

1. lékařská fakulta  
Univerzita Karlova  
Kateřinská 32  
121 08 Praha 2

## OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Student: **ing. Anna Šišková**

Název dizertační práce: „**Studium mechanismů maligní transformace adenomů tlustého střeva v karcinom**“

Posudek vypracoval: **doc. MUDr. Přemysl Falt, Ph.D., MHA**

Se zájmem jsem si přečetl práci ing. Anny Šiškové zabývající se molekulárně-genetickým pozadím sekvence kolorektální adenom - adenokarcinom. Práce se skládá z obecného úvodu, komentářů a analýzy série prací na dané téma, z nichž některé již byly publikovány v impaktovaných časopisech (*International Journal of Molecular Sciences*, IF 5,6, 1. autor; *International Journal of General Medicine*, IF 2,3, 2. autor; *Scientific Reports*, IF 4,6, spoluautor), některé jsou uváděny ve fázi manuskriptu a jedna (zřejmě pouze zatím) jako nepublikovaná studie. Studentka je dále autorkou nebo spoluautorkou několika dalších prestižních publikací na dané téma.

Práce se zabývá dlouhodobě vysoce aktuálním tématem kolorektální kancerogeneze. Kolorektální karcinom je epidemiologicky významným nádorovým onemocněním, který svým přirozeným vývojem (snadno detekovatelné a odstranitelné prekancerózními léze, dlouhé trvání kancerogeneze a efektivní chirurgická a onkologická léčba i u pokročilých klinických stádií) umožňuje efektivní sekundární prevenci a časný záchyt formou screeningu kolorektálního karcinomu. Screeningový program se skládá z detekce okultního krvácení a koloskopie, v České republice běží od roku 2000 a vede k významnému poklesu incidence a zejména mortality na kolorektální karcinom. Jednou z limitací programu jsou omezené kapacity endoskopických pracovišť, dlouhé čekací doby a velké množství vygenerovaných dispenzárních koloskopií, které bývají často indikovány příliš časně. Rizikovitost nemocného je

u sporadických adenomů zatím hodnocena dle „zástupných“ morfologických kritérií, tedy počtem, velikostí adenomů a stupněm intraepiteliální neoplázie případně přítomností invazivního adenokarcinomu. Pochopení molekulárních mechanismů, identifikace spolehlivých tkáňových nebo cirkulujících biomarkerů může vést kromě primární diagnostiky vést i k lepší stratifikaci nemocných s prekancerózními lézemi a tím i efektivnější distribuci dispenzárních vyšetření.

Text dizertační práce má z mého pohledu správné členění vědecké práce, má správnou a přehlednou úpravu textu, správné citace literárních referencí a poměr obecného úvodu, reference výsledků vlastní práce a je doplněn vhodným počtem přehledných obrázků, schémat, tabulek a grafů. V teoretickém úvodu nás ing. Šišková seznamuje s obecnou problematikou kolorektálních adenomů a karcinomu a aktuálním stavem znalostí genetických mechanismů kolorektální kancerogeneze. Obsah úvodní části odpovídá tématu následného výzkumu a přirozeně si definuje cíle vlastního výzkumu

Ve vlastní práci jsou jasně definovány cíle a hypotézy práce, které odpovídají následné struktuře výsledků diskuze a jednoznačně a stručně formulovaným závěrům. Výsledky jsou referovány objektivně a text je doplněn vhodným počtem přehledných a správně popsaných tabulek a grafů. Pokud jsem to nepřehlédl, v práci mi chybí informované souhlasy a zmínka o schválení studií etickou komisí, to je ale uvedeno v příložených publikacích. Laboratorně-analytickou část práce nejsem schopen z pohledu své odbornosti posoudit, ale za velmi pozitivní považuji neustálou snahu zasadit hypotézy a výsledky své práce do klinického kontextu. V diskuzi autorka komentuje a koreluje své výsledky se známými daty a z její analýzy vyplývá vědomí předností i limitací práce. Příložené „full texty“ prací publikované v prestižních impaktovaných časopisech dále podtrhují kvalitu systematické vědecké práce.

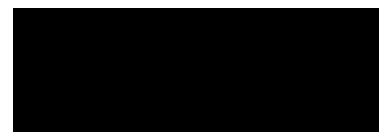
K textu bych si dovolil mít několik, víceméně terminologických, připomínek. Termín *carcinoma in situ* je v současné době považován za obsolentní, odpovídá „high grade“ intraepiteliální neoplázii (HGIN) event. intramukóznímu karcinomu (IMC), kdy obě jednotky jsou v kolorektu považovány za srovnatelně rizikové (stupeň 4 dle revidované Vídeňské klasifikace). Stejně tak termín „dysplázie“ již byl nahrazen termínem „intraepiteliální neoplázie“, nicméně je pravdou, že v anglosaském písemnictví se termín „dysplasia“ stále běžně vyskytuje. Klasické adenomy z principu nikdy nejsou non-dysplastické a jsou vždy minimálně s „low grade“ IN (LGIN), bez dysplázie se z definice mohou vyskytovat pouze pilovité léze (HP, SSL, TSA). Termín „rakovina“ by měl být v odborných textech zcela opuštěn. Doporučená frekvence dispenzárních koloskopí na straně 21 neodpovídá realitě a

dle mého názoru by v přednášce během obhajoby měly být představeny doporučení aktuální (Hassan C et al. *Endoscopy* 2020, Falt P et al. *Gastroenterol Hepatol* 2024). Test na okultní krvácení (TOKS) je v textu označován jako alternativa ke screeningové koloskopii, pravdou ale je, že TOKS vždy byl a stále je integrální součástí screeningu a jeho užití je (alespoň zatím) překvapivě stále podloženo silnějšími epidemiologickými daty než koloskopie samotná.

K doktorandce bych si dovolil mít několik doplňujících otázek:

- 1) Pozadí vysokého výskytu kolorektálního karcinomu v některých populacích včetně České republiky je jistě multifaktoriální. Existují nějaké známé nebo diskutované genetické podklady tohoto jevu?
- 2) Podle nových klinických doporučení jsou dispenzární intervaly pro pilovité léze (v praxi se nejčastěji jedná o sesilní pilovité léze pravého tračníku, SSL) (bez dysplázie vs. dysplázie) stejné jako pro standardní adenomy (LGIN vs. HGIN). Navíc již není (na rozdíl od předchozích doporučení) reflektována vilózní složka adenomu. Mohla by to autorka okomentovat z genetického pohledu?
- 3) CEA by neměl být používán jako diagnostický marker, ale je určen k monitoraci již diagnostikovaného pokročilého onemocnění a jeho léčby. Mohla by autorka okomentovat interindividální variabilitu a variabilitu jeho sekrece mezi různými podtypy kolorektálního karcinomu z genetického pohledu?
- 4) Bude autorka ve výzkumu pokračovat i po ukončení doktorandského studia a pokud ano, jakým směrem?

Ing. Anna Šišková z mého pohledu oponenta nade vši pochybnost naplnila smysl postgraduálního studia a prokázala kromě obdivuhodné expertízy na dané téma všechny potřebné předpoklady k tvořivé a systematické vědecké a publikační činnosti. Text její dizertační práce splňuje požadavky na závěrečnou práci, a proto jí, v případě splnění ostatních podmínek studia daných pravidly 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, **doporučuji k obhajobě a následnému udělení titulu Ph.D.**



V Olomouci dne 22.6.2024

doc. MUDr. Přemysl Falt, Ph.D., MHA