

Oponentský posudek dizertační práce: Doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc

MUDr. Alena Metelková :

Karcinom prsu mladých žen: korelace molekulárně-genetických, klinických a morfoloických znaků.

Karcinom prsu je celospolečensky závažné nádorové onemocnění jehož incidence u nás, stejně jako v jiných rozvinutých zemích, stoupá. Karcinom prsu mladých žen je vzácnější, ale velmi nebezpečný, s vysokou růstovou aktivitou. Obvykle se diagnostikuje později, v pokročilejším stádiu. Zahájení léčby je tedy akutnější a správná volba terapie zajistí větší naději na uzdravení.

Autorka v první části své doktorské dizertační práce shrnuje současné poznatky o karcinomu prsu, který je nejčastější malignitou ženské populace. Zabývá se jak etiologií onemocnění, jeho klasifikací, diagnostikou, biologickým chováním, popisuje terapeutické modalitty využívané při léčbě karcinomu prsu. Věnuje se léčbě lokální, tedy léčbě chirurgické a radiační. Široce rozebírá možnosti léčby systémové.

Samostatnou kapitolou je pak specifické onemocnění karcinomem prsu u premenopauzálních žen, konkrétně žen, jimž byl karcinom prsu diagnostikován do 35 let věku. Jsou popsány rozdíly v diagnostice, léčbě i prognózy těchto nemocných oproti ženám starším 35 let. V následující části předkládané dizertační práce je vyhodnocena retrospektivní studie s vlastním souborem pacientek, kterým byl diagnostikován invazivní karcinom prsu, do 35 let věku. V průběhu let 2006-2015, byla v Biopstické laboratoři Plzeň, s.r.o. a Šiklově ústavu patologie FN Plzeň, histologicky potvrzena diagnóza karcinomu prsu celkem u 16 294 pacientů, v 356 případech (2,2%) se jednalo o ženy mladší 35 let, v době stanovení diagnózy, které představují autorčin výchozí soubor pacientek. Na základě histologického a imunohistochemického vyšetření autorka ve skupině mladých pacientek sledovala přítomnost hormonálních receptorů (Er, Pr), mitotickou aktivitu (MIB1), overexpresi proteinu a/nebo amplifikaci genu HER2/neu, stupeň dediferenciace nádorových buněk (grade) a přítomnost nádorových buněk ve vyšetřených lymfatických uzlinách. Vlastní soubor představuje celkem 92 pacientek mladších 35 let s karcinomem prsu, které byly nebo jsou léčeny na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice v Plzni.

Jako kontrolní soubor slouží skupina celkem 100 postmenopauzálních žen, starších 65 let, které autorka vybrala náhodně z celkového počtu pacientů, léčených na plzeňské onkologické klinice pro invazivní karcinom prsu. U obou skupin sledovala detaily týkající se léčby (typ léčby, délka podání, komplikace atd.) a průběhu onemocnění (doba přežití bez progresu – PFS, celkové bezpříznakové přežití – DFS, celkové přežití – OS).

MUDr. Alena Metelková porovnávala prognostické a prediktivní indikátory ve skupině mladých pacientek a kontrolní skupině postmenopauzálních žen. Overexpresi proteinu HER-2/neu a amplifikaci stejnojmenného genu byla prokázána častěji u mladých žen (35 % versus 18 %). Triple negativní imunoprofil (33 % vs. 8 %) a bazaloidní fenotyp nádoru byl také častější ve skupině pacientek do 35 let věku. Naopak prognosticky příznivější typy karcinomu, jako luminal A, nebyly tak časté (17 % vs. 62 % u starších pacientek). Hormonální receptory byly přítomné v maligních buňkách pouze u 45 %, v kontrolní skupině byly hormonálně dependentní karcinomy častější (81 %). Karcinomy u mladých žen, byly častěji hůře diferencované, agresivnější – vysoká mitotická aktivita nad 30 % byla stanovena u 60 % (vs. pouhých 18 % u starších žen), častěji grade 3 (Nottingham score) v 47 % (vs. 10 % v kontrolní skupině). Negativní nález v lymfatických uzlinách v době diagnózy, popisuje

autorka častěji u starších nemocných (54 %), zatímco u mladých pacientek pouze u 45,6 %. Co se týče průběhu onemocnění, i zde výsledky hovoří v neprospěch pacientek nízkého věku. V kompletní remisi onemocnění je v autorčině souboru nyní 75 % z mladých nemocných (vs. 83 % u pomenopauzálních žen), naopak více bylo zaznamenáno případů generalizace nemoci, 19,6 % (vs. 13 %) i počtu úmrtí – 16,3 % (vs. 12 %). Přítomnost některé mutace BRCA1/2 genu byla v souboru mladých žen do 35 ti let zaznamenána ve 32%. Relaps nebo recidivu prodělalo 3% mladých žen proti 14% žen po menopauze. Kratší byla také doba mladých nemocných do progrese

Práce má 130 stran s literaturou a šesti přílohami..

Přehledně uvedené výsledky výzkumu jsou široce diskutovány s použitím nejnovějších literárních informací o problematice prognostických a prediktivních faktorů, diagnostiky i léčby u karcinomu prsu mladých žen . Výsledky jsou dále dokumentovány 9 ti tabulkami. Text je doplněn citacemi recentních publikací i přehledem publikační činnosti autorky. Práce je napsaná přehledně, logicky členěná, hezkou češtinou, téměř bez překlepů a gramatických chyb.

Autorka se pokusila ověřit dostupná literární data týkající se charakteristik zhoubných nádorů prsu velmi mladých žen na vlastním souboru pacientek do 35 ti let , který srovnávala s pododně četnou skupinou pomenopauzálních nemocných. Srovnání potvrdilo známé rozdíly v biologické charakteristice nádorů obou věkových skupin, dopadající na prognózu nemocných. Ověřila vysoký podíl geneticky podmíněných nádorů mezi mladými ženami, což je také v souladu s populací zařazenou do Projektu 35. Práce znovu upozorňuje na sice početně nevelkou, ale velmi rizikovou skupinu velmi mladých žen s karcinomem prsu, které je nutno věnovat, vzhledem k její špatné prognóze, zvláštní pozornost.

Hodnocení oponenta:

- a) Zvolené téma je vysoce aktuální a je zcela v souladu s moderními trendy onkologického výzkumu, jehož výstupy mají zlepšit individualizaci léčby zhoubných nádorů jednotlivých pacientů nebo jejich skupin.
- b) Práce měla jasně vytyčené cíle, které beze zbytku splnila
- c) Metody zpracování využívané v rámci výzkumu odpovídaly moderním výzkumným technikám. Zárukou kvality výzkumu bylo i pracoviště kandidáta s dlouholetou výzkumnou tradicí, podpořenou vysoce kvalitní publikační aktivitou školitele i spolupracovníků
- d) Autorka využila i svoje klinické zkušenosti. To jí umožnilo teoretické závěry výzkumu okamžitě směřovat k praktickému využití.
- e) Výsledky klinického výzkumu doktorky Metelkové by mohly přispět k mezioborovému dialogu v onkologii, zlepšit komplexní péči o nemocné s karcinomem prsu do 35 ti let a její práce by mohla být dobrým východiskem pro další výzkum v této oblasti.