

Vážený pan
Prof. MUDr. Jiří Mand'ák, Ph.D.
Děkan
Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Šimkova 870
500 03 Hradec Králové

Oponentský posudek disertační práce:
Monitoring sérových hladin vaskulárního růstového faktoru, interferonu alfa-2b, matrixmetaloproteinázy 8 a jejich prognostická hodnota pro pacienty s maligním melanomem podstupující léčbu vysokodávkovaným interferonem.

Autor: MUDr. Jarmila Prošvicová,
studentka doktorského studijního programu Klinická onkologie a radioterapie.

Vážený pane děkane,
disertační práce MUDr. J. Prošvicové „Monitoring sérových hladin vaskulárního růstového faktoru, interferonu alfa-2b, matrixmetaloproteinázy 8 a jejich prognostická hodnota pro pacienty s maligním melanomem podstupující léčbu vysokodávkovaným interferonem, byla vypracována na Ústavu klinické onkologie a radioterapie Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Vlastní text má 120 stran a je bohatě doplněn názornými a přehlednými obrázky, tabulkami a grafy, které mají jednotný formát a hezkou grafickou úpravu. Seznam literatury obsahuje převážně práce zahraničních autorů. Citace jsou recentní, se vztahem k tématu.

Vlastní práce je přehledně členěna. Obecný úvod do řešené problematiky se zabývá charakteristikou maligního melanomu (biologií růstu maligního melanomu, angiogenezi a paradoxním fungováním imunitního systému), popisem jednotlivých prognostických prediktorů, indikacemi k adjuvantní imunoterapii a její efektivitou, v tomto případě dopadem na prodloužení doby do relapsu onemocnění a celkového přežití.

V práci je podán přehled dosavadních literárních zkušeností s použitím sledování hladin VEGF v séru stejně jako MMs. V rámci dalších kapitol je podán podrobný popis souboru pacientů a metod použitých v klinické části práce. Samostatné kapitoly jsou věnovány vlastním výsledkům experimentální a klinické práce zaměřené na hodnocení klinických korelací u pacientů léčených vysokodávkovaným interferonem v adjuvantní indikaci. Kapitoly věnované diskusi, shrnutí dosažených výsledků, a přehledu použité literatury práci uzavírají.

1. Nutno podtrhnout, že tématicky se jedná o velmi aktuální a důležitou problematiku.

Predikce trvání léčebné odpovědi v tomto případě doby do relapsu onemocnění v závislosti na poklesu hladiny VEGF by mohla mít významný prognostický dopad do klinické praxe.

Práce se snaží přispět k objasňování klinicky dobře dokumentovaného faktu, že stejná dávka stejného léku podaná 2 různým pacientům se stejnou diagnosou ještě vůbec nemusí mít stejný klinický účinek. Individuální rozdíly v efektivitě různých způsobů léčby mohou dány

- osobou nositele (faktory farmakogenetickými)

- rozdíly ve vlastním nádorovém onemocnění, které, ač figuruje pod stejným histologickým kódem či názvem, může mít biologicky zcela jiné vlastnosti.

Námět práce je velmi zajímavý výzkumně, metody i výsledky jsou přesně zpracovány a je dokumentován i dopad praktický.

2. **Za cíl své disertační práce si autor vytýčil:** stanovit antiangiogenní potenciál INF-alfa-2b pokles hladiny VEGF-A po léčbě vysokodávkovaným interferonem, popsat terapeutickou signifikanci tohoto poklesu. Popsat hladiny MMP 8 po léčbě vysokodávkovaným interferonem a terapeutickou signifikanci těchto změn. Monitorovat dosažené hladiny INF-alfa-2b.

Lze konstatovat, že disertace splnila vytčený cíl.

3. **Zvolené metody laboratorního a následně statistického zpracování byly adekvátní a v souladu s recentními publikacemi na dané téma.**

4. **Předloženou disertační práci lze hodnotit v souhrnu velmi kladně,** práce má potenciál dalšího rozvoje a významných praktických dopadů na každodenní praxi v klinické onkologii.

Závěr:

Předložená disertační práce je prací velmi dobré úrovně, v níž autorka prokázala znalost řešené problematiky, značné osobní nasazení i předpoklady pro koncepční výzkumnou práci. Autorka dostála proponovaným cílům disertační práce.

Z uvedených důvodů doporučuji práci k obhajobě.

V Brně, 25.10.2018

Doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav