Posudek oponenta disertační práce

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Obor klinická onkologie a radioterapie

Uchazeč: MUDr. Miroslav Hodek

Pracoviště: Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Disertační práce: Vliv vstupních krevních parametrů na léčebnou odpověď u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem konečníku

Oponent: doc. MUDr. Renata Soumarová, PhD.

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

Práce je přehledně členěna do několika kapitol. Úvod do problematiky je zpracován na 44 stranách a obecně se věnuje karcinomu rekta a jeho léčbě, v další části pak vztahu zánětu a nádorového růstu. Část je věnovaná také lékům ovlivňujícím zánětlivou odpověď.
Vlastní soubor pacientů a výsledky léčby jsou uvedeny na 8 stranách.
Cílem disertační práce bylo zhodnotit vztah vstupních krevních parametrů a léčebné odpovědi u vybrané skupiny pacientů. Za cílovou skupinu byli zvoleni pacienti s lokálně pokročilým karcinomem konečníku bez známek generalizace onemocnění.

A. Aktuálnost zvoleného tématu

Zvolené téma je vysoce aktuální, karcinom konečníku má v České republice bohužel stále vysokou incidenci. Stále se také často setkáváme s nádory lokálně pokročilými. Výsledky hodnocení vztahu odpovědi nádoru ke krevním parametrům před léčbou by mohly pomoci zjistit relativně jednoduché prediktivní a prognostické parametry.

B. Zvolené metody zpracování

K základnímu popisu souboru, který zahrnoval 173 nemocných, byly použity parametry deskriptivní statistiky. Kaplan-Meierova metoda a Logrank test pak k analýze celkového přežití a přežití bez nemoci. Univariační a multivariační Coxova regresní analýza stanovila vliv charakteristik pacienta, tumoru, léčby a hematologických vlastností na parametry přežití. Logistická regresní analýza byla využita pro nalezení dopadu spojitých krevních parametrů na charakteristiky léčebné odpovědi. Také byl analyzován vztah mezi různými hraničními hodnotami u krevních veličin a odpovědí na léčbu pomocí testu $\chi 2$ (chí-kvadrát). Statistické metody jsou odpovídající a dobře zvolené pro daný cíl práce. Práce je doplněna přehlednou obrazovou dokumentací.

C. Výsledky práce

Do sledovaného a retrospektivně hodnoceného souboru bylo zařazeno 173 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta léčených neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapií a následnou operací. Medián sledování souboru byl 35 měsíců, v průběhu byla hodnocena četnost recidiv a relapsů.

Vstupní čili předléčebné krevní parametry byly hodnoceny ve vztahu k výsledkům léčby. Byl zjištěn signifikantní vliv hladiny hemoglobinu na četnost patologické odpovědi. Anémie tedy byla

identifikována jako negativní predikční faktor pro celkovou léčebnou odpověď, nicméně vyšší hladiny hemoglobinu a erytrocytů měly dopad na četnost patologické kompletní odpovědi.

Absolutní počet krevních destiček byl rozpoznán jako negativní prognostický faktor pro celkové přežití (OS) a přežití bez nemoci (DFS). Avšak hladina trombocytů sama o sobě nebyla signifikantní pro odpověď tumoru na proběhlou chemoradioterapii.

Podařilo se také prokázat signifikantní negativní vliv zvýšené hodnoty NLR (poměr neutrofilních granulocytů a lymfocytů) na DSF, OS i nádorovou odpověď.

Tyto výsledky potvrzují působení nádoru přes cytokiny na imunitní systém hostitele.

Všechny výsledky jsou přehledně zpracovány do tabulek a grafů.

D. Splnění sledovaného cíle

Hlavním cílem bylo zhodnotit prediktivní a prognostický vliv předléčebných krevních parametrů a možnosti jeho využití v rámci terapie lokálně pokročilého karcinomu konečníku. Důraz byl kladen na možnost aplikace poznatků do běžné klinické praxe a zařazení zhodnocení stavu systémové zánětlivé odpovědi mezi vstupní stagingová vyšetření.

Prognostickým faktorem pro OS i DFS byla koncentrace červených krvinek, hladina hemoglobinu, absolutní počet neutrofilních granulocytů, absolutní počet bílých krvinek, NLR, PLR (poměr trombocytů a lymfocytů). Naopak negativním prognostickým faktorem byla trombocytóza a elevace hladin neutrofilních granulocytů. Jako prediktor nádorové odpovědi byla identifikována koncentrace červených krvinek a hladina hemoglobinu.

Stanovený cíl, resp. cíle, byl splněn. Práce je uceleným pohledem na vliv některých krevních parametrů na výsledky léčby a přežití nemocných. Tyto parametry mohou patřit mezi základní stagingová vyšetření.

E. Připomínky a dotazy na disertanta

Proč aplikace krevních převodů nebo podání léků stimulujících erytropoézu nezlepší výsledky léčby a přežívání nemocných?

Vidíte nějaký prostor pro imunoterapii u karcinomu rekta, resp. pro kombinaci s RT?

F. Jednoznačné vyjádření, zda doporučujete práci k obhajobě

V práci uchazeč prokázal tvůrčí schopnosti a velké odborné znalosti. Studie byla publikována v jednom impaktovaném časopise, kde uchazeč byl prvním autorem. Práce i publikační a přednášková aktivita uchazeče splňuje požadavky standardně kladené v oboru onkologie. Práci doporučuji k obhajobě a v případě úspěšného obhájení doporučuji udělení titulu Ph.D.

Doc. MUDr. Renata Soumarová, PhD.

2.8.2016