

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

Uchazeč: MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.

Název práce: Vybrané aspekty systémové onkologické léčby pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic

Pracoviště: Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Vědní obor: Onkologie

Popis práce:

Předložená habilitační práce je po úvodním přehledu současného stavu problematiky zpracována formou komentovaného souboru prací publikovaných v recenzovaných a impaktovaných tuzemských i zahraničních časopisech. Práce je dvoudílná, publikace, na kterých je práce založena, jsou v plném znění k dispozici ve formě přílohy.

Habilitační práce má celkem 128 stran, 68 stran je věnováno současnému stavu problematiky léčby nemalobuněčného karcinomu plic zejména se zaměřením na systémovou léčbu pokročilého onemocnění. 20 stran představuje komentář vlastních publikací ve třech tematických okruzích.

Okruh I: Význam molekulárně-genetických biomarkerů pro stanovení prognózy a predikci efektu léčby pacientů s pokročilým NSCLC

Okruh II: Význam sérových biomarkerů pro stanovení prognózy a predikci efektu léčby pacientů s pokročilým NSCLC

Okruh III: Další vybrané aspekty systémové léčby pacientů s pokročilým NSCLC

Na posledních 30 stranách je seznam literatury s 355 položkami, seznam používaných zkratk, seznam obrázků (52), seznam tabulek (6) a přehled vědecké činnosti autora.

Příloha o 168 stranách se souborem předkládaných prací se skládá celkem z 26 publikací, z toho u 23 z nich je habilitant prvním autorem. 21 prací bylo publikováno v časopisech databáze Thomson Reuters s tzv. „impact factor“ dle Journal Citation Report a 5 prací bylo publikováno v tuzemských recenzovaných časopisech.

Formální připomínky:

Členění obsahu do podkapitol a odstavců je velmi přehledné, zvýraznění názvů kapitol, odstavců a některých parametrů v textu (obrázky, název studie) odlišným typem písma je konzistentní a přispívá k přehlednosti textu. Text je srozumitelný, psaný kvalitní češtinou, bez chyb a překlepů. Jedinou výhradu mám k interpunkci, rozlišování hlavních a vedlejších vět a oddělování rozvitých přívlastků není nejsilnější stránkou autora (např. str. 51, 54, 64, 79, 80, 89, 92). Na straně 57 se v posledním odstavci opakuje dvakrát jedna věta a v příloze se podařilo stranu 65 zařadit „vzhůru nohama“ – možná jen ve výtisku, který jsem měla k dispozici. Za stránkou 80 přílohy chybí 1-2 strany z práce HP13, chybí i v elektronické verzi. Několik zkratk uniklo zařazení do seznamu – např. na str. 71 zkratky HGF nebo MET. Nedostatkem některých obrázků je to, že jsou přejímány z barevného tisku a v černobílé verzi jsou v některých případech špatně rozlišitelné odstíny šedi k v křivkách přežití (obr. 20) nebo

sloupcových grafech (obr. 37), opět toto je patrné jen v tištěné verzi, nikoli v elektronickém formátu.

Použité metody a postupy hodnocení jsou zvoleny vhodně, statistické zpracování a členění výsledků do grafů a tabulek je na profesionální úrovni, většina výsledků byla publikována v recenzovaných nebo impaktovaných časopisech.

Obsahové připomínky:

Přehled současného stavu problematiky systémové léčby nemalobuněčného karcinomu plic je podán vyčerpávajícím způsobem, nechybí nejnovější studie dopadající do klinické praxe, které byly publikovány v roce 2017. Oceňuji, že v oblasti imunoterapie, nejrychleji se rozvíjející léčebné modalitě v onkologii, jsou zmíněny i některé negativní studie fáze III jako „MAGRIT“ nebo „START“. Jediný drobný nedostatek spatřuji v názvu tabulky 5 na str. 64 „Kombinace pro léčbu první linie u NSCLC“, kde by mělo být doplněno, že jde o nádory bez senzitivních řídicích mutací tzn. „EGFR a ALK wild type“.

V Okruhu I: „Význam molekulárně-genetických biomarkerů pro stanovení prognózy a predikci efektu léčby pacientů s pokročilým NSCLC“ je zařazeno 9 publikací, většinou se týkají hodnocení účinnosti antiEGFR tyrozinkinázových inhibitorů u nemocných s tzv. „wild type“ nádorem, kde je opakovaně na velkých souborech nemocných dokladována účinnost v podobě parametru medián doby do progresu v délce kolem 2 měsíců. Pro kliniku je zásadní otázkou nalezení ukazatelů, které by umožnily lepší „personalizaci“ této stále nákladné léčby. V tomto okruhu oceňuji práce týkající se prognostického významu KRAS mutací, zejména typu G12C, jehož nositelé mají nejhorší prognózu jak při léčbě TKI, tak při chemoterapii. Cenná je také analýza významu EGFR mutací u skvamózních karcinomů, které byly v této populaci zjištěny ve srovnání s mezinárodními studii častěji, a habilitant prokázal, že efekt antiEGFR-TKI je zde výrazně slabší resp. stejný jako u nemutovaných nádorů, nicméně jiné molekulární markery jako KRAS nebo PIK3CA se neukázaly jako významné. Velmi zajímavé je rovněž zjištění vlivu histopatologického markeru TTF1 na prognózu pacientů léčených pemetrexedem, bez ohledu na to, zda je tento ukazatel prediktivní nebo prognostický, což může ukázat další výzkum.

Okruh II: „Význam sérových biomarkerů pro stanovení prognózy a predikci efektu léčby pacientů s pokročilým NSCLC“ obsahuje 8 prací, s výjimkou jediné se týkají nalezení souvislostí účinnosti léčby antiEGFR-TKI s různými většinou snadno vyšetřitelnými parametry, 1 práce se týká chemoterapie. Všechny studie jsou retrospektivní, s velkým počtem hodnocených subjektů. Jednotlivou otázkou je to, jak rozpoznat správného pacienta bez mutace EGFR, vhodného pro léčbu antiEGFR-TKI, proto se domnívám, že nemocní s EGFR mutací, o kterých se již ví, že jim tato mutace predikuje lepší účinnost TKI a tím zlepšuje prognózu, by neměli být do analýz zahrnuti. Přinejmenším v analýze vlivu CRP na prognózu autoři oddělili EGFR mutované a wild type subjekty. Otázkou je také, zda u cca 40% nevyšetřených/nevyšetřitelných subjektů nezkrusuje výsledky cca 10-15% nezjištěných EGFR mutací. Další otázkou je, zda zjišťované ukazatele jsou prediktivní nebo prognostické, zdá se, že prognostický význam je dobře podložený, umožňuje vytipovat nemocné se špatnou prognózou a nepravděpodobným efektem léčby, ale prediktivní úloha by měla být předmětem dalšího výzkumu ve většině případů.

Ve třetím okruhu „Další vybrané aspekty systémové léčby pacientů s pokročilým NSCLC“, který obsahuje 9 prací, nejčastěji porovnávající účinnost antiEGFR-TKI s chemoterapií na retrospektivních rozsáhlých souborech z klinické praxe. Z tohoto pohledu je velmi cenná práce HP18 porovnávající TKI a chemoterapii u EGFR mutovaných karcinomů, která právě v podmínkách běžné klinické praxe potvrzuje randomizované studie. Originalitu nepostrádají studie u wild type nádorů, kde zejména porovnání sekvence erlotinibu a pemetrexedu ve druhé a třetí linii má pozoruhodné statisticky významné výsledky, i když pozorování, že mnohem delší délku života lze docílit podáním erlotinibu v druhé linii a pemetrexedu až v třetí linii, by bylo nutné ověřit randomizovanou studií. Škoda, že některé prognosticky významné parametry z druhého okruhu, jako jsou sérové hladiny CRP, natria, albuminu nebo markerů CYFRA21.1, NSE, TK, nezačlenili autoři do analýzy komparativních léčebných postupů TKI vs chemoterapie.

Hodnocení:

Habilitant ve své práci podané formou komentovaného souboru 26 impaktovaných publikací prokázal, že se dlouhodobě a soustavně věnoval problematice systémové léčby pokročilého karcinomu plic. V prezentovaných publikacích je řada originálních poznatků, které umožňují klinikům použít účinnější personalizovaný léčebný přístup, a řada otázek, které otevírají prostor pro další klinický výzkum. Habilitační práce splňuje všechny nároky, přináší řadu nových pozorování na rozsáhlých souborech subjektů a potvrzuje nebo rozšiřuje dřívější pozorování jiných autorů.

Doporučuji přijmout práci v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit uchazeči titul docent pro obor **onkologie**.

Otázka:

Které nejvýznamnější vlastnosti nebo laboratorní ukazatele (3-4 hlavní) by Vás u pacienta s pokročilým NSCLC bez senzitivní řídicí EGFR mutace vedly k doporučení antiEGFR TKI v druhé linii léčby?

Oponent:

Doc. MUDr. Milada Zemanová, PhD.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

e-mail: milada.zemanova@vfn.cz

Datum: 2. 12. 2018

Podpis oponenta:

