

Oponentní posudek dizertační práce

MUDr. Martina Duška

v oboru Patologie

na téma

„Klinickopatologické aspekty a diferenciální diagnóza Lynchova syndromu“.

Předložená dizertační práce je věnována důležitému a aktuálnímu tématu v oblasti onkologie a patologie, a to Lynchovu syndromu s možnostmi a limitacemi zavedení algoritmu jeho depistáže a screeningu v populaci nemocných s kolorektálním karcinomem.

Práce čítající celkem 146 stran textu (včetně literárních odkazů použitých v úvodní stati a kopií rukopisů) je členěna do několika oddílů. V prvním je uveden obecný úvod do problematiky Lynchova syndromu (LS) - uvedeny jsou definice a hlavní znaky LS, následuje přehled molekulární patogeneze LS s abnormalitami v mismatch repair (MMR) genech. Kromě klinických aspektů a variant LS jsou podrobně diskutovány možnosti diagnostiky LS na klinické, morfologické, imunohistochemické i molekulární úrovni. Úvodní stať uzavírá široká diferenciální diagnostika LS. V úvodní stati autor prokázal rozhled po studované problematice a schopnost práce s literaturou.

Dále je shrnut hlavní cíl práce, a to zavedení algoritmu depistáže Lynchova syndromu na pracovištích patologie v Plzni. Následuje přehled použité metodiky - jak morfologie a imunohistochemie, tak i molekulární metody analýzy somatického genomu i germinálních mutací MMR genů a genu *BRAF* u pacientů s kolorektálním karcinomem.

Ve výsledkové části autor popisuje zkušenosti pracoviště při vzniku a zavádění různých postupů pro výběr pacientů (a jejich rodin) s kolorektálním karcinomem (a karcinomem endometria) pro detailní vyšetření k potvrzení diagnózy LS. Jako optimální se nakonec ukázalo zavedení univerzálního imunohistochemického vyšetření u všech kolorektálních karcinomů s centralizováním hodnocení exprese MMR proteinů omezeným počtem zkušených patologů s následnou indikací molekulárního vyšetření u pozitivních případů. I přes značné úsilí a koncentraci na tuto problematiku byla nakonec ve skupině 5814 vyšetřených pacientů s kolorektálním karcinomem v letech 2013-2016 frekvence záchytu nižší, než je udávaná v literatuře; navíc se lišila pro Biopstickou laboratoř (0,2 %) a Šiklův ústav patologie (0,7 %), což je vysvětlováno jiným systémem financování těchto institucí. Pacienti se zachyceným LS jsou v dizertační práci přestaveni ve formě krátkých kazuistik i tabelárně.

Důvody pro nižší záchyt jsou diskutovány v další stati - problém malých čísel, možné lokální exogenní faktory či možnost nadhodnocení prevalence LS v literatuře. Diskutována je také možnost falešné pozitivivity exprese MMR proteinů.

Představení výsledků je doplněno prezentací 10 tabulek, 11 grafy a schématem vyšetřovacího algoritmu. Po závěrečném shrnutí následuje seznam 537 literárních odkazů. V příloze je uveden seznam publikací autora a tři rukopisy přehledových prací.

Jako hlavní přínos předložené práce považuji snahu o zavedení přiměřeně senzitivního i specifického postupu pro identifikaci pacientů s LS (a jejich rodin). Jak ale autor v diskuzi sám připouští, úspěch tohoto postupu a jeho širší zavedení záleží nejen na vůli patologů, ale je výrazně ovlivněn jak limity mezioborové komunikace a spolupráce, tak limity finančními - bez aktivní účasti zdravotních pojišťoven a politické podpory je možnost zavedení plošné screeningové metody v ČR spíše iluzorní.

Z práce je zřejmé, že autor zvládl základní publikační dovednosti, práce je psána koncisně s dobrou formální stránkou prezentace; také jazyková úroveň je vysoká.

Vzhledem k tomu, že většina otázek, které mě napadaly při studiu dizertační práce, byly zodpovězeny v diskuzi, nemám k předložené práci doplňující otázky.

K předložené dizertační práci mám tyto výhrady:

- Práce nepřináší prakticky žádné nové informace vzniklé systematickou vědeckou prací nebo zcela nový (či inovativní) metodický přístup - přínos předložené dizertace je spíše v rovině popisně-epidemiologické.

- Z práce není jednoznačně zřetelné, jaký byl skutečný vlastní přínos kandidáta na vzniklých výsledcích (při dobré znalosti dlouhodobé a intenzivní činnosti zejména školitele doktoranda na tomto poli).

- Mezi předloženými publikacemi, které jsou podkladem dizertační práce a týkají se daného tématu, by slušela přítomnost alespoň jedné primární publikace in extenso v impaktovaném časopise - přiloženy jsou pouze tři přehledové česky psané texty v recenzovaných neimpaktovaných periodících (časopisy Česko-slovenská patologie, Gastroenterologie a hepatologie, Klinická Onkologie), z nichž je doktorand jen jednou prvním autorem. Další práce s primárním autorstvím doktoranda (Rozhledy v chirurgii) se tématu týká jen okrajově. U impaktovaných publikací v seznamu publikací (většinou však z jiné oblasti patologie než je předložená práce) není doktorand u žádné primárním autorem.

Na druhou stranu, jako šéfredaktor časopisu Česko-slovenská patologie, jsem zaznamenal recentní podání rukopisu týkajícího se tématu ("Výsledky morfologické depistáže Lynchova syndromu v období 2013-2016"), u kterého je doktorand prvním autorem a který prošel recenzním řízením a bude v našem časopise publikován. Je škoda, že rukopis není součástí dizertačního spisu.

Závěrem lze shrnout, že se i přes uvedené výhrady lze doporučit práci k obhajobě před oborovou radou. V případě úspěšné obhajoby doporučuji oborové radě udělit MUDr. Martinu Duškovi titul „Ph.D.“ za jménem.

V Praze, dne 26. srpna 2017

Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 Motol

tel.: 224 435 635

email: josef.zamecnik@lfmotol.cuni.cz