

V Brně 7. listopadu 2017

OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORANDSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE
Klinické využití stanovení genové exprese RNA u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC)**Autor disertace:** MUDr. Martin Svatoň
Klinika Pneumologie a ftizeologie LF UK v Plzni a FN Plzeň**Oponentka:** Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Oponovaná práce je závěrem doktorského studia MUDr. Martina Svatoně na Lékařské Fakultě v Plzni Univerzity Karlovy v Praze. Tato práce vznikla na základě spolupráce Kliniky pneumologie a ftizeologie FN a LF UK v Plzni, Šiklova ústavu patologie, Ústavu biologie a Ústavu lékařské chemie a biochemie LF UK v Plzni pod odborným vedením školitele prof. MUDr. Miloše Peška, CSc.

Autor se ve své práci zaměřil na to, zda je možné nalézt prediktivní markery v podobě mRNA či miRNA, které by pomohly snížit recidivy NSCLC resp. zlepšit účinek chemoterapie u vybraných skupin pacientů.

Po seznámení s cílem práce autor rozsáhle popisuje současný stav problematiky (str. 15 – str. 99). Věnuje se epidemiologii a etiologii karcinom plic, histopatologické klasifikaci, diagnostice, léčbě a prediktivním a prognostickým markerům NSCLC.

Samotná výzkumná práce je tvořena 3 soubory pacientů (42 pacientů s radikálně resekovanými adenokarcinomy stadia 1; 90 pacientů s NSCLC, kteří podstoupili chirurgickou resekci a 59 z nich pak i adjuvantní CHT; 81 pacientů paliativně léčenými chemoterapií v kombinaci platinový derivát + paclitaxel/gemcitabin +/- sekvenční radioterapie pro pokročilý skvamózní NSCLC stádií IIIB, IV). Autor zkoumal vliv exprese vybraných mRNA a miRNA na dobu do recidivy onemocnění (DFI) resp. dobu do progresu onemocnění (PFS) a dobu celkového přežití (OS). Expresy byly stanovovány real-time PCR metodikou za užití UPL sond. Statistické analýzy využívaly Coxův regresní model a Kaplan-Meierovy distribuční funkce.

Autorovi se u pacientů s plicními adenokarcinomy stádia 1 nepodařilo nalézt ve vybraném panelu marker, který by byl vhodným prediktorem podání či nepodání adjuvantní chemoterapie. V této první skupině nemocných neprokázal žádný statisticky významný vztah mezi expresí vybraných markerů a DFI/OS. Pouze u podskupiny kuřáků/exkuřáků byl prokázán signifikantní vztah mezi hladinou mRNA BRCA1 a OS.

Ani u 2. skupiny nemocných nebyl zaznamenán signifikantní vztah k DFI a OS, v analýze více proměnných nebyly nalezeny žádné posilující/zeslabující kombinace exprese daných mRNA.

U paliativně léčených pacientů (skupina 3) autor neprokázal vztah stanovovaných markerů k PFS a v celkové skupině ani k OS. Statisticky významné rozdíly v OS byly opět v určitých podskupinách pro některé miRNA (miR-342-3p, miR-34a a miR-224). Ty tak mohou tak sloužit jako potencionální prognostické markery v daných skupinách nemocných.

Všechny v dizertační práci použité metody a zvolené statistické metody považuji za správné vzhledem k řešené problematice. Práce svědčí o velmi dobré orientaci autora v dané problematice. Způsob zpracování tématu svědčí o tom, že autor má velmi hluboké teoretické i praktické znalosti v diagnostice a léčbě nádorů plic. Všechny 3 části výzkumu byly velmi pracné a vyžadovaly mimo odbornou rozvahu i organizační schopnosti. I když se autorovi nepodařilo nalézt jednoznačné prediktivní markery v podobě mRNA či miRNA, které by pomohly snížit recidivy NSCLC nebo zlepšit účinek chemoterapie u vybraných skupin pacientů, hodnotím práci velmi kladně. Autor dokázal výsledky výzkumu objektivně vyhodnotit. Autor prokázal, že je zdatný v klinické práci i ve výzkumné práci. Práci lze vytknout pouze příliš rozsáhlou teoretickou část a nejednotnost v uvádění literatury, která je někde uvedena pod nadpisem kapitoly a někde v textu. Přílohou práce je seznam publikovaných prací autora, který dokumentuje dlouhodobou práci související s tématem a dokonce překračuje požadavky na publikace v průběhu postgraduálního studia.

Otázky: Proč byli ve 3. skupině (skupina paliativně léčených nemocných s NSCLC) pouze nemocní s diagnózou skvamózního karcinomu. Proč nebyli do této skupiny zařazeni i nemocní s dalšími typy NSCLC bez prokázaných aktivačních mutací genu EGFR a přestavby genu ALK? Proč se autor rozhodl pro chemoterapii kombinacemi platinový derivát + paklitaxel nebo gemcitabin, když existují pro skvamózní NSCLC i další možnosti?

Práce i předložený seznam publikací jednoznačně vyhovují předpisům pro disertační práce a postgraduální studium. Navrhuji tuto práci přijmout k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby udělit MUDr. Martinu Svatoňovi akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.