

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: **MUDr. Jan LACO**

Pracoviště: **Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN v Hradci Králové**

Název práce: **Využití galektinu-3, cytokeratinu 19, neural cell adhesion molekule a E-cadherinu v diagnostice a diferenciální diagnostice nádorů štítné žlázy**

Předložená dizertační práce byla vypracována na Fingerlandově ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové pod vedením školitele doc.MUDr. Aleše Ryšky, Ph.D. Část práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906, což potvrzuje aktuálnost tématu dizertace. Mnohaleté zaměření pracoviště na problematiku tyreoidální patologie bylo dostatečným garantem všestranné připravenosti úspěšně řešit zvolené téma.

Práce vychází ze současných diagnostických a prognostických úskalí nádorů štítné žlázy a klade si za cíl přispět ke zlepšení jejich diferenciální diagnostiky studiem nových molekulárních markerů. Z tohoto aspektu je třeba zvláště ocenit volbu tématu předkládané studie.

Rozsah práce a dokumentace

Předložený spis má celkem 147 stran textu včetně seznamu použitých zkratk, seznamu tabulek a grafů a obsáhlého výčtu použité literatury čítajícího 271 odkazů. Součástí práce je též obrazová příloha, která zahrnuje 17 barevných fotografií výborné kvality. Přehledné tabulky (v počtu 34) a 4 instruktivní grafy jsou umístěny přímo v příslušném textu.

Práce je členěna celkem do 11 logicky navazujících kapitol a je velmi čtivě napsána spisovnou češtinou. Celkové grafické uspořádání práce je zdařilé.

Zpracování tématu a kvalita docílených výsledků

Práce je rozdělena na teoretický úvod a vlastní studii. Záměrem studie bylo hodnocení vybraných nádorových markerů galektinu-3 (gal3), cytokeratinu 19 (CK 19), NCAM a E-cadherinu (Ecad) v primárních epiteliálních nádorech štítné žlázy. Cíle práce jsou zřetelně formulovány do několika okruhů:

- A/ posouzení přínosu studovaných markerů pro diferenciální diagnostiku mezi diagnosticky obtížnými nádory z folikulárních buněk
- B/ nalezení vhodného markeru pro nádory s folikulárními rysy
- C/ studium exprese vybraných markerů jako příspěvek k ozřejmění patobiologie tyreoidálních nádorů

V kapitole „Teoretický úvod“ autor široce pojednává o epidemiologii a klasifikaci nádorů štítné žlázy, zevrubně se věnuje především charakteristice jednotlivých nádorových jednotek, diferenciální diagnostice a prognóze. Zvláštní podkapitola se na základě rozsáhlé literární rešerše zabývá detailním rozбором studovaných markerů a přehledem výsledků dosavadních studií jejich exprese. V tomto oddíle je uvedení velkého množství dílčích poznatků a údajů nejrůznějšího charakteru občas překážkou přehlednosti a srozumitelnosti textu. Tento nepatrný

nedostatek je však kompenzován závěrečným souhrnem nejdůležitějších dosud známých faktů o každém studovaném markeru.

Kapitola „Materiál a metodika“ je přehledně zpracována počínaje charakteristikou studovaného souboru a popisem rutinního histologického zpracování a imunohistochemického vyšetření až po uvedení metodiky hodnocení exprese jednotlivých markerů a statistického zpracování dat. Byly použity adekvátní statistické metody. Zvláště je nutné ocenit, že retrospektivní studie byla provedena na velkém souboru 245 primárních epiteliálních nádorů štítné žlázy. Takový rozsah souboru je dost ojedinělý v obdobných dosud publikovaných studiích nádorů štítné žlázy.

Téměř polovina práce je věnována přehledu výsledků a diskuzi.

Kapitola „Výsledky“ je logicky rozdělena na několik podkapitol, které se postupně zabývají deskriptivními charakteristikami souboru, expresí studovaných markerů v normální štítné žláze, v nádorech (se zvláštním zřetelem na nádory s folikulárními rysy a na varianty papilárního karcinomu) a prediktivním významem markerů.

V kapitole „Diskuze“ autor podrobně rozebírá dosažené vlastní výsledky a konfrontuje je s dosud publikovanými závěry jiných studií. Tato část práce svědčí o velmi dobré orientaci autora v dané problematice a schopnosti kriticky analyzovat výsledky a převádět je do rutinní praxe. Zároveň se zde autor snaží nastínit i další směry budoucího výzkumu dané problematiky.

V oddíle „Závěry práce“ jsou velmi přehledně shrnuty dosažené výsledky. Autor na základě vlastního pozorování dochází k následujícím závěrům, z nichž zejména níže uvedené hodnotím jako velmi přínosné pro rutinní praxi:

- žádný ze studovaných markerů nebyl stoprocentně senzitivní či specifický pro benigní nebo maligní nádory nebo pouze pro jeden typ nádorů štítné žlázy, avšak gal3 a CK 19 lze jako pomocné nádorové markery zařadit do panelu molekulárních diferenciativně diagnostických, event. prognostických markerů štítné žlázy
- gal3 a CK 19 jsou vhodnými markery pro papilokarcinom, avšak nejsou jednoznačně přínosné v diferenciativní diagnostice mezi folikulárním adenomem a folikulárním karcinomem
- prioritní je průkaz heterogenní exprese gal3 akcentované v subkapsulární populaci nádorových buněk folikulárního adenomu a karcinomu, což svědčí pro možný vztah gal3 k invazivitě a agresivnějšímu potenciálu těchto buněk
- zjištění signifikantních rozdílů v expresi CK 19 mezi klasickou variantou papilárního karcinomu na jedné straně a papilárním mikrokarcinomem a folikulární variantou papilokarcinomu na straně druhé (literárně dosud nepopsaný fenomén)
- potvrzení významu gal3 a CK 19 v diferenciativní diagnostice nádorů s folikulárními rysy
- průkaz gal3 a CK 19 jako prognostického markeru ve vztahu k šíření maligního nádoru mimo štítnou žlázu a k metastazování (u Ecad a NCAM prognostický význam nepotvrzen)

Připomínky a dotazy

K obsahové ani formální stránce dizertační práce nemám připomínky či výhrady.

Autorovi předložené práce bych ráda položila následující dotazy:

1. Použitá metodika hodnocení zohledňuje též intenzitu exprese studovaných markerů, nikoliv pouze procentuální počet nádorových buněk exprimujících daný marker. Proč byla

zvolena právě tato metodika (tzv. histoskóre), když je známo, že intenzitu exprese ovlivňuje řada objektivních faktorů a její hodnocení je zatíženo značnou subjektivitou?

2. U folikulárních adenomů a folikulárních karcinomů byla exprese gal3 akcentována zejména subkapsulárně, tj. na periférii nádoru. Pozoroval jste obdobný jev i u papilokarcinomů?
3. Zaznamenal jste významné rozdíly v expresi studovaných markerů mezi onkocytárními a neoncocytními variantami téhož nádoru (tj. folikulárních adenomů a folikulárních karcinomů)?

Závěr

MUDr. Jan Laco předložil kvalitní dizertační práci, která významně navazuje na současné směry výzkumu v oblasti tyreoidální patologie orientované zejména na studium patobiologie epitelových nádorů z folikulárních buněk a na hledání vhodných diagnostických a prognostických markerů. Jsem přesvědčena, že autorem vytýčené cíle byly splněny. Dosažené výsledky významnou měrou rozšiřují spektrum poznatků týkajících se onkogeneze, diagnostiky a prognózování nádorů štítné žlázy a mnohé z nich mohou být přímo využity v rutinní praxi. Autor zároveň nastiňuje další směry výzkumu dané problematiky a lze předpokládat, že bude v započaté práci úspěšně pokračovat.

Autor předkládané dizertační práce prokázal své schopnosti samostatně vědecky pracovat a prezentovat výsledky formou přednášek i publikací.

MUDr. Jan LACO splnil všechny požadavky kladené na doktorskou dizertační práci stanovené podle §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. Doporučuji, aby mu byl po úspěšné obhajobě udělen akademický titul doktor - Ph.D.

Doc. MUDr. Marie LUDVÍKOVÁ, Ph.D.
Ústav biologie LF UK
Karlovarská 48
301 66 Plzeň

V Plzni dne 27. dubna 2006