

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

Habilitační práce

Individualizovaný přístup v klinickém výzkumu gastrointestinálních nádorů a jeho význam pro kvalitu péče v klinické praxi

Oponent

Prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.

**Pracoviště oponenta,
instituce**

Onkologická klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Jedná se o kvalitní habilitační práci, která splňuje všechny odborné i formální požadavky.

Posuzovaná habilitační práce je autorkou prezentována jako komentovaný soubor prací, nicméně se jedná o velmi komplexní a ucelenou monografii o problematice klinického výzkumu v oblasti gastrointestinálních nádorů, zahrnující jak epidemiologii, etiologii, patogenezi a molekulárně-genetické markery, tak i klinickou diagnostiku, klasifikaci a komplexní onkologickou terapii. Základem práce jsou však vlastní výsledky výzkumných aktivit autorky soustředěné na studium inovativních prediktivních biomarkerů cílené terapie či prediktivních markerů umožňující individualizovanou adaptaci komplexního léčebného postupu, a současné možnosti využití těchto výstupů v běžné onkologické praxi.

Řešené téma je velmi aktuální. Zvolené metody řešení byly přiměřené a dosažené výsledky významné na mezinárodní úrovni.

Z habilitační práce MUDr. Obermannové je zřejmá její cílená tematická konzistentnost. Z 14 komentovaných publikací, které jsou základem této práce, je 13 publikováno v prestižních zahraničních časopisech s velmi vysokým impaktem (celkový IF 265,3), jedna původní práce je otištěna v českém recenzovaném časopise. U poloviny těchto prací je navíc MUDr. Obermannová prvním, či korespondujícím autorem, z čehož je zjevné, že její práce nespočívá jen ve sběru biologického materiálu, či klinických dat, ale že se aktivně

podílí na designu studií, hypotézách a metodice vědecké práce, hodnocení získaných výsledků i jejich prezentaci.

Problematice gastrointestinálních malignit se autorka věnuje v širokém metodickém a tematickém záběru: od genetických rizikových faktorů, prediktivních a prognostických biomarkerů a laboratorních analýz základního výzkumu, zahrnujících zejména kvantifikaci exprese mi-RNA, přes diagnostické a zobrazovací metody a jejich potenciální prediktivní význam, až po mezinárodní randomizované klinické studie a podrobné hodnocení jejich výsledků.

Za významné výsledky práce MUDr. Obermannové považují zejména vytvoření mezinárodních postupů léčby nádorů jícnu a žaludku. Na tomto místě bych ráda vyzvedla i komplexní pojetí a zapojení autorky do studia přínosu anti-angiogenní cílené terapie u nádorů žaludku, což přineslo zajímavé výsledky stran účinnosti těchto preparátů v 1. i v 2. linii systémové paliativní terapie. Subanalýzou geneticky odlišných podskupin pacientů se autorce podařilo prokázat benefit ramucirumabu u pacientů bez ohledu na přítomnost KRAS mutací v nádoru, i předchozí terapii. Velmi zajímavá je i koncepce studie fáze II GastroPET, kde MUDr. Obermannová využila známého potenciálu predikce chemosensitivity PETCT vyšetření k individualizaci neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilého karcinomu gastroesofageálního juncce. Tímto přístupem se podařilo dosáhnout stejné léčebné odpovědi i u prognosticky méně příznivé podskupiny, bez statisticky významnější toxicity. V rámci této studie se podařilo nalézt i nové potenciální prediktivní markery na poli mi-RNA. Dosažené výsledky autorky nejen, že mají potenciál k využití pro další klinické testování i optimalizaci diagnosticko-terapeutických postupů, ale řada z nich již tento potenciál uplatnila a je v onkologické praxi ukotvena.

Na podkladě práce MUDr. Obermannové nejen v oblasti problematiky malignit jícnu a žaludku, ale i v kontextu s ostatními publikačními výstupy, které se již přímo netýkají nádorů GIT, je zřejmé, že předkladatelka svými výstupy jasně dokumentuje svůj přínos po stránce klinické i vědecké na poli dalšího rozvoje a optimalizace komplexní onkologické péče. Významná, přesvědčivá a nezpochybnitelná vědecká erudice dokumentována touto habilitační prací, systematická znalost onkologické praxe, jakož i synkretické, konsensuální vystupování na odborných fórech vynesly MUDr. Obermannové zasloužený respekt, je vyhledávaným odborníkem pro konzultace v rámci České republiky ale i na mezinárodní úrovni, což je zřejmé

i s ohledem na její zapojení v rámci tvorby mezinárodních doporučených terapeutických postupů.

Připomínky oponenta:

K formálnímu a jazykovému pojetí práce nemám výhrady, stejně tak jsou použity i vhodné a recentní citace k dané problematice. K práci nemám z pohledu oponenta žádných připomínek.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

Posuzování této práce byl paradoxně velmi obtížný úkol. Nalézt komentář, či doplňující dotazy k pracím povětšinou publikovaných v časopisech jako Annals of Oncology (IF přes 50), či European Journal of Cancer je opravdu oponentskou výzvou. K předložené práci tedy mám dva dotazy, který však nikterak nesnižují její kvalitu.

- 1) Imunoterapie se dostává do popředí zejména v terapii MSI-H nádorů GIT. V případě chemorezistentních malignit jako maligní melanom, či ledvina je problematika poměrně jednoduchá. Nicméně adenokarcinomy GIT obvykle vykazují léčebné odpovědi při léčbě cytostatiky, či dokonce konkomitantní chemoradioterapii. Klinické studie v této oblasti nyní probíhají dvěma směry- kombinovaná imunoterapie (IPI/NIVO) a kombinace chemoterapie s imunoterapií (durvalumab, atezolizumab). Otázka, která z toho logicky vyplývá je, který z těchto přístupů má lepší výsledky a je dle autorky v budoucnosti perspektivnější.
- 2) Na základě výsledků prospektivní studie neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilého karcinomu gastroesofageální junkce byla miR-150-5p významně downregulována u pacientů se špatnou histopatologickou odpovědí, a ROC analýza ukázala biomarkerový potenciál miR-150-5p s AUC 0,7028, senzitivitou 70,59 % a specificitou 78,95 %. Z práce jednoznačně nevyplývá, jaké neoadjuvantní terapie se tento potenciální prediktivní marker týká? Jednalo se tedy o pacienty ze studie

GastroPET (chemoterapie na bázi oxaliplatinu a konkomitanti chemoradioterapie s paklitaxelem)? Marker není ovlivněn zvoleným režimem?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Radky Obermannové, Ph.D., „**Individualizovaný přístup v klinickém výzkumu gastrointestinálních nádorů a jeho význam pro kvalitu péče v klinické praxi**“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru **Onkologie**.

V Olomouci

Dne31.3.2023.....

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UP
Onkologická klinika
Prof. MUDr. Bohuslav Mslíchar, Ph.D.

podpis

Prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, PhD.

Onkologická klinika FN Olomouc

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Hněvotínská 3

779 00 Olomouc