

## **Oponentský posudek disertační práce**

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta UK Praha

**Doktorský studijní program:** Lékařská biofyzika

**Uchazeč: MUDr. Michaela Jirkovská**

**Pracoviště:** Onkologická klinika 2.LF UK a FN Motol, Praha

Disertační práce:

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

**Oponent:** MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA

**Pracoviště:** Ústav radiační onkologie Fakultní nemocnice Na Bulovce a 1.LF UK

## Úvod

Radioterapie jsou nedílnou součástí léčebných algoritmů časných i pokročilých karcinomů hlavy a krku. Multidisciplinární léčebné postupy umožňují trvalé vyléčení významného podílu pacientů, u kterých parametr kvality života po léčbě vystupuje výrazně do popředí. Je proto přirozenou snahou minimalizovat dopady agresivní onkologické léčby na následnou kvalitu života bez negativního dopadu na léčebné výsledky.

## Rozsah práce, dokumentace a literární zdroje

Disertační práce MUDr. Michaely Jirkovské je koncipována jako retrospektivní hodnocení porovnávající účinnost a toxicitu dvou technik konformní radioterapie – techniky 3D konformní radioterapie (3D CRT) a radioterapie s modulovanou intenzitou svazků (IMRT). U pacientů léčených 3D CRT byla aplikována definitivní radioterapie normofrakcionačním režimem do dávky 70 Gy, u pacientů léčených IMRT byla radioterapie aplikována technikou simultánního integrovaného boostu, umožňující mírnou formu akcelerace při zkrácení celkové doby ozařování při optimálním průběhu o 2 dny. Práce si vytkla dva hlavní cíle. Prvním je porovnání účinnosti obou hodnocených technik radioterapie prostřednictvím stanovení základních parametrů efektivity, tedy lokoregionální kontroly a celkového přežití. Druhým cílem je porovnání časně a pozdní toxicity obou technik užitím standardních hodnotících kritérií toxicity.

V úvodní teoretické části práce autorka podává přehled o epidemiologii, etiologii, diagnostice nádorů hlavy a krku a dále se zaměřuje na léčebné možnosti u lokoregionálně pokročilých karcinomů hlavy a krku. Velký prostor je věnován především možnostem nechirurgické léčby s důrazem na moderní zdroje a techniky radioterapie.

Praktická část je pak věnována vlastnímu odbornému výzkumu – charakteristice a zhodnocení obou sledovaných souborů a stanovení závěrů, které z tohoto hodnocení plynou. Kromě dvou již zmíněných základních cílů hodnocení je součástí práce i hodnocení základních prognostických faktorů, které autorka zhodnotila cestou uni- a multivariační analýzy. Teoretická část je zakončena bohatou diskuzí, ve které autorka porovnává své výsledky s výsledky prezentovanými ve světové odborné literatuře.

Téma práce je vysoce aktuální s ohledem na trendy, které v moderní radioterapii zaznamenáváme. Po formální stránce práce splňuje obvyklé požadavky včetně volby adekvátních statistických metod a forem prezentace výsledků s využitím přehledných tabulek a grafů. Bohatý přehled literárních zdrojů (více než 160 titulů) odpovídá zvolenému tématu práce, autorka se opírá o nejrelevantnější publikace, které byly k danému tématu v minulosti prezentovány včetně recentních publikačních počinů. Zvolené metodické postupy jsou zřetelně definovány a závěry práce dobře korespondují s vytyčenými cíly.

Pouze ke zpřesnění:

Strana 42: Citovaná studie (Forastiere a kol) byla studie RTOG 91-11, nikoli 90-01.

Publikační podklad práce tvoří dva originální články z let 2019 a 2018 v zahraničních časopisech s IF (1,721 a 1,625), korespondující s tématem disertační práce. V práci publikované v periodiku Neoplasma je doktorandka hlavní autorkou. I další publikované práce v časopisech bez IF ukazují na velmi aktivní publikační činnost autorky.

### **Celkové hodnocení práce**

Cíle práce byly jednoznačně splněny. Práce prokázala bezpečnost techniky IMRT-SIB, kdy u pacientů léčených touto technikou nebyly zaznamenány negativní dopady této vysoce konformní techniky radioterapie na lokoregionální kontrolu a celkové přežití.

Práce nezaznamenala rozdíl při porovnání účinnosti IMRT oproti 3D CRT. Prospektivní klinické studie, které porovnávaly 3D-CRT a IMRT neprokázaly jasný dopad IMRT na zlepšení lokoregionální kontroly a celkového přežití a prokázaný benefit IMRT je proto vázán především na abreviaci akutní a pozdní toxicity kurativní radioterapie, případně kurativní radioterapie provázené konkomitantní léčbou. V předkládané práci se na výsledku mohl podílet i určitý stupeň nevyvážeností hodnocených souborů, kde soubor IMRT-SIB zahrnoval pacienty s pokročilejším nádory (klinické stádium IV 76% vs 63%, N+ 85% vs 80%) a pacienty starší (61,8 let vs 58,3 let). Nevyváženost souborů byla i v rozdílném zastoupení sublokalizací primárního zdroje – s nižším zastoupením prognosticky příznivějších karcinomů nazofaryngu (5% vs 18%) a naopak vyšším zastoupením prognosticky nepříznivých karcinomů hypofaryngu (17% vs 10%) v souboru IMRT-SIB. Tato nerovnoměrnost v zastoupení pacientů v hodnocených souborech může devalvovat potenciaální benefit z intenzifikace

radioterapie v případě SIB-IMRT. Z práce není zřejmé, jaká byla compliance léčby a zda všichni hodnocení pacienti v obou hodnocených souborech dosáhli preskribované dávky.

Vyšší zastoupení pokročilejších nádorů v souboru IMRT-SIB může rovněž vysvětlit vyšší tendenci k následné generalizaci i když, jak autorka správně vysvětluje, svou roli v zaznamenaném MTS u pacientů v souboru IMRT-SIB bezesporu hraje i kvalitnější diagnostika uplatňovaná v pozdějších etapách hodnocení, především začlenění CT-PET do poléčebného sledování léčených pacientů.

Limitací práce je její retrospektivní charakter se všemi negativy, které retrospektivní hodnocení přináší. Tato limitace je částečně vyvážena reprezentativním počtem hodnocených pacientů, poskytujícím kvalitní data k hodnocení účinnosti obou léčebných technik a jejich časné toxicity. Autorka hodnotila pouze výsledky léčby pacientů léčených definitivní radioterapií, kde chirurgický výkon byl limitován nejvýše na provedení krční disekce, což umožňuje preciznější hodnocení toxicity radioterapie bez jejího ovlivnění případnými rozsáhlejšími chirurgickými výkony s resekci primárních nádorů.

Pozdní toxicita byla hodnocena pouze u 25 pacientů v rameni s 3D-CRT, což je počet limitovaný k preciznímu zhodnocení pozdních dopadů dané léčebné techniky. Forma zvoleného hodnocení parametrů pozdní toxicity (dotazník RTOG) rovněž nehodnotí všechny důležité parametry pozdní toxicity, které by předkládané hodnocení vhodně doplnily – výskyt osteoradionekróz, PEG dependencí, laryngeálních dysfunkcí, poradiačních hypotyreoz, neurologických komplikací. Výsledky porovnání časné a pozdní radiační toxicity jsou v souladu s publikovanými daty prospektivních klinických studií včetně jejich provedené metaanalýzy, kde užití techniky IMRT prokázalo redukcí časné a pozdní toxicity, především xerostomie. Autorka tak potvrdila přínos techniky IMRT-SIB ke snížení rizika časné a pozdní xerostomie, parametrů, které jinak výrazně snižují kvalitu života léčených pacientů. Na podkladě předložené práce a s ohledem na dostupná data medicíny založené na důkazech lze postulovat, že technika IMRT-SIB by měla být pacientům preferenčně poskytována, protože nabízí snížení časné a pozdní radiační toxicity léčby, aniž by kompromitovala léčebný výsledek 3D-CRT.

### **Otázky na autorku**

1. Jaké možnosti můžeme uplatňovat k prevenci časné a především pozdní radiační xerostomie ?
2. Jaký je Váš pohled na profylaktické zavádění výživových sond u pacientů léčených kurativní radioterapií IMRT-SIB?

## **Závěr**

**Disertační práce splňuje podmínky studia v doktorském studijním programu Univerzity Karlovy v Praze. Autorka prokázala dostatečné tvůrčí schopnosti a její práci proto doporučuji k obhajobě, neboť splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci v daném oboru podle § 47 Zákona o vysokých školách 111/98 Sb. Doporučuji proto, aby MUDr. Michaela Jirkovská byla, na základě úspěšné obhajoby, udělen akademický titul Ph.D.**

V Praze dne 13.4.2021

MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MB

Ústav radiační onkologie Fakultní nemocnice Na Bulovce a 1.LF UK v Praze