

Oponentský posudek na habilitační práci

Autor habilitační práce: JUDr. et MUDr. Patrik Palacka, Ph.D., MPH, MBA, LL.M.

Pracoviště: II. onkologická klinika LF UK a NOÚ v Bratislavě

Název práce: Identifikácia nových biomarkerov pri pokročilých urotelových karcinómoch

Obor: Onkológia

Pokročilé uroteliální karcinomy močového měchýře stále představují komplexní téma k řešení. K nejzávažnějším problémům spojených s touto diagnózou patří: nepříznivá prognóza i přes intenzivní multimodální onkologickou léčbu, existence skupiny platina-rezistentních tumorů a dopady onkologické léčby na kvalitu života léčených a vyléčených pacientů. Neopomenutelným zůstává i samotný fakt, že incidence těchto nádorů nijak výrazně neklesá. Dle NOR ČR lokálně pokročilé nádory (cT2-4aN0M0) stále tvoří přibližně 20 % a nádory šířící se do regionálních lymfatických uzlin nebo vzdálených orgánů dalších 15 % nově diagnostikovaných nádorů močového měchýře. Předložená habilitační práce Dr. Patrika Palacky se zabývá otázkou zlepšení nepříznivé prognózy těchto pacientů skrze možné využití biomarkerů predikce agresivity onemocnění a účinnosti léčby pro individualizaci léčebné strategie. V tomto směru přináší i některé nové poznatky, ať již v podobě nadějných prognostických biomarkerů (např. stanovení indexu systémového imunitního zánětu nebo biomarkerů oxidačního stresu před zahájením léčby) nebo klinických zkušeností, které byly získány vlastní vědeckou prací.

Po formální stránce je předkládaná habilitační práce standardně zpracovaná a strukturovaná, jedná se o komentovaný soubor 4 odborných prací na dané téma, na kterých se autor významně podílel, a to nejčastěji jako první autor (3x). Tři práce vyšly v časopisech s IF, přičemž ve dvou případech byl jejich IF vyšší než současný medián pro obor onkologie (4,234).

Práce má celkový rozsah 153 stran textu, je psaná ve slovenštině s vloženou výsledkovou částí ve formě in extenso originálních publikací, které jsou v jazyce anglickém. Úvodní část práce a komentáře k jednotlivým publikacím čítají dohromady 7 stran, na kterých autor shrnuje řešenou problematiku a výsledky své práce dává do kontextu se stanovenými cíli. Po uvedených čtyřech publikacích následuje 7 stran diskuze nad dosaženými výsledky a závěr. V rámci úvodní stati, v komentářích vlastních výsledků a

v diskuzi autor shrnuje a diskutuje poznatky z celkem 87 literárních zdrojů, z nichž 28 % bylo publikováno před méně než 5 lety.

Z formálního hlediska k práci nemám žádné zásadní výhrady.

K obsahové stránce mám jednu připomínku a několik dotazů. Musím konstatovat, že k vyšší kvalitě práce by jistě přispělo, kdyby diskuze následující po uvedených čtyřech publikacích obsahovala i nová zamyšlení, poznatky či komentáře. Místo toho se zde téměř výhradně opakuje stejný text (na 6 ze 7 stran), který je součástí diskuzí u jednotlivých článků, pouze je přeložen do slovenštiny. Mohu sice přihlídnout ke skutečnosti, že první dvě z komentovaných prací byly odeslány do tisku na podzim roku 2021, ale další v roce 2020 a 2014 a jistě se již mohly objevit nové poznatky v souvislosti s jejich výsledky.

Přestože obecně nepokládám za přínosné, aby oponent habilitační práce tohoto typu hodnotil zvolené metodiky, metody a použitý materiál u publikací, které již prošly „peer-review“ recenzním řízením, zejména jednalo-li se o zahraniční časopisy s vysokým IF, při podrobném studiu doložených publikací v habilitační práci dr. Palacka jsem se zamýšlel nad některými skutečnostmi a kladl si otázky, z nichž některé níže uvádím.

Souhrnně lze konstatovat, že habilitační práce JUDr. et MUDr. Patrika Palacky, Ph.D., MPH, MBA „**Identifikácia nových biomarkerov pri pokročilých urotelových karcinómoch,**“ rozhodně splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce a přináší nové významné vědecké poznatky, které mají potenciál na uplatnění v klinické praxi. Autor prokázal, že výstupy ze své vědecké činnosti umí kvalitně zpracovat, neboť byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech s IF nad medián oboru onkologie, ve kterém je habilitační práce obhajována. Z těchto důvodů **doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě navrhuji udělit titul docent pro studijní obor onkologie.**

Dotazy:

I) V případě první práce, ve které byl hodnocen význam stanovení indexu systémového imunitního zánětu před zahájením prvního a třetího cyklu chemoterapie (nejčastěji cDDP/gemcitabin, nebo CBDCA/gemcitabin) na vývoj onemocnění u 181 pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem močového měchýře, jsou uvedeny, mimo jiných, i následující informace:

a) vstup do studie byl umožněn i pacientům, kteří byli předléčení radioterapií, podmínkou bylo její ukončení alespoň 4 týdny před náborem do studie,

b) všichni pacienti byli léčeni uvedenou chemoterapií, a to maximálně 8 cykly, v závislosti na toxicitě a odpovědi na léčbu. Žádnému pacientovi nebyly aplikovány faktory stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) v podpůrné léčbě.

Dotaz č. 1: Publikace v části materiál a metody neuvádí, kolik ze 181 pacientů bylo předléčeno radioterapií a v jaké dávce a odstupu od stanovení iniciální hodnoty indexu systémového imunitního zánětu byla radioterapie aplikována. Může radioterapie svým lymfopenizujícím účinkem reálně ovlivnit tuto hodnotu? Mohlo se tak reálně stát i v případě uvedeného souboru?

Dotaz č. 2: Jaký je nejčastěji udávaný výskyt klinicky závažné neutropenie (stupně G3-G4) v případě použitých režimů cDDP/Gemcitabine a CBDCA/Gemcitabine? Jak byla v uvedené studii, tj. v rámci první linie paliativní léčby, řešena profylaxe febrilní neutropenie a/nebo významného snížení dávkové intenzity chemoterapie, když nebyly použity růstové faktory myelopoézy? Jak by mohlo použití G-CSF ovlivnit hodnotu indexu systémového imunitního zánětu stanovenou v průběhu léčby? Mohly by další složky premedikace, jako například dexamethazon podávaný v D1 a D8, významně ovlivnit hodnotu indexu SII? Pokud ano, dává pak smysl stanovovat hodnotu indexu SII v průběhu protinádorové léčby vyžadující takovou podpůrnou léčbu?

Dotaz č. 3: Jak se v reálné klinické praxi v NOÚ používá index systémového imunitního zánětu při stratifikaci pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem močového měchýře?

II) Druhá práce zkoumala energetické pochody a oxidační stres v mitochondriích krevních destiček u pacientů s uroteliálním karcinomem močového měchýře. Soubor, na kterém bylo provedeno obsáhlé měření různých parametrů charakterizujících uvedené děje čítal 15 onkologicky nemocných a 15 zdravých dobrovolníků. Kontrolní skupina zdravých dobrovolníků sestávala z 6 mužů a 9 žen, median věku zúčastněných byl 53 let, přičemž do této skupiny nemohli být zařazeni kuřáci nebo pravidelní konzumenti alkoholu. Skupina pacientů s nádorem močového měchýře se sestávala z 10 mužů a 5 žen, median věku zúčastněných byl 73 let. V popisu souboru není uvedeno, zda nemocní byli kuřáci, přičemž je známo, že kouření je nejvýznamnější rizikový faktor vzniku karcinomu močového měchýře a stojí za min. 50 % případů. Riziko vzniku tohoto onemocnění může zvyšovat i pravidelná konzumace nadměrných dávek alkoholu.

Dotaz č. 4: Mohou být zkoumané energetické pochody mitochondrií (respirace, oxydativní fosforylace a elektronový transfer) ovlivněny věkem, kouřením a radiační

zátěží (generovanou stagingovým vyšetřením, případně léčebnou radioterapií) studované populace? Pokud ano, byly studované skupiny zvoleny správně? Mohly rozdíly ve věku a v prevalenci kuřáků mezi nimi mít vliv na výsledky měření?

Dotaz č. 5: Z jakého důvodu se hodnoty TBARS analyzovaly pouze v plazmě, nikoliv ve všech zkoumaných vzorcích (tj. i v plné krvi a v destičkách) jako u ostatních analytů? Z tabulky č. 6 vyplývá, že hodnoty TBARS byly stanoveny pouze v plazmě.

III) Třetí práce hodnotila plasmatické hladiny kyseliny thiobarbiturové (TBARS) ve vztahu k toxicitě léčby, léčebné odpovědi a prognóze pacientů s chemoterapií dosud neléčeným metastastickým uroteliálním karcinomem. Měření byla prováděna v den 0 nebo 1 den před podáním první série kombinovaného režimu chemoterapie založené na platinovém derivátu. Přítomnost kostních metastáz neměla vliv na hodnoty TBARS (viz tab. č. 2)

Dotaz č. 6: Podle tabulky č. 2 měli pacienti s výskytem neutropenie G4 po chemoterapii iniciálně nižší hodnoty TBARS než ostatní. Toto je v diskuzi na str. 102 zdůvodňováno nízkým počtem neutrofilů, které jsou významným producentem oxidativního stresu v lidském těle. Co bylo příčinou nízkého počtu neutrofilů v době před zahájením léčby chemoterapií, kdy byla odebrána krev k analýze TBARS?

V Brně, dne 15. 9. 2022

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph. D.