

OPONENTSKÝ POSUDOK DIZERTAČNEJ PRÁCE

Autor: **MUDr. Marián Švajdler**

Pracovisko: Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, Šiklův ústav patologie

Študijný odbor: Patologie

Názov práce: **HPV asociované karcinómy hlavy a krku: morfológická, klinická a molekulovo biologická korelácia**

Školiteľka: Prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.

Predložená dizertačná práca bola vypracovaná na Šiklovom ústave patológie pod vedením školiteľky prof. MUDr. Aleny Skálovej, CSc. Práca je obsahovo bohatá s dvoma nosnými témami, ktoré by postačovali na naplnenie dvoch samostatných dizertačných prác. Charakter pracoviska a školiteľka, ktorá je medzinárodne uznávanou kapacitou v oblasti patológie hlavy a krku, umožnili zozbierať pre prácu relatívne veľký súbor pomerne vzácnych lézií.

Voľba a aktuálnosť témy

Práca zahŕňa dve samostatné štúdie: 1) retrospektívna analýza histomorfológie, expresie proteínu P16 a HPV a EBV statusu u 22 pacientov s cystickou metastázou skvamocelulárneho karcinómu v oblasti hlavy a krku vo vzťahu k možnému origu týchto nádorov, 2) retrospektívna štúdia HPV a EBV statusu nazofaryngeálnych karcinómov u 62 pacientov a metaanalýza publikovaných prác zaoberajúcich sa zastúpením EBV a HPV pozitívnych nazofaryngeálnych karcinómov.

Zvolená téma, ktorá sa zoberá HPV statusom v orofaryngeálnych karcinómoch, je mimoriadne aktuálna. V roku 2017 vychádza nová WHO klasifikácia nádorov hlavy a krku, a práve oblasti orofaryngeálnych karcinómov sa dostalo najpodstatnejších zmien s priamym zahrnutím HPV statusu do ich klasifikácie. Zároveň majú výsledky práce praktický dopad pri histopatologickej diagnostike cystických metastáz skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku, kde posúdenie okultného origa je pre klinický manažment pacienta mimoriadne dôležité. Druhou témou sa dopĺňujú doteraz prakticky neexistujúce dáta o EBV a HPV stave nazofaryngeálnych karcinómov u českej a slovenskej populácie.

Formálna úprava dizertačnej práce

Dizertačná práca má celkom 126 strán textu vrátane príloh. 24 strán citácií dokumentuje široké znalosti v danej problematike. Práca je štandardným spôsobom delená do 6 kapitol, napísaná je pútavo, bez zreteľných štylistických či formálnych chýb.

Zdokumentovaná je tiež pestrá publikačná činnosť. Uvádzané je autorstvo alebo spoluautorstvo v 83 pôvodných článkoch, z toho je uchádzač prvým autorom v 33 článkoch, z ktorých 9 bolo publikovaných v impaktovaných časopisoch. Na konci textu sú zaradené 3 práce v plnom znení, ktoré priamo súvisia s témou dizertačnej práce, vo všetkých troch je uchádzač prvý autor a dve sú z impaktovaných časopisov. Z hľadiska obhajoby dizertačnej práce ide o nadštandardne bohatú publikačnú činnosť.

Úvod

Prvé štyri kapitoly vrátane úvodu zrozumiteľným spôsobom zoznamujú čitateľa s danou problematikou. Problematika je komplexne a vyčerpávajúco popísaná na základe známych poznatkov z publikovanej literatúry, od epidemiológie nádorov v oblasti hlavy a krku až po dostupné metodiky detekcie relevantnej HPV infekcie.

Ciele práce

Dva ciele dizertačnej práce 1) analýza pôvodu cystických metastáz skvamocelulárneho karcinómu v oblasti hlavy a krku a 2) charakterizácia HPV a EBV statusu nazofaryngeálneho karcinómu na vlastnom súbore pacientov, sú jasne definované a výsledky práce presvedčivo dokladajú to, že stanovené ciele boli splnené.

Materiál a metodiky

Predložená dizertačná práca má charakter retrospektívnej štúdie. Autorovi sa podarilo zozbierať z viacerých pracovísk Českej a Slovenskej republiky pomerne zriedkavé lézie tak, že vytvoril súbor dostatočne veľký na to, aby bol porovnateľný s obdobnými prácami publikovanými vo významných impaktovaných časopisoch.

K metodikám spracovania nemám pripomienky, vo vzťahu k cieľom dizertačnej práce boli zvolené adekvátne a boli jasne a precízne definované.

Výsledky, diskusia a záver

Výsledky prvej časti práce potvrdili významnú rolu HPV infekcie v orofaryngeálnych skvamocelulárnych karcinómoch a vysokú prediktívnu hodnotu HPV detekcie v cystických metastázach hlavy a krku vo vzťahu k ich predpokladanému origu v orofaryngu.

Druhá časť práce vyplňuje informačnú medzeru v našich poznatkoch o účasti EBV infekcie v nazofaryngeálnych karcinómoch u českej a slovenskej populácie, a zároveň potvrdzuje nízke zastúpenie HPV pozitivity v tejto skupine nádorov.

Otázky pre uchádzača

1. Ako by sa dal vysvetliť fakt, že napriek intímnej blízkosti anatomických štruktúr orofaryngu a nazofaryngu, je úloha HPV infekcie v etiopatogenéze ich skvamóznych karcinómov pravdepodobne zásadne odlišná?
2. Ako by sa mohla nozologicky zaradiť cystická skvamózna lézia na krku s minimálnymi atypiami na hranici reaktívnych zmien a LG dysplázie, ale s dokázanou prítomnosťou HR HPV?
3. Aké by mohli byť príčiny výrazne vyššieho zastúpenia EBV asociovaných skvamóznych karcinómov nazofaryngu v sledovanom súbore oproti bežne uvádzanému výskytu v kaukazskej populácii?
4. V krátkosti okomentovať možné limitácie oboch štúdií, ktoré by mohli interferovať s interpretáciou ich výsledkov.

Celkové zhodnotenie, význam práce

MUDr. Marián Švajdler predložil precízne vypracovanú prácu bez formálnych či obsahových chýb, ktorá nadväzuje na významný posun v chápaní účasti HPV infekcie v etiopatogenéze karcinómov hlavy a krku, čo reflektuje aktuálna reklasifikácia orofaryngeálnych karcinómov na základe HPV infekcie vo WHO klasifikácii nádorov hlavy a krku z roku 2017.

Pre rutinnú diagnostickú prax treba oceniť prínos stanovenia HPV infekcie v cystických metastázach hlavy a krku pre posúdenia ich origa. I keď sa s týmto problémom pri diagnostike stretávame pomerne zriedkavo, má identifikácia najpravdepodobnejšieho origa patológom pre klinický manažment pacienta zásadný význam.

Zistenie výrazne vyššieho zastúpenia EBV positivity v nazofaryngeálnych karcinómoch v českej a slovenskej populácii, blížiacej sa k endemickým oblastiam, je prekvapivé a zasluhuje si ďalšie štúdium.

Autor preukázal hlbokú znalosť študovanej problematiky a vytýčené ciele práce jednoznačne splnil. Autor preukázal svoje schopnosti samostatne vedecky pracovať a kriticky hodnotiť dosiahnuté výsledky. Oceňujem tiež doloženú nadštandardne bohatú publikačnú činnosť.

Predložená dizertačná práca „HPV asociované karcinómy hlavy a krku: morfológická, klinická a molekulovo biologická korelácia“ MUDr. Mariána Švajdlera spĺňa legislatívne podmienky pre udeľovanie vedeckých hodností, a preto ju odporúčam k obhajobe.

V Bratislave, 22.4.2017

MUDr. Boris Rychlý, Ph.D.

