

Oponentský posudek na doktorskou dizertační práci

MUDr. Jan Brůha

Název předložené dizertační práce:

Význam tumor infiltrujících lymfocytů jako prognostických faktorů u pacientů po embolizaci portální žíly (PVE) a po PVE s aplikací autologních kmenových buněk.

Předložená doktorská dizertační práce MUDr. Jana Brůhy má celkem 493 stran, z toho 174 stran vlastní práce a 319 stran kopií publikací se vztahem k tématu dizertační práce. Vlastní práce obsahuje 281 literárních odkazů, 102 obrázků (tabulky a grafy). Práce je rozdělena na 89 stran úvodu do problematiky, 85 stran vlastní experimentální práce, z toho 12 stran metodiky, 27 stran klinických výsledků, 14 stran diskuze k závěrům práce, a 2 strany závěrů práce. Autor uvádí seznam 10 publikovaných prací související s tématem dizertační práce

Dizertační práce byla vypracována na Chirurgické klinice LF UK v Plzni.

Autor si zvolil aktuální téma, které v experimentální rovině rozšiřuje dlouholetý vědecký zájem Chirurgické kliniky LF UK v Plzni.

U pacientů s kolorektálním karcinomem se vytvoří jaterní metastázy až u 50% pacientů, primárně resekabilních je však jen 20-25% a hlavní příčinou primární neresekability je nedostatečný FLRV. Přitom právě chirurgická radikální resekce jaterních metastáz je potenciálně kurativní metodou. U pacientů s primárním neresekabilním jaterním onemocněním je snaha různými postupy docílit radikální resekability. Jednou z možností jsou etapové výkony a využití augmentačních technik. Těmito technikami můžeme zvýšit celkovou resekabilitu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu a přispět ke zvýšení šance na vyléčení.

Autor správně uvádí, že v současné době používaná popisná TNM klasifikace je pro potřeby moderní léčby nedostatečná, například v predikci odpovědi na léčbu a stanovení prognózy pacienta. Rozvíjející se novou metodou je kvantifikace a detekce imunokompetentních buněk a jejich hustota a lokalizace v tumoru. Tento popis imunitní reakce organismu proti nádoru je využít ve stanovení tzv. imunoskóre.

Autor si stanovil následující cíle dizertační práce:

1. Ověřit efekt aplikace SCs po PVE ve vztahu k nárůstu FLRV, nárůstu objemu CLM v období mezi PVE a resekčním výkonem, dosažení resekability CLM a u resekovaných pacientů vztah k DFI a OS.
2. Stanovení tumor infiltrujících lymfocytů u pacientů po resekci jater pro CLM, u pacientů po PVE a pacientů po PVE s aplikací SCs ve vztahu k prognóze onemocnění, DFI, OS a výši rizika recidivy onemocnění.
3. Stanovení transportérů ABCC10 a ABCC11 u pacientů po resekci jater pro CLM ve skupinách primárně operabilních pacientů, pacientů po PVE a PVE s aplikací SCs a jejich vztah k DFI a OS.

Vlastní studie využila retrospektivní materiál kliniky. Metodiky sledování byly upravovány dle studování jednotlivých cílů dizertace. Do zkoumání byli zařazeni pacienti operovaní na klinice v období 2004-2015.

Ad 1/ pacienti s primárně inoperabilním CLM po PVE (2004-2015), nebo PVE s aplikací SCs (2010-2015). Do zkoumání bylo zařazeno celkem 63 pacientů, z toho pacientů s FLRV menší než 30% (PVE 25, PVE + SCs 8 pacientů).

Ad 2/ byly zkoumány pacienti po rozsáhlé (více než 3 segmenty) jaterní resekci pro CLM. Samostatně byly hodnoceny tři skupiny: a/ primárně resekabilní (62 pacientů), b/ resekabilní po předchozí PVE (26 pacientů), c/ resekabilní po předchozí PVE SCs (13 pacientů).

Ad 3/ pro stanovení ABCC10 a ABCC11 byla použit stejný výběr jako ve 2 části.

Pro statistické analýzy autor použil program Statistica (StatSoft, Inc.2013) s výběrem optimální analýzy pro konkrétní řešenou problematiku.

Výsledky i diskuzi autor rozdělil do jednotlivých podkapitol všech tří základních cílů práce.

Vlastní zhodnocení předložené práce

Předložená dizertační práce je vysoce aktuální, obsahově propojuje vědeckou a experimentální část s klinickou praxí. Ve své práci navazuje a prohlubuje oblast vědeckého zájmu kliniky.

Dizertant si stanovil smělé, ale přesto reálné cíle práce. K jejich hodnocení si zvolil vhodné metody statistické analýzy.

U všech cílů vlastní práce autor jednoznačně a přehledně dokumentoval metodiku práce včetně ilustrující obrazové dokumentace. Zpracování výsledků i jejich prezentace je přehledná a vědecky správná.

Autor práce dokázal objektivně zhodnotit výsledky své práce a v diskuzi o výsledcích své práce je korektně a vědecky správně zhodnotil. Korektnost plyne i ze závěrů, kdy autor neprokázal některé očekávané výsledky.

Dr. Brůha v dizertaci publikoval řadu prioritních výsledků v rámci ČR.

Je nezbytné ocenit dizertanta, kdy předloženou práci jednoznačně prokázal hlubokou mezioborovou znalost dané problematiky, která je nepochybně v podání chirurga výjimečná. Svoji teoretickou znalost tématu využil v bohatém teoretickém základu dizertace, který je vystihující a není zabíhající a rozvláčný.

Práce je psána současnou a správnou češtinou, je čtivá, bez překlepů. Všechna převzatá tvrzení jsou dobře citována a bohaté citace jsou uvedeny v závěru práce.

Přes rozsáhlost práce je práce dobře koncipována, má jasný a logický spád. Po stránce formální je celá práce velmi přehledně napsána, počet doplňujících obrázků a grafů je přiměřený a zlepšuje orientaci čtenáře.

Práce se mi líbí a domnívám se, že by ji měl autor jako monotematické dílo publikovat.

Připomínky oponenta:

Nemám zásadní připomínky k předložené dizertační práci MUDr. Jana Brůhy. Pro dokonalost a přehlednost mi snad schází pouze seznam použitých tabulek, obrázků a grafů. Stejně tak by bylo vhodné doplnit v přehledu publikace autora k tématu dizertace. Tyto, pouze formální náměty pro zpracování dalších rukopisů v žádném případě nemohou pokazit velmi pozitivní dojem z celé dizertace.

Dotazy oponenta:

- 1 Na straně 11 uvádíte, že "...všichni pacienti s odoperovaným CRC spadají do dispenzární péče obvykle řízené onkologem nebo gastroenterologem..". Jaká je úloha chirurga, případně praktického lékaře? Kdo u Vás provádí dispenzarizaci časných stádií CRC, nevyžadujících systémovou léčbu?
- 2 Dle Vašich zkušeností, jaké ukazatele v současnosti lépe hodnotí biologickou agresivitu nádoru a umožňují stanovení přesnější prognózy vývoje onemocnění.

3 Na základě Vašich výsledků, jaký je současný klinický postupu pacientů před resekci jaterních metastáz s nízkým FLVR? Přinesla Vaše práce i úpravu v tomto postupu?

Závěr:

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 správně navrhl i další pokračování v tématu.

Předloženou dizertační práci považuji za příkladnou pro další zájemce o sepsání doktorské dizertační práce. Z mého pohledu po doplnění práce tato dizertace splňuje úroveň práce habilitační.

Kandidátská dizertační práce MUDr. Jana Brůhy „Význam tumor infiltrujících lymfocytů jako prognostických faktorů u pacientů po embolizaci portální žíly (PVE) a po PVE s aplikací autologních kmenových buněk“ splňuje požadavky a podmínky stanovené zákonem.

Proto doporučuji Oborové radě Lékařské fakulty v Plzni podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. přijmout disertaci k obhajobě.

V Praze 14.5.2018

Prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

Chirurgická klinika 3.LF UK a FNKV Praha

