

OPONENTSKÝ POSUDEK

na dizertační práci

MUDr. Ondřeje Kubečka s tématem „Extrakorporální eliminace plazmatického pegylovaného lipozomálního doxorubicinu ke zvýšení benefitu cytostatické léčby karcinomu ovarií“

Oponent: Doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

Farmakologický ústav LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Předložená dizertační práce MUDr. Ondřeje Kubečka byla vypracována pod vedením prof. MUDr. Stanislava Filipa, Ph.D., DSc. a odborným dohledem konzultantky prof. MUDr. Jiřiny Martínkové, CSc. Práce o rozsahu 123 stran, respektive 146 stran včetně přehledu literatury, se věnuje výzkumně velmi zajímavému a v klinické onkologii méně často diskutovanému tématu optimalizace podávání cytostatické léčby úpravou farmakokinetiky podávaných léčiv, s cílem dosáhnout v optimálním případě vyšší účinnosti a nižší toxicity. Tato dizertační práce se konkrétně věnuje pegylovanému liposomálnímu doxorubicinu a možnému využití plazmafiltrace jakožto metody extrakorporální eliminace tohoto cytostatika s cílem dosáhnout zvýšení benefitu pro pacientky, zejména snížením mukokutánní toxicity. Na zvoleném tématu vysoce oceňuji zájem o optimalizaci podávání starších cytostatik, které, i přes zavedení cílených biotechnologických léčiv včetně imunoterapeutik, mají své stále místo v léčbě řady solidních nádorů i hematologických onemocnění.

Práce je z formálního hlediska přehledně a logicky členěna do jednotlivých kapitol a subkapitol včetně obsáhlého přehledu literatury. Úvodní část je věnována farmakologickému pohledu na možnosti cílené distribuce cytostatik do nádoru pomocí „drug delivery“ systémů, konkrétně za využití liposomů.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Farmakologický ústav

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 3070, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Pegylovaný liposomální doxorubicin (PDL) se od mateřské látky doxorubicinu zásadně liší farmakokinetickými vlastnostmi, zejména významně nižším distribučním objemem, zpomalenou eliminací s prodloužením biologického poločasu a významně vyšší plochou pod křivkou. V klinické praxi je rovněž zaznamenán rozdílný profil toxicity, a to s nižší kardiologickou a hematologickou toxicitou a vyšší zejména kožní a slizniční toxicitou (mukokutánní toxicita), která souvisí se zpomalenou eliminací a distribucí do zdravých tkání. V kontextu farmakokinetických parametrů PDL je jistě zajímavá otázka, která je předmětem vlastní výsledkové práce doktoranda, a to, zda můžeme snížit projevy toxicity odstraněním části plazmatické frakce PDL za pomoci plazmafiltrace v době, kdy již byla cytostatikem saturována nádorová tkáň.

Všechny tyto farmakologické i klinické aspekty řešené problematiky jsou přehledně popsány v přehledových kapitolách, týkajících se obecně liposomálních forem, konkrétněji pak pegylovaného liposomálního doxorubicinu, jeho farmakokinetického a toxikologického profilu a postavení v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu. Součástí teoretického úvodu je i kapitola, popisující metodu extrakorporální eliminace PDL pomocí plazmafiltrace.

Po teoretickém úvodu jsou zařazeny kapitoly, týkající se vlastní práce autora disertační práce s popisem cíle studie, použité metodiky a popisu souboru s následnou výsledkovou částí a diskuzí. Práce byla řešena v rámci monocentrické, jednoramenné, otevřené prospektivní klinické studie, která byla schválena regulační autoritou SÚKLEM a etickou komisí FN KV, což bylo vzhledem k intervenční podstatě klinické studie nezbytné. Studie probíhala v období od února 2014 do února 2018, celkový soubor hodnotitelných subjektů obsahuje data od 16 pacientek. Velikost souboru je srovnatelná s již publikovanou studií CARL a umožňuje hodnocení primárního cíle disertační práce, k ověření a validnímu posouzení vlivu na účinnost protinádorové léčby by bylo nutno soubor randomizovat a rozšířit. Primárním cílem klinické studie bylo ověření bezpečnosti a účinnosti plazmafiltrace (PF) jako metody odstranění takové části plazmatické podané dávky PLD, která zvýší benefit léčby, tj. sníží incidenci a závažnost projevů zejména mukokutánní toxicity u pacientek s pokročilým/metastazujícím karcinomem ovaria. K prokázání primárního cíle bylo nutno stanovit individuální farmakokinetiky PLD a

volného DOX před zahájením, v průběhu a po ukončení plazmafiltrace, srovnání endogenní a PF eliminace léčiva včetně hodnocení nežádoucích účinků a hodnocení efektu léčby. V rámci sekundárních cílů byly analyzovány vlivy kovariát (maligní výpotek, přítomný u poloviny pacientek, demografie, váha, laboratorní hodnoty) na farmakokinetické parametry PDL. Klinický efekt léčby byl orientačně srovnáván s historickým souborem.

Výsledkově bohatá část obsahuje data charakteristik zařazených pacientek včetně laboratorních a klinických údajů, hodnocení nežádoucích účinků v průběhu plazmafiltrace, vysoce oceňuji výsledkovou část farmakokinetických analýz včetně vývoje a popisu FK modelu a analýzy nežádoucích účinků a efektu léčby, které názorně dokumentují získané výsledky. Dizertační práce myšlenkově navazuje na již publikované metody a výsledky klinické studie CARL-trial 2011, která je v dizertační práci citována, nicméně kromě odlišné metody separace oceňuji vlastní přínosy práce ve smyslu klinické jednotnosti souboru, podání hodnoceného cytostatika v monoterapii, což je vzhledem k farmakologickým cílům studie jednoznačně výhodou, a zvolený farmakokinetický model i měřené analyty včetně stanovení celkového a volného doxorubicinu v maligním výpotku.

Jak plyne z výsledkové i diskuzní části dizertační práce, věnoval autor splnění definovaných cílů značnou pozornost, přehled a úsilí. Jako cenné vidím to, že autor byl schopen pojmut zpracovávané téma komplexně s propojením klinicko-onkologických a farmakologických znalostí a přístupů, které mohou takto vést ke klinicky interpretovatelným závěrům. Téma dizertační práce je bezesporu zajímavé a propojuje výzkumně minimálně v České republice poměrně oddělenou výzkumnou tematiku v oblastech klinické onkologie a klinické farmakologie, čehož si cením.

Předložená dizertační práce je metodicky, výsledkově i formálně dobře a přehledně zpracovaná a doplněná relevantními citacemi. Za přínosný považuji i komplexní pohled na problematiku a schopnost zaujmout k ní odborné stanovisko.


K předložené disertační práci si dovolím položit dva dotazy:

Výsledky disertační práce jistě vedou k úvaze, zda by bylo možné tuto metodu zavést do klinické praxe. Současně je jasné, že provedení plazmafiltrace a následné farmakokinetické odběry mohou být pro pacienty časově zatěžující, metoda jistě vyžaduje další personální a materiální zajištění a důležitým aspektem tak musí být výběr vhodného pacienta/pacientky. V rámci diskuze zmiňujete výběr vhodného pacienta s případným využitím radionuklidu značených lipozomů s přihlédnutím k teranostickému konceptu. Je to směr, který chcete rozvíjet v rámci vašeho pracoviště i dále, případně jaké jsou navazující výzkumné plány nebo klinické aplikace vámi řešeného tématu?

Druhá otázka jen obecnějšího charakteru. Téma optimalizace podávané protinádorové léčby z pohledu individualizace farmakokinetiky, a to nejen cytostatik dlouhodobě zavedených v klinické praxi, ale i nových perorálních cílených léčiv typu proteinkinázových inhibitorů nebo monoklonálních protilátek, je téma propojující klinickou onkologii a klinickou farmakologii. Vidíte vy sám nějaká další výzkumná témata, které by napomohly řešit farmakokinetické aspekty personalizované léčby právě z pohledu pacienta, kterému je protinádorová terapie podávána, a nikoliv, jak je jistě častější, z pohledu farmakodynamického cíle a prezicního genomického profilování nádoru, byť tento aspekt je nepochybně zásadní a ve výzkumné i klinické praxi je již uchopen?

Dizertační práci považuji za velice kvalitní, plně ji **doporučuji k obhajobě**. Předložená práce splnila požadavky standardně kladené na dizertační práce v oboru Klinické onkologie a radioterapie, současně autor dostatečně prokázal schopnost samostatné tvůrčí vědecké práce, proto jej doporučuji k udělení titulu „Ph.D.“ ve smyslu platné legislativy.

V Brně, dne 4.3.2022


Doc. MUDr. Regina Demlová, PhD.
Farmakologický ústav LF MU
Masarykův onkologický ústav, Brno