

Věc: posudek kandidátské disertační práce nazvané

„Prognostické faktory ve vztahu k riziku karcinomu prsu a indikace cílené terapie jako prevence relapsu a komplikací léčby“

Autor: MUDr. Jana Prausová, studentka doktorského studia UK 2. LF Praha.

Tématika předkládané disertační práce je velice aktuální, toto téma patří mezi nejdiskutovanější v onkologii solidních nádorů. Důležitost této práce podtrhuje fakt, že v roce 2004 onemocnělo v ČR zhoubným nádorem 68 641 osob, z tohoto počtu bylo téměř 17% pacientek s karcinomem prsu.

Autorka v práci přehledně shrnuje dosavadní literární poznatky o karcinomu prsu z hlediska algoritmu správné diagnostiky, zhodnocuje v současnosti používané prognostické a prediktivní faktory rizika onemocnění a nastavení adekvátní terapie. Podtrhuje význam interdisciplinárního přístupu. Zaměřuje se na význam skriningu, který včasným záchytem onemocnění (nemocné v I. a II. klinickém stadiu) dává reálný předpoklad uzdravení nebo výrazného prodloužení přežití nemocných.

Na vlastním souboru 77 pacientek, které pro karcinom prsu v letech 1999 až 2004 podstoupily radikální modifikovanou mastektomii a exenteraci axily, autorka analyzuje prognostické faktory karcinomu prsu jako je velikost tumoru, stav regionálních lymfatických uzlin, grade, stanovení estrogenních a progesteronových receptorů. Je stanovena exprese onkogenu c-erb-B2 a DNA plojita a je prováděna korelace těchto prognostických faktorů mezi sebou s cílem využití těchto poznatků pro správnou, cílenou léčbu. Vlastní výsledky byly srovnány s literárními údaji. Ve shodě s publikovanými daty analýza předkládaného souboru prokázala, že nádory s pozitivitou steroidních receptorů byly většinou diploidní, častěji dominovala aneuploidita u špatně diferencovaných nádorů. Statistické významnosti dosáhl vztah mezi velikostí tumoru a gradingem, malé T1 nádory byly nejčastěji grade 1 a grade 2.

V disertační práci je soustředěna pozornost i na novou, velice perspektivní léčebnou modalitu, tj. kombinace cytostatické terapie a imunoterapie. Je zhodnocena protinádorová účinnost, ale především toxicita a tolerance směrovaným léčivem u čtyř těžce předléčených

pacientek s chemorezistentním karcinomem prsu, které byly léčeny ve FN Motole. V práci se vycházelo z teoretických předpokladů a experimentálních výsledků směřovanými léčivy, jejímž hlavním cílem je působení na nádorovou tkáň a šetření zdravých tkání organismu. Z experimentálních a časných klinických zkušeností byly rovněž prokázány další výhody: možnost podání vyšších maximálně tolerovaných dávek, schopnost obejít mnohočetnou lékovou rezistenci, dosažení vyšší koncentrace léku v cílové tkáni, imunoprotekční a imunostimulační efekt. V předkládané práci se jednalo o doxorubicin vázaný na N-(2-hydroxypropyl) methacryalimide (HPMA) směřovaný lidským imunoglobulinem. Léčba směřovaným doxorubicinem vedla k navození aktivní imunitní odpovědi vůči nádoru. U léčených nemocných byl prokázán zvýšený počet CD16+, CD56+, CD4+ v periferní krvi a aktivace NK a LAK buněk. Ačkoliv byly pacientky intenzivně předléčené a u všech byla již v předchozí terapii vyčerpána kumulativní dávka doxorubicinu 450 mg/m², nebyla zaznamenána u žádné z léčených kardiotoxicita.

V práci věnuje autorka i pozornost časté a závažné komplikaci související s léčbou karcinomu prsu. Je to až u 40% léčených žen sekundární lymfedém vznikající na homolaterální horní končetině jako důsledek exenterace axily nebo zevní radioterapie. Je zdůrazněn význam prevence a navržen způsob léčby lymfedému, s cílem zamezit vzniku komplikací či omezení jejího vývoje.

V závěrečné části disertační práce autorka na základě dosavadních výsledků mezinárodních klinických studií a analýzy vlastních zkušeností s léčbou karcinomu prsu s využitím poznatků o prognostických faktorech vytváří na pracovišti, kde působí jako primářka, vlastní léčebný standard.

Formální úprava odpovídá zvyklostem disertační práce. Práce má dobrou stylistickou i jazykovou úpravu a je rozsahem přiměřená. Jsou zde jen drobné nepřesnosti v používání některých termínů, např.:

na str. 11: karcinomem prsu onemocní 30% žen... (v textu uvedeno: „*onemocnění*“)

na str. 19: karcinoembryonální antigen (v textu uvedeno „*karcinomembryonální*“)

na str. 55: zkratka CEA vysvětlena jako: „*karcinomembryonální karcinom*“

na str. 89 je uvedeno: „*Při pozitivitě hormonálních receptorů standardní hormonální léčba, podmínkou jsou normální hodnoty ejekční frakce levé komory*“ (to samé se opakuje na str. 91). Předpokládám, že se tato informace vztahuje k podávání herceptinu.

V předkládané práci se rovněž objevují drobné neshody v číslech, např.:

V autoreferátu disertační práce je uvedeno na str. 12 v tab. 1 „25 pacientek“ s nádorem G2, na str. 14 v tab. 3 je však uveden počet pacientek 24.

V autoreferátu je uvedena na str. 20 kumulativní dávka doxorubicinu 450mg/m², na str. 25 je však uvedena kumulativní dávka 500-550mg/m² (opakuje se i v knize na str. 88).

Vzhledem k stále vzrůstající incidenci karcinomu prsu v ČR jde o soubornou práci s velice aktuální tematikou. Přes veškeré pokroky v onkologii jsou u karcinomu prsu IV. klinického stadia léčebné výsledky stále neuspokojivé. Proto oceňuji v práci snahu o retrospektivní analýzu a korelaci závislosti mezi jednotlivými charakteristikami nádoru s cílem určit detailnější diagnózu a typizaci onemocnění. Ta může, jak autorka konstatuje, stanovit míru rizika onemocnění pro každou pacientku a určit pro konkrétní nemocnou konkrétní léčebnou strategii (targeting a tailoring terapie). Za jistý nedostatek předkládané práce lze považovat jen to, že v práci není zhodnocena prognóza nemocných na základě stupně pokročilosti onemocnění a sledovaných prognostických parametrů. To lze však vysvětlit skutečností, že nešlo o prospektivní studii. Patientky byly zřejmě léčeny různými cytostatickými režimy, různou hormonoterapií. V letech 1999 až 2004 nebyla v léčbě karcinomu prsu používána celá řada dnes již standardně používaných chemoterapeutik nové generace s vyšší protinádorovou účinností a často i lepší tolerancí. Zcela zásadní změnu v protinádorové léčbě karcinomu prsu pak přinesly teprve krátkou dobu používané biologické látky - trastuzumab a bevacizumab. Tato nová léčebná schémata, včetně kombinace chemoterapie a bioterapie, jsou již na základě podrobně stanovené diagnózy součástí vlastních léčebných standardů používaných ve FN Motol.

Přiložený seznam literatury je reprezentativní. Literatura je moderní.

Z přehledu publikací je zřejmý podíl MUDr. Jany Prausové na vývoji moderní kombinované léčby u karcinomu prsu aplikací chemoterapie a radioterapie, včetně neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie u lokálně pokročilého onemocnění a zavádění cílené biologické léčby do terapeutického algoritmu.

Disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. Na základě výše uvedených skutečností doporučuji disertační práci k obhajobě a MUDr. Janu Prausovou k udělení titulu „Ph.D.“

Oponentský posudek vypracovala:

MUDr. Ilona Kocáková,  Ph.D.

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

V Brně dne 5.1.2008