

Děkanát 2. LF UK – Oddělení Ph.D. studia

ThDr. Jitka Sýkorová, Ph.D.

V Úvalu 84

150 06 Praha 5 - Motol

V Českých Budějovicích 7. 4. 2021

Oponentský posudek disertační práce:

„Srovnání výsledků radikální radioterapie nádorů hlavy a krku léčených ozařovací technikou 3 D-konformní radioterapie a radioterapie s modulovanou intenzitou“

Autorka: MUDr. Michaela Jirkovská

Autorka si jako téma své disertační práce zvolila aktuální téma. Srovnává výsledky radikální kurativní radioterapie lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku léčených ozařovací technikou 3 D-konformní radioterapie (3 D-CRT) a radioterapie s modulovanou intenzitou a simultánním integrovaným boostem (IMRT-SIB) na Onkologické klinice 2.LF UK v Praze v letech 1998-2016.

IMRT-SIB je moderní technikou radioterapie, která na řadě předních onkologických pracovišť nahrazuje starší plánovací a ozařovací techniky. V současné době je v onkologii ověřován význam a přínos této techniky v léčbě pacientů s nádory hlavy a krku. Pro jednotlivá onkologická pracoviště i pro další rozvoj onkologické léčby je proto důležité provést správné vyhodnocení přínosu této techniky radioterapie, jak z hlediska prognózy pacientů, tak z hlediska akutní a pozdní toxicity ve srovnání se staršími ozařovacími technikami.

Primárním záměrem práce bylo prokázat, že navýšení dávky pomocí IMRT-SIB vede ke zlepšení celkového přežití a lokoregionální kontroly. Sekundárním cílem bylo prokázat, že IMRT SIB zmenšuje riziko akutní a pozdní toxicity. Dalšími cíli studie bylo sledovat i další faktory ovlivňující prognózu pacientů.

Na velkém souboru 262 pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku léčených 3 D-CRT a 263 pacientů léčených IMRT-SIB je v práci provedena komparace léčebných výsledků, akutní i pozdní toxicity a výskytu dalších prognostických faktorů mezi oběma skupinami pacientů.

Ve sledovaném souboru pacientů v souvislosti se změnou ozařovací techniky nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v celkovém přežití a v lokoregionální kontrole, ale bylo potvrzeno, že u pacientů léčených IMRT-SIB dochází k signifikantní redukci akutní i pozdní toxicity.

Z toho autorka správně vyvozuje, že studie sice neprokázala zlepšení výsledků léčby se změnou techniky ozařování, ale prokázala bezpečnost a přínos techniky IMRT-SIB, protože v souvislosti s redukcí cílového objemu dochází k signifikantní redukci akutní i pozdní toxicity bez toho, aby došlo ke zhoršení léčebných výsledků.

Vyzdvihnout je nutno dobře zpracovanou teoretickou část disertační práce, která podrobně pojednává o problematice léčby spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. Zaměřuje se na léčebné strategie, prognostické faktory, diagnostické metody a zejména na úlohu radioterapie v léčbě lokálně pokročilých karcinomů hlavy a krku. V této souvislosti autorka probírá zdroje záření, typy frakcionace a problematiku stanovení dávky záření. Pozornost věnuje i novým trendům v léčbě nádorů hlavy a krku, mezi něž patří radiopotenciace, biologická terapie nebo modifikátory nádorové hypoxie. Věnuje se i možnosti personalizace léčby pomocí biomarkerů a využití nových prognostických faktorů jako jsou tkáňové biomarkery a markery tekuté biopsie. Nejdůležitější kapitola teoretické části se zabývá technickými pokroky v radioterapii se zaměřením na zlepšování radiační konformity při definování cílového objemu, rozebírá výhody IMRT proti 3 D-CRT a výhody IMRT-SIB.

Ve studii byly užity metody a postupy adekvátní pro dosažení cílů, které si studie vytkla. Pozitivně musíme hodnotit především velikost souboru a správné stanovení cílů i sledovaných parametrů pro účely studie. Výsledky nebyly naopak ovlivněny určitými omezeními, které přináší retrospektivní studie a s tím spojená nehomogenita souboru.

K přednostem práce patří kvalitní statistická analýza, která byla provedena statistickým softwarem SPSS verze 19. Univariační analýza byla provedena pomocí Kaplan - Meierovy metody. K hodnocení rozdílů mezi skupinami byl použit log-rank test. Dále byla provedena univariační a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů se stanovením HR a konfidenčních 95 % intervalů. K hodnocení rozdílů toxicity a rizikových faktorů mezi 3 D-CRT a IMRT byl použit Fischerův exaktní test.

Široce a pečlivě zpracovaná je i diskuse, která ukazuje na dobrou shodu výsledků studie s výsledky obdobných publikovaných studií.

Po stránce formálního zpracování se jedná o dobrou práci, která splňuje všechny náležitosti, opírá se o kvalitní statistické hodnocení s množstvím grafů a příloh. Práci je možno vytknout snad jen anglické popisky v grafech.

Práce má nepopiratelný význam pro další rozvoj radioterapeutických technik u pokročilých nádorů hlavy a krku, protože obdobné práce jsou nezbytné pro správné zhodnocení významu IMRT-SIB a další směřování rozvoje radioterapie. Výsledky práce jistě najdou uplatnění pro další zkvalitňování onkologické léčby na vlastním pracovišti.

Ocenění si zaslouží i úroveň publikací, které jsou součástí disertační práce. Výsledky studie publikovala MUDr. Jirkovská jako první autorka v renomovaném zahraničním časopisu

s IF. MUDr. Jirkovská je dále první autorkou nebo spoluautorkou dalších 3 článků, které byly k tématu práce publikovány. Jeden z nich byl rovněž otištěn v zahraničním časopisu s IF. Kromě toho je MUDr. Jirkovská autorem nebo spoluautorem řady dalších odborných článků z oblasti radioterapie a onkologie.

Závěrem je možno konstatovat, že ve studii bylo dosaženo vytýčených cílů. Studie potvrdila, že zavedení IMRT-SIB na pracovišti autorky proběhlo úspěšně, neboť nová technika umožnila dosáhnout signifikantně nižší akutní i pozdní toxicity léčby, aniž by došlo ke zhoršení onkologických výsledků.

Mezi přednosti patří aktuálnost řešeného tématu, význam studie pro další rozvoj oboru, metodicky správné hodnocení velkého souboru pacientů, kvalitní statistické zpracování, vyvození adekvátních závěrů a publikace výsledků studie v zahraničním časopise s IF. Potenciální částečné omezení studie vyplývalo z jejího retrospektivního charakteru, jenž často vede k určité nehomogenitě souboru. Ta však v této studii nebyla natolik významná, aby měla vliv na její výsledky.

Předložená práce splňuje nároky kladené na disertační práci a prokazuje, že autorka má předpoklady k samostatné vědecké práci. Z těchto důvodů doporučuji, aby autorce byl udělen titul Ph.D.

MUDr. Lubor Mrzena, Ph.D.