

Oponentský posudek na dizertační práci

MUDr Karla Ruperta, lékaře Chirurgické kliniky LF nUK v Plzni

Téma práce: **“Stanovení nádorové mRNA u kolorektálního karcinomu jako screeningové a prognostické metody.”**

Předložená disertační práce má požadované členění s obsáhlým pohledem na současný stav léčby a prognostiky u nemocných s karcinomy kolorekta v první 56 stránkové části a s formulací cílů, popisem metodik a s diskuzí v druhé části – tedy vlastní výzkumné práci

Tato část má 67 stran textu doplněného řadou tabulek a grafů a 15 stran příloh s fotografiemi a dalšími tabulkami a grafy.

Práce vychází z poznatků 78 citovaných autorů (16 domácích) - z posledních 10 let.

V seznamu vlastních publikací autora, kterých je 13 (včetně 6 posterů) je autor uveden jako první 5x, 2x o řešeném tématu přednášel. Z toho publikace v časopisech s impakt faktorem jsou uvedeny 4 (1 práce publikována, 2 přijaty do tisku a 1 odeslána do tisku) – celkový IF 5,7. Autor je v těchto IF pracech uveden jako prvý 1x.

Dizertant užívá srozumitelné formulace, překlady jsou ojedinělé, citace jsou v textu uváděny číselně a jsou uvedeny všechny. Členění jednotlivých kapitol je logické, ale na více místech je v podkapitole „Výsledky“ (ss.75, 82, 91, 93) a také v podkapitole „Diskuze“ (ss.113,120) popisována, nebo opakována metodika..

V práci chybí seznam zkratk. Velmi by usnadnil čtenáři orientaci a nenutil hledat vysvětlení zkratky v místě jejího prvního uvedení

Tabulky mají většinou text v češtině, někdy v angličtině a některé jsou dvojjazyčné což ubírá na celkové jazykové úpravě. Anglické texty u grafů jsou logické při užití metodě počítačového zpracování. Statistické zpracování výsledků je dokonalé.

1. Zvolené téma.

Vzhledem k tomu, že kolorektální karcinom je druhou nejčastější malignitou v naší populaci (odmyslíme-li nejčastější nádory kůže), vzhledem k tomu, že znalosti o heterogenitě a odlišném chování těchto nádorů u různých jedinců jsou v naší medicínské veřejnosti minimální, vzhledem k tomu, že zdaleka ne všechna naše pracoviště splňují kritéria správné klasifikace těchto nádorů od níž se odvíjejí pak léčebné postupy a vzhledem k tomu, že užívané léčebné postupy (chirurgické i onkologické) vychází spíše z empirie, **ukazuje se potřeba vědeckých poznatků**, které by mohly přinést medicínský a nakonec i ekonomický prospěch jako velmi naléhavá. Považuji proto zvolené téma za **velmi aktuální**.

2. Metody zpracování

Autor předkládá prospektivně uskutečněnou studii stanovující mRNA ve vzorku nádoru a v periferní krvi a dále hladinu klasických onkomarkerů před operací a v dalších 3 stanovených intervalech u přesně definovaného souboru pacientů (bez metastatického postižení). Kontrolním 5 skupinám pacientů byla mRNA a nádorové markery stanoveny v periferní krvi. Vyšetřeno bylo 52 pacientů s nádorovým onemocněním (*u souboru pacientů byl o hodnoceno stádium a grading, lokalizace nádoru, typ operace , pozitivita uzlin a přežívání*) a v pěti kontrolních skupinách celkem 102 pacientů (po 20 až 22 ve skupině). Laboratorní část práce se uskutečnila ve spolupráci s radioimunologickou laboratoří II.interní kliniky FN v Plzni

Metodika izolace RNA z tkáně nádoru a metodika izolace RNA nádorových buněk z periferní krve je v práci detailně rozvedena, stejně jako metodika stanovení nádorových markerů

3. Výsledky

V první, teoretické části práce je podán souhrn současných poznatků o biologické, morfológické a klinické charakteristice kolorektálních karcinomů a poznatků o současné úrovni screeningu, léčení a dispenzarizaci nemocných.

Výsledky výzkumné části práce jsou podány v grafické a tabulkové podobě se slovním doprovodem. Velmi podrobně jsou prezentovány výsledky exprese mRNA v nádorové tkáni ve vztahu ke stadiu onemocnění a k lokalizaci nádoru (rektum/kolon) ve srovnání se zdravou tkáni a také s tkáni v resekcční linii a to vše porovnáno s výsledky stanovení klasických nádorových markerů.

Posléze jsou uvedeny výsledky stanovení exprese mRNA v periferní krvi u skupiny pacientů s nádory a u kontrolních skupin. Vše podloženo dokonalým statistickým zhodnocením.

Výsledky stanovení všech uvedených ukazatelů jsou pak vztaženy k délce přežívání nemocných nebo k bezpříznakovému přežití (disease free interval).

Byla prokázána signifikantně vyšší hladina exprese mRNA v nádorové tkáni proti tkáni normální, nebyla ale prokázána korelace mezi touto nádorovou expresí a stadiem onemocnění. Naopak nepřítomnost mRNA v tkáni z oblasti resekcční linie potvrdila dostatečný rozsah resekce při zachování dosud zvyklých onkochirurgických pravidel.

Byl také prokázán signifikantně významný vztah mezi předoperační hodnotou CEA a celkovým přežitím (předoperační elevace CEA se rovnala 11x větší pravděpodobnosti progresu). Jako slibný marker pro pooperační sledování relapsu onemocnění nebo metastáz se ukázal TPS (specifický tkáňový polypeptidový antigen) a spolu s CEA se jevil pro pooperační sledování jako nejvhodnější.

4. Splnění cíle disertace

Cílem práce bylo najít ukazatele případného relapsu nádorového onemocnění kolorekta po **nesekčním výkonu, tedy lokální recidivy nebo metastáz.**

a) Mělo k tomu posloužit **stanovení mRNA v tkáni nádoru a v periferní krvi** a byla přítom zkoumána i možnost využití této metody jako screeningové.

b) Dalším cílem bylo srovnání této metody se specificitou a sensitivitou nádorových markerů dosud užívaných při sledování nemocných po resekcčních výkonech.

Ad a) Nepodařilo se získat klinicky využitelné výsledky při detekci mRNA v periferní krvi, tedy metoda pro pooperační sledování nebo pro screening se ukázala nevhodnou.. Naopak exprese mRNA z tkáně nádoru poskytla informace o chování a tedy závažnosti tohoto nádorového onemocnění (prokázána souvislost se stadiem onemocnění). Byla ověřena a potvrzena bezpečnost resekcční linie na střevu při dodržení zavedených onkochirurgických pravidel.

Ad b) nejvyšší specificity i senzitivity bylo dosaženo u markeru TPS a tento marker spolu s dosud stanovovaným CEA se zdá být pro follow up pacientů s karcinomem kolorekta nejvhodnější.

Práce tak přinesla nové, v některých aspektech prioritní výsledky a splnila svůj cíl

5. Závěr

MUDr Karel Rupert v předložené, velmi obsažné a velmi pracné prospektivní studii prokázal schopnost samostatné vědecké práce: vychází v ní ze studia současného objemného písemnictví, na základě hypotéz z něj vyplývajících si stanovuje cíle a také metodiku jak k nim dospět, ovládá metody statistického zpracování a na základě získaných výsledků formuluje kritické závěry.

Předloženou disertační práci považuji za přínosnou pro další výzkumnou a klinickou práci a doporučuji ji k obhajobě podle PARAGR. 47 VŠ zákona 111/98 Sbírky

Prof. MUDr Marie Pešková, DrSc
I. chirurgická klinika 1.LF UK v Praze
U nemocnice 2, 128 08 Praha 1
CHIRURGICKÁ

V Praze dne 27.6.2007.