

V Novém Jičíně 30.7.2021

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE MUDr. Martina Svatoně, Ph.D.

MOLEKULÁRNÍ A LABORATORNÍ PREDIKTIVNÍ A PROGNOTICKÉ MARKERY U NEMALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU

Oponent: Doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.
Komplexní onkologické centrum Nový Jičín
Lékařská fakulta UP Olomouc

Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 04.08.2021 v 13:29:30	Odbor
Čj.: UKLFP/126079/2021-16	vv
Č.dop.: RR034699842CZ	Zprac.
Listů: 1 Příloh: 1	
Druh: písemné	



Text posudku: Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) představuje jedno z nejčastějších nádorových onemocnění vůbec. S ohledem na stále neuspokojivou prognózu těchto pacientů si autor zvolil toto vysoce aktuální a důležité téma pro svoji habilitační práci. Habilitační práce má celkem 94 stran, které jsou následovány přílohou, jež obsahuje vlastní publikované práce autora. V obecné části práce jsou podrobně rozebrány základní prediktivní a prognostické markery NSCLC. Zvláštní pozornost je pak věnována markerům, které jsou v současnosti terapeuticky ovlivnitelné tyrozinkinázovými inhibitory či imunoterapií. Jedná se tedy zejména o markery EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF a PDL 1. V další části habilitační práce autor rozebírá jednotlivé molekuly, které se využívají v léčbě NSCLC s ohledem na molekulární markery, které predikují jejich účinnost.

V původních publikacích, které jsou podkladem vlastní habilitační práce autor shrnuje výsledky své práce: za prediktivní marker odpovědi na erlotinib, je možné považovat normální hladinu natria, když byla prokázána vyšší účinnost erlotinibu u pacientů s normální hladinou natria vs. hyponatremických pacientů a to jak v odpovědi na léčbu tak celkovém přežití pacientů (Anticancer Research, 2014). Podobně v další publikaci autor prokázal, že rostoucí hladina laktátdehydrogenázy v průběhu léčby erlotinibem je možné považovat za negativním prognostický marker (Anticancer Research, 2016). Dalším důležitým markerem, na který se autor ve svých publikacích zaměřil byl chronický zánět jako prediktivní faktor. Autor publikoval výsledky, které poukazují na skutečnost, že chronický zánět (hodnocena byla hladina neutrofilů, lymfocytů, hemoglobinu, albuminu, a CRP) ovlivňuje jak dobu do progresu, tak celkové přežití pacientů s pokročilým NSCLC, kteří byli léčeni imunoterapií ve vyšších liniích léčby (Anticancer Research, 2018). Dalšími markery, které byly hodnoceny v rámci autorovy publikační činnosti byly onkomarkery. Retrospektivně byly hodnoceny nádorové markery - CEA, CYFRA 21-1, MonoTotal, NSE, SCCA a TK u pacientů léčených pemetrexedem. Byla pozorováno nižší celkové přežití u pacientů s vyššími hladinami nádorových markerů CYFRA 21-1, NSE a TK. Žádný z těchto markerů však neměl signifikantní vliv na přežití bez progresu onemocnění (Anticancer Research, 2016). Dalším důležitým studovaným faktorem byla exprese TTF1 a p63 a jejich vztah k výsledkům léčby erlotinibem. Studie prokázala, že skupina pacientů (kteří nebyli ani TTF1pozit a p63 negat a ani TTF1 negat a současně P63 pozit) dosáhli signifikantně horšího přežití bez progresu i celkového přežívání (Oncology Letters, 2020). Důležitým všeobecně známým prognostickým markerem plicních karcinomů je samozřejmě gen KRAS. V následující práci jsou shrnuty výsledky analýzy, která se zabývá výsledky terapie pacientů, kteří byli léčeni ve vyšších liniích paliativní léčby chemoterapií (pemetrexed či docetaxel). Vlastní KRAS status neměl vliv na PFS, nicméně celkové přežití bylo signifikantně

kratší ve skupině mutovaných pacientů (Anticancer Research, 2016). Dále se autor zabýval významem exprese thymidilát syntázy u pacientů s radikálně resekováným NSCLC stádia I-III. Ve skupině pacientů, u nichž byla podána adjuvantní chemoterapie byla prokázána signifikantně kratší doba do návratu nádorového onemocnění v případě vysoké exprese thymidilát syntázy (Anticancer Research, 2017). Podobný design měla další studie, tedy opět u pacientů, kteří podstoupili radikální resekci plicního nádoru a následně adjuvantní chemoterapii. Byly prokázány statisticky signifikantní výsledky ve specifických podskupinách pacientů dle histologického typu nádoru a jeho stádia. V celkové populaci však statisticky signifikantní rozdíly pozorovány nebyly (Stud.Pneumol.Phthiseol., 2014). V poslední době velmi často skloňovaným prognostickým faktorem jsou mikroRNA. Autor publikoval prognostický význam konkrétně exprese miR-34a, miR-224 a miR342 u pacientů s pokročilým spinocelulárním karcinomem léčených paliativní chemoterapií u specifickým podskupin pacientů (kuřáků, pacientů léčených gemcitabinem a pacientů, kteří podstoupili radioterapii (Oncology Letters, 2018). Poslední publikace je věnována možné prediktivní hodnotě exprese některých genů kódujících transportní proteiny, BRCA1 a miRNA. V práci nebyl prokázán statisticky signifikantní vztah mezi jejich expresí a doby do návratu onemocnění či celkového přežití u pacientů radikálně operovaných (Stud.Pneumol.Phthiseol., 2017).

MUDr. Martin Svatoň, Ph.D. je hlavním autorem či spoluautorem 16 impaktovaných publikací a více než 30 prací uveřejněných v recenzovaných časopisech. Je také hlavním autorem jedné monografie a spoluautorem dvou dalších monografií.

Volba tématu habilitační práce je velmi dobrá a aktuální. Práce obsahuje nové originální poznatky v oboru. Zpracování komentáře je přehledné a systematické s odkazy na publikace v přílohách. Text je zpracován v moderní češtině s exaktní vědeckou terminologií, přehledně uspořádán a plně vyhovuje požadavkům vědecké práce

Autorovi si dovoluji položit 2 otázky jako námět do diskuze:

1) jaké prediktivní a prognostické markery považujete v současné době za zásadní pro indikaci imunoterapie v případě léčby lokálně pokročilého či generalizovaného NSCLC?

2) s ohledem na rychlý posun cílené léčby plicních karcinomů v posledních letech, jakou očekáváte budoucnost léčby generalizovaného plicního karcinomu?

Hodnocení:

Předložená habilitační práce shrnuje aktuální téma prediktivních a prognostických markerů nemalobuněčného plicního karcinomu. Vzhledem k tomu, že habilitační práce odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladeným na habilitační práci, doporučuji její přijetí v předložené podobě jako podklad pro jmenování uchazeče docentem v oboru Vnitřní lékařství.

Doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.