



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



Vážený pan
Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.
Předseda oborové rady
Preventivní medicína a epidemiologie
2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Věc: Oponentský posudek disertační práce

V Olomouci dne 3. 5. 2022

Vážený pane předsedo,
k oponentuře mi byla předložena disertační práce MUDr. Michaely Čepelové, doktorandky studijního programu Preventivní medicína a epidemiologie, vypracovaná na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy s názvem „Incidence hyperlipoproteinémie a aterosklerotických změn u dlouhodobě přeživších osob s Hodgkinovým lymfomem“.

Práce je koncipována standardně, čítá 96 stran, uvedeno je 258 literárních odkazů a spis je doplněný 2 publikacemi autorky vztahujícími se k dané problematice a dalšími publikacemi, kde je doktorandka spoluautorkou, avšak tematicky se k práci nevztahují, nicméně dokládající její mezinárodní aktivity na poli diagnostiky a léčby dětských nemocných s Hodgkinovým lymfomem (HL).

Tématem práce bylo zhodnocení přítomnosti modifikovatelných kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipoproteinémie, hyperinzulinémie, obezita) a aterosklerotických změn ve společných karotických tepnách u mladých dospělých léčených pro HL v dětství nebo dospívání a jejich porovnání se zdravými dobrovolníky odpovídajícího věku a pohlaví.



Doktorandka si ve své práci vytkla následujících 6 úkolů:

1. Analyzovat hladiny markerů oxidativního stresu: oxLDL, AOPP u dlouhodobě přeživších po léčbě HL v dětství a dospívání a u zdravých dobrovolníků.
2. Analyzovat hladiny lipidů v séru (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly) u obou kohort
3. Analyzovat laboratorní markery inzulínové rezistence (glykémie, inzulinémie, HOMA-IR)
4. Analyzovat hladiny markerů endoteliální dysfunkce (PAI-1, VCAM-1) a zánětu
5. Zhodnotit antropometrické parametrů obezity (absolutní obvod pasu, BMI, tloušťka abdominální viscerální a podkožní tukové vrstvy) sonograficky
6. Analyzovat pokročilost aterosklerotických změn společné karotické tepny (tloušťka intimy/medie-IMT, ukazatele arteriální tuhosti – CAC, SI, YEM)

Do analýzy bylo od května 2015 do května 2018 zařazeno 80 dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL v dětství a dospívání a 83 dobrovolníků odpovídajících věkem a pohlavím.

Cíle, které si doktorandka vytkla, byly v její práci splněny.

1. Doktorandka potvrdila, že hladiny produktů pokročilé oxidace proteinů byly u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL trojnásobné ve srovnání s hladinami u zdravých dobrovolníků. Oxidované LDL byly rovněž vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL.

2. Lipidový profil dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL vykazoval nepříznivější parametry oproti zdravým dobrovolníkům.

3. Laboratorní markery inzulínové rezistence byly u osob po léčbě HL významně nepříznivější než u zdravých dobrovolníků.

4. Hladiny markerů endoteliální dysfunkce a zánětu byly rovněž u osob po léčbě HL významně nepříznivější než u zdravých dobrovolníků.

5. Doktorandka našla třikrát vyšší prevalenci metabolického syndromu dle kritérií ATP III u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu.



6. Při ultrasonografickém vyšetření společných karotických tepen bylo zjištěno, že významně vyšší IMT u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL a rovněž zvýšená tuhost artérií – vyšší YEM, vyšší SI a nižší CAC. 12,5 % dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL mělo při ultrazvukovém vyšetření prokázané aterosklerotické pláty ve společných karotických tepnách, zatímco u zdravých dobrovolníků žádné pláty prokázány nebyly. Dále bylo zjištěno, že IMT signifikantně korelovalo s viscerální obezitou, tloušťkou viscerální tukové vrstvy a inzulínovou rezistencí (HOMA-IR, glykémie).

Doktorandka dále potvrdila vysokou prevalenci subklinické poruchy funkce štítné žlázy u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL, kdy 82,5 % těchto osob bylo dlouhodobě léčeno podáváním hormonů štítné žlázy.

Doktorandka uvádí také limity své práce, a to, že nalezená data jsou odrazem léčby dětí a dospívajících s HL v 70., 80. a 90 letech 20. století. Dále, že do analýzy byl zařazen relativně nízký počet dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu, což vyplývá z unicentricky prováděného hodnocení. Dalším možným selekčním bias byl fakt, že osoby zařazené do obou kohort se o svůj zdravotní stav zřejmě obecně více zajímaly, a dále také skutečnost, že některé další údaje jako je kouření, úroveň fyzické aktivity, stravovací zvyklosti a rodinná anamnéza byly hodnoceny jen na podkladě údajů uváděných respondenty obou kohort v dotazníku. S tím nelze než souhlasit.

Nicméně i přes tyto limity jsou pro mne jako hemato-onkologa výsledky v jejich komplexnosti zajímavé a inspirativní pro další péči o pacienty, kteří jsou vyléčeni ze své nádorové choroby a je nutné u nich sledovat pozdní následky léčby. A to jak ve smyslu zvýšeného rizika sekundárních nádorů, tak, jak je uvedeno zde, i ve smyslu zvýšeného rizika kardiovaskulárních, endokrinních a dalších onemocnění, kterým lze předcházet, včas je detekovat a léčit. Tím zde nalezená data mají jak význam vědecký, tak i význam pro translaci do rutinní klinické praxe.



Pokud výše uvedené shrnu, pak je práce:

- a. zvolena na aktuální téma
- b. vytčené cíle byly splněny
- c. metody zpracování jsou na standardní úrovni
- d. výsledky dizertace přinášejí nové poznatky, mají význam pro rozvoj vědního oboru a jsou přínosem pro aplikaci do rutinní klinické praxe
- e. k předložené práci mám následující dotazy:

Které zde uvedené parametry bude užitečné sledovat v klinické praxi nemocných dlouhodobě přežívajících po léčbě nádorového onemocnění?
Kdo by takové sledování měl indikovat / provádět – onkolog / hemato-onkolog, internista, praktický lékař?
- f. k předložené práci mám následující poznámku: doloženy jsou dvě práce v časopise s impakt faktorem, které jsou podkladem disertace. Jedna je práce původní, která shrnuje poznatky uvedené v disertaci, druhá práce je Letter to the Editor, která popisuje kasuistiku pacienta. Není doložena přednášková / posterová aktivita na konferencích nebo článek, ať již původní či přehledný v českém písemnictví. Lze tento fakt nějak komentovat?
- g. práce splňuje nároky na disertační práci, doktorandka má předpoklady k samostatné tvůrčí a vědecké činnosti, a proto doporučuji předloženou disertační práci jako podklad k obhajobě podle 47 VŠ zákona 111/98 Sb. Na základě zhodnocení všech dalších potřebných kritérií a vlastní obhajoby pak doporučuji doktorandce udělit titul Ph.D.

S kolegiálním pozdravem,

prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

Hemato-onkologická klinika FNOL a LF UP v Olomouci