

OPONENTSKÝ POSUDEK

Disertační práce "Neobvyklé tumory kůže a měkkých tkání"

Autor: MUDr. Ladislav Hadravský

Disertační práce má obvyklé, obecně přijaté členění. Vlastní úvodní stať je krátká, je však vhodně nahrazena přehlednými články o Muir- Torreově syndromu (MTS) a Lynchově syndromu, které nás uvedou do problematiky první části disertace. Jsou zde podrobně uvedeny molekulární charakteristiky obou syndromů, jejich morfologický vzhled a je zmíněna i role morfologa při jejich diagnostice. Úvodní část k nádorům měkkých tkání považuji za příliš krátkou. Dále jsou formulovány pracovní hypotézy a je uveden souhrn cílů práce. V následující kapitole jsou vložena 2 kazuistická sdělení. V prvním případě se jednalo o extraokulární sebaceózní karcinom kštice u pacienta s MTS, u něhož došlo k agresivnímu chování nádoru a jeho progresi do mozku s následnou smrtí pacienta. Jedná se o první publikovaný molekulárně-geneticky vyšetřený případ agresivního extraokulárního sebaceózního karcinomu u pacienta s MTS. Ve druhém případě šlo o pacienta s mnohotnými sebaceózními lézemi a karcinomem tlustého střeva v anamnéze. Přestože případ připomínal MTS, nebyla identifikována zárodečná mutace v jednom z MMR (mismatch repair) genů. Naopak přítomnost *MUTYCH* mutace vedla k diagnóze *MUTYCH* asociované polypózy, patřící do skupiny tzv. Lynch- like syndromů. Jde o vzácného autozomálně recesivně dědičného onemocnění, u něhož je přítomnost kožních sebaceózních lézí raritní.

Druhá polovina disertace zahrnuje dvě původní vědecké práce věnované dvěma vzácnějším jednotkám nádorů měkkých tkání a to pleomorfnímu hyalinizujícímu angiektatickému tumoru a myxoinflamatornímu fibroblastickému sarkomu. V první práci bylo na souboru případů prokázáno, že pleomorfní hyalinizující angiektatický tumor a myxoinflamatorní fibroblastický sarkom mají ve většině případů nejen stejnou přestavbu genů *TGFBR3* a *MGEA5*, ale i morfologii a jedná se tak s největší pravděpodobností o dvě morfologické varianty jedné entity (myxoinflamatorního fibroblastického sarkomu s ektatickými hyalinními cévami). Druhá publikace identifikuje high grade léze v entitě myxoinflamatorního fibroblastického sarkomu. Lze tedy říci, že myxoinflamatorní fibroblastický sarkom, dosud považovaný za low grade sarkom vznikající především v akrální lokalizaci, je entitou, která zahrnuje celé spektrum lézí od low grade relativně indolentních lézí až po high grade sarkomy

s agresivním chováním. Toto zjištění považuji za nejvýznamnější výstup disertace. Popsané výsledky nesporně přispívají k bližšímu poznání entity myxoinflamatorního fibroblastického sarkomu. Na vhodně vybraných kazuistických případech byla demonstrována fenotypická variabilita sebaceózních lézí v rámci Lynchova syndromu a Lynch-like syndromů. Práce je doplněna přehledem použité literatury, který zahrnuje celkem 57 citací. Závěr disertace je příliš obecný. Podkladem disertační práce jsou dvě kazuistická sdělení a dvě původní vědecké práce uveřejněné v mezinárodních recenzovaných časopisech s IF mezi 1,022 až 1,426.

Téma práce je bezesporu aktuální a získané výsledky slouží k bližšímu poznání patogeneze i vlastností vybraných nádorů měkkých tkání a sebaceózních nádorů. Formální uspořádání práce odpovídá přijatým požadavkům. Práce je psána dobrou češtinou s minimem tiskových chyb. Odborná úroveň práce je velmi dobrá. K předložené disertační práci mám tři kritické poznámky: Na str. 10. autor uvádí, že na DNA rozlišujeme 5 úseků s krátkými sekvencemi nukleotidů, které nazýváme mikrosatelity. Naopak mikrosatelity se vyskytují v celém genomu poměrně často. Vybraných 5 mikrosatelitů, které autor uvádí, se používá ke stanovení mikrosatelitní nestability.

Na str. 12 jsou popisovány závěry SVV projektů, které však nejsou citovány v seznamu použité literatury.

Na str. 70 je uvedeno, že stromální buňky obsahují granula hemosiderinu. Navrhovala bych raději používat termín depozita hemosiderinu, hemosiderin není buňkami aktivně produkován.

Otázky:

1. Proč mají pacienti s MTS s postižením *MSH2* genu ve srovnání s nositeli *MLH1* mutace signifikantně vyšší riziko vzniku karcinomů mimo střevo? Platí toto pozorování i u jiných syndromologických variant Lynchova syndromu?
2. V publikacích je použito široké spektrum laboratorních technik. Zajímalo by mne, které z nich autor osobně zvládl a jaký je jeho osobní podíl na jednotlivých pracích.

Závěr:

Předložená disertační práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria. Autor práce prokázal, že je schopen vědecké problémy formulovat a samostatně řešit a že má všechny předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Disertační práci hodnotím kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji,

aby byl autorovi předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul „Ph.D“ za jménem.

V Lounech 28. 10. 2016

Vernerová Zdeňka

Doc. MUDr. Zdeňka Vernerová, CSc.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV

Šrobárova 50

100 34 Praha 10