

**OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE MUDr. Cyrila Šálka:  
Detekce genových variací nevybraných onkogenech a tumorsupresorových genech jako  
markerů časných stádií karcinomu slinivky břišní.**

Předložená disertační práce řeší skutečně zcela aktuální a z klinického pohledu zásadní téma. Diagnostika časných stádií, resp. časného karcinomu pankreatu je obecně stále zcela nedostačující, neexistuje screening onemocnění a tak i efektivita léčby a přežívání nemocných s pankreatickým karcinomem odpovídá v podstatě pozdní diagnostice nemoci. Přitom celosvětově, Českou republiku nevyjímaje, stoupá incidence pankreatického karcinomu. Počet nově diagnostikovaných onemocnění se rovná počtu zemřelých za kalendářní rok.

V současné době je zřejmé, že efektivnější než jakkoliv diagnostická metoda, potvrzující karcinom pankreatu, je přistoupit k vyhledávání tzv. rizikových skupin osob. Přitom jsou známa některá rizika, která mohou vznik karcinomu indukovat. Této problematice je věnována také úvodní část vlastní disertační práce.

Nepochybně zásadní význam v diagnostice a především v pochopení, jak dochází k maligní transformaci, mají změny na úrovni molekulární genetiky, a to zvláště ve vztahu k prekurzorovým duktálním změnám, označeným jako PanIn – pankreatická intraepiteliální neoplazie.

Dnes pokročilé změny, označené jako PanIn3 jsou v podstatě karcinomem in situ. Dalšími rizikovými změnami jsou Intraduktální pankreatická neoplazie a Mucinozní cystický nádor. Všechny tyto jednotky uvádí disertant v úvodu své práce.

Vlastní výsledky jsou prezentovány textem tří recenzovaných publikací, z toho dvě publikace jsou zahraniční (s IF) a jedna publikace je domácím tisku.

V práci byla využita k získání buněčných vzorků pankreatické tkáně tenkojehlová biopsie pod EUS navedením. Autoři potvrdili již dříve popsání nálezy, že K-ras mutace ve vzorcích pankreatického karcinomu je zastoupena s vysokou četností. V této práci nutno ocenit skutečnost, že byla stanovena přítomnost K-ras nikoliv ve vzorcích bioptických, ale cytologických.

Druhá práce, která je součástí disertačního spisu, hodnotí zastoupení některých onkogenů ve vzorcích osob s chronickou pankreatitidou a pankreatickým karcinomem v materiálu z tenkojehlové biopsie.

Autoři na souboru 20 osob s chronickou pankreatitidou a 81 osob s karcinomem pankreatu uzavírají, že stanovení K-ras, společně s průkazem ztráty onkosupresorového genu p16 a

DPC4, je vhodným markerem rozlišení mezi chronickou pankreatitidou (fokální typ) a karcinomem pankreatu.

K této práci mám připomínku ve smyslu výrazné disproportionality mezi počtem osob s chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu, což snižuje výtěžnost statického hodnocení.

Třetí prací, uvedenou v disertačním spise je práce, kterou považuji za zvláště přínosnou, protože se snaží odpovědět na otázku, zda existuje možnost prognózy onemocnění ve vztahu ke změnám p 53 a K-ras mutace a některým onkosupresorovým genům. Autoři zjistili, že takový vztah neexistuje a neprokázali vztah mezi genovými mutacemi a endosonografickým obrazem.

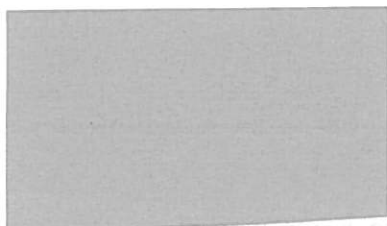
**Dotazy:**

1. U kolika osob byl karcinom pankreatu prokázán v terénu chronické pankreatitidy?
2. U kolika osob s karcinomem pankreatu byla přítomna jiná onemocnění, u nichž je znám genetický vztah s karcinomem pankreatu.

**Závěr:**

Předložená práce vysoce splňuje kriteria disertační práce, předložené výsledky splnily zadané cíle a jejich dopad je v oblasti mezinárodní úrovně.

Doporučuji po obhajobě předložené disertace udělit panu MUDr. Cyrilu Šálkovi hodnot Ph.D.



Prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika

FN Brno

Brno 5.6.2009