

Oponentský posudek kandidátské disertační práce

Název práce

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA VŘETENOBUNĚČNÝCH LÉZÍ TRÁVICÍHO TRAKTU

Autor

MUDr. Ondřej Daum

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
Šiklův ústav patologie FN a LF UK
Plzeň, 2006**

Obor

Patologie

Tato dizertační práce je souborem autorových publikací pojednávajících o vybraných vřetenobuněčných lézích trávicího traktu (**gastrointestinální stromální tumor, Vaňkův tumor - inflammatorní fibroidní polyp a reaktivní nodulární fibrózní pseudotumor**). Jde o pět publikací v odborných časopisech, z toho čtyři v zahraničních časopisech, ve dvou případech s impakt faktorem. Cílem publikovaných prací bylo nalezení diferenciálně diagnostických histologických, imunohistochemických, ultrastrukturálních a molekulárně genetických znaků, které by dovolily správně klasifikovat vybrané jednotky spadající do spektra vřetenobuněčných lézí trávicího traktu. Dále bylo upozorněno na variabilitu těchto jednotek a případně i předloženy hypotézy, které tuto variabilitu vysvětlují. V problematice gastrointestinálního stromálního tumoru byly hledány i znaky umožňující odlišení variant způsobených různými onkogenními mutacemi, což může mít důsledky i pro stanovení adekvátní terapie.

Formální úprava a členění

Práce o 47 stranách uspořádána jako komentář k publikovaným pracem, doplněna literárními odkazy a kopiemi všech komentovaných prací.

Pozitivně hodnotím přehlednost a srozumitelnost celé práce.

Kriticky posuzují poměrně špatnou grafickou kvalitu kopii publikovaných prací, jež snižuje výpovědní hodnotu všech fotografií studovaných tumorů – jde však jen o formální nedostatek.

Aktuálnost

Vřetenobuněčné léze trávicího traktu představují závažný diferenciálně diagnostický problém, protože představují širokou skupinu reaktivních nenádorových, benigních nádorových i maligních nádorových afekcí s mnohdy téměř identickým histologickým obrazem, avšak odlišnou histogenezou, prognózou a hlavně terapeutickými implikacemi. Aspirant prokazuje **vynikající orientaci v dané problematice**, je použito **187** recentních literárních odkazů, literárních odkazů v jednotlivých publikacích je pak přes **260**.

Stanovené cíle a jejich splnění

Cíle disertace jsou **jasně formulované**. Výsledky a závěry práce dokazují, že všechny cíle byly **jednoznačně splněny** a celá disertace **splnila svůj účel**.

Zvolené metody

Byl proveden **kritický a pečlivý výběr** všech případů, zdrojem materiálu byl archiv bioptického materiálu Šiklova ústavu patologie FN a LF UK v Plzni a konzultační Registr nádorů. Použit byl nejen vlastní archivní materiál, ale i případy zaslané z jiných patologických ústavů v České republice a ze zahraničí (Japonsko, SRN, Slovenská republika).

Byly použity standardní metody **histologické**, dále metody **imunohistochemické** a **molekulárně biologické** (isolace DNA, analýza mutací gelovou elektroforézou s teplotním gradientem a sekvenací). Metody byly (dle výsledků) dobře zvládnuty. Metodiky a jednotlivé pracovní postupy jsou v jednotlivých publikacích dobře popsány.

Výsledky a diskuse

Jednotlivé publikace týkající se příslušných lézí nepochybně **přinesly řadu originálních výsledků** (např. význam mutace PDGFRA genu u GIST, existence (E)GIST, možnost predikce odpovědi tumoru na terapii imatinib mesylátem pomocí mutační analýzy u GIST, nepřítomnost delecí ani insercí v exonech 11 a 9 genu c-kit

u Vaňkových tumorů, elektromikroskopický průkaz ultrastrukturálních znaků myofibroblastů u reaktivního nodulárního fibrózního pseudotumoru gastrointestinálního traktu) Vzhledem k již existující poměrně vysoké citovanosti publikací aspiranta (12 citací převážně z roku 2006, a to s vyloučeným citací vlastního pracoviště!), lze očekávat průlom i do světového písemnictví

Diskuse je aktuální, jsou diskutovány i nejasné výsledky

Otázky pro aspiranta

1. Jaká je na pracovišti disertanta současná praxe zmrazování tkání pro případné molekulárně genetické studie. Jde o postup spíše řídký, nebo je tento způsob uchovávání vzorků dobře zaveden?
2. Má disertant osobní zkušenost s popsányi molekulárně biologickými přístupy – prováděl některé sám?
3. Dá se předpokládat, že analýza mutací genu PDGFRA u GIST bude součástí standardního diagnostického postupu?
4. Jaký je v současné době reálný tlak onkologů na provádění mutační analýzy GIST v rámci predikce odpovědi tumoru na terapii imatinib mesylátem?

Závěr

Jedná se kvalitní disertační práci, jež se zabývá aktuálním tématem, aspirant prokázal znalost studované problematiky, zvládl metodiky a přinesl nové poznatky.

Doporučuji proto k úspěšnému obhájení a získání akademického titulu Ph.D.

V Olomouci 13. 1. 2007

Doc. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D.