

Oponentský posudek dizertační práce: Doc. MUDr. Petra Tesařová, Csc

MUDr. Pavlína Králíčková :

Laboratorní parametry v detekci účinku protinádorové terapie na imunitní systém.

Karcinom prsu je celospolečensky závažné nádorové onemocnění jehož incidence u nás, stejně jako v jiných rozvinutých zemích, stoupá. Na správně zvolené terapii a její sekvenci závisí naděje na uzdravení. Osud nemocné ale neovlivňuje jen rozsah a agresivita zhoubného nádoru, ale také kondice jejího imunitního systému, která rozhoduje o protinádorové obraně. V současné době zatím nemáme žádné možnosti, jak ji posuzovat a testovat a jediné v případě, kdy je obranyschopnost výrazně kompromitovaná, například u transplantovaných nemocných, vidíme jak obtížně běžnou terapií zhoubné onemocnění zvládnáme.

Práce má 138 stran s literaturou a přílohami, je rozčleněná do přehledného úvodu do problematiky buněčné imunologie a jejího vztahu k zhoubným chorobám. Po kapitole vytyčující základní cíle práce je zařazena část popisující soubor, metodiku a způsoby statistického hodnocení a kapitola shrnující výsledky. Ty jsou pak v další části podrobeny diskuzi a práce je zakončena formulací závěrů. Příložená literatura je recentní a obsahuje 255 citací. V příloze jsou přehledné tabulky shrnující výsledky výzkumu, kopie informovaného souhlasu pro nemocné vstupující do studie a příložené dosud publikované práce. .

Ve studii byly odebrány vzorky periferní krve a moči pacientek s karcinomem prsu, léčených neoadjuvatně chemoterapií (skupina A) a paliativní chemoterapií (skupina M) pro metastatické onemocnění, vždy po týdně do ukončení léčby nebo do progresu. Generalizované nemocné měly proti skupině A snížené CD31 CD4+ lymfocyty , imunoregulační index a relativní počet dendritických buněk a naopak relativně zvýšené CD3+CD8+, CD8+CD28+, CD3+CD69+ a CD8+CD69+ subpopulace lymfocytů. Při vzájemném porovnání skupin se zdravými kontrolami měly nemocné s karcinomem prsu snížené lymfocyty. Nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve vztahu k pozitivitě HER2, ani změny v koncentraci neopterinu před léčbou nebo po ní. Práce potvrdila známé informace o imunostimulačním účinku chemoterapie v adjuvanci a malém imunostimulačním efektu cytostatické léčby v paliaci. Zajímavá byla i pozorování ohledně úpravy imunologických změn po ukončení léčby, které nejsou úplné ani v tříletém odstupu od terapie a tedy nález zvýšeného podílu T regulačních lymfocytů by mohl být rizikový faktor pro recidivu a progresi nemoci.

Vlastní výzkumný projekt má jasně stanovené cíle, dobře zpracovanou metodiku i výběr pacientů, i když sledované skupiny byly nehomogenní jak co do počtu, tak i složení nemocných i způsobu jejich sledování. Jasný byl proces odběru klinického materiálu a jeho zpracování i statistické metody.

Přehledně uvedené výsledky výzkumu jsou široce diskutovány s použitím nejnovějších literárních informací o problematice prognostických a prediktivních faktorů u karcinomu prsu. Výsledky jsou dále dokumentovány 9 ti tabulkami. Text je doplněn citacemi recentních publikací i přehledem publikační činnosti autorky. Práce je napsaná přehledně, logicky členěná, hezkou češtinou, téměř bez překlepů a gramatických chyb.

Autorka se pokusila rozkrýt vzájemný vztah mezi vývojem karcinomu prsu a jeho léčbou a stavem buněčné imunity nemocných. Defekt v počtu lymfocytů celkově i CD4+ lymfocytů ještě před zahájením léčby by mohl souviset s oslabením imunologického dohledu, jako příčinou vzniku zhoubné nemoci. Zajímavé jsou poněkud rozdílné změny v době neoadjuvance, která působí spíše imunostimulačně a v době paliativní léčby s prohloubením

buněčného imunodeficitu. Velmi zajímavá je i dlouhá reparace imunologických změn vzniklých v souvislosti s nádorem a jeho léčbou.

Hodnocení oponenta:

- a) Zvolené téma je vysoce aktuální a je zcela v souladu s moderními trendy onkologického výzkumu, jehož výstupy mají zlepšit individualizaci léčby zhoubných nádorů jednotlivých pacientů.
- b) Práce měla jasně vytyčené cíle, které beze zbytku splnila
- c) Metody zpracování využívané v rámci výzkumu odpovídaly moderním výzkumným technikám. Zárukou kvality výzkumu bylo i pracoviště kandidáta s dlouholetou výzkumnou tradicí, podpořenou vysoce kvalitní publikační aktivitou školitele i spolupracovníků
- d) Autorka prokázala nejen kvality jako výzkumník, ale využila i svoje klinické zkušenosti. To ji umožnilo teoretické závěry výzkumu okamžitě směřovat k praktickému využití.
- e) Výsledky klinického výzkumu doktorky Králíčkové by mohly přispět k mezioborovému dialogu v onkologii, zlepšit komplexní péči o nemocné s karcinomem prsu v souvislosti s poruchou buněčné imunity při diagnóze zhoubného nádoru.

Dotazy na dizertantku

- 1) Mělo by smysl vyšetřovat rutinně před zahájením onkologické léčby některé parametry buněčné imunity a jaké?
- 2) Je smysluplné a bezpečné indikovat v případě zjištěného deficitu imunity imunomodulační látky a jaké?

Závěr oponentského posudku:

Vzhledem k nesporné kvalitě předložené práce i soustavné publikační aktivitě dizertantky **jednoznačně doporučuji práci k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98.** Doktorka Králíčková splňuje všechny požadavky kladené na dizertanta a jeho výzkumnou aktivitu v oboru klinická onkologie.

V Praze dne 14.9.2014

Doc. MUDr. Petra Tesařová, Csc
Onkologická klinika 1.LF UK a VFN
Praha