

**Oponentský posudek disertační práce „Regenerace jaterního parenchymu pomocí aplikace hematopoetických progenitorových buněk po embolizaci portálního řečiště u nemocných s primárně inoperabilními metastázami kolorektálního karcinomu do jater“ na získání akademického titulu philosophiae doktor ve studijním programu Chirurgie**

MUDr. Jakub Fichtl, lékař Chirurgické kliniky Lékařské fakulty UK v Plzni předkládá k obhajobě disertační práci „Regenerace jaterního parenchymu pomocí aplikace hematopoetických progenitorových buněk po embolizaci portálního řečiště u nemocných s primárně inoperabilními metastázami kolorektálního karcinomu do jater“, kterou vypracoval v samostatné vědecké přípravě.

Za období od června 2010 do prosince 2014 retrospektivně zhodnotil soubor 18 pacientů s primárně inoperabilními metastázami kolorektálního karcinomu do jater, u kterých byla provedena embolizace portální žíly pomocí hematopoetické progenitorové buňky.

Práce je sepsána na 94 stránkách, je doplněna 39 obrázky, včetně grafů a 13 tabulkami. Autor použil odkazy 52 literatury, 4 vlastní publikace, z toho 1 v časopise s IF. Jako spoluautor je uváděn u 29 publikací, z toho 12 zahraničních.

Předložená práce má 3 hlavní kapitoly:

I. obecná kapitola je rozdělena na 12 podkapitol.

V 8. podkapitole „Cíl disertační práce“ je aplikace kmenových buněk po embolizaci portální žíly se snahou dosáhnout zvýšení operability u vybrané skupiny nemocných s co nejnižší mortalitou. Druhým cílem bylo objektivizovat vliv embolizace portální žíly a aplikace hematopoetické progenitorové buňky na nemocné a nádorové onemocnění, zda jsou tyto metody pro nemocného bezpečné a nepředstavují riziko časně nebo pozdní progresy nádoru a zda aplikace kmenových buněk nebude pro nemocné znamenat zvýšené riziko progresy velikosti metastáz nebo objevení nových ložisek během doby potřebné k hypertrofii oproti samotné embolizaci portální žíly, ale i možnost pozdní generalizace.

V 10. subkapitole stručně, jasně a aktuálně popisuje anatomii jater, včetně možnosti metastazování nádorů do jater. V 11. subkapitole popisuje možnosti regenerace jater. Ve 12. subkapitole se zmiňuje o kmenových buňkách a aktuálně upozorňuje, že aplikace embryonálních kmenových buněk do cizího organismu může vyvolat vznik nádorového bujení, a proto byla jejich aplikace ve výzkumných projektech prozatím pozastavena. Pro potřeby vlastní práce využívá autor hematopoetické progenitorové mezenchymální buňky. Jedná se o adultní kmenové buňky, které získává přímým odběrem z kostní dřeně (lopaty kosti kyčelní) nebo po stimulaci granulocyty stimulujícím faktorem aferézou z periferní krve.

II. kapitola je věnovaná metastázám kolorektálního karcinomu, má 8 podkapitol.

První subkapitola je věnována současným možnostem zobrazení metastáz kolorektálního karcinomu. Kromě běžné a snadno dostupné monografie doporučuje autor počítačovou tomografii včetně použití volumetrie, magnetickou rezonanci a PET – CT. V další kapitole podrobně uvádí současné možnosti chirurgické léčby kolorektálního karcinomu. Další kapitola je věnovaná operačním přístupům a technice resekci jater. V subkapitole „komplikace resekční léčby“ uvádí autor kriticky, že nejsou zanedbatelné. Kromě perioperačních (krvácení) upozorňuje i na pooperační (pleurální výpotek, únik žluči z rané plochy, vznik bilomu a infekce). V kapitole „oblační (destrukční) metody léčby“ informuje o metodách používaných k odstranění metastáz kolorektálního karcinomu. Kromě alkoholizace ložiska, dnes již prakticky nepoužívanou, uvádí radiofrekvenční ablací, kryoablací, mikrovlnou a laserovou ablací, metodu ireverzibilní elektroporace (NanoKnife) a zcela novou metodu ablace – Emprint.

Další kapitolu věnuje autor možnostem zvýšení resekability metastáz kolorektálního karcinomu. Kromě embolizace portální žíly se zmiňuje o ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy), uvedenou v roce 2011 do klinické praxe, která je však zatížena vysokou mortalitou.

Další kapitola je věnovaná onkologické léčbě nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu. Kromě standardní chemoterapie se zmiňuje autor o lokoregionální chemoterapii, transarteriální chemoembolizaci, tranarteriální radioembolizaci a biologické terapii. V další kapitole informuje o sledování pacientů na vlastním pracovišti s plánem dispenzarizačních kontrol. V poslední kapitole informuje o etické otázce použití kmenových buněk ve své studii.

III. kapitola je věnována vlastnímu klinickému výzkumu.

Autor retrospektivně zhodnotil skupinu 18 primárně inoperabilních nemocných, u kterých použil novou kombinaci metod embolizace portální žíly a aplikaci hemopoetických progenitorových buněk. Tuto skupinu pacientů porovnal se skupinou nemocných, u kterých byla ve stejném časovém intervalu použita k hypertrofii jaterního parenchymu pouze embolizace portální žíly.

Embolizace portální žíly byla provedena intervenčními radiology transparietální cestou směsí Histoacrylu a Lipiodolu. Kmenové buňky byly odebírány buď aferézou z periferní krve, nebo přímým odběrem z lopaty kosti kyčelní, která je nyní na autorově pracovišti metodou první volby. Tuto metodu použili u 8 pacientů. Katétr se zavádí do větve ileokolické žíly a dále do neembolizované větve portální žíly (nejčastěji levé). Produkt se zavádí selektivně na začátek portálního oběhu pro zdravý jaterní lalok.

Pacient je sledován v týdenních intervalech po aplikaci hematopoetických progenitorových buněk (HPC) pomocí low-dose CT volumetrií jater a při nárůstu jater o více než 30 % objemu zdravých jater je pacient indikován k radikální resekci postižené části jater. Nejčastěji byla provedena pravostranná hepatektomie.

U druhé skupiny 18 pacientů byla provedena pouze embolizace portální žíly (PVE).

Autor kriticky uvádí, že soubor je relativně malý, ale pro takto specializovanou metodu nelze předpokládat statisticky významný soubor. Všech 36 pacientů bylo léčeno v období let 2010 – 2014. Průměrný věk pacientů u první skupiny byl 64 let, u druhé skupiny 62,3 let. Jednalo se o 26 mužů a 10 žen. Všichni pacienti byli po resekci primárního nádoru na tračniku a primární resekce jater nebyla možná pro nedostatečný předpokládaný objem jaterního parenchymu po resekci metastáz. Nutné bylo vyloučit mimojaterní generalizaci.

**Výsledky** – Úspěšná embolizace proběhla u všech 36 pacientů z obou skupin. K operaci byli u první skupiny s PVE a aplikací HPC indikováni všichni pacienti. U druhé skupiny pouze s PVE bylo indikováno k operaci 15 pacientů. U dvou pacientů nedošlo k žádnému nárůstu objemu jaterního parenchymu a u třetího došlo k výrazné progresi nádorového postižení jater.

Zásadní informací je možnost provedení radikálního výkonu na játrech. U I. skupiny, kde byla provedena pouze PVE, provedli 16 operací. Sedm však představovala pouze explorativní laparotomii pro nález progresse jaterního postižení. Radikální resekce byla provedena u 9 pacientů (50 %). Ve II. skupině PVE + aplikace HPC bylo k operaci indikováno všech 18 pacientů. U čtyř pacientů nebylo možné provést radikální výkon

(u třech pro progresi nádoru a u jednoho pro těžké nitrobřišní srůsty).

U 14 nemocných (77 %) byly metastázy radikálně odstraněny.

Recidiva onemocnění se v I. skupině, bez aplikace kmenových buněk, vyskytla u všech 18 pacientů v průměru do 1,5 roku. Zemřelo 5 nemocných (27 %) do 2,2 let na generalizaci onemocnění. Ve II. skupině s aplikací HPC zemřelo 5 nemocných (27 %) v průměru do 1,6 let od operace. U třech nemocných byla recidiva řešena radiofrekvenční ablací pod CT kontrolou. Zásadním výsledkem je, že 9 nemocných (70 %) zatím žije bez známek recidivy, 4 s recidivou onemocnění.

Autor kriticky přiznává, že počet pacientů je malý pro zásadní závěry a studie nemůže být randomizovaná. Domnívám se, že klinická práce je velmi dobrá, výsledky u skupiny s aplikací hematopoetických buněk velmi příznivé. Jedná se o velmi nadějnou metodu a bude záslužné v této práci pokračovat.

Autor splnil zadané cíle disertační práce, které si úvodem stanovil. Zvolené téma je aktuální, metody zpracování vynikající. Zásadní připomínky nemám.

Předložená disertační práce MUDr. Jakuba Fichtla „Regenerace jaterního parenchymu pomocí aplikace hematopoetických progenitorových buněk po embolizaci portálního řečiště u nemocných s primárně inoperabilními metastázami kolorektálního karcinomu do jater“ splňuje kritéria pro obhajobu disertačních prací ve vědním oboru Chirurgie a doporučuji jednoznačně postoupit k obhajobě.

V Praze dne 27.10.2016

Prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc., FEBPS  
přednosta Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol

<b>FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE</b> 150 06 Praha 5 - Motol, V Úvalu 84 Klinika dětské chirurgie - sekretariát Přednosta: Prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc. tel.: 2 2443 2400 fax: 2 2443 2420 IČO: 00064203 DIČ: CZ00064203	074 / 13
--	----------