



LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

UNIVERZITA KARLOVA

Posudek oponenta dizertační práce

Studijní program:	Gynekologie a porodnictví
	Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Plzni
Autor práce:	MUDr. Alena Bartáková
Název práce:	Biologické vlastnosti karcinomu vaječníku a jejich vztah k terapii
Oponent práce:	MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D. Onkologická a radioterapeutická klin. LF UK a FN Plzeň

Komentář k dizertační práci:

Téma dizertační práce je vysoce aktuální: ovariální karcinom patří mezi onemocnění, kde, jak je správně autorkou uvedeno, zatím neexistuje funkční screening a u nějž prognózu pacientek určuje pouze možnost provedení radikálního resekcčního výkonu bez ponechaného rezidua. Přes veškerou snahu se bohužel prognózu pacientek s tímto onemocněním zatím nepodařilo pozitivně ovlivnit a tak je třeba činit další kroky, především v primárním výzkumu, které by k pochopení problému mohly přispět.

Práce je zpracována jednoduchou, dobře přehlednou formou, má vysokou úroveň zpracování grafického. V úvodu jsou stručně zmíněny charakteristiky onemocnění, včetně histopatologického rozdělení, TNM/FIGO klasifikace a základních léčebných modalit. V rámci pravděpodobné etiopatogeneze nechybí ani zmínka o principu vzniku nádoru vlivem epitelu-mesenchymální transmise (EMT), již je v poslední době věnována značná pozornost a mohla by přinést vysvětlení častého léčebného selhání. Opomenuta tak byla pouze v rámci léčebných možností aktinoterapie, která ovšem v posledních téměř 20 letech z primární léčby ustoupila, přestože podle některých prací se zdá, že je pomíjena neprávem a je možné, že po dokončení nových studií bude její indikace do základního léčebného algoritmu vrácena.

Jelikož dosud neznáme, jaké jsou optimální parametry ke sledování vývoje ovariálního tumoru, příčiny jeho vzniku, progresu, diseminace (prognostické faktory), předpokládané odpovědi a postupně až rezistence na léčbu (prediktivní faktory), je pátrání po nových možnostech extrémně důležité. Ani ze závěrů největších světových onkologických nebo gynekologických konferencí, kde je tradičně vzhledem k závažnosti tématu řada podobných výzkumů prezentována, dosud nevzešlo jakékoliv souhlasné doporučení, neboť výsledky jsou

nejednoznačné a často velmi protichůdné. Ve vlastním hodnocení autorky z pohledu faktorů prognostických (rozsah nádoru, histologický typ, velikost pooperačního rezidua apod.) si velmi cením, že se jejich význam neliší od námi zjištěných dat, což je pro mě jistou zárukou důvěryhodnosti.

Rozporuplně vyznívá závěr vlastního sledování. Problematika nádorových kmenových buněk je velmi složitá a ačkoliv se vyšetřování CD44 jeví jako logický krok a práce prokazuje vzájemnou korelaci mezi jeho expresí v tkáni primárního nádoru a metastázách, nepodařilo se v multivariantní analýze potvrdit souvislost mezi expresí CD44 a ostatními základními a běžně využívanými charakteristikami ovlivňujícími riziko relapsu tumoru s výjimkou histologického typu nádoru. I když tak ve svém výsledku práce vyznívá negativně, tyto závěry jsou v plném souladu se současnými nejednoznačnými poznatky. Není ani definitivně vyřešen význam kmenových buněk u zhoubných nádorů, jejich celkové zastoupení a možnost aktivace, přestože právě ovariální karcinom je příkladem, kdy lze spíše předpokládat, že každá nádorová buňka se může stát buňkou kmenovou se všemi důsledky z toho plynoucími.

Přestože soubor nemocných není velký, je reprezentativní a tuto skutečnost tedy nelze považovat za nedostatek. Tím by mohl být snad jen malý počet sledovaných parametrů, řada dalších však již podobným zkoumáním prošla se stejným, negativním závěrem a při znalosti dat by opakování jejich testování bylo zbytečné. Rezistence, resp. nedostatečná a pouze relativně krátkodobá účinnost chemoterapie je způsobena spíše změnami genetickými, proto s buňkami kmenovými spíše nesouvisí.

Lze tedy shrnout, že primárního cíle bylo dosaženo a konstatování, že uvedené testování zatím k lepší diagnostice, léčbě, ani jejím výsledkům nepřispívá a bude třeba dalšího výzkumu, je zcela odpovídající a koreluje s ostatními současnými poznatky.

V dizertační práci je na několika místech zmíněna role nádorového markeru CA125, která je v dnešní době soustředěna spíše na oblast primární diagnostiky, zatímco v následném follow-up po léčbě je značně omezená. K poznámce ohledně zahájení léčby na základě elevace tohoto markeru je třeba poznamenat, že na jedné straně je patrný odklon od jeho dlouhodobého sledování, na straně druhé nelze v běžné onkologické praxi zahájit jakoukoliv protinádorovou léčbu pouze podle této informace a je potřeba vyčkat na průkaz relapsu onemocnění klinicky nebo metodami grafickými.

Autorka podle mého názoru prokázala jednak všeobecnou znalost tématu, ale i snahu přispět jakýmkoliv způsobem k objasnění příčiny neutěšeného stavu současného poznání a následně ke zlepšení léčebných možností a tím dosahovaných výsledků u tohoto velmi závažného onemocnění, kdy je bohužel většina pacientek zachycena až v pokročilé fázi se značným rozsahem nádoru se silně limitovaným přežitím s mediánem nepřesahujícím ve skupině pokročilejších nálezů 5 let.

Bohatý je i seznam použité literatury a v přílohové části zmíněná publikační aktivita paní doktorky, převážně v přímém vztahu s onemocněním, kterému se v rámci své dizertační práce věnovala.

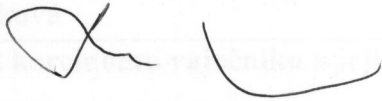
Celkově hodnotím předloženou dizertační práci jako velmi dobrou a doporučuji ji k obhajobě.

Otázky k zodpovězení v rámci obhajoby:

1. Jaké další parametry jsou v současnosti v rámci předpovědi chování ovariálního karcinomu sledovány a lze očekávat větší využití metod genetických nebo CTC?
2. Jaký lze očekávat vývoj ve sledování a přístupu k profylaktickým operacím u dosud zdravých žen – nosiček mutací BRCA?
3. Existuje nějaké vysvětlení pro dosavadní neúspěšnost vakcinačních postupů zařazených mezi ostatní léčebné modalitty u ovariálního karcinomu?

Dizertační práci k obhajobě (nehodící se škrtněte):

Doporučuji	Nedoporučuji
------------	-------------------------


Vypracoval: MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická klin. FN Plzeň

Místo, datum: V Plzni, dne 10.5.2017

