

## Oponentský posudek

Název práce „Kombinace radioterapie a inhibitorů cyklooxygenasy 2 v léčbě pokročilých nádorů hlavy a krku (studie fáze I)“

Autor: MUDr. Magdalena Halámka

Školitel: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Autorka předkládá práci čítající 90 stran s přílohami, která se skládá z 5 základních kapitol. První kapitola se týká obecného popisu problematiky léčby nádorů hlavy a krku a celecoxibu, druhá popisuje metodiku práce, třetí se týká souboru léčených nemocných, čtvrtou částí je diskuse a pátou závěr. Práce je doložena seznamem literatury a přílohami týkajícími se klasifikačních systémů použitých při hodnocení.

Téma práce je vhodně zvoleno. Lokálně pokročilé nádory hlavy a krku představují terapeutický problém, s 5-letým přežitím obvykle nedosahujícím 50%. Kombinace radioterapie s chemoterapií snad přináší jisté zlepšení výsledků, pouze však v řádu několika procent. Nové biologické léky, jako je například cetuximab, zřejmě nemají slibovanou účinnost. Alternativní frakcionační režimy jsou vhodným prostředkem ke zlepšení výsledků – z tohoto pohledu lze velmi ocenit, že pracoviště autorky tyto režimy využívá. Problémem v léčbě je nadále lokální recidiva nádoru, obvykle v místě primárního tumoru. Je tedy zřejmé, že hledání nových cest k potenciaci primární kurativní radioterapie je nutností. Inhibitory cyklooxygenasy 2 byly potvrzeny jako radiosenzibilizátory in vitro a za mechanismus účinku se považuje jejich antiangiogenní účinek (například Klenke FM, Celecoxib enhances radiation response of secondary bone tumors of a human non-small cell lung cancer via antiangiogenesis in vivo. *Strahlenther Onkol.* 2011 Jan;187(1):45-51). Práci hodnotících efekty in vivo při primární kurativní radioterapii jsou však velmi málo (například Gore E. et al., Phase I/II trial of a COX-2 inhibitor with limited field radiation for intermediate prognosis patients who have locally advanced non-small-cell lung cancer: radiation therapy oncology group 0213. *Clin Lung Cancer.* 2011 Mar;12(2):125-30.). Zároveň je celecoxib běžně používaným bezpečným léčivem. Práce tedy plně vyhovuje z hlediska výchozích předpokladů – teoretickému radiosenzibilizačnímu účinku, mechanismem účinku cestou inhibice angiogeneze, použitím akcelerovaného radioterapeutického režimu.

Metodika práce plně vyhovuje. Byla vhodně zvolena vstupní kritéria, nemocní podepsali informované souhlasy, radioterapie byla kvalitní z hlediska definice cílových objemů a použitých dávek a frakcionačních režimů. Hodnocení toxicity bylo provedeno standardním způsobem. Eskalace dávky celecoxibu byla provedena podle standardních doporučení. K metodice zpracování vzorků tkání a séra nemám připomínek.

Primárním cílem práce bylo stanovení dávky pro studii fáze II. Tato dávka byla stanovena na 1200 mg/den, když při dávce 1600 mg/den byla pozorována závažná dermatitida a mukositida. Z tohoto pohledu studie splnila předpokládaný cíl. Doprovodné výsledky, jako je zjištění poklesu sérových hladin VEGF po terapii, ukazují možné směry pro budoucí výzkum.

Práce **splňuje** požadavky na disertační práci a **doporučuji** ji k obhajobě.

V Praze 27.10.2012

MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.