



OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Autor: **MUDr. Martina Baněčková**

Pracoviště: Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Šiklův ústav patologie

Studijní obor: Patologie

Název práce: **Využití imunohistochemických a molekulárně genetických metod v patologii hlavy a krku**

Školitelka: prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.

Předkládaná doktorská dizertační práce byla vypracována na Šiklově ústavu patologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni pod vedením školitelky prof. MUDr. Aleny Skálové, CSc. Mnohaleté zaměření tohoto univerzitního ústavu na problematiku patologie oblasti hlavy a krku, zejména pak slinných žláz, bylo dostatečnou zárukou všestranné připravenosti zvolená témata úspěšně řešit.

Aktuálnost tématu a forma dizertační práce

Doktorská dizertační práce se zabývá morfologií, imunohistochemickými charakteristikami, molekulárně genetickými nálezy a biologickým chováním vybraných nádorů hlavy a krku, se zaměřením na nádory slinných žláz a sinonazálního traktu. Dizertační práce má formu souhrnu deseti komentovaných publikací, přičemž jejím základem jsou čtyři prvoautorské práce týkající se a) sekrečního karcinomu dutiny nosní, b) respiračního epiteliálního adenomatooidního hamartomu a seromucinózního hamartomu sinonazálního traktu, c) solitárního fibrózního tumoru hlavy a krku a d) osifikujícího a neosifikujícího periferního fibromu dutiny ústní.

Zaměření výzkumu na komplexní popis vzácných a doposud málo prozkoumaných afekcí hlavy a krku je mimořádně vhodné a velmi aktuální. Z tohoto hlediska je nutné volbu tématu dizertační práce jednoznačně ocenit.

Formální úprava dizertační práce

Dizertační práce má celkem 163 stran textu, včetně výčtu použité literatury zahrnujícího celkem 85 recentních citací, což ukazuje na výbornou orientaci uchazečky v dané problematice. Součástí práce jsou vložené plnotextové kopie 10 již zveřejněných či k publikaci přijatých článků, přehled bohaté publikační aktivity autorky rozdělený na práce se

vztahem k disertační práci (13 publikací s vysokým impakt faktorem) a bez vztahu k disertační práci (1 publikace s impakt faktorem a 2 kapitoly v monografii), přehled prezentací na vědeckých konferencích (9 přednášek, 6 posterů) a doplňkový materiál zahrnující 5 přehledných tabulek umístěných na konec disertačního spisu. Udělení prestižní Vincent Hyams Award za nejlepší přednášku v sekci patologie hlavy a krku na 109th Annual Meeting of USCAP v USA nesporně svědčí o vysokých odborných kvalitách uchazečky.

Dizertační práce je v komentované části čtivě napsána českým jazykem vysoké úrovně s ojedinělými překlepy a celkové grafické uspořádání práce je zdařilé. Anglický jazyk vlastních publikací je rovněž na vysoké úrovni.

V disertační práci se vyskytují ojedinělé překlepy:

- a) v kapitole 1.11.4 na s. 127 je ve druhém odstavci anglická spojka „and“ místo české „a“;
- b) v tabulce 1.15 na s. 158 se vyskytují následující překlepy či anglicizmy: „pleomorfní“ místo „pleomorfní“ a „Ewing sarkom“ místo „Ewingův sarkom“; rovněž je užíván termín „epitelioidní“ místo v českém názvosloví obvyklejšího „epiteloidní“;
- c) v tabulce 1.18 na s. 162 je užíván termín „epithelioidní“ místo v českém názvosloví obvyklejšího „epiteloidní“;
- d) v tabulce 1.19 na s. 163 se vyskytují následující překlepy: „sclerózující“ místo „sklerózující“, „biphenotypicky“ místo „bifenotypický“ a „protuberující“ místo „protuberující“; rovněž je užíván termín „epitelioidní“ místo v českém názvosloví obvyklejšího „epiteloidní“.

Cíle disertační práce

Cíle disertační práce nejsou uvedeny v samostatné kapitole, ale jsou zmíněny v úvodních komentářích k jednotlivým tematickým okruhům, případně přímo v člancích, což je dáno typem disertační práce, která je komentovaným souborem prací. Výsledky ve formě velmi kvalitních publikací v časopisech s vysokým impakt faktorem však přesvědčivě dokazují, že stanovené cíle byly v jednotlivých případech beze zbytku splněny.

Úvod

V této kapitole autorka seznamuje čtenáře s problematikou nádorů hlavy a krku, se zaměřením na sekreční karcinom slinných žláz, intraduktální karcinom slinných žláz, respirační epitelální léze sinonazálního traktu, solitární fibrózní tumor hlavy a krku a

reaktivní hyperplastické léze dutiny ústní. Celkové zpracování této kapitoly je koncisejší a uvádí čtenáře srozumitelným způsobem do řešených témat.

Materiál a metodika

Materiál a metodika je podrobně zmíněna u jednotlivých publikací. Použité metody jsou adekvátní.

Výsledky

Podrobná kritická diskuze k dosaženým výsledkům je vždy součástí dané publikace a detailní komentář výsledků přesahuje potřeby oponentského posudku. V každém případě lze však konstatovat, že dosažené výsledky jsou velmi kvalitní, v mnoha případech světově prioritní a svědčí o velmi vysokých odborných kvalitách uchazečky.

Níže je uveden pouze stručný výčet nejdůležitějších dosažených výsledků.

- 1) Byl dokumentován výskyt sekrečního karcinomu slinných žláz v dutině nosní a byla studována jeho diferenciální diagnostika od níže maligních adenokarcinomů intestinálního a neintestinálního typu.
- 2) Byl dokumentován výskyt sekrečního karcinomu slinných žláz s v té době neznámým fúzním partnerem genu *ETV6* (provizorně označeno jako *ETV6-X*) a byla vyslovena hypotéza, že se tyto nádory mohou chovat více agresivně s porovnáním s nádory s „klasickou“ fúzí *ETV6-NTRK3*.
- 3) Byl dokumentován výskyt sekrečního karcinomu slinných žláz s méně častou fúzí *ETV6-RET*, což teoreticky umožňuje v terapii využít léčiva ze skupiny RET inhibitorů.
- 4) Byl dokumentován výskyt sekrečního karcinomu slinných žláz s doposud nepopsanou fúzí *VIM-RET*, resp. s unikátní duální fúzí *ETV6-NTRK3* a *MYB-SMR3B*.
- 5) Byly studovány detailní buněčné charakteristiky sekrečního karcinomu slinných žláz s cílem jejich využití v rutinní cytologické diagnostice, přičemž bylo zjištěno, že klíčovým nálezem je papilární uspořádání a jemně granulární cytoplazma buněk.
- 6) V rámci výzkumu molekulárně genetických charakteristik intraduktálního karcinomu slinných žláz byla kromě častější fúze *NCOA4-RET* prioritně popsána fúze *TRIM27-RET*.
- 7) Na základě navazující studie intraduktálního karcinomu slinných žláz byl dosaženými výsledky podpořen návrh na subklasifikaci tohoto nádoru na typ z vymezených

vývodů a na apokrinní typ a současně byla navržena reklasifikace prvního typu na neinvazivní, příp. invazivní karcinom z vmezeřených vývodů.

- 8) V rámci studia imunohistochemických a molekulárně genetických charakteristik respiračního epitelálního adenomatooidního hamartomu a seromucinózního hamartomu sinonazálního traktu byla vyslovena hypotéza, že se jedná o různé fenotypické varianty jedné afekce, která navíc může být potenciálním prekurzorem maligních nádorů.
- 9) Při výzkumu solitárního fibrózního tumoru hlavy a krku bylo zjištěno, že metastázy vznikají pouze u případů s fúzní variantou *STAT6-full*, tedy u nádorů s 5' fúzí genu *STAT6*.
- 10) Na základě výsledků exprese osteoblastického transkripčního faktoru SATB2 v periferních orálních fibromech byla podpořena hypotéza, že gingivální periferní osifikující fibromy vznikají nejspíše v periodontálních ligamentech.

Otázky pro uchazečku

1. Lze v současné době na základě dostupných publikací porovnat biologické chování sekrečního karcinomu slinných žláz, který obsahuje zlom genu *ETV6*, se skupinou těchto nádorů, u kterých není gen *ETV6* alterován? Jak se případně liší?
2. Lze v současné době na základě dostupných publikací porovnat biologické chování sekrečního karcinomu mamárního typu, který obsahuje „klasickou“ translokaci *ETV6-NTRK3*, se skupinou těchto nádorů, u kterých je translokačním partnerem genu *ETV6* jiný gen než *NTRK3*? Jak se případně liší?
3. Jaké jsou v současné době známé genetické alterace u intraduktálního karcinomu slinných žláz? Vyskytuje se u tohoto nádoru nějaká mutace významně častěji než jiné?
4. Má uchazečka vlastní zkušenosti s protilátkami NR4A3 a Mist1 v diagnostice nádorů slinných žláz? Pokud ne, jaké jsou dosavadní literární zkušenosti?
5. Jaké jsou dosavadní výsledky studií zabývajících se expresí PD-1/PD-L1 v nádorech slinných žláz?

Celkové zhodnocení

MUDr. Martina Baněčková předložila velmi kvalitní dizertační práci, která navazuje na recentní výzkum nádorů hlavy a krku a která významně přispívá k hlubšímu pochopení biologického chování a morfologických, imunohistochemických a molekulárně genetických charakteristik studovaných afekcí. Zvláště je třeba ocenit dosažené výsledky při studiu respiračních epiteliálních lézí sinonazálního traktu.

Uchazečka prokázala hluboké znalosti zkoumané problematiky a osvědčila své schopnosti samostatně vědecky pracovat a kriticky hodnotit dosažené výsledky. Lze předpokládat, že bude v započaté vědecko-výzkumné práci nadále úspěšně pokračovat.

MUDr. Martina Baněčková jednoznačně splnila všechny požadavky kladené na dizertační práci stanovené podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. a doporučuji ji k obhajobě.



prof. MUDr. Jan Laco, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Fakultní nemocnice Hradec Králové

V Hradci Králové, 24. srpna 2020