

Oponentský posudek

Na disertační práci MUDr. Petera Mačingy z Kliniky hepatogastroenterologie, Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a 1. lékařské fakulty, Univerzity Karlovy v Praze

Název práce: „Patofyziologie chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu“

Aktuálnost řešeného tématu:

Předložená disertační práce zpracovává vysoce aktuální téma na pomezí gastroenterologie a patofyziologie. Karcinom pankreatu je malignita s narůstající incidencí a trvale velmi špatnou prognózou. V zásadě chybějí jednoznačně definované skupiny vhodné pro screening a proto studium chorob a stavů, které mohou souviset se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu pankreatu, má velký význam pro klinickou praxi.

Chronická pankreatitida je prokazatelným rizikovým faktorem rozvoje karcinomu pankreatu, ale přesný mechanismus, jakým chronický zánět žlázy zvyšuje riziko karcinogeneze, není jednoznačně objasněn.

V první části výzkumu se autor a jeho spolupracovníci zaměřili na relativně nedávno popsany specifický podtyp chronické pankreatitidy - autoimunitní pankreatitidu. U této relativně mladé nosologické jednotky není dosud jasno, jestli a do jaké míry, zvyšuje riziko rozvoje karcinomu pankreatu. Autor práce tuto problematiku rozebírá na základě vlastní retrospektivní i prospektivní studie a velmi detailní analýzy dostupné literatury.

Ve druhé části práce se autor a jeho spolupracovníci pokusili studiem genetických lokusů spojených s chronickou pankreatitidou prokázat, že genetická predispozice pro rozvoj chronické pankreatitidy přispívá ke zvýšenému riziku rozvoje karcinomu pankreatu.

Obě tyto větve výzkumu lze považovat za vysoce aktuální, s významným přínosem pro budoucí klinickou praxi.

Použité metody a postupy:

Předkládaná disertační práce sestává ze 2 základních částí. Část věnující se autoimunitní pankreatitidě je pak dále členěna do 3 větví – 1. retrospektivní analýza pacientů, kteří podstoupili v IKEM resekci pankreatu pro suspektní tumor pankreatu, s cílem zhodnotit přítomnost koincidující autoimunitní pankreatitidy, 2. detailně vedené prospektivní sledování pacientů s autoimunitní pankreatitidou s hodnocením vzniku karcinomu pankreatu v průběhu follow-up, 3. robustní analýza dostupné literatury na téma riziko rozvoje karcinomu pankreatu u pacientů s autoimunitní pankreatitidou. Všechny větve této studie jsou metodologicky bezchybně zpracované, podrobná analýza dat z literatury pak dává excelentní referenční data umožňující porovnávání výsledků.

Druhá hlavní část práce představuje case-control analýzu přítomnosti 5 rizikových genových lokusů, které byly identifikovány pomocí celogenomové analýzy jako alely predisponující k rozvoji chronické pankreatitidy, u skupin pacientů s chronickou pankreatitidou, karcinomem pankreatu a u zdravých kontrol. I tato část práce je metodologicky bezchybně provedena. Ne náhodou byla součástí mezinárodní studie, jejíž celkové výsledky byly publikovány ve formě práce v časopise s vysokým IF.

Formální zpracování:

Formálně není práci co vytknout, je standardně přehledně členěna, psána čtivým jazykem, rozsahem stran spíše kratší, což je však spíše ku prospěchu věci - práce neobsahuje balastní stránky vyplňujícího textu. Teoretický úvod je psán přehledně, jasně a velmi edukativně - byl by použitelný i jako pedagogický text charakteru učebnice.

Výsledky práce:

Obě části práce dosáhly významných a pro klinickou praxi podstatných výsledků, často dosud nepublikovaných.

V předkládané práci jsou poprvé popsány klinické rozdíly mezi pacienty s koincidující autoimunitní pankreatitidou a karcinomem pankreatu oproti pacientům resekovaným pro prostou autoimunitní pankreatitidu – pacienti s malignitou byli vyššího věku, vykazovali větší váhový úbytek a měli častěji recentně diagnostikovaný diabetes. Popsaný soubor pacientů s koincencí autoimunitní pankreatitidy a karcinomu pankreatu lze považovat za dosud největší publikovaný. Na základě detailního review dostupné literatury, s pečlivým výběrem dat jednotlivých patientských populací s jejich následnou společnou analýzou, přináší autor zásadní informaci – mírně vyšší incidenci karcinomu pankreatu mezi pacienty s autoimunitní chronickou pankreatitidou než u pacientů s chronickou pankreatitidou jiné etiologie. Toto lze považovat za zásadní zjištění, jelikož dostupné informace na toto téma jsou dosud nejednoznačné. Autor se též na základě vlastních dat a literárního review staví proti v současnosti zvažované hypotéze, že autoimunitní pankreatitida představuje paraneoplastický projev. Většina metachronních nádorů totiž byla zjištěna až v průběhu delšího sledování pacientů s autoimunitní pankreatitidou.

V genetické části disertační práce byl potvrzen význam 4 z 5 vybraných rizikových alel pro rozvoj chronické pankreatitidy v susceptibilitě vzniku chronické pankreatitidy, nicméně nebyl prokázán významný vliv těchto alel na riziko rozvoje karcinomu pankreatu (pouze hraniční asociace 1 z 5 rizikových alel). Práce vyloučila významné překrytí běžných rizikových lokusů mezi chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu a poukazuje tak na pravděpodobně významné odlišnosti v mechanismu vzniku těchto onemocnění.

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

Význam práce pro další rozvoj oboru je jednoznačný. Dosud je jen velmi málo dat týkajících se rizika rozvoje karcinomu pankreatu v terénu autoimunitní pankreatitidy. Toto riziko bylo dříve spíše podceňováno a předkládaná práce může sloužit jako stimul pro další intenzivní výzkum v této oblasti a též jako teoretický podklad nutnosti intenzivní dispenzarizace pacientů

s autoimunitní pankreatitidou s cílem časného odhalení rozvíjející se malignity. Genetická část předkládané práce poukazuje na smutný fakt, že přes významný pokrok v našich vědomostech o genetickém a patofyziologickém pozadí nemocí pankreatu jsou tyto stále nedostatečné a vyžadují další intenzivní výzkum. Potvrzená souvislost vybraných rizikových alel s rozvojem chronické pankreatitidy pak může být použitelná již dnes k motivaci postižených jedinců k limitaci environmentálních rizikových faktorů – především kouření tabáku a konzumace alkoholu.


Dotazy k obhajobě:

1. Popište detailněji vztah karcinomu pankreatu a diabetu především se zaměřením na reálnou použitelnost pro časnou diagnostiku karcinomu pankreatu.
2. V popsané retrospektivní části studie autoimunitní pankreatitidy byla často diagnostikována autoimunitní pankreatitida II. typu. Literárně je popisována souvislost této choroby s nespecifickými střevními záněty. V popsané skupině však byla přítomna Crohnova choroba pouze u jednoho z devíti pacientů. Jak si tento nesoulad autor vysvětluje? Jakou cestu k diagnóze této choroby (mimo stanovení diagnózy ex post, t.j. z resektátu) autor navrhuje, vzhledem k tomu, že autoimunitní pankreatitida II. typu postrádá specifický laboratorní marker a ani nálezy zobrazovacích metod nebývají jednoznačné.
3. V práci je v souladu se současným stavem vědomostí zmiňován mnohaletý rozvoj karcinomu pankreatu. V klinické praxi se však často setkáváme s velmi rychlou progresí onemocnění. Může autor popsat některé předpokládané patofyziologické příčiny této situace?

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 prací autor prokázal předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Z těchto důvodů práci doporučuji k obhajobě, po jejímž řádném vykonání doporučuji, aby byl MUDr. Peteru Mačingovi udělen titul Ph.D.

V Boskovicích 31.8.2019



doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D.

Interní oddělení Nemocnice Boskovice

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno