

# Oponentský posudek disertační práce

Název

MUDR.Olga Příbylová

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

Oponent:

Doc.MUDr.Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN v Plzni

Autorka se ve své práci zabývá prognostickými a prediktivními faktory léčby karcinomu prsu a možnostmi ovlivnění nádorového bujení hormonální manipulací.

Karcinom prsu patří k nejčastějším nádorovým onemocněním u žen a jeho incidence se meziročně zvyšuje o 1-2 %. Jedná se o společensky velmi závažné onemocnění, které v České republice postihne každou 11 ženu, v zemích s nejvyšší incidencí každou osmou.

V úvodu své práce se autorka věnuje současným stavem poznání diagnostiky a terapie karcinomu v prsu. Podává přehled o histologickém typu nádoru, staví na multidisciplinárním přístupu k léčbě, zvláště pečlivě se věnuje regulačním mechanismům růstu karcinomu prsu a možnostem jejich ovlivnění biologickou léčbou.

V experimentální části práce si autorka dává tyto cíle :

1. Zjistit, zda i u postmenopauzálních nemocných dochází vlivem chemoterapie k ovlivnění sérových koncentrací estradiolu a FSH, tedy zda i u této skupiny žen má chemoterapie současně i pozitivní vliv hormonální, jako je tomu u premenopauzálních pacientek.
2. Zjistit, zda hladina IGF-1 a IGFBP-3 koreluje s hladinami steroidních hormonů v séru a zda je ovlivněna působením chemoterapie.
3. Prokázat, zda sérové hladiny HER-2 jsou v korelaci s tkáňovou expresí. Zvýšené hladiny extracelulární domény HER-2 jsou zjišťovány u 37 % nemocných a jsou asociovány s kratším celkovým přežitím pacientek. ECD v séru může být považována za nádorový marker, vzhledem ke změnám výše hladin v závislosti na množství nádorových buněk.

Zkoumaný soubor nemocných je tvořen 97 postmenopauzálními pacientkami s karcinomem prsu, kterým po operačním výkonu byla indikována adjuvantní léčba. Soubor je dostatečný pro zpracování a řešení položených otázek

Výsledky:

Autorce se  **podařilo splnit všechny původní cíle práce**. Prokázala , že :

1. U postmenopauzálních žen dochází vlivem chemoterapie ke změnám v hladinách hormonů v cirkulaci. V porovnání s hodnotami před zahájením adjuvantní léčby byly prokázány signifikantně nižší hodnoty LH, FSH a progesteronu v průběhu terapie a statisticky významné snížení hladiny estradiolu po skončení léčby chemoterapií. Toto snížení bylo tím větší, čím kratší byl odstup od menopauzy. U nemocných s vysokým BMI jsme byl prokázán významně nižší pokles hladiny progesteronu.
2. Nebyla prokázána výrazná změna hladin IGF-1 ani IGFBP-3 vlivem chemoterapie a hormonální léčby ani změnu ve vzájemném poměru IGF-1 a IGFBP-3. Možné ovlivnění růstu nádorů prostřednictvím změn hladin IGF-1 a IGFBP-3 tedy nebyly potvrzeny.
3. Autorka potvrdila , že hladiny ECD v séru jsou v korelaci s tkáňovou expresí HER-2. V případě metastazujícího onemocnění je testování ECD využitelné pro zjištění aktuálního stavu HER-2 exprese a v případě, že není dostupná tkáň k vyšetření, může sérová pozitivita napomoci k volbě adekvátní metody léčby.

V diskuzi autorka rozebírá zjištěná data a velmi pečlivě koreluje své výsledky s pracemi publikovanými ve světovém písemnictví. Ke shodě i neshodě zaujímá nejenom kritický, ale i autokritický postoj. Jako jediný nedostatek lze autorce vytknout částečnou nepřehlednost této velmi zajímavé části práce.

Jedná se o velmi kvalitní práci, psanou jasnou a srozumitelnou češtinou s minimem chyb. Práce obohacuje svojí analytickou částí naše informace o možnosti monitorace efektu léčby pomocí sérových hladin ECD, což je významné tím, že sledování bylo provedeno na populaci českých žen.

**Práci hodnotím jako mimořádně kvalitní, analytickou část správně metodicky provedenou a s jasným přínosem pro klinickou praxi . Výsledky jsou správně statisticky zhodnoceny a jsou bohatě graficky dokumentovány .**

Diskuze dokumentuje hluboké znalosti autorky dané problematiky, orientaci v literatuře a schopnost správně kriticky hodnotit výsledky klinických studií. Autorka touto prací potvrdila, že je schopna samostatné vědecké práce .

Jednoznačně doporučuji, aby byl MUDr. Olze Příbylové po úspěšné obhajobě udělen titul vědecký titul Ph.D.

Autorce si dovolím položit následující otázky:

1. Kudy by se měl ubírat další vývoj klinického výzkumu využití ECD jako indikátoru vhodné léčby ?
2. Mělo by být vyšetření ECD standardem předoperačního panelu biochemických vyšetření ?
3. Lze využít měření ECD během adjuvantní léčby karcinomu prsu ke klinickým závěrům ?

pátek, 1. srpna 2008

Doc.MUDr.Jindřich Fínek, Ph.D.  
Onkologické a radioterapeutické oddělení FN a LF UK v Plzni  
E. Beneše 13  
305 99 Plzeň  
[finek@fnplzen.cz](mailto:finek@fnplzen.cz)