

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

NÁZEV PRÁCE:

Imunohistochemické a molekulárně – genetické markery v predikci progresu neoplázií jícnu v korelaci s patofyziologií

AUTOR:

MUDr. Marek Kollár

ŠKOLITEL:

Prof. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF

PRACOVISTĚ:

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Autor předkládá přehlednou a rozsáhlou disertační práci na velmi aktuální téma karcinomu jícnu, jehož incidence i mortalita v západních zemích neustále stoupají. Práce je zaměřena jak na prediktivní markery progresu této malignity, tak i na endoskopickou diagnostiku a léčbu premaligních a maligních lézí v jícnu.

Formální zpracování práce je velmi kvalitní. 101 stran textu je rozčleněno na 88 stránek vlastní práce a 13 stránek se seznamem citací. Text vlastní práce je doplněn 16 obrázky, 17 tabulkami a seznamem zkratk a je zakončen seznamem publikovaných prací autora. U těchto prací je kandidát disertace hlavním autorem ve 2 případech u periodik s IF (souhrnný IF 5,683) a dvakrát u periodik bez IF. Dále byl spoluautorem u 4 publikací v časopisech s IF (souhrnný IF 14,148) a u 2 publikací v časopisech bez IF.

Práce je členěna na úvodní teoretickou část, popis hypotéz a cílů práce a dále na rozbor čtyř projektů. U každého projektu je popsána metodika, výsledky, diskuse a závěry.

1. Teoretická východiska a současný stav poznání řešené problematiky

Autor představuje dva nejčastější typy karcinomu jícnu, adenokarcinom a spinocelulární karcinom, jejich epidemiologii, etiologii, molekulární mechanismy vzniku a diagnostiku. V případě adenokarcinomu se podrobněji zabývá Barrettovým jícnem, tedy prekancerózním stavem této malignity. V této části je také správně uvedena definice časného karcinomu jícnu, jeho dělení na nízkoo- a vysokorizikový karcinom. To má zásadní klinický význam ve smyslu prognózy pacienta, ale i vhodného terapeutického postupu (endoskopická, chirurgická, onkologická). Z hlediska endoskopie je velmi důležité hodnocení kurability dle daných kritérií, která autor přehledně uvádí. Dále jsou komentovány jednotlivé modalities léčby Barrettova jícnu (ablace, resekce, disekce). Text je doplněn obrazovou dokumentací (endoskopický obraz a foto resekátu), která ho vhodně doplňuje, nicméně kvality je spíše průměrné.

2. Hypotézy a cíle práce

V této části autor definuje čtyři hypotézy a s tím spojené cíle předkládané práce: 1/ analýza histopatologických rizikových faktorů u „high-risk“ časného karcinomu jícnu ve smyslu rizika lokoregionálních a vzdálených metastáz a dále srovnání výsledků endoskopické a chirurgické léčby u těchto pacientů (hlavní cíl) 2. stanovení významu imunohistochemického průkazu p53 produktu tumor supresorového genu TP53 v diagnostice lézí jícnu a stanovení rizika progresu dysplastických změn jícnu 3/ zhodnocení přínosu konfokální laserové endomikroskopie v diagnostice viditelných lézí jícnu a žaludku 4/ porovnání konfokální laserové endomikroskopie s biopsiemi v detekci perzistentní/rekurentní intestinální metaplazie sliznice jícnu a rekurentní neoplázie po endoskopické léčbě neoplázie spojené s Barrettovým jícnem (BORN).

3. Souhrnné hodnocení všech prezentovaných projektů

Na 44 stranách jsou velmi podrobně rozebrány čtyři projekty, zahrnující 65, 87, 65 a 56 pacientů (někteří pacienti mohli být ve více projektech). Z pohledu terapeutického endoskopisty má zásadní klinický význam první projekt, porovnávající endoskopickou a chirurgickou léčbu pacientů s časným karcinomem. Volba mezi těmito dvěma možnostmi není vždy jednoduchá. V případě nízkorizikového časného karcinomu má ve většině případů své místo endoskopická terapie, zejména endoskopická mukózní resekce a submukózní disekce. Problémem jsou vysokorizikové karcinomy, kdy je doporučována chirurgická terapie, ale pro řadu pacientů je operační zákrok (ezofagektomie) rizikový, zejména kvůli interním komorbiditám. Proto je cenný závěr uváděné práce, že hlavním rizikovým faktorem je angioinvasze a lymfangioinvasze oproti dalším vyšetřovaným faktorům (hloubka submukózní invaze, stupeň diferenciacie – grading a stupeň disociace nádorových buněk). To může pomoci při zvažování přínosů a rizik operace u pacientů s časnými nádory jícnu. S tím souvisí i druhý závěr, že endoskopická léčba může být alternativou k ezofagektomii i u pokročilejších karcinomů jícnu.

Druhý projekt také ukázal zajímavý poznatek využitelný v praxi. A to, že imunochemický průkaz markeru p53 může pomoci odlišit dysplastickou a nedysplastickou tkáň. To je důležité zejména v případě nízké dysplazie (low-grade dysplazie; LGD), jejíž histopatologické hodnocení bývá často nadhodnocováno a může vést ke „zbytečným“ terapeutickým konsekvencím (např. radiofrekvenční ablace). Navíc vyšetření tohoto markeru má praktické výhody – je levné a rychlé.

Další dva projekty byly zaměřeny na metodu konfokální laserové endomikroskopie (CLE) prováděnou s pomocí sondy (proby), tedy pCLE. Tato metoda je v současné době považována spíše za experimentální, zlatým standardem je stále klasická biopsie s histopatologickým vyšetřením. Podobně jako v zahraničních studiích i v těchto projektech byla pCLE srovnatelná se standardní biopsií, a to jak v celkové diagnostické přesnosti u lézí jícnu a žaludku, tak i u perzistující/recidivující intestinální metaplazie (IM) u pacientů sledovaných po terapii BORN.

Dotazy k diskuzi:


1. Karcinom jícnu je ve světě 8. nejčastějším nádorem a je na 6. místě v mortalitě. V ČR je situace odlišná, je 20. nejčastější a 15. v úmrtnosti. Co je toho důvodem?
2. Marker p53 může pomoci odlišit nedysplastický epitel od nízké dysplazie. Využíváte ho ve své praxi standardně? A pokud ano, tak ihned při prvním vyšetření? Nebo až při druhém potvrzujícím odběru? Proč byl cílem podprojektu marker p53 a ne jiný, např. PIK3CA?

3. Jak definujete R0 resekci v jícnu? Jaký je „bezpečný“ okraj linie řezu od okraje tumoru? Je zde podobný limit 1 mm jako u kolorektálních lézí? Lze o R0 resekci hovořit, pokud v okraji řezu je přítomna dysplazie (ať už LGD nebo HGD), ale není tam karcinom?
4. Jak hodnotíte hloubku submukózní invaze na sm1, sm2 a sm3, pokud nemáte k dispozici celou submukózu při endoskopických resekčních technikách (EMR, ESD)
5. Domníváte se, že se pCLE může stát standardní metodou v diagnostice lézí v jícnu a žaludku i přes svoji vysokou cenu? Jaký je rozdíl v ceně vyšetření pCLE a standardní biopsií?

Souhrnně považuji disertační práci za optimálně koncipovanou, přehlednou, inovativní a splňující potřebná kritéria k obhajobě.

Disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze 11. prosince 2022


Doc. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.