

Doc. RNDr. Pavol Matula, CSc. Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ a.s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice, SR

Univerzita Karlova v Praze
Lekárska fakulta v Hradci Králové
Správní oddělení dekanátu
Šimková ul. 870
500 38 Hradec Králové 1

Vec: Oponentský posudok k dizertačnej práci
MUDr Igora Richtera predloženej pod názvom :

Prognostický vplyv zmeny expresie receptora pre epidermálny rastový faktor u pacientov liečených predoperačnou rádiokemoterapiou pre adenokarcinom rekta

Predložená dizertačná práca predstavuje ucelený dokument k problematike postavenia a úlohy neoadjuvantnej chemorádioterapie v komplexnej liečbe adenokarcinomu rekta so zvláštnym dôrazom na posúdenie dopadu expresie epidermálneho rastového faktoru (ďalej len EGFR) na celkové (OS) a bezrelapsové prežívanie (DFS).

- Ku zvolenému tématu

Zvolené téma dizertačnej práce reflektuje súčasné snahy výskumných tímov zlepšiť neuspokojivé výsledky liečby pokročilého karcinomu rekta hľadaním vhodného algoritmu stratégie liečby, posudzovaním hodnôt biomarkerov ovplyvňujúcich liečebnú odpoveď a primárne ciele liečby - celkové a bezrelapsové prežívanie (ďalej len OS a DFS), pri ktorom sa práve expresia EGFR ukázala ako negatívny prognostický faktor naštartovaním repopulácie tumoru pri aplikácii chemorádioterapie. Negatívny vplyv expresie EGFR na liečebnú odpoveď nebol však potvrdený vo všetkých publikovaných relevantných prácach (napr. 42-43 citovaných v dizertačnej práci). Téma dizertačnej práce teda svojím cieľom - kvantitatívnu analýzou vplyvu expresie EGFR na OS a DFS - aktuálne zapadá do tohto výskumného snaženia - monitorovať expresiu EGFR, špecifikovať jej vplyv na liečebné výsledky a hľadať metódy inhibície expresie.

- K zvoleným metódam spracovania :

Predkladateľ pri spracovaní dizertačnej práce analyzoval súbor 50 pacientov s dg. adenokarcinomu rekta liečených na materskom pracovisku, poskytol stručný prehľad o stratégii liečby, jej dávkovaní v liečebných modalitách a timingu, o metódach imunohistochemického stanovenia expresie EGFR, postupe hodnotenia liečebnej odpovede a vyhodnotenia konečného cieľa - stanovenia OS a PFS v závislosti od expresie EGFR. K spracovaniu klinického materiálu využil vhodné metódy a modely deskriptívnej a induktívnej štatistiky, metódy univariačnej a multivariačnej analýzy poskytovanej v SW produkte NCSS 9.

- K výsledkom dizertačnej práce a novým poznatkom, ktoré priniesla.

Výsledkom práce je potvrdenie výsledkov citovaných prác (7-14) o štatisticky významnom negatívnom dopade pozorovanej expresie EGFR na bezrelapsové prežívanie (PFS) i celkové prežívanie (OS) oproti prácam, ktoré EGFR ako negatívny faktor nepotvrdili (42,43). Za prínos ďalej pokladám využitie exaktných štatistických metód - multivariačnú analýzu s aplikáciou Coxovho proporcionálneho modelu, ktorý je pri dizertačných prácach i publikáciách často len sporadicky využívaný.

Splnenie cieľa dizertačnej práce.

Primárny cieľ dizertačnej práce - retrospektívne zhodnotenie prognostického vplyvu zmeny expresie EGFR a jeho porovnania pri endobiopsii pred zahájením predoperačnej chemorádioterapie a jeho hodnôt v chirurgickom resekte po jej ukončení. - bol splnený.

Druhý cieľ - vyhodnotenie vplyvu klinických parametrov (pohlavie, vstupné klinické štádium, lokalizácia tumoru, histologický stupeň, patologické klinické štádium, dosiahnutie liečebnej odpovede, vstupná koncentrácia hemoglobínu a CEA) - bol splnený.

S využitím univariačnej analýzy (Kaplan-Meier kriviek a logrank testu) potvrdil štatisticky významné rozdiely v OS a DFS v závislosti od prítomnosti expsie EGFR versus jeho absencie. Výsledky Coxovej multivariačnej analýzy pomocou parametra Hazard Ratio (HR) preukázali štatisticky významne rozdiely na hladine významnosti $\alpha = 0,01$ - pri celkovom prežívaní (OS) u prognostických faktorov : nepriaznivý pre EGFR - resekáte, priaznivý pre ženské pohlavie. Na nižšej hladine významnosti - $\alpha = 0,05$ štatisticky významné rozdiely sa prejavili u faktorov: dowstaging , sfincter šetriacej operácii ako priaznivé a nepriaznivý faktor EGFR pri endobiopsii.

Prípomienky:

1. V Coxovom modele sa používa pojem Hazard Ratio . V tab.17 je použitý termín „Risk ratio“, ktorý nie je uvedený v zozname používaných a definovaných pojmov na str. 7-8. Oponent predpokladá, že ide o záznamovú chybu - teda o veličinu „Hazard ratio“ definovanú ako pomer hodnoty hazardovej funkcie analyzovaného ramena klinickej štúdie k hodnote hazardovej funkcie referenčného ramena.

2. V grafických prezentáciach (na obr.č.18 - 25) pri označovaní súradnicového systému autor používa skrátené termíny : OSmes , DFSmes, EGFRpok, a pod. V odborných publikáciách a dizertačných prácach je postup používania skratiek neštandardný, Konvenciou je plné označenie premennej (=veličiny) a uvádzanie jej rozmeru v zátvorke.

Tieto, v podstate formálne pripomienky, nemajú vplyv na celkove vysokú úroveň predkladaného dokumentu.

Dovoľujem si autorovi práce v závere položiť 2 otázky ako námiet do diskusie .

1. Existujú výskumné práce potvrdzujúce fenomén : „Expresia EGFR klesá s pribúdajúcim vekom“ Napr. v habilitačnej práci doc. Jozefa Dvořáka, PhD v súbore 59 pct, u ktorých bola aplikovaná predoperačná chemorádioterapia bol zistený štatisticky významný rozdiel pri OS u prognostických faktorov (vek, pT a pN). Vekové rozpätie 50 pacientov v predkladanej dizertačnej práci bolo od 40 – 80 rokov s priemerom 61,4 rokov. Pokúsili ste sa analyzovať tuto závislosť expsie EGFR vo vašom súbore napr. v dichotomickej škále vek pct <60r vs. vek>60r ? Pokiaľ áno s akým záverom ?
2. Ktorý zo súčasných prístupov na potlačenie expsie EGFR počas predoperačnej rádioterapie sa ukazuje ako najperspektívnejší ?

Záver :

Predloženú dizertačnú prácu MUDr. Igora Richtera hodnotím ako vysoko prínosnú z pohľadu kvantitatívneho vyhodnotenia negatívneho vplyvu prognostického faktora EGFR na liečebný výsledok a motiváciu k hľadaniu účinného inhibítora jeho expsie počas predoperačnej chemorádioterapie.

Práca spĺňa požadované kritéria po stránke konzistentnosti, štruktúrovaného manažmentu kapitol, použitia odbornej literatúry, využitia vhodných metód medicínskej štatistiky, spracovania a interpretácie výsledkov.

Odporúčam dizertačnú prácu prijať k obhajobe na získanie vedeckej hodnosti PhD

Doc. RNDr. Pavol Matula, CSc.
Klinika rádioterapie a onkológie
VOÚ a.s. Košice, SR

V Košiciach 8.1.2015

