

OPONENTURA DISERTAČNÍ PRÁCE**MUDr. Natálie Klubíčková**

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 24.04.2024 v 14:15:55	Odbor
Cj.: UKLFP/146376/2024-2	VV
Č.dop.:	Zprac.
Listů: 3 Příloh: 0	
Druh: písemné	

**Korelace molekulárně-biologických a imunohistochemických metod v diagnostice
nádorů hlavy a krku**

Disertace je koncipována jako komentovaný soubor 9 samostatných článků. V jejím úvodu jsou zmíněna základní epidemiologická data salivárních tumorů s uvedením incidence jejich zhoubných forem v ČR. Následně podává autorka základní klinicko-patologické charakteristiky a molekulárně-genetické profily těchto neoplazmat, která jsou obsahem disertace, tedy dvou nádorů salivárních (acinického karcinomu a sklerozujícího polycystického adenomu), vzácných tří sinonazálních (adenokarcinom, bifenotypický a EWSR1::POU2AF3 sarkom) a tří mezenchymálních nádorů s více či méně častým výskytem v oblasti hlavy a krku (nádory s aberacemi kinázových genů a genu GLI1, zánětlivý myofibroblastický tumor). Menší část disertace je kazuistikami raritních případů a její výsledky jsou výrazným příspěvkem k dosud velmi mozaikovitým znalostem o těchto tumorech. Převládající studie větších souborů pacientů směřují k upevnění nosologie a definici podtypů některých dnes již etablovaných nádorových jednotek. Společným jmenovatelem všech komentovaných prací je morfologická, imunohistochemická a molekulární analýza uvedených jednotek.

Řada výsledků je originálních. Jde např. o nově prokázanou rearanži NR4A2 genu u karcinomu acinického, průkaz HRAS mutací u sklerozujícího polycystického adenomu. V high-grade sinonazálním adenokarcinomu non-intestinálního typu byla detekována fúzní aberace genu ETV6::NTRK3, nacházená typicky v sekrečním karcinomu slinných žláz. Další práce podává molekulární charakteristiky SMARCB1 deficientního sinonazálního karcinomu, který je obtížně odlišitelný od jiných vysoce maligních karcinomů této lokalizace. Významné jsou analýzy vzácně se vyskytujících vřetenobuněčných tumorů měkkých tkání, které jsou pro překrývání morfologických znaků diferenciativně diagnosticky obtížné a v jejich high-grade

variantách prognosticky nepříznivé. Doplnění imunohistochemického a molekulárně-genetického profilu sinonazálního bifenotypického sarkomu s neobvyklou rabdoidní high-grade transformací umožňuje jeho odlišení od prognosticky příznivějších forem rabdomyosarkomů a otevírá cesty ke zlepšení jeho závažné prognózy cílenou terapií. Ve studii 8 případů nediferencovaného sarkomu, vykazujícího fúzi EWSR1::POU2AF3 je nově poukazováno na jeho patomorfologickou diverzitu. Autoři specifikují imunohistochemický profil těchto tumorů a poukazují na specifický zlom v exonu 12 až 17, nalezený výlučně v lokalizacích na hlavě a krku. Výsledky potvrzují hypotézu, že i přes fenotypickou heterogenitu sarkomů, vykazujících uvedenou genetickou aberaci, jde o tentýž agresivní tumor. U sarkomů s aberacemi kinázových genů bylo pomocí metylační analýzy prokázáno, že i přes odlišnou patomorfologii a biologické chování relevantních jednotek patří tyto do jedné nádorové skupiny. Nově jsou zjištěny 4 dosud neidentifikované fúze některých proteinkinázových genů. U nádoru, označeného jako myxoidní fibroblastický tumor, byly popsány patomorfologické charakteristiky, jimiž se tento liší od prognosticky závažnějšího zánětlivého myofibroblastického tumoru. Není jasno, zda jde samostatnou jednotku nebo o variantu posledně uvedené neoplázie, jejich odlišení má však dopad na rozsah chirurgického výkonu. Závěrečná kazuistika je popisem patomorfologických a imunohistochemických charakteristik raritního epitelooidního nádoru měkkých tkání, vykazujícího fúzní aberaci genu PTCH1- GL1. Důležitost práce spočívá v identifikaci tohoto tumoru s tendencí k lymfogennímu a hematogennímu šíření, kterou se nevyznačují ostatní tumory s uvedenou rearanží.

Všechny komentované práce jsou zcela recentní. U 5 z nich je MUDr. J. Klubíčková uvedena jako první autor. Komentáře k publikovaným článkům jsou jasně a výstižně koncipovány, akcentují srozumitelně definované cíle, jichž bylo dosaženo. Jejich text je psán výbornou češtinou.

K použitým molekulárně-genetickým a imunohistochemickým metodám nemám komentáře. O jejich adekvátnosti a aktuálnosti, stejně jako o kvalitě jednotlivých prací svědčí IF časopisů, v nichž byly publikovány, pohybující se v rozmezí od 2,1 do 7,5. V úvodu a komentáři k jednotlivým studiím použila autorka 49 citací, což svědčí o její výborné orientaci v dané problematice.

Význam disertace spatřuji ve zlepšení diferenciální diagnostiky zkoumaných nádorů a jejich prognózování s potenciálně značným dopadem na jejich klinickou problematiku ve smyslu nastavení odpovídající radikality chirurgické terapie a zavedení biologické léčby u high-grade

tumorů. Pro každou z výše uvedených histopatologických jednotek jsou definovány relevantní imunohistochemické a molekulárně-genetické metody. Jejich korelace, resp. stanovení diagnostické síly a hierarchie umožňuje rychlejší a přesnější diagnózu uvedených tumorů.

Závěr: Autorka prokázala tvůrčí schopnosti a potenciál samostatného vědeckého myšlení. Kvalita posuzované práce je vysoká, splňuje nadstandardně požadavky, jež jsou na disertace kladeny, a plně reflektuje excelentní milieu pracoviště, ze kterého vyšla. Proto ji doporučuji k obhajobě a v případě, že tato proběhne úspěšně, udělení titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách 111/98 Sb.

K hodnocené disertaci vznáším následující dotaz: Dobře diferencovaný i high-grade acinický karcinom vykazují stejné rearanže. Jsou v současnosti známy genové alterace, vedoucí k high-grade transformaci, jichž by bylo možno využít k cílené terapii?

Prof. MUDr. Ivo Stárek, CSc.

V Olomouci dne 22.4.2024

