

Univerzita Karlova	17634
Vytvořeno: 22.08.2023 v 08:13:36	Odbor
Čj.: UKLFP/413776/2023-3	VV
Č.dop.:	Zprac.
Listů: 3 Příloh: 1	
Druh: písemné	



Oponentský posudek disertační práce

Autor práce: **MUDr. Vlastimil Woznica**

Název práce: **Maligní melanom – Nové vědecké poznatky**

Doktorský studijní program: Chirurgie LFP UK

Pracoviště: Oddělení plastické chirurgie FN Plzeň

Školitel: doc. MUDr. Inka Třešková, Ph.D.

Téma předkládané disertační práce „**Maligní melanom – Nové vědecké poznatky**“ je tématem mezioborovým, spadajícím především do oborů plastické chirurgie, dermatologie, onkologie, patologie i jiných odborností podílejících se na diagnostice a léčbě těchto kožních malignit. Hlavním cílem práce bylo na základě biomarkerů z fluidní biopsie diferencovat z hlediska recidivy vysoce rizikovou skupinu pacientů s časným stádiem onemocnění, kteří po radikální chirurgické terapii mohou profitovat z intenzifikace dispenzárních a léčebných režimů včetně adjuvantní systémové terapie. Disertace byla vypracována na Oddělení plastické chirurgie FN Plzeň pod vedením školitelky doc. MUDr. Inky Třeškové, Ph.D. Dlouholetá tradice a zkušenosti tohoto pracoviště, ať již na poli léčebně preventivní péče, nebo vědecko-výzkumné činnosti v této oblasti, byly jistě dostatečnou zárukou připravenosti stanovené téma úspěšně řešit.

Volba a aktuálnost tématu:

Maligní melanom se řadí mezi nejzhoubnější kožní nádory s trvale rostoucí incidencí, což činí z těchto malignit čím dál významnější zdravotní i sociálně ekonomický problém. Preventivní opatření na všech úrovních jsou jednou z nejdůležitějších strategií, která vede k podstatnému zlepšení výsledků a přežívání pacientů. Proto snaha o stratifikaci rizik z hlediska vzniku lokoregionální recidivy i vzdálených metastáz umožňující personalizaci léčby pacientů s těmito nádory, a to včetně časného stádia onemocnění, je velice žádoucím počinem. Přesná identifikace nemocných, u nichž by byla adjuvantní systémová terapie nejefektivnější, se jeví benefitem nejen z důvodu léčebných výsledků, ale i z hlediska snižování morbidity a v neposlední řadě i finančních nákladů spojených s touto terapií. Téma předkládaného výzkumu proto považuji za vysoce potřebné a aktuální a je třeba ho jednoznačně ocenit.

Formální úprava disertační práce:

Disertační práce je sepsána v českém jazyce na 109 stranách standardní textové úpravy. Je členěná obvyklým způsobem do 14 logicky navazujících celků. V práci je využito 25 fotografií maligních melanomů z vlastního souboru pacientů, 4 obrázky, 13 tabulek, 5 grafů a 2 schémata. Všechny uvedené grafické elementy vhodně doplňují textovou část a napomáhají jejímu rychlejšímu a snazšímu pochopení, na všechny jsou vždy v textu uvedeny odkazy. Oceňuji vlastní zpracování obrázků a schémat, hodnotná je i fotografická dokumentace různých stadií maligních melanomů, byť v některých případech horší kvality (pacient 15). Celkové grafické uspořádání práce je tak zdařilé. Seznam použité literatury obsahuje 144 relevantních a recentních publikací, převážně z anglosaské odborné literatury. Citační styl je jednotný, reference jsou řazeny podle pořadí citací v textu. Jsou zde však jisté nepřesnosti a nuance, kterých se bylo možné jistě vyvarovat (např. reference „43. Glezgová J. Oční klinika VFN a 1. LF UK, Praha. :4.“ nebo například necitování reference 125. a pravděpodobně omylem citované reference 119. – str. 54). Po jazykové stránce je disertace na odpovídající úrovni, je psána dobrou češtinou pouze s ojedinělými překlipy a minimem gramatických nepřesností, které celkově nenarušují srozumitelnost a vyznění textu.

Úvod:

V úvodní kapitole je stručně a jasně nastíněna problematika, kterou se následně celá disertace zabývá, a čtenář je tak srozumitelně uveden do řešeného tématu.

Cíle práce:

Autorem byly jasně formulovány 2 cíle disertační práce, a to na základě stanovení biomarkerů z fluidní biopsie určení vysoce rizikových pacientů s časným stádiem maligního melanomu po radikální operativě, kteří mohou profitovat z adjuvantní terapie a určení způsobu využití těchto biomarkerů k časně detekci recidivy nebo minimální reziduální choroby. Dále uvedené výsledky jasně dokazují, že stanovených cílů bylo dosaženo a celá disertace tak splnila svůj účel.

Popis současného stavu řešeného tématu včetně literární rešerše:

V této obsáhlé kapitole autor přehledovým způsobem podrobně zpracoval téma komplexního managementu pacientů s maligním melanomem, včetně popisu nádorových charakteristik. Uvedené informace jsou na úrovni současného stavu poznání, přičemž jsou podané velmi srozumitelně, v logické návaznosti, a tak dobře pochopitelné i pro nezainteresovaného čtenáře. Drobnou výtku lze mít jen k nepřesné a zavádějící informaci ohledně následků poškození mandibulárního nervu při krčních disekcích - str. 34.

Materiál, metodika:

Výzkum byl proveden na 80 pacientech, kteří byli chirurgicky léčeni s časným stádiem maligního melanomu na Oddělení plastické chirurgie FN Plzeň v období 01/2014-07/2020. Následná dispenzarizace probíhala na pracovišti autora a na Dermatovenerologické klinice FN Plzeň. Práce má charakter klinicko-patologicko-genetické korelace se zaměřením na detekci BRAF V600E mutace v ctDNA i tkáňových vzorcích pacientů s využitím v této indikaci unikátních metod selektivní preamplifikace tumorové DNA a ddPCR. Hlavními klinickými sledovanými parametry byly RR, DFI a OS. Velikost studovaného souboru je odvozena od incidence a podchycení časného stádia melanomu ve spádové oblasti pracoviště, ze statistického hlediska ji lze považovat za dostatečnou. Metodika zpracování tématu byla zvolena správně a byla použita odpovídajícím způsobem.

Výsledky, diskuse a závěr:

Hlavním výsledkem výzkumu i přínosem disertační práce je zjištění, že detekce BRAF V600E mutace v ctDNA v plasmě odebrané jednu hodinu po resekci časného stadia maligního melanomu identifikuje pacienty zvýšeně rizikové z hlediska výskytu šestiměsíční, dvouleté i celkové recidivy a také s kratším DFI a OS. Výsledky studie jsou koncisně zpracovány v 6 tabulkách (z úvodní tabulky 8 nelze zcela jasně interpretovat údaje) a 2 grafech, přičemž jsou v následné diskusi kriticky zhodnoceny a porovnány s pracemi světových autorů. Statistické zpracování je příkladné a nadprůměrné a nemám k němu připomínky. S uvedenými limity studie, jako velikost a nehomogenita souboru a nedostupnost některých vyšetření u všech pacientů, nelze než souhlasit. Velmi oceňuji uvedené závěrečné zamyšlení nad potřebami pro budoucí výzkum a další vývoj v této oblasti tak, aby mohlo dojít k úplné aplikaci těchto metod do běžné klinické praxe.

Otázka oponenta pro uchazeče:

1. Existuje korelace mezi hladinami ctDNA a histologickým nálezem TILs, jakožto projevem imunitní odpovědi na nádor? Pokud ano, zaznamenali jste tento jev ve Vašem souboru pacientů a měl nějaké dopady na ctDNA analýzu?

Celkové zhodnocení a význam disertační práce:

MUDr. Vlastimil Woznica předložil pečlivě vypracovanou a velice kvalitní disertační práci řešící naléhavé odborné téma současné medicíny. Lze konstatovat, že práce bezesporu obecně přispívá k hlubšímu pochopení významu ctDNA analýzy u pacientů s maligním melanomem. Metody stanovení biomarkerů z fluidní biopsie se jeví jako slibné ve vyhodnocování rizik recidiv nádorů i v jejich časné detekci a také v monitorování léčebné odpovědi, což vše do budoucna otevírá možnosti aplikace postupů personalizované medicíny. Cenným výstupem prezentovaného výzkumu je využití konceptu pooperační detekce BRAF V600E mutace ctDNA u pacientů po resekci časných stadií maligního melanomu, jakožto biomarkeru zvýšeného rizika recidivy i úmrtí. Dosažená a ověřená poznání tak vytvářejí základy pro další výzkum v této oblasti, aby v budoucnu přesná identifikace nemocných s high-risk časným stadiem onemocnění umožňovala nastavení individualizovaných režimů adjuvantní systémové léčby i zintenzivnění dispenzární péče s cílem zlepšení prognózy těchto novotvarů. Autor prokázal hluboké znalosti studované problematiky, přičemž jím vytčené cíle disertační práce byly bezesbytku splněny. Osvědčil tak svoji schopnost samostatné vědecké činnosti i kritického hodnocení dosažených výsledků.

Disertační práce „Maligní melanom – Nové vědecké poznatky“ autora MUDr. Vlastimila Woznicy jednoznačně splňuje všechny požadavky na ni kladené, stanovené podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. Doporučuji tuto práci k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby pak udělení akademického titulu doktor (Ph.D.).

V Plzni, dne 21. 8. 2023

