Posudek oponenta

Habilitační práce:

MUDr. Heidi Mócziková, Ph.D.

Význam pozitronové emisní tomografie pro prognózu a léčbu Hodgkinova lymfomu

Praha

Úvod:

V předkládané práci se autorka věnuje velmi specializovanému onkologickému tématu, a to úloze pozitronové emisní tomografie (PET) v prognóze a léčbě Hodgkinovy nemoci. Práce má charakter vlastního textu doplněného kopiemi publikovaných odborných prací.

Autorka předkládá práci, která podává přehled o významu PET u diagnózy Hodgkinova lymfomu a seznamuje čitatele s posledními publikacemi i s vlastními daty na souboru pacientů a zároveň předkládá již uveřejněné práce v impaktovaných mezinárodních i neimpaktovaných českých časopisech.

Analýza práce:

V úvodu nás autorka seznamuje s Hodgkinovým lymfomem a stručně uvádí jeho histologické podtypy. Zdůrazňuje skutečnost, že vzhledem k vysoké míře vyléčitelnosti onemocnění se do popředí dostávají pozdní následky, jako jsou kardiovaskulární nemoci a sekundární nádory.

V kapitole 2 jsou stručně rozebrány prognostické faktory nemoci. V tabulce 1 uvádí 7 prognostických faktorů podle skupin GHSG, EORTC, NCIC a NCCN pro časná klinická stádia nemoci. U pokročilých klinických stádií je definováno rovněž 7 faktorů, které se podílejí na prognóze onemocnění. Potenciálně nové faktory jsou uvedeny v tabulce 2.

Kapitola 3 má poněkud zavádějící název principy PET, ačkoliv vlastním principům je věnován pouze jeden odstavec. Zbytek kapitoly je věnován rozdílům ve vychytávání radiofarmaka různými nádorovými i nenádorovými buňkami. Podstatnější informací je konsensus pro použití PET u lymfomů, kdy za referenční aktivitu bylo stanoveno vychytávání mediastinálního krevního poolu při reziduální mase nejméně 2 cm.

V závěru je zpracována klasifikace workshopu v Deauville, kritéria jsou uvedena v tabulce 3.

V kapitole 4 je rozebírán význam primární (staging) PET před zahájením léčby. V úvodu autorka srovnává sensitivitu a specificitu PET s ostatními zobrazovacími metodami (ultrazvukem, CT, MRI a ^{67}Ga scintigrafií). Podle kritérií z roku 2007 je PET standardní vyšetřovací metodou před zahájením léčby Hodgkinovy nemoci. Dále autorka uvádí argumenty, že biopsie kostní dřeně není nutná v úvodu diagnostiky Hodgkinovy nemoci. Vyhodnocení celkového metabolicky aktivního objemu nádorové masy (total metabolic tumor volume, TMTV) a redukce SUV_{max} po dvou cyklech léčby dělí nemocné do tří skupin s odlišnou prognózou.

V kapitole 5 autorka popisuje PET v průběhu první linie léčby, tedy nám dobře známý interim PET. V mikroprostředí lymfatické tkáně je metabolická aktivita nenádorových buněk zastavena již po dvou cyklech chemoterapie. Prvotní práce na toto téma byla publikována již v roce 2006. Nález na interim PET představuje nezávislý prognostický faktor pro overall survival (OS). Zajímavé pak byly studie, v nichž se reagovalo na interim PET změnou intenzity léčby. Studie jsou bohužel uváděny poněkud neuspořádaně, takže pro čitatele je značně obtížné se v nich orientovat. Výsledky těchto studií také nejsou adekvátně interpretovány.

V kapitole 6 se píše o PET po ukončení léčby (tedy restaging PET). Cílem první linie léčby Hodgkinova lymfomu je dosažení kompletní remise. PET je zde suverénní metodou pro odlišení živých lymfomových buněk od fibrózy ve srovnání s ostatními zobrazovacími metodami. Problémem u některých pacientů mohou být nespecifické PET změny související s postradiační pneumonitidou. Za důležité považuje autorka načasování PET nejméně 3 týdny po poslední chemoterapii. Použití checkpoint inhibitorů si vyžádalo novou klasifikaci léčebné odpovědi (LYRIC), která zahrnuje indeterminate response jako dočasnou reakci po použití imunoterapie. Významnou je studie HD15, v níž pacienti s dosažením PET negativity nebyli ozařováni. Negativní prediktivní hodnota PET byla vysoká.

V kapitole 7 popisuje autorka PET v dlouhodobém sledování. Autorka retrospektivně hodnotila PET u více než 100 pacientů a dospěla k závěru, že rutinní PET vyšetření pacientů po dosažení kompletní remise není indikováno a je zatíženo vysokým počtem falešně pozitivních nálezů. Upravená kritéria hodnocení odpovědí u lymfomů nedoporučují rutinně indikovat PET během sledování pacientů po léčbě Hodgkinova lymfomu.

Zajímavá kapitola 8 pojednává o PET a transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Asi 10% pacientů je refrakterních na léčbu a relabuje. Standardní léčbou je salvage chemotherapy a autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk (ASCT). Po této druhé linii relabuje až 50% pacientů. PET před ASCT určuje další prognózu pacienta. Autorka v retrospektivní analýze prokázala, že negativní PET před autologní transplantací je prognosticky signifikantní faktor pro dvouleté přežití. Následně uváděná směs klinických studií je však již pro čitatele nepřehledná.

PET nález může také vést ke změně strategie léčby před ASCT. V jedné klinické studii dostali pacienti s PET pozitivním nálezem druhou linii salvage chemoterapie před ASCT. Pacienti transplantovaní s negativním PET nálezem dosáhli podstatně lepší čtyřletý event.-free survival. Zajímavou možností je provedení tandemové transplantace, první po režimu BEAM, druhé po melfalanu, cytarabinu a TBI. Další linií léčby je pak podání brentuximab vedotinu nebo checkpoint inhibitorů. Brentuximab vedotin může být použit i ke konsolidační léčbě po ASCT u rizikových pacientů. Ve zřídka prováděných alogenních transplantacích není role PET jednoznačně definována.

V závěrech práce autorka konstatuje, že PET má u Hodgkinovy nemoci definován význam v primární diagnostice (staging), v průběhu první linie léčby (interim) s ohledem na možnost změny terapeutického plánu a po ukončení léčby (restaging), kdy má zásadní prognostický význam. Význam má rovněž před ASCT po salvage chemoterapii, naproti tomu v rutinním sledování pacientů po ukončení léčby se jeho role neustálila.

Autorka se věnuje tématu Hodgkinovy nemoci a úloze PET dlouhodobě. V příloze publikací jsou uvedeny práce, které by byly zaměřeny na roli PET u Hodgkinovy nemoci. Česky psané přímo na PET zaměřené práce jsou v příloze č. 9 (přehledová práce publikována v časopise *Transfuze a Hematologie dnes*) a příloze č. 10 (původní práce v *Časopise Lékařů Českých*), částečně pak v příloze č. 11 (původní práce v *Klinické Onkologii*). Jediné prvoautorské impaktované originální práce s touto tématikou jsou pak v přílohách č. 14 a č. 15. Vícero prací je prezentováno jako case reports (např. příloha č. 17).

Hodnocení:

Autorka v předložené habilitační práci prezentuje jak přehled světové literatury k danému tématu, tak i vlastní výsledky publikované v impaktovaných časopisech. Je tedy zřejmé, že práce se opírá z části o původní výsledky.

Obtížnější je hodnotit vlastní vědecký přínos práce. Fakta o významu metody PET při hodnocení léčebné odpovědi u lymfomů jsou všeobecně známá. Význam interim PET z prognostického hlediska byl definován v mezinárodních klinických studiích a je u Hodgkinova lymfomu rovněž všeobecně uznáván. Autorka však přispěla k poznání problému publikací originálních výsledků pro roli PET na konci primární terapie (*Ann Oncol*, příloha č. 14) a před autologní transplantací (*Leuk Lymphoma*, příloha č. 15). Lze tedy konstatovat, že analýza dat významu PET na vlastním souboru pacientů je prací přinášející vědecký přínos v oboru.

Úroveň habilitační práce hodnotím jako dobrou. V práci se nevyskytují *typo* chyby. Jednotlivé kapitoly na sebe logicky navazují a popisují metodu PET v jejích úlohách v jednotlivých fázích léčby Hodgkinovy nemoci. Na druhou stranu je vlastní text práce

poměrně stručný. Jako hodnotitel práce bych rovněž ocenil vyšší čtivost textu, které by jistě nebyl problém dosáhnout.

Habilitační práce odpovídá svým rozsahem a obsahem podle §72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb.) a podle opatření rektora č. 9/2014 Kritéria pro habilitační a jmenovací řízení na Univerzitě Karlově nárokům kladeným na habilitační práci.

Otázky a komentáře:

V kapitole 3 autorka popisuje konsensus pro použití PET u lymfomů, kdy za referenční aktivitu bylo stanoveno vychytávání mediastinálního krevního poolu při reziduální mase nejméně 2 cm. To je hodnota nižší než semikvantitativní klasifikace Deauville 3, což je vyšší FDG uptake než je krevní pool mediastina. Podle nových doporučení pro hodnocení léčebné odpovědi u maligních lymfomů (příloha č. 12) je však skóre Deauville 3 považováno stále za kompletní remisi. Jak tedy budeme hodnotit PET odpověď Deauville 3? Půjde o PET negativní nález? Podle které původní práce hodnotíme jako pozitivní pouze stupně 4 a 5?

Bioptické vyšetření kostní dřeně bylo dlouho standardem stagingu Hodgkinovy nemoci. Nyní se dle popsaných nových doporučení od trepanobiopsie ustupuje. Domnívá se autorka, že toto vyšetření mohou nové zobrazovací metody plně nahradit?

V kapitole 4 popisuje autorka význam stanovení total metabolic tumor volume. Jak se TMTV ujalo v klinické praxi? Stalo se stanovení TMTV rutinní součástí popisu PET nálezu a pracuje se s ním při určení prognostické skupiny?

Jaký význam má načasování interim PET po druhém cyklu chemoterapie první linie? Je racionální indikovat PET již po dvou týdnech od poslední chemoterapie s ohledem na to, aby se nezdrželo načasování následující léčby, nebo je třeba dodržet delší časový odstup, aby PET vyšetření nebylo falešně negativně zkresleno?

Doporučení:

Předloženou habilitační práci doporučuji k přijetí pro účely habilitačního řízení. Zároveň doporučuji jmenování uchazečky docentkou v oboru Vnitřní nemoci.

Olomouc 1. 11. 2020

prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.