

Hodnocení oponenta:

- a) Zvolené téma je vysoce aktuální a je zcela v souladu s moderními trendy onkologického výzkumu, jehož výstupy mají zlepšit individualizaci léčby zhoubných nádorů jednotlivých pacientů.
- b) Práce měla jasně vytyčené cíle, které beze zbytku splnila
- c) Metody zpracování využívané v rámci výzkumu odpovídaly moderním výzkumným technikám. Zárukou kvality výzkumu bylo i pracoviště kandidátky s dlouholetou výzkumnou tradicí, podpořené vysoce kvalitní publikační aktivitou školitele i spolupracovníků
- d) Autorka prokázala nejen kvality jako výzkumník, ale fruktifikovala i svoje klinické zkušenosti. To ji umožnilo teoretické závěry výzkumu okamžitě směřovat k praktickému využití.
- e) Výsledky klinického výzkumu doktorky Šefrhansové by mohly zlepšit terapeutický tailoring zpřesněním odhadu prognózy časného karcinomu prsu při volbě adjuvantní terapie.

f) Dotazy na dizertantku.

- 1) Mohly by i jiné známé metalloproteinázy posloužit v odhadu prognózy karcinomu prsu podobně jako MMP-7, existují nějaké takové literární údaje?
- 2) Uvažovala jste také o sledování stejného markeru v tělních tekutinách, (v séru, v moči) a jejich využití v hodnocení prognózy?

Závěr oponentského posudku:

Vzhledem k nesporné kvalitě předložené práce i soustavné publikační aktivitě dizertantky **jednoznačně doporučuji práci k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98.**

Doktorka Šefrhansová splňuje všechny požadavky kladené na dizertanta a jeho výzkumnou aktivitu v oboru klinická onkologie.

V Praze dne 28.4.2012

Doc. MUDr. Petra Tesařová, Csc
Onkologická klinika 1.LF UK a VFN
Praha

Oponentský posudek dizertační práce: Doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc

MUDr. Lucie Šefrhansová:

Prognostické a prediktivní faktory karcinomu prsu .

Karcinom prsu je celospolečensky závažné nádorové onemocnění jehož incidence u nás, stejně jako v jiných rozvinutých zemích, stoupá. Na správně zvolené terapii a její sekvenci závisí naděje na uzdravení. Se vzrůstajícím množstvím léčebných možností je nutné diskriminovat mezi pacienty, u kterých máme záruku efektivity zvolené léčby. Správný odhad prognózy nemoci je potom nezbytnou podmínkou dobrého odhadu intenzity adjuvantní terapie. Znalost všech dostupných prognostických a prediktivních faktorů je významnou vstupní informací před terapeutickou rozvahou u každého karcinomu prsu. Prognostické faktory závisejí jak na rozsahu nemoci, tak i na biologické povaze nádoru. Souhrnnou informací o nich poskytuje i tato disertační práce.

Práce má 115 stran, je rozčleněná do dvou částí, obsáhlého úvodu o 11 kapitolách, které se věnují nejprve teoretickým informacím o karcinomu prsu, jeho diagnostice a léčbě a známým, standardně používaným i méně známým, prognostickým a prediktivním faktorům, a druhé části s výsledky vlastní výzkumné práce.

U 74 nemocných bylo ve vzorku nádoru získaného při operaci, vyšetřeno několik experimentálních markerů – mRNA p53, TIMP-1 a MMP-7 pomocí RT-PCR, stejně jako v kontrolních vzorcích zdravé prsní tkáně, získané při kosmetických operacích prsů zdravých žen. Expresse jednotlivých markerů byla porovnávána mezi oběma skupinami a dále hodnocena ve vztahu ke klinickému vývoji nemoci. Autorka zjistila, že exprese MMP 7 mRNA v prsní tkáni je spojena s kratším obdobím bez známek nemoci u pacientek s časným karcinomem prsu a pojí se také s dalšími nepříznivými prognostickými faktory, jako je negativita estrogenních receptorů. Metaloproteinázy hrají významnou roli v invazivitě a metastazování nádoru, není tedy překvapivé, že mohou korelovat s prognózou. Tato práce ale jako první prokázala úzký vztah jednoho typu metaloproteináz přímo k prognóze karcinomu prsu.

Vlastní výzkumný projekt má jasně stanovené cíle, dobře zpracovanou metodiku, výběr pacientů, proces odběru klinického materiálu a jeho zpracování i statistické metody. Přehledně uvedené výsledky výzkumu jsou široce diskutovány s použitím nejnovějších literárních informací o problematice prognostických a prediktivních faktorů u karcinomu prsu. Výsledky jsou dále dokumentovány 27 grafy a 36 tabulkami. Text je doplněn citacemi 157 recentních publikací. Práce je napsaná přehledně, logicky členěná, hezkou češtinou, téměř bez překlepů a gramatických chyb.

Autorka se pokusila detekovat potenciální prognostické markery karcinomu prsu přímo v nádorové tkáni. Unikátní je komparace exprese jednotlivých sledovaných markerů ve zhoubném nádoru a ve zdravé prsní tkáni. Druhou rovinou výzkumu je srovnání exprese potenciálních prognostických faktorů vzhledem ke klinickému vývoji nemoci, tedy praktické ověření prognostického dopadu sledovaných markerů. MMP-7 mRNA by tedy mohla kandidovat na použitelný a používaný prognostický marker karcinomu prsu.