



Vážená paní
Mgr. Bc. Eva Charouzová
1. lékařská fakulta UK
Kateřinská 32
121 08 Praha 2

V Praze dne 28.3.2023

Posudek oponenta

Student: MUDr. Andrej Ozaniak
Oponent: prof. MUDr. Tomáš Büchler, PhD.

Název dizertační práce: Nádorové mikroprostředí sarkomů měkkých tkání a jeho prediktivní význam v moderní onkologické léčbě

Posudek:

Předkládaná práce se zabývá jednak přehledem multidisciplinární léčby sarkomů měkkých tkání, jednak zkoumá nádorové mikroprostředí jako prediktor pro léčbu imunoterapií u těchto nádorů. Sarkomy měkkých tkání jsou velice heterogenní skupinou solidních malignit. Léčebné výsledky jsou dosud velice neuspokojivé, především u metastatických sarkomů (s možnou výjimkou gastrointestinálního stromálního sarkomu). Protože imunoterapie inhibitory kontrolních bodů zaznamenává významné úspěchy u řady jiných typů solidních nádorů, a protože i u sarkomů jsou občas, kazuisticky, dosahovány dramatické léčebné odpovědi na imunoterapii, je uvedená oblast velmi intenzivně zkoumána u nás i ve světě.

Předkládaná disertační práce má klasickou strukturu. Teoretický úvod v rozsahu 15 stran se zabývá přehledem epidemiologie, diagnostiky a léčby lokalizovaných i generalizovaných sarkomů měkkých tkání. Dále autor na 10 stránkách shrnuje principy nádorové imunologie a imunoterapie.

Výzkumná část práce zahrnuje 3 původní publikace autora s tématem imunologie a imunoterapie sarkomů.

Práce „Diagnostic challenges and treatment options in patients with solitary fibrous tumor: A single-center observational study“ vyšla v roce 2022 ve *Frontiers in Surgery*. Dizertant je prvním autorem. Práce popisuje osudy pacientů se vzácným podtypem sarkomu, s nímž má autorský tým velké zkušenosti, a hlavně vyvozuje důsledky pro klinickou praxi a popisuje četná úskalí diagnostického procesu a léčby, která je na prvním místě chirurgická.

Další publikace „Novel Insights into the Immunotherapy of Soft Tissue Sarcomas: Do We Need a Change of Perspective?“ (dr. Ozaniak je opět prvním autorem), je z roku 2021 a časopisu Biomedicines. Jedná se o přehledový článek popisující heterogenitu sarkomů ve vztahu k imunitnímu systému a přinášející shrnutí četných imunoterapeutických přístupů, které jsou dnes v klinických hodnoceních různé fáze.

Poslední příloženou prvoautorskou prací je „A novel anti-CD47-targeted blockade promotes immune activation in human soft tissue sarcoma but does not potentiate anti-PD-1 blockade“, původní práce analyzující roli blokády CD47 a PD-1/L1 in vitro. Práce byla publikovaná v roce 2022 v časopise Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.

Dizertace dále uvádí výčet všech prací autora (celkem 9 včetně výše uvedených) na téma chirurgické léčby a imunoterapie či imunologie sarkomů. Minimálně jedna z nich (Resag et al, 2022) by mohla být rovněž součástí posuzovaného souboru v rámci dizertace. Ze všech prací autora vyplývá jeho hluboký zájem a zkušenosti s multidisciplinární léčbou sarkomů. Práce je jazykově kvalitně napsaná a práce s citacemi je standardní.

Souhrnem lze říct, že jak teoretický úvod práce, tak původní publikace, jež doktorand uvádí, mají vysokou vědeckou úroveň. Autor prokázal tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na disertační práce v oboru Experimentální chirurgie. Práci doporučuji k obhajobě.

Dotazy na dizertanta:

1. Jako u jiných nádorů je i u sarkomů značná intratumorální heterogenita mikroprostředí a biomarkerů. Jakým způsobem lze tuto heterogenitu zohlednit/kompenzovat v analýzách prediktivních a prognostických markerů?
2. Prediktorem pro úspěch imunoterapie je někdy existence tzv. spontánní regrese nádorů (například u melanomu, renálního karcinomu). Existují případy spontánní regrese sarkomů měkkých tkání?
3. Centralizace léčby sarkomů vede k lepšími léčebným výsledkům. Avšak edukace široké veřejnosti je u vzácných nádorů obtížná („mě se to netýká“), na rozdíl od častých diagnóz jako je karcinom prsu nebo prostaty. Jaké vidíte cesty k průlomům v této oblasti?

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
přednosta Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol

Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta
Onkologická klinika
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208

Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Přednosta Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol
2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
V Úvalu 84
Praha 5 – Motol
150 06

Tel.: + 420 224 4700
E-mail: tomas.buchler@lfmotol.cuni.cz
www.lf2.cuni.cz