

Vážený pan  
doc. MUDr. Jaroslav Koutenský, CSc.,  
děkan Lékařské fakulty v Plzni

University Karlovy v Praze

Husova 3  
306 05 Plzeň

V Brně, dne 13. III. 2008

Věc: Oponentský posudek doktorandské disertační práce  
**„Prognostické faktory časně recidivy metastatického procesu kolorektálního karcinomu v játrech po jeho chirurgické léčbě“**  
předložené MUDr. Václavem Liškou, pracovníkem Chirurgické kliniky LF UK v Plzni.

Vážený pane děkane,

na základě přípisu Černá/ 466 ze dne 9. I. 2008 jsem byl ustanoven oponentem shora uvedené disertační doktorandské práce. Za tuto nominaci, které si velice vážím, děkuji a v následujícím textu na základě prostudování dodaného textu podávám požadované hodnocení.

#### *I. Deskriptivní hodnocení disertace.*

Disertační práce MUDr. Václava Lišky je reprodukována pomocí výpočetní techniky v knihařsky vázané formě. Vlastní text obnáší 93 stránek s následným seznamem 127 literárních pramenů, abecedně seřazených. V příloze práce jsou xerokopie 6 prací autora s přímým vztahem ke zkoumanému tématu.

Citovaná literatura pochází, jak tomu v současnosti ani jinak být nemůže, v naprosté většině z písemnictví v angličtině. V 1/8 odkazů / 12,6% / se jedná o zdroje v češtině, absolutně sporadickou je jedna citace z písemnictví německého a jedna ve slovenštině. Převážná část citací jsou naprosto recentní údaje, malá část je z devadesátých let minulého století.

#### *II. Struktura disertace.*

Autor vychází ze smutné skutečnosti, že kolorektální karcinom získává v celosvětovém měřítku jedno z nejpřednějších míst mezi malignitami, při čemž Česká republika vykazuje vůbec největší procentuální nárůst. Nevyhnutelnou konsekvencí je metastatický rozsev, jak synchronní, tak metachronní, postihující úhrnně i více než polovinu postižených kolorektální malignity. V absolutní většině se jedná o metastatické postižení jater. Tato skutečnost autora inspirovala k úvaze, jak by bylo možno předpovědět časnou recidivu onemocnění.

Přehlednosti i vlastnímu smyslu disertace poněkud neprospívá skutečnost, že vlastní cíl je autorem formulován až v polovině práce na straně 51. Až do této části

je autorem uveden důkladný přehled dosavadních znalostí problematiky kolorektálního karcinomu včetně specializovaných onkologických faktů. Autor po taxativním výčtu v současnosti známých extracelulárních faktorů, intracelulárních onkogenů, endoteliálních mitogenů jak angiogenezi podporujících, tak rovněž s antiangiogenními účinky prokazuje úzký vztah mezi angiogenezí a tvorbou metastáz. Značný podíl na textu disertace má stať, všestranně se zabývající nádorovými markery. Další úvahy o diagnostice metastatických procesů u nemocných s kolorektální malignitou jsou ze značné části propedeutického rázu a proto postradatelné. Z praxe vyplývající klinické prognostické faktory jsou vodítkem pro podezření na metastatický proces, se zvláštním důrazem na klinické prognostické faktory jaterní recidivy kolorekt. malignity. Jednotlivé prognostické faktory jsou pak sdružovány ve skorovacích systémech.

### III. Cíl disertace.

MUDr. Václav Liška si v disertaci uložil čtyři dílčí úkoly, všechny vztažené prognostickým faktorům – předoperačním, po exploraci pro malignitu jaterní, dále stanovení sérových hladin proliferčních a klasických markerů u nemocných po radikálním odstranění metastáz jaterních a konečně vyhodnocení proliferčních a klasických markerů po radikální operaci pro CLM se zhodnocením závislosti dynamiky a prognózy časně recidivy onemocnění.

### IV. Metodika disertace.

Autor zpracoval soubor 78 nemocných, operovaných v období 1999 – 2003 na chirurgické klinice v Plzni pro metastatický proces kolorekt. karcinomu v játrech. Spektrum výkonů je značně rozsáhlé, s převahou radikálních výkonů v rozsahu od segmentektomie po rozšířené pravostranné hemihepatektomie (3/4 případů), 1/4 souboru byla ošetřena paliativně. Opakovaně bylo operováno 13 pacientů. Statistické analýze byly podrobeny podskupiny: po provedení explorativní laparotomie pro CLM, radikálně operovaní pro CLM, dále dynamická studie po radikální operaci pro CLM. Multifaktoriální analýza prokázala významnost těchto faktorů: bilateralita CLM, resekcční linie nepostižená CLM, radikální operace versus RFA a jednostranné postižení. Významným zjištěním je skutečnost, že analýza objemu metastáz neprokázala statistický význam pro predikci DFI. Veškeré hodnoty byly podrobeny profesionální statistické analýze, z nichž pravděpodobně nejvýraznějším závěrem je signifikantnost poměru mezi před- a pooperační sérovou hladinou CA 19-9 a CEA, což zkušený kliník již i před výsledkem analýzy tušil.

### V. Diskuse.

I když se nejedná o práci zásadního objevitelského charakteru, cennou je analýza přirozeného chování nádorových markerů bez ovlivnění následnou chirurgickou nebo onkologickou léčbou u skupiny pouze explorativně laparotomovaných. Autor vědecky poctivě připouští srovnatelnost statistické analýzy prognostických faktorů s dostupnými obdobnými studiemi. To nejpodstatnější- **prognóza DFI** je prokazatelně určena statistickou významností jednostranného postižení jater CLM a histologicky čistou /bez tumorosních buněk/ resekcční linií.

**Celkové přežití** je závislé na gradingu kolorektálního karcinomu a věku. Nepřekvapivým je pak zjištění, že větší a objemnější metastáza má horší prognózu, než menší. Klíčovým faktorem zůstává problém nepostižené resekcční linie.

Dynamická studie sérových hodnot klasických nádorových markerů prokázala jejich platnost coby vhodné predikce časné recidivy CLM po radikální operaci.

#### VI. Závěry studie.

V závěrech autor stručně shrnuje již dříve dosažená poznání. Dílčím poznáním je skutečnost, že není prokázán vztah mezi časnou smrtí a nárůstem proliferační aktivity v předoperačním období. Autor přesvědčivě prokázal statistický význam proliferačních a klasických nádorových markerů pro prognózu celkového přežití.

#### VII. Připomínky k práci.

V textu se nachází poměrně dost překlepů, které pravděpodobně unikly při závěrečné redakci práce- namátkou- str. 9- „recivida“, str. 12- „proproliferativní“!, str. 67- „metastitický“, str. 30- „standarně“, str. 41- „resekčí“, str. 45- „Invazi“ atd. Autor nejednotně používá některé tvary- např. diskuze nebo diskuse. Některé formulace, i když jsou módní, je lépe nahrazovat českými výrazy- např. follow up- sledování. V textu u některých formulací není jasno /str. 52/, je-li míněna metastáza jaterní nebo lokální, u jaterní pak zda se jedná již o recidivu metastázy. Z práce rovněž nevyplývá, který úsek kolorektálního tračníku byl postižen. Pokud se jedná o orálnější úsek, než karcinom rekta, pak klasifikace Dukesova má již pouze historický význam pro nepřehlednost jejich modifikací a neodpovídá recentním požadavkům diferencované terapie a detailnímu odhadu prognózy.

V textu práce nacházím podstatnou diskrepanci ve vyčíslení souboru: na str. 52 je uvedeno 52 nemocných, na str. 59 je uvedeno 144 nemocných.

#### VIII. Dotazy.

Na autora vznáším následující dotazy:

1. Byla malignita rekta /karcinom/ tříděna histologicky na adenokarcinom, mucinózní adenokarcinom, karcinom z prstencových buněk a ostatní vzácné typy?
2. Prokazoval někdy autor přítomnost mikrometastáz kolem metastázy hlavní?
3. Kolik pacientů ze souboru operoval sám?

#### Závěr.

Zvolené téma je vzhledem k extrémně vysokému výskytu kolorektálního karcinomu v České republice velmi aktuální a společensky závažné.

Disertace splnila svůj úkol, neboť přinesla formou statistického zpracování objektivní potvrzení pouze klinicky tušených souvislostí a potvrzení významu jednotlivých prognostických faktorů. Metodika zpracování odpovídá moderním požadavkům na vědeckou práci, autor prokázal patřičnou invenci

Vytčené drobné nedostatky nijak hodnotu předložené práce nesnižují.

Celkově hodnotím práci kladně, neboť autor prokázal schopnost analytického i syntetického myšlení a tvůrčí vědecké práce. Splnil dle mého názoru náročná kritéria na doktorandskou disertaci, proto doporučuji na základě předloženého posudku její obhajobu před příslušnou komisí a vědecké radě LF UK v Plzni s odkazem na § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. přiznání MUDr. Václavu Liškovi titul **Ph.D.**

Prof. MUDr. Jan Wechsler, CSc.,  
I. chirurgická klinika LF MU,  
FN u sv. Anny v Brně.

