

OPONENTSKÝ POSUDEK

Fotodynamická terapie xenotransplantovaných lidských tumorů

Autor disertační práce: **MUDr. Karol Sutoris**
Školitel: **Prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.**
Oponent: **Doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.**

Základní charakteristika:

Disertační práce je složena ze dvou hlavních částí – teoretické a experimentální. První část - teoretická - je zpracována na 80 stranách a přehledně pojednává problematiku etiologie, epidemiologie, diagnostiky a současných možností léčby dvou zvolených typů nádorů – karcinomu prsu a karcinomu prostaty. Podrobně jsou popsány principy fotodynamické terapie, historie vzniku této léčebné modalitity i její současné postavení v rámci multimodální léčby zhoubných nádorů. Velmi detailně jsou popsány také terapeutické zdroje světla, fotosenzitizéry i možnosti měření účinnosti fotodynamické terapie. Druhá – experimentální - část je základem disertační práce a je zpracována na 35 stranách textu. Považuji ji za nejdůležitější část celé disertační práce. V rámci in vivo experimentu na malém laboratorním zvířeti (outbrední linie bezsrstých, athymických laboratorních myší Crl:NO-Foxn1^{nu}) byl studován efekt fotodynamické terapie na do kůže xenotransplantované lidské tumory. Použita byla jedna buněčná linie karcinomu prsu a dvě odlišené linie karcinomu prostaty. Součástí experimentu byl také vývoj nového fotosenzitizéru II. generace – ftalocyaninu hydroxyhlinitého, podávaného lokotopicky ve formě lipozomálního gelu. Fotodynamická terapie se v experimentu ukázala jako perspektivní metoda u obou typů nádorů, s účinností přesahující 50 %. Hlavní výhodou fotodynamické terapie je vysoce selektivní destrukce nádoru v tkáni, dostupné aplikaci fotosenzitizéru a tudíž i velmi malé riziko poškození okolních tkání. Diskuze je plně relevantní k tématu a přehledně pojednává výhody, nevýhody i rizika metody. Závěry práce jsou formulovány jasně, vyplývají z výsledků předložené práce a jsou ve shodě s citovanou odbornou literaturou. Literárních odkazů domácích i zahraničních

je uvedeno celkem 391 na 31 stranách textu a dobře a kompletně dokreslují celou širší zvolené problematiku. Uvedení některých starších a historických citací (1942, 1968, 1969, 1975, 1978, ...) vyplývá z důležitosti těchto prací a v textu má své opodstatnění. Disertační práce je napsána přehledně a velmi podrobně zpracovává téma fotodynamické terapie. Text je čtivý a neobsahuje balastní informace. Po gramatické stránce je text téměř bezchybný a je napsán dobrou češtinou.

Cíle disertační práce:

Cíle disertační práce lze shrnout do následujících bodů:

- 1) ověření účinnosti fotodynamické terapie u dvou typů nádorů - karcinomu prsu a karcinomu prostaty
- 2) studium efektu fotodynamické terapie na do kůže xenotransplantované lidské tumory v in vivo experimentu na malém laboratorním zvířeti
- 3) vývoj a ověření účinnosti nového fotosenzitizéru II. generace – ftalocyaninu hydroxyhlinitého, podávaného lokotopicky ve formě lipozomálního gelu
- 4) zhodnocení efektu fotodynamické terapie i jejích vedlejších účinků se zaměřením na kožní metastázy obou typů nádorů

Cíle disertační práce byly formulovány jasně. Předložené výsledky považuji za relevantní a správně statisticky zhodnocené. Cíle disertační práce byly naplněny.

Použité metody:

Zpracování a statistické hodnocení výsledků je velmi podrobné a profesionální. Výchozí data i výsledky byly testovány metodou jednofaktorové analýzy rozptylu ANOVA. Pro testování hypotéz byl použit Fisherův přímý exaktní test se stanovením obvyklé 5% hladiny významnosti. Pro hodnocení dynamiky zániku tumoru a srovnání poločasů rozpadu byl použit neparametrický Mann-Whitneyův pořadový (Wilcoxonův) test. Použité statistické metody byly zvoleny správně a vedly k získání relevantních výsledků.

Aktuálnost zvoleného tématu:

Téma disertační práce je vhodně zvolené a je vysoce aktuální. Oba typy nádorů, tedy karcinom prsu i karcinom prostaty, patří nejen mezi nádory s vysokou, ale bohužel i s nadále se zvyšující incidencí, a to jak v České republice, tak ve světě. Za klíčovou část práce považuji její experimentální část, zabývající se účinností fotodynamické terapie u obou typů nádorů a vývoj nového fotosenzitizéru II. generace.

Formální náležitosti:

Práce je napsána velmi podrobně, přesto věcně, je dobře dokumentovaná a neobsahuje balastní informace. Po gramatické stránce je téměř bezchybná. Překlepy se v textu vyskytují naprosto ojediněle. Celkovou kvalitu textu tyto ojedinělé chyby nijak nesnižují. Práce je napsána čtivě a dobrou češtinou.

Připomínky:

K textu disertační práce nemám žádných zásadních připomínek. Téma je aktuální a je dobře zvolené, cíle stanovené autorem byly naplněny. Statistické hodnocení výsledků je velmi podrobné a profesionální, autor prokázal odpovídající znalosti statistických metod.

Otázky na autora:

1. S jakými problémy a komplikacemi jste se setkal při experimentu na malém laboratorním zvířeti?
2. Jaký předpokládáte vývoj fotodynamické terapie v nejbližších letech v léčbě zhoubných nádorů obecně?
3. Jaký je Váš názor na možnosti využití fotodynamické terapie u viscerálních, tedy v hloubce uložených, nádor včetně možnosti peroperační aplikace fotosenzitizéru i následné fotodynamické terapie?

Shrnutí oponentského posudku:

Téma disertační práce je aktuální a bylo dobře zvoleno. Disertační práce splňuje po obsahové i formální stránce veškeré požadavky. Je sepsána věcně, srozumitelně, je dobře dokumentována a vhodně doplněna obrázky v rámci textu. Grafy a tabulky přehledně dokládají přínos vlastních výsledků autora k řešené problematice. Velikost experimentálního souboru je dostatečná a umožnila adekvátní statistické hodnocení výsledků. Závěry jsou formulovány výstižně a seriózně. Z celé disertace je patrná bohatá zkušenost autora s problematikou fotodynamické terapie, tvůrčí schopnosti i znalost metodiky vědecké práce. Obsahem, zvolenými metodami, velikostí souboru i závěry s přímým dopadem na klinickou praxi práce jednoznačně splňuje jak své vlastní cíle, tak i obecné požadavky, kladené na disertační práce v oboru experimentální chirurgie.

Závěr a doporučení:

Po prostudování předloženého textu doporučuji disertační práci přijmout k obhajobě. Autor prokázal vynikající znalosti z oboru, tvůrčí invenci i schopnost vědecké práce. Disertační práce splňuje po stránce obsahové i formální všechny požadované náležitosti a k obhajobě ji doporučuji. Dále doporučuji - po úspěšné obhajobě disertační práce - udělit MUDr. Karolu Sutorisovi podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. titul Ph.D.

V Praze dne 6. srpna 2015

Doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.
Chirurgická klinika 1. LF UK a TN v Praze
Václavská 800, 140 59, Praha 4 – Krč
Tel.: (+420) 261 082 632
e-mail: jaromir.simsa@ftn.cz



Na vědomí: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., předseda Oborové rady programu

Experimentální chirurgie

Prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc., školitel

děkanát 3. LF UK – Oddělení vědy, paní Hana Vlčková

MUDr. Karol Sutoris