

Oponentsky posudek k habilitacni práci

Jmeno autora:
Dr Jiri Kubes

Nazev prace:
Moznosti ovlivneni terapeutického pomeru v radiacni onkologii.

Rozsah prace a dokumentace:

Predlozena habilitacni prace sestava ze 116 stran textu v 7 kapitolach. Prace je koncipovana prehledne a srozumitelne. U jednotlivych modalit je uveden prehledny popis metodiky priblizujici resenou problematiku. Autor analyzuje vysledky celkem 14 originalnich publikaci a v zaveru uvadi seznam dalsich 33 puvodnich prací. Vysledky jsou v ramci resene problematiky aktualni.

Zpracovani tematu s ohledem na dosavadni stav dane problematiky:

Tema prace – modifikace terapeutického pomeru radioterapie nadorovych onemocneni je vysoce aktualni.

Radioterapie se s nastupem moderni vypocetni/zobrazovaci techniky rychle rozvijí, meni se rozlozeni davek a u mnoha primarnich nadoru lze vyuzit davkove eskalace. Naproti tomu nezadouci efekty, zejména pozdni, stale predstavuji limitujici faktor. Proto se autor prace již mnoho let zabývá metodami modifikace efektu radioterapie a soucasne metodami aplikace ionizujiciho zarení a možnostmi dosazeni optimalni davkove distribuce. V soucasne dobe, kdy je v rozvinutych zemich ozarovanim leceno pres 50% onkologicky nemocnych a soucasne se prodluzuje prezivani nemocnych, je optimalizace terapeutického pomeru imperativni. Nektere metody modifikace, napríklad adjuvantni/konkomitantni chemoterapie, jsou dnes zcela standardni. Jine, jako napríklad hypertermie, se uzivaji okrajove, dalsi jsou na pocatku širokeho klinickeho vyuziti, napríklad casticova terapie.

Tato habilitacni prace se zabývá modifikaci terapeutického pomeru pomoci ruznych metod od standardnich, az po nyní pomalu nastupujici casticovou (protonovou) radioterapii. Dava prehled o metodikach a soucasne hodnoti vlastni soubory nemocnych s vybranymi typy malignit. Prace uvadi vysledky peti modalit, kterymi lze modifikovat terapeuticky pomer ionizujiciho zarení. Jsou uvedeny vysledky experimentalnich modelu, dozimetrických studií i klinickych analyz "effect versus toxicity". Cilem je prezentovat nalezy, které podporuji vyuziti popisované metodiky, tedy predlozit vysledky, které v intencich bezne uzivanych parametru ucinnosti lecby zarenim a beznych parametru toxicity zlepšení terapeutického pomeru prokazují.

Vhodnost pouzitych metod a postupu:

Prezentovane vysledky prokazují pro kazdou analyzovanou modalitu urcitou efektivitu. Metodika jednotlivych prací je adekvatni analyzovane modalite. Pro okrajove uzivanou hypertermii je vyvinut experimentalni model jehož vysledky jsou prezentovany. U standardne uzivane chemoradioterapie jsou prezentovany soubory rozsahem relevantni studiim faze III, alternativni frakcionacni rezimy jsou overovany formou studie faze I nebo na urovni studie faze II. Prinos casticove terapie se prokazují na urovni dozimetrickych studií a na urovni klinickych studií toxicity s predbeznymi nálezy efektivit.

Kvalita docilených výsledků, měření a pozorování:

Předkládané práce jsou dostatečně kvalitní k tomu, že ovlivňují nebo budou ovlivňovat standardy terapie. Byly provedeny převážně u částech diagnóz, nádoru ORL oblasti a nádoru prostaty. Chemoradioterapie cisplatinou v týdenním režimu nebyla v době publikace uvedených prací standardní, nyní ke standardům patří. Popisované alternativní režimy frakcionace také nebyly standardní, nyní představují u vybraných diagnóz alternativu. U casticové terapie se standardní postupy teprve etablojí. Prezentované práce přispívají k formování zásad výběru nemocných s pravděpodobným benefitem casticové terapie, k optimálnímu plánování terapie i k volbě frakcionacních režimů. Výsledky prezentované u protonové radioterapie karcinomu prostaty podporují bezpečný stereotaktický režim, který má zásadní vliv na compliance nemocného a zlepšuje toleranci radioterapie. Pokud uvedené práce jakkoliv ovlivní tvorbu „guidelines“ a v důsledku toho léčebné standardy, lze je považovat za zásadní a významné.

Naležitost statistického zpracování výsledků a vhodnost jejich grafické či tabulkové prezentace:

Metodologie zpracování výsledků je u všech prací standardní. Výsledky byly publikovány v „peer review journals“, čímž je zajištěna kvalita zpracování dat.

Vyjadření k originalitě habilitační práce na základě podkladů zpracovaných předsedou, resp. pověřeným členem habilitační komise:

Dle vyjadření prof Dr Feltla je index podobnosti 37% včetně citací a bibliografie (system Turnitin). V příloženém přípisu z 30.3.2020 potvrzuje, že se jedná o originální práci.

Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce:

Předložena práce shrnuje řešení problematiky terapeutického poměru ve velké síři, pro pět modalit. Potvrzují podíl autora na stávajícím výzkumu efektivní radioterapie a je vysoce pravděpodobné, že jeho nálezy a závěry budou významné pro tvorbu léčebných standardů. Prokazují návaznost výzkumné práce autora na mezinárodní úrovni. Práce potvrzuje a rozšiřuje dřívější pozorování jiných autorů a zároveň přináší nové významné vědecké poznatky.

Závěr:

Autor ve své habilitační práci předkládá výsledky, které dokumentují možnosti modifikace terapeutického poměru pěti různými modalitami. Problematika je komplexně zpracována. Jednotlivé analýzy předkládají experimentální i klinické výsledky, které ovlivňují a budou ovlivňovat přípravu léčebných standardů v radioterapii. Práce dokumentuje konsistentní zaměření autora na danou problematiku po celou jeho profesní kariéru a současně dokumentuje významné výsledky, kterých dosáhl.

Habilitační práci doporučuji přijmout k obhajobě.

Doporučení:

Pro další výzkum v dané oblasti doporučuji, aby se autor zabýval sestou modalitou ovlivnění terapeutického poměru v radioterapii, tedy kombinací imunoterapie a radioterapie. Jde o modalitu zcela novou a experimentální, v budoucnu může mít zásadní význam.

Dotazy

- U protonove radioterapie se zatim pri lecbe nadoru ORL oblasti vyuzivaji prevazne normofrakcionovane rezimy. Existuje dostatek podkladu, na jejichz zaklade lze vyuzit alternativni rezimy i v protonove radioterapii?
- V soucasne dobe jsem resitelem studie CompARE vyhodnocujici impakt cilene imunoterapie (durvalumab) v neoajuvantnim podani u pokrocilych nadoru hlavy a krku. Jde o dalsi modalitu ovlivneni terapeutického pomeru v onkologii. Jaky je Vas nazor na modifikaci terapeutického pomeru i v kombinaci radioterapie a imunoterapie?
- Harmonizace planovacich procesu protonové radioterapie na mezinarodni urovni byla overovana pro ucely potencialnich multicentrických studií. Tento proces povazuji za naprosto zasadni pro ziskani silnych dat v protonove terapii. Prosim, uvedte, jak se podilite na multicentrických studiích a uvedte priklady sdileni Vasich vlastnich dat.

Vypracoval:
Dr Josef Kovarik
Consultant in Clinical Oncology
Nothern Centre for Cancer Care
The Freeman Hospital
Newcastle upon Tyne
NE7 7DN
United Kingdom
E-mail: josef.kovarik@nhs.net
Phone: (0044)07902035002

V Newcastle upon Tyne dne 4. kvetna 2020

Podpis:

