

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Milada Zemanová

### 1. lékařská fakulta UK v Praze

#### Vztah vybraných ukazatelů nutričního stavu a výsledků léčby chemoradioterapií a operací u karcinomu jícnu

Předmětem kandidátské disertační práce bylo sledování vlivu klinických a nutričních faktorů na prognózu pacientů s karcinomem jícnu, léčených chemoradioterapií a operací.

Téma kandidátské disertační práce je vysoce aktuální vzhledem ke stoupající incidenci tohoto onemocnění spojeného navíc s vysokou mortalitou. Význam studované problematiky je dán i tím, že nepříznivý nutriční stav nemocných s karcinomem jícnu je velmi častým jevem u tohoto onemocnění a dosud existuje málo poznatků o tom, do jaké míry nutriční stav na začátku onemocnění a nutriční intervence v průběhu terapie ovlivní léčebné výsledky a dobu přežití.

#### **Rozsah práce:**

Práce celkem obsahuje 73 stran textu, včetně seznamu zkratk, literatury a seznamu příloh. Výsledky studií jsou přehledně uvedeny ve 26 tabulkách a 9 grafech. Seznam literatury obsahuje 8 stran citací recentních publikací.

Předložená disertační práce má klasické uspořádání a obsahuje přehled o současném stavu problematiky (8 stran), cíle práce (1 strana), popis zvolených metodických přístupů (5 stran), výsledky (27 stran), diskuse (7 stran), závěry (2 strany), seznam literatury (8 stran) a seznam autorčiných publikací (4 strany). Výsledky studií uvedených v doktorské disertační práci autorka publikovala ve třech článcích v časopisech s IF, ve kterých je dvakrát první autorkou a jednou je uvedena jako spoluautorka a ve čtyřech článcích v časopisech bez IF kde je první autorkou. Zjištěné poznatky z provedených studií autorka publikovala dále ve třech článcích uveřejněných ve sbornících a v 11 abstraktech z domácích a zahraničních konferencí, v nichž je osmkrát první autorkou..

**Cíle disertace** jsou jasně formulované a jsou zaměřeny na:

1. Sledování účinnosti paklitaxelu v kombinaci s cisplatinou a fluorouracilem v předoperační CHRT u karcinomu jícnu
2. Zhodnocení vlivu tělesné hmotnosti před léčbou a v průběhu terapie a vlivu nutriční intervence na léčebné výsledky
3. Posouzení vztahu sérových hladin leptinu, solubilního leptinového receptoru, TNF- $\alpha$ , IGF-1 a zastoupení mastných kyselin v sérovém fosfatidylcholinu k výsledkům léčby.

**Úvodní část** předložené disertační práce je věnována literárnímu přehledu o současném stavu řešené problematiky. Podrobně jsou popsány současné léčebné postupy u karcinomu jícnu včetně poznatků o účinnosti paklitaxelu. Další část literárního přehledu je věnována významu stavu výživy u nemocných s karcinomem jícnu na způsob léčení a vlivu nutriční podpory na prognózu onemocnění. V další části autorka uvádí současné poznatky o změnách sekrece cytokinů a změnách zastoupení mastných kyselin v plazmatickém fosfatidylcholinu u pacientů

s nádorovým onemocněním. Současný stav poznání je dobře dokumentován rozsáhlým seznamem bibliografických odkazů

Ze zasvěceně napsaného úvodu, dokumentujícího detailní znalost sledované problematiky, se odvíjí pracovní hypotéza a cíle provedených klinických studií.

**Metodické postupy,** Použité analytické metody a statistické hodnocení byly vhodně zvolené pro řešení studované problematiky.

**Výsledky** jsou velmi pečlivě a přehledně prezentovány v textové části, obrázcích a tabulkách. Z hlavních výsledků lze uvést:

- a) Přidání paklitaxelu do cytostatické kombinace s cisplatinou a 5fluorouracilem bylo spojeno s vyšší toxicitou, přičemž neovlivnilo významně výsledky léčby.
- b) Vyšší stupeň dysfagie, pokles tělesné hmotnosti před zahájením léčby a v průběhu chemoradioterapie a snížené hladiny sérového albuminu byly asociovány s kratší dobou přežití a progresu onemocnění.
- c) Chemoradioterapie snižovala sérové koncentrace solubilního leptinového receptoru. Jeho nižší koncentrace byly u pacientů spojeny s delší dobou přežití.
- d) Chemoradioterapie vedla v plazmatickém fosfatidylcholinu k poklesu podílu kyseliny palmitolejové a olejové a k vzestupu polynenasycených mastných kyselin řady n-3.

Získané výsledky dokumentují, že cíle práce byly splněny a že autorka dosáhla při řešení sledovaných otázek řadu nových poznatků, které mimo jiné ukazují vliv chemoradioterapie na mechanismy regulace tělesné hmotnosti a nutričního stavu u nemocných s karcinomem jícnu a na pozitivní vliv nutriční podpory pro léčbu tohoto onemocnění..

V **diskusi** podává autorka zasvěcený komentář k získaným výsledkům, který svědčí o dobré znalosti problematiky.

#### **Dotazy a komentáře:**

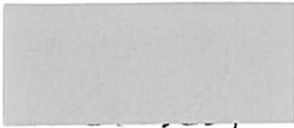
1. V kapitole „Metodika nutričního vyšetření a intervence „, chybí podrobnější popis dietních doporučení. Uvedeno je pouze doporučení zvýšeného příjmu proteinů a energie. Rovněž by mělo být uvedeno složení preparátů enterální výživy zejména pokud jde o zastoupení použitých olejů. Tyto údaje jsou důležité vzhledem k tomu, že obsah mastných kyselin v dietě by mohl do určité míry ovlivnit zastoupení mastných kyselin v plazmatickém fosfatidylcholinu. Rozdílný podíl jednotlivých tříd mastných kyselin v dietě by mohl ovlivnit i účinnost chemoterapie. V pokusech na tkáňových kulturách byl prokázán synergický vliv polynenasycených mastných kyselin (řady n-3 a n-6) na zvýšení cytotoxicity paklitaxelu.
2. V posledních letech je diskutována role zánětu v nádorového růstu. Jak uvádí autorka v literárním přehledu výsledky epidemiologické studie ukazují, že až 25 % nádorových onemocnění může být důsledkem chronického zánětu. Z výsledků v tabulce 23 je patrný vliv zvýšených hladin CRP na výrazně kratší dobu přežití a progresu. Vzhledem k velkému rozptylu nejsou rozdíly statisticky významné. Bylo stanovení CRP provedeno metodou ELISA nebo turbidimetrií? Existují literární údaje o koncentraci CRP při diagnostice nádorového onemocnění trávicího traktu nebo v průběhu onkologické léčby?
3. Rozvoj rezistence k chemoterapii je jednou z komplikací léčby nádorového onemocnění. Podle recentních nálezů může být jednou z příčin platinovými preparáty indukovaná syntéza minoritních mastných kyselin (5,8,10-heptadecatrienoic a hexadeca4,7,10,13 tetraenoic, (16:4,n-3) z kmenových mesenchymálních buněk. Ovlivnila rezistence k chemoterapii u sledovaného souboru onkologickou léčbu ?

**Závěr:**

Předložená dizertační práce řeší aktuální a klinicky závažnou problematiku a dosažené výsledky mohou mít i praktické využití pro léčbu onkologických onemocnění. Provedené studie jsou i podkladem pro další studie zaměřené na hledání možností včasné diagnostiky a optimální léčby. Seznam publikovaných prací autorky dokumentuje, že výsledky studie byly publikovány v zahraniční i domácí odborné literatuře a prezentovány na odborných setkáních v tuzemsku i v zahraničí. Pečlivé shrnutí současných poznatků o problematice, zvolený metodický přístup a věcná interpretace získaných výsledků dokazuje, že autorka je detailně seznámena s problematikou v dané oblasti a je schopna rozvíjet vědecké přístupy při řešení v dané oblasti. Po formální stránce je práce velice kvalitní a je velice pečlivě zpracovaná.

**Práce splňuje požadavky kladené na disertační práci a proto doporučuji práci k obhajobě a kladné vyřízení žádosti o přiznání akademického titulu „ philosophiae doctor“ (Ph.D.)**

27. října 2011



Ing. Ludmila Kazdová, CSc.