



Oponentský posudek dizertační práce

„Pilovité léze gastrointestinálního traktu a význam výskytu pilovitých změn ve sliznici pacientů s idiopatickým střevním zánětem“.

Autor: MUDr. Kateřina Kamarádová

Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova a FN Hradec Králové

Fingerlandův ústav patologie

Studijní program: Patologie

Školitel: prof. MUDr. Jan Laco, Ph.D.

Oponent: prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D., I. ústav patologie, FN u sv. Anny v Brně,
Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Obecná charakteristika práce:

Doktorská dizertační práce MUDr. Kateřiny Kamarádové zpracovává aktuální téma idiopatických střevních zánětů (inflammatory bowel disease, IBD) ve vztahu ke zvýšenému riziku vzniku kolorektálního karcinomu (KRK). Autorka předkládá dizertační práci standardně členěnou. V teoretickém úvodu se věnuje problematice idiopatických střevních zánětů se zaměřením na jejich histomorfologické charakteristiky a problematice IBD-asociovaných neoplazií a dysplazií, jejich současné klasifikaci a morfologickým kritériím. Zvláštní pozornost je věnovaná pilovitým lézím obecně i ve vztahu k idiopatickým střevním zánětům.

Cíle dizertační práce jsou jasně formulovány ve dvou bodech, zahrnujících jednak detekci slizničních prekursorových lézí v terénu IBD, jednak morfologickou a molekulárně patologickou charakterizaci těchto lézí a posouzení jejich vztahu k IBD-asociovaným dysplaziím a neoplaziím. V oddíle Materiál a metodika je charakterizován základní studovaný retrospektivní soubor čítající celkem 309 pacientů s diagnózou IBD, z něhož u 51 pacientů byly zastíženy sledované léze zahrnující nekonvenční slizniční léze/předpokládané



prekurzorové léze (PPL) s pilovitou nebo vilózní hypermucinózní morfologií, pravé pilovité polypy a konvenční IBD dysplázie a IBD-asociované adenokarcinomy. Ve výsledkové části jsou pak prezentovány detailní výsledky morfologického hodnocení, imunohistochemického vyšetření exprese mismatch repair proteinů, p53 a MGMT a mutačních analýz genů *KRAS*, *NRAS* a *BRAF* provedené na všech detekovaných lézích. Zvolené metodické přístupy jsou adekvátní pro splnění vytyčených cílů.

Nekonvenční PPL představovaly největší skupinu ze všech popsanych lézí a byly nalezeny častěji než konvenční IBD dysplazie. Bylo prokázáno, že nekonvenční PPL mohou vykazovat dysplastickou morfologii, mohou vykazovat mutace ve sledovaných genech a pokud se vyskytují v blízkosti invazivního karcinomu, mohou s ním stejný typ mutace sdílet. Ve studovaném souboru 11 IBD-asociovaných karcinomů byl popsán jejich vztah nejen s jejich konvenčním prekurzorem, tj. s IBD dysplazií, ale i přímý vztah karcinomu s nekonvenčními PPL. Získané výsledky jsou kriticky diskutovány, jsou uvedeny i limitace retrospektivní studie.

Formální úprava a jazyková úroveň práce:

Nejen po obsahové, ale i po formální stránce vysoce kvalitně zpracovaná dizertační práce, s kvalitní obrazovou dokumentací. Jazyková úroveň práce velmi vysoká.

Význam dizertační práce:

Dizertační práce zpracovává aktuální problematiku idiopatických střevních zánětů a jejich vztahu ke vzniku kolorektálního karcinomu. Studium prekurzorových lézí IBD-asociovaných karcinomů pak představuje účinný nástroj pro splnění cílů dizertační práce. Vysoce kladně hodnotím rozsáhlou a precizní morfologickou a molekulárně patologickou analýzu sledovaných lézí, zaměřením nejen na konvenční IBD dysplazie, ale především na nekonvenční PPL s pilovitou nebo vilózní hypermucinózní morfologií. Výsledky prezentované v dizertační práci podporují recentně publikovaná data o možném vztahu pilovité epiteliální a vilózní hypermucinózní změny k IBD-asociovanému KRK, kde tyto léze mohou představovat další podtyp prekurzorové léze. Práce rovněž potvrdila přítomnost pravých pilovitých polypů u pacientů s IBD a popisuje jejich vztah k dalším lézím a KRK. Práce má velký praktický význam a dopad na rutinní bioptickou diagnostiku, ukazuje význam identifikace



nekonvenčních lézí v bioptických vzorcích pacientů s IBD. Práce současně nastiňuje cesty budoucího výzkumu v této oblasti.

Výsledky prezentované v dizertační práci jsou předmětem dvou původních prací publikovaných v respektovaných časopisech s impact faktorem, v Pathology Research and Practice and Virchows Archiv, což jednoznačně reflektuje jejich kvalitu a význam.

Připomínky a dotazy:

K práci nemám žádné zásadní kritické připomínky. Autorce dizertační práce bych položila následující dotazy:

- Inaktivace TSG *TP53* je považována za iniciální alteraci v onkogenezi většiny IBD-asociovaných KRK. V popsané skupině 11 IBD-asociovaných KRK byla pouze u 6 případů imunohistochemicky prokázána exprese p53 odpovídající v.s. mutovanému *TP53*, profil exprese u zbývajících IBD-asociovaných KRK souboru svědčí spíše pro přítomnost wildtype p53. Jaký byl mutační status sledovaných genů a molekulárních markerů u jednotlivých IBD-asociovaných KRK ve vztahu ke statu p53? Lze na základě těchto výsledků předpokládat jiné alternativní cesty *TP53*wt IBD-asociovaných KRK?
- Ve sledovaném souboru IBD asociovaných KRK jste hodnotili přítomnost buddingu dle doporučení mezinárodní konsenzuální konference (ITBCC). Je hodnocení buddingu doporučeným postupem součástí standardního hodnocení a výsledkového protokolu na vašem pracovišti? Pokud ano, sledovali jste inter- resp. i intra-observer variabilitu výsledků tohoto hodnocení?

Závěr:

Předloženou dizertační práci hodnotím jako vysoce kvalitní, prokazující schopnost autora samostatně tvořivě vědecky pracovat, analyzovat a interpretovat dosažené výsledky.

Dizertační práce splnila sledované cíle a požadavky kladené na dizertační práci a doporučuji ji proto k obhajobě. Současně doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě autorovi dizertační práce udělen titul Ph.D.



MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
Kamenice 5, 625 00 Brno
IČO: 00216224
DIČ: CZ00216224

I. ústav patologie
Pekařská 53
656 91 Brno

V Brně dne 8. 10. 2019

Markéta Hermanová

prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

tel. +420543183218

fax. +42043182002

e-mail: marketa.hermanova@fnusa.cz