

Oponentský posudek habilitační práce

Vybrané prognostické a prediktivní onkologické markery nádorů hlavy a krku

as. MUDr. Richard SALZMAN, Ph.D.

Klinika otolaryngologická
Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Rozsah práce a dokumentace

Předkládaný habilitační spis je koncipován jako komentář k publikovaným pracím autora.

Celkově má komentář rozsah 51 stran. Přílohy tvoří soubor publikací autora habilitační práce k vlastnímu tématu. Celkem jde o 10 publikací, z toho u 6 prací je kandidát prvním autorem. Všechny práce souvisejí bezprostředně s tématem habilitace. Uvedené práce jsou z let 2007-2017. Oceňuji proto kontinuální vědecké úsilí a odborný zájem autora důkladně analyzovat vybraná témata. Druhou přílohou je seznam všech publikovaných prací (39), kapitol v monografiích a jiných tištěných prací (7), a nakonec i dopisů redakcím odborných časopisů (6).

Práce je rozdělena do kapitol: úvod, cíle, přehled studované problematiky, souhrn výsledků a diskuse, a závěr. Abecedně řazený seznam literárních odkazů k vlastní práci čítá 202 titulů, vesměs recentních, což svědčí o autorově dobré orientaci ve studované problematice. Kandidát přikládá také seznam použitých zkratk.

Úvodní kapitoly jsou zpracovány velmi přehledně, z hlediska stylistiky velmi čistě. Podávají ucelený pohled na problematiku oxidativního stresu u dlaždicových karcinomů hlavy a krku a dále pak na problematiku nádorů slinných žláz, a především pak otázky lymfangioinvasze.

Kandidát uvádí cíle práce méně typicky v návaznosti na úvod práce, před shrnutím současných poznatků. Definiuje je jasně, a to studium parametrů oxidativního stresu, především zhodnocení alterací jejich exprese a funkce ke stupni diferenciaci a klinickému stádiu těchto malignit. V druhé části je pak cílem analýza exprese vaskulárních endoteliálních růstových faktorů a

hustoty lymfatických cév v tkáni salivárních nádorů, v jejich okolí i ve zdravé tkáni, a také zhodnocení vztahu k biologickému chování těchto procesů. Cílem je identifikace klinicky použitelných onkomarkerů nádorů hlavy a krku, které by umožnily individualizaci léčby s možným dopadem na prognózu a kvalitu života nemocných.

Metodika je popsána stručně, nicméně detailní popisy experimentů a analýz nechybí v příslušných publikacích.

Výsledky jsou kvalitní, přinášejí jednoznačně nové poznatky, které byly publikovány v periodících s IF. Celkově oceňuji pro oponenta velmi přehledný a jednoduchý systém uvedených odkazů na práce autora.

Kandidát a jeho spolupracovníci ve svých pracích prokazují na potenciálně významnou roli oxidativního stresu u dlaždicových karcinomů hlavy a krku. Tíže oxidativního stresu byla korelována s loko-regionálním rozsahem onemocnění, nižším stupněm diferenciaci zmíněných nádorů a také rizikem rekurence. Dr.Salzman ve své práci uvádí, že ze studovaných parametrů oxidativního stresu u dlaždicových karcinomů hlavy a krku se jako nejslibnější klinicky využitelný jeví stanovení malondialdehydu. V neposlední řadě autor prokazuje, že pacienti s genotypem superoxidodismutázy (SOD) Ala/Ala mají horší prognózu (kratší bezpříznakový interval).

Studium exprese VEGF a lymfatických cév v nádorech slinných žláz přineslo četné nové informace. V případě pleomorfního adenomu nebyla prokázána exprese VEGF-C u primárních i recidivujících nádorů. Naopak exprese VEGF-D byla prokázána epiteliálními i myoepiteliálními buňkami. Unikátní je popis absence nebo významně nižšího počtu lymfatických cév v centru nádoru než v jeho okolí i zdravém parenchymu slinných žláz. Toto zjištění stojí proti hypotéze, že mnohočetné recidivy pleomorfních adenomů jsou způsobeny migrací nádorových buněk přes existující a novotvořené lymfatické cévy.

V pracích věnovaných adenoidně cystickému karcinomu bylo zjištěno, že exprese VEGF-C/D a hustota lymfatických cév v nádoru a v jeho okolí jsou výrazně vyšší než v okolním zdravém parenchymu. Hustota intratumorálních lymfatik (více než 11 cév) byla korelována se špatnou prognózou nádorového onemocnění. Nebyl však prokázán vztah mezi expresí VEGF-C/D, ani hustotou lymfatické sítě a rozsahem metastatického postižení uzlin.

Diskuze k vlastní práci je relativně stručná, nicméně pokrývá všechna významná zjištění. Opět velmi vhodně odkazuje na publikace autora.

Závěry jsou konsistentní a logicky uspořádané.

Po jazykové a stylistické stránce hodnotím práci za velmi dobře připravenou a čtivou. Autor v části cíle jistě omylem označil svou práci za disertační, jinak se v práci nachází zcela zanedbatelné množství chyb.

Celkové hodnocení práce

Výsledky dlouholeté práce autora jsou shrnuty do kvalitní habilitační práce opírající se o publikační výstupy v recenzovaných periodících nebo v periodících s IF. Práce jednoznačně přináší nové vědecké poznatky. Kritické poznámky jsou marginálního významu.

Otázky autorovi habilitační práce:

- 1) *Z parametrů oxidativního stresu se jako nejslibnější klinicky využitelný parametr s potenciální aplikací jako prognostický marker jeví stanovení malondialdehydu. Uvádíte, že stanovení je rychlé a levné. Jaká je cena vyšetření?*

- 2) *V části věnované nádorům slinných žláz, konkrétně adenoidně cystickému karcinomu uvádíte, že exprese VEGF-C/D a hustota lymfatických cév v nádoru a v jeho okolí jsou výrazně vyšší než v okolním zdravém parenchymu. Dokonce jste korelovali hustotu intratumorálních lymfatických cév se špatnou prognózou nádorového onemocnění. Naopak jste neprokázali vztah mezi expresí VEGF-C/D, ani hustotou lymfatické sítě a rozsahem metastatického postižení uzlin. V jakém smyslu je nahlíženo na špatnou prognózu? Co podporuje vaši hypotézu, že se nádorové buňky šíří cestou lymfatických cév?*

Závěr

Kvalitní habilitační práce, doporučuji ji přijmout v předložené podobě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor otorinolaryngologie

V Praze 18. 3. 2018

doc. MUDr. Martin Chovanec, Ph.D.

