

## Oponentský posudek na doktorskou dizertační práci

**MUDr. Zuzana Bielčíková**

### **Cirkulující nádorové buňky u pacientek s karcinomem prsu.**

Předložená dizertační práce MUDr. Zuzany Bielčíkové má celkem 147 stran a součástí práce jsou i přiřazené publikace autorky vztahující se k předložené práci. Práce obsahuje 250 literárních odkazů, z nichž je 109 z posledních 5-ti let, 11 obrázků, 24 tabulek. Práce je rozdělena na 60 stran literárního úvodu a přehledu dané problematiky, 15 stran metodologie práce, 32 stran vlastní experimentální práce, včetně klinických výsledků, diskuze a závěrů práce. Autorka uvádí seznam 4 publikovaných prací související s tématem dizertační práce s IF ve kterých je uvedena 3x jako autorka a 1x jako spoluautorka. Dále uvádí seznam 2 prací v časopisech s IF, kde je uvedena jako spoluautorka a seznam 8 prací bez IF.

Dizertační práce byla vypracována na Onkologické klinice 1.LF UK a FN Karlovo Náměstí v Praze.

Autorka si zvolila aktuální téma, posoudit možnost využití cirkulujících nádorových buněk v diagnostice a léčbě zhoubných nádorů prsu.

#### **Autorka si stanovila následující cíle:**

1. Porovnání CTC - testovacích metod a jejich výstupů využitelných pro klinickou praxi (porovnání 2 metod).
2. CTC analýzu v různých terapeutických skupinách pacientek s karcinomem prsu (neoadjuvantní, adjuvantní, palliativní).
3. Definovat prognostickou, prediktivní a diagnostickou využitelnost CTC testování v klinické praxi.
4. Připravit implementaci CTC – testu jako komplementárního diagnostického prostředku (biomarkeru) do procesu personalizace onkologické terapie.

#### **Výsledky práce autorka shrnuje do následujících výstupů.**

1. CTC - testování pomocí metody založené na velikosti buněk (MetaCell<sup>®</sup>) umožňuje separovat živé CTC. Se živou buňkou je možné dále pracovat a použít ji pro následní cytomorfológické a molekulární analýzy.

Součástí molekulární analýzy CTC je testování genové exprese pomocí kvantitativní PCR.

Analýza genové exprese zahrnovala testování exprese tumor – asociovaných genů a taky genů asociovaných s procesem vznikající chemorezistence.

Autorka získané výsledky diskutuje v kontextu informativnosti pro klinického pracovníka a taky poukazuje na fakt, že metodou založenou na velikosti buněk je možné detekovat CTC u většího počtu pacientů než dříve používanou imunomagnetickou separací.

2. Molekulární analýza odhalila diskordanci na úrovni vlastností primárního tumoru a CTC a to zejména pro prediktory HER2 a ER, které jsou pro léčbu karcinomu prsu stěžejní.
3. Přítomnost a vlastnosti CTC nekorelují s konvenčními klinicko – patologickými parametry primárního tumoru a CTC výskyt tak můžeme považovat za nezávislý prognostický faktor (pozn. Bylo zjištěno ve vícero již publikovaných studiích)
4. Počet CTC je nezávislý na intenzitě lokální odpovědi u pacientek podstupujících neoadjuvantní chemoterapii, na druhé straně však vlastnosti CTC predikují odpověď tumoru na léčbu. Dalo by se jednoduše shrnout, že CTC vlastnosti jsou důležitější než informace o jejich počtu.

Závěrem lze shrnout, že autorka zpracovala velmi aktuální téma, na které byly publikovány pouze ojedinělé práce českých autorů, většina z pracoviště spoluškoly (Mgr. Katariny Kološtové a doc. Vladimíra Bobka, PhD.). Zvolené téma je nejen vysoce aktuální, ale má i široký klinický význam. Dizertant si stanovil správně hypotézu a reálné cíle práce. K jejich hodnocení si zvolil vhodné metody statistické analýzy. Postup byl vědecky správný. U všech kapitol vlastní práce autorka dokumentovala metodiku práce včetně obrazové dokumentace. Zpracování výsledků i jejich prezentace je přehledná a vědecky správná.

Formální zpracování práce lze hodnotit nadstandardní úrovni dizertační práce a nemám k němu žádné zásadní výhrady. Práce byla předložena v anglickém jazyce, což z mého pohledu není u studentů zaměstnaných ve zdravotnickém zařízení v české republice časté a domnívám se, že není ani přínosné.

Závěry disertační práce jsou jednoznačně hodné diskuze nejen v klinických, ale také vědeckých kruzích. Z pohledu klinika jsou prezentována data jednoznačným přínosem pro každodenní praxi, neboť poukazují na možnosti využívání CTC v situacích, kdy kliník stojí před otázkou, jak pokračovat v léčbě konkrétního pacienta dál.

CTC přináší informaci, která je sice jenom doplňková, ale má šanci nabídnout klinikovi informaci o vhodnosti / nevhodnosti systémové terapie. Z kontextu prezentovaných dat je zřejmé, že prezentovaná práce je přínosem především z pohledu dlouhodobého monitorování

výskytu CTC paralelně s jinými měřitelnými nádorovými charakteristikami v průběhu neoadjuvantní chemoterapie .

**Připomínky oponenta:**

K práci nemám zásadní připomínky. Drobné tiskařské nepřesnosti nemohou snížit kvalitu, ani hodnocení předložené práce.

**Dotazy oponenta:**

1. Liší se počet CTC u pacientů odpovídajících a neodpovídajících na terapii?
2. Může časná změna terapie v případě pacienta neopovídajícího na léčbu měnit konečný výsledek podstupované léčby ?
6. Jak získaná experimentální data využít pro pacienty v reálné klinické praxi v ČR ?

**Shrnutí:**

Autorka zvolila aktuální téma dizertace.

Metodika předložené práce, prezentace výsledků odpovídá správné vědecké práci.

Práce má potenciál dalšího vědeckého rozvoje a má naději na klinické využití získaných výsledků.

Dizertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci.

**Proto doporučuji Oborové radě Experimentální chirurgie Lékařských fakult Univerzity Karlovy v Praze podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. přijmout dizertaci k obhajobě titulu „Ph.D.“.**

V Praze 7.9.2017

Prof.MUDr.Robert Gürlich, CSc.

aha