

Oponentský posudek disertační práce na téma  
**“Postižení regionálních lymfatických uzlin u operabilního karcinomu prsu  
a mapování imunitní odpovědi organismu“.**

Autor: MUDr. Jiří Chod.

Disertační práce MUDr. Jiřího Choda, má celkem 83 stran textu, včetně uvedené literatury, která odpovídá zcela recentním odkazům. Uvedeny jsou zásadní a základní citace vztahující se k studované problematice a recentním publikacím z posledních let. Součástí je též seznam publikací a prezentací autora vztahující se k tématu a jejich forma připravená k publikaci s potvrzením o přijetí a již publikované práce a to v celkovém počtu 295 stran disertační práce.

Disertační práce je předložena ve svázané formě v obvyklém uspořádání. Obsahuje 9 kapitol. Úvodní část, cíl práce, přehled problematiky, tato kapitola obsahující 5 subkapitol, v kterých jsou stručnou formou shrnuty základní informace týkající se poznatků o chirurgické léčbě karcinomu prsu, komplikacích léčby, významu TGF  $\beta$  u karcinomu prsu a změn buněčné imunity u karcinomu prsu. Tento přehled je publikován včetně tabulek a obrázků instruktivně a svědčí o dobrém přehledu autora o studované problematice. Bohužel ne vždy jsem byl spokojen se způsobem objasnění některých údajů např. o účinku wobenzymu a hesperindinu při léčbě, kdy se autor omezil na lakonické sdělení „nicméně protichůdné výsledky“ na str. 26. Nebo citování údajů autorem, např. str. 37, kde zásadní údaje, z kterých autor ve své práci vychází tj. význam TGF  $\beta$  u karcinomu prsu je po dlouhý úsek významných údajů bez citování odkazů a nakonec po bazální informaci, že TGF  $\beta$ 1 může podporovat tumorogenezu následuje 6 citací. Dále se domnívám, že když autor často pracuje s termínem „Sentinelová uzlina“, zasloužil by si tento termín podrobnější vysvětlení či samostatnou subkapitolu, než letmé zmínění ve dvou větách na přelomu stran 18 a 19 (obtížně postřehnutelné). Materiál a metody jsou dobře a srozumitelně popsány.

V odborné části se autor zabývá vyhledáním nových prognostických a rizikových markerů u pacientek s operabilním karcinomem prsu a u pacientek se zvýšeným rizikem vzniku tohoto onemocnění. Autor se zaměřil na plasmatickou hladinu transformačního růstového faktoru beta 1 (TGF  $\beta$  1), i když jistě i další růstové faktory mohou hrát důležitou úlohu při progresi nádorových onemocnění. Předpokládá, že vysoké hladiny TGF  $\beta$  zřejmě nepřímo napomáhají progresi tumoru podporou vaskularizace a blokadou mechanismů



imunitního dozoru (suprese nespecifické imunity, stimulace T regulačních -  
imunopresivních -buněk).

Přínosem autorovy práce je zaměření na časná stadia karcinomu prsu- v práci demonstruje ,že hladiny TGF- $\beta$ 1 byly signifikantně vyšší již u pacientek s negativní sentinelovou uzlinou ve srovnání se zdravými kontrolami. U pacientek s operabilním Ca prsu byl zároveň tumorový marker CA 15-3 pozitivní jen v 15%, CEA v 3%, Ki-67 v 19 %, exprese p53 v 19%

K ujasnění disertační práce bych se rád autora zeptal na několik otázek.

1.-Domnívá se autor, že TGF  $\beta$  je produktem imunitních či nádorových buněk?

Dále TGF byl vyšší u pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou než u pacientek s negativní uzlinou.

2. -Byla stanovena korelace s prognosou a přežíváním? Byla sledována korelace s odpovědí na léčbu?

Zajímavá je i autorova snaha o zmapování buněčné imunitní odpovědi, zejména absence zralých dendritických buněk

3.-Jakými mechanismy dochází k depleci buněčné protinádorové imunity? Zvažoval autor monitoraci T regulačních lymfocytů, které suprimují i dendritické buňky?

Dále pozitivita estrogenových receptorů byla u pacientek s karcinomem prsu prokázána v 77%, pozitivita progesteronových receptorů v 55%. Jedná se o poměrně vysoká čísla.

4.-Bylo možno ověřit vyšetření pomocí FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)? Nebo se jednalo o jen imunohistochemický průkaz?

Přes výše zmíněné připomínky, hodnotím předkládanou práci velmi kladně. Jedná se o práci která se pokouší o komplexní rozbor problematiky včetně imuno-onkologických aspektů. V tomto směru se jedná o vyjimečnou práci, vyžadující mezioborové znalosti a spolupráci. Kladně též hodnotím názorné zpracování a grafické znázornění získaných dat a obrazové přílohy.

#### Závěr

Hodnocená disertační práce dostatečně prokazuje schopnost autora pracovat vědecky samostatně a publikačně zpracovat získané poznatky. Práce byla odpovídajícím způsobem prezentována v jak českém, tak zahraničním tisku i na mezinárodních konferencích.

Doporučuji aby se práce stala podkladem k udělení titulu Ph.D.

Prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.

