

## OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce "*Management morfologické diagnostiky molekulárně-geneticky definovaných tumorů trávicího traktu.*"

Autor: MUDr. Bohuslava Vaňková

Předložená disertační práce je sepsána ve formě komentovaného souboru osmi vědeckých publikací uveřejněných v recenzovaných odborných časopisech, z toho byly čtyři původní práce publikovány v mezinárodních časopisech s faktorem impactu a jedna původní práce vyšla v časopisu tuzemském. Zbývající publikace představují dva přehledové články a jeden dopis editorovi. Ve stručném úvodu jsou zmíněna základní statistická data týkající se nádorů trávicího traktu, dále jsou uvedeny současné přístupy ke klasifikaci nádorů a podrobněji je rozvedeno použití molekulárně-genetických metod pro určení diagnózy nádorů, pro prediktivní diagnostiku a ve screeningu hereditárních nádorových onemocnění trávicího traktu.

Následující nejrozsáhlejší část práce uvádí výsledky v podobě kopií celkem osmi odborných publikací, kde je autorka disertační práce ve čtyřech uvedena jako první autor, ve zbývajících čtyřech jako jeden ze členů širšího autorského kolektivu. Jednotlivé publikace jsou uvedeny stručným přehledem nálezů a komentářem k těmto nálezům.

K nejdůležitějším publikovaným výsledkům a nálezům patří:

Významné upřesnění morfologických a imunohistochemických charakteristik vzácného adenomatoidního tumoru tenkého střeva.

Analýza možností využití imunohistochemické detekce SDHB pro diferenciální diagnózu mezenchymálních nádorů GIT přispívající ke zkvalitnění diagnostického procesu.

Zjištění, že mutace genu PDGFRA nemá (na rozdíl od familiálních lipomatózních tumorů) zásadnější význam v rozvoji sporadických střevních lipomů.

Přesnější určení diagnostického postupu při odlišení nediferencovaného karcinomu GIT od GISTu se zdůrazněním významu extenzivního samplingu a imunohistochemického průkazu DOG1.

Potvrzení použitelnosti metody paralelního sekvenování (NGS) se zaměřením na *MLH1d/MLH1ph* a *BRAFwt/RASwt* pro detekci pacientů s kolorektálním karcinomem s potenciálně léčitelnými onkogenními kinázovými fúzemi.

Potvrzení výhod centralizace screeningu pacientů s vybranými diagnózami a použití

univerzálního imunohistochemického screeningu MMR proteinů v depistáži Lynchova syndromu.

V závěru disertační práce je zdůrazněn význam molekulárně-genetického vyšetření jako jednoho z nástrojů exaktnější diagnostiky nádorů trávicího traktu, pro stanovení nebo upřesnění prognózy vybraných nádorových lézí a ve screeningu hereditárních nádorových onemocnění. V následujícím seznamu použité literatury je citováno 80 převážně recentních článků týkajících se tématu práce. Dále je uveden i seznam všech publikací autorky.

K předložené disertační práci nemám podstatnější připomínky. Téma práce je nesporně aktuální, získané výsledky jsou přínosem pro přesnější charakteristiku vybraných nádorů GIT, zdokonalení diagnostického procesu a upřesnění pravidel screeningu. Odborná úroveň práce je nesporně velmi dobrá, spektrum použitých metod v jednotlivých studiích odpovídá současným požadavkům pro kvalitní vědeckou práci. Značná část výsledků byla publikována v renomovaných mezinárodních odborných časopisech s faktorem impactu.

#### **Otázka:**

V současné době je diskutován význam alterací genů *POLE*, *POLD1* a *NTHL1* v kancerogenezi kolorektálního karcinomu, včetně hereditárního, i dalších malignit. Jaký je názor autorky na možnosti praktického využití detekce alterací uvedených genů, například v preventivní diagnostice?

#### **Závěr:**

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

V Praze, 24. 8. 2021

Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.  
Ústav patologie 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50  
100 34 Praha 10