

Posudek na disertační práci MUDr. Simony Paulíkové s názvem: Význam polymorfismů genů ATM a TGFβ1 v předpovědi pozdních komplikací u chemoradioterapií léčených pacientek s pokročilým karcinomem děložního čípku.

Oponent: prof . MUDr. Jindřich Fínek, PhD,

Pracoviště: Onkologická a radioterapeutická klinika FN , Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Posudek dělím na jednotlivé body dle doporučeného rozboru :

a) Aktuálnost zvoleného tématu:

Karcinom děložního čípku je 3. nejčastější gynekologické nádorové onemocnění v České republice. Více jak 50% diagnostikovaných tumorů je v pokročilém stádiu (od stádia IIB a výše) a chemoradioterapie je metodou volby v jejich léčbě. U 10-15% takto léčených pacientek se vyskytují pozdní nežádoucí reakce, které neumíme prozatím dopředu předvídat. Nalezení vhodných prediktorů vyšší radiosenzitivity je jedním z témat současného výzkumu, **proto je téma velmi aktuální.**

b) Cílem disertační práce bylo prokázat asociaci mezi zkoumanými polymorfismy genů ATM a TGFβ1 a výskytem pozdních komplikací po prodělané chemoradioterapii u pacientek s pokročilým karcinomem cervixu. Dalším cílem bylo nalézt vhodné molekulárně biologické metody k analýze těchto polymorfismů.

c) Práce se skládá z teoretické části a z vlastního výzkumu. Část teoretická je zaměřena na epidemiologii, diagnostiku, léčbu a prevenci cervikálního karcinomu. Podrobněji jsou rozebrány i časně a pozdní komplikace po léčbě a to jak po chirurgické, tak především komplikace po léčbě onkologické. V další části teoretického úvodu je pojednáno o radiobiologii a pojmech radiorezistence, radiosenzitivita. Je rozebrána hlavně problematika buněčného cyklu a reparačních procesů s kladením důrazu na genetické podklady těchto dějů. V poslední části obecného úvodu je pojednáno o genech ATM, TGFβ1 a jejich polymorfismech. Zvláště o jejich významu v rozvoji pozdních komplikací po radioterapii s uvedením příslušných literárních zdrojů. ...

Výzkumná část obsahuje výsledky analýzy u 55 pacientek s pokročilým karcinomem děložního čípku léčených v rozmezí let 2001-2010 chemoradioterapií. Soubor pacientek byl rozdělen do třech skupin dle výskytu pozdních komplikací po prodělané léčbě- 1/ bez komplikací (n=13), 2/ s komplikacemi I-II stupně (n=20) a 3/ s komplikacemi III-IV stupně (n=22). Tíže komplikací byla určena dle RTOG/EORTC mezinárodní klasifikace. Dále byla u pacientek retrospektivně shromážděna data o jejich stavu před léčbou a použitých léčebných modalitách. Všechny pacientky podstoupily chemoradioterapii v kombinaci zevní

radioterapie, brachyterapie s chemoterapií. Zevní radioterapie byla aplikována na pánev BOX technikou (ozáření pánve ze 4 polí) s parametriálním boostem. V některých případech byly zahrnuty do ozařovaného pole i společné ilické uzliny a paraaortální uzliny. V průběhu zevní radioterapie nebo po jejím skončení pacientky podstoupily intrauterinní brachyterapii pomocí Fletcherova tříkanálového aplikátoru. U většiny pacientek (n=45) probíhala konkomitantní chemoterapie, týdně s cisplatinou v dávce 40 mg/m², současně se zevní radioterapií. U pacientek (n=10) s nevyhovujícími renálními parametry byla cisplatina zaměněna za paklitaxel v dávce 50 mg/m². Vzhledem k individuálnímu celkovému stavu každé a vzhledem ke změnám protokolu léčby, ne všechny pacientky dostaly stejnou dávku při radioterapii. Léčebné parametry byly zahrnuty do statistického hodnocení.

Ve výsledném zhodnocení vztahu mezi základními charakteristikami a výskytem pozdních komplikací po prodělané chemoradioterapii, se po multivarietní analýze s užitím logistického regresního modelu jeví jako jediný statisticky významný prediktivní faktor, zevní ozáření parametrem v dávce 14 Gy ($p=0,006$ - v předpovědi komplikací III-IV stupně); ($p=0,004$ - v předpovědi komplikací I-IVstupně).

Analýza vztahu jednotlivých polymorfismů k rozvoji pozdní toxicity po radioterapii nepotvrdila statisticky významnou asociaci. Po vytvoření haplotypů (složených genotypů z jednotlivých polymorfismů genu TGF β 1), dle předchozích studií (především studie De Ruyck et al. 2006) se ukázalo, že TRIPLE homozygotní genotyp (složený z polymorfismů - 509C>T, 1552delAGG a L10P), je statisticky signifikantně asociován s vyšším výskytem pozdních komplikací III-IV stupně ($p=0,021$), tak I-IV stupně ($p=0,12$) i po užití multivarietního modelu logistické regrese.

V závěru je konstatováno že, vzhledem k výsledkům této práce a vzhledem k údajům z předchozích studií, bude v budoucnosti jistě vhodnější testovat ve vztahu k rozvoji pozdních komplikací spíše složené haplotypy či genotypy kandidátských genů, než jednotlivé polymorfismy.

d) Zhodnocení a přínos disertační práce

Personalizace onkologických léčebných metod a využití molekulárně biologických prediktivních a prognostických faktorů je podstatným trendem současné onkologie. Reakce nádorů i zdravých tkání na ozáření je komplexní povahy a výzkum vhodných biomarkerů má zatím daleko ke klinickému využití.

Autorka si zvolila ke své disertaci aktuální téma.

Teoretická část práce přehledně prezentuje východiska k vlastnímu projektu. Projekt obsahuje 2 aspekty – propracování laboratorních metod ve spolupráci s biochemickou laboratoří a klinickou část. Přes omezený soubor pacientů se podařilo získat statisticky významné výstupy potvrzující, že jednotlivé polymorfismy TGF β 1 nejsou použitelné k predikci pozdní radiační toxicity, ale slibné se mohou stát jejich kombinace. Výsledky autorka publikovala jako první autor nebo spoluautor v časopisech s IF i jiných recenzovaných časopisech a přednesla je na domácích i zahraničních konferencích. Celý projekt byl podpořen grantem IGA, jehož byla spoluřešitelem.

e) K autorce mám následující otázky:

jak hodlá pokračovat v dalším výzkumu zaměřeném na predikci radiačního poškození zdravých tkání;

Zda se domnívá, že výzkumy mRNA a proteomické studie mohou přinést posun v dané problematice, zda existují jiné geny, které by byly spojeny s vyšší radiosenzitivitou zdravých tkání

f) Práci MUDr. Simony Paulíkové doporučuji k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.), protože studentka prokázala tvůrčí schopnosti a práce splnila/ požadavky na disertační práci v oboru Klinické onkologie a radioterapie.

V Plzni 4.11.2014

Prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D. 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