



2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITA KARLOVA

Klinika dětské hematologie a onkologie

Přednosta: doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.

V Úvalu 84, 150 06 Praha

Tel.: +420 22443 6400

Dizertační práce **MVDr. Lenky Červenkové** „Histopatologie a molekulární biologie nádorů gastrointestinálního traktu“ je založena na pěti publikacích v časopisech s impakt faktorem, z nichž u dvou je dr. Červenková první autorkou. Dizertace má 90 stran a výše uvedené publikace tvoří přílohy. Po formální stránce je práce na dobré úrovni, obsahuje minimum překlepů, obrázky i tabulky mají velmi dobrou úpravu a jsou přehledné. Stylistická úroveň není příliš dobrá, není však horší než u většiny dizertací, které jsem měl možnost v posledních letech posuzovat.

Cíle: 1/ zjistit zda exprese a lokalizace proteinů MRP2, SLC22A3, TAP1, CFTR, SUR1 a ABCD4 v nádorových buňkách souvisí s prognózou duktálního karcinomu pankreatu; 2/má distribuce a počet T a B lymfocytů prognostický význam u pacientů s hepatocelulárním karcinomem; 3/ mají mutace TERTp a CTNNB1 a přítomnost CD8+ Tlymfocytů prognostický význam u hepatocelurního karcinomu; 4/ liší se sekvence exomu v primárním nádoru a metastáze kolorektálního karcinomu a jsou tyto nálezy významné pro prognózu, se podařilo splnit.

Vzhledem k tomu, že práce vychází z publikací zveřejněných v časopisech, kde musela projít recenzním řízením, mám minimum připomínek. Přesto mám k práci následující připomínky.

Tabulka 1 obsahuje řadu nepřesností a některé kategorie chybí-například není zmíněn staging, u většiny nádorů se kategorie menopauzální nepoužívá atd.

U tabulky 2 mi není jasné, co je míněno termínem „relativní frekvence výskytu“, z jakého základu jsou procenta počítána.

Tvrzení „Cílená léčba,..., ovlivňuje specifické pochody v procesu karcinogeneze a metastazování.“ je značně zjednodušené a nepřesné.

Kapitola „Transportéry zprostředkovaná léková rezistence“ silně zjednodušuje problematiku chemorezistence, je nutné zmínit, že chemorezistence nádorů je prakticky vždy multifaktoriální proces.

V teoretickém úvodu zmiňovaná léčba a diagnostika jednotlivých nádorů je silně zjednodušená a nepřesná, vhodnější by bylo jí zcela vynechat.

Význam Ki-67 v diagnostice je širší než jen uváděné určení grade u neuroendokrinních nádorů.

U publikace 1, která zkoumá prognostický význam některých buněčných transportérů chybí informace o tom, jak byli pacienti léčeni a zvláště zda byli léčeni cytostatiky, to je zcela zásadní.

Na straně 71 je uvedeno „Všechny vzorky byly pozitivní na polymorfismus rs2853669TERTp“ a níže se tvrdí, že sledovaný polymorfismus měl prognostický význam. Autorka patrně míní, že se z archivního materiálu podařilo vyšetření provést.

Tvrzení, že vyšetřeny mohou být pouze resekabilní nádory je nepravdivé, i neresekabilní nádory jsou často biopsívány.

Dále mám na autorku několik dotazů.

Jaké mechanismy, kromě v dizertaci zmíněných buněčných transportérů, se uplatňují na vzniku chemorezistence?

Můžete podrobněji rozvést hereditární syndromy vedoucí ke vzniku kolorektálního karcinomu.

V teoretickém úvodu zmiňujete tekutou biopsii, můžete podrobněji vysvětlit tento diagnostický přístup?

Jedním z cílů je hodnocení prognostického významu infiltrace nádoru T a B lymfocyty, tato problematika není v úvodu zmíněna. Můžete rozebrat současné znalosti o významu infiltrace lymfocyty u nádorů gastrointestinálního traktu studovaných v dizertaci.

Vzdor výše uvedeným připomínkám MUDr. Lenka Červenková prokázala tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu a samostatné vědecké práci, proto dizertaci doporučuji k obhajobě a po úspěšném obhájení doporučuji udělení titulu Ph.D..

V Psárech, dne 14.2.2024


prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.