

Morfologické změny a prediktivní faktory u karcinomu prsu léčeného neoadjuvantní chemoterapií

MUDr. Heleny Hornychové

Absolventky doktorského studijního programu LF KU v Hradci Králové

Obor: Patologie

Oponent: Prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Ústav patologie a Laboratoř molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Hněvotínská 3, 77515 Olomouc

Obecná charakteristika

Disertační práce o rozsahu 120 stran textu (včetně 2 stran obsahu, 1 strany poděkování, 2 stran seznamu použitých zkratk, 7 stran použité literatury zahrnující 160 záznamů a 1 strany seznamu vlastních publikací a abstrakt souvisejících i nesouvisejících s tématem disertace). Dále je vložena velkoformátová příloha obsahující 126 tabulek shrnujících výsledky a sloužících pravděpodobně pro statistické zhodnocení. Většina těchto tabulek je použita rovněž v textu. Ve svázané disertační práci je pak zařazeno 31 obrázků, 4 grafy a 108 tabulek. Formální úprava a členění textu odpovídají požadavkům kladeným na tento typ disertace. Jednotlivé kapitoly tvoří přehledné celky, které stručně a vyčerpávajícím způsobem informují o zvolené problematice. Literární odkazy jsou vhodně vybrány, obrazové přílohy jsou přiměřené.

Práce se zabývá aktuální onkologickou problematikou související se studiem morfologicky hodnotitelných prognostických a prediktivních znaků u karcinomu prsu, jednoho z nejčastějších maligních nádorů. V úvodní kapitole (o rozsahu 40 stran) autorka shrnuje dosavadní poznatky o karcinomu prsu, včetně histologické klasifikace, jejich gradingu, stagingu až po jejich terapii. Více prostoru potom věnuje patologickému ratingu, to je morfologicky hodnotitelným prognostickým a prediktivním znakům jako jsou proliferační a apoptotická aktivita v nádorech, receptory pro steroidní hormony, membránové receptorové kinázy rodiny Erb/HER, stupeň angiogeneze, morfologické koreláty protinádorové imunitní odpovědi a interakce epitelových nádorových a stromálních elementů.

Cíle práce

Autorka si klade za cíl provést analýzu a vypracovat metodiku hodnocení několika znaků, jako jsou přítomnost neinvazivní (in situ) složky v nádoru, přítomnosti a rozsahu nekrotické infiltrace tukové tkáně nádorovými elementy, celková buněčnost nádoru, exprese vaskulárního endotelového růstového faktoru, či specifikace a kvantifikace zánětlivého infiltrátu v nádoru. Uvedené parametry měly být srovnávány s výsledky standardně stanovovaných znaků jako jsou ER, PR, c-erbB-2/HER2/neu, TP53 a proliferační aktivita určená na základě exprese Ki-67 a dále vyhodnocovány jejich změny před chemoterapií a po ní. U třetího cíle pravděpodobně došlo při závěrečné redakci ke ztrátě části textu. Mělo tam být původně ... ve skupinách s patologickou kompletní odpovědí? Cíle disertace byly

s výjimkou třetího bodu vytýčeny jednoznačně, avšak ocenil bych přesně formulované hypotézy, ze kterých by vyplývalo, proč autorka studuje právě tyto vybrané parametry a co to přinese nového. Deklarované cíle mají potenciální přínos pro praktickou onkologii.

Použitá metodika

Metodický přístup k řešení problematiky byl adekvátní. Použité metody zahrnovaly celou škálu metod deskriptivních, laboratorních a statistických. Uvítal bych přesnější specifikaci vyšetřovaného souboru pacientek, zejména z hlediska přesnějšího rozdělení do skupin na základě použité terapie a reakce na terapii.

Dosažené výsledky

Autorka srovnává užitečnost dvou klasifikací (Chevallierovy a Miller/Payneovy) pro stanovení stupně odpovědi na chemoterapii a dochází k závěru, že obě jsou pro praktické použití problematické, protože jsou závislé na použití jen určitého přesně definovaného typu terapie a na určitých vlastnostech sledovaného souboru. Výsledky nelze zobecnit a nalézt jeden způsob klasifikace stupně odpovědi na chemoterapii. Podobně to platí pro ostatní používané klasifikace, které autorka velmi podrobně prostudovala.

Autorka také konstatuje, že z výsledků standardně vyšetřovaných prediktivních znaků (ER, PR, c-erbB-2, Ki-67, TP53) neplynou zásadnější závěry, protože potvrzují předchozí známé výsledky o významu těchto stanovení. Postrádám tu však podrobnější zhodnocení vztahu exprese těchto znaků k odpovědivosti na chemoterapii.

Část týkající se studia angiogeneze navazuje na předchozí výsledky jejího školitele. V daném souboru však nebyl zjištěn prediktivní význam angiogeneze. Ukázalo se, že po chemoterapii přibývá kapilár, ale tyto nejsou schopny další angiogenní aktivity. Není mi tu jasné jak hodnotila přírůstek počtu kapilár v nádorech, které po chemoterapii regredovaly.

Za velmi zajímavé považuji nalezené a prokázané kvantitativní změny ve struktuře histologických typů nádorů a stupních diferenciaci po prodělané chemoterapii.

Dle mého soudu, nejzajímavější částí disertace jsou výsledky vztahující se k zánětlivé reakci v nádoru, která, jak je známo, je výrazem imunitní reakce proti nádorovým buňkám, jejich metabolitům a chemoterapií poškozeným součástem buněk. Autorka zaznamenala po chemoterapii relativní (není jasné zda absolutní) vzestup počtu naprosté většiny zánětlivých elementů, s výjimkou CD68 pozitivních stromálních makrofágů. Sama autorka hodnotí jako nejvýznamnější nálezy celé práce zjištěný přediktivní význam intraepitelové přítomnosti CD3 pozitivních T lymfocytů a CD83 pozitivních dendritických buněk..

Výsledky dosažené při hodnocení exprese SMA a CD34 ve stromálních elementech lze rovněž hodnotit pozitivně. Byly prokázány rozdíly v zastoupení buněk exprimujících tyto antigeny mezi lobulárními a duktálními karcinomy a rovněž vzestup exprese CD34 po chemoterapii. Vyšší četnost výskytu patologické kompletní odpovědi na chemoterapii byla u nádorů s nižší expresí SMA.

Splnění cílů

Domnívám se, že stanovené cíle byly autorkou splněny. Dosažené závěry umožňují zlepšit diagnostiku a odhad biologických vlastností karcinomů prsu a přispívají k pochopení imunitní odezvy na nádorové buňky i k pochopení reakce organismu i nádoru na chemoterapii. Disertační práci MUDr. Heleny Hornychové je možné považovat za cennou, protože přináší nové podněty pro práci patologů i kliniků a akcentuje současné trendy, které posouvají úlohu patologa do roviny partnera klinika při určování způsobu terapie. Práce je hodnotným příspěvkem pro upřesnění významu faktorů ovlivňujících rezistenci popřípadě sensitivitu nádoru na léčbu a současně umožňujících tento stav spolehlivěji predikovat .

Dotazy a připomínky

Po formální stránce je disertace psána dobrým vědeckým jazykem, srozumitelně a přehledně. Je rovněž doplněna kvalitní obrazovou a grafickou dokumentací. K práci mám jen několik připomínek a dotazů:

- 1) Část připomínek a otázek žádajících vysvětlení je uvedena v předchozích odstavcích.
- 2) Chybí celkové shrnutí a simplifikace výsledků s výstupy. Souhrn by byl velmi vhodný, protože detailní prostudování všech výsledků je velmi časově náročné a výsledky jsou tak nepřehledné.
- 3) Na str. 91 se uvádí statisticky nesignifikantní snížení četnosti výskytu nekroz v invazivní složce nádoru po chemoterapii jako důsledek snížení proliferační aktivity nádorových buněk a možná i zlepšení cévního zásobení. Zdůvodnění považuji za velmi odvážné. Mohla by autorka toto své konstatování lépe vysvětlit?
- 4) Opírala se autorka při přípravě disertační práce o finanční podporu některé grantové agentury?
- 5) Uvítal bych v textu lepší vysvětlení termínu patologická kompletní odpověď. Tento termín je používán spíše kliniky a patologům nemusí být srozumitelný. Já osobně jsem strávil dosti času, než jsem našel publikace vysvětlující význam.
- 6) Domnívám se, že by při hodnocení výsledků mělo být vzato v úvahu jakou chemoterapii a v kolika dávkách pacientky dostávaly, stejně jako, zda byla spoučasně aplikována radioterapie či nikoliv. Co bylo hlavním důvodem pro upuštění od podrobnější stratifikace vyšetřovaného souboru?

Závěr

MUDr. Helena Hornychová předložila kvalitní disertační práci, která svědčí o schopnosti samostatné vědecké práce a přiměřené kritičnosti. Autorka prokázala hluboké teoretické znalosti a odbornou zdatnost. Disertace odpovídá požadavkům, které stanovuje paragraf 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb., a proto navrhuji, aby po absolvování obhajoby byl MUDr. Heleně Hornychové udělen akademický titul doktor, ve zkratce Ph.D.

V Olomouci 8. srpna 2008

Prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.