

## Abstrakt

**Cíl:** Duktální *carcinoma in situ* (DCIS) je prekanceróza s rostoucím klinickým významem. Pro optimální terapii DCIS je třeba správně zhodnotit individuální riziko pacientky. Cílem této disertační práce bylo identifikovat klinické a molekulární charakteristiky podskupiny DCIS s nepříznivým prognostickým chováním.

**Metody:** V populační studii byly zkoumány případy DCIS diagnostikované v rámci mamografického screeningu. V části experimentální jsme provedli srovnávací analýzu pěti biomarkerů na různých typech tkáně (zdravá tkáň prsní žlázy, vzorek DCIS a tkáň invazivního karcinomu) pomocí expresní analýzy a analýzy ztráty heterozygoty.

**Výsledky:** Prokázali jsme vysoký podíl čistého (bez invazivní složky) DCIS (14,41%) na všech lézích označovaných jako maligní. Zaznamenali jsme homogenní distribuci rizikových faktorů napříč celou skupinou bez jasného vzorce identifikujícího rizikové podtypy. Významný rozdíl byl v klinickém managementu nádorů s podobnými klinickými charakteristikami, což ilustruje současný stav omezeného využití klinických prognostických parametrů. V laboratorním experimentu byl prokázán rozdíl ve ztrátě heterozygoty (LOH) mezi DCIS a invazivním karcinomem pro geny BRCA1 (8,69% vs. 44,74%) a BRCA2 (9,52% vs. 45,0%). Pro gen p53 rozdíl zjištěn nebyl (31,82% vs. 32,5%). Na vzorku zdravé tkáně nebyla detekována žádná LOH. Studie genové exprese metodou *real-time* PCR neprokázala pro geny VEGF a Bcl-2 žádný signifikantní rozdíl mezi DCIS a invazivním karcinomem (12,0% vs. 14,3% pro VEGF a 8,0% vs. 11,9% pro Bcl-2). Poruchy genů zasahujících do angiogeneze a apoptózy jsou tak zřejmě časnou událostí v karcinogenezi. Oproti tomu porucha genů regulujících opravy DNA je pravděpodobně změnou specifickou pro invazivní nádory, a může tak odlišit podskupinu DCIS s rizikovým biologickým chováním.