

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita	
Fakulta	Lékařská
Obor řízení	Onkologie
Uchazeč	MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.
Pracoviště uchazeče	Ostrava
Habilitační práce (název)	Terapeutický poměr nádorů hlavy a krku
Oponent	Doc. MUDr. Josef Kovařík, PhD.
Pracoviště oponenta	Northern Centre for Cancer Care, Newcastle upon Tyne, U.K.

Text posudku

Úvod

Práce sestává ze 154 stran textu. Nejde o jednotný text, ale soubor 14 uveřejněných vědeckých publikací k 5 tématům, která spolu úzce souvisí a všechny se zabývají moderní nechirurgickou terapií nádorů anatomické oblasti hlavy a krku.

Jde o kompilaci nesmírně zajímavou, což je dáno „medicinsko/technologickým“ pohledem autora. Je zřejmé, že autorem je specialista s nejen medicínským, ale též technickým vzděláním, který se dobře orientuje v radiobiologii.

Vlastní posudek

První práce „Konformní radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku“ z roku 2008 by byla dnes považovaná za obsolentní, je však dokladem ve své době aplikované špičkové léčby – technika 10 polí vyvinuta týmem v URO FNB je naprostým vrcholem dané technologie. Lepší distribuci dávky již nelze konformní technikou dosáhnout.

Druhá práce „Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii“ má doplňkový význam. Je důležitá v celkovém kontextu – kvalitní sběr dat a vytvoření detailní databáze je základem každého klinického výzkumu.

Kapitoly 3 až 5 v monografii „Klinická radiobiologie“ jsou nesmírně zajímavé. Jde o monografii, kterou česká radiační onkologie nutně potřebovala a která je jednou ze základních učebnic pro mladé lékaře ve specializační přípravě v oboru. Sepsání této monografie byl počín opravdu záslužný.

Čtvrtá publikace „Accelerated Radiotherapy with Concomitant Boost Technique (69.5 Gy/5weeks“ je velmi kvalitní feasibility studie.

Pátá publikace „Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant boost of 70-75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer“ je mi známa z doby publikace. Sám jsem na základě této eskalační studie léčil několik pacientů s lokálně velmi pokročilým

karcinomem hlavy a krku. Použil jsem posledního testovaného režimu 75Gy/1.5Gy. Mohu na podkladě osobní zkušenosti potvrdit závěry autorů.

Šestá práce „Transnasal endoscopic skull base surgery“ je rozsahem malá, ovšem v kontextu vývoje radiačních technologií důležitá a v ČR pionýrská.

Sedmá práce „Atlas cílových objemu v radioterapii“ z roku 2014 je kvalitní výukový text.

V souboru publikací s tématem kombinace radioterapie se systémovou léčbou je dominantní osmá práce „Hyperfrakcionovaná radioterapie 70-75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku – studie fáze I“. Domnívám se, že tato práce měla být publikována v mezinárodním časopise vzhledem k faktu, že jde o kvalitní eskalační studii. Není mi známo, že agresivní režim 75Gy/1.5Gy by byl použit konkomitantně s cetuximabem, jde tedy o velmi cenný negativní výsledek - na podkladě této práce je možné uvést, že 72.5Gy/1.45Gy je absolutní maximum.

Devátá práce „Plasma levels of VEGF during and after radiotherapy in combination with celecoxib in patients with advanced head and neck cancer“ je standardní fáze I eskalační studie dávky celecoxibu.

Následuje kapitola Salvage terapie a vedlejší účinky léčby, která je, domnívám se, nejzajímavější oblastí, kterou se autor zabývá.

Desátou prací “Hyperfractionated stereotactic reirradiation for recurrent head and neck cancer“ hodnotím ze všech publikací nejvýše.

Je to totiž práce z reálného života onkologa – i když v současné době vyléčíme radikální radioterapií/radiochemoterapií přibližně 80% pacientů, znamená to, že nám 20% pacientů recidivuje. Léčebné možnosti jsou limitované, chirurgická resekce většinou není možná. Naše skupina obvykle indikuje tomoterapii 60Gy konvenční frakcionací. Krátký, intenzivní režim radioterapie s dobrou lokální kontrolou u více než 40% pacientů s akceptovatelnou toxicitou je jistě přitažlivá alternativa.

Zcela jistě z takové léčby budou benefitovat pacienti ze vzdálených oblastí vyžadující terapii za hospitalizace.

Jedenáctá práce „Prevence osteonekrózy čelisti před onkologickou léčbou“ je další publikací z reálného života onkologa. Problematika osteoradionekrózy je velmi aktuální vzhledem ke zlepšujícímu se přežití našich pacientů. V našem souboru 256 pacientů léčených radikální radioterapií/radiochemoterapií dávkou 65Gy/30frakcích jsme identifikovali 17 pacientů s osteoradionekrózou různých stupňů. Pacienti s HPV+ karcinomem oropharyngu jsou většinou mladí muži, kteří dlouhodobě přežívají a kteří stále více vznášejí požadavek na implantáty, jednotné doporučení postupu (evidence based) přitom není k dispozici. Jde tedy o problematiku velmi aktuální.

Dvanáctá práce „Chromoendoscopy to Detect Early Synchronous Second Primary Oesophageal Carcinoma in Patients with Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck?“ je taktéž velmi aktuální vzhledem k relativně vysoké incidenci duplicitních nádorů, především plicních. Ezofageální patologie je vysoká, i když ze 132 pacientů byl pouze u dvou identifikován karcinom ezofagu, u dalších 18 pacientů byly diagnostikovány významné patologie. Doporučení autorů k provedení ezofagoskopie jako standardního stagingového vyšetření u pacientů s nádory hlavy a krku je velmi významné.

Poslední dvě práce „Úloha extraezofageálního refluxu v karcinogenezi nádorů hrtanu“, „Prevence a dispenzarizace nádorů hlavy a krku“ jsou kapitoly z učebnic. Tuto část publikační činnosti hodnotím velmi kladně, protože každý docent má být kromě dobrého lékaře taktéž dobrý učitel.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce (počet dotazů dle zvážení oponenta)

1. Proč práce „Hyperfrakcionovaná radioterapie 70-75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku – studie fáze I“ nebyla publikována v impaktovaném časopise? Hodlá autor tuto problematiku doplnit a zpracovat k takové publikaci?
2. Můžete srovnat výsledky své práce “Hyperfractionated stereotactic reirradiation for recurrent head and neck cancer“ se závěry registračních nových molekul systémové léčby (anti-EGFR, checkpoint inhibitory)?
3. V primární léčbě lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku je doporučována radiochemoterapie, event. alterovaný režim radioterapie. Který z alterovaných režimů považujete dnes za nejvhodnější?

Závěr

Habilitační práce Jakuba Cveka „Terapeutický poměr nádorů hlavy a krku“ *splňuje* požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Onkologie.

V Newcastle upon Tyne dne

09/12/17.....
podpis