

Oponentský posudek

doktorské dizertační práce MUDr. Pavla Andrleho na téma: "Klinicko-patologická korelace imunohistochemické a molekulární klasifikace salivárního duktálního karcinomu".

Předkládaná dizertační práce MUDr. Pavla Andrleho je ve svázaném výtisku o 71 strojopisné straně. Je rozdělena do 7 kapitol. Práce obsahuje 60 stránek vlastního textu včetně 18 tabulek a 14 obrázků. Na zbývajících 8 stranách je seřazeno 90 citací použité literatury.

Dizertace byla vypracována na Stomatologické klinice a Šiklově ústavu patologie ve FN a LFUK Plzeň pod vedením Prof. MUDr. Aleny Skálové, CSc.

Práce je svým tématem vysoce aktuální. Onkologie slinných žláz se zabývá velice heterogenní skupinou tumorů, z nichž zejména karcinomy mají velice široké spektrum možností biologického chování. Většina autorů respektuje dělení na „high grade“ a „low grade“ skupiny karcinomů, přičemž touto prací studovaný salivární duktální karcinom patří do „high grade“ skupiny.

V teoretické části (kapitola 1.) autor předkládá široké znalosti z oblasti problematiky karcinomů slinných žláz. Kapitola zpracovává přehledně anatomii, histomorfologii slinných žláz, dále incidenci, etiologii, morfologii a staging tumorů, vyjadřuje se k diagnostice včetně patomorfologie, imunohistochemie, molekulární diagnostiky a rozebírá možnosti terapeutických postupů.

Za základní cíle si autor stanovil:

1. Zjistit prognostický význam vybraných klinických a imunohistochemických parametrů u pacientů s SDC.
2. Zjistit expresi vybraných imunohistochemických a genetických markerů a stanovit jejich význam v histopatologické diferenciální diagnostice salivárních karcinomů.
3. Ověřit prognostický význam Takaseho imunohistochemické klasifikace SDC.

Práce je založena na retrospektivní studii 26 pacientů, její statistické hodnocení bylo komplikováno 5ti letým přežitím pouze části souboru (dáno vysokou malignitou studovaných tumorů, viz. výše).

Metodika celé práce odpovídá zavedeným standardům práce ve FN Plzeň. Bylo provedeno imunohistochemické a molekulárně genetické vyšetření zkoumaných faktorů. V souladu s odbornou literaturou autor konstatuje na základě svých výsledků negativní prognostickou hodnotu přítomnosti lokoregionálního metastatického uzlinového syndromu. Vzhledem k malému počtu pacientů v souboru, bylo pro většinou zkoumaných parametrů použito hodnocení v %. U pacientů, kteří dosáhli 5ti letého přežití, byla zjištěna vyšší hodnota MIB1 a častější exprese androgenního receptoru. Pozitivitu GATA3, CK5/6 a AR vykazoval studovaný soubor v 76%, resp. 88%. Pozitivitu HER2 vykazovalo 65% souboru, v souladu s publikovanou literaturou je konstatována horší prognóza ve srovnání s ostatními typy Takaseho klasifikace. Genová analýza byla provedena z technických důvodů pouze u 9 pacientů, nebyla zjištěna translokace ETV6-NTRK3, třikrát byla prokázána mutace HRAS, dvakrát AKT1 a PTEN. Výsledky odpovídají odborné literatuře.

Studie přinesla některé, v odborné literatuře dosud nepublikované poznatky, potvrdila expresi zkoumaných genetických i imunohistochemických markerů. Pro definitivní průkaz jejich prognostického významu bude třeba studie na větším souboru pacientů, vzhledem k incidenci zkoumaných tumorů půjde pravděpodobně o multicentrickou studii. Zásadní myšlenkou, kterou autor předkládá, je resistance vůči biologické léčbě u tumorů s mutací v genech AKT1, PTEN, HRAS.

Získané údaje byly zpracovány do sdělení "Biomarker Immunoprofile and Molecular Characteristics in Salivary Duct Carcinoma: Clinicopathologic and Prognostic Implications.", prezentovaném na The United States & Canadian Academy of Pathology's 108th Annual Meeting in National Harbor, Maryland, March 16-21, 2019.

Všechny vytyčené cíle práce byly splněny.

Závěr:

Předložená práce je skutečně pečlivě zpracována včetně širokého teoretického podkladu. V dokumentaci bych vyzdvihнул přehlednost, srozumitelnost a přesnost. Práce MUDr. Pavla Anderleho je aktuálním přínosným dílem, rozšiřujícím naše dosavadní znalosti, je významná nejen z hlediska teoretického, ale je přínosná i pro praxi. Autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce, dosáhl několika prioritních výsledků, čímž obohatil naši i světovou literaturu. Z těchto důvodů oponent doporučuje podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. přijmout předloženou dizertaci po její obhajobě jako doklad pro další doktorské řízení a k udělení titulu Ph.D.

V Pzni dne 3.6.2019

MUDr. David Slouka, Ph.D., MBA
Přednosta ORL kliniky FN a LEJK v Plzni
Klinika nemocí ušních, nosních a krčních
přednosta:
MUDr. David Slouka, Ph.D., MBA
305 99 Plzeň, Edvarda Beneše 1128/13
tel. 377 401 111