

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce "*Praktická aplikácia imunohistochemických a molekulovo genetických metód v diferenciálnej diagnostike lézií urogenitálneho a gynekologického traktu.*"

Autor: MUDr. Ondrej Ondič

Předložená disertační práce je sepsána ve formě komentovaného souboru sedmi původních vědeckých publikací vesměs uveřejněných v mezinárodních recenzovaných odborných časopisech s faktorem impactu. Ve stručném úvodu jsou zmíněny základní údaje o patologických lézích, které jsou předmětem jednotlivých prací. Jedná se o definici a základní poznámky k endometrióze a charakteristiky vybraných vzácných nádorových onemocnění a méně obvyklého obrazu dysplazie děložního hrdla. Dále jsou uvedeny cíle práce, k nimž patří zejména popis histomorfologické "mülleriánské" variability kožní endometriózy, popis neobvyklého borderline papilárního serózního tumoru fimbrií tuby, vyhodnocení prospektivní longitudinální studie těžké dysplazie dlaždicového epitelu děložního hrdla u žen vakcinovaných proti HPV, zlepšení diagnostiky a zvýšení záchytu syndromu hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu (HLRCC) a zjištění incidence *fumarát hydratáza (FH)* deficitních leiomyomů u tohoto syndromu a histologická a cytologická charakteristika bizarní dysplazie děložního hrdla jako varianty HSIL.

Následující nejrozsáhlejší část práce uvádí výsledky v podobě kopií celkem sedmi původních odborných článků, kde je autor disertační práce ve čtyřech uveden jako první autor, ve zbývajících třech jako jeden ze členů širšího autorského kolektivu. Jednotlivé publikace jsou uvedeny stručným přehledem nálezů a komentářem k těmto nálezům. K nejdůležitějším výsledkům patří popis neobvyklých reaktivních tkáňových změn v okolí ložisek tkáňové endometriózy, které mohou imitovat maligní proces a popis vybraných imunohistologických charakteristik a genových alterací u raritního borderline papilárního serózního tumoru fimbrií tuby. Praktickým výstupem práce zaměřené na HPV typizaci těžké dysplazie v konizátech hrdla děložního u žen vakcinovaných proti HPV je prokázání potřeby pokračujícího cervikálního screeningu i u HPV vakcinovaných žen. K dalším výsledkům s určitým významem i pro klinickou praxi patří zjištění, že genetické testování leiomyomů u žen mladších 30 let může být efektivním screeninem u HLRCC syndromu a určení významu deficitu fumarát hydratázy v leiomyomech u tohoto syndromu. Z hlediska biotické a cytologické diagnostiky high-grade

cervikální dlaždicové intraepiteliální léze (HSIL) je důležitým výsledkem charakterizace bizarní dysplazie hrdla děložního, která je novým subtypem HSIL. V závěru disertační práce je zdůrazněn význam spolupráce patologa a molekulárního genetika v diagnostice bližší charakterizaci zejména nádorových onemocnění s praktickým významem i pro léčbu nemocných a je uvedena i nezastupitelná role imunohistologie v diagnostickém procesu. V následujícím seznamu použité literatury je citováno 41 převážně recentních článků týkajících se tématu práce. Dále je uveden i seznam všech publikací autora.

K předložené disertační práci nemám podstatnější připomínky. Téma práce je určitě aktuální, získané výsledky významně rozšiřují poznatky o popisovaných patologických lézích, a to jak z oblasti diagnostiky, tak klinické praxe. Ojedinelé tiskové chyby je možné zmínit spíše z pohledu pozorného čtenáře. Odborná úroveň práce je nesporně velmi dobrá, výsledky byly publikovány v renomovaných mezinárodních odborných časopisech s faktorem impactu.

Otázky:

1. V ložiscích endometriózy je nepochybně změněné tkáňové prostředí ("niche"). Jsou známy alespoň některé faktory tohoto tkáňového prostředí, jejichž působení by mohlo vysvětlit popsané reaktivní morfologické změny měkkých tkání?
2. U bizarní dysplazie hrdla děložního (BCD) je popsána imunohistologická detekce p16 a Ki-67. Jaká je exprese cytokeratinů u této léze, popřípadě jsou známy změny v jejich expresi?

Závěr:

Předložená disertační práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria. Autor prokázal, že je schopen vědecké problémy formulovat a samostatně řešit a že má všechny předpoklady k další samostatné tvořivé vědecké práci. Disertační práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorovi předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul „Ph.D.“ za jménem.

V Praze, 17. 7. 2018

Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10