

## OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Martin Kuchař

### TÉMA: PATOFYZIOLOGIE NÁDOROVÉHO MIKROPROSTŘEDÍ KARCINOMŮ SLINNÝCH ŽLÁZ

#### a) Aktuálnost tématu

Nádorové mikroprostředí a predikce prognózy a odpovědi k léčbě je v éře imunoterapie aktuálním tématem. Dosažení dlouhotrvající léčebné odpovědi a eliminace neefektivní a potenciálně toxické léčby je základním cílem onkologické terapie.

Výzkumné téma je velmi zajímavé, neboť účinek léčby inhibitory imunitních kontrolních bodů (ICI) není klinicky jednoznačně predikovatelný. Autor se věnuje charakteristikám imunitních buněk v nádorové a peritumorální tkáni (exprese proteinu PD-1 a ligandu PD-L1 a exprese Fas receptoru CD95 a Fas ligandu CD178) ve vzorcích salivárních karcinomů.

#### b) Použité metody a postupy

Prognostické a prediktivní faktory byly retrospektivně hodnoceny ve skupině 62 pacientů s nádory slinných žláz, kteří byli primárně operováni. Cílem bylo zhodnotit vzájemný vztah histopatologického nálezu a klinického stadia na expresi biomarkerů nádorového mikroprostředí. Metodika výzkumu je nenapadnutelná; testy pro statistickou analýzu byly vhodně zvoleny, počet grafů je dostatečný.

#### c) Výsledky práce, nové vědecké poznatky

Stadia pacientů v souboru byla správně klasifikována dle aktuální (8. verze) TNM klasifikace. MUDr. Kuchař se v práci věnuje detailnímu popisu rozdílů v expresi PD-L1 a PD-1 u nádorových buněk a tumor infiltrujících TIIC. Přítomnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách významně korelovala se stupněm diferenciaci nádoru a rozsahem primárního nádoru a závažnost onemocnění nekorelovala s expresí PD-L1 a PD-1 v TIIC. Exprese PD-L1 u nádorových buněk je mechanismus adaptivní imunitní rezistence. Dále se MUDr. Kuchař hodnotil vztah Fas a FasL u nádorových buněk a TIICs a exprese FasL v TIIC nebyla ovlivněna závažností onemocnění ani distribucí v jednotlivých částech nádoru. Exprese Fas v TIIC negativně korelovala se stádiem nádoru a exprese Fas a FasL v nádorových buňkách pozitivně koreluje se stádiem nádoru.

#### d) Kvalita formálního zpracování

Autor tradičně strukturoval práci na teoretickou a praktickou část. Teoretická část je poněkud delší a přibližuje problematiku nádorového mikroprostředí i v oblasti jiných nádorů. Cíle výzkumu, metodika a statistické metody jsou formulovány jasně. Praktická část je velmi detailní a výsledky jsou přehledně prezentovány a dobře graficky dokumentovány. Seznam literatury obsahuje dlouhou řadu relevantních citací. Práce obsahuje 73 stran. Autorovi práce lze vytknout zhotovení grafů v angličtině v českém textu práce. Jazyková úroveň je velmi dobrá, drobné gramatické chyby a překlady kontinuitu textu neruší.

#### e) Význam práce pro rozvoj vědního oboru, aplikace výsledků v praxi

Predikce prognózy a odpovědi léčby na základě molekulárních a imunohistochemických markerů patří mezi důležité prediktory klinické odpovědi na léčbu. Hodnocení exprese PD-L1 (kombinované pozitivní skóre CPS) je základem pro indikaci imunoterapie nejen u metastatických nádorů hlavy a krku a výsledky lze extrapolovat i na nádory slinných žláz.

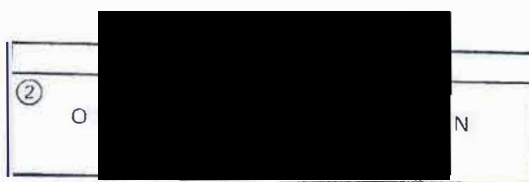
#### f) Publikace

Publikační aktivita dr. Kuchaře je vysoká a kvalitní včetně několika původní prací v časopisech s impact faktorem.

#### g) Závěr

Disertační práci hodnotím jako vynikající, jednoznačně prokazující předpoklady MUDr. Martina Kuchaře k samostatné tvořivé vědecké práci a při splnění ostatních podmínek doktorandského studia doporučuji udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Praha 7.11.2023



Doc. MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.

Přednostka Onkologické kliniky 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

Doc. MUDr. Radka LOHYNSKÁ, Ph.D.