

Oponentský posudek dizertační práce

**KLINICKO-GENETICKÉ ASPEKTY FAMILIÁRNÍHO VÝSKYTU KARCINOMU
PRSU
FREKVENCE REKURENTNÍCH MUTACÍ V GENECH BRCA1 A BRCA2 V ČESKÉ
REPUBLICI A ÚLOHA GENU NBN**

Autor: MUDr. Martin Matějů

Doktorské studijní programy v biomedicíně. Studijní obor Molekulární a buněčná genetik a virologie

Oponent: doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

Oddělení klinické a radiační onkologie nemocnice Pardubice

Předložená dizertační práce MUDr. Martina Matějů má celkem 74 stran vlastního textu, 235 literárních odkazů. Obsahuje 27 obrázků a 21 tabulek v textu.

Autor se ve své práci zabývá problematikou výskytu alterací genů vedoucích k zvýšení rizika vzniku nádorových onemocnění. Z této skutečnosti vyplývá význam práce pro klinickou praxi.

Pokrok v onkologii řeší problematiku zvládnání maligních chorob jen částečně, i když použití moderních léčebných metod chirurgické léčby, radioterapie a medikamentózní terapie umožnily výrazně omezit počet nemocných zemřelých na nádorová onemocnění. Přesto se přibližně u poloviny nemocných nedaří zvládnout vzniklé onemocnění a identifikace osob s vysokým rizikem vzniku malignity nabízí uplatnění primární nebo sekundární prevence. Profylaktické chirurgické výkony umožňují za cenu určitých rizik a mutilace předejít s poměrně vysokou pravděpodobností vzniku maligního onemocnění a diagnostické programy dovolují u části nemocných včasný záchyt vzniklé nádorové choroby. Autor proto zvolil problematiku, která je a i v budoucnosti stále více bude, jedním z nejvýznamnějších pokroků v onkologii.

Rizika vzniku malignit spojená s alteracemi genomu představují významný problém, jehož závažnost však není dosud plně v klinické praxi reflektován. Zavedení testování mutací

genů BRCA1 a BRCA2 s kancerogenním potenciálem umožnilo významným způsobem snížit riziko sekundárních malignit u takto vyšetřených v pacientek. Toto vyšetření představuje příklad moderní metody zjišťování rizikových nemocných a lze očekávat, že takové postupy se budou dále rozšiřovat na další skupiny diagnóz v onkologii. MUDr. Matějů se zaměřil na vyhledávání mutací BRCA1 a 2 u neselektovaných nemocných léčených pro karcinom prsu – 679 pacientek a 730 zdravých kontrol. Bylo zde nalezeno 7 mutací BRCA1 a 2 mutace BRCA 2. U kontrol byla zjištěna 1 mutace BRCA1.

V úseku exonu 6 genu NBN v souboru 600 vysoce rizikových nemocných bylo nalezeno 5 mutací, v souboru 703 neselektovaných pacientek s karcinomem prsu bylo identifikováno celkem 8 mutací, v souboru 915 kontrol pak 9 mutací..

Výsledky práce ukazují, že současná indikační kritéria pro testování mutací BRCA 1 a 2 zachytila jen 6 ze 16 nosiček. Frekvence mutace NBN je v naší populaci nízká a mezi soubory se výrazně nelišila, proto její rutinní vyšetření autor nedoporučuje.

Zhodnocení:

Práce se vyznačuje přehledným členěním. Metodicky je dobře provedena. V úvodu, diskusi a literárním přehledu jsou citovány významné práce týkající se tématu. Má dobře zpracovanou obrazovou dokumentaci. Zvolené metody hodnocení jsou adekvátní cílům práce. Práce neobsahuje závažné jazykové nebo stylistické nedostatky, jen ojedinělé překlepy. Cíle byly dosaženy, závěry jsou cenné pro praxi.

K práci mám několik poznámek respektive otázek. .

- Relativně malá proporce zachycených BRCA1 a 2 pozitivních osob ve sledovaném souboru odpovídala současným našim kritériím pro genetické vyšetření. Lze odhadnout zvýšení četnosti záchytu pozitivity v naší populaci v důsledku rozšíření kritérií, například podle NCCN doporučení?
- Jaký je názor autora na vhodnosti plošného testování u nemocných s karcinomem prsu triple negativních nebo u zdravých žen kmene Aškenázi?
- Nosičství mutací BRCA1 a 2 představuje zvýšení rizika vzniku radiací indukovaných malignit. Jaký je názor autora na riziko mamografického vyšetřování těchto osob a zda má doporučení pro indikace radioterapie u těchto nemocných s karcinomem prsu.

Závěr:

Autor v práci prezentoval teoretickou znalost problematiky, zhodnotil rozsáhlý soubor nemocných. Zvolené téma zaměřené na možnost detekce rizikových nemocných pro vznik nádorových onemocnění je vysoce aktuální a potřebné, možnost prevence vzniku malignity nebo její časný záchyt se stal jedním z významných přínosů v moderní medicíně. Autor prokázal schopnost kvalitně zpracovat danou problematiku, dospěl k zajímavým výsledkům a závěrům důležitým pro klinickou praxi.

Předložená práce „Klinicko-genetické aspekty familiárního výskytu karcinomu prsu, frekvence rekurentních mutací v genech BRCA1 a BRCA2 v České republice a úloha genu NBN“ splňuje podmínky kladené na dizertační práci a proto navrhuji hodnotící komisi její kladné přijetí .

v Pardubicích 27.8.2014.

doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek CSc.