

Hodnocení disertační práce

„Postižení regionálních lymfatických uzlin u operabilního karcinomu prsu a mapování imunitní odpovědi organismu“

Autor: MUDr. Jiří Chod, Gyn. – por. klinika, 2. LF UK Praha a FN Motol

Vyhledávání nových prognostických tumorových markerů u karcinomu prsu, který je nejčastějším nádorem u žen, je v současné době velmi aktuálním tématem. Významné je zacílení práce na časná stadia karcinomu prsu, která díky zavedenému mamografickému screeningu tvoří majoritní a stále narůstající skupinu nádorů. Tyto nádory jsou dobře léčitelné pomocí chirurgických metod. S narůstajícím počtem odoperovaných pacientek se pozornost odborné i laické veřejnosti obrací nejen na celkovou prognózu onemocnění, ale též stále více na kvalitu života. Cílem operátora je proto minimalizace pooperačních komplikací (dysestezie, lymfedém, fantomová bolest, komplexní regionální bolestivý syndrom).

Obsahem prvních 2 kapitol je kromě historických poznámek zejména stanovení závažného cíle práce a hypotézy z které autor vychází. Téma, které kandidát pro svou studii zvolil, je vysoce aktuální: práce se zabývá hodnocením korelace plasmatických hladin některých transformačních růstových faktorů a buněčné imunity s rozsahem a prognózou onemocnění.

V dalším textu se nabízí přehled významné části problematiky karcinomu prsu, jeho incidence a chirurgické léčby- s určením postižení sentinelové uzliny- včetně jejich komplikací z nichž je rozebrána zejména otázka vzniku, diagnózy, prevence a léčby lymfedému. Dále je detailně uvedena struktura, biochemie metabolismus a působení zkoumaného růstového faktoru TGF- β na diferenciaci buněk, osteogenezu, hematopoezu, produkci extracelulární matrix ve fyziologických podmínkách; jeho role v karcinogeneze je zprostředkována zejména stimulací schopnosti metastazovat a inhibicí imunitního systému. Proto byl kandidátem posuzován předpoklad rozdílných hladin těchto faktorů nejen mezi zdravými a nemocnými, ale i mezi jejich skupinami podle rozšíření nádoru.

Kapitola 4 charakterizuje soubor a uvádí metodiku verifikace onemocnění a jeho chirurgické léčby, která odpovídá moderním poznatkům. Rozebírá také strukturu, roli a způsob detekce některých nádorových markerů používaných pro monitorování zhoubných nálezů v senologii. Význam stavu hormonálních receptorů v prsní tkáni je zde hodnocen v souvislosti s možnostmi onkologické léčby. Vlivy exprese některých onkoproteinů na růst nádoru byly důvodem pro zařazení jejich vyšetření mezi sledované parametry, mezi něž patřil i

proliferační index jaderného proteinu Ki-67. Popis metod stanovení mnoha těchto působků poukazuje na aktivní zapojení kandidáta v laboratoři. Neschází stručné uvedení metod statistického hodnocení a důvodů jejich použití.

Kapitola 5 uvádějící získané výsledky sestává z rozboru klasifikace, histologických typů a rozšíření tumoru, jeho zralosti, rozsahu operace a dalších znaků souboru. Nejzávažnějším poznatkem důležitým pro hodnocení výstupů práce je potvrzení TGF- β 1 jako jediného parametru schopného rozlišit lokalizovaný nádor od případů s postižením lregionálních uzlin. V rámci diskuse autor srovnává vlastní výsledky s literárními údaji.

Mezi výstupy předložené vědecké práce je nejdůležitější poznatek o statisticky významně zvýšené hladině TGF- β u pacientek se zvýšeným rizikem bez ohledu na přítomnost buněk nádoru ve spádových uzlinách.

Doporučuje: 1. pokusit se použít tohoto markeru při screeningu
2. při zvýšení hladiny a negativitě uzlin zvážit adjuvantní systémovou léčbu
3. při zvýšení hladiny nálezu pozitivní uzliny uvážit navíc vyšší radikalitu

Tyto výstupy jsou klinicky použitelné a mají ve světle vrůstající incidence nádorů prsu mimořádný praktický význam.

ZÁVĚR

Práce má 83 stran textu rozděleného do 9 kapitol s dalším logickým a přehledným členěním. Její součástí je obsáhlý literární přehled, zahrnující 129 aktuálních citací základních a zejména recentních poznatků se vztahem ke zkoumanému tématu- stanovení prognostických a rizikových markerů u pacientek s operabilním karcinomem prsu. Odkazy jsou správně uvedeny v textu. Práce a její statistické zpracování je dostatečně dokumentována 14 tabulkami, 12 grafy a 9 obrázky, které vhodně ilustrují vyšetřovací a operační techniky, a přehledně uvádějí vlastní výsledky.

Součástí disertace je seznam významných vlastních příspěvků ke studované problematice včetně jejich kopií; celkem 4 původní práce uveřejněné v zahraničních periodících s IF a další v oponovaném písemnictví.

Práce byla dostatečným způsobem prezentována na českých (7. celostátní konference o nemocech prsu, Praha, 2006) i zahraničních kongresech (Molecular Targets and Cancer Therapeutics, AACR-NCI-EORTC International Conference, Philadelphia, Pennsylvania, 2005, 13th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Venice, 2006).

Hodnocená práce je strukturálně dobře členěná, přehledně rozebírá problematiku chirurgické léčby karcinomu prsu včetně komplikací i biologií TGF beta-1 a změny buněčné imunity u

karcinomu prsu. Názorné je též zpracování a grafické znázornění získaných dat a obrazové přílohy.

Velikost a rozložení souboru je dostatečné pro získání statistické síly včetně přiměřené kontrolní skupiny.

Dosažené výsledky je vhodné ověřit sledováním souboru v delším časovém horizontu.

Konstatuji, že disertační práce MUDr. Jiřího Choda splňuje přísná kritéria kladená na samostatnou tvořivou vědeckou práci a prokazuje jeho předpoklady k ní.

Doporučuji udělit MUDr. Jiřímu Chodovi titul **Ph.D.**