

Posudek oponenta habilitační práce

Autor: Odb. as. MUDr. Richard Salzman, Ph.D.

**Pracoviště autora: Klinika otolaryngologická Lékařské fakulty
Univerzity Palackého v Olomouci**

**Název práce: Vybrané prognostické a prediktivní onkologické
markery nádorů hlavy a krku**

MUDr. Richard Salzman pro svoji habilitační práci zvolil formu komentovaného soboru prací. Habilitační práce je včetně seznamu citované literatury napsána na 67 stranách, z toho 37 stran je věnováno teoretickému úvodu a popisu dosavadního stavu problematiky, a 8 stran je věnováno vlastnímu komentáři publikovaných prací.

Téma habilitační práce je mimořádně aktuální vzhledem k tomu, že se dosud nepodařilo nalézt spolehlivé prognostické a prediktivní markery u nádorů hlavy a krku, které by umožnily individualizaci léčby, a tím i zlepšení výsledků léčby. Teoretický úvod svědčí o velmi dobré orientaci autora v dané problematice, autor hojně cituje, citované prameny jsou recentní a přiměřené. Dr. Salzman si z prediktivních a prognostických markerů nádorů hlavy a krku vybral parametry oxidativního stresu a vaskulární endoteliální růstové faktory u salivárních nádorů.

Oxidativnímu stresu u nádorů hlavy a krku je věnováno 5 publikací, z toho 3 v časopisech s IF. Všechny autorovy práce potvrdily významnou roli oxidativního stresu u nádorů hlavy a krku. Pacienti s pokročilými a méně diferencovanými nádory jsou vystaveni vyššímu oxidačnímu stresu spojenému s horší prognózou. Např. v prospektivní studii 88 pacientů sledovaných průměrně 67,4 měsíců po operaci pro HNSCC byla metodou ELISA určena aktivita glutathion peroxidázy pomocí kapalinové chromatografie plazmatická koncentrace *malondialdehydu*, aktivita superoxid dismutázy metodou ELISA a genetické polymorfismy metodou PCR. Autorovi se podařilo prokázat rozdíly v hladinách superoxid dismutázy mezi nositeli jednotlivých variant sledovaného polymorfizmu. Pacienti s pokročilejšími nádory hlavy a krku (ve srovnání s málo pokročilými nádory) měli významně vyšší aktivitu superoxid dismutázy ($p=0.002$), byli nositeli genotypu Ala/Ala a měli horší prognózu. Autor navrhuje stanovení malondialdehydu, určujícího stupeň oxidačního stresu, u nádorů hlavy a krku, jako prognostického markeru lokoregionální recidivy. Plazmatická aktivita superoxid dismutázy by dle předběžných studií mohla sloužit jako marker metastatického potenciálu nádorů hlavy a krku. Novým poznatkem je zjištění výskytu konkrétního genotypu nemocných s karcinomy hlavy a krku korelujícího s horší prognózou.

Dalších 5 publikovaných prací, z toho 4 s IF, se zabývá prognostickými a prediktivními **onkologickými markery salivárních nádorů**, zvláště otázkou jejich vaskulární denzity a vaskulárních endoteliálních růstových faktorů. Autor a kolektiv zjišťovali imunoexpresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF-C a VEGF-D) a počet lymfatických cév v samotném salivárním nádoru i kolem něj. V originální studii zjistili, že imunoexprese VEGF-C a VEGF-D i počet lymfatických cév v samotném nádoru i kolem něj je výrazně vyšší, než v okolním zdravém parenchymu. Adenoidně cystický karcinom parotis nepostrádá schopnost stimulovat lymfangiogenezi, na rozdíl od pleomorfního adenomu. Pleomorfní adenom parotis, který má nezvyklou schopnost zakládat mnohočetné recidivy,

k šíření svých nádorových buněk ale nepoužívá novotvořené kapiláry. Vyšší hodnoty intraluminárně lymfatické vaskulární denzity byly asociovány s horší prognózou. Uvedené výsledky byly zjištěny na souboru 20 pacientů (12 žen a 8 mužů) se salivárním adenoidně cystickým karcinomem. Ve studiích bylo použito validních patologicko-anatomických a statistických metod. *Novým poznatkem s významným dopadem do klinické praxe* je zjištění, že nádory o nižší lymfatické intratumorózní denzitě mají lepší prognózu a jejich nositelé by se tak mohli vyhnout léčbě zářením.

Použité metody uvedené ve všech 10 publikovaných pracích jsou naprosto dostačující a statistické zpracování odpovídá kritériím kladeným na tento typ vědeckých prací a prošly recenzním řízením ve vědeckých časopisech. Vyjádření statistických výsledků pomocí tabulek a grafů odpovídá standardním požadavkům.

Rozbor výsledků a závěry

Svoje výsledky dr Salzman srovnává s výsledky recentních prací různých autorů. Souhrnem lze říci, že *vyšetření parametrů oxidativního stresu* by mohlo sloužit jako indikátor přítomnosti primárních i recidivující HNSCC, i jako diagnostický marker agresivnějších nádorů. Nejslibnější ukazatel oxidativního stresu se zdá být malondialdehyd, a to i z toho důvodu, že jeho stanovení je dobře dostupné, rychlé a levné. *S ohledem na lymfangiogenezi* je možné uzavřít, že pleomorfní adenom nepoužívá k šíření svých nádorových buněk novotvořené lymfatické kapiláry. Naopak adenoidně cystický karcinom indukuje vznik intra- i perinádorových lymfatických kapilár, přestože je minimálním zdrojem uzlinových metastáz. Adenoidně cystický karcinom je řazen do skupiny tumorů s vysokým biologickým rizikem a v jeho léčebném algoritmu je operace a adjuvantní radioterapie. Jako významné se jeví zjištění, že nádory s nižší lymfatickou intratumorózní denzitou mají lepší prognózu a jejich nositelé by se mohli léčbě zářením vyhnout.

Formální i jazyková úprava práce s vhodně volenými grafickými doplňky je plně dostačující. Práce dr Salzmana přináší nové poznatky, jak uvedeno výše. Vypracování oponentského posudku bylo poněkud ztíženo, poněvadž kopie výchozích vědeckých prací dr Salzmana nebyly součástí habilitační práce.

Otázka na autora

Jak si autor vysvětluje, že exprese VEGF-C/D sice koreluje s horší prognózou salivárního ACC, ale nepodařilo se prokázat přímou souvislost exprese VEGF-C/D s rozsahem metastatického postižení uzlin?

Závěr:

Habilitační práce MUDr. Salzmana splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práci v oboru, a proto doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor Otorinolaryngologie.

Datum vypracování oponentského posudku: 13.2.2018

Doc. MUDr. Pavel Smílek, Ph.D.
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
LF MU a FN u sv. Anny v Brně