



Faculty of Medicine  
and Dentistry  
Palacký University Olomouc

**Oponentský posudek disertační práce na téma:**

**Vliv předoperační radiochemoterapie na expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a hustoty CD8+ tumor infiltruujících lymfocytů adenokarcinomu rekta**

**Autor: MUDr. David BUKA**

**Školící pracoviště: Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové**

**Školitel: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.**

**Jedná se o kvalitní disertační práci, která splňuje všechny odborné i formální požadavky.**

Posuzovaná disertační práce je zpracována ve formě plnohodnotného spisu, včetně podrobného popisu metodiky i výsledků, které autor neomezil jen na přiložené publikace. V teoretickém úvodu se autor popisně zaměřuje na současný stav problematiky karcinomu rekta, zejména ve vztahu k současným standardům léčby a roli neoadjuvantní chemoradioterapie. Zvláštní kapitoly jsou následně logicky věnovány roli vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR) a CD8+ tumor infiltruujících lymfocytů u adenokarcinomu rekta. Cíle práce jsou pochopitelné a jasně zformulované. Metodika a design práce jsou adekvátní vytyčeným cílům, což dokumentují výsledky této práce, které jsou na závěr náležitě diskutovány a sumarizovány. Součástí spisu je 10 publikací přímo korespondujících s tématem disertační práce – 8 původních (3 v časopisech s IF, 5 v recenzovaných českých časopisech, u 3 je MUDr. Buka prvním autorem) a 1 přehledová. Celkový IF publikací přímo související s tématem disertační práce je 2.6, což dokumentuje jistou vědeckou a publikační aktivitu autora.

**Řešené téma je aktuální. Zvolené metody řešení byly přiměřené a dosažené výsledky významné.**

Odborná náplň disertační práce navazuje na problematiku dlouhodobě řešenou pracovištěm školitelem v oblasti biomarkerů nádorů zažívacího traktu, a opírá se o pevnou a výborně fungující multidisciplinární spolupráci týmů klinických a laboratorních oborů ve FN Hradec Králové, což je



klíčové pro individualizaci péče o onkologicky nemocné. Za významné výsledky této práce považuji prokázaný efekt neoadjuvantní chemoradioterapie na změny v expresi VEGF u nádorů rekta. Následně tato pilotní práce poukazuje na určitý trend v horším přežívání u pacientů s downregulací VEGF během terapie a u pacientů bez nárůstu CD8+ tumor infiltruujících lymfocytů po předoperační radiochemoterapii. Tyto výsledky však nedosáhly statistické významnosti. Zároveň je práce dr. Buky hezkou retrospektivní verifikací výsledků léčby na tomto pracovišti, jelikož se jejich výsledky stran počtu recidiv nemoci a celkového přežívání neliší od dosud publikovaných prací. Evaluaci vlastních výsledků práce považuji za velmi důležitou součást práce lékařů KOC po stránce klinické, i když publikačně a vědecky to již nová fakta nepřináší. Potenciální prognostický, či prediktivní význam markerů zkoumaných v této pilotní studii je nutno dále verifikovat na rozsáhlejším souboru, ev. komplexnějším IHC vyšetřením, ale projekt významně přispěl ke snaze optimalizovat a individualizovat poskytovanou onkologickou péči.

K formálnímu a jazykovému pojetí práce nemám výhrady, stejně tak jsou použity i vhodné a recentní citace k dané problematice.

#### **Připomínky oponenta:**

K práci nemám z pohledu oponenta žádných připomínek.

#### **Dotazy oponenta:**

K předložené práci mám tři dotazy, který však nesnižují její kvalitu.

- 1) Velmi oceňuji homogenost souboru po stránce klinicko-patologických dat a zvolené neoadjuvantní léčbě. V současné době je již u některých podskupin pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem rekta upřednostňován koncept TNT. Zajímavé výsledky přinesla i studie RAPIDO. Zajímá mě názor autora na tuto problematiku a jejich zkušenosti s touto léčbou?





- 2) Práce týkající se prognostických a prediktivních markerů stanovovaných pomocí IHC často přináší kontroverzní výsledky a není raritní, že se tyto výsledky nedaří replikovat na jiném souboru pacientů. Přestože bylo poukázáno na určitý prognostický trend zkoumaných markerů po stránce prognostické, nebyla prokázána statistická významnost. Autor při této problematice diskutuje limitace stran velikosti souboru. Zajímalo by mě však, zda byla již posuzována změna exprese, pokud se jednalo o změnu z 1+ na 0, zda nebylo zvažováno hodnocení jako v případě např. HER2 markeru, a rozdělení pacientů pouze na dvě kategorie, a to VEGF pozitivní a negativní? Zda nebyla provedena analýza samotné exprese před léčbou jako potenciálního prognostického faktoru? Zda byly testovány i anti-VEGF protilátky více výrobců a výsledku jsou konzistentní?
  
- 3) VEGF jako určitý marker angiogeneze a jeho snížení jako potenciálního markeru odpovědi na radioterapii se teoreticky může opírat i o hypotézu míry hypoxie a jejího efektu na výsledky radioterapie? Zajímá mě názor autora na tuto problematiku a možné další klinické parametry pacientů, které by v tomto kontextu mohly výsledky ovlivňovat.

### **Závěr:**

Předložená disertační práce splňuje všechny formální i odborné požadavky. MUDr. Buka prokázal schopnost k samostatné tvořivé vědecké práci, včetně optimalizace a zavedení metodiky potřebné k plnění vytyčených vědeckých cílů, analýzu a zhodnocení výsledků i jejich adekvátní prezentaci.



Faculty of Medicine  
and Dentistry  
Palacký University Olomouc

***Závěrem tedy lze konstatovat, že disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.***

V Olomouci dne 17. 4. 2021

MUDr. Beatrice Mohelníková  
63282  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA UP  
Onkologická klinika  
Prof. MUDr. Bohuslav Melicher, Ph.D.

Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, PhD.  
Onkologická klinika FN Olomouc  
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci  
Hněvotínská 3  
779 00 Olomouc