

## Oponentský posudek dizertační práce

**Autor:** MUDr. Jan Böhm

**Oborová rada:** Experimentální chirurgie

**Pracoviště:** Henneberg-Kliniken BGmbH, Hildburghausen, SRN

**Název práce:** Molekulární vlastnosti duktálního carcinoma in situ a jejich klinický impact

### Předmět dizertace

Dizertační práce je věnována problematice duktálního carcinoma in situ (DCIS) prsu na dvou úrovních. První představuje analýzu incidence a prognostických faktorů DCIS. Druhý okruh se věnuje analýze některých molekulárních aspektů DCIS a jejich srovnání s nenádorovou tkání a invazivními karcinomy.

### Formální členění a úprava práce

Dizertační práce se skládá z teoretického úvodu v rozsahu 57 stran textu komplexně popisujícího problematiku DCIS ze všech aspektů a dále z části věnující se vlastnímu výzkumu v rozsahu 26 stran textu. Citovaná literatura představuje více než 150 prací se vztahem k dané problematice. Práce je srozumitelná nicméně v některých oblastech méně přehledná. Oblast úvodu by mohla být stručnější, snaha o komplexní pojetí vede v určitých aspektech k jejich přílišné simplifikaci. V oblasti věnované vlastnímu výzkumu jsou nadbytečné teoretické informace týkající se jednotlivých biomarkerů a výsledků studií jiných autorů, které patří spíše do diskuze. Doprovodná dokumentace zahrnuje 30 obrázků a 20 tabulek.

### Rozbor práce

V teoretickém úvodu je komplexně probrána obecná problematika DCIS včetně anatomie prsu, patologické klasifikace prekanceróz, screeningu, léčby a poměrně podrobně prognostických faktorů. Některé informace uvedené v úvodu nejsou zcela relevantní či aktuální, např. velikost u ADH 3 mm (dle WHO max. 2mm), zmíněné myoepitelové markery (aktin, myozin) nezahrnují častěji používané, aktuální WHO klasifikace nádorů prsu není z roku 2003, ale z roku 2012.

Vlastní práce autora je rozdělena na 2 části. První část se zabývá analýzou 250 případů DCIS zjištěného v rámci screeningu. Analyzována jsou klinicko-patologická data (grade, velikost, imunohistochemické charakteristiky, Van Nuys prognostický index, věk, typ léčby). Výsledky nepotvrdili některá literárně udávaná data (např. vyšší incidence DCIS u mladších žen, vyšší výskyt DCIS G3 u mladších žen), naopak potvrzena byla data týkající se exprese hormonálních receptorů. Na souboru 58 žen s axilárním stagingem nebyla nalezena žádná metastáza (literární údaje udávají výskyt mezi 1-7 %). Zajímavým zjištěním je, že prognostické faktory neměly ve sledované skupině vliv na způsob léčby (např. všechny pacientky se zachovným zákrokem měly adjuvantní RT).

Ve druhé (experimentální) části práce autor srovnává 5 vybraných biomarkerů (BRCA1, BRCA2, p53, bcl2, VEGF) na různých typech tkání (zdravá tkáň, DCIS, invazivní karcinom). Získaná data byla statisticky vyhodnocena. Výsledky experimentální části studie ukázaly signifikantně vyšší LOH pro geny BRCA1 i BRCA2 ve skupině invazivního karcinomu než

DCIS(44,74 % a 45 % vs 8,7 % a 9,52 %). Pro gen p53 nebylo dosaženo statistické významnosti. Stejně tak nebyl signifikantní rozdíl v expresi genu VEGF a Bcl-2.

#### Otázky oponenta

1. Korelovali jste analyzované biomarkery s gradingem ať už invazivního karcinomu či DCIS? Pokud ano, bylo možné vysledovat rozdíl mezi dobře a málo diferencovanými nádory?
2. Na straně 78 uvádíte, že cut-off pro p53 se v různých studiích pohyboval mezi 5-25%. Můžete toto prosím objasnit? Pokud je mi známo tak exprese p53 je buď „wild type“, nebo aberantní, ale u aberantní exprese není hraniční hodnota v udávaném rozmezí.

#### Závěr

Dizertační práce je zaměřená na velmi aktuální téma problematiky nádorů prsu. Nalezení potenciálních biomarkerů, které by mohli vést ke stratifikaci pacientek s DCIS do prognosticky odlišných skupin je velmi žádoucí, výsledky práce k tomu mohou přispět. Určitá limitace první části práce souvisí s věkovým omezením screeningového programu v SRN na 50-69 let. Celkově nicméně autor prokázal dobrou znalost dané problematiky, výsledky jeho práce k tématu DCIS jsou přínosné. Dizertační práce prokázala předpoklady autora k samostatné vědecké práci a k udělení titulu "Ph.D" za jménem.

Doc. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.  
Ústav patologie 1. LF UK a VFN  
Studničkova 2  
128 00 Praha 2

V Praze 10.11.2015



.....  
podpis