

## **Oponentský posudek disertační práce**

Název práce: **Kolorektální karcinom – rizikové faktory a prevence**

Jméno autora: **MUDr. Radek Axman**

**Zdravotně sociální fakulta Jihočeská Univerzita v Českých Budějovicích**

Vypracoval: **doc. MUDr. Pavel Kohout, PhD,**  
**2. interní klinika**  
**Fakultní Thomayerova nemocnice**  
**Vídeňská 800**  
**140 59 Praha 4 - Krč**



## **Posudek:**

Předložená disertační práce MUDr. Radka Axmana **Kolorektální karcinom – rizikové faktory a prevence** se zabývá jak po stránce teoretické, tak po stránce výzkumné vyhledáním rizikových faktorů kolorektálního karcinomu, jejichž ovlivněním by bylo možné v České republice snížit primární prevencí prevalenci tohoto zhoubného onemocnění.

Práce má 126 stránek a potřebné náležitosti, které má disertační práce mít.

**Teoretická část** začíná *Úvodem do problematiky*, kde jsou shrnuty informace o tomto maligním onemocnění, které je v České republice nejčastějším maligním nádorem. Autor se dále v části *Epidemiologie* věnuje geografickým variacím, incidencí a mortalitou kolorektálního karcinomu ve světě, v České republice a v jihočeském regionu.

V další části *Etiologie kolorektálního karcinomu* autor rozděluje etiologické faktory na endogenní a exogenní. V *endogenních faktorech* zmiňuje familiární adenomatózní polypózu i nepolypózní formy kolorektálního karcinomu.

*Faktory exogenní* rozděluje na neovlivnitelné a ovlivnitelné, k neovlivnitelným řadí věk, rodinnou a osobní anamnézu kolorektálního karcinomu i adenomu, idiopatické střevní záněty, cholecystektomie a další. Do faktorů ovlivnitelných řadí konzumaci vlákniny, obezitu a fyzickou aktivitu, konzumaci tuků v potravě a hemu, mikronutrientů, kouření a alkohol, stres.

Dalšími částmi prvního úseku práce je *karcinogeneze, klinické příznaky, diagnostika kolorektálního karcinomu* (endoskopické vyšetření, histologické vyšetření, ultrasonografie, CT, další vyšetření, staging), *léčba* (chirurgická, nechirurgická – radioterapie, chemoterapie a další). Speciální pozornost věnuje *prevenci*, kterou rozděluje na primární, sekundární, terciární a kvartérní. V části sekundární prevence se věnuje screeningovým programům.

Kapitola *Sociální dopady léčby kolorektálního karcinomu* rozebírá jednotlivé oblasti života člověka, které kolorektální karcinom a jeho léčba může ovlivnit – ať již pracovní neschopnost či invalidita, vytvoření umělého vývodu, změny v sexuálním životě, jiné následky či ztráta soběstačnosti.

**Výzkumná část** hodnotí epidemiologické údaje pacientů z části jihočeského regionu v letech 2006 – 2008. Cílem práce je zjistit a popsat rizikové faktory kolorektálního karcinomu ve vlastním souboru nemocných a provést srovnání se souborem ÚZIS ČR, dále popsat věkovou strukturu nemocných a rozdíl v pohlaví (a srovnat tyto údaje s údaji regionálními a celostátními), následně zjistit sociální dopady léčby kolorektálního karcinomu ve vlastním souboru nemocných.

Autor si postavil **hypotézu** : Výskyt rizikových faktorů kolorektálního karcinomu je ve sledovaných údajích v obou srovnávacích souborech stejný.

Jako **soubor pacientů** sloužilo 315 pacientů operovaných pro kolorektální karcinom na chirurgickém oddělení Nemocnice České Budějovice v letech 2006 – 2008. Jako kontrolní vzorek sloužila data z ÚZIS ČR, resp. údaje o pacientech s kolorektálním karcinomem v České republice a v Jihočeském kraji v letech 1997 – 2005,

**Statistika** byla prováděna ve spolupráci se statističkou, která vybrala příslušné testy odpovídající souboru a potřebám výzkumu.

Autor si vybral jako **sledované veličiny** počet pacientů, jejich věk a pohlaví, lokalizaci tumoru a jeho klinické stadium, typ operace, skutečnost zda byla vytvořena stomie či nikoliv, přítomnost obezity, kouření, výskyt malignity v osobní či rodinné anamnéze a další údaje. Pacienti následně rozdělil jak podle TNM klasifikace, tak podle klinického stadia nádorového onemocnění.

Ve sledovaném vzorku pacientů se malignity vyskytovaly v maximální incidenci ve věkové skupině 60- 64 let, to znamená o 10 let nižší než v kontrolních souborech, při srovnání pohlaví v jednotlivých věkových skupinách se soubory nelišily.

Autor dále sledoval závislost jednotlivých parametrů na lokalizaci tumoru , kdy potvrzuje u většiny nádorů maximální incidenci ve věkové skupině 60 – 64 let.



Při srovnání obou souborů, pokud se týká klinického stadia nemoci, byla zjištěna shoda ve frekvenci I. a II. stadia, naproti tomu ve sledovaném souboru bylo méně pacientů ve III. stadiu a naopak více pacientů ve IV. stadiu ve srovnání s údaji ÚZIS.

Autor dále sledoval další epidemiologická data ve vlastním souboru – typ a počet operací, počet pacientů s nutností vytvoření stomie (a jejich procentuální zastoupení), kdy v souboru 24 % operací rezultovalo ve vytvoření vývodu – stomie.

Dalšími epidemiologickými údaji, které autor sledoval byl počet pacientů s nadváhou, resp. obezitou, anamnéza kouření, všímá si přítomnosti malignity u rodinných příslušníků, resp. osobní anamnéze pacienta, ve smyslu všech malignit i kolorektálního karcinomu obzvláště. Zajímavý je poměrně nízký záchyt kolorektálního karcinomu při screeningových metodách. Posledními údaji byla přítomnost cholecystektomie a pracovní aktivita nemocného.

V *diskuzi* se autor věnuje srovnání údajů z vlastního souboru s údaji z registru pro Českou republiku i jihočeský region. Pokud se týká věku, ve vlastním souboru autora je skupinou s nejčastějším výskytem kolorektálního karcinomu o 10 let mladší než v ÚZIS.

Počet pacientů s kolorektálním karcinomem odhalených screeningem je poloviční ve srovnání s údaji v registru.

**Pokud se týká jednotlivých součástí práce, jsou správně rozděleny, autor si všímá zásadních problémů, diskuse a závěr jsou správně postaveny, literatura dostatečná, správně citovaná, vysvětlivky zkratk. Disertační práce má všechny náležitosti tak, aby mohla být přijata jako podmínka řízení k získání titulu PhD.**

K autorovi mám 2 otázky a k práci několik připomínek :

**Otázky a připomínky:**

1. Čím si vysvětlujete maximální incidenci kolorektálního karcinomu ve Vašem vzorku v nižší věkové skupině o 10 let mladší než v kontrolní skupině z registru ÚZIS ?
2. Zmiňte se o genetických dispozicích kolorektálního karcinomu a dědičnýchsyndromech.

V textu je vhodné respektovat jeden způsob názvu onemocnění – někde se objevuje pojem nespecifické střevní záněty, jinde idiopatické střevní záněty, zkratka IBD.

Pokud se týká teoretického úvodu - ovlivnitelné exogenní faktory – jsou naskládány ne zcela přesně a logicky

Pokud se týká pojmů – je užívána anglická mutace slova – kolonoskopie místo lingvisticky správného koloskopie.

Doc MUDr Pavel Kohout, PhD  
II.interní klinika  
Fakultní Thomayerova nemocnice  
Vídeňská 800  
140 59 Praha 4 – Krč





## **Posudek oponenta disertační práce**

**Student:** MUDr. Radek Axman

**Název práce:** Kolorektální karcinom – rizikové faktory a prevence

**Školitel:** doc. MUDr. Věra Adámková, CSc.

**Oponent:** doc. MUDr. Karel Dohnal, CSc.

Vlastní hodnocení

### **Aktuálnost zvolené problematiky**

U málokterého onemocnění v ČR bychom našli tak pádné důvody, proč mu věnovat tak velkou pozornost tak jako právě u kolorektálního karcinomu. Čeští muži obsazují nejvyšší příčky, včetně té nejvyšší ve standardizované incidenci na světě a v úmrtnosti je situace jen o málo lepší. O mnoho lépe na tom nejsou ani ženy, které incidence řadí na konec první desítky celosvětového pořadí, ale situace je horší v tom, že úmrtností patří v pořadí ještě výše.

Dalším důkazem aktuálnosti zvoleného tématu je také i situace v Jihočeském kraji, kde muži patří v incidenci i úmrtnosti na KRK na druhé místo mezi kraji v ČR. U žen je situace lepší v tom, že jsou sice rovněž na druhém místě v incidenci, ale úmrtnost je pouze na průměru ČR.

### **Stanovené cíle doktorské disertační práce (splnění cílů)**

- 1/ zjistit a popsat rizikové faktory KRK ve vlastním souboru a srovnat je se souborem ÚZIS
- 2/ porovnat věkovou strukturu a rozdíly u mužů a žen
- 3/ zjistit sociální dopady ve vlastním souboru.

Hypotéza – výskyt rizikových faktorů KRK je ve všech sledovaných faktorech u obou souborů shodný

Stanovené cíle byly splněny.

### **Nové poznatky, které byly dosaženy v doktorské disertační práci – detailně popsat**

Výsledky sledování 315ti pacientů operovaných pro KRK v letech 2006 – 2008 ukazují, že v určité části jihočeském regionu dochází k posunu výskytu tohoto onemocnění do nižších věkových skupin. Výskyt největšího počtu nových případů je podle údajů ÚZIS v ČR ve věkové skupině 70-74 let, ve sledovaném souboru ve skupině 60-64 let. Nabízí se vysvětlení, že díky screeningům, dispenzárním programům se daří zachycovat případy v nižším věku. Z více jak tří set pacientů se záchyt při screeningů týká pouze deseti případů.



Tyto údaje svědčí i o pozdní diagnostice, čemuž odpovídá i vysoké procentuální zastoupení pokročilých klinických stádií III a IV.

Z vlivů životního stylu byla sledována nadváha a obezita a kouření. Vzhledem k tomu, že obezita zdvojnásobuje riziko KRK, dalo by se očekávat větší zastoupení obézních. Skutečný počet byl 26%, což je sice více než v celé populaci (asi 17%, srovnávat by se měly hodnoty u stejných věkových skupin), nedosahuje však očekávaných hodnot. Ještě větší disproporce je u nadváhy, v souboru pacientů pouze 8%, v běžné populaci 35%. Vysvětlení by mohlo spočívat v tom, že se vycházelo z hodnot BMI naměřených v době diagnózy, často v době plně rozvinuté choroby.

Otázka pro autora: jsou k dispozici údaje o vývoji tělesné hmotnosti pacientů vašeho souboru? Jak si vysvětlit, že se vyšší BMI proti očekávání neprojevil?

Obdobné nálezy se týkají i kouření. V souboru je pouze 17% kuřáků (v celé populaci asi 27% a bývalých 15%), je však k dispozici údaj o počtu bývalých kuřáků, což představuje dalších 19%, celkem 36%. Podle údajů ÚZIS má bývalý kuřák ve věkové skupině 55-64 let za sebou v průměru 20 let kouření. Pro získání věrohodnějších výsledků by bylo nutné použít pro srovnání údaje věkově odpovídajících skupin.

Dalším z cílů bylo zjistit sociální dopady léčby KRK. Potvrdilo se, že se jedná o velice závažné onemocnění, které i po léčbě má vážné sociální a ekonomické dopady na jednotlivce i společnost. V souboru bylo před operací 122 osob v pracovním poměru, po léčbě odešlo do starobního důchodu 36 osob, 4 do invalidního a do pracovní neschopnosti 21 osob. Porovnáním údajů z jednotlivých let studie byl zjištěn narůstající počet ekonomicky aktivních osob a potvrzuje se tak předchozí nález, že se diagnóza KRK posouvá do nižších věkových skupin.

Potvrdilo se rovněž, že sledovaný soubor odpovídá v zastoupení mužů a žen hodnotám uváděných ÚZIS pro kraj Jihočeský.

### **Formální stránka práce a publikační aktivita**

Předložená práce má 126 stran. Přehled literárních zdrojů obsahuje 134 položek. Vlastních publikací uvedených v autoreferátu je 7, z toho jsou 3 zahraniční a další zahraniční je přijata k publikaci. V oddílu přednášková činnost v ČR je uvedeno 10 titulů, 1 přednáška byla v zahraničí.

V textu je 47 tabulek a další 3 v příloze. Tabulky jsou technicky výborné, srozumitelné a stejné hodnocení platí i pro 18 grafů. Jazykový projev a stylistika bez připomínek. Odpovídající je i členění práce.

V teoretické části jsou zahrnuty epidemiologické aspekty, zejména incidence a mortalita a jejich vzájemný poměr - mortalita/incidence index. Kapitola etiologie KRK obsahuje přehled endogenních i exogenních faktorů. Další části se zabývají karconogenezí, klinickými příznaky, diagnostikou a léčením. Obsáhle je i kapitola věnovaná prevenci a sociálním dopadům léčby. Na více jak 50ti stránkách je problematika KRK prezentována velice kvalitním způsobem, s velkým počtem informačních zdrojů, logickým členěním a navíc srozumitelným způsobem.

Část výzkumná popisuje cíle práce, hypotézu, metodiku a výsledky. Diskuze a závěr velmi realisticky hodnotí dosažené výsledky a předkládají nástin nutných změn v řešení této problematiky.

### **Připomínky**

Připomínku mám jen k části věnované rizikovým a ochranným faktorům životního stylu, kde se autor opírá o závěry společné publikace World Cancer Research Fund a American Institute for Cancer Research. V současné době je již k dispozici nová verze, která přináší nové důkazy o vlivu zejména výživových faktorů na rozvoj a prevenci KRK. Jedná se zejména o přesuny mezi kategoriemi důkazů, kdy vzrostl počet těch, které z kategorie pravděpodobně zvyšujících riziko přešly do kategorie přesvědčivých důkazů, konkrétně

červené maso, maso zpracované (processed meat), vysoký BMI a abdominální obezita. Nadměrné pití alkoholu u mužů je rovněž považováno za rizikový faktor, kde jsou přesvědčivé důkazy o nepříznivém vlivu na KRK.

**ZÁVĚR** (doporučení k obhajobě a návrh na udělení PhD. ve vědním oboru..., nedoporučení, resp. přepracování):

Kandidát prokázal schopnost samostatné vědecké práce na souboru 315 pacientů operovaných na KRK. Předložená práce přinesla v teoretické části vyčerpávající přehled relevantních aspektů týkajících se problematiky KRK, včetně sociálních. Za významný výsledek považuji potvrzení trendu posunutí výskytu KRK do nižších věkových skupin. Z toho vyplývá nutnost přizpůsobit současné schéma screeningových metod těmto změnám.

Práci doporučuji k obhajobě a navrhuji udělení titulu PhD v příslušném vědním oboru.

Místo vypracování a datum:

Praha

6.11.2009

Podpis:





**Posudok oponenta doktorskej práce MUDR. Radka Axmana: Kolorektální karcinom – rizikové faktory a prevence**

**Oponentka: prof. Ing. Libuša Radková, PhD.**

**Aktuálnosť témy:**

V posledných rokoch incidencia ochorenia kolorektálny karcinóm stúpa. Je známe, že cielenou prevenciou sa dá toto ochorenie podchytiť vo fáze, keď je ešte vo väčšine prípadov ešte dobre liečiteľné. Preto prácu venovanú rizikovým faktorom a prevenciu tohto ochorenia považujeme za vysoko aktuálnu.

**Forma:**

Práca je napísaná na 122 stranách, autor používa 82 literárnych zdrojov, sám je autorom troch z nich, z čoho je vidieť, že sa danej problematike venuje už dlhší čas. Práca je členená na teoretickú a výskumnú časť.

**Obsah práce:**

Autor spracoval v tejto práci najnovšie poznatky týkajúce sa epidemiológie, etiológie kolorektálneho karcinómu, množstvo použitej literatúry pochádza z roku 2009 alebo z predchádzajúceho roka. Pri faktoroch sa zameril jednak na endogénne, vrodené faktory, jednak na ~~endogénne~~ exogénne, ktoré sú neovplyviteľné a ovplyviteľné. Ďalej popisuje proces karcinogenézy tohto ochorenia, klinické príznaky a diagnostiku. Podrobne charakterizuje liečbu kolorektálneho karcinómu.

Za významné kapitoly považujeme tie, ktoré venoval prevencii ochorenia, najmä primárnej a sekundárnej prevencii, skríningu a disperzálnym programom vysokorizikových skupín.

Nie zanedbateľnou súčasťou života ľudí liečených na toto ochorenie sú sociálne dopady, ktoré veľmi môžu znížiť kvalitu života chorého, nielen keď hovoríme o pracovnej neschopnosti s ňou spojenou stratou zárobku, ale významné dopady, ktoré často spôsobujú izoláciu chorého kvôli stómii a s ňou spojenými obmedzeniami,

ale aj zmeny v sexuálnom živote chorého a stratu sociálnych kontaktov ako významného faktora kvality života až po stratu sebestačnosti.

## **Výskum**

Výskumná časť tvorí polovicu celej práce. Autor porovnáva epidemiologické údaje pacientov s kolorektálnym karcinómom z časti juhočeského regiónu z rokov 2006-2008 so súborom pacientov získaným z ÚZIS (Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky ČR).

Za cieľ si stanovil zistiť a popísať rizikové faktory kolorektálneho karcinómu vo vlastnom súbore pacientov a porovnať ich s rizikovými faktormi pacientov z databázy ÚZIS ČR, porovnať vekovú štruktúru týchto dvoch skupín pacientov, zistiť rozdiely výskytu kolorektálneho karcinómu podľa pohlavia vo vlastnom súbore a zistiť sociálne dopady u pacientov vo vlastnom súbore. Predpokladá, že rizikové faktory budú u oboch súborov rovnaké.

Ako štatistickú metódu spracovania dát použil autor Chí- kvadrát. Tento použil pri porovnávaní rizikového faktora Vek. U ostatných rizikových faktorov uvádza údaje pre svoj súbor pacientov, používal absolútne a relatívne početnosti.

## **Otázky:**

1. Autor si vytýčil cieľ porovnať rizikové faktory u svojho súboru s rizikovými faktormi u pacientov z databázy ÚZIS. Prečo neporovnáva rovnaké roky výskytu? Podľa nášho názoru porovnáva u týchto dvoch súborov len rizikový faktor veku, ostatné faktory len uvádza pri vlastnom súbore. Prečo?
2. Autor uvádza na str. 58 a 59: "Test dobrej zhody (Chí- kvadrát) je metódou matematickej štatistiky, ktorá umožňuje overiť, či má náhodná veličina určité predom dané rozdelenie pravdepodobnosti. Zvolený typ štatistickej metódy sa používa pre náhodné veličiny nominálne, ordinárne, diskkrétne aj pre spojité veličiny, ktoré kategorizujeme. Chí- kvadrát (neparametrická metóda) je používaná na zistenie, či medzi dvoma znakmi existuje preukázateľný vzťah. Môžeme testovať znaky kvalitatívne, diskkrétne kvantitatívne alebo spojité kvantitatívne s hodnotami zlúčenými do skupín." Nemyslí si autor, že pre



typickú kardinálnu premennú, ako je vek, ak porovnáva dve veľké vzorky, by bol vhodnejší test  $t$ , alebo porovnanie týchto skupín ako vzorky a populácie, teda či vzorka pochádza zo známej populácie, za akú by sme mohli považovať súbor dát ÚZIS ČR a použiť testovacie  $z$  – kritérium pre normálne rozdelenie? Prečo  $\chi^2$  – kvadrát, ktorý je neparametrickým testom, používa u typickej parametrickej premennej?

3. Čo si myslíte, že by mohlo byť príčinou posunu výskytu kolorektálneho karcinómu do mladších vekových skupín v Jihočeskom kraji v porovnaní so súborom pacientov v ČR? Pripisujete to podľa Vašich skúseností nejakému rizikovému faktoru, ktorý je silnejší v Jihočeskom kraji? Alebo je to zatiaľ nepreskúmaná neznáma?

#### **Záverečné hodnotenie:**

Doktorandská práca MUDR. Radka Axmana je prínosom v oblasti problematiky prevencie a liečenia kolorektálneho karcinómu. Autor spracoval pomerne rozsiahly súbor svojich pacientov a porovnával ich s Pacientmi ČR zachytenými ÚZIS. Nemyslíme si, že celkom splnil svoje vytýčené ciele, neporovnával okrem veku iné rizikové faktory, tieto uvádza len pre vlastný súbor pacientov. Napriek uvedeným pripomienkam považujeme túto prácu za cennú a odporúčame ďalšie štatistické spracovanie zistených dát a ich použitie pre osvetu a prevenciu.

Po zodpovedaní pripomienok a úspešnej obhajobe odporúčam udelenie titulu PhD.

Smolenice, 30.11.2009

