



**Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze
Chirurgická klinika 1. LF UK
Katedra chirurgie IPVZ**



Přednosta: Doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.

Videňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč

Tel.: (+420) 261 082 632, Fax: (+420) 261 082 620, e-mail: jaromir.simsa@ftn.cz

OPONENTSKÝ POSUDEK

PREDIKCE TERAPEUTICKÉ ODPOVĚDI NA NEOADJUVANTNÍ LÉČBU U NÁDORŮ REKTA

Autor disertační práce: **MUDr. Filip Pazdírek**
Školitel: **Prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.**
Konzultant: **Doc. RNDr. Marek Minárik, Ph.D.**
Oponent: **Doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.**

Základní charakteristika disertační práce, soubor nemocných:

Předložená disertační práce se zabývá problematikou multimodální léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta, a to zejména se zaměřením na možná kritéria hodnocení odpovědi nemocných na neoadjuvantní chemoradioterapii (NCHRT). Část nemocných na tento typ léčby nereaguje, nemá z ní tedy žádný profit a je zatížena možnými komplikacemi. Proto se dnes hledají prediktivní markery, které by umožnily identifikovat skupinu pacientů neodpovídající na léčbu, a tím ji od negativních účinků NCHRT uchránily. Jako potenciálně vhodný marker byla v této práci zvolena a studována cirkulující nádorová DNA (ctDNA) na známém principu tekuté biopsie. V rámci studie autoři zkoumali změny plazmatických hladin ctDNA během prvních dnů po podání NCHRT a jejich vztah k časné odpovědi nádoru na léčbu a k celkovému přežití nemocných.

Identifikace osob, které z NCHRT neprofitují (tzv. non-responderi), je dnes velmi důležitou klinickou otázkou. Tyto osoby jsou de facto zbytečně vystavovány nežádoucím účinkům léčby se všemi jejími důsledky: zhoršení pooperačního funkčního výsledku, problémy s kontinencí stolice a/nebo moči nebo dysfunkce sexuální.

Studovaný soubor zahrnoval 36 pacientů v klinickém stádiu onemocnění II nebo III, kteří podstoupili NCHRT a následně operační výkon v období let 2013 - 2017. Soubor tvořilo 27 mužů a 9 žen s průměrným věkem 64,1 roku. Před zahájením léčby byly vyšetřeny somatické mutace v biopsiích tkáně odebraných během endoskopického vyšetření. Cirkulující nádorová DNA byla extrahována ze vzorků plazmy pacientů před zahájením onkologické léčby a dále na konci jejího prvního týdne. V první fázi byly vzorky vyšetřovány za pomoci denaturační kapilární elektroforézy. Po ní následovalo vyšetření původně negativních vzorků vysoce citlivým testem BEAMING. Hodnoty ctDNA byly následně korelovány s klinickými parametry a přežitím nemocných.

Po stránce výsledků byly somatické mutace detekovány u 91,7 % nemocných v souboru, u 21,2 % osob byla před zahájením léčby přítomna ctDNA. V dlouhodobém intervalu sledování pozitivita ctDNA před léčbou snížila přežití bez nemoci (DFS) v průměru o 1,47 roku ($p=0,015$) a celkové přežití (OS) o 1,41 roku ($p=0,010$). U všech pacientů byla plasmatická hladina ctDNA do konce prvního týdne NCHRT významně snížena nebo nulová. Tento fakt ale nekoreloval se žádným z klinických parametrů. Lze tedy shrnout, že dynamika změn ctDNA během prvního týdne NCHRT není vhodná k predikci časné léčebné odpovědi u nádoru rekta. Pozitivita ctDNA před zahájením léčby představuje statisticky významný negativní prognostický biomarker pro celkové přežití pacientů. Z pohledu dalšího studia je zajímavý aspekt rychlé eliminace ctDNA během počátečních dnů NCHRT.

Disertační práci tvoří celkem 70 stran textu, který je sepsán „chirurgicky“ věcně, logicky a přináší řadu nových poznatků. Podrobně a čtivě je napsán jak teoretický úvod do problematiky, tak i diskuze, srovnávající výsledky práce autora s aktuální odbornou literaturou. Závěry práce jsou formulovány jasně, vyplývají z výsledků předložené práce a jsou ve shodě s citovanými odkazy. Odborných literárních odkazů domácích i zahraničních je v práci uvedeno celkem 158 na 10 stranách textu a dobře dokreslují celou šíři zvolené problematiky.

Disertační práce je psána přehledně, text je čtivý, obsahuje jen minimum překlepů a je napsán dobrou češtinou. Obrázky a grafy jsou v závěrečné části disertační práce. Přednášková a publikační činnost autora není v práci uvedena.

Cíle disertační práce a jejich naplnění:

Hlavním cílem předložené disertační práce bylo ověřit možnost využití hladin ctDNA v krevním séru nemocných pro predikci terapeutické odpovědi na neoadjuvantní CHRT u nádorů rekta. Studována byla zejména korelace mezi hladinami ctDNA v séru nemocných před zahájením a v průběhu chemoradioterapie s histopatologickým stupněm regrese nádoru a jeho výsledným TNM stagingem. Hlavní autorova hypotéza tedy je: pokud existuje korelace mezi hladinami ctDNA a odpovědí na neoadjuvantní léčbu, bylo by možné rozdělit pacienty na respondery a non-respondery a individuálně pak u každé skupiny volit optimální strategii multimodální léčby. Dalším cílem předložené práce pak bylo studium korelace výskytu ctDNA v séru nemocných a jejich přežití.

Cíle disertační práce jsou uvedeny přehledně na str. 48. Cíle předložené práce jsou srozumitelné a jasně formulované. Předložené výsledky považuji za relevantní a za správně statisticky zhodnocené. Stanovené cíle disertační práce považuji za naplněné.

Použité metody:

Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí jazyka R pro statistické výpočty a grafiku. Vzájemné vztahy mezi přežitím nemocných a dalšími prediktory, jako je přítomnost ctDNA před a během NCHRT, byly analyzovány pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika a t-testů a zobrazeny pomocí boxplots a Kaplan-Meierových křivek. Výstupy s hodnotami $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. Použité statistické metody byly zvoleny správně a vedly k získání relevantních výsledků.

Aktuálnost zvoleného tématu:

Téma disertační práce je vhodně zvolené a velmi aktuální, navíc se značným společenským dopadem kvůli stále vysoké incidenci kolorektálního karcinomu v rámci populace ČR. V rámci experimentu a stanovení hladin ctDNA byly využívány i diskutovány nejmodernější laboratorní postupy (kapilární digitální PCR, PCR s pomocí BEAMingu, sekvenování budoucí generace). Podrobně je diskutována onkologická i chirurgická část léčby nemocných s karcinomem rekta. Vysoce vyzdvihuji střízlivé a precizní hodnocení výsledků, které vychází ze správně zvolených statistických metod.

Formální náležitosti:

Práce je napsána věcně, je dobře dokumentovaná obrázky, tabulkami i grafy a neobsahuje balastní informace. Po gramatické stránce je téměř bezchybná. Překlepy se v textu vyskytují jen ojediněle a celkovou kvalitu textu nesnižují. Práce je napsána dobrou češtinou.

Připomínky:

K textu disertační práce nemám zásadní připomínky. Téma je vysoce aktuální a je dobře zvolené, cíle stanovené autorem byly naplněny. Statistické hodnocení výsledků bylo provedeno profesionálně, autor prokázal odpovídající znalosti statistických metod.

Otázky na autora:

- 1, Jaký je Váš osobní názor na strategii „WATCH AND WAIT“ u nemocných, kteří dosáhli kompletní remise po proběhlé NCHRT? Jak se lze o kompletnosti remise nádoru ve střevě a ve spádových lymfatických uzlinách bezpečně přesvědčit?
- 2, Jaké metody detekce ctDNA považujete z pohledu reálného klinického využití (rychlost, dostupnost, cena metody) do budoucna za perspektivní?
- 3, Srovnajte výhody i nevýhody klasické, laparoskopické a robotické operace rekta pro nádorové onemocnění

Shrnutí oponentského posudku:

Téma disertační práce je aktuální a bylo dobře zvoleno. Disertační práce splňuje po obsahové i formální stránce veškeré zákonem stanovené požadavky. Je sepsána věcně, srozumitelně, je dobře dokumentována a vhodně doplněna obrázky a grafy v rámci textu, které přehledně dokládají přínos vlastních výsledků autora k řešené problematice. Velikost klinického souboru je dostatečná a umožnila adekvátní statistické zhodnocení výsledků. Závěry jsou formulovány výstižně a seriózně. Z celé disertace je patrná bohatá zkušenost autora i týmu s léčbou zhoubných nádorů rekta. Autor sám prokázal požadované znalosti metodiky vědecké práce. Obsahem, zvolenými metodami, velikostí souboru i závěry s přímým dopadem na

klinickou praxi práce splňuje jak vlastní stanovené cíle, tak i obecné požadavky, kladené na disertační práci v oboru Experimentální chirurgie.

Závěr a doporučení:

Po prostudování předloženého textu doporučuji disertační práci přijmout k obhajobě. Autor prokázal vynikající znalosti z oboru, tvůrčí invenci i schopnost vědecké práce. Disertační práce splňuje po stránce obsahové i formální požadované náležitosti a k obhajobě ji doporučuji. Dále doporučuji – v případě úspěšné obhajoby disertační práce - udělit MUDr. Filipovi Pazdírkovi podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. titul Ph.D.

V Praze dne 10. února 2021

Doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.
Chirurgická klinika 1. LF UK a FTN v Praze
Vídeňská 800, 140 59, Praha 4 – Krč
Tel.: (+420) 261 082 632
e-mail: jaromir.simsa@ftn.cz