankreatu, diabetem, a chronickou pankreatitidou. Hlavním cílem této analýzy bylo identifikovat biomarker či panel biomarkerů, který by umožnil rozlišení osob s karcinomem pankreatu od ostatních zmíněných skupin s větší efektivitou než CA19-9. Ke statistickému zhodnocení byly použity pokročilé statistické metody včetně metody strojového učení.

Studie II hodnotila za použití vysokoúčinné kapalinové chromatografie rozdíly v hladinách retinolu a jeho metabolitů mezi výše zmíněnými skupinami osob. Tyto molekuly byly zvoleny vzhledem k patofyziologické premise, podpořené literárními daty, že by mohly být dobrými biomarkery karcinomu pankreatu.

Obě větve této studie jsou metodologicky bezchybně zpracované a poskytují cenná robustní data.

### **Formální zpracování:**

Formálně není práci co vytknout, je standardně přehledně členěna, psána čtivým jazykem, s dostatečným rozsahem textu. Teoretický úvod je psán přehledně, jasně a edukativně. V kapitole popisující metody považuji za poněkud redundantní stránky detailně popisující použité reagentie a step-by-step zaznamenaný pracovní postup jednotlivých laboratorních metod. Část Výsledky přehledně prezentuje velké množství získaných dat, včetně jejich statistické analýzy. V Diskuzi je potom dobře rozebrána použitelnost pro praxi, včetně limitací.

### **Výsledky práce:**

Obě části práce dosáhly významných a pro klinickou praxi podstatných výsledků, v dané formě inovativních a dosud nepublikovaných.

Studie I hodnotila data celkem 186 pacientů s karcinomem pankreatu, diabetem, chronickou pankreatitidou a zdravých kontrol. Celkem bylo stanovováno 58 různých laboratorních parametrů – jednak běžně dostupných a jednak inovativních. Tato extenzivní získaná data byla následně analyticky zpracována za použití pokročilých statistických metod s cílem definovat panely markerů, které by jednotlivé skupiny pacientů odlišily spolehlivěji než dosud standardní onkomarker CA19-9. Několik takových panelů se skutečně podařilo definovat.

Studie II hodnotila data celkem 220 pacientů s karcinomem pankreatu, diabetem, chronickou pankreatitidou a zdravých kontrol, u kterých byly stanoveny hladiny retinolu a jeho metabolitů za pomoci vysokoúčinné kapalinové chromatografie. Hladiny byly významně nižší u pacientů

s karcinomem pankreatu než u ostatních testovaných skupin. Bohužel nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi karcinomem pankreatu v I. a II. stadiu a nekarcinomovými skupinami pacientů – tato analýza se tudíž nejeví schopná detekovat pacienty v časných stádiích karcinomu pankreatu.

### **Význam práce pro další rozvoj oboru a možnosti aplikace v praxi:**

Význam práce pro další rozvoj oboru je jednoznačný.

Možnost laboratorní časně diagnostiky a diferenciální diagnostiky karcinomu pankreatu bude pro další boj s počínající epidemií této choroby zásadní. Výzkum na tomto poli je celosvětově značný, ale jednoznačných pozitivních závěrů zatím stále nebylo dosaženo.

Prezentovaná robustní analýza extenzivního množství jednak běžně dostupných a jednak inovativních laboratorních markerů a jejich pokročilé statistické zpracování výsledků přináší další důležitý vhled do probíhajících patofyziologických procesů a navíc přináší i do klinické praxe použitelné lepší výsledky než dosud standardně používaný onkomarker CA19-9. Některé nejlépe fungující markery by mohly případně proniknout i do každodenní laboratorní praxe.

### **Dotazy k obhajobě:**

1. Byly provedeny statistické analýzy, kdy by hladiny retinolu a ATRA (výsledky Studie II) byly zahrnuty a vyhodnoceny spolu s laboratorními parametry hodnocenými ve Studii I? Nebylo by dosaženo dalšího zlepšení diagnostické přesnosti?
2. Byly tyto analýzy na Vašem pracovišti zavedeny prospektivně do klinické praxe? Uvažovali jste např. o pravidelném provádění těchto analýz u skupin osob ve vysokém riziku vzniku karcinomu pankreatu v rámci jejich surveillance?

3. Jaký je názor autora na v současnosti prezentované lipidomické analýzy vzbuzující naději stran možnosti časně detekce karcinomu pankreatu? Viz např. práce prof. Holčapka z Univerzity Pardubice.

**Závěr:**

Předložená disertační práce je vysoce kvalitní, splňuje stanovené hypotézy a cíle, přináší nové poznatky s jednoznačnou použitelností pro další výzkum i přímé klinické použití. Předloženou práci autor prokázal předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Z těchto důvodů práci doporučuji k obhajobě, po jejímž řádném vykonání doporučuji, aby byl MUDr. Pavlu Hrabákovi udělen titul Ph.D.

V Boskovicích 20.8.2024



doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D.

Gastroenterologické oddělení a Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav a LF MUNI Brno