



UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta
v Hradci Králové

Zápis o obhajobě disertační práce

Akademický rok: 2020/2021

Jméno a příjmení studenta: MUDr. David Buka
Identifikační číslo studenta: 46938425

Typ studijního programu: doktorský
Studijní program: Klinická onkologie a radioterapie
Studijní obor: Klinická onkologie a radioterapie
ID studia: 390831

Název práce: Vliv predoperační radiochemoterapie na expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a hustoty CD8+ tumor infiltrujících lymfocytů adenokarcinomu rekta

Pracoviště práce: Klinika onkologie a radioterapie (15-532)
Jazyk práce: čeština
Jazyk obhajoby: čeština
Školitel: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Oponent(i): MUDr. David Vrána, Ph.D.
doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.

Datum konání obhajoby: 28.06.2021 **Místo obhajoby:** Hradec Králové
Termín: řádný

Hlasování komise: prospěl/a: 7 neprospěl/a: 0

Průběh obhajoby: Obhajobu zahájil prof. MUDr. Stanislav Filip, DSc., místopředseda Oborové rady, který přivítal účastníky obhajoby. Zapisovatelem byl určen prof. Petera
Následně školitel Oborové radě představil uchazeče, poté následovala obhajoba disertační práce formou prezentace. Po ukončení prezentace přednesl svůj oponentský posudek doc. Vrána. Potom následoval oponentský posudek doc. Mohelníkové-Duchoňové.(online). Následovala diskuse k disertační práci a uchazeč odpověděl nejdříve na otázky oponentů:
Doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.

1) jaký možný klinický dopad (využití v praxi) předpokládáte v případě hodnocení těchto dvou biomarkerů u neoadjuvantní chemoradioterapie karcinomu rekta?
Odpověď: Je zde možnost aplikace hladin těchto prognostických markerů k úpravě dispezaríí schémat s ohledem na riziko recidivy – k časnějšímu odhalení a případně provedení další kurativní léčby. Taktéž je možno uvažovat o využití změn hladin těchto markerů ve schématu terapie rektálního adenokarcinomu, a to ve smyslu jak totální neoadjuvantní terapie, tak případného vynechání resekčního výkonu. S ohledem na změny hladin těchto markerů po neoadjuvantní terapii by bylo možno o tomto přístupu uvažovat, což

by mohlo výrazně zvýšit kvalitu života pacientů.

2) jak si vysvětlujete skutečnost, že výsledky nepotvrdily pracovní hypotézu disertační práce?

Odpověď: technická omezení metodiky imunohistochemie, omezený počet hodnocených pacientů (53)

Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová (on-line)

1. Velmi oceňuji homogenost souboru po stránce klinicko-patologických dat a zvolené neoadjuvantní léčbě V současné době je již u některých podskupin pacientů s lokeogionálně 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?

Odpověď: Koncept totální neoadjuvantní terapie je nadějnou modalitou léčby, byť v ČR prozatím nikoliv standardní. Myšlenka, kdy chirurgií nepoškozená a nealterovaná oblast tkání je lépe dostupná chemoterapii, se jeví správná. Ve FNHK není standardním postupem, nicméně ojedinele se v rámci komplexní terapie oligometastatického onemocnění využívá i na našem pracovišti.

Studie RAPIDO – high risk stadium II a stadium III adenokarcinomu rekta, krátký kurz radioterapie 5x5 Gy, následně chemoterapie 6-9 cyklů následně resekce. PCR 27.7% vs. 13.8 %, DrTF (disease related treatment failure) ve 3 letech po terapii 23.7% vs. 30.4% - nový standard léčby?

2. Práce týkající se prognostických a prediktivních markerů stanovovaných pomocí IHC často přinášejí 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. Zajímá 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?

Odpověď: Nebyly testovány IHC sady vícero výrobců. Analýza samotného VEGF jakožto samotného prognostického faktoru taktéž nebyla provedena, práce cílí pouze na dopad dynamiky změn. Práce na toto téma již existují: u kolorektálního adenokarcinomu bylo zjištěno, že vysoká exprese VEGF koreluje se špatnou prognózou a vyšší incidencí jaterních metastáz (Zlobec et al. 2005, Zlobec et al. 2008)

I změna exprese VEGF z 1+ na 0 byla započítána do statistických výpočtů, nicméně v celém souboru byl tento vývoj pozorován pouze 1x, stejně tak pouze 1x byl pozorován vývoj z 0 na 1+. I z tohoto důvodu byly hodnoty exprese VEGF semikvantitativně rozděleny do 4 skupin – 0 až 3, drtivá většina adenokarcinomu kolorekta VEGF v nějaké míře exprimuje.

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.

Odpověď: hypoxie snižuje odpověď na radioterapii, hypoxie tedy při radioterapii vždy nežádoucí snaha o dobrou oxygenaci tkání - redukce míry hypoxie z jiných klinických důvodů.

Normalizace vaskulárního zásobení důležitější než jeho destrukce.

Prof. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D.

Zajímal se o stav a nové poznatky týkající se výzkumu MUDr. Buky.
Odpověď: Stávající soubor bude rozšířen o nové pacienty.

Na uvedené otázky oponentů uchazeč odpověděl správně a v plném rozsahu a oponenti již neměli další dotazy.

V následné neveřejné části komise hlasovala o výsledku – ze 7 členů komise oprávněných hlasovat 7 hlasovalo pro „prospěl“ .
Výsledek obhajoby: Prospěl

Výsledek obhajoby:	prospěl/a (P)	
Předseda komise:	prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Členové komise:	prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.
	prof. MUDr. Stanislav Filip, Ph.D.
	prof. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D.
	prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
	prof. RNDr. Jiřina Vávrová, CSc.
	prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.