

Oponentský posudek dizertační práce

Název dizertační práce:

Analýza imunohistochemického expresního profilu konkrétních lymfoproliferativních onemocnění a jeho klinicko-patologický význam.

MUDr. Patrik Flodr

Zhodnocení významu dizertace:

Práce se zabývá velmi aktuální problematikou imunohistochemického profilu některých lymfoproliferativních onemocnění a konkrétně analyzuje imunoprofil *de novo* difúzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL), NOS .

Postup řešení problému, použité metod a splnění stanoveného cíle:

Metodika (imunohistochemická analýza exprese CD 10, bcl-6, bcl-2, MUM1/IRF4, CD 30, proteinů rodiny NFkappaB p50, p52, p65 a proliferační aktivity Ki-67 na FFPE blocích zpracovaných do TMA) je vědecky všeobecně uznávaným postupem a je adekvátní plánovaným cílům. Soubor obsahuje 59 pacientů (27 mužů, 32 žen). Lze konstatovat, že vytyčené cíle práce byly splněny.

Stanovisko k výsledkům dizertační práce a k původnímu konkrétnímu přínosu předkladatele dizertační práce:

Dosažené výsledky dizertační práce jsou srovnatelné s výsledky publikovanými ve světové literatuře a přinášejí některé nové poznatky, které jsou nepochybně významné pro medicínskou praxi i pro další rozvoj medicínské vědy, zejména s ohledem na možnou individualizaci terapie ("tailored therapy").

Vyjádření k uspořádanosti, přehlednosti, formální úpravě a jazykové úrovni dizertační práce:

Práce je přehledně uspořádaná, formální úprava a jazyková úroveň jsou dobré. Dizertační práce má rozsah 109 stran textu (včetně jedné titulní stránky, jedné stránky uvádějící školitele, jedné strany s Prohlášením, dvou stran s obsahem a 24 stran citací. Prvních 29 stran je věnováno obecnému úvodu s klasifikací lymfoproliferativních onemocnění dále proteomice, transkriptomice a genomice difúzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL), NOS. Dále na třicáté straně je vytyčen cíl projektu s pracovní hypotézou a na dalších stranách až po stranu 74 jsou popsány materiál a metody, výsledky, diskuse a souhrn. Dále po stranu 109 následuje přehled zkratk a citované literatury. Jazyková úroveň práce je výborná.

Vyjádření k publikacím studenta doktorského studia:

K dnešnímu dni vykazuje databáze PubMed 16 publikací, část z nich s IF, z toho jedna publikace i IF je prvoautorská (přehledový článek o DLBCL v *Neoplasma*). WoS vykazuje 11 publikací, 40 citací a h-index 3.

Doporučení k obhajobě:

MUDr. Patrik Flodr předložil dizertační práci, která svědčí o schopnosti vědecké práce. Autor prokázal teoretické znalosti i odbornou zdatnost. Předloženou dizertační práci doporučuji k obhajobě s udělením – na základě úspěšné obhajoby – akademického titulu doktor, ve zkratce PhD.

Otázky na doktoranda:

1. Použitá metodika hodnocení imunohistochemické exprese je již s principu semikvantitativní a nevyhnutelně subjektivní. Byly některé případy ze souboru na některé markery hraničně negativní resp. pozitivní? Pokud ano, jak byly vyhodnoceny? Dosažením konsenzu po diskusi u spřažené optiky?

Doc. MUDr. Leoš Křen, PhD.

Ústav patologie FN Brno/LF MU Brno, přednosta

V Brně dne: 18. 6. 2015

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Referát pro vědu a výzkumu
Děkanát Lékařské fakulty UP
Tř. Svobody 8
771 26 Olomouc

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Patrika Flodra, Ústav klinické a molekulární patologie LF UP Olomouc.

Název práce: „Analýza imunohistochemického expresního profilu konkrétních lymfoproliferativních onemocnění a jeho klinicko-patologický význam.“

Úvod a forma zpracování

Předkládaná disertační práce se zabývá aktuálním tématem hodnocení lymfoproliferativních onemocnění se zaměřením k analýze imunohistochemického profilu a jeho přínosu k terapii. Dnešní dostupné techniky rozpoznávají rysy jednotlivých hematologických malignit na úrovni klinické, morfologické, imunobiologické a molekulárně biologické. To souvisí s cílenější léčbou konkrétních lymfoproliferativních jednotek. Výrazný prognostický potenciál je vyjádřen ve stratifikované klasifikaci WHO 2008, kde se jedná o stanovení diagnózy, prognózy a stagingu lymfoproliferativního onemocnění.

Vyjádření k formální úpravě a uspořádanosti disertační práce

Práce splňuje po formální stránce všechna kritéria uspořádání jednotlivých kapitol tvořících obsah, má určené cíle, vlastní materiál a metodiku, výsledky s diskuzí a závěry. Práci tvoří 109 stran textu, 222 literárních zdrojů, z toho 108 zdrojů za posledních 5 let. Práce je uspořádaná systematicky, je přehledná, na jazykové úrovni je disertační práce bez formálních nedostatků. Součástí práce je kvalitní a přesvědčivá grafická a obrazová dokumentace v dostačujícím zvětšení v imunohistochemických metodách.

Vyjádření k publikacím studenta doktorského studia

Student doktorského studia je spoluautorem 9-ti vědeckých prací, z nichž 6 je publikováno v časopisech s IF od 1,190 až 3,127. Jde o publikace s problematikou lymfoproliferativních onemocnění. Obdobná zaměření mají i další přehledové články, publikovaná abstrakta a postery, v počtu 9-ti vědeckých aktivit.

Zhodnocení významu disertace pro příslušný obor

Lymfoproliferativní onemocnění vykazují v celosvětovém měřítku stoupající incidenci. Hematopatologické vyšetření má nezastupitelnou roli pro stanovení diagnózy, prognózy a s použitím metod molekulární patologie umožňuje kritický pohled na optimalizaci konkrétního chorobného stavu. Obor patologie využívá stratifikované klasifikace hematologických malignit dle WHO z roku 2008 a vstupuje do komplexního biologického procesu lymfomogeneze dostupnými technikami na úrovni klinické, morfologické, imunobiologické a molekulárně biologické.

Autor disertační práce zaměřil svou pozornost k jednotce difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL), který tvoří přibližně 30-40% všech Non-Hodkinových lymfomů. Autor uvádí charakteristické klinické nálezy této jednotky s diferenciálně diagnostickou rozvahou dalších příbuzných lymfomů. Velmi podrobně a dokonale je rozvedena proteomika a transkriptomika DLBCL, klonální přestavba a další informace, uvedené ve 20-ti strankách textu.

Za cíl práce si dal autor úkol zhodnotit a popř. stanovit diagnostický imunoprofil dle WHO vyšetřovaných lymfoproliferativních onemocnění (WHO 2008) se zaměřením k DLBCL. Dále ve své práci řeší statistická zhodnocení vztahu mezi imunohistochemickou expresí vyšetřovaných proteinů a celkovým přežitím pacientů. Jde v podstatě o širší zhodnocení morfologických, laboratorních, radiologických a dalších klinických parametrů včetně klinického průběhu a terapie s další prognózou pacientů.

Studie je tvořena souborem 59 pacientů (27 mužů, 32 žen) s diagnózou DLBCL NOS ve věku 26 až 84 let. Počet postižených uzlin byl v počtu až 16-ti s mediánem 2 lymfatické uzliny.

Výsledky studie významně přispěly a obohatily nové vize, horizonty a konsekvence v potenciální terapii. Cíl projektu byl splněn.

Stanovisko k výsledkům disertační práce

Cílem disertační práce bylo zhodnocení imunoprofilu lymfoproliferativních onemocnění se zaměřením k DLBCL NOS se stanovením imunohistochemické exprese a proliferační aktivity indexu Ki67, ve vztahu k délce bezpříznakového období, období bez progresu a k období celkového přežití, dále k morfologickým a laboratorním parametrům a parametrům klinickým. Tento vysoce kvalifikovaný přístup k dané problematice vyžaduje

úzkou spoluprací celého hematologického týmu, což disertant velmi dobře vyjádřil ve své práci. Sdělení je velkým přínosem do mezioborové spolupráce.

Výsledky lze shrnout do následujících závěrů:

- MUDr. Patrik Flodr přistoupil ke zpracování náročného tématu z oblasti lymfoproliferativních onemocnění na základě dlouhodobé teoretické i praktické činnosti v oboru patologie se zaměřením k hematonekologii.
- V rámci vědecko-výzkumných aktivit byl řešitelem a spoluřešitelem řady úspěšných grantů.
- Od roku 2007 absolvoval odborné stáže v zahraničí.
- Má bohatou publikační činnost v časopisech s IF a v časopisech recenzovaných.
- Navázal úzkou úspěšnou spoluprací s předními odborníky v hematonekologii.

Dovolují si předložit autorovi disertační práce tři otázky:

- Difuzní velkobuněčný B-lymfom patří mezi nejčastěji se vyskytující lymfomy. Do jaké míry je ovlivněn jeho vznik imunodeficientními stavy?
- Jak se za posledních 10 let změnila u difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL) diagnostika a úspěšnost terapie?
- Jaká je úspěšnost idiotypické vakcinace v léčbě B-lymfomů?

Závěr

Předloženou disertační práci **doporučuji k obhajobě**, splňuje podmínky dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.. Doporučuji udělení titulu doktor ve zkratce Ph.D.

V Ostravě dne 10.7.2015


doc. MUDr. Jaroslav Horáček, CSc.
vedoucí Ústavu patologie LF OU