



Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 11.08.2022 v 13:46:28	Odbor VV
Čj.: UKLFP/274776/2022-13	Zprac.
Č.dop.: RF786522495SK	
Listů: 2 Příloh: 0	
Druh: písemné	



U K L F P 1 0 0 3 6 3 4 2 5 2

Vážená pani
Ing. Daniela Vyzrálová
Oddelení pro vědu a výzkum
Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni
Husova 3
301 00 Plzeň
Česká republika

OPONENTSKÝ POSUDOK NA HABILITAČNÚ PRÁCU

Listom UKLFP/274776/2022-10 som bol požiadaný o vypracovanie oponentského posudku na habilitačnú prácu „**Morfológia, imunohistochemia a molekulová genetika v diagnostike vybraných neoplázií**“ od kandidáta MUDr. Mariána Švajdlera, Ph.D. v odbore patológia.

Habilitačná práca je predložená vo formáte kolekcie 28 publikovaných pôvodných vedeckých prác doplnených sprievodným textom a komentárom ku každej tematickej skupine publikácií, resp. k jednotlivým článkom. Habilitačný spis je v celkovom rozsahu 291 strán vrátane zoznamu použitej literatúry, z toho súbor publikovaných vedeckých prác tvorí 236 strán a samotné komentáre sú v rozsahu 24 strán. Z formálneho hľadiska ide o veľmi dôkladne spracovanú prácu s kvalitnými reprodukciami autentických článkov.

V úvode habilitačného spisu autor popisuje formálnu konštrukciu práce, v rámci ktorej je racionálne a logicky zadefinovaných 5 tematických oblastí, a to diagnostika nádorov:

- a./ hlavy a krku (6 publikácií)
- b./ mäkkých tkanív (6 publikácií)
- c./ centrálného nervového systému (11 publikácií)
- d./ kože (3 publikácie)
- e./ kolorekta a ovária z granulózových buniek.



Ako už z názvu práce vyplýva, základnou, a teda nosnou ideovou líniou všetkých publikovaných prác je opis a záznam morfológických, imunohistochemických a molekulovo-genetických charakteristík nádorových lézií predmetných orgánových, resp. tkanivových oblastí, pričom dominantnú časť práce tvorí stať pojednávajúca o nádoroch centrálného nervového systému. Výber predloženej a analyzovanej problematiky považujem za aktuálny a nesmierne dôležitý z hľadiska rozvoja poznatkov a využitia v rutinnej praxi. Relatívne široké spektrum predloženej problematiky svedčí o všestrannosti a pracovitosti uchádzača a jeho schopnosti prezentácie získaných poznatkov v intenciách moderného názorového smerovania a tiež schopnosti obhajoby nových poznatkov formou konfrontácie s už známymi faktami.

V pätnástich z 28 predložených článkov je uchádzač prvým, resp. korešpondujúcim autorom, a teda jeho podiel na prácach je nespochybniteľný. Vedecké články boli publikované najmä v prestížnych zahraničných časopisoch, ako sú *Modern Pathology*, *American Journal of Surgical Pathology*, *Histopathology*, *Human Pathology*, *Pathology Research and Practice*, *Annals of Diagnostic Pathology*, *American Journal Dermatopathology*, *Genes Chromosomes Cancer*, *Histology and Histopathology* a *Anticancer Research*, t.j. periodík, ktoré majú prísne kritéria pre výber publikovaných prác. Nesmierne cenné však je, že niektoré články boli uverejnené vo významných česko-slovenských periodikách (*Neoplasma*, *Česko-slovenská patologie*, *Bratislavské lekárske listy*), čím bol obohatený aj domáci publikačný fond a nové poznatky a informácie sa bližšie dostali českým a slovenským čitateľom. Autorské kolektívy v prezentovaných publikáciách sú tvorené významnými medzinárodne uznávanými osobnosťami z oblasti patológie, resp. molekulovej patológie, čo poukazuje na nevyhnutnosť kooperácie pri výskumných aktivitách. Keďže všetky články predložené v habilitačnej práci boli publikované v prevažne impaktovaných časopisoch, a teda prešli riadnym recenzným konaním, ich originalita, vedecký prínos a medzinárodný dosah sú nespochybniteľne a dostatočne preukázané. Treba zdôrazniť, že niektoré z predložených prác sú prioritné v celosvetovom meradle.

Komentáre k predloženým článkom sú vecné, výstižné a prehľadné, podávajú základné definície a ciele predmetných štúdií, zaoberajú sa aktuálnym stavom poznatkov a prinášajú nové informácie, ktoré sú konfrontované s výsledkami iných prác pojednávajúcimi v danej oblasti.



Z formálneho ani obsahového hľadiska som nenašiel žiadne pochybenia, text v článkoch aj celej habilitačnej práci je zrozumiteľný a bez akejkoľvek straty odbornej presnosti a terminológie.

Za najvýraznejšie súhrnné prednosti, resp. pozitíva práce považujem:

- **Zdôraznenie nevyhnutnosti komplexnej diagnostiky nádorových lézií**, t.j. vystihnutie nielen fenotypových (histomorfologických a imunohistochemických) charakteristík, ale ich objasňovanie dôkazom genotypových alterácií, a tiež koreláciu s klinickými črtami asociovanými s významnými prognostickými znakmi (napr. identifikácia agresívnejších foriem SFT v oblasti hlavy a krku, ktoré sú spojené s fúziou génov *NAB2* a *STAT6* (s DNA-binding doménou *STAT6* – variant *STAT6*-full). Dôležité je tiež poukázanie na nevyhnutnosť detekcie molekulovo-genetických alterácií pri výbere cielenej terapie, keď detekcia patognomických génových fúzií môže mať význam pri výbere cielenej liečby (napr. kinázovými inhibítormi, *RET* inhibítormi, a pod.).
- **Opis a záznam nových nádorov, resp. lézií** – tu treba zdôrazniť objavný rozmer, napr. zavedenie termínu dysplastického lipómu na vyselektovanie časti nádorov pôvodne zaradených do kategórie ALT – bez *MDM2* amplifikácie; opis alveolárneho typu rabdomyosarkómovej komponenty v gliosarkóme; opis angiosarkómu s bunkami pripomínajúcimi penovité makrofágy alebo opis S100- a CD34- pozitívneho vretenobunkového nádoru s novo-opísanou fúziou *NCOA4-RET*, a pod.
- **Nové doplňujúce informácie** obohacujúce naše doterajšie poznatky o niektorých extrémne zriedkavých léziách (prvoopis fúzneho partnera – rearanž génu *USP6* v myositis ossificans / fibrooseálnom pseudotumore - *COL1A1-USP6*) a spracovanie doteraz najrozsiahlejšej klinicko-patologickej analýzy sarkómov s rearanžou *EWSR1-PATZ1*, ktoré sú podkladom pre nové taxonomické zaradenie vybraných nádorov a ich precíznejšiu klasifikáciu, resp. subtypizáciu. Sem je možné tiež zaradiť poukázanie na vzájomnú súvislosť medzi pleomorfným hyalinizujúcim teleangiektatickým tumorom a myxoiflamatárnym fibroblastickým sarkómom, nakoľko niektoré z prípadov majú okrem prekrývajúcich morfológických črt aj rovnakú rearanžu génov *TGFBR3* a *MGEA5*, čo by svedčilo, že ide o spektrum jednej jednotky.
- **Komplexný prehľad problematiky skvamózných karcinómov (SCC) v oblasti hlavy a krku (orofaryngeálne, nazofaryngeálne a sinonazálne SCC)** s dôrazom na dôležitosť etiopatogenetickej účasti vírusov (HPV a EBV) a ich identifikácie v diagnostickom



algoritme nádorov neznámeho origa (CUP) s návrhom metodológie vhodnej na detekciu transkripčne aktívnych foriem infekcie HPV.

- Z ďalších predností práce sú to **informácie uplatniteľné v rutinnej praxi** (napr. absencia expresie SOX10 v ependymómoch, možnosti a limitácie peroperačnej biopsie pri léziách CNS), ako aj **návrh racionálnej stratégie výberu** prípadov kolorektálneho karcinómu na testovanie pomocou NGS za účelom identifikácie génových fúzií.

Otázky na uchádzača:

Aký navrhuje uchádzač algoritmus diferenciálnej diagnostiky metastáz SCC neznámeho origa v oblasti hlavy a krku (najmä u MTS SCC s negativitou HPV, resp. EBV, t.j. „pravých“ CUP)?

Záver:

Predložený habilitačný spis MUDr. Mariána Švajdlera, Ph.D. predstavuje mimoriadne cenný príspevok v rozvoji poznatkov v oblasti konvenčnej aj molekulovej patológie nádorov predmetných orgánov, resp. tkanív. Ide o veľmi kvalitnú, komplexnú a didakticky dôkladne prepracovanú prácu, ktorá jednoznačne spĺňa kritéria kladené na spis takéhoto charakteru, a preto ju **odporúčam k obhajobe a k udeleniu titulu docent v odbore patológia.**

V Bratislave 08.08.2022

doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.

primár Ústavu patológie OÚSA