

## Posudek dizertační práce

Molekulární vlastnosti duktálního karcinomu in situ a jejich klinický impact

MUDr. Jan Böhm

Rostoucí záchytnost duktálního karcinomu in situ (DCIS) provází všechny screeningové mamografické programy. Toto zvýšení, řádově o stovky procent je samozřejmě provázeno zvýšením následných invazivních výkonů. I když je DCIS považován za jasnou prekursorovou lézi ve smyslu vývoje invazivního karcinomu prsu má se za to, že určitá část low-grade DCIS nepřechází v invazivní karcinom a tyto ženy jsou operovány zbytečně. Kritici mamografického screeningu argumentují, že léčba v těchto případech neovlivní mortalitu a působí ženám jen zbytečný stres. Avšak přes pokroky v histopatologii a genetické profilaci nádorů prsu je zatím každý DCIS indikován k intervenci. Téma dizertační práce je hledání dalších vlastností DCIS, které by umožnily individualizaci léčby, je tedy pokusem o řešení nanejvýš aktuální problematiky.

Dizertační práci tvoří prakticky tři části. V první části autor podal jasně formulované hypotézy a cíle práce výzkumu. Je podán přehled preinvazivních lézí prsu, jejich klasifikace, epidemiologie, diagnostika, postupy léčby a prognostické faktory. Tato část dokumentuje velmi dobrou znalost problematiky, kterou autor hodlá řešit.

Druhá část je retrospektivní analýzou souboru 250 případů duktálního karcinomu in situ, ve kterém byly vyhodnoceny základní charakteristiky souboru, jako věk žen v době diagnózy, typ chirurgické léčby, velikost ložiska, nádorový grade, základní imunohistochemické parametry, Van-Nuysův index a stav axilárního stagingu. Získané údaje autor diskutuje s recentními literárními údaji. Drobné neshody ve výsledcích vlastního rozboru s literárními údaji možno přičíst malému souboru žen, které byly léčeny různými odborníky v poměrně velkém regionu. Se závěrem autora, že stávající prognostické faktory mohou jen malou měrou přispět ke zlepšení managementu DCIS lze jen souhlasit.

Třetí, experimentální část dizertační práce představuje vlastní výzkumný záměr autora, ve kterém bylo vybráno pět genů, jejichž mutace se podstatnou měrou podílejí na kancerogenezi prsu (BRCA1, BRCA2, p53, BCL-2 a VEGF). Analýza byla provedena z tkáňových vzorků, DCIS, invazivního karcinomu a ze zdravé tkáně prsu. Stručně byla podána metodika sběru, přípravy vzorků, genetických analýz a následného statistického zpracování. Za velmi přínosné zjištění považují nálezy významné diference ztráty heterozygoty pro geny BRCA1 a BRCA2 mezi DCIS a invazivním karcinomem prsu. Tento objev však bude zapotřebí dále dopracovat a ověřit jeho klinický přínos.

### Souhrn

Dizertační práce řeší aktuální téma, jak postupovat dál v případě diagnózy duktálního karcinomu prsu. Autor vystihl současný stav, kdy přes velké množství prognostických faktorů a indexů bývají postupy léčby uniformní a obrací se na hledání molekulárně-genetických parametrů biologické agresivity DCIS. Za nový poznatek považují nálezy ztráty heterozygoty pro geny BRCA1 a BRCA2. Aplikace tohoto zjištění zatím pro praxi význam nemá, ukazuje však směr výzkumu. Použité postupy a metody práce a zpracování výsledků jsou adekvátní.

K formálnímu zpracování nemám připomínek, pouze v názvu bych volil vhodnější označení, než je poslední slovo (impact).

Závěr

Ve své dizertační práci MUDr. Jan Böhm prokázal schopnost samostatné tvořivé vědecké práce a doporučuji udělení titulu „Ph.D“ za jménem.

Doc. MUDr. Pavel Strn

Gynekologicko-porodnická klinika 2.LF UK a FN Motol

e-mail: [Pavel.Strnad@lfmotol.cuni.cz](mailto:Pavel.Strnad@lfmotol.cuni.cz)

V Praze 9. 11. 2015