

Děkanát 2. LF UK – Oddělení Ph.D. studia
ThDr. Jitka Sýkorová, Ph.D.
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 - Motol

Ve Vratimově 28. 2. 2021

Dopisem ze dne 20. 1. 2021 jsem byl požádán o vypracování oponentského posudku na disertační práci studenta doktorského studijního programu MUDr. Filipa Pazdířka nazvanou „Predikce terapeutické odpovědi na neoadjuvantní léčbu u nádorů rekta“. Následující oponentský posudek je vypracován na základě znění § 47 zákona č. 111/98 Sb. a Vámi zaslaných doporučení.

1. Všeobecná charakteristika práce

Disertační práce MUDr. Filipa Pazdířka má rozsah 70 stran a je rozdělena do 9 kapitol včetně seznamu literatury. Text obsahuje 5 grafů, 6 tabulek a 6 obrázků.

Práce začíná prohlášením o samostatném vypracování, obsahem a abstraktem v českém a anglickém jazyce včetně klíčových slov.

Po stručném úvodu následuje teoretická část věnovaná současnému stavu studované problematiky. Autor přehledně shrnuje incidenci a epidemiologii kolorektálního karcinomu, podrobněji s ohledem na zaměření práce popisuje genetiku a mechanismy kancerogeneze. Krátce je zmíněna klinika kolorektálního karcinomu, diagnostika a staging jsou uvedeny už pouze pro karcinom rekta. Následují kapitoly věnované chirurgické léčbě a patologickému hodnocení resekátu včetně posuzování efektu neoadjuvantní radiochemoterapie. Navazuje shrnutí onkologické léčby zaměřené na nežádoucí účinky neoadjuvance. V závěru této části práce autor shrnuje přežití pacientů s kolorektálním karcinomem a zmiňuje neoperační léčbu karcinomu rekta (watch and wait). Těžištěm teoretické části disertační práce je následující třetí kapitola zaměřená na predikci léčebné odpovědi karcinomu rekta při neoadjuvantní léčbě. Detailně jsou v této souvislosti autorem rozebírány potenciální klinické, radiologické, molekulární, genetické markery a volné nádorové elementy.

Samotná experimentální část představuje menší část práce. Na vlastním souboru 36 pacientů za období 2013-2017 s lokálně pokročilým karcinomem rekta byla nejprve testována nádorová tkáň na přítomnost nejběžnějších mutací. V následném kroku byla zjišťována přítomnost příslušné cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v séru před dlouhodobou neoadjuvantní radiochemoterapií a po ukončení prvního týdne léčby. Získané výsledky byly analyzovány z pohledu možných korelací a délky přežití. Tato část studie představuje největší přínos práce. Následující diskuse je věnována zhodnocení získaných výsledků v rámci současných poznatků a recentní literatury. Závěrečnou kapitolou je stručný závěr.

2. Komentář disertační práce

a) aktuálnost řešeného tématu

Optimalizace diagnosticko-terapeutického postupu a eliminace nežádoucích následků léčby u karcinomu rekta je stále mimořádně aktuálním tématem. Výzkum v oblasti volné nádorové DNA představuje jeden z nejslibnějších směrů z pohledu časné diagnostiky, plánování efektivní terapie i následné dispenzarizace. Z těchto důvodů zvolenou tematiku hodnotím jednoznačně jako vysoce aktuální.

b) použité metody a postupy

Metodika studie je v textu uvedena stručně. Cíl práce je jasně stanoven, metody včetně statistické analýzy jsou relevantní stanoveným cílům. Výsledky jsou prezentovány přehledně, někdy až příliš detailně (Tab. 5).

Pro objektivnější hodnocení přežití by bylo vhodné zohlednit širší spektrum proměnných (ASA, grading, kvalita TME, R status...) ovlivňujících tento výsledek.

Nízké počty pacientů ve srovnávaných souborech navyšují riziko chyby II typu, což by mělo být v textu diskutováno.

c) výsledek disertační práce, nové poznatky

Hlavním cílem práce bylo hledání souvislosti mezi nedostatečnou odpovědí na neoadjuvantní radiochemoterapii a hladinami ctDNA před a během neoadjuvance. Sekundárním cílem bylo posouzení vlivu přítomnosti ctDNA před léčbou na prognózu.

Autor neprokázal žádnou souvislost mezi změnami hladin cirkulující nádorové DNA a léčebnou odpovědí po neoadjuvantní radiochemoterapii hodnocenou pomocí tumor regresního skóre. Pozitivita cirkulující nádorové DNA před zahájením neoadjuvantní terapie souvisela signifikantně s kratším přežitím.

Výsledky předložené disertační práce přináší další poznatky v oblasti genetického testování nádorů a možností „liquid biopsy“. Přestože autor nenalezl korelaci mezi změnami hladin ctDNA a odpovědí na neoadjuvantní radiochemoterapii jsou jeho dílčí výsledky přínosem pro detailnější pochopení mechanismů kancerogeneze.

d) kvalita formálního zpracování disertace

Práce je sepsána, až na drobné výjimky a překlepy, srozumitelnou češtinou. Je přehledná a respektuje standardní uspořádání disertační práce. Z textu je patrná klinická zkušenost doktoranda s chirurgickou problematikou karcinomu rekta.

Trochu matoucí je označení grafů jako obrázky (Kaplan-Meierovy křivky) a chybně je rovněž očíslován graf dynamiky hladin ctDNA.

Seznam literatury obsahuje 158 odkazů na převážně zahraniční zdroje, seřazené podle pořadí výskytu v textu. Uvedené publikace včetně autorovy autocitace jsou relevantní, více než 25 % citované literatury je z posledních 5 let.

e) dotazy na autora

1. Je možno cirkulující volnou nádorovou DNA použít jako parametr R0 kurativní resekce?
2. Jaká je spolehlivost vyšetření ctDNA pro zachycení časně recidivy u dispenzarizovaných pacientů ve srovnání se standardně používanými zobrazovacími metodami a stanovením onkomarkerů?

3. Závěr

Na základě prostudování disertační práce jsem přes některé kritické výhrady k metodice dospěl k přesvědčení, že práce splňuje všechna náročná kritéria stanovená § 47 zákona č. 111/1998 Sb. O vysokých školách a ve znění a doplnění dalších zákonů, a proto doporučuji disertační práci MUDr. Filipa Pazdířka „Predikce terapeutické odpovědi na neoadjuvantní léčbu u nádorů rekta“ k obhajobě.

doc. MUDr. Lubomír Martínek, Ph.D.

1. chirurgická klinika LF OU a FN Ostrava