

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

N á z e v p r á c e : Molekulárně genetické znaky nádorů slinných žláz v diferenciální diagnostice a predikci prognózy

A u t o r p r á c e : **MUDr. Lukáš H a u e r**

Univerzita Karlova v Praze,  
Lékařská fakulta v Plzni - Stomatologická klinika;

O p o n e n t : Prof.MUDr.Jiří Mazánek,DrSc.,  
Stomatologická klinika 1.LFUK a VFN Praha;

Doktorská disertační práce MUDr. Lukáše Hauera, k získání vědecké hodnosti Ph.D., ve studijním oboru Patologie, byla vypracována v kombinované formě studia na Stomatologické klinice LF v Plzni v rámci samostatné vědecké přípravy.

Disertant pracoval pod vedením školitelky pí. prof. MUDr. Aleny Skálové, CSc.

Disertační práce je sepsána v českém jazyku na 89 stranách standardní textové úpravy (vlastní text čítá 80 stran), na 1 straně je přehledně zpracován Obsah práce (zde bych uvítal uvést pro přehlednost a rychlou orientaci ve spise stránkové číslování), 15 stran tvoří Seznam použité literatury a zdrojů, 7 stran tvoří vstupní strany práce (název práce, abstrakta v českém a anglickém jazyku, poděkování autora a seznam zkratk), Příloha obsahuje dalších 5 stran.

Disertační práce je členěná obvyklým způsobem do sedmi celků – Úvod práce, Cíl práce, Molekulárně genetické znaky salivárních karcinomů a jejich praktické využití, Adenoidně cystický karcinom slinných žláz, Popis řešení a výsledky výzkumu, Hodnocení a závěr, Soupis bibliografických citací (seznam použité literatury), Přílohy. Úvod práce (str. 9-17) je poměrně obsírnou kapitolou, kde autor práce podává informaci o incidenci, klasifikaci, etiologii, klinické symptomatologii – diagnostice a terapii, prognóze a o využití metod molekulární biologie v diagnostice nádorů slinných žláz. Cíl práce je velmi stručně definován na str. 18 – autor si klade za cíl definovat současné možnosti využití molekulárně genetických znaků salivárních karcinomů, shrnout současný pohled na biologické chování adenoidně cystického karcinomu a zhodnotit retrospektivní analýzou soubor pacientů s adenoidně cystickým karcinomem, kteří byli léčeni ve FN v Plzni v letech 1986-2016. Ve třetí kapitole – Popis současného stavu řešeného tématu (str. 19- 65) je stěžejní kapitolou díla sestává ze dvou subkapitol – v kapitole Molekulárně genetické znaky salivárních karcinomů a jejich praktické využití jsou přehledně zpracovány molekulárně genetické mechanismy u nádorů slinných žláz. V druhé subkapitole - Adenoidně cystický karcinom slinných žláz – je podrobně probrán nádor z aspektů kliniky, biologického chování nádoru, diagnostiky, histopathologických vlastností včetně molekulárně genetických znaků, diskutována je diferenciální diagnostika nádoru, velice pěkně zpracována je kapitola léčení adenoidně cystického karcinomu, Prognostické a rizikové faktory jsou originálním oddílem a v domácí literatuře i prioritním pohledem na nádor. Kapitola označená číslem 4 (str. 66-72) – označená jako Popis řešení a

výsledky výzkumu – popisuje zkoumaný materiál a metodiku pracovních postupů. V kapitole 5 (str. 73-74) je informace o prezentovaném souboru pacientů a srovnání získaných poznatků s recentními literárními údaji v různých aspektech pohledu. Kapitola 6 – (str. 75-89) – Soupis bibliografických citací (seznam použité literatury) je pozoruhodnou částí práce kvalitou uvedení různých literárních pramenů – obsahuje 129 citací, převážně ze zahraniční odborné literatury. V kapitole 7 (dle číslování práce str. 1 -1 až 2 -4 jsou zpracovány klinické studie, které se týkají léčení adenoidně cystického karcinomu, uvedeny jsou nomogramy celkového 10ti letého přežívání nemocných, pravděpodobnosti úmrtí, průběhu onemocnění bez recidiv a průběhu onemocnění bez přítomnosti vzdálených metastáz.

Text práce je vhodně doplněn 43 barevnými obrázky (histologickými a klinickými) a 10 tabulkami velice pěkné kvality.

#### a) Aktuálnost a volba tématu.

Diagnostika a terapie nádorových onemocnění slinných žláz je z klinického hlediska doposud ne zcela jasně zpracovanou kapitolou. Nové poznatky výzkumu, a zde mám na mysli především využívání metod a poznatků molekulární biologie v diagnostice a prognózování, přinášejí nové pohledy na biologické vlastnosti těchto novotvarů a nepochybně budou momentem, který povede ke změnám dosud zavedených terapeutických postupů. Zapojení klinického pracovníka do zkoumání biologických vlastností především maligních nádorů slinných žláz (v tomto případě adenoidně cystického karcinomu) vidím jako vysoce pozitivní a progresivní počin výzkumný.

Z výše uvedeného konstatování naprosto jasně vyplývá, že aktuálnost řešené problematiky je zřetelným přínosem ve výzkumu nádorových onemocnění slinných žláz. Volbu tématu práce hodnotím proto jako významnou a zdařilou, protože práce svými poznatky a závěry nepochybně přispívá k řešení dosud vědeckých, klinických i vzdělávacích problémů v diagnostice a terapii především maligních novotvarů slinných žláz.

#### b) Cíl práce:

Hlavním cílem předložené práce bylo definovat současné možnosti využití molekulárně genetických znaků salivárních karcinomů jako biomarkerů – diagnostických, prognostických a terapeutických. Tento záměr hodnotím v domácím písemnictví jako prioritní počin. V návaznosti pak autor chtěl na základě zhodnocení literární rešerše shrnout současné názory na biologické chování, diagnostiku, léčení a prognózu adenoidně cystického karcinomu, včetně využití molekulárně genetických znaků tohoto nádoru. Pozitivně je třeba hodnotit i klinickou retrospektivní studii souboru 27 nemocných léčených pro adenoidně cystický karcinom ve FN v Plzni v letech 1986-2016.

Po prostudování práce mohu na tomto místě konstatovat, že autorem predikovaných cílů práce bylo dosaženo.

#### c) Metodika zpracování studie:

Předložená disertační práce má charakter experimentální studie, kde klinický pracovník prokázal, že zvládá metodiku pracovních postupů v molekulární biologii, přínosné je, že získané poznatky se snaží interpretovat v klinice.

K metodice zpracování studie nemám připomínek, cíle práce autor naplnil naprosto přesně, závěry stručně zpracoval v tabulkách. Oponent proto může na tomto místě posudku konstatovat, že z metodického hlediska lze uspořádání a členění výsledků označit jako příkladné a nadprůměrné. Celková úprava práce je vzorná, práce je napsána srozumitelně, gramaticky správnou češtinou, překlepy v textu nebo diskutabilní formulace jsme našli jenom ojedinele.

d) **V ý s l e d k y d i s e r t a c e :**

Ze závěrů disertační práce MUDr. Lukáše Hauera vyplývá, že metody molekulární biologie přináší nové poznatky, které lze implementovat v klinice, v diagnostice, ale i terapii adenoidně cystických karcinomů slinných žláz. Tento nádor slinných žláz vykazuje vyšší tendenci k zakládání regionálních uzlinových metastáz než se soudilo dříve a z tohoto poznatku vyplývá i závěr, že je třeba v tomto smyslu změnit i dosud zažitá a užívaná terapeutická postupy. Hlavní nádorově specifickou onkogenní událostí u adenoidně cystických karcinomů je MYB-NFIB fúze, tento onkogen je v současné době možné potenciálně využít pouze jako pomocný diagnostický nástroj.

Zpracování tématu lze, s přihlédnutím ke zhodnocení recentních literárních odkazů označit do jisté míry za originální počín a tak oponent může konstatovat, že autor píše na vysoké vědecké respektive metodické úrovni splnil vytčené cíle práce.

Otázka oponenta:

Prosím o vysvětlení, do jaké míry dochází k maligní transformaci pleomorfních adenomů slinných žláz na straně jedné a kdy se již od počátku onemocnění jedná o karcinom v pleomorfním adenomu (viz str. 10 textu)?

e) **V ý z n a m d i z e r t a c e** (pro společenskou praxi nebo další rozvoj vědy):

Předložená práce je velice kvalitním a pečlivě zpracovaným spisem, který přináší nové poznatky pro implementaci metod molekulární biologie do problematiky nádorů slinných žláz, speciálně pro případ adenoidně cystického karcinomu. Dosažená a ověřená poznání se nepochybně uplatní v maxilofaciální chirurgii a její subdisciplíně - orofaciální onkologii. Zavedení metod molekulární biologie spojených s využitím molekulárně genetických znaků v případech salivárních karcinomů precizuje diagnostiku nádorů, slouží i ke změnám v léčebné strategii a konečně i ke stanovení prognózy onemocnění.

f) **Z á v ě r :**

Dizertant zvolil jako téma své disertační práce aktuální a z medicínského hlediska důležitý problém - stanovení molekulárně genetických znaků salivárních karcinomů a jejich využití v klinice. Téma zpracoval s mimořádnou pečlivostí, stanovené cíle práce splnil, metodika zpracování tématu byla zvolena správně a byla použita odpovídajícím způsobem. Autor práce předloženým spisem prokázal a přesvědčil, že ovládá metody badatelské práce, že je schopen samostatné vědecké práce. Svojí disertační prací přinesl nové poznatky v orofaciální onkologii na úseku nádorů slinných žláz. Lze konstatovat, že práce má význam v řešení naléhavých odborných témat současné medicíny.

Disertační doktorská práce MUDr. Lukáše Hauera splňuje veškeré legislativní podmínky v udělování vědeckých hodností a doporučuji proto disertační spis - Molekulárně genetické znaky nádorů slinných žláz v diferenciální diagnostice a predikci prognózy – k obhajobě.