

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni
Oddělení vědy a výzkumu
Husova 3, 301 00 Plzeň

Č.j.: UKLFP/176805/2019-2

Oponentský posudek disertační práce

Autor: MUDr. Andrea Hosnedlová

Název: **Nové možnosti prevence a monitorování u karcinomu prsu**

Doktoranská disertační práce je psána pěknou češtinou a srozumitelně. Je bez překlepů, gramatických chyb s minimem slovních neobratností (str. 45 - „marker: mít...mít...mít...“, str.51 – „optimální délka podání trastuzumabu není známá, ale optimální je jeden rok“).

Práce má 140 stran.

Str. 1-52 – úvod, část obecná

Str. 53-118 – vlastní práce se zkoumanými soubory

Str. 119-133 – seznam použité literatury

Str. 134-138 – seznam vlastní publikační a přednáškové činnosti se stratifikací na publikace s IF, v recenzovaných časopisech, postery a přednáškovou činností (16xČR, 1xzahraníčí)

Str. 139-140 – přílohy – 1-informovaný souhlas pacienta s klinickou studií

2-separáty prací související s tématem vlastní práce.

Disertační práce obsahuje 41 tabulek a 22 obázků (grafů). Jsou v nich přehledně uvedeny veličiny, faktory a výsledky vyšetření zkoumaných nádorových markerů u jednotlivých skupin souboru.

Zvolené téma je vysoce aktuální a má interdisciplinární dopad.

Prevence karcinomu prsu (KP) je složitý a zatím nevyřešený problém. Je těžké předcházet něčemu, když detailně neznáme vlastní příčinu vzniku onemocnění. Vlastní primární prevence je stále aktuálním tématem. Celosvětová incidence a prevalence KP budou i nadále zvolna stoupat. Nasvědčují tomu výsledky populačních studií.

Prevence karcinomu prsu představuje v současnosti respekt široké škály faktorů. Patří mezi ně životní styl, respekt obezity, stav fyzické aktivity, konzumace tvrdého alkoholu, výskyt KP v rodinné a osobní anamnéze či vysoké denzity tkáně mléčné žlázy. Např. denzita přesahující 75% (Tabar 4,5), zvyšuje riziko vzniku KP ve srovnání s nedenzním prsem čtyřikrát až pětkrát.

Stejně tomu je u chirurgických a farmakoterapeutických aktivit.

Pro oblast onkochirurgickou je to respekt významu objevů pozitivních genetických mutací (BRCA 1, BRCA 2, aj.) s dopadem na indikaci k bilaterální kúži šetřící mastektomií. Samostatnou kapitolou je preventivní farmakoterapie. Americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jsou pro tuto modalitu prevence KP schváleny Tamoxifen a Raloxifen. Oba preparáty jsou ze skupiny selektivních modulátorů estrogenových receptorů. Lze je indikovat u premaligních lézí prsu jako je ADH (atypická duktální hyperplazie), LCIS (lobulární karcinom in situ), či lobulární neoplazie. Tyto stavy jsou v klinické praxi známou onkologické nestability prsu pro futuro. Další jejich indikací je prevence lokální recidivy nebo druhostranného výskytu KP u premenopauzálních žen s již léčeným nádorem. Další skupinou

je preventivní medikace selektivních inhibitorů aromatázy (SIA-anastrozol, letrozol). Observační studie probíhají u aspirinu, metforminu, nesteroidních antiflogistik aj.

Zatím neúspěšný je onkologický výzkum v identifikaci vysoce senzitivního a orgánově specifického onkomarkeru, který by byl v praxi vhodný pro skrínig, časnou diagnózu KP a monitoring choroby. V současnosti je dominantní mamografický skrínig, který populace i zdravotnická obec označují za prevenci.

Tato práce je pokusem takový marker najít, případně vytvořit pro KP „sítu nádorových markerů“.

Autorka staví na faktu účasti nádorových markerů na procesu karcinogeneze, proliferace, angiogeneze a metastazování. Změny jejich hladin v krevní plazmě a séru odrážejí více, či méně patologické děje v organizmu. Mohou tak být vhodným a přínosným apendixem zobrazovacích metod v diagnostice KP, určení jeho stádia, v léčbě a v monitorování nemoci v období dispenzarizace.

Cíle práce – studium klasických nádorových markerů KP a potencionálních markerů v krevní plazmě a séru

- zhodnotit přínos zkoumaných veličin pro diagnostiku, charakteristiku nádoru, případně možnosti ovlivnění rozsahu chirurgického výkonu, terapie a monitoring

Jde o prospektivní nerandomizovanou studii z období let – VI/2012 – VI/2015. Práce navazuje na grantové studie plzeňského pracoviště – IGA NS 10238 – III/2009 a IGA NT 14332 – III/2013.

Obecná část práce – autorka ji zvládla bravurně. Dokazuje to, že je široce obeznámena s komplexní problematikou KP, oporou má v seznamu literatury, který je místy abundantní.

Oponent dodává, že u TNM klasifikace a u klinického stádia KP rozlišujeme kromě symbolu „c“ a „p“ také symbol „y“. Značí již použitou léčebnou modalitu (RT, NCHT, str. 27). Str. 41 radioterapie – aplikace perioperační multikatetrové brachyterapie (APBI) u typu Luminal A je za splnění podmínek NCCN metodou standardní. Sami máme s APBI vynikající zkušenosti. Str. 45 biologická léčba – připomněl bych současný boom a naděje u inhibitorů imunitních bodů u typu TNBC (triplnegativní typ).

Charakteristika zkoumaného souboru – jde o dvě skupiny pacientů. První skupinou je 206 pacientů s KP a dále kontrolní skupina 43 pacientů s benigní lézí prsu. Obě skupiny jsou pro zkoumání dostatečně velké. Soubor pac. s KP je dále podrobně charakterizován podle standardních faktorů (věk, typ KP aj). Všechny 206 pacientů se podrobilo primárnímu chirurgickému výkonu za respektu mezinárodně platných guidelines. Dále byla provedena stratifikace podle TNN do třech skupin (A, B, C) a dle stavu axilárních lymfatických uzlin do čtyřech skupin (1-4).

Metodika zkoumání - byla správně zvolena a je srozumitelně v práci popsána. V den operace byl proveden odběr periferní krve na stanovení hladiny **dvanácti** vyjmenovaných markerů v krevní plazmě resp. v séru. Pečlivě je popsána i metodika histopatologického vyšetření primárního nádoru a axilárních uzlin. Statistické zpracování, přehlednost tabulek a obrázků a interpretace výsledků je kvalitní.

Výsledky a poznatky

- ve škále 12-ti zkoumaných markerů se nepodařilo najít statisticky významný marker vhodný pro časné stadium KP

- stejný je i výsledek v kombinaci markerového síta
- vysoké hodnoty markerů signalizují lokální pokročilost onemocnění, případně jeho generalizaci
- pozitivita markeru před zahájením léčby KP je dobrým signálem pro jeho použití v monitoringu průběhu choroby. V praxi je nutné hodnotit především jeho dynamiku
- práce prokázala **korelaci markerů IGF-1 a VEGF se stavem axilárních uzlin. Tento poznatek považují za významný**, neboť může mít praktický dopad na rozsah chirurgického výkonu v axile. Doporučuji toto pilotní zjištění zkoumat v samostatné studii na podstatně větším souboru pacientů. Shodný názor má oponent na korelaci markerů k celkovému přežití a času do progresu choroby (OS, PFS).
- pro monitoring KP se jeví jako nejprůběžnější markery CYFRA 21-1 ze skupiny keratinů a Ca 15-3 skupina polypeptidů. Slibné jsou výsledky i pro TPA.

Seznam použité literatury

V přehledu literatury je uvedeno celkem 204 titulů. Záběr je opravdu široký – od r. 1997 po současnost (C. I. Szabo č. 61 a M.A. Navarro č. 195).

K vlastní práci vybrala autorka publikační oporu racionálně a v potřebném rozsahu.

V chirurgické problematice nechybí:

- studie ACOSOG – Z0011 – A.E.Giuliano č. 118
- studie IBCSG 23-01 – V.Galimberti – 10-leté zkušenosti s vynecháním AD u mikrometastázy v sentinelové uzlině – č. 119
- studie AMAROS – M.Donker – srovnání výsledků RT a AD při pozitivitě SLNB – č. 120
- studie B. Fischera – dvacetileté srovnání prs šetřících operací prsu a mastektomie – č. 123
- zkoumané markery ve studii mají oporu v pracích P.Mirrabelli – č. 158, L.Harrise – č. 160 a především v pracích M.J.Duppy – č. 75,154,155,161.

Hodnocení a závěr

Jde o práci interdisciplinárního charakteru a rozsahu. Těchto prací je stále zapotřebí, neboť posunují stav vědění a často kladou další a další otázky ke zkoumaným tématům. Mohou mít praktické výstupy na onkologickou problematiku v klinické praxi.

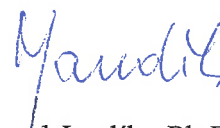
Cíle práce byly splněny. Oponenta zaujalo především vynechání AD u pozitivní SLNB a korelace markerů IGF-1 a VEGF se stavem lymfatických axilárních uzlin.

Zkoumání souboru 206 pacientů s KP a srovnávacího souboru 43 pacientů s benigní lézí v sítu dvanácti markerů si vyžádalo nepochybně hodně času, úsilí, pečlivé práce a trpělivosti. Z vlastní zkušenosti vím, že ani vyhodnocení získaných výsledků a jejich interpretace nemohly být jednoduché.

Paní MUDr. Andrea Hosnedlová to však zvládla. Prokázala, že má o problematice KP velice dobrý teoretický přehled a hodně praktických vědomostí. Nyní získala možnost dokázat, že umí vědecky pracovat – **a to se jí povedlo.**

Práci jako klinik hodnotím s potěšením kladně a

DOPORUČUJI její obhajobu.



Hradec Králové, 19.8.2019

MUDr. Pavel Jandík, Ph.D.
Chirurgická klinika
Hradec Králové

Oponent má na autorku tyto otázky:

1. Názor na nutnost bilaterální mastektomie u pozitivní mutace onkogenu BRCA-1, BRCA-2.
2. Rozdíl ve výsledku klasického histopatologického vyšetření a metody IHC u sentinelové uzliny.