

Doc. MUDr. Jiří Šiller, PhD., Chirurgická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a.s.,
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice. Tel. +420602434928, email: jiri.siller@nemocnice-
pardubice.cz. Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice.

Vážená paní

Bc. Daniela Vyzrálová
Oddělení vědy a vzdělávání

Lékařská fakulta UK v Plzni
Husova 3
306 05 Plzeň

V Pardubicích dne 5.12.2014

Oponentský posudek disertační práce

Vážená paní Bc. Vyzrálová,

Vaším přípisem ze dne 3.11.2014 jsem byl požádán, na základě doporučení oborové rady Doktorského studijního programu Chirurgie, o vypracování oponentského posudku na disertační práci MUDr. Petra Nováka, lékaře Chirurgické kliniky LFUK v Plzni, s názvem „Tumor infiltrující lymfocyty jako prognostický faktor prognózy kolorektálního karcinomu po radikální chirurgické léčbě.“

Cíl práce:

Cílem práce byla analýza vztahu současných klinických a histopatologických faktorů a TIL (tumor infiltrující buňky), DC (Dendritic cells) a NK (Natural killers) buněk a dále detekce pacientů s vysokým rizikem zhoršeného celkového přežívání a tendencí k časně recidivě malignity a tím i zkrácení bezpříznakového intervalu po radikálních chirurgických výkonech pro kolorektální karcinom.

Aktuálnost zvoleného tématu:

Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku patří mezi nejčastější nádorová onemocnění se závažnými medicínskými a ekonomickými dopady. Jak poukazují nejrůznější studie, kolorektální karcinom se vyskytuje především v průmyslově vyspělých zemích, každý sedmý zhoubný nádor je zděděný. Četnost onemocnění stále roste. Z tohoto pohledu problematika diagnostiky, ale především terapie vyžaduje pozornost a hlavně

multidisciplinární přístup. Chirurgická léčba je stále základní léčebnou modalitou. Odhad prognózy pomocí předem daných faktorů a stanovení individuální léčby by mělo být samozřejmostí.

Metody zpracování a výsledky:

Vlastní práce je zpracována výpočetní technikou a předložena ve vázané formě na 103 stranách společně s přílohami a rozdělena do 21 kapitol. Je doplněna přehlednými 17 obrázky, 16 grafy a 6 tabulkami. Je uvedeno 145 citací, 22 od českých autorů. Polovina prací je z let 2009-2014.

V úvodu práce je upozorněno na závažnost problematiky kolorektálního karcinomu z pohledu statistického, je zde i zmínka o screeningu. Na třech stranách jsou stručně, zcela dostatečně probrány možnosti diagnostiky. V osmé kapitole se autor věnuje léčbě kolorektálního karcinomu se závěrem, že hlavním cílem je provést radikální chirurgický výkon s dostatečnou resekcí střeva a spádové lymfatické tkáně. Operační možnosti a volba operace záleží na lokalizaci a na rozsahu nádorového postižení. Liší se operativa na tlustém střevě a konečniku z důvodů anatomických a funkčních. Rozsah resekce obvykle odpovídá povodí cévního zásobení. Laparoskopické výkony jsou srovnatelné s výkony laparotomickými z onkologického hlediska. Správně je zmíněna neoadjuvantní radio a chemoterapie u karcinomu rekta, která vede ke zmenšení nádoru nebo i v některých případech ke kompletní biologické odpovědi. Problémem kolorektálního karcinomu je jeho tendence metastazovat do jater a plic, časté jsou i lokální recidivy. Téměř 2/3 pacientů je z těchto důvodů zařazeno do IV. stadia. Je doporučována radikální resekce všech chirurgicky řešitelných metastáz, shrnuto v kapitole č. 9. V další kapitole, desáté, autor konstatuje, zcela správně, že prognóza kolorektálního karcinomu je závislá na stádiu, biologické aktivitě, stavu imunitního systému a možnosti radikálního odstranění. U karcinomu rekta je to i provedení totální mezorektální excize. Budoucnost je především v ovlivnění jednotlivých fází vývoje nádoru. To se očekává od výzkumu biologické aktivity tumoru, která je přehledně rozebrána v 11. kapitole. Je prokázána korelace mezi detekcí cirkulujících nádorových buněk, špatnou prognózou onemocnění a zkráceným bezpříznakovým i celkovým přežitím. Jsou rozebrány i mutace, K-ras, BRAF a PI3KCA, jako negativní prediktivní faktor onemocnění. V 12. kapitole se autor zabývá vztahem imunitního systému a kolorektálního karcinomu. Není pochyb, že imunitní systém a maligní nádor se navzájem ovlivňují. Spolupráce přirozené a získané imunity je podmínkou účinné protinádorové imunitní odpovědi. Klíčovou roli v eliminaci maligních buněk mají zabíječské buňky, Natural killers - NK, dendritické buňky, Dendritic cells - DC a cytotoxické T lymfocyty – CTL. Tumor infiltrující lymfocyty (TIL) se dále rozlišují podle typu a lokalizace, tedy v jaké části tkáně se nacházejí, tumor, spádové uzliny. Předmětem zkoumání byly vybrané typy buněk, T lymfocyty CD8+ a CD4+, NK CD57+ a DC S100+. Byla rovněž zkoumána i role makrofágů. Vlastní materiál a metodika jsou rozebrány ve 14. a 15. kapitole. Výsledky jsou interpretovány a shrnuty na 11 stranách při použití běžných statistických metod. Diskuze je vedena na třech stranách. Byl hodnocen soubor 150 pacientů po radikálním chirurgickém výkonu pro kolorektální karcinom v letech 2004-2007 na pracovišti autora. Byly stanoveny monitorovací parametry, které byly statisticky analyzované se vztahem k intervalu bezpříznakového přežití (DFI) a celkovému

přežití (OS). Z histopatologického hodnocení byly posílány k vyšetření vzorky z nádoru a lymfatických uzlin, k imunohistochemickému vyšetření byly použity specifikované primární protilátky a z krevních vzorků byly vyšetřovány vybrané onkomarkery. Statisticky významná pro prognózu celkového přežití ($p < 0,05$) je metastatická infiltrace lymfatických uzlin a N2 stadium lymfatických uzlin zvyšuje riziko kratšího celkového přežití 9,3x. Dále autor konstatuje, že negativními prognostickými faktory celkového přežití jsou rovněž endovaskulární infiltrace a rozsah intratumorální infiltrace CD4+ lymfocyty. Hlavní příčina progresu maligního onemocnění je v přímé souvislosti s postižením lymfatických uzlin nebo neuronálních zakončení. Pozitivními prognostickými faktory pro celkové přežití se jeví výskyt peritumorálních lymfocytů, Crohn-like peritumorálních lymfocytů, folikulární hyperplazie lymfatických uzlin a rozsah intratumorální infiltrace CD8+ lymfocyty. Ve vztahu k disease free intervalu negativními prognostickými faktory jsou též perineurální infiltrace, metastatická infiltrace lymfatických uzlin a stav N2 uzlin. Adaptivní imunitní odpověď v nádorové tkáni a v regionálních lymfatických uzlinách může ovlivnit chování kolorektálního karcinomu. Tumor infiltrující lymfocyty a NK buňky se jeví jako slibné prognostické faktory s výhledem identifikace pacientů s vyšším rizikem k časně recidivě nebo zkrácení doby celkového přežití.

Připomínky:

K formální stránce nemám zásadní připomínky.

Dotaz:

V závěru své práce se zmiňujete, že výzkum bude pokračovat. Co od toho výzkumu očekáváte?

Hodnocení:

Cíl práce byl splněn. Téma je vysoce aktuální a potřebné. Výstupy práce mají své zařazení a využití v klinické praxi. Text je kvalitní a napsán téměř bezchybnou češtinou. Autor prokázal teoretické znalosti podpořené klinickými zkušenostmi.

Doporučení:

V předložené práci MUDr. Petr Novák prokázal tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na disertaci standardně v daném oboru. Disertační práci „Tumor infiltrující lymfocyty jako prognostický faktor prognózy kolorektálního karcinomu po radikální chirurgické léčbě“ doporučuji k obhajobě.


doc. MUDr. Jiří Šiller, PhD.