

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: **MUDr. Helena Hornychová**

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN v Hradci Králové
Doktorský studijní program: Patologie

Název práce: **Morfologické změny a prediktivní faktory u karcinomu prsu léčeného neoadjuvantní chemoterapií**

Dizertační práce byla vypracována na Fingerlandově ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové pod vedením školitele prof. MUDr. Aleše Ryšky, Ph.D.

Hodnocení zvoleného tématu a cílů studie

Téma dizertační práce je vysoce aktuální a vychází ze současných potřeb nalézt nejuvhodnější ukazatele progresu a predikce nádorového onemocnění prsu a ozřejmit patobiologii nádorového procesu. Hlavním záměrem studie bylo zhodnotit morfologické změny a vybrané prognostické a prediktivní markery u karcinomu prsu ve vztahu k chemoterapii. Zvolené téma studie hodnotím velice kladně zejména s ohledem na úzkou návaznost řešené problematiky na potřeby klinické.

Cíle práce byly jednoznačně a jasně formulovány do 3 okruhů.

Charakteristika předloženého spisu, hodnocení metodiky a dosažených výsledků

Standardně členěná práce o 120 stranách včetně seznamu publikací postgraduální studentky, seznamu zkratk a poděkování.

Přímo v textu je umístěno 108 tabulek, 4 grafy a 30 barevných a 1 černobílá fotografie, vše na dobré úrovni. V popisu mikrofotografií není uvedeno příslušné zvětšení.

Přehled použité literatury zahrnuje 160 převážně recentních odkazů.

Práce je členěna celkem do 7 logicky navazujících kapitol, které jsou většinou rozděleny na další podkapitoly.

Úvodní kapitola široce pojednává o problematice karcinomu prsu z různých hledisek, zvláště pak se podrobně zaměřuje na různé prognostické a prediktivní faktory a terapii nádorů prsu. Nádorové receptory, angiogeneza a zánětlivé elementy v nádoru stejně jako nádorové stroma jsou popisovány velice detailně, často nad rámec studované problematiky. Nicméně uvedená stať prokazuje velice dobrou orientaci autorky v dané tématice. Kapitola „Úvod“ představuje téměř třetinu rozsahu předloženého spisu.

Vlastní studie (zahrnující části „Materiál a metodika“, „Výsledky“ a „Diskuze“) tvoří polovinu dizertační práce. Způsob řešení problému, rozsah souboru a použité metody jsou pro výtýčené cíle studie zvoleny vhodně. Chybí popis použitých metod statistického zpracování dat, eventuálně literární odkazy k příslušným metodám. Výsledky jsou uvedeny převážně tabulkovou formou (93 tabulek). Snaha demonstrovat veškeré sledované parametry a jejich vzájemné porovnávání z různých aspektů ve velkém množství tabulek se zdá být místy kontraproduktivní a je příčinou horší přehlednosti prezentovaných dosažených významných výsledků. Nicméně je nutné ocenit velkou pracnost studie, pečlivý přístup a snahu o komplexní pohled na studovanou problematiku. V rozsáhlé „Diskuzi“ autorka podrobně a kriticky komentuje dosažené výsledky, konfrontuje je s dosud publikovanými závěry jiných studií a snaží se vyvodit závěry pro rutinní patologickou i klinickou praxi a nastínit další směry výzkumu. Tato část práce opět svědčí o velmi dobré orientaci autorky ve studované problematice a zejména o schopnosti kriticky analyzovat výsledky a převádět je do rutinní

praxe. Zároveň se zde autorka snaží nastínit i další směry budoucího výzkumu v oblasti predikce a léčby karcinomu prsu.

V kapitole „Závěry“ jsou částečně opakovány již dříve konstatované a diskutované skutečnosti. Spíše bych v této části uvítala jasný, přehledný v bodech uvedený souhrn dosažených významných či dosud nepublikovaných výsledků.

Na základě výše uvedeného hodnocení lze tedy shrnout, že autorka zvolila aktuální téma, dokázala dobře jednak analyzovat literární poznatky v této oblasti, jednak provést vlastní obsáhlou studii a interpretovat dosažené výsledky na základě literárních i vlastních zkušeností. Vzhledem k šíři tématu a k velkému množství sledovaných parametrů byla studie velmi pracná a zasluhuje navzdory dříve uvedeným výhradám ocenění za pečlivé zpracování, konzistentnost a vyváženost části teoretické i vlastní studie a za snahu o komplexní pohled na řešenou problematiku. MUDr. Hornychová vytyčila rovněž některé směry dalšího možného zkoumání řešené problematiky. Dizertační práce svědčí o dobré teoretické i praktické orientaci autorky ve zpracovávané problematice nádorů prsu. Cíle předkládané práce MUDr. Hornychové lze považovat za splněné.

Připomínky a dotazy

Připomínky oponenta k předložené dizertační práci (kromě již dříve v textu uvedených) jsou následující:

- zcela ojedinělé překlepy v textu
- v práci chybí seznam tabulek a grafů
- volba formátu práce (např. typ řádkování, velikost písma, místy absence zvýraznění důležitých faktů a výsledků) je občas příčinou menší přehlednosti

Všechny uvedené připomínky jsou spíše marginálního charakteru a nijak neovlivňují výbornou kvalitu práce.

Autorce předložené dizertace bych ráda položila následující dotazy:

1. V práci uvádíte, že jste angiogenezu studovala na základě imunoexpresy CD31, CD34 a CD105 v endoteliích. Jaké jsou vaše zkušenosti se senzitivitou a specifitou uvedených markerů, případně s heterogenitou endotelií ve vztahu k expresi těchto antigenů?
2. CD105 je považován za marker novotvořených cév, zatímco CD31 a CD34 je uváděn jako pan-endoteliální marker. Může tento fakt pomoci vysvětlit vámi prezentované změny exprese uvedených endoteliálních markerů před a po chemoterapii? Zjistila jste statisticky významné rozdíly v MVD mezi všemi 3 markery u karcinomů prsu ve studovaném souboru?
3. Domníváte se, že by studium přítomnosti nádorových kmenových buněk v karcinomech prsu ve vašem souboru mohlo pomoci více ozřejmit úspěšnost či neúspěšnost chemoterapie?

Závěr

MUDr. Helena Hornychová předložila velmi **kvalitní dizertační práci**.

Stanovené cíle práce byly splněny.

Dosažené **výsledky** jsou **přínosné** pro praxi a významnou měrou rozšiřují spektrum poznatků týkajících se prognózování, predikce a efektů terapie karcinomů prsu a nastiňují další směry výzkumu.

Autorka předkládané dizertační práce prokázala své **schopnosti samostatně vědecky pracovat** a prezentovat výsledky formou přednášek i publikací.

MUDr. Helena Hornychová splnila všechny požadavky kladené na doktorskou dizertační práci stanovené podle §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. Doporučuji, aby jí byl v případě úspěšné obhajoby udělen akademický titul doktor (ve zkratce Ph.D.).

Doc. MUDr. Marie LUDVÍKOVÁ, Ph.D.

Ústav biologie LF UK
Karlovarská 48
301 66 Plzeň

Ústav patologie 1.LF UK a VFN
Studničkova 2
128 00 Praha 2

V Plzni dne 4. srpna 2008.