

Oponentský posudek na dizertační práci

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

Z pověření děkana LF UK v Hradci Králové prof. MUDr. Vladimíra Paličky, Csc., Dr.h.c. předkládám obhajovací komisi
opponentský posudek na dizertační práci, autorem které je
MUDr. Martin Šácha, lékař Chirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Pardubicích

Téma dizertační práce MUDr. Martina Šáchy je věnováno významné interdisciplinární medicínské oblasti – problematice kolorektálního karcinomu. Tomuto tématu se v posledních letech věnuje celá řada lékařských a dalších odborných disciplín a existuje k němu i nespočet prací, především s klinickou problematikou.

Veškeré toto snažení směřuje především ke zlepšení výsledků diagnostických a především terapeutických. Se zájmem a s očekáváním jsem proto otevíral práci MUDr. Šáchy a musím konstatovat, že jsem byl příjemně překvapen. Jde totiž o zpracování, které se výrazně liší od většiny dizertačních prací v oboru chirurgie, které jsem měl příležitost v poslední době oponovat.

V úvodu do problematiky jsou zmíněny standardní informace, konstatující standardní, bohužel stále tristní údaje o výskytu tohoto onemocnění a o faktorech k němu směřujících, v rozsahu nezbytném coby přehled současných informací. Ke cti autora dizertace je třeba konstatovat, že tato úvodní kapitola je obsahově pevně sevřena a vymezena na skutečně nejnужnější informace. Z této pasáže jednoznačně vyplývá výborná informovanost dizertanta o řešené problematice, současně však je i odrazem vysoce kvalitní, komplexní pozornosti, která je tomuto onemocnění na chirurgickém pracovišti pardubické nemocnice tradičně věnována.

Součástí úvodu (subkapitola 1,9) je již i vstup k vlastní vědecké části práce – přehledové informace o K-ras genomových mutacích. Autor spisu zde odkazuje na dosavadní studie k bodovým mutacím K-ras genu a stručně seznamuje s laboratorními formami analýzy těchto mutací PCR metodikou.

V kapitole 2. (Cíle práce) si Dr. Šácha vytknul šest pracovních cílů a stanovil pracovní hypotézu. Další kapitoly pak logicky navazují tak, aby systematicky popisovaly průběh řešené studie.

Kapitola 3 definuje autorem použité metody a soubor pacientů. Trvání studie bylo vymezeno na 4 roky, byla zajištěna grantem IGA a byla obvyklým způsobem akceptována etickou komisí. Pacienti, jejichž tkáňové vzorky byly odebrány ke zpracování, byli poučeni formou informovaného souhlasu.

Kapitola 4. (Laboratorní část) popisuje laboratorní metodiku a standardizaci postupů směřujících ke zpracování celkem 78 reprezentativních patientských vzorků.

Oponentský posudek na doktorskou dizertační práci MUDr. Martina Šáchy:

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

2009

V této kapitole jsou již zařazeny i výsledky laboratorního zpracování a sumarizace detekovaných genetických mutací.

Součástí kapitoly je i porovnání metodiky, která využívala komparace obvykle užívaných metod izolace DNA, což mělo – dle předpokladu autora – napovědět i optimální preanalytický postup detekce mutací. Součástí této kapitoly jsou i statistické výsledky testů, zpracované standardní statistickou analýzou.

Kapitola 5. uvádí klinické výsledky sledovaného období a popisuje operační výkony užití v této studii a zabývá se otázkami jejich realizace technikou konvenční laparotomie nebo laparoskopicky.

V kapitole 6. vychází autor spisu z formulace předpokládaných hypotéz, které podrobil testování, ke kterému si stanovil odpovídající parametry a statisticky zpracovatelné hodnoty. Po zpracování shrnul hypotetické předpoklady do 4 prognostických předpokladů, které podrobil v další kapitole (7.) diskusi, která je pojata komplexně a je logicky orientována směrem k metodám, které mohou posunout možnosti diagnostického záchytu onemocnění kolorektálním karcinomem do včasnějších poloh. Diskutované otázky shrnuje Dr. Šácha celkem do 6 logicky postavených postulátů, které shrnuje v kapitole 8., resp. 9. (Závěr). Formulované postuláty jsou logické, podloženy výsledky studie a jsou akceptovatelné. Jde o výstižné shrnutí výsledků studie.

Skutečný závěr předložené studie však jako obvykle nacházíme je prezentován v kapitole 10. (Výstupy pro praxi), ve které autor konstatuje konkrétní doporučení pro metodiku vyšetření K – ras mutace, včetně možnosti selektivního přístupu k případnému protokolu tzv. biologické léčby u nemocných s kolorektálním karcinomem.

Po formální stránce hodnotím zpracování dizertační práce jako odpovídající zvolenému tématu, se kterým pracuje exaktně a s kvalifikovaným přehledem. Autor dobře formuluje cíle, následně pak závěrečné postuláty a doporučení pro praxi. Diskutuje sporné otázky a navozuje další možné cíle. Práce s literaturou odpovídá užívaným standardům, seznam citací je sestaven aktuálně.

Zhodnocení dizertační práce MUDr. Martina Šáchy

Předložená prospektivní studie se věnuje aktuální medicínské problematice, kterou vhodně doplňuje o oblast laboratorní diagnostiky genových mutací.

Při hodnocení předložené dizertační doktorandské práce nemám žádné závažné připomínky a pokládám ji za velmi dobře připravenou, zajištěnou a zpracovanou klinickou studii, která překračuje hranice chirurgického oboru a vstupuje do oblasti komplexního genetického pohledu v rámci interdisciplinární problematiky onemocnění kolorektálním karcinomem. Autor splnil všechny cíle, které si při zadání práce vytknul a jejich výsledky zpracoval do závěrečných formulací.

Za výrazně pozitivní aspekty oponované práce – které překračují standardní pohled mnohých chirurgů – považuji preciznost exaktního statistického zpracování údajů, které lze označit za velmi dobrou a profesionálně odvedenou část práce (kterou mnohdy lékaři poněkud podceňují); je proto jen ku cti autora disertace, že

této části prezentace výsledků věnoval patřičnou pozornost. Práce je patřičně graficky dokumentována.

Mimo vědecká kritéria hodnocení zadaná v dekretu oponenta je jistou předností oponované práce i jednoduchý až suchý styl faktu, který umožnil, že textová část práce je obsažena na několika desítkách stran a který nikterak nesnižuje význam předložené práce. Práce je napsána pěkným, čtivým jazykem a s minimem překlepů.

Oponent má na autora spisu jeden dotaz, který se týká jeho vize možného dalšího vývoje výzkumu detekce cirkulujících nádorových buněk.

Závěr oponentského posudku na doktorandskou dizertační práci
pana MUDr. Martina Šáchy,
lékaře Chirurgické kliniky FN Pardubice, zpracované k tématu
„K-ras mutace u kolorektálního karcinomu – PCR detekce v tumorózní tkáni a záchyt cirkulujících tumorózních buněk.

MUDr. Martin Šácha předložil dizertační práci, která - dle mínění oponenta – splňuje výběrem tématu, přípravou studie, její realizací a následným zpracováním všechny požadavky, které jsou kladeny na doktorandskou dizertační práci. Z těchto důvodů a na základě pověření, uděleného mi děkanem LF UK v Hradci Králové v dekretu oponenta, proto doporučuji, aby – v souladu s platnou legislativou České republiky – byla MUDr. Martinu Šáchovi přiznána po obhájení dizertační práce a po řádném řízení předepsaném UK v Hradci Králové vědecká hodnota:

„PhD. v oboru chirurgie“.

V Brně 30. května 2009

Prof. MUDr. Jindřich Vomela, Csc., LL.M.