

MUDr. Martin Šácha

K-ras mutace u kolorektálního karcinomu-PCR detekce v tumorózní tkáni a záchyt cirkulujících tumorózních buněk.

Předložená kandidátská dizertační práce MUDr. Martina Šáchy má celkem 78 stran, obsahuje 71 literárních odkazů, z nichž je 44 z posledních 5 ti let, 7 obrázků, 12 tabulek a 4 grafy. Práce je rozdělena na 22 stran úvodu do problematiky, 4 strany metodiky, 23 stran výsledků, 4 stran diskuze a 3 strany závěrů práce a dvě strany výstupů pro praxi. Dále autor uvádí 9 publikovaných prací související s tématem dizertační práce, v nichž je ve 2 uveden jako první autor. Práce byla zajištěna grantem IGA NR 7884-3 v letech 2004-2006.

Dizertační práce byla vypracována na Chirurgické klinice KN Pardubice a PCR analýza proběhla v Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové.

Autor zvolil velmi aktuální téma, problematiku včasné detekce kolorektálního karcinomu a včasné detekce generalizace nádorového onemocnění. Jak sám správně uvádí, pouze včasná diagnostika zhoubného onemocnění, či jeho recidivy dává nejlepší předpoklady úspěšné léčby.

Práce je rozdělena na dvě části- laboratorní a klinickou. Autor sledoval 78 nemocných v období od ledna 2004 do prosince 2006.

Autor si stanovil následující cíle:

1. Zjistit nebo vyloučit přítomnost K-ras mutace v tumorózní tkáni.
2. Zjistit přítomnost tumorózních buněk s K-ras mutací u pacientů s KKRK v periferní krvi před plánovanou operací.
3. Zjistit přítomnost tumorózních buněk s K-ras mutací v periferní krvi v tříměsíčním odstupu od operace.
4. Zjistit přítomnost tumorózních buněk s K-ras mutací během operace ve venózní krvi odtékající z oblasti tumoru.

5. Sledovat průběh onemocnění po dobu trvání projektu v letech 2004-2006 a aktivně vyhledávat projevy generalizace onemocnění- metastázy, lokoregionální recidiva.
6. Definovat genetické prognostické faktory vývoje onemocnění jako je například K-ras mutace, vytipovat rizikové skupiny nemocných pro modifikaci léčby.

Vlastní hypotézu si stanovil autor následovně:

„Přítomnost K-ras mutace v tumorózní tkáni vede k horší prognóze onemocnění s rozvojem hlavně jaterních metastáz či dochází k časně malignizaci adenomových polypů“.

Dizertant si stanovil přiměřené a reálné cíle práce. K jejich hodnocení si zvolil vhodné metody statistické analýzy. Zpracování výsledků i jejich prezentace je přehledná a správná. Autor práce dokázal objektivně zhodnotit výsledky své práce. Správně zhodnotil na základě vlastních výsledků, že není přínosem předoperační detekce tumorózních buněk s přítomnou K-ras mutací z periferní krve, ani vyšetření peroperační z žilní krve povodí tumoru. Naopak jednoznačným přínosem pro nemocného je vyšetření K-ras mutace v tumoru, kdy její přítomnost značí vyšší riziko recidiv i výskyt jaterních metastáz.

Přínosem práce je i závěrečná kapitola, kde autor své výsledky shrnuje do klinicky využitelného praxe. Autor doporučuje využít detekci K-ras mutace ve třech situacích:

1. při hodnocení biopsií polypů tlustého stěva,
2. vyšetření přítomnosti K-ras mutace v tumoru a v komplexu s dalšími detekovanými mutacemi a při pozitivitě mutace zařazovat adjuvantní léčbu i u nižších stádií kolorektálního karcinomu,
3. vyšetření mutace u metastazujícího kolorektálního karcinomu ve vztahu k indikaci léčby cetuximabem.

Připomínky oponenta:

Nemám zásadní připomínky k předložené dizertační práci MUDr. Martina Šáchy. Drobné a v zásadě nepodstatné nepřesnosti a překlepy v textu celkové hodnocení nemohou ovlivnit.

Dotazy oponenta:

- 1 Jak si autor představuje individuální plán „follow up“ v současné době a jaké, nejen molekulárně-biologické ukazatele by využil?
- 2 Jak si autor představuje optimální mezioborovou spolupráci při diagnostice, léčbě a následném sledování nemocných s kolorektálním karcinomem?

Domnívám se, že předložená práce zpracovává aktuální téma, je podložena vlastní klinickou i výzkumnou prací. Autor prokázal, že zvládá metody vědecké práce.

V předložené disertační práci autor splnil cíle dizertace ve všech stanovených bodech.

Výsledky vlastního zkoumání správně zhodnotil a výsledky shrnul v doporučení pro klinickou praxi.

Kandidátská dizertační práce MUDr.Martina Šáchy „K-ras mutace u kolorektálního karcinomu-PCR detekce v tumorózní tkáni a záchyt cirkulujících tumorózních buněk“ splňuje požadavky a podmínky stanovené zákonem.

Proto doporučuji Oborové radě LF v Hradci Králové přiznat MUDr.Martinovi Šáchovi titul Ph.D.

V Praze 26.5.2009

Prof.MUDr.Robert Gürlich, CSc.
Chirurgická klinika 3.LF UK a FNKV Praha