- 2 -06- 2014

Oponentský posudek dizertační práce

Autor: MUDr. Ayotunde Folakemi Sobande
Oborová rada: Patologie
Pracoviště: Fingerlandův ústav patologie, Universita karlova v Praze, Lékařská fakulta, Hradec Králové

Název práce: Morfologická a molekulární typizace triple-negativních karcinomů prsu – jako prostředek pro identifikaci klinicky relevantních subtypů

Předmět dizertace
Dizertační práce je věnována analýze triple-negativních karcinomů prsu s ohledem na jejich morfologii, imunohistochemický profil, a hodnocení exprese EGFR a chromozomálních abnormalit *EGFR*. Cílem práce je nalezení parametrů, které by mohly být terapeuticky či prognosticky významné.

Formální členění a úprava práce
Dizertační práce se skládá z teoretického úvodu v rozsahu 43 stran textu popisujícího obecnou problematiku tripl-negativních karcinomů prsu a z části věnující se vlastnímu výzkumu v rozsahu 52 stran textu. Citovaná literatura představuje 167 prací se vztahem k dané problematice. Práce je přehledná a srozumitelná. Doprovodná dokumentace zahrnuje 30 tabulek a 39 obrázků, které jsou dobré kvality se srozumitelnými popisy.

Rozbor práce
V teoretickém úvodu je srozumitelně probrána obecná problematika triple-negativních karcinomů prsu včetně prognostických faktorů a současných možností léčby. Diskutována je problematika stratifikace karcinomů prsu na jednotlivé typy dle IHC profilu (bazální, luminální, luminální progenitorový typ), prognostické faktory včetně Nottinghamského prognostického indexu, MammaPrintu, Oncotype DX.

Vlastní práce autorky je provedena na souboru 52 pacientek s triple-negativním karcinomem prsu. Práce je členěna na část morfologickou s analýzou vybraných znaků, imunohistochemickou s hodnocením exprese p-cadherinu, p63, CD10, HMW, CK5/6, EGFR a CK18, a molekulárně biologickou s využitím metody *in situ* hybridizace pro detekci počtu kopií genu *EGFR* a centromery chromozómu 7. Získaná data byla korelována s klinickými daty. Jako jeden z hodnocených parametrů byl použit modifikovaný Nottinghamský index se stratifikací pacientek do 3 skupin.

Výsledky studie ukázaly, že z analyzovaných aspektů se jako prognosticky nejvýznamnější ukázal být modifikovaný NPI. Žádný z IHC analyzovaných markerů nebyl s ohledem na celkovou prognózu, vznik vzdálených metastáz, nádorový grade ani stav lymfatických uzlin statisticky významný. Výsledky analýzy EGFR ukázaly velmi častou expresi proteinu (88,5% nádorů), která nebyla s ohledem na analyzované parametry statisticky významná. Cytogenetická vyšetření identifikovala pouze jeden nádor s amplifikací genu *EGFR*, u dalších 8 případů bylo nalezeny ≥ 4 kopie genu avšak bez zvýšení poměru gen: chromozóm, jednalo se tedy o pacientky s polyzomií. Pacientky s vyšším počtem genu *EGFR* měly statisticky významnou lepší prognózu.

Výsledky práce ukázaly, že tripl-negativní karcinomy prsu jsou heterogenní skupina nádorů vyskytujících se častěji u mladších žen, často spojených s metastázou do lymfatických uzlin, jejichž prognózu lze statisticky významně stanovit pomocí jednoduchého nástroje jako je Nottinghamský prognostický index. Extenzivní analýza morfologických a imunohistochemických markerů nepřinesla žádný statisticky významný parametr, který by

umožnil stratifikaci do prognosticky významných skupin. Zajímavým zjištěním je statisticky významná lepší prognóza pacientek se zvýšeným počtem kopií genu *EGFR*. Toto je v souladu s literárními údaji, že anti-EGFR léčba v současné době nemá u pacientek s karcinomem prsu jednoznačný význam a vztah EGFR a karcinomu prsu je nejasný.

Otázky oponenta

1. Jaký je Váš názor na problematiku stratifikace pacientek do rizikových skupin na podkladě Oncotype DX?
2. Analyzovali jste alespoň u některých pacientek také mutační stav genu *EGFR*?

Závěr

Dizertační práce je zdařilá, shrnuje výsledky rozsáhlé práce na téma, které je v současné době vysoce aktuální. Celkově autorka prokázala výbornou znalost dané problematiky a práce je s ohledem na rozvoj poznatků týkajících se problematiky tripl-negativního karcinomu prsu přínosná. Dizertační práce prokázala předpoklady autorky 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