

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Jarmily Prošvicové

Název dizertační práce:

Monitoring sérových hladin vaskulárního endotelového růstového faktoru, interferonu alfa 2b, matrixmetaloproteinázy 8 a jejich prognostická hodnota pro pacienty s maligním melanomem podstupující léčbu vysokodávkovaným interferonem

Autor:

MUDr. Jarmila Prošvicová

Pracoviště autora:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové  
Ústav Klinické onkologie a radioterapie LF UK v Hradci Králové

Oponent:

MUDr. Ivana Krajsová, kožní klinika VFN a 1.LF UK

Téma práce:

Kožní melanom je nádor s trvale stoupající incidencí a vysokou mortalitou. I když došlo v posledních letech k výraznému zvýšení účinnosti léčebných postupů u metastatického onemocnění, adjuvantní léčba a možné biomarkery léčebné odpovědi jsou stále nezodpovězenou otázkou. Hledání prognostických ukazatelů průběhu onemocnění a odpovědi na léčbu jsou tak velmi důležitým tématem. Jediným dosud schváleným a dlouhodobě využívaným preparátem v adjuvantní léčbě pokročilého melanomu je interferon alfa, jeho přesný protinádorový účinek ale nebyl dosud objasněn. Stejně tak nebylo, i přes mnohaleté podávání, stanoveno jednotné léčebné schéma a dávkování. Práce, které se snaží poodkrýt možné mechanismy léčebného účinku interferonu alfa v adjuvantní terapii pokročilého a vysoce rizikového melanomu a určit vliv dávky na jeho účinnost jsou proto velmi přínosné.

Stanovené cíle dizertační práce:

- 1, Zhodnocení antiangiogenního potenciálu interferonu alfa 2b na základě snížení hladiny VEGF-A při terapii vysokodávkovým IFN alfa a určit, zda tento pokles se promítne do jeho léčebné účinnosti a zda mohou hladiny VEGF-A tuto účinnost predikovat
- 2, hodnocení hladin tkáňových metaloproteináz po terapii vysokodávkovým IFN alfa včetně terapeutického významu těchto změn

### 3, monitoring sérových hladin IFN alfa při terapii s možností ovlivnění dávkovacích schémat

Stanovení hladin VEGF, MMP-8 a IFN alfa bylo prováděno pomocí komerčních kitů a statistické zpracování bylo provedeno programem GraphPad Prism 6.

Splnění stanovených cílů|:

Výsledky práce naznačují, že pacienti, u nichž došlo při terapii vysokodávkovým IFN alfa k poklesu hladiny VEGF-A dosáhli dlouhodobé remise a mohli by tak z této terapie profitovat.

Naopak nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v pravděpodobnosti přežití podle rozdílu koncentrací MMP-8 před a po léčbě IFN alfa a nebyla ani prokázána korelace mezi hodnotami koncentrací MMP-8 a VEGF-A před a po léčbě.

Co se týče monitorace hladin IFN alfa, výsledky byly nesourodé a nebylo možné na základě výsledků učinit jakékoliv závěry.

Práce splnila své vytčené cíle a je možné jí považovat za výchozí pro další výzkum na poli adjuvantní léčba melanomu,.

Připomínky k formálním u zpracování:

Práce má i s přílohami 177 stran, z nichž 90 tvoří obecný úvod do problematiky melanomu, angiogeneze, využití interferonu a tkáňových metaloproteináz. Metodika práce, výsledky a jejich zhodnocení včetně diskuze jsou uvedeny na 28 stránkách a dalších 58 tvoří seznam literatury a přílohy.

V práci chybí abstrakt (v češtině a angličtině), který by měl být součástí práce a vystihnout v několika větách celou problematiku.

U přílohy I mi chybí název uvedené tabulky a celá tabulka je nepřehledná. Když je již uvedena TNM klasifikace, není nezbytné uvádět ještě hodnotu Breslowa a typ melanomu. Pokud ano, neměly by být použity zkratky. Ve sloupci Průběh léčby jsou převážně uvedeny nežádoucí účinky, takže buď označit sloupec jinak, nebo neuvádět, protože v textu není explicitně uvedena přímá souvislost s nežádoucími účinky a výsledky práce. V posledním sloupci sjednotit časové jednotky, buď roky, či měsíce a není zcela zřejmé, co například údaj 2 roky znamená.

V příloze II lépe označit jednotlivé podkapitoly. První se pravděpodobně týká cíle 1, protože další část je uvedena cíl 2, ale cíl 3 zmíněn není – dop. opět lépe označit a sjednotit.

Seznam použité literatury se zdá dostatečný, osobně mě ruší, že citace nejsou očíslované, takže jsou hůře přehledné.

Určitou nevýhodou práce je, že přichází v době, kdy je naděje, že se adjuvantní terapie interferonem alfa bude opouštět a bude se přecházet na cílenou imunoterapii inhibitory kontrolních bodů imunity či na cílenou léčbu BRAF inhibitory. To ale nesnižuje dosažené zajímavé výsledky práce, jelikož problematika angiogeneze je jistě jednou z klíčových nejen u melanomu.

Závěr:

Autorka prokázala hlubokou znalost problematiky etiopatogeneze i terapie melanomu. Současně prokázala schopnost provést a dovést k určitému výsledku naplánovanou vědeckou práci, která naznačuje možnosti ovlivnění angiogeneze pomocí adjuvantní léčby interferonem alfa.

Po doplnění abstraktu a úpravě tabulky v příloze I bude práce vyhovovat předepsaným podmínkám pro disertační práce ve studijním programu Klinická onkologie a radioterapie. Práci doporučuji k obhajobě

V Praze 25.9.2018

MUDr. Ivana Krajsová