

Posudek habilitační práce MUDr. Martina Svatoně, Ph.D:

č.j.: UKLFP/126079/2021-13

MOLEKULÁRNÍ A LABORATORNÍ PREDIKTIVNÍ A PROGNOTICKÉ MARKERY U NEMALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU

Habilitační práce má bez literatury a příloh 46 stran.

Je členěna do níže uvedených šesti částí:

- 1/ Úvod. Zde jsou správně vysvětleny prognostické (bez ovlivnění léčbou) a prediktivní markery nádoru (související s léčbou)
- 2/ Prognostické a prediktivní markery u NSCLC s četnými odkazy na vlastní dříve publikované práce, např. o prognostickém významu PET (29). V této kapitole jsou i detailně popsány molekulární markery-tyrozinkinázy. Jsou popsány tyrozinkinázové receptory a jejich mutace – EGFR, ALK, ROS aj. Odkaz na vlastní bádání (64,65,66). Vedle dalších markerů je popsána i metoda tekutých biopsií zachycující cirkulující nádorové buňky a/nebo volnou nádorovou DNA. V další části se autor zaměřil na angiogenezi a lymfangiogenezi. (VEGF – vascularendothelialgrowthfactor). Popisuje kostní metabolismus a buněčný cyklus-cyklin dependentní kinázy. Jsou popsány imunoterapeutické markery – PD L1. Dále jsou vyjmenovány potenciální prediktivní markery chemoterapie - NA/K-ATPazu a gen CTR-1 (constitutive triple response 1)
- 3/ Moderní cílená léčba, inhibitory angiogeneze a imunoterapie u NSCLC ve vztahu k molekulárním markerům. Zde se autor postupně věnuje možnosti léčby EGFR mutací pomocí osimertinibu, ALK – alectinibu, ROS – crizotinibu a bevacizumabu. V podkapitole 3.3 se autor zabývá současnými možnostmi imunoterapie. Jde především o možnost utlmit inhibiční signály vysílané tumorem a jeho mikroprostředím molekulou PD-1 (programmed death-1), resp. jejím receptorem (PD-L1). Zde se může uplatnit Nivolumab, což je protilátka cílící na PD-1 receptora dále pembrolizumab, atezolizumab a durvalumab
- 4/ Vlastní práce
 - a/ Prediktivní a prognostický význam hladin natria u pacientů s NSCLC léčených erlotinibem-hyponatremie je negativním prognostickým faktorem u pacientů léčených erlotinibem (266)
 - b/ stoupající hladina LDH při léčbě erlotinibem je prognosticky nejhorší (267)
 - c/ negativní vliv chronického zánětu na léčbu nivolumabem (18), ve které prokázali vliv histologie na PFS - nejlepší byly výsledky u dlaždicobuněčného ca.
 - d/ vliv onkomarkerů na výsledky léčby pemetrexedem .. vyšší CYFRA 21-1, NSE- horší prognóza (268)

dále jsou zmíněny autorovy studie s TTF1, s KRAS mutacemi, s thymidylát syntetázou u NSCLC, s ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s NSCLC. Prognostický význam exprese miR-34a, miR-224 and miR-342 u pacientů s pokročilými dlaždicovými NSCLC léčenými paliativní chemoterapií

5/ Komentář – význam nádorového mikroprostředí, vliv chronického zánětu. Význam onkomarkerů CYFRA 21-1 aj, imunohistochemické parametry, genetické markery. Autor správně vyzdvihuje vliv zánětu a vliv hyponatermie a uvádí, že jejich prediktivní role v případě bronchogenního karcinomu byla dosud opomíjena.

6/ Závěr Autor popsal řadu prognostických a i několik prediktivních markerů u nemocných s NSCLC. Věřím, že některé z nich by mohly doplnit aktuálně používané markery v klinické praxi či upřesnit skupiny pacientů vhodných k bližšímu zkoumání nádorového prostředí a genetického pozadí tumoru.

Závěr oponenta: Zvolené téma je vysoce aktuální jelikož se nacházíme ve zlomové fázi terapeutických možností plicní rakoviny. Je nanejvýše důležité být o nových možnostech informováni a schopni je aplikovat v praxi. Autor v předložené práci shrnul dosud známé informace o prognostických i prediktivních markerech nádorového onemocnění i současné možnosti cílené léčby NSCLC. V práci uvedl množství vlastních výsledků dříve publikovaných v domácích i zahraničních časopisech (konferencích). Z 300 uvedených literárních citací je dr. Svatoň prvním autorem u velkého počtu z nich, u 25. U mnoha dalších byl spoluautorem.

Vzhledem k uvedeným znalostem i množství vykonané práce v této oblasti se MUDr. Svatoň řadí mezi nemnoho českých předních pneumoonkologů, kteří tento obor posunují dále. O tom svědčí i četná ocenění udělená mu výborem České pneumologické a ftizelogické společnosti. Díky zahraničním publikacím přesahuje jeho práce hranice České republiky.

Podle mého názoru **tato habilitační práce splňuje všechny podmínky pro to, abych ji doporučil k obhajobě před vědeckou radou Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a následnému udělení titulu docent.**

Pokud je vhodné položit MUDr. Svatoňovi Ph.D doplňující dotaz, pak se ptám:

1/ jakou vidí možnost u nemocných s NSCLC ovlivnit zánět před a během podané cílené event. i necílené léčby

2/ jaký by mohl být v budoucnosti význam stanovení panelu onkomarkerů pro určení prognózy? Lze v klinické praxi očekávat nové, přesnější onkomarkery?

4.8 2021

Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Pneumologická klinika 2.LF UK a FN Motol

V

PROF. MUDr. MAREL MILOSLAV CSc.