

---

Dne 30. listopadu 2006

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. J. Dvořáka

Oponovaná dizertační práce:

Nechirurgická léčba gastrointestinálních nádorů a její gastrointestinální toxicita

Autor dizertace:

MUDr. Josef Dvořák, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Klinika onkologie a radioterapie, Hradec Králové

Oponent:

Doc.MUDr. Pavel Petýrek,CSc. , Formánkova 518, 500 11 Hradec Králové 11  
r.č. 360618408. č.o.p. 101522202, tel. 732340807  
zaměstnavatel: Oborová zdravotní pojišťovna, pob. 20, Příkop 4, 604 35 Brno  
tel. 545175679

Oponovaná dizertační práce MUDr. Josefa Dvořáka má celkem 123 stran. Obsahuje literární úvod (22 stran textu), metodickou část (4 strany), výsledky práce (19 stran), diskusi (16 stran) a závěr (4 strany). Grafická dokumentace není rozsáhlá a obsahuje 7 (částečně převzatých a částečně vlastních) tabulek a 1 převzatý graf. Literatura obsahuje 131 literárních odkazů. Většina literárních citací je z posledních deseti let a převážně jsou citovány práce z posledních pěti let.

Cílem uvedené práce bylo:

- vyhodnotit výsledky nechirurgické léčby gastrointestinálních nádorů, se zřetelem k gastrointestinální toxicitě;
- a zda gastrointestinální toxicita vznikající při léčení těchto nádorů je provázána změnami propustnosti sliznice tenkého střeva, hodnocenými pomocí laktulózo - manitolového testu.

Autor se v dizertační práci zabývá současnými možnostmi léčby nádorů gastrointestinálního traktu (GIT) jako základním širším tématem, které pak ještě diferencuje na možnosti léčby nádorů jícnu, žaludku (1.1.2 chybí v obsahu DP), žlučového ústrojí, tlustého střeva a rektu

Jak autor uvádí, nádory gastrointestinálního traktu patří mezi nejčastější zhoubné novotvary a podílí se téměř jednou čtvrtinou na celkové úmrtnosti pacientů na zhoubné nádorové onemocnění

Podle názoru oponenta byl výběr nebo zadané téma značně široké a takový široký záběr tematiky pak nutně vede k tomu, že autor se snaží vyjadřovat stručně a vytvoří si určité klišé, které pak notoricky opakuje v jednotlivých oblastech. Viz např. uváděný: "Souhrn léčebné strategie podle stadií TNM klasifikace."

Známé problémy s hodnocením výsledků léčby v onkologii pak vedou autora k opatrným vyjádřením, když uvádí, že :

„V léčbě inoperabilního karcinomu jícnu je konkomitantní chemoradioterapií dosahováno signifikantně delší doby přežití než samotnou radioterapií.“ Ale hned dodává: "Konkomitantně podávaná chemoterapie zvyšuje lokální účinnost

radioterapie a snižuje výskyt vzdálených metastáz, je však spojena s výraznějšími nežádoucími účinky než samotná radioterapie a proto by konkomitantní léčba inoperabilního karcinomu jícnu měla být indikována individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu nemocného. Chemoterapie má u karcinomu jícnu jen paliativní účinek. „

Autor k podobným závěrům dochází i při vyhodnocení nechirurgické léčby ostatních uvedených nádorů GIT a protože u těchto léčebných postupů bývá základní problém GIT toxicita, kladně hodnotí léčebné přístupy směřující k omezení gastrointestinální toxicity a to:

Brachyterapii, která je schopna díky prudkému poklesu dávky do okolí (vlivem krátké vzdálenosti od zdroje) relativně více šetřit okolní zdravé tkáně a tím i umožnit aplikovat vyšší dávku záření do cílového objemu.

Hypertermii, která patří mezi perspektivní modality onkologické léčby v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií. Hypertermií lze potencovat účinek zevní radioterapie (teleterapie) i brachyterapie.

V předložené dizertační práci byl využit metodický přístup - test střevní propustnosti - k hodnocení stavu GIT toxicity. I když tento test byl jinými autory využíván i pro jiná onemocnění jako celiakie, chronické průjmy u pacientů s HIV-infekcí, u pacientů s alergií na potraviny aj., ale i k posouzení stavu střevní permeability u pacientů se stomatitidou vyvolanou chemoterapií, autor zřejmě předpokládal, že dosáhne výsledky, které potvrdí jeho využitelnost v klinické práci na onkologii.

#### Test střevní propustnosti

Orální expoziční laktulóza – manitolový test byl prováděn ve spolupráci s Klinikou Gerontologickou a Metabolickou Fakultní nemocnice v Hradci Králové, jejíž pracovníci mají s testem řadu klinických zkušeností a svoje výsledky hojně publikovali, stejně jako autorův školitel, který s touto skupinou spolupracoval. Princip testu spočívá ve vypití roztoku xylózy, manitolu a laktulózy a 5-hodinovém sběru moče.

Tento test, jak správně autor uvádí, má svoje limity a hodnota jeho přínosu může být ovlivněna kromě protinádorovou léčbou mnoha dalšími faktory, což je vždy nutné brát v úvahu a výsledky hodnotit v kontextu se zdravotním stavem pacienta a výsledky jiných testů.

Statistické hodnocení dat bylo provedeno běžně používaným způsobem za použití osvědčených testů. Byl použit program „Number Cruncher Statistical Systems NCSS“. Analýza byla provedena Wilcoxonovým párovým testem nebo v případě normální distribuce párovým t - testem.

Vlastní výsledky autora při sledování testů střevní propustnosti u pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou jsou uvedeny v tabulkách č. 3 - 8:

Výsledky sledovaných ukazatelů svědčí o tom, že (Tab. 3 a 4) absorpce laktulózy a poměr laktulóza/manitol nebo laktulóza/xylóza byly statisticky významně zvýšeny u pacientů s chemoterapií indukovaným průjmem a to v porovnání jak s kontrolami, tak i s neléčenými pacienty s nádory.

U pacientů s adenokarcinomem rekta, léčených radioterapií s konkomitantní chemoterapií kontinuálním 5-fluorouracilem (Tab. 5) bylo pozorováno mírné, ale statisticky významné zvýšení poměru laktulóza/ manitol i laktulóza/ xylóza v době 5. a 6. týdne po zahájení léčby.

U pacientů s karcinomem hlavy a krku a nemalobuněčným karcinomem plic, léčených gefitinibem (Tab. 6) zvýšení propustnosti laktulózy bylo pozorováno pouze v době za 4 a 5 měsíců léčby. Statisticky významné zvýšení poměru laktulóza/manitol bylo pozorováno v době za 2, 4 a 5 měsíců léčby.

U pacientů léčených imatinib mesylátem (Tab. 7). Po čtyřech týdnech léčby byl pozorován statisticky významný pokles absorpce manitolu současně se statisticky nevýznamným poklesem absorpce xylózy. Nebyly pozorovány jiné statisticky významné změny v průběhu léčby této malé skupiny pacientů.

U pacientů s kolorektálním karcinomem, léčených raltitrexedem a irinotekanem (Tab. 8) (V tab. 8 jsou jen léčení raltitrexedem). Na rozdíl od 5-fluorouracilu, aplikace raltitrexedu není spojena se změnami střevní propustnosti charakteristickými pro mukozitidu. Toto pozorování je v souladu s nízkou incidencí gastrointestinální toxicity uváděné v klinických studiích s raltitrexedem.

Disertační práce má být výsledkem řešení konkrétního úkolu a musí obsahovat původní výsledky. Podle názoru oponenta má autor vycházet ze svých klinických, pedagogických a vědeckých znalostí, které získal při vlastní práci, ze studia literatury a konečně i při vlastním postgraduálním studiu. Při zpracování podkladů pro její sepsání pak má vycházet ze zadání, které obvykle vychází z konzultací se školitelem a pro jeho řešení pak využít literární a vlastní poznatky, tyto vyhodnotit, vybrat nosné téma, vhodné metodické postupy a přístupy, včetně vytvoření představy o využití statistických metod a grafického, event. tabulkového, nebo jiného znázornění získaných výsledků tak, aby se v disertační práci její čtenář lehce orientoval a mohl posoudit jak byly splněny vytýčené cíle. Disertační práce má přesvědčit čtenáře, že autor buď sám nebo ve spolupráci vybral správné téma, stanovil optimální způsob řešení, vyhodnocení výsledků a dospěl k závěrům, které může ať již v pozitivním, ale i negativním smyslu využít pro svoji vlastní další práci. Aby byla obrazem toho, jak se jeho obecná odbornost při postgraduálním studiu a při vypracování na dizertační práce zvýšila.

Z první části disertační práce, kde jsou uvedeny jednak literární, jednak autorovy výsledky, poměrně jednoznačně vyplývá, že jedním ze základních limitujících faktorů je, vedle typu a místa nádorového růstu, i gastrointestinální toxicita. A tak vedle radioterapie, chemoradioterapie a chemoterapie, je snaha zdůraznit možnosti pozitivního výsledku, tj. snížení intenzity a závažnosti GIT toxicity dalšími postupy, jako jsou z fyzikálních metod různé možnosti brachyterapie, nebo i hypertermie. Pozitivně je v této části hodnocena i.v. chemoterapie v liposomální formě s následnou regionální hypertermií snižující jak systémovou toxicitu, tak GIT toxicitu. Pozitivně z hlediska vyvolání GIT toxicity jsou hodnocena i cytostatika – imatinib mesylát (inhibitor protein-tyrozin kinázy); raltitrexed (inhibitor thymidylátsyntetázy) a

irinotekan (inhibitor topoizomerázy I) a to právě vzhledem ke svému inhibičnímu účinku na enzymy.

Je třeba ocenit, že autor dizertace dosáhl v průběhu práce řady dílčích nových klinických poznatků. Jak vyplývá z dizertační práce, autor publikoval od roku 2000 17 prací jako 1. autor 8, jako spoluautor 9) zabývajících se tematikou dizertační práce i v časopisech s impact faktorem (např. Cardiovasc. Radiat. Med.; J. Chemother. ; Hepatogastroenterology).

Práce je sepsána srozumitelnou formou, i když v některých částech není text plynulý a proto se poněkud obtížněji čtou, dobrou češtinou s, možno říct, normálním počtem překlepů. Je ovšem poněkud nezvyklé, když v DP jsou odstavce (ss. 13, 14, 16, 61, 62), kde za každou větou je uváděno číslo stejné citace, což je 4 – 5x v jednom odstavci. Naopak, oponent v textu nenašel odkazy na citace 34, 64, 66 a 91. Také není dobré, když v textu a potom i v nadpisu tab. 4 je uváděno „... u 11 pacientů s klinicky manifestovanou GIT toxicitou,..“ a ve vlastní tabulce je u této skupiny uvedeno  $n = 12$ .

Otázky a připomínky oponenta:

Vzhledem k tomu, že některé připomínky byly již uvedeny v textu oponentského posudku, má oponent jen jednu otázku.

Co autor nyní, na základě vlastních výsledků, soudí o možnosti praktického klinického využití laktulózo – manitolového testu v onkologii?

Z á v ě r :

Obsahem i rozsahem se jedná o práci splňující požadavky, které jsou kladené na dizertační práce. Autor prokázal, že je zkušeným, především klinickým pracovníkem s rozsáhlými literárními znalostmi z oboru onkologie. Četné publikace v mezinárodně uznávaných časopisech již samy ukazují na kvalitu autorovy práce i jeho schopnosti. Práce byla naplánována, provedena a sepsána odpovídajícím způsobem. Byla použita metodika, která sice plně nespĺnila očekávání autora, ale ukázala, že výsledky alespoň částečně potvrdily vytýčené cíle dizertační práce.

Předložená práce vyhovuje všem předpisům stanoveným pro dizertační díla. Proto ji navrhuji přijmout a MUDr. Josefu Dvořákovi udělit vědeckou hodnost Ph.D.