

Karcinom prsu mladých žen: korelace molekulárně-genetických, klinických a morfologických znaků - MUDr. Alena Metelková

Posudek disertační práce

Disertace MUDr. Aleny Metelkové se věnuje problematice poměrně vzácného, ale společensky nesmírně důležitého onemocnění, karcinomu prsu mladých žen. Vzhledem k tomu, že tyto nádory mají zpravidla velmi agresivní průběh, je lepší porozumění biologickým principům etiopatogeneze tohoto nádoru velmi důležité.

Autorka se věnuje analýze vlastního poměrně velkého souboru žen do věku 35 let, které karcinomem prsu onemocněly a byly léčeny na Onkologické a radioterapeutické klinice LF UK a FN v Plzni.

Vlastní práce:

Práce zahrnuje 103 stran vlastního textu, 222 citací literárních pramenů, 15 tabulek a 29 obrázků, dále pak 6 stránek příloh.

Po abstraktu, seznamu zkratek a poděkování následuje text povšechného úvodu na 7 stranách a dále stanovení cílů práce. Vlastní text zahrnuje 73 stran podrobného přehledu literárních poznatků o karcinomu prsu a shrnuje současný stav poznání v oblastech epidemiologie, klinických příznaků, etiologie, diagnostiky, klasifikace, histopatologických znaků včetně prognostických a prediktivních znaků až po rozbor jednotlivých modalit léčby (chirurgie, radioterapie, hormonální terapie, chemoterapie, cílená léčba). Zvláštní kapitola je věnována specifikům karcinomů prsu mladých žen. Část zaměřená na metodiku, vlastní výsledky, jejich analýzu a diskusi je podána velmi stručně - na pouhých 14 stránkách je popsána vlastní kohorta studovaných nemocných sestávající ze skupiny mladých žen (do 35 let věku) a kontrolní skupiny postmenopauzálních žen léčených na stejném pracovišti ve stejném období. Přehlednou tabulkovou formou jsou popsány obě skupiny a jejich klinicko-patologické charakteristiky. Následuje velmi stručný rozbor zjištěných údajů a závěr. Práce přináší velmi zajímavé postřehy a cenné poznatky, dle mého názoru však autorka mohla podstatně více "vytěžit" tento zajímavý soubor nemocných a odpovědět na některé otázky, které se celkem spontánně nabízejí, ale zůstaly nepoloženy a tím také nezodpovězeny. Velkou škodou je, že kontrolní skupina, která byla analyzována, nebyla vybrána optimálně. Pokud by totiž byla kontrolní skupina vybrána tak, aby biologické a onkologické vlastnosti nádorů byly obdobné, jako u mladých žen, bylo by možné odpovědět, nakolik je věk sám o sobě prognostickým faktorem u karcinomu prsu. Kohorta tak, jak byla vybrána, bohužel nemohla podat na tuto otázku odpověď a tak potvrdila již známou skutečnost, že nádory prsu mladých a starých žen jsou naprosto odlišné, spektrum morfologických i biologických typů nádorů se v obou věkových kategoriích liší a také osud nemocných je tím pádem odlišný.

K textu mám následující dotazy a připomínky (faktické i formální):

- 1) Jaká konkrétní metoda (primární protilátka nebo kit) byla použita pro IHC detekci HER2?
- 2) Při srovnání parametrů obou souborů nebyla provedena statistická analýza. Autorka uvádí, že obě skupiny byly velmi heterogenní, což nepochybně statistické vyhodnocení komplikuje, přesto lze jistě určité analýzy provést. Tím, že u porovnání jednotlivých hodnot mezi oběma skupinami nejsou

uvedeny hodnoty statistické významnosti, nelze poznat, které rozdíly jsou statisticky významné a které nikoli.

3) Autorka necituje některé práce s úzkou vazbou k tématu - např.:

Varga D, et al. *Comparison of early onset breast cancer patients to older premenopausal breast cancer patients. Arch Gynecol Obstet* 2010;282:427–32

Zhou P, Recht A. *Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. Cancer* 2004;101:1264–74.).

Sobande F, et al. *Breast cancer in young women - lessons from an institutional review. Breast J.* 2014;20(2):216-8.

4) V práci jsou zcela ojedinělé překlepy (str. 30 – hapatitida; str. 45 histiocytární (má být histiocytoidní, str. 79 bazaloidních (má být bazálních), citace 87 - NNCN) či suboptimální formulace (str. 54 – 10% šance návratu onemocnění – asi by bylo vhodnější slovo riziko nebo nebezpečí, než šance)

Dotazy na autorku:

1) Jak koreloval MIB1 index s grade?

2) U více než 1/4 pacientek s BRCA mutací byl proveden prs šetřící výkon - považuje autorka tento rozsah chirurgického zákroku u pacientek s celoživotním rizikem vzniku karcinomu prsu až 85% za adekvátní?

3) Zastoupení nádorů s HER2 pozitivitou v kontrolní skupině postmenopauzálních žen (18%) je extrémně vysoké a cca dvojnásobné, než je tomu v dané věkové skupině v celé ČR (zastoupení je dokonce vyšší, než průměr celé české populace bez ohledu na věk). Jaké má autorka vysvětlení pro tuto anomálii?

4) Je věk pacientky skutečně nezávislým - tedy po vyloučení vlivu grade, molekulárního profilu a stage - prognostickým parametrem? Byla ve studii provedena multivariantní analýza, která by toto tvrzení potvrdila?

5) Čím si autorka vysvětluje udávanou lepší prognózu medulárního karcinomu, když jeho biologické charakteristiky (grade, proliferační aktivita, imunofenotyp) svědčí pro agresivní chování?

6) Jaké jsou možnosti využití brachyradioterapie v léčbě karcinomu prsu?

7) Kolik jste zaznamenali případů ER-/PR+? Dle literatury jsou tyto nádory absolutně raritní a zpravidla se jedná o chybu vyšetření. Jak se liší efekt hormonální léčby a chemoterapie u nádorů ER+/PR+ a ER-/PR-? Má smysl provádět vyšetření PR - tj. má stav exprese PR vliv na klinické rozhodování a management nemocné?

8) Jaký je vliv fyziologické imunosuprese v těhotenství na progresi nádoru? Je známo, jaká je rychlost růstu nádoru v těhotenství ve srovnání s nádory u stejně starých "negravidních" pacientek s identickými typy/grade/stage nádorů?

9) Jaký je současný pohled na adekvátnost okrajů u pacientek podstupujících prs šetřící výkon?

Závěr:

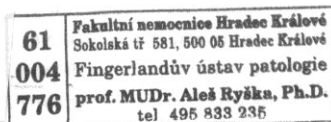
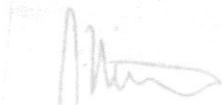
Závěrem lze shrnout, že se jedná o práci zabývající se velmi aktuálním a doposud - přes veškerou atraktivitu - stále málo prozkoumaným tématem. **Práce potvrzuje z větší části skutečnosti již v minulosti opakovaně publikované, přináší ale také některé nové poznatky.** Ve vlastní práci není seznam publikační aktivity autorky, v autoreferátu je informace o přijetí jedné práce věnující se tématu disertace k tisku v časopise Klinická onkologie. Další prvoautorskou publikaci jsem na Medline neobjevil. Nicméně, posouzení splnění publikačních kritérií patří do kompetence oborové rady a komise pro obhajoby, nikoli oponenta.

Pokud jde o formu vlastního disertačního spisu, je třeba vyzdvihnout velmi pěknou češtinu, kterou je práce sepsána, formálních chyb je minimum. Co se týče obsahu, autorka prokázala schopnost analyzovat velké množství často protichůdných literárních dat, schopnost stanovit si pracovní hypotézu a cíle, sestavit a vyhodnotit soubor nemocných, kriticky analyzovat zjištěná data - tedy dovednosti vyžadované od absolventa postgraduálního doktorském studia.

Přes výše uvedené připomínky a výhrady konstatuji, že **práce splnila stanovené cíle.** Předložené výsledky jsou také východiskem pro další samostatnou tvořivou vědeckou práci.

Tento spis je dobrým podkladem pro obhajobu dizertační práce, a proto jej k obhajobě doporučuji.

V Hradci Králové, 8. 5. 2017



Prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN
Fakultní nemocnice
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ

tel: 495833748
fax: 495832004
e-mail: ryskaale@fnhk.cz