

Oponentský posudek disertační práce

Analýza prognostických znaků u pacientů karcinomem prsou a kolorektálním karcinomem

MUDr. Michal Vočka

1. LF UK Praha

Oponent:

Prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D. MHA
přednosta

Onkologická a radioterapeutická klinika FN a LF UK v Plzni
Vedoucí Komplexního onkologického centra FN v Plzni

Alej Svobody 80
304 60 Plzeň

tel.: +420 377 105 500
fax: +420 377 105 545
e-mail: finek@fnplzen.cz

Úvod

V úvodu své disertační práce se autor zabývá obecnou problematikou diagnostiky, chování a léčby karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu, Popisuje mechanizmus metastazování, základní histopatologické nádorové typy u obou dvou diagnóz. Věnuje se významu molekulárního testování, hereditárním nádorovým syndromům, možnosti primární a sekundární prevence u jejich nositelů.

Cílem práce bylo stanovení významu stávajících a identifikace nových prediktivních a prognostických znaků umožňujících zlepšení léčby u vysoce rizikových nemocných s nádory prsu a kolorekta.

Práce je založena na výsledcích sekvenování nové generace (NGS) u karcinomu prsu u nemocných s mutacemi v hlavních predispozičních genech BRCA1 a BRCA2, mutacemi v dalších predispozičních genech, a u nemocných bez výskytu dědičných mutací.

U nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem na základě biochemických markerů v séru identifikovat nemocné pro radikální resekční výkony , identifikovat nemocné s velmi špatnou prognózou a malým benefitem z terapie. Současně si dává autor za úkol zlešti odhad rizika relapsu na základě detailní imunohistopatologické analýzy primárního nádorového ložiska .

Výsledky práce

Výsledky práce vycházejí dle první studie proveditelnosti z výsledku vyšetření 581 genů na platformě SOLiD u 325 vysoce rizikových pacientů s karcinomem prsu, u kterých byla vyloučena mutace v hlavních predispozičních genech BRCA1/BRCA2/PALB2 a 105 nezávislých kontrol. Patogenní mutace byly nalezeny u třetiny nemocných a u 9% nemocných byly nalezeny mutace v genech prokazatelně asociovaných s dědičními nádorovými syndromy. Na základě analýzy těchto 581 genů byl připraven panel CZECANCA 1,0, který zahrnoval analýzu 2019 genů s prokazatelným nebo předpokládaným rizikem dědičných nádorových onemocnění. V současné době reprezentuje NGS pomocí CZECANCA rutinní vyšetření v devíti laboratořích v České republice, čímž byly získány informace o genotypových charakteristikách od více než 6200 nemocných.

U karcinomu prsu je důležitým prediktivním a prognostickým faktorem exprese ER, autor zařadil do analýzy 1133 nemocných s karcinomem prsu, které zahrnovaly 234 nosiče mutací BRCA1/ BRCA2 a 899 nenosiček. Výsledky analýzy překvapivě odhalily na základě multivariačních analýz opačný vliv věku a stavu ER u nosiček mutací BRCA1/2 , oproti nenosičkám, kdy pozitivita ER a vyšší věk znamenají negativní prognostické ukazatele u pacientek s mutacemi BRCA1/BRCA2 . Studie zahrnující 234 nemocných se zde jako jedna z mála zaměřila na vliv ER, který je určujícím prognostickým a prediktivním faktorem u ca prsu. Na nosičky BRCA1/BRCA2 ER pozitivním je dle autorova zjištění nutno pohlížet jako na nemocné s vyšším rizikem recidivy a úmrtí a horší prognózou než u nenosiček mladších 35 let s negativitou ER. Dále autor zjistil, že riziko spojené s nosičstvím mutací genu CHEK2 je významné pro riziko vzniku karcinomu prsu u mužů i žen.

U kolorektálního karcinomu se autor zaměřil na kvalitativní a kvantitativní vyhodnocení přítomnosti tumor infiltrujících lymfocytů. Tato problematika byla řešena v rámci projektu Imunoscore, jehož výsledkem je možné identifikovat význam poměru specifických subtypů tumor infiltrujících lymfocytů v centru nádoru a na periferii identifikovat tak nemocné s vysokým stupněm relapsu na bez ohledu na mikrosatelitovou instabilitu.

Výsledky disertační práce MUDr. Michala Vočky naplnily plánované cíle.

Hodnocení:

Závěry disertační práce autora jsou významné pro klinickou praxi, jasně definují na základě genetických vyšetření rizikovou populaci stran relapsu dvou společensky významných maligních onemocnění. Vzhledem k rozšiřujícímu se armamentáriu v léčbě onkologických onemocnění upozorňují na potřebu standardizovaných vyšetření v populaci našich nemocných pro individualizaci léčebného postupu na podkladě genetického vyšetření. Genetické vyšetření se tak stává nepostradatelným pro stanovení správné léčebné strategie.

Autor dále popisuje další pokračování výzkumných projektů , vedoucích k racionální a individualizované léčbě onkologicky nemocných , práce Dr. Michala Vočky jednoznačně přispívá k rozvoji oboru onkologie .

Disertační práce MUDr. Michala Vočky je psána ve správném českém jazyce na 67 stranách, s přílohami publikovaných prací, Je bohatě doplněna četnými autorovými pracemi,

zabývající se problematikou prognostických a prediktivních. Je uvedeno 23 prací, kde je autor prvním či spoluautorem, z toho 7 prací bylo publikováno v časopisech s impaktem faktorem. Jsou uvedeny komentáře k 7 impaktovaným pracím. Práce je doplněna barevnými grafy a přílohami, názorně osvětlujícími danou problematiku.

Disertační práce splňuje předepsané podmínky a prokazuje předpoklady autora k samostatné vědecké práci, a po jejím obhájení doporučuji MUDr. Michalu Vočkovi udělit titul „Ph.D.“ za jménem



V Plzni úterý 13. srpna 2019

Prof. MUDr. Jindřich Fínek, PhD, MHA

K autorovi mám následující dotazy:

- U jaké skupiny nemocných s karcinomem prsu by doporučil rutinní vyšetřování zárodečných mutací BRCA1/BRCA 2 a proč ?
- Jaké vidí reálné postavení NGS v rutinní klinické praxi při známém odporu plátců je hradit ?