



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**  
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE  
3rd FACULTY OF MEDICINE

## Oponentský posudek dizertační práce

**Fakulta:** Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

**Obor:** Klinická onkologie a radioterapie

**Uchazeč:** MUDr. Hana Kalábová  
Onkologická klinika Fakultní Nemocnice a Lékařské Fakulty  
University Palackého v Olomouci

**Název práce:** Rizikové faktory aterosklerózy u nemocných s karcinomem prsu

**Datum zpracování:** 16. 11. 2012

**Oponent:** Doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.  
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. Lékařské Fakulty  
University Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

## **Text posudku**

### **Identifikační údaje, rozbor práce, metody zpracování**

Předložená dizertační práce je zpracována přehledně, rozčleněna do jednotlivých kapitol s uvedením celkem 102 literárních odkazů. Pořadí jednotlivých kapitol odpovídá vědecké publikaci s originálním obsahem. Práce obsahuje 72 stran textu a 10 tabulek. Text je zpracován s exaktní vědeckou terminologií, typograficky přehledně uspořádán a plně vyhovuje požadavkům vědecké práce. Tabulky jsou vypracovány přesně a jsou důležitou součástí výsledkové části práce.

Práce obsahuje současný literární přehled karcinomu prsu a aterosklerózy, který zahrnuje, kromě epidemiologických dat, klasifikace, histologických typů i možnost diagnostiky se všemi jejími problémy a v neposlední řadě i možnosti terapie. Práce je doplněna výsledky a statistickým zpracováním vlastního souboru pacientů. Ke statistickému vyhodnocení byly použity moderní a profesionální způsoby zpracování (Mann-Whitney U test, Wilcoxonův test, program NCSS).

V závěru práce je uveden seznam 21 vlastních publikací autorky, kde u 18 je uvedena jako spoluautor s velmi slušným impakt faktorem a 3x jako první autor, z toho 1x s impakt faktorem.

### **Zvolené téma práce**

Nádorová onemocnění společně s nemocemi srdce a cév, které vznikají na podkladě sklerotických změn, jsou dnes nejčastějšími chorobami a příčinami úmrtí, jak autorka ve své práci uvádí. Hledání spojitosti mezi aterosklerózou a nádorovým onemocněním je námětem velmi zajímavým a hodným zpracování. Vzhledem k tomu, že se díky léčebným úspěchům poslední doby daří prodloužit život onkologickým pacientům, dožívají se i tito aterosklerotických komplikací.

Autorka zvolila vztah aterosklerózy a karcinomu prsu, který je diagnózou s vysokou incidencí a diagnózou, u které se daří reálně prodlužovat přežití pacientek. Autorka se zabývá nejen vlivem vlastního nádoru na vznik aterosklerózy, ale zejména negativním působením terapie karcinomu prsu na vznik aterosklerózy.

Práce obsahuje podrobně popsany negativní vliv jednotlivých terapeutických modalit (kardiotoxický účinek antracyklinů a trastuzumabu, vliv hormonů, radioterapie aj.)

## **Výsledky dizertační práce**

Práce rozděluje pacientky s diagnózou karcinomu prsu celkem do 5 skupin, kdy 4 skupiny prospektivně sledují jednotlivé parametry (1. vliv chemoterapie na bázi antracyklinů versus zdravé ženy, 2. pacientky bez další specifikace, 3. ženy, které podstoupily vyšetření perfúze pomocí SPECT, 4. ženy s generalizovaným karcinomem prsu léčené bevacizumabem a chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem) a pátou skupinu tvoří retrospektivní soubor 456 žen, u kterých byla vyšetřována močová koncentrace neopterinu. U zařazených žen byla vyšetřována řada parametrů: krevní obraz, koncentrace fibrinogenu, antitrombinu, D-dimerů, CRP, lipoproteinů, cholesterolu, triglyceridů, homocysteinu, glykosylovaného hemoglobinu, glukózy, kreatininu, magnezia, kyseliny močové, albuminu, alfa-tokoferolu a retinolu v séru, v moči poměr neopterin/kreatinin, albumin/kreatinin, N-acetyl-D-glukosamifáza/kreatinin. Dále byla sledována perfúze myokardu pomocí SPECT a měřena tloušťka intimy média (IMT) karotid. Mezi důležité hodnocené parametry byl zařazen věk pacientek, BMI, polymorbidita, stav menopausy, přítomnost hormonálních receptorů nebo HER2 pozitivita.

Výsledky v jednotlivých skupinách jsou odlišné, některé statisticky významné, jiné méně významné, zejména vzhledem k velikosti souboru.

Práce potvrdila negativní vliv cytostatik na bázi antracyklinů (zvýšení IMT, hladiny LDL cholesterolu, pokles HDL cholesterolu), stejně jako význam menopauzy. Právě tyto změny hladin lipidů po chemoterapii je třeba zohlednit pro nově vyvíjenou cílenou terapii, která má další nežádoucí účinky, jak autorka uvádí.

Výsledky práce potvrdily souvislost nádorového onemocnění a jeho terapie s chronickou zánětlivou reakcí (nárůst koncentrace neopterinu v moči a pokles koncentrace retinolu), kdy z mnoha studií je známo, že parametry zánětlivé reakce jsou prediktory rizika kardiovaskulárních chorob.

Práce potvrdila, že pacientky ve skupině sledované po radioterapii levé části hrudníku měly signifikantně více poruch perfúze myokardu. Velkou roli zde hrály však další faktory, jako vyšší BMI, vyšší hladiny glukózy, fibrinogenu a albuminu.

## **Závěrečné hodnocení, přínos práce, splnění cíle**

Dizertační práce „Rizikové faktory aterosklerózy u nemocných s karcinomem prsu“ splnila cíl, který si na začátku dala. Přehledné zpracování velkého množství výsledků a informací potvrdilo fakt, že nádorová onemocnění a ateroskleróza se vzájemně ovlivňují. U žen léčených pro karcinom prsu došlo k nárůstu prediktivních markerů aterosklerózy. Vzhledem

k tomu, že se jedná často o kurabilní onemocnění postihující mladé ženy, je třeba na zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění myslet a předcházet jim.

### **Dotazy**

1. V práci je uvedeno, že radioterapie levé části hrudníku byla signifikantním prediktorem poruchy perfúze myokardu. Kdy a proč je adjuvantní radioterapie u karcinomu prsu indikována a jak lze zamezit následným komplikacím, případně jejich frekvenci snížit?
2. V práci je sledována řada faktorů. Které z nich byste doporučila k běžnému sledování, případně u kterých pacientek a v jakém intervalu?

### **Závěr**

Dizertační práce MUDr. Hany Kalábové „Rizikové faktory aterosklerózy u nemocných s karcinomem prsu“ splňuje požadavky standardně kladené na dizertační práce a

**doporučuji práci k obhajobě.**



V Praze 16. 11. 2012

Doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.

Radioterapeutická a onkologická klinika

3.LF UK a FNKV, Praha

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
3. lékařská fakulta  
RADIOTERAPEUTICKÁ  
A ONKOLOGICKÁ KLINIKA