

Posudek oponenta disertační práce

Univerzita Palackého Olomouc

Lékařská fakulta

Onkologická klinika

Obor onkologie

Uchazeč: MUDr. Hana Študentová

Disertační práce: Kardiovaskulární rizikové faktory nemocných po systémové onkologické léčbě

Oponent doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.

Pracoviště: Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Text posudku

Předložená disertační práce je zpracována přehledně, rozčleněna do 9 základních kapitol s uvedením 84 literárních odkazů. Práce obsahuje 87 stran textu včetně tabulek a literatury. V samostatné kapitole jsou uvedeny impaktované publikace uchazečky k dané problematice.

Obsahem disertační práce je analýza kardiovaskulárních rizikových faktorů u 2 souborů pacientů. První soubor hodnotil kardiovaskulární rizikové faktory u 58 pacientů léčených cílenou léčbou proti VEGF, z toho u 47 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, léčených bevacizumabem a chemoterapií a u 11 pacientů s metastatickým renálním karcinomem léčených sunitinibem. Druhý soubor hodnotil kardiovaskulární rizika u pacientek s karcinomem prsu v porovnání s pacientkami s benigními onemocněními prsu.

Cílem práce je prokázat možný vliv anti-VEGF terapie na kardiovaskulární rizikové faktory, sledování potenciálních markerů aterosklerózy u onkologických pacientů v průběhu či po proběhlé terapii, a korelace mezi poměry krevních elementů periferní krve s dalšími biomarkery systémové zánětlivé odpovědi. Cíl práce je reálný, logický a odpovídá tématu.

Obecná část je rozčleněna na Obecný úvod, obsažený na prvních 4 stranách disertační práce a Literární přehled v rozsahu 16 stran.

V následující kapitole Soubory pacientů a použitá metodika je na 8 stranách uvedena charakteristika hodnocených souborů pacientů, použitých laboratorních metodik a ultrazvukového měření změn v tloušťce intimy-medie jako náhradního ukazatele přítomnosti aterosklerózy.

Výsledky jsou zpracovány na 6 stranách textu a 17 stranách tabulek. K statistickému vyhodnocení byly použity moderní a profesionální způsoby analýzy, adekvátní obsahu práce. Statisticky vyhodnocené výsledky se vztahují k cílům práce. Tabulky jsou vypracovány přesně a jsou významnou součástí výsledkové části práce.

Diskusi je věnováno 6 stran. Text je zpracován v moderní češtině s exaktní vědeckou terminologií, přehledně uspořádán a plně vyhovuje požadavkům vědecké práce.

O kvalitě předložené disertační práce svědčí 29 přiložených impaktovaných publikací autorky, z nichž se většina vztahuje k tématu práce, z toho u 3 impaktovaných publikací, které se týkají výsledků disertační práce je autorka disertační práce prvním autorem.

Autorce si dovoluji položit dvě otázky jako námět do diskuse:

1. Jakým způsobem lze zmírnit kardiovaskulární rizika onkologické léčby ?
2. Která vyšetření k monitorování kardiovaskulárních rizik onkologické léčby by jste doporučila doplnit ke stávajícímu standardu ?

Závěr

Předložená disertační práce shrnuje téma kardiovaskulárních rizikových faktorů pacientů po systémové onkologické léčbě. Práce je vypracována na základě rozboru vědeckých publikací a podrobné analýzy retrospektivních souborů onkologických pacientů v porovnání s kontrolními, neonkologickými pacienty. Se zlepšením přežití onkologických pacientů, se otázka chronické kardiální toxicity onkologické léčby stává více než aktuální.

Vzhledem k tomu, že autorka předložila práci, která splňuje požadavky dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., tak **předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě** a na jejím základě navrhuji **MUDr. Haně Študentové udělit titul Ph.D.**

Hradec Králové, 22.5.2015

doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice
Videňská 800
140 59 Praha

MUDr. Hana Študentová:

Kardiovaskulární rizikové faktory nemocných po systémové onkologické léčbě.

Nové léčebné možnosti v onkologii a jejich kombinace jsou důvodem prodlužování života nemocných. Znamená to ale také možnost, že se pacient dožije chronických nežádoucích účinků léčby, které mohou komplikovat jeho zdraví. Cílená léčba, která se v mnoha případech osvědčila v paliativních indikacích se v budoucnu jistě posune do adjuvantních léčebných protokolů. Potom znalost dlouhodobých dopadů terapie na srdce a cévy bude důležitou podmínkou toho, abychom se na ně mohli připravit, případně jim předcházet. Cílem práce bylo zhodnotit morfologické dopady anti VEGF terapie prostřednictvím hodnocení tloušťky intimy média (IMT), jako parametru závažnosti aterosklerózy a dále laboratorní dopady kardiotoxické chemoterapie na řadu parametrů souvisejících s rozvojem aterosklerózy.

Práce má 87 stran s literaturou a přílohami, je rozčleněná na přehledný úvod do problematiky kardiotoxicity a jejího vztahu k jednotlivým léčebným modalitám. Po kapitole vytyčující základní cíle práce je zařazena část shrnující známé obecné informace o vztahu anti VEGF léčby a ateroskleróze i možnostech jejího posouzení. V další části pak autorka popisuje soubor pacientů, metodiku a způsoby statistického hodnocení a shrnuje své výsledky. Ty jsou pak v další části podrobeny diskuzi a práce je zakončena formulací závěrů. Příložená literatura je recentní a obsahuje 91 citací, doplněných i o přehled publikací autorky. V příloze jsou přehledné tabulky shrnující výsledky výzkumu.

Ve studii byly sledovány dvě skupiny nemocných, pacienti s metastatickým renálním karcinomem léčení anti VEGF terapií a nemocní s generalizovaným kolorektálním karcinomem, léčení bevacizumabem. V obou těchto skupinách docházelo při léčbě k rychlému nárůstu tloušťky IMT, také vzestupu troponinu T a myoglobinu, který koreloval s postižením myokardu na začátku léčby. Po 3 měsících léčby došlo také k vzestupu krevního tlaku, ale hodnoty laboratorních markerů nebyly zcela konzistentní s terapií. Ve skupině nemocných s karcinomem prsu pozorovala autorka souvislost mezi poměry krevních elementů v krvi a biomarkery rizika aterosklerózy i vztahem k zánětlivé odpovědi.

Vlastní výzkumný projekt má jasně stanovené cíle, dobře zpracovanou metodiku i výběr pacientů, i když sledované skupiny byly nehomogenní, jak co do počtu, tak i složení nemocných i způsobu jejich sledování. Jasný byl proces odběru klinického materiálu a jeho zpracování i statistické metody.

Přehledně uvedené výsledky výzkumu jsou široce diskutovány s použitím nejnovějších literárních informací o problematice prognostických a prediktivních faktorů u karcinomu prsu. Výsledky jsou dále dokumentovány 9 ti tabulkami. Text je doplněn citacemi recentních publikací i přehledem publikační činnosti autorky. Práce je napsaná přehledně, logicky členěná, hezkou češtinou, téměř bez překlepů a gramatických chyb.

Autorka se pokusila rozkrýt vzájemný vztah mezi rozvojem aterosklerózy, s ní spojené ischemie, hypertenze a kardiotoxicity u pacientů se zhoubnými nádory, léčenými chemoterapií nebo anti VEGF cílenou léčbou. Přestože skupiny nemocných byly velmi heterogenní a tedy jejich výsledky špatně srovnatelné, práce nepochybně upozornila na velmi pravděpodobnou souvislost akcelerace aterosklerotických změn v rámci anti VEGF léčby s rozvojem nepřímé kardiotoxicity a rizika ischemie. S případným posunem cílené anti VEGF léčby do adjuvance, by toto pozorování mohlo zásadně ovlivnit indikace léčby, vstupní kritéria i případnou podpůrnou terapii.

Hodnocení oponenta:

- a) Zvolené téma je vysoce aktuální a je zcela v souladu s moderními trendy onkologického výzkumu, jehož výstupy mají zlepšit individualizaci léčby zhoubných nádorů jednotlivých pacientů.
- b) Práce měla jasně vytyčené cíle, které beze zbytku splnila
- c) Metody zpracování využívané v rámci výzkumu odpovídaly moderním výzkumným technikám. Zárukou kvality výzkumu bylo i pracoviště kandidáta s dlouholetou výzkumnou tradicí, podpořenou vysoce kvalitní publikační aktivitou školitele i spolupracovníků
- d) Autorka prokázala nejen kvality jako výzkumník, ale využila i svoje klinické zkušenosti. To ji umožnilo teoretické závěry výzkumu okamžitě směřovat k praktickému využití.
- e) Výsledky klinického výzkumu doktorky Študentové by mohly přispět k mezioborovému dialogu v onkologii, zlepšit komplexní péči o nemocné indikované k anti VEGF léčbě, osvětlit mechanismus geneze kardiotoxicity a změnit dosavadní praxi zařazovacích a kontrolních vyšetření nemocných s touto terapií

Dotazy na dizertantku

- 1) Vaše práce ukázala nepochybnou souvislost léčby anti VEGF preparáty a progresu IMT, hypertenze a elevace některých laboratorních parametrů (troponin T, myoglobin). Bylo by smysluplné zařadit některé z vyšetření, vedle měření krevního tlaku, do klinických kontrolních schémat této terapie ?
- 2) Bylo by rozumné uvažovat, na základě vašich zjištění, o případné premedikaci nebo preventivní konkomitantní terapii pacientů léčených anti VEGF terapií (statiny, betablokátory, antiagregancia) ?

Závěr oponentského posudku:

Vzhledem k nesporné kvalitě předložené práce i soustavné publikační aktivitě dizertantky **jednoznačně doporučuji práci k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98.** Doktorka Hana Študentová splňuje všechny požadavky kladené na dizertanta a jeho výzkumnou aktivitu v oboru klinická onkologie.

V Praze dne 17.5.2015

Doc. MUDr.Petra Tesařová, Csc
Onkologická klinika 1.LF UK a VFN
Praha

