

Posudek oponenta habilitační práce

1. lékařská fakulta University Karlovy

Obor řízení: Onkologie

Uchazeč: MUDr. Igor Richter, Ph.D.

Pracoviště uchazeče: Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Název habilitační práce: Léčba metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty pomocí léků cílených na androgenní receptor

Oponent: doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

Pracoviště oponenta: Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav Brno a LF MU Brno

Text posudku pro členy habilitační komise:

Rozsah práce a dokumentace:

Předložená habilitační práce je napsaná na 108 stranách. Práce je členěna klasicky. Literární přehled problematiky je uveden na stranách 5-46, cíle práce jsou uvedeny na straně 47. Metodické podklady pro vlastní investigativní části práce jsou uvedeny na stranách 48-56. Výsledky práce jsou detailně rozebrány na stranách 56-94. Diskuse a závěr studie se nachází na straně 95-108. Na stranách 108 – 138 je uvedeno 302 literárních referencí, jsou recentní a odpovídají studované problematice. Text habilitační práce je napsán srozumitelně a systematicky. Bohatá doprovodná grafická dokumentace čítá 39 barevných obrázků (5 převzatých a 34 vlastních) a 26 tabulek (9 převzatých a 17 vlastních).

Cíle práce:

Autor habilitační práce přehledně shrnul problematiku léčby kastročně rezistentního metastatického karcinomu prostaty. Cíle výzkumné části práce jsou přehledně členěné do tří navazujících částí: v první části autor retrospektivně zhodnotil léčebné výsledky vlastního souboru pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) léčených abirateronem a enzalutamidem (ARTA) před a po chemoterapii, včetně toxicity této léčby, v druhé části pak analyzuje vliv předem určených klinických a laboratorních parametrů na výsledky přežití a v poslední části pak hodnotí expresi PD-L1 ve vztahu k léčebné odpovědi na enzalutamid po podání chemoterapie u pacientů s mCRPC.

Práce se tak skládá z teoretického úvodu a následně vlastní investigativní práce, kde autor částečně představuje a následně krátce komentuje své originální práce publikované v impaktovaných či recenzovaných časopisech.

Zpracování tématu:

V první polovině teoretické části práce se autor zaměřil na incidenci, etiologii, příznaky, diagnostiku jak lokálního, tak i pokročilého nádoru prostaty. Krátce, ale o to výstižněji je popsána léčba lokálního onemocnění s ohledem na rizikové skupiny pacientů. Vyzdvihují především provedení tabulek, které přehledně ukazují výsledky studií s onkologickou léčbou dle stadií onemocnění, ale i například vztah různých laboratorních parametrů (PSA a jeho proměnné) k přežití pacientů. V druhé teoretické polovině práce pak autor velmi pěkně popsal současný stav možnosti léčby metastatického onemocnění, tato je část je velmi detailní, ukazuje široký přehled vědomostí autora o problematice léčby této choroby. Ani zde nechybí přehledné tabulky a doplňující obrazová dokumentace.

V investigativní části autor představuje a komentuje vlastní výzkum, a jak již bylo řečeno, rozdělený do tří navazujících částí.

V první části studie se věnuje popisu vlastního souboru pacientů s mCRPC léčených abirateronem nebo enzalutamidem před či po chemoterapii. Soubor obsahuje data 130 pacientů, s detailní charakteristikou souboru, včetně laboratorních parametrů a jeho následnou statickou analýzou. Přežití pacientů bylo signifikantně prodloužené, pokud byly ARTA nasazeny před chemoterapií ve srovnání s pacienty s ARTA po chemoterapii. Autor následně diskutuje tyto výsledky s ohledem na celkový stav pacientů, vstupní hladinu PSA, rozsah onemocnění, dobu předchozí léčby a počet léčebných linií před po ARTA. V druhé části pak autor popsal vztahy mezi přežitím pacientů s klinicko – laboratorními parametry. Ukázalo se, že věk pacientů ≤ 75 let, PS 0, rychlý pokles PSA ≥ 50 % (především během prvních 3 měsíců) jsou spojené s lepším přežíváním pacientů s ARTA podávanými před chemoterapií. U pacientů s ARTA po chemoterapii bylo lepší přežívání přítomné při poklesu PSA $\geq 50\%$ (opět především během prvních 3 měsíců léčby), naopak negativními prognostickými faktory byly přítomnost viscerálního postižení a pokles hemoglobinu ≤ 100 g/l při léčbě ARTA. V třetí části se autor pokusil najít korelaci mezi expresí PD-L1 a predikcí léčebné odpovědi na enzalutamid po chemoterapii, ta však nebyla prokázána z mnoha důvodů, které autor diskutuje.

Na závěr konstatují, že výsledky všech tří částí byly detailně statisticky zpracovány, diskuze byly věcné a na závěr autor nabízí i vize do budoucnosti.

Kvalita práce a dosažených výsledků:

Práce má kromě vědecké hodnoty i vysokou edukační úroveň. Jak edukační tak investigativní část práce zasluhuje ocenění. Výsledky jsou prezentovány přehledně, vztahy mezi klinicko – laboratorním parametry a přežitím jsou analyzovány a dostatečně diskutovány, negativní výsledek práce (exprese PD-L1 jako prediktoru na léčbu enzalutamidem) je logicky vysvětlen, zde vyzdvihuji inovativnost této myšlenky. Tabulky, stejně jako grafická část výsledků jsou přehledné a vhodně doplňují text. V samotném závěru autor potvrzuje účinnost ARTA u pacientů s mCRPC a zdůrazňuje nutnost nalezení prediktivních biomarkerů k lepšímu cílení léčby a její sekvence.

Vyjádření k výsledku originality habilitační práce:

Kontrolu originality této habilitační práce provedl prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. Zde jen odkazuji na jeho posudek (pomocí systému Turnitin), s jehož závěry souhlasím.

Stručný souhrn celého posudku (pro zasedání vědecká rady):

Vyhodnocení použitých metod a postupů a zhodnocení kvality práce:

Jedná se o kvalitní habilitační práci na aktuální téma, jejíž postupy i výsledky jsou zajímavé a originální. Metodika a statistické zpracování jsou odpovídající. Vytyčené cíle práce byly splněny.

Připomínky a dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

Připomínky technické ani věcné nemám. Mám však na autora následující dva dotazy.

a. Autor na straně 47 zmiňuje současný nedostatek molekulárních prediktivních biomarkerů pro ARTA. Proč si tedy vybral z klinicko – laboratorních parametrů jen určité parametry (např. pokles hladiny hemoglobinu, rychlost poklesu PSA, výkonnostní vztah PS, věk pacientů atd..) a nezkoumal další dostupné laboratorní parametry - např. poměr CRP/Albumin, hladiny leukocytů, lymfocytů – které, jak se ukazuje, mají silný prognostický vztah k přežití pacientů s mCRPC?

b. Optimální sekvence léčby u pacientů s mCRPC je skutečně nejasná. Kabazitaxel je velmi zajímavým cytostatikem účinným i po léčbě docetaxelem, je účinný a velmi dobře snášený. Obecně jsme při počtu cyklů této chemoterapie vázaní úhradovou vyhláškou (10 cyklů), nikoliv toxicitou či efektem léčby. Tento počet je však založený na registrační studii, kde byl

komparátorem mitoxantron, u kterého se po 10 ti cyklech zvyšuje riziko kardiotoxicity. Má autor zkušenosti s vyšším počtem cyklů této léčby a pak následnou sekvencí po skutečné progresi na kabazitaxelu, tak jak je zmiňována v zahraničních pracích? Žádal by o vyšší počet cyklů plátce zdravotní péče při výrazném efektu tohoto cytostatika?

Závěr

Habilitační práce **MUDr. Igora Richtera, Ph.D.** s názvem “ Léčba metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty pomocí léků cílených na androgenní receptor“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru onkologie a na základě této práce doporučuji autorovi udělit titul **docent**.

V Brně dne 01.08.2023

1

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.