

Posudek dizertační práce

MUDr. Petra Kociána na téma

Úloha imunitního systému u kolorektálního a ovariálního karcinomu

Dizertační práce *MUDr. Petra Kociána* na ambiciózní téma *Úloha imunitního systému u kolorektálního a ovariálního karcinomu* je předložena k posouzení na pouhých 32 stranách originálního textu, je doplněna kopiemi čtyř již publikovaných prací, 7 stranami citované literatury a výčtem všech vlastních publikací autora na dvou stranách o 8 položkách. Práce, která má tak celkem 74 stran, je vlastně komentářem ke 4 publikovaným odborným článkům, v nichž je kandidát dvakrát prvním autorem, dvakrát spoluautorem. Jedna z prvoautorských prací byla publikována v zahraničním časopise *Human Immunology* s IF 2,8, druhá prvoautorská práce byla uveřejněna v tuzemském časopise *Rozhledy v chirurgii* v roce 2012. Obě se týkají imunologie u kolorektálního karcinomu. V další práci na téma imunologie ovariálního karcinomu, publikované v *International Journal of Cancer* s IF 5,4 je kandidát jedním ze spoluautorů desetičlenného autorského týmu. V disertační práci je uvedena dedikace podpoře projektu 93909 *Interakce buněk imunitního systému s kolorektálním karcinomem* Grantovou agenturou Univerzity Karlovy.

Obsah práce je strukturován do dvacetistránkového úvodu, který se velmi stručně věnuje obecné charakteristice role imunitního systému v obraně proti nádorům, základním parametrům nádorových i imunokompetentních buněk a významu imunitní reakce pro prognózu onemocnění kolorektálním a ovariálním karcinomem. Formulovány jsou také hypotézy a cíle práce. Jako popis materiálu a metodiky práce je uveden jen odkaz ke kopiím publikovaných článků, kde jsou ve dvou zahraničních publikacích podrobně uvedeny včetně statistického zpracování, v české publikaci pak pouze stručnější formou. Recenze publikovaných impaktovaných prací jsou nepochybně objektivním doporučením relevance metodik pro dílčí závěry u dvou histogeneticky odlišných skupin nádorů.

Pokud jde o závěry obou relativně klinicky i metodicky navzájem nesouvisejících studií na souboru pacientů s kolorektálním karcinomem a pacientek s ovariálním karcinomem, spojuje je pouze imunologický aspekt bádání, nikoli komparace nálezů či hledání obecnějších principů interakcí mezi imunitním systémem a zhoubným nádorem. Pokus o obecnější postižení těchto nepochybně velmi složitých vztahů je předmětem čtvrté publikované teoretické práce pro edukační časopis *Postgraduální medicína*.

Jde tedy o jistou konstrukci širší teorie a dvou vzájemně klinicky i metodicky oddělených dílčích studií u dvou různých typů nádorů, které spojuje především výzkumný a laboratorní potenciál Ústavu imunologie 2. LF UK. Kandidát uvádí svou afiliaci jak k Chirurgické klinice 2.LF UK, tak k v zahraničních pracích i k Ústavu imunologie 2.LF UK, kde nepochybně nalézal pro svůj obor experimentální chirurgie potřebné laboratorní zázemí. Pro doktorandské studium je tak snad naplňována edukace i dlouhodobější výzkumná orientace kandidáta, pro pozdější a vyšší stupně vědecké erudice by však mohl být tento přístup hodnocen jako málo konzistentní, omezeně vědecky cílevědomý a poněkud účelový.

Protože komentované práce již prošly recenzním řízením v odborných radách časopisů, kde byly publikovány, zaměřím se v posudku spíše jen na samotný třicetistránkový komentář autora. Faktické chyby či nesprávná tvrzení jsem v odborném komentáři nenalezl. Jistá zjednodušení jsou při stručném rozsahu práce na takto široké téma pochopitelná. Stejně tak nelze jakkoli zpochybnit metodickou či technologickou úroveň pracovišť, na nichž studie probíhaly, ať již v části klinické či experimentální.

Je škoda, že pro komplexnější a kritický pohled nezmnínil autor ve svém komentáři ani v edukačním článku pro PM také aspoň teoreticky obecné důvody limitace klinické účinnosti protinádorové imunitní reakce. Těmi jsou zejména primární tolerance maligních buněk vlastním imunitním systémem, obligátní heterogenita nádorových antigenů a cílových epitopů, a to zejména u dvou zkoumaných typů karcinomů, a

rovněž relativní kvantitativní deficit specifických imunitních efektorů přímo v nádorové tkáni. I tento pohled má totiž důsledky pro kritičnost klinických doporučení, založených na dílčích laboratorních nálezech.

Riziko rekurence kolorektálního karcinomu je kromě spousty známých i dosud neznámých biologických a prognózu ovlivňujících znaků ovlivněno zejména stadiem onemocnění, invazní a proliferační aktivitou, ovšem i rizikem metastazování prokázaným v angioinvasi či mikrometastázách, důsledností při stanovení resekcčních okrajů, zejména radiálních v cirkumferenci lokálně pokročilejších tumorů. Odlišně se chovají karcinomy velmi nediferencované, anaplastické. V zahraniční práci je soubor 44 nádorů uveden jako kolorektální, v českém časopise je soubor 44 nádorů podrobněji popsán jako karcinomy kolon, tedy pouze tlustého střeva. Předpokládám, že jde o soubory shodné a týkají se pouze nádorů kolon, tedy C18, soubor patrně nezahrnuje karcinomy rektosigmatu (C19) a rekta (C20), kde je riziko rekurencí odlišné. Při množství faktorů, které mohou rekurence karcinomů kolon i rekta ovlivnit je obtížné bez velké a podrobné multifaktoriální analýzy deklarovat vztah dílčího laboratorního nálezu a klinického vývoje onemocnění, ať již jde o rekurenci lokální nebo metachronní klinickou diseminaci. Patrně toho není možno dosáhnout ve velmi omezeném souboru 44 případů, navíc stratifikovaném od pT2 po pT4, pN0 až pN2, M0 až M1, nemluvě o stupni diferenciaci hodnocených nádorů G1 – G3. Je známo, že počet probandů v souboru musí být pro relevantní rozbor minimálně třikrát, fakticky však aspoň pětkrát vyšší než počet parametrů, které jsou sledovány a analyzovány. V této studii je počet hodnocených případů při heterogenitě souborů na dolní hranici možnosti jakkoli interpretovat nálezy ve vztahu k prognóze onemocnění, tím méně pak provést jakákoli klinická doporučení.

Pokud jde o studii ovariálního karcinomu, shodou okolností také na 44 nemocných, jde o zcela odlišnou klinickou situaci cytoredukčních operací, tedy případů určených především k léčbě chemoterapií, jejíž účinnost a různý nástup sekundární rezistence pak ovlivní prognózu především. Intenzivní chemoterapií je nepochybně ovlivněna také primární imunitní odpověď organismu více než její dílčí parametry. Ostatně studie v tomto případě spíše vysvětluje obligátní imunsupresi u pokročilého karcinomu ovaria.

Propojení konceptů efektivního imunomonitoringu nádorového onemocnění pro predikci vývoje onemocnění v obou studiích není z práce jasné, spíše jde o studie nezávislé spojené jen aktuální aktivitou kandidáta.

Při akceptaci stručnosti a formy práce, jejich kontrastu se složitostí a šíří zvoleného tématu, zjevné nemožnosti takto vyřešit položené otázky na čtyřdesátkových heterogenních souborech, ale také při zvážení schopností kandidáta dílčí poznatky publikovat v týmové spolupráci lze po uvedených poznámkách položit pro vlastní obhajobu práce před komisí ještě několik otázek :

- 1) *Jaký byl podíl vlastní práce kandidáta ve studiích ? Byl jen organizační a ediční, účastnil se také laboratorních analýz nebo naopak spíše jen operační léčby, odběrů vzorků a klinických hodnocení ?*
- 2) *Co vedlo kandidáta a školitele k úmyslu sdružit dvě nezávislé studie do jedné disertační práce, zejména jsou-li klinicky oborově odděleny a spojeny pouze zaměřením některých laboratorních analýz ?*
- 3) *Předpokládá kandidát, že některé z výsledků by mohly ovlivnit klinickou praxi či modifikovat postup léčby a dispenzarizace, a to už nyní nebo až po rozšíření souborů a další verifikaci nálezů ?*
- 4) *Hodlá kandidát v imunomonitoringu nemocných se zhoubnými nádory dále pokračovat, na kterém z pracovišť a s jakým specifickým zaměřením ?*
- 5) *Inspiruje se kandidát pro svou další vizi výzkumu v této oblasti na zavedených tuzemských nebo zahraničních pracovištích, a konkrétně na kterých ?*

Po uspokojivém zodpovězení těchto otázek (zejména pak sub 1-3) při obhajobě práce před komisí, které dokreslí úroveň předpokladů autora k samostatné tvořivé vědecké práci, budu moci doporučit udělení titulu PhD.

V Brně 2.6.2013

Prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

*Klinika komplexní onkologické péče LF MU
v Masarykově onkologickém ústavu v Brně*

