

OPONENTSKÝ POSUDEK

Univerzita Karlova	6412
Přijato: 08.11.2018 v 13:19:27	Odbor
Č.j.: UKLFP/90214/2018-2	Zprac.
Č.dop.: RR697943704CZ	
Listů: 3 Příloh: 0	
Druh: písemné	



U K L F P 1 0 0 0 8 0 0 9 6 6

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

Autor: MUDr. Ondrej Ondič

Disertační práce má obvyklé, obecně přijaté členění. V úvodu autor velmi stručně charakterizuje entity, které jsou dále předmětem vlastních publikací. Je škoda, že tato úvodní část není podrobnější. Dále je uveden souhrn cílů práce. Kapitola výsledků je tvořena souborem 7 původních vědeckých prací. Tři z těchto prací však byly publikovány ještě před zahájením postgraduálního studia a autor je patrně uvádí jen k dokreslení celkové širě zpracovávané tematiky. Předmětem disertační práce jsou 4 původní publikace, z nichž dvě se týkají problematiky fumarát hydroxyláza (FH) deficientních leiomyomů dělohy a jejich vztahu k Reedově syndromu. Zbývající dvě práce zpracovávají tematiku cervikální dysplázie.

První práce o FH deficientních leiomyomech zpracovává materiál plzeňského ústavu na malém souboru pacientek a tato práce se zdá být „pilotní studií“ práce druhé zpracovávající danou tematiku podrobněji. Na podkladě výsledků této práce se ukazuje, že incidence FH deficientních leiomyomů zjištěných na podkladě imunohistochemického vyšetření je asi 1%, většina z nich je však spojena se somatickou mutací FH, zárodečné mutace se vyskytují výjimečně. Na morfologickém podkladě nelze rozlišit případy spojené se somatickou a zárodečnou mutací. Autoři proto doporučují genetické vyšetření pouze v případech, kdy kromě nálezu FH deficientního leiomyomu/leiomyomů je/jsou přítomny i další známky Reedova syndromu, tj. přítomnost kožních leiomyomů u probanda či v jeho rodině nebo karcinomu ledviny. Pokud jde o diagnostiku FH deficientních leiomyomů je zřejmé, že morfologický obraz jeho „charakteristických“ rysů nemůže nahradit imunohistochemické či molekulárně genetické vyšetření. Ukazuje se také, že mutace FH jsou u leiomyosarkomů dělohy vzácné, ale FH deficientní leiomyomy je mohou svými morfologickými znaky (hypercelularita, přítomnost symplatických jaderných atypií) napodobovat. Tyto práce rozšiřují a doplňují naše poznatky o biologii nádorů. Identifikace FH deficientních děložních leiomyomů je důležitá, ale její význam nelze přeceňovat, protože většina mutací FH je sporadických a zárodečné mutace spojené s Reedovým syndromem jsou velmi vzácné. Tuto studii považuji za nejvýznamnější výstup celé disertace.

Další dvě práce jsou věnované cervikální dysplázii. První z nich nově definuje tzv. bizarní dysplázii jako další podtyp high grade skvamózních intraepitelových lézí (HSIL), při jejím popisu klade důraz na výskyt tzv. bizarních buněk v epitelu. Tento typ léze je spojován s přítomností HPV typu 16. Správně upozorňuje na to, že morfologický vzhled bizarní dysplázie by mohl v některých případech vést k poddiagnostikování léze jako LSIL. Druhá práce s touto tematikou na první volně navazuje a týká se významu bizarních buněk ve skriningové liquid-based cytologii. Na podkladě nálezu bizarních buněk v cytologii a vyšetření HPV byla pacientkám doporučena konizace, při které v 77% byl diagnostikován HSIL. Proto autoři navrhují, aby nález bizarních buněk opravňoval cytologa k dg. ASC-H s druhou dg. LSIL, protože v současnosti podle 3. edice Bethesda klasifikace z roku 2014 je klasifikován jako LSIL. Popsané výsledky nesporně přispívají k bližšímu poznání entity HSIL a popis nové klinicky potenciálně významné podjednotky by mohl vést k dalšímu diagnostickému zpřesnění punch biopsií i cytologického vyšetření cervikální sliznice.

Práce je doplněna přehledem použité literatury, který zahrnuje celkem 41 respektive 22 citací. Závěr disertace je příliš obecný. Podkladem disertační práce jsou čtyři původní vědecké práce uveřejněné v mezinárodních recenzovaných časopisech s IF mezi 1,091 až 5,878.

Téma práce je aktuální a získané výsledky slouží k bližšímu poznání genotypické varianty děložního leiomyomu a jejího biologického chování. V druhé polovině práce autor popisuje nový subtyp HSIL a obecně řeší fenotypickou variabilitu HSIL a úskalí jejich diagnostiky. Formální uspořádání práce odpovídá přijatým požadavkům. Práce je psána slovensky s minimem tiskových chyb. Odborná úroveň práce je velmi dobrá. K předložené disertační práci nemám zásadní kritické připomínky, pouze dvě poznámky:

Domnívám se, že by bylo vhodnější, kdyby všechny stránky disertační práce byly číslované, číslování zčásti chybí a rukopis je tak méně přehledný.

Na str. 66. autor u obrázku č. 5 uvádí chybný popis obrázku. Podle popisky chybí obrázek c a d.,

Otázky:


1. Zajímalo by mne, zda ve Vašem ústavu provádíte genetické vyšetření u všech pacientek s imunohistochemickým průkazem FH deficientního leiomyomu.
2. Jaký byl osud dvou pacientek se zjištěnou zárodečnou mutací FH genu? Byl proveden genetický screening v jejich rodinách, pokud ano tak s jakým výsledkem?
3. Byl již popsán výskyt Reedova syndromu u mužů?
4. V publikacích je použito široké spektrum laboratorních technik. Zajímalo by mne, které

z nich autor osobně zvládl a jaký je jeho osobní podíl na jednotlivých publikacích.

Závěr:

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

V Lounech 28. 10. 2018


Doc. MUDr. Zdeňka Vernerová, CSc.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV

Šrobárova 50

100 34 Praha 10