



## Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	MUDr. Tomáš Blažek
Název disertační práce:	Klinický význam imunitních biomarkerů v terciární prevenci u pacientů s nemetastazujícím skvamózním karcinomem hlavy a krku
Školitel (jméno, adresa):	prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV
Oponent (jméno, adresa) :	doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D. Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FNHK
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

<b>1. Forma disertační práce</b>		
a) samostatná práce zpracovaná		<b>X</b>
b) tematicky uspořádaný soubor uveřejněných prací s komentářem a diskuzí		<b>X</b>
Jsou-li v souboru uveřejněných prací dle písm. b) práce, jichž je doktorand spoluautorem, je vymezen podíl doktoranda a je doložen prohlášením spoluautorů o jeho přínosu k jednotlivým pracím?	Ano	
	Ne	

<b>2. Aktuálnost tématu disertační práce</b>					
<input checked="" type="checkbox"/>	Práce je velmi aktuální	<input type="checkbox"/>	... aktuální	<input type="checkbox"/>	... není aktuální
Zdůvodnění a komentář:					
<p>Téma prognostických a prediktivních biomarkerů se v současné době řadí jednoznačně mezi zásadní témata v onkologii a je základem směru, kterému dnes říkáme také precizní onkologie či obecně precizní medicína. Vzhledem k obrovskému rozvoji imunologické léčby v onkologii, nyní především inhibitorů imunitních kontrolních bodů, jsou právě imunitní biomarkery problematikou vysoce aktuální. Otázky spojené s nádorovým mikroprostředím a protinádorovou imunitou jsou v souvislosti s hledáním nových léčebných přístupů, využitím imunoterapie, ale i vhodným využitím stávajících léčebných a diagnostických metod v terapii i terciární prevenci, velmi významným tématem právě u nádorů hlavy a krku, které si autor disertační práce zvolil.</p>					

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost					
<input checked="" type="checkbox"/>	Vynikající	<input type="checkbox"/>	Průměrná kvalita	<input type="checkbox"/>	Podprůměrná kvalita
Zdůvodnění a komentář:					
<p>Základním cílem disertační práce bylo ověření predikce prognózy u pacientů se skvamózními nádory hlavy a krku na základě morfológico-funkčních charakteristik nádorového mikroprostředí a jejich možného využití v terciární prevenci. Cíle vlastní disertační práce i výzkumné otázky, které autor řešil v rámci PhD studia a publikoval formou původních článků, byly z hlediska definice, adekvátnosti hypotézy i náročnosti jejího výzkumného ověření velmi dobře stanovené.</p>					

4. Metody využité v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost					
<input checked="" type="checkbox"/>	Adekvátní, náročné	<input type="checkbox"/>	Hraniční, méně náročné	<input type="checkbox"/>	Neadekvátní
Zdůvodnění a komentář:					
<p>Metodika výzkumu byla zvolena velmi dobře. Vyzdvihnul bych zejména přístup využití prospektivní kohortové studie, která byla registrována v databázi ClinicalTrials.gov, což v parametrech klinického výzkumu svědčí o pokročilém vědeckém uvažování.</p>					

5. Postup řešení problému a výsledky disertace									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	průměrné	<input type="checkbox"/>	podprůměrné	<input type="checkbox"/>	slabé
Zdůvodnění a komentář:									
<p>Výzkum byl řešen jako monocentrická prospektivní kohortová studie „ONKOL-01-Head and Neck“. Byl hodnocen efekt imunitních biomarkerů a jejich interakcí ve vztahu k míře přežití pacientů se skvamózními karcinomy hlavy a krku podstupujících radikální léčbu radioterapií nebo radiochemoterapií.</p>									
Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky:									
<p>Organizace a koordinace celé vědecko-výzkumné práce, včetně uvedené prospektivní kohortové studie. Zpracování výsledků a jejich publikace.</p>									

6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou:							
<input checked="" type="checkbox"/>	původní	<input type="checkbox"/>	převážně původní	<input type="checkbox"/>	zčásti původní	<input type="checkbox"/>	nejsou původní
Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků):							
<p>Výzkum prokázal u pacientů s pokročilými HNSCC podstupujících definitivní léčbu radioterapií nebo radiochemoterapií silný vliv imunitních biomarkerů (expres PD-L1 společně s denzitou tumor infiltrujících lymfocytů) na prognózu pacientů. Výsledky jsou originální a pro další klinický výzkum v této oblasti vývoj důležité.</p>							

**7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů**

<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
-------------------------------------	------------	--------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Autor disertační práce zmiňuje možnost využití prognostického potenciálu kombinace biomarkerů pro stratifikaci pacientů do rizikových skupin dle prognózy přežití s cílem optimalizace dispenzárních protokolů i úpravy léčebných postupů. Perspektivně by tento přístup jistě přinesl možnost selekce pacientů s vysokým rizikem relapsu, jehož včasnejší záchyt může zvýšit šance na kurativní řešení, ale současně snížení intenzity vyšetření v rámci dispenzarizace níže rizikových pacientů může snížit ekonomické náklady na terciární prevenci a zátěž pacientů i celého systému.

**8. Splnění cílů disertační práce**

<input checked="" type="checkbox"/>	Vynikající	<input type="checkbox"/>	Nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	Průměrné	<input type="checkbox"/>	Podprůměrné	<input type="checkbox"/>	Nesplněno
-------------------------------------	------------	--------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-----------

Zdůvodnění a komentář:

Cíle disertační práce byly splněny. Výsledky práce byly publikovány v prestižních vědeckých časopisech.

**9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány**

<input checked="" type="checkbox"/>	byly	<input type="checkbox"/>	byly částečně	<input type="checkbox"/>	nebyly	<input type="checkbox"/>	Nelze zjistit
-------------------------------------	------	--------------------------	---------------	--------------------------	--------	--------------------------	---------------

Zdůvodnění a komentář:

Hlavní výsledky výzkumu, zahrnutého v disertační práci studenta, byly publikovány v časopise *Frontiers in Oncology* IF 3,5 2023 Q2 (student je prvním a korespondujícím autorem). K tématu výzkumu jsou vztaheny i další práce v časopisech *Radiation Oncology* IF 4,309 2021 Q2 (student je prvním autorem) a *JAMA Network Open* 2023 IF 10,5 Q1D1 (student je prvním a korespondujícím autorem).

1. Blažek T, et al. Dose escalation in advanced floor of the mouth cancer: a pilot study using a combination of IMRT and stereotactic boost. *Radiat Oncol* 2021; 16: 122.
2. Blažek T, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression on Immune Cells and Survival in Patients With Nonmetastatic Head and Neck Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e236324.
3. Blažek T, et al. High PD-L1 expression on immune cells along with increased density of tumor-infiltrating lymphocytes predicts a favorable survival outcome for patients with loco-regionally advanced head and neck cancer: early results from a prospective study. *Front Oncol* 2024; 14: 1346793.

<b>10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:</b>									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Zdůvodnění a komentář:									
Po formální stránce je disertační práce napsaná přesným jazykem, přehledně členěná, logicky uspořádaná a doplněná tabulkami, grafy a obrázky. Má 115 stran a je rozdělena do 9 kapitol, včetně úvodu, závěru, literatury a příloh, zahrnující prvoautorské články studenta v časopisech s impakt faktorem.									

<b>11. Celkové hodnocení disertační práce</b>									
Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:	Prokázal/a	<input checked="" type="checkbox"/>	Neprokázal/a						
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	nesplňuje						
Disertační práce požadavky uvedené v § 47 odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	nesplňuje						
Celková úroveň disertační práce je:									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Zdůvodnění a komentář:									
Disertační práce MUDr. Tomáše Blažka z hlediska vlastní výzkumné práce (cíle, metodika, výsledky, závěry) i jejího formálního zpracování vysoce převyšuje standardní požadavky kladené na disertační práce na Univerzitě Karlově. Její vysokou úroveň dokládají tři publikace, které se k tématu disertační práce vztahují, publikované v časopisech Q1-Q2 a jejichž je Dr. Blažek prvním autorem.									

<b>12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce</b>
Prosím, vyjádřete se k výsledkům kontroly originality práce. Prosím zhodnoťte také způsob, kvalitu a správnost uvedených citací. V případě shody s již publikovaným obsahem, prosím, zhodnoťte, zdali je adekvátně zdroj citován. Vyjádřete se souhrnně, zda-li lze práci považovat za původní/originální.
Jednotlivá fakta v textu disertační práce jsou řádně vztahována ke zdrojům z odborné literatury. Seznam literatury je adekvátní, jsou zahrnuty recentní a významné práce k tématu.
Práci lze považovat za původní/originální. Její výsledky byly jako originální publikovány v recenzovaném časopise s impakt faktorem. Tento zdroj byl adekvátně citován.

13. Disertační práci k obhajobě	doporučuji	<input checked="" type="checkbox"/>	nedoporučuji	<input type="checkbox"/>
---------------------------------	------------	-------------------------------------	--------------	--------------------------

**14. Otázky k obhajobě**

1. V nedávné i současné době probíhaly či probíhají klinické studie s využitím inhibitorů imunitních kontrolních bodů. U lokálně pokročilých skvamózních karcinomů hlavy a krku dosud nebyl prokázán jejich benefit na rozdíl od metastatických nádorů, byť PD-L1 exprese je v těchto studiích používána jako stratifikační kritérium. Domníváte se, že kombinace s denzitou tumor infiltrujících lymfocytů v nádoru by mohla být lepším prediktorem pro léčebný benefit imunoterapie?

2. Práce prokázala, že imunitní biomarkery (PD-L1 exprese, přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů) jsou prognostickým faktorem lokálně pokročilých skvamózních karcinomů hlavy a krku, léčených definitivní radioterapií nebo chemoradioterapií, nezávislým na dalších parametrech, včetně HPV (lidský papilomavirus). Protože HPV pozitivní nádory, vycházející především z orofaryngu, jsou dnes brány jako samostatná nosologická jednotka - byly pozorovány nějaké rozdíly v imunitních biomarkerech mezi HPV negativními a HPV pozitivními nádory ve zkoumaném souboru?

Datum: 24. srpna 2024

Jméno a podpis oponenta:

**Univerzita Karlova**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**  
 Klinika onkologie a radioterapie  
 Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové  
 IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208

.....  
 Doc. MUDr. Milan Vošmik, PhD.  
 Univerzita Karlova  
 Lékařská fakulta v Hradci Králové