

# Oponentský posudek disertační práce

## Prognostické a prediktivní faktory u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem

### léčených cílenou léčbou

**Autor: MUDr. Ondřej Šorejs**

Pracoviště: Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Školitel: doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.

Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 02.12.2021 v 11:55:30	Odbor
Čj.: UKLFP/473681/2021-4	VV
Č.dop.: RR031714259CZ	Zprac.
Listů: 2 Příloh: 0	
Druh: písemné	



Autor této disertační práce se věnoval prediktivním a prognostickým faktorům u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli léčeni cílenou terapií. Předkládaná disertační práce je kvalitně zpracovaná, teoretický úvod je přehledný a výstižně uvádí do dané problematiky. Výzkumnou část autor rozdělil do dvou částí. V první části práce se zaměřil na zhodnocení ev. prognostické/prediktivní potenciálu miR-126 a miR-664 v nádoru u pacientů léčených chemoterapií a bevacizumabem. V druhé části práce pak analyzoval význam dysregulací miR-125b, let-7c, miR-99a, miR-17, miR-143 a miR-145 v nádoru u pacientů léčených chemoterapií a anti-EGFR protilátkami. Obě studie jsou retrospektivní, pacienti pocházejí z jedné instituce, což je výhodné pro ucelený sběr dat.

V první studii je detailně zpracován menší soubor pacientů (63), kteří byli léčeni systémovou kombinovanou chemoterapií s bevacizumabem. Konkrétní režimy jsou správně popsány, přešetřování bylo prováděno standardně. Odběry miR byly prováděny z nádorového prima a v rámci komparace ze zdravé tkáně střeva pacientů. Následné statistické zhodnocení a korelace hladin miR ve vztahu k počtu léčebných odpovědí (ORR) a dobách přežití jsou výborně definovány, včetně vysvětlení těchto vztahů. Byla provedena jak jednorozměrná, tak i mnoharozměrná analýza výsledků studie. Down regulace v nádorové tkáni byla prokázána u miR-126-3p, miR-126-5p a miR664-3p. Nejsilnější negativní prognostickou miR se pak ukázala downregulace miR-126-3p, která měla vztah jak k době dogrese onemocnění (PFS), tak ale i k celkovému přežití (OS), zajímavě však nebyla prokázána korelace k ORR..

V druhé studii autor zpracoval data 46 pacientů s mCRC léčených v rámci první/druhé linie léčby kombinací chemoterapie s anti-EGFR terapií (cetuximab nebo panitumumab). Data pacientů, zhodnocení léčebné odpovědi a statistická analýza ORR a PFS s OS ve vztahu k miR (předem k analýze vybraných) jsou precizní. Technika odběrů miR byla prováděna stejně jako v první studii. Zde autor prokázal opět na menším souboru pacientů, že miR-125b a let-7c jsou sniženy exprimovány v nádorové tkáni, zatímco miR-17 je exprimována zvýšeně. S ORR a DCR (kontrola onemocnění) korelovala pak jen negativně miR-125b, u této microRNA byl též po statistické úpravě prahu

stratifikace prokázán vztah s PFS a OS. Snížená exprese let-7c a zvýšená exprese miR-17 korelovala s nižší DCR.

Diskuzi autor této disertační práce vedl poměrně stručně, přesto však precizně komentuje svá zjištění ve vztahu k patofyziologickým mechanismům a dále došlo ke srovnání vlastních výsledků s daty z jiných zahraničních publikací. Také zmínil, že si je vědom limitací, především menšího počtu pacientů a retrospektivního charakteru studií, na druhou stranu se jedná o mono - institucionální studie s jednotným sběrem dat, jejich zpracováním a analýzou miR. V závěru jsou přesně a stručně shrnuty výsledky studií, včetně jejich významu. Obrázky s jejich odkazy a reference jsou formálně v pořádku a jejich množství je dostatečné, čeština v této práci je kvalitní s minimem překlepů.

K předložené disertační práci mám následující dotazy:

- Jaké je v současné době nejvhodnější cílená léčba pacientů mCRC s mutací BRAF v rámci první linie (při současně platné úhradové vyhlášce)? Má smysl podání anti-EGFR léčby v této indikaci a pokud ano, v jaké kombinaci? Pomohla by autorovi při indikaci této léčby právě zjištěná data o miR?
- Obecně je hodně prací zkoumající miR jako prognostické či prediktivní faktory u řady onkologických diagnóz. Existují miR, které by byly implementovány jako jednoznačný marker predikce či prognózy u určitého onkologického onemocnění? Tedy, že by na základě jejich zjištěných hodnot exprese, došlo ke změně strategie léčby?

Celkově hodnotím předloženou disertační práci jako vynikající, výsledky studií bude možné využít pro další výzkum a snad i v běžné klinické praxi. Autor prokázal dobré znalosti dané problematiky, navíc má i vysoký potenciál další publikační činnosti, které dokazuje řadou publikací v prestižních časopisech.

Navrhuji předloženou disertační práci přijmout k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby udělit MUDr. Ondřeji Šorejsovi akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Brně dne 29. 11. 2021

**doc. MUDr. Alexandr Popyřach, Ph.D.**

Klinika komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu Brno, Lékařská fakulta MU  
Brno