

Titl.
Děkanát Lékařské fakulty UP
Referát vědy a výzkumu
Tř. Svobody 8
771 26 Olomouc
K rukám pí P. Sloukové, MSc.

Oponentský posudek

Vypracovaný ve smyslu § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98Sb. na základě jmenovacího dekretu prof. MUDr. Čestmíra Neorala, CSc., předsedy Oborové rady DSP Chirurgie ze dne 19.8.2014, č.j. UPOL-3424/19104-2014

K oponentskému řízení byla předložena disertační práce MUDr. Katherine Vomáčkové, sekundární lékařky I. Chirurgické kliniky LFUP a FN Olomouc a studentky kombinované formy DSP na L UP v Olomouci na téma:

Přínos PET/CT v diagnostice a léčbě karcinomu jícnu

pro obor chirurgie.

Práce má celkem 93 číslovaných stran, včetně literatury. Ta je v počtu celkem 106 prací uvedena na 11 stranách (s. 81-93). Vlastního textu práce je celkem 77 stran, z toho vlastní tvůrčí část textu tvoří celkem 46 stran. Řádně je stanoven cíl práce a metodika k jeho dosažení. Jednotlivé kapitoly jsou zvykle číslovány v decimálním členění. Řádně je na celkem čtyřech stranách probrána diskuse problematiky, včetně závěrů práce. Adekvátní je i český a anglický souhrn. Práce obsahuje bohatý soubor obrázků (27), přehledných grafů a tabulek (27), chybí jen seznam použitých zkratk. Uvedená literatura v počtu 106 prací je řádně číslovaně vřazena do textu. Samostatně jsou uvedeny vlastní spoluautorské práce autorky (1x hlavní autor) v českých i světových pramenech včetně impaktovaných, a dále 15 přednášek s hlavním autorstvím kandidátky, proslovených na našich i zahraničních fórech (SR, Maďarsko, Rakousko). Jsou uvedeny až na záměrné citace historických prací vesměs nejnovější světové prameny, z posledních let až do současnosti, včetně českého písemnictví. Jazyková stránka práce a její technické zpracování (forma) je až na drobné tiskové resp. jazykové chyby velmi pěkná. Práce je čtivá a dobře srozumitelná. Autorka pochází z vysoce specializovaného a vyspělého pracoviště s tradicí chirurgie jícnu a horního zažívacího traktu a hrudní chirurgie od roku 1946 a to na špičkové úrovni nejen v rámci ČR. Vzhledem k rozsáhlé jícnové operativě měla autorka přístup k širokému a obsažnému kazuistickému materiálu a rozsáhlé publikační činnosti pracoviště v tomto směru, na které se v posledních letech velmi aktivně podílela. Ve své práci široce využívá mezioborové spolupráce především s radiologií, nukleární medicínou a dále s onkologií a histopatologií. V kapitolách, které odpovídají úvodu a přehledu problematiky, jsou zevrubně probrány technické podklady diagnostiky Ca jícnu a srovnán význam PET/CT v tom směru. Již zde vyplývá jasný přínos- velmi časně zavedení této vysoce moderní diagnostiky v Olomouci. Na těchto základech pak postavila autorka svou krásnou práci. Jasně je vymezen její cíl (str.- 36) – vyhodnocení pozice PET/CT v upřesnění jak iniciálního stagingu karcinomu jícnu, tak posouzení odpovědi organismu na neoadjuvantní onkologickou léčbu.

Vlastní sestava nemocných vychází z čísel olomoucké chirurgické kliniky, kde bylo v letech 1947 – 2007 provedeno celkem 1169 radikálních výkonů pro Ca jícnu. Neoadjuvance pro Ca jícnu byla v Olomouci zavedena v roce 1998 a PET/CT u těchto nemocných v roce 2006. V sestavě je tak celkem 354 nemocných do konce roku 2012, z toho u 109 byl karcinom iniciálně situován pouze na jícen, u dalších bylo přítomno lokoregionální popřípadě vzdálené šíření. Po neoadjuvanci bylo kontrolní PET/CT vyšetření provedeno u 156 osob, z toho bylo pak 97 indikováno k operaci. Při těchto kontrolách bylo u 38 pac. shledáno kompletní vymizení tumoru, u 89 osob regrese. Z 97 operovaných byla u 12 provedena jen explorace. Je stále k diskusi, která je ovšem mimo rámec této práce, zda a domnívám se osobně že ano, jsou i nemocní s complete response indikováni k exstirpaci jícnu. Výsledky operační léčby svědčí jasně jak pro neoadjuvanci, tak pro následnou op. léčbu. Přežívání u nemocných s compl. response bylo přes 35 měsíců, u nemocných bez reakce na neoadjuvanci jen 12 měsíců. U nemocných s CR byla radikální operace provedena u 19 z 38. Celkem bylo provedeno ve sledovaném období 85 ezofagektomií s mortalitou 8,2% do 30 dnů a celkovou operační mortalitou 17%.

Význam PET/CT je ve vysoké specifitě vyšetření (fal. negativita jen 1,43%) a zhodnocení výsledku neoadjuvance. Význam v přínosu op. léčby pro přežívání po neoadjuvanci je rovněž signifikantní ($p=0,003$).

Závěr.

Sestava nemocných za sledované období je velká a rozsahu práce přinejmenším přiměřená. Rovněž statistické zpracování a vyhodnocení dat, jež je de facto hlavním obsahem a výstupem práce, je kvalitní. Jazyková stránka práce je výborná, prameny jsou správně a v přiměřeném rozsahu citovány, členění práce do kapitol s obsahem všech předepsaných částí je správné. Práce srovnává PET/CT s další diagnostikou, rozebírá přínos její vysoké specifity jak v primárním stagingu, tak ve sledování stavu po neoadjuvanci, a dále jsou podrobně rozebírány výsledky chirurgické léčby karcinomu jícnu, operační mortalita a přežívání v jednotlivých skupinách nemocných v pozici komplexní mezioborové spolupráce. Zavedení do klinické praxe a podrobné rozpracování pozice PETCT v chirurgii jícnu je velmi včasné a moderní.

Kandidátka se aktivně na této činnosti podílí a to i publikačně na vysoké úrovni. Přitom prokazuje své velmi dobré zkušenosti a schopnosti vědecké a publikační práce.

V předložené formě doporučuji práci přijmout k obhajobě jako podklad pro oponentské řízení v rámci DSP v obou chirurgie neboť velmi dobře splňuje svým obsahem a rozsahem jak zákonné, tak univerzitní podmínky pro oponentské řízení jakož i nároky na disertační práci těmito normami kladené, a po úspěšné obhajobě udělit MUDr. Katherine Vomáčkové akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

K autorce mám jednu otázku:

Na str. 26 práce se uvádí, že neoadjuvantní chemoradioterapie negativně ovlivňuje operační morbiditu a mortalitu. Zajímá mne však vlastní názor autorky, a jednak pramen z nějž tuto úvahu čerpala a jenž není v literatuře uveden.

Olomouc, 8. 9. 2014

Prof. MUDr. Michael Dlouhý, CSc.
I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

IČO: 652 697 05, DIČ: CZ65269705

Bankovní spojení: 71234621/0100

Nositel certifikátu ISO 9001:2008, 14001:2004, akreditace DIAS

www.fnbrno.cz

Posudek disertační práce MUDr. Katherine Vomáčkové - Přínos PET/CT v diagnostice a léčbě karcinomu jícnu

Předložená práce je zpracována na 77 stranách textu, v závěru je seznam literatury, který čítá celkem 106 titulů většinou anglosaského původu z posledních 15 let. Nechybí však stěžejní práce z dřívějších let. Velmi příjemné je uvedení titulů i z českého písemnictví. Celá práce je doplněna přehlednými tabulkami s názornou fotografickou dokumentací.

Cílem předložené práce bylo zařadit PET/CT vyšetřovací metodu do diagnostického algoritmu u pacientů s karcinomem jícnu. Hlavním úkolem využití PET/CT bylo zdokonalit staging a restaging u onkologických pacientů a zlepšit možnosti komplexní onkologické léčby díky zpřesnění indikace k chirurgické léčbě a posouzení efektu neoadjuvantní terapie s vyhodnocením jejího významu v parametru dlouhodobého přežívání.

V **úvodní** teoretické části práce autorka zdůrazňuje rozhodující význam chirurgické resekce v léčbě karcinomu jícnu jako jediné potencionálně kurabilní metody onkologické léčby se skromným uvedením dlouholeté historie vlastního mateřského pracoviště autorky a jeho významu v chirurgické léčbě tohoto onemocnění na úrovni s mezinárodním ohlasem a uznáním. V následujících kapitolách autorka uvádí základní anatomické skutečnosti a současnou moderní klasifikaci zhoubných nádorů jícnu. Zevrubně popisuje epidemiologii a aktuální data z Národního onkologického registru, etiopatogenezi, klasifikaci a prognózu pacientů se zhoubným onemocněním jícnu včetně zdůraznění převážně pozdní diagnostiky v našich podmínkách a z toho rezultující špatné prognózy přežití těchto pacientů. V následujícím autorka rozebírá i úskalí problematických skríníngových programů. V následujícím textu autorka uvádí popis léčebných možností karcinomu jícnu se zvláštním zdůrazněním nutnosti interdisciplinárního přístupu. Za jeden z nejdůležitějších faktorů označuje přesný staging onemocnění.

Následujících kapitolách autorka rozebírá současné možnosti radio a chemoterapie včetně konkomitantních režimů v souvislosti s lokalizací, typem zhoubného nádoru jícnu a nejvhodnějším timingem operačního řešení. Uvedeny jsou rovněž přednosti zmíněných metod onkologické léčby. Další kapitolu autorka věnuje podrobnému popisu vývoje a principům současného hybridního PET/CT vyšetření, které poskytuje kombinovanou informaci o funkci i anatomii tkání a orgánů což je v mezi současnými zobrazovacími metodami raritní a pochopitelně nejcennější. V předoperačním vyšetření PET/CT metodou je předností této metody detekce generalizace a to jak postižení uzlin, tak vzdálených metastáz a významné je i posouzení efektu neoadjuvantní léčby. Velký přínos pak znamená metoda PET/CT vyšetření pro dispenzarizaci a monitoraci v pooperačním sledování. Autorka rovněž vzájemně srovnává tuto metodu s metodou samotné PET, samotného CT vyšetření a především s metodou endoskopické sonografie s následným uvedením sensitivity, specifity a přesnosti diagnostice neoplázií jícnu. Autorka uvádí, že metoda PET/CT má zásadní význam v průkazu generalizace zhoubného onemocnění jícnu a rovněž pak pro posouzení efektivity neoadjuvantní onkologické léčby a to buď časně – po 14 dnech či po 3-6 týdnech od jejího ukončení. Za signifikantní faktor se považuje procento snížení akumulace radiofarmaka – nejčastěji o 35% oproti výchozím hodnotám před zahájením léčby.

V kapitolách **materiál a metody** autorka hodnotila soubor 152 operovaných od roku 1990 do roku 1996, kdy v uvedeném souboru se 5 let po operaci dožilo ani ne 7% pacientů. Tyto nepříznivé výsledky s novými povzbudivými poznatky prospěšnosti neoadjuvantní terapie vedly autorku k další studii od roku 2006 – 2012, kdy hodnotila soubor 354 pacientů s diagnózou zhoubného nádoru jícnu - zpočátku retrospektivní, po roce 2007 prospektivní metodou.

U 349 pacientů bylo provedeno vstupní PET/CT vyšetření, které selektovalo soubor 188 pacientů (53,9 %) vhodných k neoadjuvantní CHRT. Po ukončení CHRT bylo provedeno kontrolní PET/CT vyšetření u 156 pacientů – kdy kompletní remise bylo dosaženo u 38 pacientů, downstaging u 89 pacientů, stacionární nález u 10 pacientů. U 19 pacientů došlo k progresi zhoubného onemocnění. U těchto 4 skupin byla vyhodnocena délka přežívání podle rozdílného nálezu na kontrolním PET/CT vyšetření bez ohledu na další následující léčbu.

Následná chirurgická léčba byla provedena u 97 pacientů ze 156, radikální resekce pak u 85 a u 12 pacientů pouze explorace při celkové 30 denní mortalitě 8.2%.

Výsledky: všechny sledované parametry v hodnoceném souboru byly podrobeny modernímu statistickému zpracování. PET/CT vykázala vysokou spolehlivost při stanovení rozsahu zhoubného onemocnění jícnu. Nejdelší průměrné přežívání bylo dosaženo ve skupině operovaných po neoadjuvantní léčbě s efektem kompletní remise onemocnění – celkem 38,6 měsíců. U všech pacientů s kompletní remisí činilo průměrné přežívání 35,4 měsíců, u všech pacientů se stacionárním nálezem 33,1, u všech pacientů s regresí tumoru 28,2 měsíců a u všech pacientů s progresí 15,1 měsíců. Nebyl však prokázán statisticky významný rozdíl oproti skupinám s částečnou regresí či stacionárním nálezem po neoadjuvantní léčbě. Tuto skutečnost si autorka vysvětluje ne příliš početným souborem pacientů v jednotlivých skupinách.

Průměrné přežívání po neoadjuvantní RCHT operovaných – 29,1 měsíců (medián 15,7 měsíců) bez operace 23,3 měsíců (medián 13,9 měsíců)

Stěžejní kapitolou je shrnutí vlastních výsledků diagnostiky a léčby pacientů s karcinomem jícnu. Zde autorka podrobně rozebírá jednotlivé skupiny pacientů v logickém přehledu dle zvolené léčby a délky přežívání. Podrobně sleduje jednotlivé nemocné od prvotního stagingu až po ukončení léčby včetně případů úmrtí. Celkové shrnutí mortality, kdy z 352 zemřelo za sledované období 305 pacientů, je číslo vysoké, ale přesně vystihuje agresivní povahu zhoubného onemocnění jícnu.

- A) Nepříznivá prognóza a neuspokojivé přežívání pacientů se zhoubným nádorem jícnu v současnosti představuje vysoce aktuální téma moderní onkochirurgie a znamená nejen závažný medicínský, ale rovněž ekonomický problém. Zvolené téma práce je vysoce aktuální
- B) Disertace si kladla za cíl zařadit PET/CT vyšetřovací metodu do diagnostického algoritmu u pacientů s karcinomem jícnu. Hlavním úkolem využití PET/CT bylo zdokonalit staging a restaging u onkologických pacientů a zlepšit možnosti komplexní onkologické léčby díky zpřesnění indikace k chirurgické léčbě a posouzení efektu neoadjuvantní terapie s vyhodnocení jejího významu v parametru dlouhodobého přežívání. Disertace splnila sledovaný cíl.
- C) Zvolené metody zpracování jsou vysoce sofistikované, pečlivé a objektivní vyhodnocení sledovaného souboru včetně moderního statistického zpracování splňuje standardní metodiku současné vědecké práce.
- D) V disertační práci autorka prokázala vysokou spolehlivost PET/CT vyšetření při stanovení rozsahu zhoubného onemocnění jícnu naznačila velmi slibné perspektivy k upřesnění indikace k radikálnímu resekčnímu výkonu v chirurgické praxi.

E) Na autora mám následující dotazy:

- Jaká byla hlavní příčina úmrtí u radikálně odoperovaných pacientů s kompletní remisí po neoadjuvantní léčbě a v čem autorka vidí příčiny poměrně krátké střední doby přežívání 38,6 měsíců?
- Může autorka uvést přednosti PET/CT vyšetření oproti metodě endoUZ vyšetření v otázce přesnosti lokálního hodnocení efektu neoadjuvantní terapie?

F) Předložená práce MUDr. Katherine Vomáčkové : **Přínos PET/CT v diagnostice a léčbě karcinomu jícnu** prokázala tvůrčí schopnosti autorky a splňuje požadavky kladené na disertaci standardně v daném oboru. Práci jednoznačně doporučuji k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.).

Prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
Chirurgická klinika FN Brno a LF MU Brno

V Brně dne 5.9.2014