

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Martina Baněčková

Lékařská fakulta v Plzni

Univerzita Karlova

Šiklův ústav patologie

Název práce: VYUŽITÍ IMUNOHISTOCHEMICKÝCH A MOLEKULÁRNĚ GENETICKÝCH METOD V PATOLOGII HLAVY A KRKU

Vyjádření ke zvolenému tématu disertační práce:

Disertace se zabývá patomorfologií, imunohistochemickým a molekulárně genetickým profilem některých vzácných a nově definovaných nádorů hlavy a krku. Racionální léčbou této onkologické skupiny je primární chirurgické odstranění. Rozsah resekce má být adekvátní dignitě nádorů, neboť přílišná radikalita má v této anatomicky exponované oblasti za následek často závažné funkční a kosmetické následky, nedostatečná pak vede k již velmi těžko řešitelným lokálním recidivám. Tento aspekt je zvláště akcentován u těch nádorových lézí, jejichž biologické chování nelze z prostého stanovení histopatologické diagnózy predikovat a radikalita výkonu je tak určena jen intuicí chirurga. Diferenciální diagnostika některých nádorů s překrývající se morfologií může být velmi obtížná. Rozhodující roli pak sehrává stanovení imunohistochemického a molekulárně-genetického profilu, který otevírá i možnost biologické léčby některých agresivních, prognosticky velmi pochmurných nádorů.

Forma a obsah disertační práce:

Práce je koncipována jako komentovaný soubor publikovaných prací, u čtyřech z nichž je doktorandka první autorkou. Jednotlivým publikacím vždy předchází komentář, obsahující koncisní nastínění sledované problematiky a relevantní výsledky.

V úvodu se autorka zabývá epidemiologií tumorů hlavy a krku, charakterizuje změny, kterým prošla jejich WHO klasifikace a vyjmenovává nově definované a vznikající histopatologické jednotky. Následně je obsírněji pojednáno o některých klinických aspektech, imunohistochemických charakteristikách, histopatologické diferenciální diagnóze a molekulárně genetickém profilu vybraných nádorů.

Vlastní materie disertace je rozdělena do pěti samostatných problematik. Iniciální, pozůstávající z 5 prací, je věnována sinonasálnímu a salivárnímu sekretorickému karcinomu.

Úvodní práce se zabývá imunohistochemickými a morfologickými odlišnostmi prvně uvedeného tumoru od geneticky identické varianty low-grade sinonasálního adenokarcinomu, který je biologicky příznivější.

Další 3 studie prokazují, že část salivárních sekretorických karcinomů vykazuje jinou, nežli běžně se vyskytující fúzní translokaci. Tyto atypické formy mají i odlišnou morfologii, spojenou s agresivnějším biologickým chováním ve smyslu větší tendence k lokálním recidivám a diseminaci. Uvedené nálezy otevírají možnost cílené terapie relevantními inhibitory u pokročilých stádií a high-grade transformace těchto nádorů.

Poslední práce z této problematiky se zabývá možnostmi cytodiagnostiky salivárního sekrečního karcinomu. Ten má v cytomorfologickém obraze určitá specifika, která jej řadí do kategorie IV (tumory nejistého maligního potenciálu) dle Milánské klasifikace. Autorka prokazuje, že doplnění o imunocytochemické vyšetření zpřesňuje diagnostický závěr ve smyslu posunutí do kategorie V (suspektní z malignity). Suverénní metodou je však genetická analýza z cytobloku, prokazující pro tento typ salivárního karcinomu typickou rearanži ETV6. Tato práce je přínosná i v klinické praxi, neboť posun do kategorie V, vykazující 60% pravděpodobnost malignity umožňuje odpovídající radikalitu chirurgického výkonu.

Následující problematika, zpracovaná ve dvou studiích, se týká salivárního intraduktálního karcinomu, který sdílí některé morfologické a imunohistochemické znaky s biologicky agresivnějším sekrečním karcinomem. První studie identifikuje pro intraduktální karcinom charakteristické fúzní translokace. Následující molekulárně-genetická analýza srovnává tento nádor s biologicky velmi odlišným, nepříznivě probíhajícím karcinomem duktálním. U intraduktálního karcinomu byly identifikovány další dosud neznámé dva typy fúzních translokací. Rozdíl v genetice intraduktálního a duktálního salivárního karcinomu nasvědčují tomu, že se jedná o dvě zcela samostatné jednotky. Tato práce je prioritní.

Čtvrtá problematika je věnována vzácnému seromucinosnímu a epiteliálnímu adenomatoidnímu hamartomu respiračního traktu. Provedená morfologická a imunohistochemická analýza a nález monoklonality v jednom ze sledovaných seromucinosních hamartomů potvrdily již dříve vyslovenou domněnku, že tyto afekce mají nádorovou povahu a jsou prekurzorem low-grade sinonasálního tubulopapilárního non-salivárního adenokarcinomu. Práce je unikátní analýzou mucinů v obou hamartomatosních afekcích a nálezem dosud neznámé genové fúze v seromucinosním hamartomu.

Následující téma se zabývá genetikou solitárního fibrosního tumoru. Jeho obtížná histopatologická diferenciální diagnosa zahrnuje celou řadu biologicky odlišných, a tedy různou radikalitu chirurgické léčby vyžadujících lesí. Prokázaná typická genová fúze se tak jeví v tomto smyslu velmi přínosnou. Práce prokázala závažný klinický průběh u jedné z genetických variant tohoto nádoru. Dosavadní studie toto spojení neprokazovaly.

Poslední práce rovněž prioritního charakteru osvětluje genezi a vzájemný vztah osifikujícího a neosifikujícího periferního orálního fibromu. Imunohistochemický průkaz společné exprese osteoblastického diferenciačního genu nasvědčuje tomu, že obě léze jsou různě vyjádřeným stádiem histogeneticky identické a vycházejí z osteoblastů periodontálního ligamenta.

Vyjádření ke zvoleným metodám zpracování, k výsledkům disertační práce, k poznatkům, které disertační práce přinesla a ke splnění stanovených cílů:

Zvolené metodiky imunohistochemických vyšetření a molekulárně-genetické analýzy vyšetřovaných afekcí odpovídají aktuálním nejvyšším standardům. Cíle práce, které jsou

jasně definovány v jednotlivých publikacích, byly naplněny. Výsledky studií jsou významné, několik pak vykazuje prioritu, a lze tak očekávat vysoký citační ohlas.

Vyjádření k uspořádanosti, přehlednosti, formální úpravě a jazykové úrovni disertační práce:

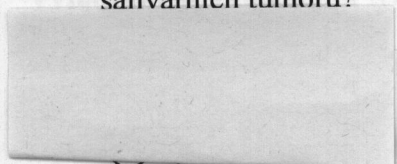
Úvod disertace i text jednotlivých komentářů se vyznačuje srozumitelností, dobrou češtinou a svěžím jazykem. O výborné kvalitě zahrnutých publikací svědčí vysoký IF časopisů, v nichž tyto byly uveřejněny. Celá práce je velmi přehledná.

Doporučení k obhajobě:

Autorka prokázala schopnost samostatné tvůrčí vědecko-výzkumné práce. Hodnocená disertace v řadě parametrů vysoce překračuje standardní požadavky. Proto ji doporučuji k obhajobě dle §47 VŠ zákona 111/98.

Otázky pro kandidátku:

1. Lze očekávat, že molekulární genetika se bude více uplatňovat v cytodiagnostice salivárních tumorů?



Prof. MUDr./Ivo Štárek, CSc.

V Olomouci dne 11.8.2020

ORL klinika FN a LF UP v Olomouci