

Vážená paní

Bohumila Černá

LF UK v Plzni

Oddělení vědy a vzdělání

Husova 3

306 05 Plzeň

Oponentský posudek disertační práce

Vážená paní Černá,

Vaším přípisem č.j. Černá / 466 ze dne 27.3.2012 jsem byl požádán o vypracování oponentského posudku na disertační práci MUDr. Moniky Černé, lékařky Chirurgické kliniky FN a LF v Plzni, s názvem „Stanovení perioperačních prognostických faktorů karcinomu mléčné žlázy“.

Aktuálnost zvoleného tématu:

Karcinom prsu představuje v současnosti jeden z nejzávažnějších epidemiologických problémů České republiky. V naší zemi je každoročně diagnostikováno více než 5 500 nových případů onemocnění. Na následky tohoto onemocnění zemře každý rok přibližně 2 000 českých žen a mezi příčinami úmrtí ve věkové kategorii 20 - 54 let tak zaujímá rakovina mléčné žlázy první místo. Možnosti prevence vzniku onemocnění na individuální úrovni jsou omezené. Vzhledem k tomu, že u tohoto onemocnění nebyl dosud poznán rizikový faktor vysvětlující jeho příčinu s uspokojivou spolehlivostí, jedinou možností boje je včasná diagnostika a úspěšná léčba.

Autorka ve své disertační práci zpracovala problematiku růstových faktorů a nádorových markerů u karcinomu prsní žlázy ve vztahu k disease free intervalu a celkovému přežití. Zvolené metody zpracování jsou na úrovni současných poznatků a téma je aktuální.

Sledovaný cíl a jeho splnění:

Stanovit takové růstové faktory, které by byly využitelné v předléčebné diagnostické fázi k určení rizika pacientky stran progresu onemocnění a dlouhodobého přežití. Cíl splněn.

Metody zpracování, výsledky:

Vlastní práce je zpracována výpočetní technikou a předložena ve vázané formě na 156 stranách společně s přílohami. V úvodu se autorka zabývá obecně nádorovým onemocněním mléčné žlázy, klade z pochopitelných důvodů důraz na karcinom. Dále věnuje pozornost etiologii, patogenezi, symptomatologii, diagnostice, TNM klasifikaci, léčbě, včetně sentinelové uzliny a onkoterapii. Rozebírá prognostické faktory a lokální a regionální recidivy. Zvláštní kapitoly jsou věnovány nádorovým markerům a růstovým faktorům, tato problematika je velmi pečlivě a srozumitelně zpracována a interpretována. Dále jsou jasně formulované cíle práce. Materiál a metodika jsou rozebrány na 9 stranách. Ve sledovaném souboru je zařazeno 98 nemocných.

Výsledky jsou shrnuty a komentovány na 32 stranách, v 19 tabulkách a 31 obrázcích. Dalších 14 stran je věnováno diskuzi. Význam práce a závěry jsou shrnuty na 4 stranách. V bloku literatura autorka uvádí 186 citací, z toho většina zahraničních a recentních.

Autorka se ve své dizertační práci věnuje problematice růstových faktorů (RF) a nádorových markerů (NM) u karcinomu prsu. Výzkumný projekt probíhal od ledna 2008 do prosince 2011. Jednalo se o prospektivní nerandomizovanou studii, která zahrnovala pacientky s primárně chirurgicky léčeným karcinomem mléčné žlázy a v kontrolní skupině pacientky operované pro benigní lézi. Pacientky zkoumaného souboru byly rozděleny do 3 podskupin: G1 s klinickým stadiem I, G2 s klinickým stadiem II a G3 s klinickým stadiem II b a III. U pacientek byly odebrány vzorky těsně před operací a 9. pooperační den. Ze vzorků byly stanoveny hladiny růstových faktorů IGF-1, IGFBP-3, Leptin, HGF, EGF, TGF, VEGF a dále hladiny nádorových markerů CA 15-3, CEA, TK, TPA a MonoTotal. Výsledky byly zpracovány ve vztahu k přežití bez nádorové recidivy (DFI) a celkovému přežití (OS). Celkem bylo zařazeno do studie 98 pacientek. V podskupině G1 bylo 54 pacientek, ve skupině G2 25 pacientek a ve skupině G3 19 pacientek. Kontrolní skupina čítala 25 nemocných. Celkově u 13 nemocných došlo k progresi nádorového onemocnění, 10 pacientek zemřelo.

Autorka, na základě vytyčených konkrétních cílů, dospěla k jasným závěrům, ze kterých vyplývá významnost sledovaných markerů (MonoTotal, Thymidinkináza, TPA, Leptin, Hepatocytární růstový faktor) v jednotlivých skupinách podle stadií, jak ve vztahu k DFI, tak i celkovému přežití.

Připomínky:

K formální ani obsahové stránce nemám zásadní připomínky. Pouze u obrázků jsou hůře čitelné legendy. To ale nesnižuje celkovou úroveň práce.

Dotazy:

Otázka č. 1

Výsledky MonoTotalu, Thymidinkinázy a Tkářového polypeptidového antigenu mají ve vztahu k DFI a OS větší prognostický přínos nežli CEA a CA 15-3. Plánujete nahradit CEA a CA 15-3 právě těmito nádorovými markery a zavést je do klinické praxe?

Otázka č. 2

Proč mají pacientky s BMI nad 30 vyšší riziko progresse onemocnění v porovnání s běžnou populací?

Hodnocení:

Cíl práce byl splněn. Téma je aktuální a potřebné. Text je kvalitní a napsán téměř bezchybnou češtinou. Autorka prokázala teoretické znalosti podpořené rozsáhlými klinickými zkušenostmi. Ukázala na přínos nových nádorových markerů ve vztahu k prognóze onemocnění a k vytypování rizikových skupin pacientek s nádorovým onemocněním prsu, které potřebují individuální léčebný a dispenzární přístup. Práce přináší vědecké poznatky, které se dají využít v širší klinické praxi.

Doporučení:

V předložené práci MUDr. Monika Černá prokázala tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na disertaci standardně v daném oboru. Disertační práci „Stanovení perioperačních prognostických faktorů karcinomu mléčné žlázy“ doporučuji k obhajobě.

V Pardubicích dne 10. 4. 2012

doc. MUDr. Jiří Šiller, Ph.D.
Chirurgická klinika
Pardubická krajská nemocnice, a.s.