

Posudek oponenta disertační práce

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program Klinická onkologie a radioterapie

Uchazeč: MUDr. Miloslav Pála

Pracoviště: Ústav radiační onkologie, FN Na Bulovce

Disertační práce: Radiochemoterapie s týdenním režimem cisplatin v léčbě karcinomu hlavy a krku

Oponent: doc. MUDr. Renata Soumarová, PhD., MBA

Pracoviště: Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Radioterapie a.s., Nový Jičín

Práce je přehledně členěna do několika kapitol. V obecné části autor podává přehled konkomitantní chemoradioterapie u nádorů hlavy a krku. Metaanalýzy prokazují superioritu konkomitantní léčbě ve srovnání se samostatnou radioterapií. Mezi jednoznačně nejvýhodnější patří kombinace s cisplatinou. Potvrzena je si superiorita pooperační radiochemoterapie. Optimální režim není jednoznačně znám. Úvodní část je zpracována přehledně, dostatečně obsažně na 35 stranách.

Vlastní soubor pacientů a výsledky léčby jsou uvedeny na 130 stranách včetně kvalitních a detailních tabulek a grafů. Jedná se o zpracování dvou souborů pacientů – s pooperační radiochemoterapií a s definitivní radiochemoterapií. Jako potenciace byl použit týdenní režim s cisplatinou.

a) Aktuálnost zvoleného tématu

Zvolené téma je vysoce aktuální. Nádory hlavy a krku mají rostoucí incidenci a moderní techniky radioterapie umožňují eskalovat dávku záření a zlepšit tak výsledky léčby těchto pacientů.

b) Splnění sledovaného cíle

Hlavním cílem práce bylo zhodnotit toleranci, účinnost a toxicitu týdenního režimu cisplatin v dávce 40 mg/m² v kombinaci s radioterapií. Cíle práce byly splněny.

c) Zvolené metody zpracování

Odpovídají zvoleným cílům. Po formální stránce práce splňuje obvyklé požadavky včetně volby adekvátních statistických metod. Literatura je obsáhlá.

d) Výsledky disertace, uvedení, jaké nové poznatky přinesla

Do první části s pooperační radiochemoterapií bylo zařazeno 100 pacientů s karcinomem hlavy a krku stádia III a IV po radikálním chirurgickém výkonu nebo nižší klinické stádium s pozitivními nebo úzkými okraji resekce. Pacienti absolvovali pooperační radioterapii s týdenním podáním cisplatin v dávce 40mg/m².

Hodnoceno bylo celkové přežití, lokoregionální kontrola, doba do progresu, přežití bez známek onemocnění, akutní a pozdní toxicita, kvalita života. Byla provedena též univariační a multivariační analýzy zvolených proměnných.

Zajímavý je údaj o hospitalizaci po celou dobu léčby u 95 pacientů, pouze jeden pacient absolvoval léčbu ambulantně. Zahájení léčby do 8 týdnů pouze u 53% pacientů. 2/3 pacientů (72) mělo radioprotektivum amifostin, 92 pacientů mělo zavedený před léčbou PEG.

Akutní toxicita 3.-4. stupně byla zaznamenána u 74% pacientů. I přes aplikaci amifostinu u 2D a 3D radioterapie byla akutní toxicita vyšší u této skupiny než u pacientů léčených technikou IMRT bez amifostinu. Z toho je zřejmé, že radioprotektivum nemá ve srovnání s protekcí vhodnou technikou velký efekt. Lehce nižší byla i pozdní toxicita u techniky IMRT.

Nepříznivou prognózu této skupiny pacientů ukazuje i pravděpodobné 2,5 leté přežití, které bylo 64%.

Univariátní analýza ukázala jako nepříznivé faktory mužské pohlaví, nikotinismus, pN>pN2a, stádium IV a provedení chirurgického výkonu na neuniverzitním pracovišti. V multivariátní analýze jediným negativním faktorem bylo provedení chirurgického výkonu na neuniverzitním pracovišti.

Většina lokálních recidiv se objevila do 2 let. Pravděpodobnost 2 letého přežití bez nemoci byla 59%.

V druhé části s definitivní léčbou bylo zařazeno 148 pacientů s nádory hlavy krku stádia II-IV, nicméně 80% mělo tumor stádia IV. Hodnocena byla odpověď na léčbu, celkové přežití, lokoregionální kontrola, doba do progresu, přežití bez známek onemocnění, akutní a pozdní toxicita, kvalita života. Byla provedena též univariátní a multivariátní analýzy zvolených proměnných.

V průběhu práce se též měnila ozařovací technika z konvenční přes konformní na IMRT. 92% pacientů mělo profylakticky zavedený PEG. Plánovanou dávku záření 70 Gy absolvovalo 89%.

Akutní toxicita 3.-4. stupně byla zaznamenána u 83% pacientů. Opět nižší byla u techniky IMRT.

Pozdní toxicita byla relativně nízká, týkala se převážně podkožních fibróz a xerostomií.

Celková odpověď byla 83%, z toho 70% CR.

Nepříznivou prognózu této skupiny pacientů ukazuje i pravděpodobné 3 letého přežití, které bylo 34%.

Univariátní analýza ukázala jako nepříznivé faktory nikotinismus, denní konzumace alkoholu, N>pN2, stádium IV, celková doba záření < 70Gy, počet sérií CHT ≤ 4, nedosažení kompletní remise.

V multivariátní analýze se jako nezávislé prognostické faktory ukázaly: denní konzumace alkoholu, nikotinismus, celková doba záření < 70Gy, počet sérií CHT ≤ 4, N>pN2.

Bylo zastiženo 46 lokoregionálních selhání s mediánem 9 měsíců. Pravděpodobnost 3 leté lokoregionální kontroly byla 60%, 3 letého přežití bez nemoci 29%.

e) Připomínky a dotazy na disertanta

Bylo kompenzováno prodloužení celkové doby léčby?

Jaký máte názor na odložené zavádění PEG jako prevence poléčebné závislosti?

Myslíte si, že akcelerované režimy mohou nahradit definitivní konkomitantní chemoradioterapie?

Je vhodná jako salvage terapie reiradiace, a pokud ano, tak u kterých pacientů?

Jak dále zlepšovat výsledky léčby u pacientů s pokročilým karcinomem hlavy a krku?

Byla hodnocena závislost lokality tumoru na prognóze?

f) Jednoznačné vyjádření, zda doporučujete práci k obhajobě

Práce je kvalitní prospektivní studií s konkomitantní chemoradioterapií s týdenním režimem cisplatin. Ukazuje také význam nových ozařovacích technik na toxicitu léčby a kvalitu života. Práce i publikační aktivita splňuje požadavky na ně kladené v oboru Klinická onkologie a radioterapie. Doporučuji ji k obhajobě a v případě úspěšného obhájení udělení titulu Ph.D.

Doc. MUDr. Renata Soumarová, PhD.

28.5.2012