

Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Karlova

Uchazeč: MUDr. Tomáš Haruštiak, Ph.D.

Obor: Chirurgie

Pracoviště: III. Chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol

Název práce: **Metabolická odpověď na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce**

Oponent: MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

Pracoviště oponenta: Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Masarykův onkologický ústav

Ve své habilitační práci se autor zabývá hodnocením metabolické odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii u karcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce pomocí FDG-PET/CT. Celkový rozsah práce včetně literatury zahrnuje 95 stran textu. Habilitační práce vychází z autorovy originální prospektivní akademické klinické studie, jejíž publikační výstupy byly předmětem předchozí disertační práce. V habilitační práci navazuje na výzkum věnovaný časně metabolické odpovědi a vychází z vlastních odborných článků publikovaných v časopisech s impaktovaným faktorem. Komplexně a velmi konzistentně shrnuje předchozí výsledky v kontextu publikované literatury ostatními výzkumnými skupinami. Habilitační práce se soustředí na hodnocení časně a pozdní metabolické odpovědi jako biomarkeru účinnosti neoadjuvantní terapie a časně identifikace non-respondérů, s potenciálním cílem eventuální adaptace předoperačního léčebného algoritmu, a dále pak na hodnocení pozdní odpovědi, která představuje zejména parametr prognostický. V teoretickém úvodu uchazeč přehledně a výstižně objasňuje metodologii hodnocení metabolické odpovědi pomocí FDG-PET/CT, zdůvodňuje volbu PERCIST 1.0 v kontextu použitých metod dalšími evropskými či světovými skupinami, to vše s dostatečnou a přehlednou citací souvisejících publikací. Nutno poznamenat, že výborně zvládnul simplifikovat komplexní a heterogenní publikovaná data.

Cíle práce a jejich naplnění

Primárním cílem prospektivní studie bylo ověření hypotézy, zda metabolická odpověď hodnocena 14-21 dní od zahájení neoadjuvantní chemoterapie koreluje s histopatologickou odpovědí a případně stanovení

optimální prahové hodnoty sloužící k identifikaci respondérů /non-respondérů. Primární cíl práce, tedy průkaz přínosu PET/CT jako biomarkeru časně histopatologické odpovědi, nebyl publikovanou studií naplněn. Autor v diskuzi argumentačně dobře zvládnul komentovat výsledky práce. Hodnocení časně odpovědi je doplněno o post-hoc analýzu celkového přežití dle kritérií studie Municon, tedy s mediánem hodnocení metabolické odpovědi 14 dní. Tato post-hoc analýza prokázala hodnocení metabolické odpovědi pomocí delta 1 Δ - SUV peak jako statisticky významný parametr celkového přežití mezi respondéry a non-respondéry. V další části práce pak hodnotí cíl pozdní metabolické odpovědi v délce přežívání. Zabývá se stanovením optimálního prognostického markeru hodnocení pozdní metabolické odpovědi, který identifikuje jako TLG a experimentálně stanovuje jeho cut off. Histopatologická odpověď v regionálních lymfatických uzlinách je uznávaným prediktorem celkového přežití. Autorský kolektiv provedl experimentální analýzu hodnocení metabolické odpovědi v lymfatických uzlinách se závěrem, že pouze kompletní metabolická odpověď v lymfatických uzlinách je signifikantním prognostickým parametrem. Ačkoliv nebyl primární cíl klinické studie naplněn, explorativní analýza dat ze studie přinesla nové výsledky, které jsou cenné pro další studium. Cíle habilitační práce považuji za naplněné.

Použitá metodika a statistické zpracování

Použitá metodika je komplexně vysvětlena, citované literární prameny jsou přiměřené a dostatečně aktuální. Výstupy klinické studie jsou dobře statisticky zpracovány, analýza experimentálních výsledků hodnocení metabolické odpovědi v primárním tumoru a lymfatických uzlinách je dostatečně zdůvodněna.

Aktuálnost zvoleného tématu

Uchazeč se konzistentně věnuje dané problematice od r. 2009 a je patrná detailní znalost problematiky i publikovaných dat, která jsou, jak již bylo zmíněno výše, značně heterogenní. V současnosti se jedná stále o aktuální problematiku, v následujících 2 letech očekáváme výsledky ze zahraniční randomizované studie a dále české multicentrické akademické studie, na níž se uchazeč aktivně podílí.

Vyjádření k originalitě habilitační práce

K oponentskému posudku bylo dodáno předsedou komise Prof. MUDr. Pavlem Pafko, DrSc vyjádření k originalitě habilitační práce, která prošla kontrolou systému Turnitin. Habilitační práce je originální bez jakéhokoliv plagiátorství.

Otázky pro autora:

1. Ve své originální práci jste dospěli k závěru, že pozdní hodnocení metabolické odpovědi parametrem Δ 3- TLG při cut-off \geq 45 vede k statisticky významnému rozdílu v OS mezi respondéry a nonrespondéry. Léčebná odpověď je však významně závislá na použitém neoadjuvantním chemoterapeutickém režimu. Zohlednili jste intenzitu a kombinaci režimů ve své analýze?

2. Hodnocení časné odpovědi PERCIST 1.0 při exaktním provedení PET/CT v mediánu 14 dní má pravděpodobně potenciál indentifikovat pacienty, kteří neodpovídají na neoadjuvantní léčbu. Domníváte se, ve světle publikovaných dat, že existuje možnost intenzifikovat předoperační terapii u non-respondérů určených na základě PERCIST 1.0 kritérií či deintenzifikovat u respondérů?
3. Molekulární analýza identifikuje několik podtypů adenokarcinomu jícnu a žaludku. Má hodnocení metabolické odpovědi potenciál identifikovat potenciální respondéry/non-respondéry v závislosti na použité cílené terapii, případně imunoterapii? Publikované studie fáze II (nerandomizovaná data) dokladovaly téměř 60% patologickou kompletní remisi dosaženou při neoadjuvantní imunoterapii u MSI-High tumorů. Domníváte se, že by pro tuto skupinu pomohlo hodnocení metabolické odpovědi identifikovat pacienty neodpovídající na terapii?

Závěr

Práce potvrzuje a rozšiřuje dřívější pozorování jiných autorů, ale i autora samého. K formálním náležitostem nemám výhrady.

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

V Brně dne 27. 5. 2023


MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

obermannova@mou.cz

