

OPONENTSKÝ POSUDEK

MOLEKULÁRNĚ BIOLOGICKÉ MECHANISMY PROGRESE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU VE VZTAHU K INDIVIDUALIZOVANÉ ONKOCHIRURGICKÉ LÉČBĚ

Autor disertační práce: **MUDr. Ondřej Vyčítal**
Školitel: **Doc. MUDr. Václav Liška, Ph.D.**
Oponent: **Doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.**

Základní charakteristika disertační práce

Disertační práce MUDr. Ondřeje Vyčítala se zabývá molekulárně biologickými charakteristikami kolorektálního karcinomu (CRCa). Práce podrobně studuje vztah jednotlivých biologických a molekulárních markerů k místnímu šíření nádoru, vzdálenému metastazování i vzniku recidiv. Diskutován je také související vliv systémové onkologické léčby i radioterapie. Práce je sepsána celkem na 261 stranách textu téměř bezchybnou češtinou. V úvodní části je na 78 stranách textu podrobně popsána epidemiologie CRCa, mechanismy kancerogeneze, histologické charakteristiky před-nádorových lézí i karcinomu, diagnostika a staging onemocnění. Autor dále rozebírá současné diskutované otázky, týkající se radikální chirurgické léčby, a to jak primárního nádoru, tak chirurgie metastáz CRCa, zejména jaterních. Velmi detailně autor zpracovává klíčovou část textu o imunobiologii CRCa. Diskutuje podíl jednotlivých složek imunity buněčné i humorální na obraně organismu proti nádorovému bujení. V rámci vlastní experimentální práce kladně hodnotím velikost souboru: 152 nemocných s kolorektálním karcinomem v klinickém stádiu II a III dle UICC. Diskuze je relevantní k tématu, přehledně a kriticky hodnotí výsledky vlastní práce ve srovnání s aktuální literaturou. Závěry práce jsou formulovány jasně, vyplývají z výsledků předložené práce a jsou ve shodě s citovanými odkazy. Odborných literárních odkazů

domácích i zahraničních je v práci uvedeno celkem 292 na 28 stranách textu a podrobně dokreslují celou šíři zvolené problematiky. Text vhodně doplňují na závěr přiložené relevantní publikace, na kterých se autor disertační práce podílel. Disertační práce je napsána přehledně a velmi podrobně zpracovává zvolené téma. Text je čtivý, po gramatické stránce téměř bezchybný a je napsán dobrou češtinou.

Cíle disertační práce a jejich naplnění

Cíle disertační práce jsou uvedeny na str. 97, jsou přehledné a jasně formulované. Podstatou práce je podrobné studium čtyř vybraných histopatologických faktorů a biomarkrů. Konkrétně tumor infiltrující lymfocyty, NK buňky, granzym B a serpin B9. Podstatou provedené studie je sledování závislosti těchto zvolených markrů na místním i vzdáleném šíření nádoru i na vzniku recidiv. Výsledky studie jsou velmi detailně popsány na stranách 83-103 a jsou bohatě a přehledně dokumentovány grafy a tabulkami. Předložené výsledky (str. 109) jsou relevantní k tématu a jsou správně statisticky zhodnocené. Cíle disertační práce považuji za naplněné.

Použité metody

Zpracování a statistické hodnocení výsledků je velmi podrobné, pro počítačové zpracování dat byl použit software STATISTICA ve verzi 12 Cz. Sledované parametry mezi oběma skupinami UICC II a III byly analyzovány pomocí Mann-Whitneyho testu. Výchozí data i výsledky byly dále testovány pomocí Gehan-Wilcoxonova testu, délky přežívání nemocných v jednotlivých podskupinách byly vyjádřeny pomocí metody Kaplan-Meierové. Pro testování síly jednotlivých faktorů byl použit vícerozměrný Coxův regresní model proporcionálních rizik. Statistické metody byly zvoleny správně a vedly k získání relevantních výsledků.

Aktuálnost zvoleného tématu

Téma disertační práce je vhodně zvolené a vysoce aktuální, a to zejména vzhledem k vysoké incidenci nemocných s kolorektálním karcinomem v České republice. Vysoce vyzdvihuji

experimentální charakter práce, preciznost zpracování výsledků a jejich racionální a střízlivé hodnocení. Oceňuji též rozsah práce a pečlivost zpracování.

Formální náležitosti

Práce je napsána velmi podrobně, přesto však věcně, je dobře dokumentovaná a neobsahuje balastní informace. Po gramatické stránce je téměř bezchybná. Překlepy se v textu vyskytují jen ojediněle. Pro příklad uvádím chybu na straně 3: 5.2 Nespecifická munita – *správně* Nespecifická imunita. Celkovou kvalitu textu však tyto ojedinělé gramatické chyby a překlepy nesnižují. Práce je napsána čtivě a dobrou češtinou.

Připomínky

K textu disertační práce nemám zásadní připomínky. Téma kolorektálního karcinomu je v ČR pro vysokou incidenci stále vysoce aktuální a je dobře zvolené. Cíle stanovené autorem považuji za naplněné. Statistické hodnocení výsledků je provedené správně, autor prokázal odpovídající znalost statistických metod.

Otázky na autora

1. Jaký je Váš osobní názor na význam vysoké ligatury arteria mesenterica inferior při odstupu z aorty ve vztahu k dlouhodobým onkologickým výsledkům a výskytu pooperačních komplikací?
2. Jaký je Váš názor na ortográdní přípravu střeva před plánovanou operací pro nádor tlustého střeva a dále pro nádor konečníku?
3. Které biologické a molekulární markry se mohou u kolorektálního karcinomu podle Vašeho odhadu v nejbližších letech změnit z čistě experimentálně studovaných na standardně užívané v každodenní klinické praxi?

Shrnutí oponentského posudku

Téma disertační práce je aktuální a bylo dobře zvoleno. Disertační práce splňuje po obsahové i formální stránce veškeré požadavky kladené na ni zákonem. Je sepsána věcně, srozumitelně a je dobře dokumentována. Výsledky jsou vhodně doplněny velkým množstvím obrázků a grafů, které přehledně dokládají přínos vlastních výsledků autora k řešené problematice. Velikost experimentálního souboru je dostatečná a umožnila adekvátní statistické hodnocení výsledků. Závěry jsou formulovány výstižně a seriózně. Autor sám prokázal odpovídající znalost vědecké práce. Obsahem, zvolenými metodami, velikostí souboru i závěry s přímým dopadem na klinickou praxi práce splňuje jak své vlastní cíle, tak i obecné požadavky, kladené na disertační práce v oboru experimentální chirurgie.

Závěr a doporučení

Po prostudování předloženého textu doporučuji disertační práci přijmout k obhajobě. Autor prokázal vynikající znalosti z oboru, tvůrčí invenci i schopnost vědecké práce. Disertační práce splňuje po stránce obsahové i formální všechny požadované náležitosti a k obhajobě ji doporučuji. Dále doporučuji – v případě úspěšné obhajoby disertační práce - udělit MUDr. Ondřeji Vyčítalovi podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. titul Ph.D.

V Praze dne 10. dubna 2017

Doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.
Chirurgická klinika 1. LF UK a TN v Praze
Vídeňská 800, 140 59, Praha 4 – Krč
Tel.: (+420) 261 082 632
e-mail: jaromir.simsa@ftn.cz

Na vědomí: Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc., předseda oborové rady Doktorského studijního programu chirurgie
děkanát LF UK v Plzni – Oddělení vědy a vzdělávání, Ing. Daniela Vyzrálová
Doc. MUDr. Václav Liška, Ph.D. - školitel
MUDr. Ondřej Vyčítal