

Oponentský posudek disertační práce

Význam genetických mutací u karcinomu prsu

Autor: MUDr. Jan Šustr

| | |
|----------------------------------|--------|
| Univerzita Karlova | 6479 |
| Vytvořeno: 22.11.2021 v 13:43:43 | Odbor |
| Čj.: UKLFP/466960/2021-3 | vy |
| Č.dop.: RR154127400CZ | Zprac. |
| Listů: 3 Příloh: 0 | |
| Druh: písemné | |

Oponent:

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
přednostka Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
Tel.: 224434700, fax: 224434720
E-mail: jana.prausova@fnmotol.cz



Úvod:

Autor v první části své disertační práce shrnuje současné poznatky o karcinomu prsu. Zabývá se epidemiologií, klinickou manifestací, diagnostikou, biologickým chováním a popisuje terapeutické modalitty využívané v léčbě. Detailně popisuje možnosti léčby lokální systémové, a to včetně nejnovějších léčebných trendů na poli cílené léčby a imunoterapie.

V další části se autor věnuje nejčastějším genetickým mutacím, které jsou spojeny s vysokým rizikem vzniku nádorového onemocnění prsu. Popisuje, jakým mechanismem dané mutace vedou ke vzniku nádorového bujení, jejich prevalenci v běžné populaci, odlišnosti v případě léčby a v neposlední řadě také doporučená screeningová vyšetření, která umožňují včasný záchyt onemocnění.

Výsledky:

V praktické části disertační práce je vyhodnocena retrospektivní studie s vlastním souborem 134 pacientek, které byly léčeny pro karcinom prsu ve Fakultní nemocnici Plzeň v letech 2000-2020 a zároveň v letech 2013-2018 podstoupily genetické testování na přítomnost zárodečné mutace BRCA1/2. 32 (24%) z nich bylo BRCA1+, 10 (7%) BRCA2+ a 92 (69%) bylo negativně testováno na obě zmíněné mutace. Tyto tři skupiny pacientek mezi sebou autor porovnával v histologickém a imunohistochemickém profilu nádoru, ve způsobu léčby a v parametrech přežití. Výsledky podrobil statistické analýze. Autor našel statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami v prognostických faktorech, jako jsou mitotická aktivita (Mib1), grade (G) nebo negativita hormonálních receptorů (ER a PR). Všechny tyto prognostické faktory byly významně méně příznivé ve skupině pacientek

s BRCA mutací, významnější rozdíl byl pak ve skupině BRCA1+. Rozdíly v dalších prognostických faktorech, jako je velikost nádoru (T) nebo pozitivita uzlin (N), naopak nalezeny nebyly. Statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami byly patrné i v intenzitě léčby. BRCA mutované pacientky častěji podstoupily adjuvantní chemoterapii (CHT) a také jim byl podán vyšší počet chemoterapeutických cyklů. Rozdíly byly patrné i u neoadjuvantní CHT, ta byla také častěji indikována ve skupinách s BRCA1/2 mutací. Zde však výsledky nebyly statisticky signifikantní. BRCA mutované pacientky častěji podstoupily totální mastektomii, oproti prs zachovnému výkonu. Ve skupině nemutovaných pacientek naopak větší část podstoupila prs zachovný výkon. I přes větší množství negativních prognostických faktorů v BRCA1/2 mutovaných skupinách, nebyly nalezeny významnější rozdíly v celkovém přežití (OS) ani v přežití bez nemoci (DFS), ve srovnání se skupinou pacientek bez BRCA mutace. Zde bohužel výsledky nebyly statisticky signifikantní, což bylo zřejmě dáno menším množstvím pacientek.

Dle uvedených výsledků disertační práce splnila zadané cíle.

Hodnocení:

MUDr. Jan Šustr ověřil dostupná data týkající se charakteristik BRCA1/2 mutovaných karcinomů prsu na vlastním souboru pacientek. Srovnání potvrdilo známé rozdíly v histologickém a imunohistochemickém profilu u mutovaných a nemutovaných nádorů. Vyšší intenzita léčby mutovaných pacientek patrná v autorově souboru, je také v souladu s dostupnou literaturou. Zda pacientky s BRCA1/2 mutací mají horší OS a DFS, je předmětem mnoha studií s často protichůdnými výsledky. Dle nejnovějších prací se však skutečně zdá, že zejména jejich celkové přežití není horší než u pacientek se sporadickým karcinomem prsu, což je ve shodě se závěry autora, i když zde nebylo dosaženo statistické významnosti.

Disertační práce je dostatečně rozsáhlá a čítá celkově 100 stran textu, včetně citací a přehledu publikací autora. Je psána spisovnou češtinou, prakticky bez chyb. Práci doplňují obrázky, grafy a tabulky, které text vhodně oživují a přispívají k porozumění tématu. Přehledně uvedené výsledky jsou široce diskutovány s použitím nejnovějších literárních zdrojů.

Téma práce je vysoce aktuální a přispívá k rozvoji oboru.

Disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé práci a splňuje předepsané podmínky. Doporučuji po obhájení disertační práce udělit MUDr. Janu Šustrovi titul Ph.D. za jménem.

Otázky:

- Jaký je Váš názor na vyšetřování a sledování příbuzných pacientek, které jsou nositelky zárodečných mutací *BRCA1*, *BRCA2*
- Jaký je Váš názor na využití imunoterapie při léčbě karcinomu prsu vzhledem k přítomnosti uvedených mutací, HER negativity a negativity hormonálních receptorů

Doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA

V Praze, dne 18.11.2021