

Oponentský posudek disertační práce

Cirkulující nádorové buňky u pacientek s karcinomem
prsu.

MUDr. Zuzana Bielčíková

1. LF UK Praha

Oponent:

Prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D. MHA
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

Úvod

Cirkulující nádorové buňky (CTCs) představují systémový projev lokalizované solidní malignity. Podle nových laboratorních metod je možné jejich bezpečné odlišení od krevních elementů, a to na základě odlišných fyzikálních a biologických vlastností CTCs. Adjuvantní chemoterapie je založena na podání cytotoxické léčby nemocným s vysokým rizikem relapsu. Kvantitativní přítomnost CTCs pak identifikuje tyto vysoce rizikové nemocné, které budou s největší pravděpodobností profitovat z adjuvantní terapie. Stejně tak v neoadjuvantním podání snížení počtu CTCs by mělo demonstrovat terapeutický úspěch, který by se pak měl klinicky projevit v regresi primárního nádorového ložiska a snížení rizika relapsu. Všechny tyto teoretické předpoklady by však měly být ověřeny klinickými studiemi. Cílem práce autorky je jednak stanovení úrovně detekce CTCs pozitivitu u nemocných s karcinomem prsu v různých fázích vývoje onemocnění a zabývá se významem typizace CTCs v průběhu léčby, kdy je možné časně odhalit chemorezistenci nádorové populace.

V úvodu své disertační práce se autorka zabývá obecnou problematikou karcinomu prsu a klade základní otázky vztahu mezi CTCs a diseminovanými nádorovými buňkami. Popisuje mechanismus metastazování karcinomu prsu základní histopatologické nádorové typy a vliv CTCs na prognózu karcinomu prsu.

První otázkou je, zda přítomnost či počet CTCs je schopen rozdělit pacienty u časného karcinomu prsu na odpovídající či neodpovídající k léčbě. Cituje metaanalýzu studií, kdy CTCs, respektive jejich počet, nekoreluje s protinádorovou odpovědí a nemocní se snižujícím počtem CTCs mají obecně lepší prognózu, než nemocné s jejich stabilním počtem.

Druhou otázkou je, zda nemocní se změnou léčby nedojde-li na primární terapii k odpovědi monitorovanou pomocí CTCs mají lepší prognózu, ukazuje se, že nikoliv.

Další otázkou je, zda se CTCs sami nějak odlišují u odpovídajících a neodpovídajících nemocných. Na zodpovězení této otázky nejsou informace.

Čtvrtou otázkou je, jak nejlépe získat informace o charakteru CTCs. Tato otázka zůstává zatím nezodpovězena. Dále se autorka zabývá otázkou, zda léčba řízená podle počtu CTCs má vyšší šanci na úspěch. Ukazuje se, že zatím nikoliv. Stejně zajímavou otázkou je, zda

dynamické chování CTCs má vliv na efektivitu léčby. Možná ano, ale ani toto nedává odpověď na otázku, jak optimálně léčit nemocné s metastatickým onemocněním.

Autorka se dále zabývá problematikou tekuté biopsie, a tedy detekce minimální reziduální choroby.

V další části své práce se autorka zabývá DNA testováním CTCs a detekčními metodami CTCs.

Ve své vlastní práci pak sleduje skupinu 197 nemocných s karcinomem prsu vhodných pro adjuvantní chemoterapii či neadjuvantní chemoterapii a nemocnými s metastatickým onemocněním a měřitelnou lézí. Ve druhé skupině se zabývá 20 ti nemocnými s karcinomem prsu léčenými neoadjuvatní chemoterapií.

Ve třetí skupině pak 154 nemocnými, léčenými v pražských nemocnicích, v této skupině je hlavním cílem srovnat klinicko - patologické parametry primárního nádoru a CTCs.

Poslední skupinu tvoří nemocní s různými diagnózami, léčení na vlastním pracovišti autorky i, kde autorka zkoumá možnost využití CTCs v klinické praxi. Následně porovnává dvě metodiky detekce CTCs a AdnaTest a MetaCell.

V závěru své práce autorka prokazuje v kombinované metodě detekce MetaCell vyšší senzitivitu. Zjišťuje že přítomnost a vlastnosti CTCs. Nekorelují s klinicko - patologickými vlastnostmi primárního tumoru . Zjišťuje velký nesoulad mezi pozitivitou steroidních receptoru k CTCs a primárním nádoru , což platí i pro HER pozitivitu.

Počet CTCs je nezávislý na lokální odpovědi u nemocných léčených neoadjuvatní chemoterapií, leč charakteristiky CTC s predikují nádorovou odpověď.

MUDr. Bielčíková se ve své disertační práci zabývá velice aktuální problematikou CTCs rozebírá teoretické informace o vztahu CTCs a primárního nádoru a dopadu těchto vztahů na prognózu nemocných s karcinomem prsu. "

Závěry disertační práce autorky jsou velmi důležité pro klinickou praxi, neboť varují před nekritickým využíváním CTCs k terapeutickým rozhodnutím, která snad mají teoretický podklad, který ovšem nebyl zatím klinicky potvrzen. Tento fakt považuji v práci autorky za zásadní a znamená přínos k běžné klinické praxi v péči o onkologicky nemocné.

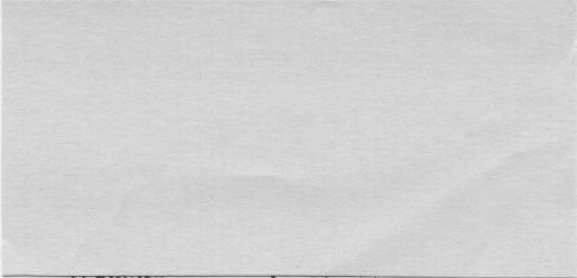
Disertační práce MUDr. Bielčíkové je psána v anglickém jazyce na 111 stranách, bez příloh. Je bohatě doplněna četnými autorčinými pracemi, zabývající se problematikou CTCs a aktuálními literárními odkazy, ze kterých cituje. V práci je minimum překlepů a téměř všechny zkratky jsou uvedeny v seznamu. Práce je doplněna barevnými grafy a přílohami, názorně osvětlujícími danou problematiku.

Disertační práce splňuje předepsané podmínky a prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci, a po jejím obhájení doporučuji MUDr. Bielčíkové udělit titul „Ph.D.“

Na autorku mám dotaz :

Věří autorka tomu, že vyšetření CTCs se v horizontu stane rutinní diagnostickou metodou v průběhu léčby , na jejíž výsledky bude terapeutická odpověď ? Pokud ano, u kterých diagnóz nejpravděpodobněji ?

14.8.2017



Fakultní nemocnice Plzeň
ORAK
přednosta: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA
304 60 Plzeň, alej Svobody 80, tel.: 377 105 511