

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

**Jméno autora disertace:** MUDr. Aleš Janda, MSc.

**Název práce:** Tvorba a hodnocení informačních zdrojů v medicíně

**Oponent:** MUDr. David Sumerauer, PhD

Oponovaná disertační práce je závěrem doktorandského studia MUDr. A. Jandy, MSc. Byla vypracována pod vedením školitelského pracoviště, Ústavu lékařské informatiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Práce se zabývá vysoce aktuálním tématem hodnocení kvality zdravotnických informací, především z pohledu medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine, EBM).

Práce se skládá 1, z pohledu v novém podrobném popisu zkoumané problematiky, 2, kapitoly metodologie systematického pohledu a meta-analýzy, 3, z vlastní práce z oblasti hodnocení imunohistochemických markerů u intrakraniálních ependymomů a jejich prognostického významu vytvořením systematického pohledu a meta-analýzy publikovaných studií, 4, závěr, 5, literatury a 6, příloh.

Jde o 90 stran vlastního textu doplněných 22 tabulkami, 9 obrázky a seznamem literatury. Seznam literatury obsahuje 200 citací relevantních k tématu práce. Přílohy dále tvoří popis EBM informačních zdrojů dostupných online v rámci sítě Internet (10 stran), výčet všech autorových publikací (v časopisech resp. knihách 25 položek, na konferencích 54 položek). Další přílohou na 40 stranách jsou kopie pěti prací „in extenso“ publikovaných autorem v anglickém (2) a českém jazyce (3) vztahujících se k tématu disertace. Obě práce v anglickém jazyce jsou s impakt faktorem, u jedné je autor jediným 1. autorem, u druhé spoluautorem.

Předkládaná práce řeší problematiku využití konceptu medicíny založené na důkazech při hodnocení používaných imunohistochemických markerů u ependymálních nádorů mozku u dětí a dospívajících a jejich prognostického významu. Autorem řešená problematika je vysoce aktuální z odborného hlediska, ependymální nádory jsou závažným problémem české neuroonkologie. Ependymomy představují třetí nejčastější mozkový nádor v dětském věku, přitom více než polovina ependymomů postihuje děti mladší 5 let. Morfologická

diagnostika a používané dělení na klasický (grade II) a anaplastický (grade III) ependymom podle recentní WHO klasifikace nedostatečně reflektuje biologické chování nádoru a je vysoce subjektivní. V nad publikovaných studiích se relativní zastoupení pacientů s anaplastickým ependymomem gr. III pohybuje při srovnatelném celkovém počtu nemocných mezi 10-80%. Při centrálním review histopatologických nálezů jsou diskordantní výsledky až u 70% případů mezi léčbu ve domácí instituci a 2. histopatologickým těněním. Mezinárodní konsensus lépe definující problematiku skupiny a standardizující diagnostická kritéria zatím nebyl dosažen. Známé prognostické faktory zahrnují rozsah resekce nádoru, věk pacienta a lokalizaci nádoru. Naproti tomu vztah mezi histopatologickým gradem a prognózou je nejasný, přestože některé studie považují anaplázií za nepříznivý faktor, jiné tento vztah nepotvrdily. Imunohistochemické vyšetření nádoru pomocí monoklonálních protilátek a stanovení exprese jednotlivých antigenů může zlepšit diagnostiku a v některých případech přinést i prognostickou informaci.

Autor se ve své práci zaměřil na sestavení systematického přehledu imunohistochemických markerů s možným prognostickým významem a meta-analýzu publikovaných studií zaměřené na přežití pacientů. Při tvorbě schématu autor vycházel z 2267 publikací, ze kterých při použití přísných selekčních kritérií využil celkem 14 pro vlastní systematický přehled. Pro metaanalytické zpracování využil 6 studií zabývajících se antigenem Ki67 (MIB-1), což je známý marker buněčné proliferace. Vyšší exprese antigenu Ki67 je podle výsledků meta-analýzy provedené autorem spojena s nižším celkovým přežitím (OS – overall survival) pacientů s ependymomy.

Teoretická a metodologická část disertace je velice podrobně zpracována, jsou jasné popsány jednotlivé kroky tvorby systematického přehledu a následné metaanalytické studie zaměřené na přežití. Podle názoru oponenta může práce v českém prostředí sloužit jako významný informační a metodologický zdroj dobře shrnující a představující problematiku.

Ve vlastní práci autor získané široké teoretické znalosti využil k vytvoření systematického přehledu a meta-analýzy publikovaných studií imunohistochemických markerů u ependymomů. Získal tak přehledné výsledky k tématu, kterému v českém prostředí ani ve světě nebyla věnována dostatečná pozornost a lze předpokládat význam pro další rozvoj vědy i pro klinickou praxi. Výsledky se skupin autora podařilo publikovat v impaktovaném časopise (IF 1.26).

Předloženou dizertaci lze hodnotit veskrze kladně, po formální stránce je práce velmi dobře zpracovaná, přehledná, přitom přímky rozhodujícího významu nemá. Z práce

vyplývá velmi dobrá teoretická připravenost autora, což je nutné ocenit zejména z toho pohledu, že se jedná o práci vyžadující znalosti a zvládnutí problematiky v edmné oblasti, informatiky a informačních technologií a národních statistických metod.

### **Pro diskuzi uvádím následující postehy.**

Z pohledu klinického neuroonkologa autor ne zcela přesně rozlišuje využití imunohistochemického vyšetření nádorové tkáně jako diagnostické metody k upřesnění histopatologické diagnózy a nástroje umožňujícího identifikovat potenciální prognostický nebo prediktivní faktor. V tšina ependymom u d t í a adolescent je podle v ku v dob stanovení diagnózy stratifikována k protinádorové lé b bez ohledu na histopatologický grading, tzn. pacienti s nádory gr. II a III jsou lé eni identicky. Prognostickým faktorem potom rozumíme znak nádoru nebo nemocného, který je spojený s klinickým výstupem (tj. prognózou – dobou přežití, PFS, DFS atd). Tento faktor p sobí nezávisle na podané lé b . Prediktivní faktor je znak, který p edpovídá rozdílnou ú innost (lé ebnou odpov ) ur ité použité terapie. Autor v diskuzi význam obou faktor sm ůuje.

Velice zajímavá je skute nost, že adu primárních studií nelze pro metodologické nedostatky za adit do systematického p ehledu. Autor tuto skute nost reflektuje v diskuzi v etn doporu ení jak zásadn zlepšit dokumentaci výsledk primárních studií. Zde bych doktorandovi položil následující otázky:

1, Jaké zásadní metodologické nedostatky v primárních studiích týkajících se imunohistochemických marker u ependymom odhalil?

2, Jakou roli autor p isuzuje imunohistochemickému vyšetření p i prognostikování mozkových nádor , a co autor o ekává od metod molekulární patologie?

3, Jaký postup p edpokládá pro validaci významu mnoha studovaných imunohistochemických marker ?

Záv r: Jde o velmi hodnotnou diserta ní práci, která v etn publika ních výstup spl uje kritéria kladená na diserta ní práce. Je naplánována, provedena a sepsána v decky odpovídajícím zp sobem, autor jednozna n prokázal znalost ešené problematiky a svou schopnost samostatné v decké práce . Z uvedených d vod doporu uji práci k obhajob .

V Praze 20.5.2010

MUDr David Sumerauer, PhD

Klinika d tské hematologie a onkologie FNM