



DĚKAN

UNIVERZITA KARLOVA - LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

alej Svobody 76, 323 00 Plzeň

IČ: 00216208

**Oponentský posudek
habilitační práce**

**Analýza prognostických znaků u pacientů s vybranými
nádorovými onemocněními**

MUDr. Michal Vočka, Ph.D.

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Praha



DĚKAN

UNIVERZITA KARLOVA - LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

alej Svobody 76, 323 00 Plzeň

IČ: 00216208

Autor MUDr. Michal Vočka, Ph.D., předkládá svoji habilitační práci jako komentovaný soubor publikací a vlastních prací v rozsahu 59 stran, za kterými následuje příloha prací publikovaných in extenso v počtu 17 impaktovaných publikací. Práce je psána v českém jazyce správnou a srozumitelnou češtinou.

V úvodu své práce se autor zabývá epidemiologickou situací nádorových onemocnění v České republice a kriticky se vyjadřuje k současným výsledkům onkologické léčby, vidí možnost jejich zlepšení za pomoci využití nových prognostických a prediktivních markerů, a to jak v terapii nádorových onemocnění i v jejich diagnostice. Autor dále rozebírá jednotlivá fakta a komentuje výsledky prací a studií, na kterých se osobně podílel.

V kapitole Dědičná nádorová predispozice se zabývá významem NGS vyšetření a přínosem tohoto vyšetření u nemocných s karcinomem prsu, které mají vyloučenu mutaci v hlavních predispozičních genech. Autor prokazuje, že panelové NGS je vhodným přístupem k analýze hereditární nádorové predispozice s přínosem včasného získání výsledku. Autor prokazuje, že patogenní mutace byly nalezeny u třetiny vyšetřovaných vysoce rizikových osob, přičemž u 9% nemocných se mutace objevily v genech s jasně asociovaných se známými dědičnými nádorovými syndromy. Dále autor analyzuje výsledky vyšetření panelem CZEKANCA, který analyzoval 219 genů s prokázaným zvýšeným rizikem vzniku dědičných nádorových onemocnění. V této kapitole se autor dále věnuje dědičnosti u pankreatického karcinomu vyšetřením mutační analýzy PALB2, kdy výsledkem je průkaz vyššího rizika vzniku karcinomu pankreatu u této patogenní zárodečné mutace. U stejného onemocnění se věnuje výsledkem analýzy německých autorů a vlivu ce657del5 variant NBN genu na vznik tohoto onemocnění. Ve stejné kapitole rozebírá vliv zárodečné mutace CHEK2 u nádorů prsu a vaječníků. U nemocných s ovariálním karcinomem rozebírá vliv multigenového panelu testování u 1333 pacientů s ovariálním nádorem s využitelnými výsledky pro zjištění rizikové populace hereditárních karcinomů vaječniku a vlivu na rozhodnutí o cílené léčbě tohoto onemocnění. U karcinomu prsu autor prokazuje zcela opačný vliv stavu pozitivitu estrogenních receptorů u nosiče mutací genů BRCA1, BRCA2. kdy věk nemocných zůstává pouze významným faktorem u nosičů těchto genů.

V další části se autor věnuje diagnostice včasných stádií nádorových onemocnění, kdy pro jejich včasnou detekci jsou zcela zásadní senzitivní metody, které umožní zachytit onemocnění ve stadiu



DĚKAN

UNIVERZITA KARLOVA - LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

alej Svobody 76, 323 00 Plzeň

IČ: 00216208

prekancerózy nebo ve velmi časném stádiu. Rozebírá přínos chiroptické spektroskopie v kombinaci s Ramanovou a FT-IR spektroskopií, kdy lze toto vyšetření použít při vyšetření z krevní plazmy pro stanovení rozsahu nádorového onemocnění střeva. U nových biochemických markerů, které jsou používány pro neinvazivní detekci nádoru slinivky se kriticky vyjadřuje k nádorovému markeru CA19-9. Zabývá se identifikací 5 proteinů s potenciálem odlišit včasné tumory od kontrolní skupiny nemocných s jinými než nádorovými onemocněními. Třetí a závěrečnou kapitolou je individualizace léčby časných a pokročilých stádií nádorového onemocnění. Tyto informace pomáhají ke stanovení správné adjuvantní léčby či individualizované terapie nádorového onemocnění. Z přiložených prací vybírám kritický pohled na přínos Immunoscore pro nemocné s kolorektálním karcinomem. Zde se daří pomocí Immunoscore identifikovat nemocné s vysokým rizikem relapsu onemocnění, a to nezávisle na stádiu onemocnění a dalších charakteristikách včetně mikrosatelitní nestability. Autor prokazuje, že nemocní s karcinomem tlustého střeva a nízkým Immuscore nemají prospěch z chemoterapie, byť mají pozitivní uzliny. U dalších čtyř prací, kde je MUDr. Vočka prvním autorem, probírá autor význam Trefoil factor family u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Dále pak faktoru GDF-15, významu biomarkerů matrix metaloproteáz na demonstraci rozdílného přežití nemocných. Autor se zabývá i vlivem proteinu teplotního šoku 60 a i jiných sérových markerů na předpovědi přežití nemocných s metastatickým onemocněním.

Závěr:

Autor se ve své práci věnuje pozornost nejenom některým germinálním variantám a biologickému chování nádorových onemocnění (BRCA1, BRCA2), ale i středně a nízce penetrantním genům, jejich význam se sice zdá být malý, ale provedený individualizovaný screening může vést k včasné detekci onemocnění. Autor předvídá na základě publikovaných dat i svých zkušeností přechod k celogenomovému sekvenování, které by stačilo nemocným provádět jednou za život dle stanovení rizikosti a definovat tak rizika nejenom pro nádorová onemocnění, ale i pro závažné interní choroby. Autor zde připouští i etické problémy takových vyšetření.



DĚKAN

UNIVERZITA KARLOVA - LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

alej Svobody 76, 323 00 Plzeň

IČ: 00216208

Autor předpovídá budoucnost využití cirkulující nádorové DNA k diagnostice i monitoraci efektu léčby nádorového onemocnění. Chápe významnou roli analýzy stavu imunitního systému nemocného včetně stanovení infiltrace tumor infiltrujícími lymfocyty nádorových tkání před zahájením onkologické léčby. Autor vychází z aktuálních publikovaných dat i z vlastní zkušenosti a originálně rozebírá současný stav poznání v detekci, kvalifikaci i kvantifikaci nádorového onemocnění. Hlavním a originálním přínosem autora je, že z mozaiky různých dat a doporučení se snaží vybrat základní, ze kterých by bylo možné sestavit panel testů vedoucí k včasné detekci přednádorových stavů či časně detekci samotného nádorového onemocnění, kdy naděje na vyléčení se blíží 100 procentům.

Práce přináší významné vědecké poznatky. Je originální, a proto doporučuji práci Analýzy prognostických znaků u pacientů s vybranými nádorovými onemocněními v předložené formě přijmout a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Michalu Vočkovi, Ph.D., titul docent pro obor onkologie.

K autorovi mám dotaz:

I. Jaké diagnostické metody by autor doporučil pro neinvazivní i invazivní vyšetření ke stanovení populace vysoce rizikové skupiny nemocných ohrožených pankreatickým karcinomem.

Prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA

přednosta Onkologické a radioterapeutické kliniky FN a LF UK v Plzni
děkan Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Plzni dne 16. června 2023