

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Miroslava Levého s názvem „ Význam stanovení nádorových markerů a markerů angiogeneze pro prognózu kolorektálního karcinomu“

Práce je psána na 95 stránkách textu a doplněna přehledem publikační aktivity autora a literárními citacemi. Autor člení celou práci do několika kapitol, kdy v úvodu se zmiňuje o současném stavu sledované problematiky, popisuje epidemiologii a kancerogenezi kolorektálního karcinomu s jeho predisponujícími rizikovými faktory a dále popisuje současný trend v léčbě kolorektálního karcinomu se zaměřením především na léčbu chirurgickou. Druhá kapitola se zabývá vlastním předmětem práce, tj. nádorovými markery, kdy autor podává obecný přehled nádorových markerů, jejich klinicko-biochemické rozdělení a charakteristiku markerů používaných především v dispenzární péči u nemocných s kolorektálním karcinomem. Mezi tyto markery řadí CEA, CA 19-9, CA 242, další markery jako TPA, TPS, cyfra 21-1, některé adhezivní molekuly, TIMP, leptin, adipoleptin a některé růstové faktory. Zabývá se rolí sledovaných markerů v diagnostice a v pooperační péči o nemocné s kolorektálním karcinomem a především možnostmi stanovení prognózy nemocného na základě těchto markerů.

Vlastní práce autora je rozdělena na cíl, metodiku, výsledky, diskusi a závěr. Cílem práce bylo jednak shrnout současné poznatky o nádorových markerech u nemocných s diagnózou kolorektálního karcinomu a určit jejich vztah pro prognózu onemocnění u pacientů, kteří podstupují radikální chirurgickou operaci pro kolorektální karcinom. Autor k těmto účelům využil vzorky jednak z vlastního pracoviště a jednak získané z chirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Plzni v letech 2001 – 2006, kdy mohl takto stanovit hodnoty celkem u 174 nemocných. Laboratorní analýza byla prováděna na oddělení imunochemické diagnostiky FN v Plzni a výsledky byly pak statisticky stanoveny pomocí software S.A.S.a programu Statistica.

Na základě získaných výsledků autor prokázal signifikantní zvýšení CEA u nemocných s kolorektálním karcinomem, který, jak se ukázalo, je důležitým faktorem pro bezpříznakové přežívání nemocných, ale ne pro celkové přežívání. CA 19-9 je rovněž zvýšen u nemocných s kolorektálním karcinomem, ale ne tak významně jako kolorektální karcinom, avšak u případů, kde je zvýšen, se jeví jako výrazně nepříznivý prognostický faktor jak pro bezpříznakové období, tak pro celkové přežívání nemocných. TPA – jeho hodnoty, které jsou nad diskriminační hodnotou cut-off jsou pravděpodobně významné z hlediska rizika recidivy nádorového onemocnění. Interleukiny 6 a 10 jsou velmi signifikantně zvýšeny u nemocných s kolorektálním karcinomem bez dalšího jejich vlivu na osud nemocného. Adiponektin má signifikantní zvýšení hodnot u nemocných v časném stadiu kolorektálního karcinomu a s nízkým výskytem recidiv. Koreluje rovněž jak s bezpříznakovým přežitím, tak s obecným přežitím. TIMP-1 byl významně zvýšen u nemocných s kolorektálním karcinomem.

Autor se dále zabývá vzájemnými korelacemi mezi jednotlivými nádorovými markery a otázkou senzitivity a specificity jednotlivých nádorových markerů a na základě zvýšených výsledků shrnul svá zjištění v závěrech pro rutinní praxi, kdy uvádí obecně platný závěr, že pro screening se žádný ze sledovaných parametrů nehodí. Rovněž pro včasnou primární diagnostiku neexistuje v současnosti žádný vhodný parametr, avšak některé sledované parametry mají význam pro stanovení prognózy nemocného, a to zvýšená hodnota CA 19-9, která znamená vždy nepříznivou prognózu pro nemocného. VEGF je prognostickým faktorem pro celkové přežití, CEA souvisí především s progresí onemocnění a interleukiny by mohly být vhodnými doplňkovými nádorovými markery sledujícími aktivitu zánětlivého procesu v oblasti nádorů. Adiponektin je vhodným markerem pro odhad, zdali se jedná o pokročilé stadium onemocnění a jaké je riziko recidivy. Pro monitorování efektu terapie kolorektálního karcinomu se jeví vhodná kombinace následujících markerů: TK, CEA a CA 19-9.

Autor prokázal schopnost vědeckovýzkumné práce, a proto doporučuji, aby na základě úspěšné obhajoby dizertační práce mu byl udělen titul Ph.D.

K autoru mám následující připomínky a otázky:

1. Text je psán jasnou formou, nicméně se v řadě případů objevují anglikanismy, které lze vhodně nahradit běžně užívanými českými slovy.
2. Chtěl bych se autora zeptat, zda byly rozdíly ve sledovaných nádorových ukazatelích u nemocných s kolorektálním karcinomem bez metastáz a s metastázami.
3. Jaký byl vliv neoadjuvantní terapie na předoperační hladiny sledovaných nádorových ukazatelů.
4. V souboru se vyskytovaly 4 duplicitní karcinomy, konkrétně karcinom plic, prsu, děložního hrdla a prostaty. Otázka zní zda u těchto nemocných byly sledovány nějaké signifikantní rozdíly ve sledovaných parametrech co do prognózy nemocných z hlediska dlouhodobého přežívání a bezpříznakového intervalu.

V Plzni dne 29.3.2010

Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
přednosta Chirurgické kliniky FN a LF UK v Plzni