

Oponentský posudek doktorandské dizertační práce

Název práce:

Analýza transplantačního registru Fakultní nemocnice Olomouc z hlediska výskytu zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny a evaluace rizikových faktorů jejich vzniku

Autorka dizertace

MUDr. Lucie Kalinová

II. chirurgická klinika FN Olomouc

a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Posudek vypracovala:

MUDr. Eva Pokorná, CSc.

Vedoucí lékařka Oddělení odběru orgánů Transplantcentra IKEM, Praha

Oponovaná práce je závěrem doktorandského studia MUDr. Lucie Kalinové, která byla vypracována v rámci postgraduálního studia na II. chirurgické klinice Fakultní nemocnice Olomouc pod vedením doc. MUDr. Petra Bachledy, CSc.

Téma vědecké práce studentky je **vysoce aktuální** a vychází i z praktických potřeb současné klinické transplantační medicíny. Téma považuji za aktuální z několika hledisek:

- hlavní příčinou ztráty štěpu po transplantaci je úmrtí pacienta s funkčním štěpem
- nádorová onemocnění jsou druhou až třetí nejčastější příčinou vedoucí ke smrti transplantovaného pacienta
- systematické zpracování registru orgánových transplantací ve spolupráci s Národním onkologickým registrem ČR dosud nebylo v České republice provedeno.

Práce řeší vytčený problém systematicky. Autorka musela aktivně zkontrolovat a doplnit databázi všech transplantovaných pacientů v TC FN Olomouc o data týkající se nádorových onemocnění, což v případě historických dat byla jistě práce nesnadná. Vzájemné propojení a kontrola s daty Národního onkologického registru byl velmi přínosný postup.

Cíle dizertační práce jsou jasně formulované. Výsledky a závěry práce dokazují, že všechny cíle byly jednoznačně splněny a celá dizertace splnila svůj účel.

Dále má práce velmi podrobně, přehledně a srozumitelně zpracovanou teoretickou část včetně úplného vyjmenování rizikových faktorů u transplantovaných pacientů a současného pohledu na ně s řadou odkazů na recentní zahraniční literaturu. Rovněž se přehledně zabývá i racionálním aktuálním doporučením screeningu jednotlivých druhů malignit v rizikové populaci transplantovaných pacientů.

V analýze byly vhodně použity statistické metody hodnocení souboru, zvláště oceňuji užití metodiky nepřímé věkové standardizace, která nepatří mezi běžně užívané statistické metody a v této práci je její užití velice správné. V této části je dobře popsán soubor 603 pacientů, kterým byla provedena v TC FN Olomouc transplantace ledviny, u 92 z nich (15,3%) byl zjištěn po transplantaci výskyt nádorového onemocnění. Soubor je dále rozdělen do skupin dle přítomnosti či absence nádorového onemocnění. Zvláštní pozornost věnuje pacientům s výskytem kožních malignit. Skupiny jsou univariantně porovnávány z hlediska různých charakteristik. Není zde proveden pokus o multivariantní hodnocení (viz dotazy a náměty). Výsledky jsou přehledně uspořádány a jasně formulovány.

V diskusi autorka přehledně a podrobně srovnává výsledky vlastní práce s domácí a zahraniční literaturou. Výsledky jsou de facto v souladu s publikovanými studiemi. Pouze v případě „negativního“ vlivu azathioprinu na vznik nádorového onemocnění bylo možno diskutovat i otázku doby expozice konkrétních imunosupresiv (viz dotazy a náměty).

Pozitivně hodnotím i fakt, že v práci jsou formulována i vlastní podložená doporučení pro pravidelný screening pacientů z hlediska rizika vzniku kožních nádorů v TC FN Olomouc.

Práce je psána správnou češtinou, vědeckým úsporným, srozumitelným a příjemně čtivým jazykem. Nejsou v ní ani drobné překlepy. Autorce bych pouze doporučila pro další publikační činnost užívat znaménko % bezprostředně za číslem, podobně $n=xxx$ psát bez mezer.

Náměty a dotazy na autorku

- Bylo zvažováno užití i multivariantní analýzy v hledání nezávislých rizikových faktorů ve vztahu k malignímu onemocnění v hodnoceném souboru?
- Lze na základě objektivních dat říci, že vyšší výskyt malignit v tzv. azathioprinové skupině nemocných lze zdůvodnit tím, že se jedná o imunosupresi podávanou v historické skupině nemocných, a tudíž že tato skupina měla nejdelší dobu sledování ve srovnání se skupinou s jinou imunosupresí?
- Indukční imunosupresivní terapie je v textu práce zmíněna, ale není uveden konkrétně počet nemocných v souboru, u kterého byla podána. Je to známo?

- V práci je udáván výskyt 39 rejekcí léčených mono či polyklonálními protilátkami. Jedná se o rejekční epizody či o počet nemocných, u kterých byla tato léčba podána? Jaký byl eventuálně počet nemocných léčených touto z hlediska výskytu malignity rizikovou léčbou?
- Vzhledem k tomu, že se jedná o velmi aktuální a klinicky významné téma, uvažujete o eventuálním pokračování sledování skupiny transplantovaných pacientů?

Závěr: Práce jednoznačně vyhovuje požadavkům na disertační práci. Navrhuji její přijetí k obhajobě a případně úspěšné obhajoby udělit MUDr. Lucii Kalinové akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb..

V Praze 3.11. 2010

MUDr. Eva Pokorná, CSc.

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Lucie Kalinové s názvem „Analýza Transplantačního registru Fakultní nemocnice Olomouc z hlediska výskytu zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny a evaluace rizikových faktorů jejich vzniku“

Školitel: doc. MUDr. Petr Bachleda, CSc.

Dizertační práce je psána spisovnou přehlednou češtinou na 111 stránkách A4 textu a je doplněna řadou příloh, které se týkají problematiky zhoubných nádorových onemocnění obecně po transplantacích. Dále je práce doplněna i přehlednými tabulkami, které jsou citovány v textu a je rovněž doplněna i přehlednými obrázky kožních nádorů zjištěných u pacientů ve sledovaném souboru. Na konci práce je citováno celkem 271 citací, které jsou vztaženy k předkládané dizertační práci a velká většina z těchto citací není starších 5-ti let.

V úvodu jsou jasně autorkou podány cíle práce, kdy si kladla za hlavní cíl komplexní analýzu výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů Transplantačního centra Fakultní nemocnice Olomouc, kteří podstoupili transplantaci ledvin a sledování rizikových faktorů pro vznik zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných nemocných. Cílem práce bylo provést analýzu rizikových faktorů a nalezení procentuálního výskytu zhoubných onemocnění ve sledované populaci transplantovaných pacientů a především vyústěním závěrů práce mělo být doporučení pro prevenci výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny.

Autorka v počátku teoretického úvodu podává historický přehled o sledování výskytu zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny a zabývá se etiopatogenezí a epidemiologií zhoubných nádorových onemocnění s ohledem na výskyt nádorových onemocnění u dárce, příjemce a možnosti de novo vzniklých nádorových onemocnění po transplantaci ledviny. Dále se podrobně zabývá možnými rizikovými faktory vzniku zhoubných nádorových onemocnění, ke kterým patří imunosupresivní terapie, věk nemocného, doba pretransplantační dialýzy spojená s uremií nemocného, genetické dispozice, kouření a další rizikové faktory. Specificky se zabývá charakteristikou zhoubných nádorových onemocnění vzniklých po transplantaci ledviny, které patřily k vlastnímu sledování dizertační práce. Jednotlivě probírá možnosti vzniku nejen velmi častých nádorů vzniklých po transplantaci ledviny, jakými jsou nádorová onemocnění kůže, mezi která patří nemelanové kožní nádory, maligní melanom a dále kožní lymfomy, solidní nádorová onemocnění ledvin, močového měchýře, prostaty, jater a dalších orgánů. Zabývá se primární, sekundární a terciární prevencí a možnostmi screeningu jednotlivých nádorových onemocnění se zaměřením především na transplantovaného nemocného.

Do vlastního sledování jsou zařazeni pacienti z let 1984-2008, kteří podstoupili transplantaci ledvin ve Fakultní nemocnici Olomouc. Sledování autorka ukončuje 31.12.2009. Celkem bylo sledováno 603 nemocných, což je velmi kvalitní skupina, která je velmi dobře autorkou hodnocena z hlediska statistické evaluace. Autorka velmi podrobně hodnotí výše uvedené rizikové faktory spojené s možným výskytem nádorů po transplantaci ledvin. Velmi podstatná je tabulka na stránce 64, kdy autorka našla u 47,8 % pacientů zhoubné nádory kůže, které vysoce převažovaly výskyt ostatních zhoubných nádorů, které se pohybovaly v rozmezí od 1-8 %. Obecně ve výsledcích autorka uvádí, že výskyt všech zhoubných nádorů byl 2,60 x vyšší než výskyt očekávaný v obecné populaci České republiky a velmi vysoké riziko je v kategorii jiný zhoubný nádor kůže především nemelanových kožních karcinomů, kde byl výskyt 7,4 x vyšší než výskyt očekávaný.

Autorka pak ve velmi kvalitní diskusi srovnává výskyt zhoubných nádorů v České republice dle dostupných, spíše starších prací a s výskytem zhoubných onemocnění po transplantacích v různých částech světa a zejména se zabývá registry, které jsou postaveny velmi kvalitně, jakými jsou registr onkologických onemocnění ve skandinávských zemích, USA a v Japonsku.

Autorka v závěru práce podává na základě statistického testování úvodních hypotéz jasnou odpověď, která spočívá v tom, že výskyt sledovaného souboru nádorů vzniklých po transplantaci byl vyšší než výskyt očekávaný a tudíž vznik zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny je podstatně vyšší než v obecné populaci České republiky. Průměrná doba výskytu všech zhoubných nádorových onemocnění u sledovaných pacientů po transplantaci ledviny byla 5,4 let. Velmi podstatné je uvedení průměrné délky dialyzační léčby u sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci, která byla průměrně o 11,2 měsíce delší než ve skupině sledovaných pacientů bez diagnózy nádorů, o čemž jednoznačně svědčí fakt, že umělé udržování nemocných na dialyzační léčbě bez možnosti nabídnutí transplantace ledviny je postupem neadekvátním nejen z hlediska ekonomicky podstatně lepších výsledků transplantace, ale i z hlediska možností výskytu nádorových onemocnění u nemocných s pozdě transplantovanou ledvinou. Nemocní s diagnózou nádoru po transplantaci ledviny v imunosupresivní terapii častěji užívali kombinaci s Azathioprinem a naopak pacienti bez diagnózy zhoubného nádoru měli častěji v kombinaci Mykofenolát mofetil a tito pacienti bez průkazu nádorového onemocnění častěji užívali imunosupresi bez použití Cyklosporinu. Výstupem práce tedy byla jasná specifikace rizikových faktorů, které mohou vést k častějšímu výskytu zhoubného nádorového onemocnění u nemocných s transplantovanou ledvinou. Autorka doporučuje, aby především nemocní po transplantaci ledviny, u kterých je poměrně vysoké riziko vzniku kožního nádoru, byli pravidelně sledováni onkologickým dermatologem, což umožní včasější zachycení kožních malignit a samozřejmě jejich včasnou léčbu. Zároveň doporučuje při výskytu kožních nádorů využití antiproliferativních účinků mTOR inhibitorů, jejichž antionkogenní potenciál se právě u kožních malignit uplatňuje nejlépe, takže pacienti, kteří jsou převedeni např. na Sirolimus mohou významně profitovat z této změny imunosupresivního protokolu. Autorka zároveň zaujímá postoj v otázce uplatnění screeningových programů prevence mimokožních zhoubných nádorů v populaci transplantovaných pacientů a dochází k závěru, že je třeba využít dosavadních screeningových programů (např. kolorektálního karcinomu, karcinomu prsní žlázy) i v populaci transplantovaných nemocných, neboť specifické sledování jen populace transplantovaných nemocných by nebylo optimálním řešením z hlediska ekonomické efektivity. Nicméně upozorňuje na to, že každý lékař, který přichází do styku s nemocným obecně po transplantaci by měl být patřičně ostražitý při vyšetřování tohoto pacienta z hlediska hledání zhoubných nádorů, které jsou u populace transplantovaných nemocných podstatně častější a stoupají v časovém odstupu od provedené transplantace.

Dizertační práci MUDr. Lucie Kalinové považuji za vysoce kvalitní klinickou práci, která je v současné době ojedinělou prací v literatuře české transplantální medicíny a přináší velmi významná, dosud nepublikovaná fakta o výskytu zhoubných nádorů u nemocných po transplantacích ledvin. Je prací, která přes svůj široký záběr podává jasné výstupy jak z hlediska prevence, tak i z hlediska léčby zhoubných nádorů po transplantacích ledvin. Tuto práci doporučuji, aby byla publikována v knižní formě, protože je prací pro odborníky zabývající se transplantální medicínou a onkologií obecně v České republice vysoce přínosnou a pro klinickou praxi velmi užitečnou.

K práci mám drobnou připomínku, že i přes velmi čtivou formu bych doporučil používat v dalších textech méně amerikanismů (např. enviromentální, rekurující apod.), které mohou být dobře nahrazeny českými termíny. Nicméně chápu, že zejména v transplantální

medicině, je někdy použití českých opisných termínů velmi složité. Toto je jediná drobná připomínka k této vysoce kvalitní práci.

Na autorku mám následující dotazy:

1. Je známo, že v České republice je výskyt různých typů zhoubných onemocnění různý podle různých oblastí, např. západ republiky je postižen ve zhoubných onemocněních v obecném měřítku nejvíce. Můj dotaz proto zní, zda autorka sledovala obecný výskyt nádorů v Olomouckém kraji a zda může tento výskyt nádorů komentovat vzhledem k předkládanému souboru výskytu zhoubných onemocnění po transplantacích ledvin ve Fakultní nemocnici Olomouc, zda se vyskytují nějaké rozdíly v rámci Olomouckého kraje a obecně populace v České republice.
2. Jaké je její obecné doporučení při výskytu zhoubného nádoru ať již transplantovaného orgánu nebo jiných orgánových systémů u příjemce po transplantaci ledviny, zda odstranit štěp, či vysadit imunosupresi nebo změnit imunosupresi.
3. Zda léčit benigní formy kožních onemocnění, které v běžné populaci nepřesahují větší hrozbu pro nemocného (např. vulgární veruky) u transplantovaného nemocného, respektive, zda je považovat za potenciální riziko vzniku maligního onemocnění.

Dizertační práci MUDr. Lucie Kalinové hodnotím vysoce kladně a doporučuji, aby předložená dizertační práce byla vzata k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby aby byl MUDr. Lucii Kalinové udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Plzni dne 2.11.2010

Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
přednosta Chirurgické kliniky FN a LF UK v Plzni

