



**Chirurgická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Hradec Králové,**  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové,  
tel.: + 420 495 833 579, fax: + 420 495 832 026,  
e-mail: [zdenek.subrt@fnhk.cz](mailto:zdenek.subrt@fnhk.cz) , [www.fnhk.cz](http://www.fnhk.cz)

Vážený pan  
prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.  
přednosta chirurgické kliniky  
Fakultní nemocnice  
alej Svobody 80  
304 60 Plzeň - Lochotín

Hradec Králové 2016-12-19

**Oponentský posudek dizertační práce**

Vypracoval: doc. MUDr. Zdeněk Šubrt, Ph.D.

Název práce: Regenerace jaterního parenchymu pomocí aplikace hematopoetických progenitorových buněk po embolizaci portálního řečiště u nemocných s primárně inoperabilními metastázami kolorektálního karcinomu do jater.

Autor: MUDr. Jakub Fichtl

Školitel: prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.

**Aktuálnost zvoleného tématu:**

Kolorektální karcinom je jeden z nejčastějších maligních nádorů a představuje závažný medicínský, ale i socioekonomický problém. Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu jsou zásadní příčinou mortality u nemocných s tímto onemocněním. Přibližně 50 % nemocných s kolorektálním karcinomem má vstupně, anebo v průběhu choroby, zjištěny jaterní metastázy. Chirurgická resekce zůstává i přes veškerý pokrok v systémové onkologické farmakoterapii jedinou kurabilní metodou, která nabízí nemocným šanci na dlouhodobé vyléčení. Největším problémem chirurgické léčby jaterních metastáz je nízká resekaibilita jaterních metastáz, která se pohybuje kolem 20-25 %. Pro úspěšnost provedení jaterní resekce je nezbytné ponechání adekvátního objemu zbylé jaterní tkáně s dostatečnou funkcí a s dostatečným arteriálním a portálním zásobením, žilní a biliární drenáží. V současnosti existuje několik možností zvýšení objemu zbytkového objemu jaterní tkáně (FLRV). Standardní metodou je předoperační embolizace větve portální žíly (PVE) na straně nádoru s následnou hypertrofií neembolizovaného laloku jater. V tomto případě vyčkáváme většinou 4 týdny k provedení restagingového CT a volumetrie. Problémem této metody může být nedostatečný nárůst FLRV nebo progresse metastatického postižení, které nakonec

kontraindikují resekční výkon. Alternativou je nová metoda ALPPS – Assotiated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy, která je bohužel stále zatížena poměrně velkou pooperační morbiditou a letalitou. Novou cestou je použití růstových faktorů či aplikace progenitorových kmenových buněk k urychlení regenerace jaterního parenchymu. Této problematice se v práci věnuje i MUDr. Jakub Fichtl. Z tohoto pohledu je předkládaná práce vysoce aktuální.

### **Formální obsah práce:**

Předložená dizertační práce v rozsahu 117 stran včetně seznamu vlastních publikací a použité literatury obsahuje všechny náležitosti, které má mít. Je psána živým jazykem, vyjadřování je přesné, na vysoké odborné a jazykové úrovni. Celá práce je logicky členěna, text je stručný a srozumitelný. Ke srozumitelnosti přispívá také minimum použitých zkratk, které jsou jednak vysvětleny v textu, jednak jsou uvedeny souhrnně v úvodu práce.

Po úvodu a stanovení cílů práce následuje teoretická část, která je velmi dobře a systematicky zpracována. Autor se postupně věnuje embryogenezi jater, jejich anatomii, a následně také regeneračním schopnostem jaterní tkáně a problematice kmenových buněk. Následuje část věnovaná problematice metastáz kolorektálního karcinomu se zaměřením na diagnostiku, možnosti chirurgické a ablační léčby a jejich komplikace. Podstatná část je věnována problematice zvýšení resekability jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Autor nezapomíná ani na podstatné etické otázky aplikace kmenových buněk v humánní medicíně. Na teoretickou část pak navazuje vlastní klinický výzkum, který je prezentován stručně, jasně a přehledně, většina dat je prezentována formou přehledných tabulek a grafů.

Diskuze a závěr jsou dobře vedeny se snahou postihnout i slabší stránky výsledků klinického výzkumu. Autor velmi dobře zasazuje a konfrontuje svoje výsledky se současnými světovými poznatky týkajícími se použití kmenových buněk pro zlepšení regenerace jaterního parenchymu před resekcí. Velmi si cením právě toho, že autoři komentují stinné a problematické stránky tohoto klinického výzkumu.

Literatura je dobře vybraná, velmi dobře ilustruje celou problematiku. Obsahuje celkem 52 relevantních citací, ve většině případů velmi recentních. Pozitivně hodnotím i fakt, že jsou citovány i práce domácích autorů.

### **Cíle práce a jejich splnění:**

Cíle práce jsou formulovány přesně a jasně, zcela v kontextu s aktuálním stavem celé problematiky ve světě. Práce je postavena a provedena tak, že beze zbytku a výstižně odpovídá na stanové otázky.

### **Vlastní práce:**

Autoři retrospektivně hodnotí skupinu 18 primárně inoperabilních pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu léčených v rámci chirurgické kliniky FN Plzeň v časovém období červen 2010 až prosinec 2014. U této skupiny byla provedena PVE

a aplikace kmenových buněk. Skupina s aplikací kmenových buněk byla srovnána se skupinou 18 nemocných, u kterých byla provedena pouze PVE. Tento projekt je v České republice unikátní a ojedinělý, domnívám se, že počty pacientů, i vzhledem ke složitosti celé problematiky, jsou na celorepublikové úrovni velmi nadprůměrné. Autoři velmi dobře zvládli techniku zpracování a aplikace kmenových buněk, výkon provádějí v druhé době po PVE z ileokolického přístupu. Samostatnou částí bylo hodnocení výsledků chirurgické léčby, včetně dlouhodobých výsledků, a také hodnocení sérových hladin interleukinů a růstových faktorů.

### **Přínos práce pro praxi:**

Autoři prokázali bezpečnost metody aplikace kmenových buněk v kombinaci s předoperační PVE. Byl prokázán pozitivní vliv aplikace kmenových buněk na hypertrofii FLRV po PVE. Hodnocení dlouhodobého přežití po jaterních resekcích neprokázalo zhoršenou prognózu těchto nemocných ve smyslu časnější rekurence nádorového onemocnění, což je jeden z argumentů proti aplikaci kmenových buněk u pacientů s jaterními malignitami. Jako poměrně zásadní přínos práce vidím zjištění statistické významnosti pro růst jaterních metastáz u IL-8 a TGF  $\alpha$ , pro dostatečnou hypertrofii u IL-2, IL-8, IGF, EGF a pro úspěšnost resekce EGF, HGF, VEGF, IGF, IL-2, IL-6, IL-8 a TGF  $\alpha$ . Tyto laboratorní ukazatele by mohly do budoucna sloužit jako určité prediktivní markery a mohli bychom na jejich základě vytipovat nemocné, u kterých nedojde k hypertrofii FLRV ani po technicky dobře provedené PVE, anebo bude nutné použít metodu aplikace kmenových buněk, anebo dokonce budeme schopni vytipovat nemocné, kteří nebudou z chirurgické léčby vůbec profitovat.

### **Publikační činnost studenta:**

Publikační činnost hodnotím jako dostatečnou. Student je autorem nebo spoluautorem celé řady prací, jde jak o kasuistiky, tak původní práce. Jeho práce jsou velkou měrou publikovány v impaktovaných nebo recenzovaných časopisech s širokým dopadem na odbornou veřejnost.

### **Celkové zhodnocení:**

Předložená práce je vysoce aktuální, beze zbytku splnila své cíle. Práce je logicky členěná, obsahuje všechny nezbytné náležitosti. Je psána srozumitelným jazykem s minimem použitých zkratk. Neobsahuje žádné logické chyby a zpracování dat je také na vysoké úrovni. Výsledky práce jsou validní a spolehlivé. Nemám žádné kritické připomínky k předkládané práci, nicméně ze zájmu o tuto problematiku bych si dovolil autorovi položit následující otázky.

### **Otázky:**

1. Jsme v současnosti schopni bez použití Vámi uváděného laboratorního hodnocení hladin jednotlivých interleukinů a růstových faktorů vytipovat skupinu pacientů, u kterých

nedojde k dostatečné hypertrofii FLRV po technicky správně provedené PVE bez aplikace kmenových buněk?

2. Existuje i možnost aplikace kmenových buněk v jedné době současně s prováděním PVE na straně resekce pomocí perkutánního přístupu?
3. Domníváte se, že by bylo možné provést aplikaci kmenových buněk sekundárně až v době rozvíjejícího se jaterního selhání po velké jaterní resekci?

#### Závěr:

Předkládaná disertační práce je skutečnou vědeckou prací na vysoké úrovni, která odráží široký rozhled jejího autora. Výsledky mohou přispět k širšímu použití kmenových buněk v oblasti jaterní chirurgie, a tudíž mohou mít do budoucna obrovský význam pro léčbu pacientů s maligním ložiskovým postižením jater. Svou prací prokázal MUDr. Jakub Fichtl schopnost samostatné vědecké práce a vřele ji doporučuji k obhajobě.

Na základě úspěšné obhajoby doporučuji potom udělit MUDr. Jakubovi Fichtlovi akademický titul doktor, ve zkratce Ph.D.

doc. MUDr. Zdeněk Šubrt, Ph.D.

