

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH

Lekárska fakulta



Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie

prednosta : Dr. h. c. prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc. MPH.

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UPJŠ, Rastislavova 43, 041 90 Košice

tel.: +421 (055) 615 28 12, fax: +421 (055) 615 28 49, IČO: 00397768

e-mail: andrej.jenca@upjs.sk, zubne@fnlp.sk, <http://www.medic.upjs.sk>

Oponentský posudok na dizertačnú prácu

s názvom: „**Poruchy funkcií štítnej žľazy po radioterapii nádorů hlavy a krku**“

Meno: **MUDr. Ladislav Bernát**

Oponentský posudok vypracoval: **Dr. h. c. prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc. MPH.**

Košice, 02. 02. 2015

Na základe odporúčenia odborovej rady Doktorského študijného programu pre odbor Stomatológia a rozhodnutia zriadenej komisie pre obhajoby dizertačných prác som bol požiadaný o spracovanie oponentského posudku.

Vychádzajúc z listu č. 00216208 týmto predkladám oponentský posudok na dizertačnú prácu na tému „**Poruchy funkcií štítnej žľazy po radioterapii nádorů hlavy a krku**“.

V posudku sa dodržiavam zásad, ktoré platia pre hodnotenie dizertačných prác.

Dizertačnú prácu som si so záujmom preštudoval. Obsahová časť práce poukazuje na možnosti teoretických vedomostí v oblasti nádorov hlavy a krku, jej biologickej povahy, klasifikačných systémov, diagnostiky a liečby. Výskumná časť obsahuje sledovanie dopadu onkologickej liečby nádorov hlavy a krku na funkciu štítnej žľazy.

Dizertačná práca je viazaná v tvrdej väzbe, má 91 strán vrátane literárneho prehľadu. V práci sa nachádza 12 obrázkov a 5 tabuliek, ktoré obsahujú štatisticko-grafické znázornenie vlastných výsledkov a výsledkov v grafickom spracovaní. Práca je podľa obsahu členená do 5. kapitol s názvami, ktoré sú členené do podkapitol až do tretieho stupňa. Zoznam literárnych údajov je číslovaný abecedne, je na strane 72-90, celkový počet záznamov je 392, za posledných 10. rokov 129 literárnych zdrojov.

V začiatku práce sa nachádza identifikácia samotnej dizertačnej práce v rozsahu: autor, pracovisko, miesto školy, téma práce a meno školiteľa. Na tretej strane je abstrakt v jazyku českom a v jazyku anglickom. Na štvrtej strane je predmluva. Na strane sedem je bohatý zoznam používaných skratiek a symbolov.

Ako druhá kapitola je uvádzaný Úvod v ktorej autor poukazuje na danú problematiku, jej rozsah, možnosti onkologickej liečby s lokoregionálnou pôsobnosťou pri nádoroch hlavy a krku. Poukazuje na rozdiel lokoregionálnej rádioterapie a chirurgickej liečby oproti chemoterapii, ktorá má záber celotelový.

V tretej kapitole rozpisuje ciele práce, ktoré sumarizuje v troch úlohách a to zistiť častotu výskytu hypothyreózy v súbore pacientov u ktorých bola vykonaná rádioterapia, porovnať hladinu hormónov štítnej žľazy u sledovaných pacientov s kontrolnou skupinou a pokúsiť sa odhadnúť vývoj hypothyreózy v čase.

V štvrtej kapitole, ktorá začína ako teoretická časť, autor popisuje charakteristiku nádorov hlavy a krku v rozsahu topografickom horného tráviaceho traktu vrátane prínosových dutín, nazofaryngu, hypofaryngu a slinných žliaz. Poukazuje na anatomické štruktúry, ktoré sú časti postihované pod vplyvom rádioterapeutickej liečby, ako sú poruchy reči, dýchania, prehltávania, chuti a čuchu. V tejto kapitole uvádza epidemiologickú analýzu výskytu nádorov hlavy a krku v Českej republike, v rámci Európy ako aj celého sveta.

V podkapitole Etiológia sa zmieňuje o príčinách vzniku samotných nádorov a to ako chemických, fyzikálnych, vírusových, ktoré podrobnejšie rozpisuje na human HPV vírus. Z biologickej povahy jednotlivých ochorení vyskytujúcich sa v oromaxilofaciálnej oblasti poukazuje na leukoplakie a erythroplakie ako možné príčinné súvislosti pre podmieňovanie vzniku transformácie patologických procesov. Veľkú časť v tejto podkapitole venuje vlastnému procesu karcinogenézy, bunecnej proliferácie, programovej bunecnej smrti, apoptóze, genetickým zmenám na úrovni onkogénov, tumor progresomových génov, DNA opravných génov. V tejto kapitole využíva všetky súčasné moderne pohľady vedy na vznik nádorov. Využíva v práci aj teoretické možnosti včasnej a poznej udalosti invázie a metastázovania imunitných odpovedí. Pre celkové hodnotenie samotných malígnych procesov a vyhodnocovania daných možností využíva klasifikačné systémy, ktoré sú potrebné pre zatriedovanie do jednotlivých klinických štádií. Klasifikačný systém je veľmi dôležitý pre stanovenie rozsahu choroby, liečebných postupov a tvorenie prognostických ukazovateľov. V nemenšej miere sú potrebné pre zatriedovanie do jednotlivých trialov, respektíve cyklotrialov pri komplexnom hodnotení nádorov hlavy a krku.

V podkapitole Diagnostika hodnotí diagnostiku pomocou röntgenového vyšetrenia, nukleotídou a pozitronovej emisnej tomografie, kontrastnými vyšetreniami, USG vyšetreniami, CT a MR vyšetreniami. Všetky tieto dáva do korelácie možností správnej a precíznej diagnostiky. V podkapitole 4.7 uvádza liečbu samotných nádorov v oromaxilofaciálnej oblasti podľa jednotlivých klasifikačných stupňov s možnosťami chirurgickej v kombinácii s rádioterapiou, chemoterapiou. V podrobnejších popisoch sa

venuje jednotlivým možnostiam špecifik príslušnej onkologickej liečby a nežiaducich účinkov zvlášť RAT, na lokálne orgány ako sú koža, sliznice, štítna žľaza, zrakový orgán, nervový systém, väzivové a kostné tkanivá. Pre komplexnosť liečby uvádza možnosti chemoterapie biologickej liečby a dopad na organizmus.

V podkapitole 4.8 uvádza, že 5. ročné prežívanie pacientov s malignitami hlavy a krku je menej než 50 %, pričom poukazuje na vysokú mortalitu a zníženie kvality života, zvlášť s pokročilými štádiami nádorov. V tejto podkapitole uvádza zaujímavý korelát lepšieho prežívania pacientov s pozitívnym HPV vírusom pri karcinómoch hlavy a krku a to 82,4 %, zatiaľ čo u pacientov s HPV negatívnym pri karcinómoch hlavy a krku je len 57,1 %.

V podkapitole 4.9 popisuje anatómiu, fyziológiu, tvorbu hormónov, transport, metabolizmus a účinky hormónov štítnej žľazy, kalorický efekt, účinky na nervový systém, svalový systém srdca a kostrového svalstva, na účinky metabolizmu sacharidov, lipidov a cholesterolu a účinky na rast organizmu. Poukazuje na funkčnosť štítnej žľazy, stanovenie a využívanie hormónov v svojej podstate funkčnosti štítnej žľazy. Pri funkčnosti popisuje hypotyreózu a jej príznaky s dopadom na všetky účinkujúce tkanivá, t. j. psychické správanie pacientov, kardiovaskulárne príznaky pacientov, príznaky tráviaceho traktu, svalové a kožné príznaky, zníženého metabolizmu a príznaky na reprodukčných orgánoch. V liečba poukazuje na substitučnú potrebu liečby hypotyreózy, ktorá vzniká ako dôsledok liečby RAT nádorov hlavy a krku. Skupinu tvorilo 43 pacientov a v kontrolnej skupine bolo 40 pacientov. Štatistické spracovanie je v programe Microsoft Excel 12.0 a Statistica 9.0. Metódami deskriptívnej štatistiky boli vypočítané priemery Medián, smerodajná odchýlka, minimálne a maximálne neodľahlé hodnoty. Keďže Kolmogorov – Smirnovov test preukázal, že všetky výbery prichádzali s normálneho rozdelenia, k testovaniu hypotéz autor zvolil Mann-Whitney U-test. Štatistická signifikantná regresia modelov bola overená modifikovaným Anova testom. Hladina významnosti všetkých testov bola určená hodnotou $\alpha = 0,05$.

V podkapitole 5.3 sú spracované výsledky v obrázkoch 7,8,9,10,11,12 a tabuľke 5. Vo svojich výsledkoch poukazuje na percentuálne zastúpenie porúch štítnej žľazy v skupine RAT, zrovnávanie hladiny hormónu TSA medzi skupinou RAT a kontrolnou, hormónu FT4, kde štatistický významnosť preukazuje na hladine $\alpha 0,05$, hormónu FT3 medzi skupinami RAT a kontrolnou nebol štatistický význam na hladine štatistickej významnosti na hladine $\alpha 0,05$. V tabuľke 5 podrobne rozpisuje TSH, FT4, FT3 a vek u mužského a ženského pohlavia, kde výsledkom je štatistický signifikantný test na hladine významnosti menšej než je 0,05, t.j. 0,01 až 0,001.

V kapitole 5.4 autor dizertačnej práce diskutuje na troch stranách svoje výsledky, ktoré korelujú s autormi uvádzanými v literárnom prehľade, pričom poukazuje na to, že sledovanie parametrov funkcie štítnej žľazy s príznakmi hypotyreózy s následnou liečbou prispeje k fyzickému a psychickému komfortu prežívajúcich pacientov. Odporúča aby na základe svojich výsledkov až 35 % hypofunkcie štítnej žľazy zaradiť ako prediktívny faktor pri starostlivosti o pacientov s nádormi hlavy a krku po rádioterapii.

Práca ma niektoré formálne nedostatky. Na strane 7 FT4 voľný thyroxin (autor uvádza v práci aj TT4 voľný thyroxin, správny je FT 4), FT3 voľný triodthyronín (v skratkách uvádza TT3 tiež voľný tridthyronín, správny FT3?). Bolo by vhodné u jednotiť to v práci. Na strane 48 v 3. odstavci zhora „náoru“ – správne nádoru.

Otázky pre dizertanta:

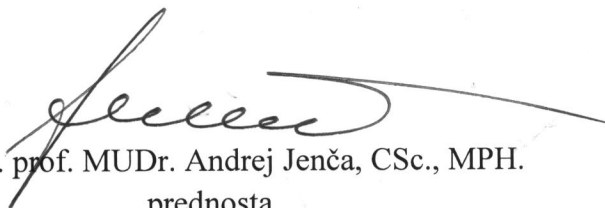
1. V čom vidí lepšiu prognózu u pacientov s pozitívnymi HPV pri liečbe RAT (ako si to vysvetľuje)?
2. Pri vysokom percente hypothyreózy vo Vašom súbore, zaznamenali ste u pacientov príznaky kardiovaskulárnych porúch?

V ďalšej časti posudku sa venujem štandardným otázkam týkajúcich sa dizertačnej práce:

1. Zvolená téma je vysoko aktuálna a to z dôvodu zvýšeného výskytu nádorov hlavy a krku, dopadu komplexnej liečby na samotný organizmus a kvalitu prežívania jedincov.
2. Predložená práca je originálna a prináša nové poznatky v oblasti komplexného sledovania pacientov pri kvalite prežívania po liečbe nádorov hlavy a krku
3. Autor prezentoval svoje výsledky práce formou prednášok a publikačných výstupov, verím, že ďalšie podrobnejšie výsledky budú prezentované aj v časopisoch pre oromaxilofaciálnu chirurgiu.
4. Autor je skúsený odborný pracovník, je známy v odbornej a pedagogickej komunite. Na základe prezentovanej práce uvádzam, že je dostatočne vedecky erudovaný a sčítaný odborník v danej problematike.
5. Práca je prínosom vo výchovno-vzdelávacej, vedecko-výskumnej a liečebno-preventívnej činnosti v odboroch Zubné lekárstvo, Všeobecné lekárstvo, špecializácie Onkológia, Maxilofaciálna chirurgia, Rádiológia, Biológia, Endokrinológia, Kardiológia. Z prírodovedných disciplín sú výsledky použiteľné v biologických a fyziologických vedách.

MUDr. Ladislav Bernát vo svojej dizertačnej práci s názvom „Poruchy funkcií štítnej žlázy po radioterapii nádoru hlavy a krku“ sledoval v rámci svojho experimentálneho výskumu problematiku skvalitnenia prežívania pacientov po liečbe nádorov hlavy a krku, najviac metódou RAT. Výsledkom jeho sledovania je preukázané, že až 35 % jeho súboru bolo postihnutých hypothyreózou ako dôsledok komplexnej onkologickej liečby, najviac RAT. Práca je vysoko odborne spracovaná, má bohatú štruktúru použitej literatúry s vysokým percentom aktuálnej literatúry za posledných 10. rokov. Štatisticky je spracovaná na veľmi dobrej úrovni s dostatočným prehľadom s využívaním korelačných a kontrolných mechanizmov so stanovením štatistických významnosti. Práca má niekoľko drobných formálnych nedostatkov, ktoré neznižujú jej kvalitu a prospešnosť. Dizertačná práca doktoranda a jeho doterajšie výsledky preukazujú jeho erudíciu a schopnosti pre získanie vedecko-pedagogického titulu PhD.

Vychádzajúc z komplexného hodnotenia navrhujem predložiť dizertačnú prácu na jednanie komisie pre obhajoby a po jej obhajobe udeliť doktorandovi vedecko-pedagogický titul v odbore Stomatológie.



Dr. h. c. prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc., MPH.
prednosta