



Faculty of Medicine  
and Dentistry  
Palacký University Olomouc

**Oponentský posudek disertační práce na téma:**

**Extrakorporální eliminace plazmatického pegylovaného lipozomálního doxorubicinu ke zvýšení benefitu cytostatické léčby karcinomu ovarii**

**Autor: MUDr. Ondřej Kubeček**

**Školící pracoviště: Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové**

**Školitel: Prof. MUDr. Stanislav Filip, Ph.D., DSc.**

**Školitel konzultant: Prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc**

**Jedná se o kvalitní disertační práci, která splňuje všechny odborné i formální požadavky.**

Posuzovaná disertační práce je zpracována ve formě plnohodnotného spisu, včetně podrobného popisu metodiky i výsledků, které autor neomezil jen na přiložené publikace. V teoretickém úvodu se autor popisně zaměřuje na charakteristiku a vlastnosti lipozomů, jejich pegylaci, využití lipozomů jako nosičů aktivních látek v onkologii, jejich kumulaci v nádorové tkáni a faktorům, které tento proces ovlivňují. Dále je v práci podrobně popsán doxorubicin a jeho lipozomální lékové formy, jejich farmakokinetika, jakož i faktory, které ji ovlivňují a toxikologický profil pegylovaného lipozomálního doxorubicinu (PLD) se zaměřením zejména na kožní a slizniční toxicitu. Zvláštní kapitola je věnována extrakorporální eliminaci PLD jako cesty ke snížení toxicity léčby onkologických pacientů. Cíle práce jsou pochopitelné a jasně zformulované. Metodika a design práce jsou adekvátní vytyčeným cílům, což dokumentují výsledky této práce, které jsou na závěr náležitě diskutovány a sumarizovány. Součástí spisu jsou 4 přiložené publikace přímo korespondující s tématem disertační práce – 3 původní (v časopisech s IF, u 1 je MUDr. Kubeček prvním autorem) a 1 prvoautorská publikace v českém recenzovaném časopise. Celkový IF publikací přímo související s tématem disertační práce je 12.987, což jasně dokumentuje vědeckou a publikační aktivitu autora.

**Řešené téma je aktuální. Zvolené metody řešení byly přiměřené a dosažené výsledky významné.**



Odborná náplň disertační práce se zabývá hodnocením účinnosti a bezpečnosti plazmafiltrace (PF) jako metody extrakorporální eliminace PLD s cílem zvýšení benefitu cytostatické léčby. Dále byl hodnocen vliv PF na toxicitu léčby, farmakokinetika PLD, vliv laboratorních a klinických faktorů na farmakokinetiku PLD a vliv PF na účinnost protinádorové léčby. Přestože se jednalo o malý soubor (do studie bylo zařazeno celkem 16 pacientek), velmi oceňuji jeho homogenitu (pouze pacientky s platina-rezistentním karcinomem ovaria léčených PLD v dávce 50 mg/m<sup>2</sup> a 4 týdny), a počet odběrů na stanovení plazmatického PLD a volného doxorubicinu (1x během 5 dní po dokončení infúze PLD). Autorům se podařilo prokázat, že PF zvýšila clearance PLD na ~42násobek hodnoty přirozené clearance. Přítomnost maligního výpotku byla spojena s vyšším distribučním objemem periferního kompartmentu v prvním a následujících cyklech a vyšší clearance v prvním cyklu. Žádné další kovariáty neměly vliv na farmakokinetiku PLD. PF byla dobře tolerována, nežádoucí události související s PF byly zaznamenány ve 3 cyklech (6 %) a provedení PF vedlo k významnému snížení projevů mukokutánní toxicity. Ve srovnání s historickými daty byl dosažený PFS srovnatelný, OS a počet léčebných odpovědí byly nižší, nicméně k zhodnocení efektu terapie s PF vs bez PF by byla nutná verifikace cestou randomizované prospektivní klinické studie. Projekt tedy významně přispívá ke snaze optimalizovat management toxicity systémové chemoterapie a významně prohlubuje znalosti v oblasti farmakokinetiky antracyklinů.

K formálnímu a jazykovému pojetí práce nemám výhrady, stejně tak jsou použity i vhodné a recentní citace k dané problematice.

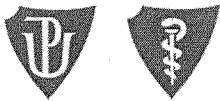
#### **Připomínky oponenta:**

K práci nemám z pohledu oponenta žádných připomínek.

#### **Dotazy oponenta:**

K předložené práci mám dva dotazy, který však nijak nesnižují její kvalitu.

1/ Plazmafiltrace jako extrakorporální eliminační metoda byla prováděna po dobu 2-3 hodin 3. den po aplikaci PLD. Autor uvádí, že ji bylo možno provádět ambulantně, nicméně během prvních 3 dnů bylo



provedeno 6 odběrů krve (v časových intervalech 3, 10, 20, 30, 44, 47, 56 hod od aplikace). Zajímal by mě praktický management těchto odběrů a plazmafiltrace pokud nebyly pacientky hospitalizovány, a také vzhledem k efektu terapie a prognóze pacientech (PFS 3 měsíce a OS 7 měsíců) by mne zajímal názor autora, zda (poměrně invazivní metoda) PF může přispět k lepší kvalitě života těchto pacientů, a zda jsou publikované práce porovnávající komplikace PF u onkologických a neonkologických pacientů.

2/ Vzhledem k cílům práce by mě zajímalo krom faktorů uváděných autorem jako věk, váha apod. i konkomitantní medikace pacientek a její možný dopad na hladiny PLD a doxorubicinu v systémové cirkulaci a jejich možné interakce.

#### **Závěr:**

Předložená disertační práce splňuje všechny formální i odborné požadavky. MUDr. Kubeček jednoznačně prokázal schopnost k samostatné tvořivé vědecké práci, včetně optimalizace a zavedení metodiky potřebné k plnění vytyčených vědeckých cílů, analýzu a zhodnocení výsledků i jejich adekvátní prezentaci.

***Závěrem tedy lze konstatovat, že disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.***

V Olomouci dne 19. 2. 2022

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UP  
Onkologická klinika  
Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.

Onkologická klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci