Vyúžití galektinu – 3, cytokeratinu 19, neural cell adhesion molecule a E – cadherinu v diagnostice a diferencíální diagnostice nádorů štítné žlázy

Disertační práce

MUDr. Jan Laco

Hradec Králové, 2006
Využití galektinu – 3, cytokeratinu 19, neural cell adhesion molecule a E – cadherinu v diagnostice a diferenciální diagnostice nádorů štítné žlázy

MUDr. Jan Laco

Fingerlandův ústav patologie
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Obor studia: Patologie

Téma studia: Využití imunohistochemických markerů v diagnostice a diferenciální diagnostice nádorů štítné žlázy

MUDr. Jan Laco
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ

tel.: 49 583 2548
fax: 49 583 2004
e-mail: lacoj@ffhk.cuni.cz
Obsah

1. Seznam použitých zkratek ...............................................................5
2. Teoretický úvod ..............................................................................7
   2.1. Epidemiologie nádorů štítné žlázy .........................................8
   2.2. Klasifikace nádorů štítné žlázy ...........................................10
   2.3. Charakteristika nádorů štítné žlázy .....................................11
      2.3.1. Adenom štítné žlázy a příbuzné nádory .....................11
      2.3.2. Karcinomy štítné žlázy ..............................................12
      2.3.3. Jiné nádory štítné žlázy ............................................17
      2.3.4. Nádory štítné žlázy u dětí ..........................................18
   2.4. Diferenciální diagnostika nádorů štítné žlázy ....................19
   2.5. Prognóza nádorů štítné žlázy .............................................21
   2.6. Charakteristika jednotlivých imunohistochemických markerů ....24
      2.6.1. Charakteristika galektinu - 3 (gal3) ..........................24
      2.6.2. Charakteristika cytokeratinu 19 (CK 19) ...................39
      2.6.3. Charakteristika neural cell adhesion molecule (NCAM) ........................................................................45
      2.6.4. Charakteristika E - cadherinu (Ecad) ..........................50
3. Cíle disertační práce ..................................................................60
4. Materiál a metodika ...................................................................61
   4.1. Charakteristika souboru ....................................................61
   4.2. Imunohistochemické vyšetření ...........................................63
   4.3. Metodika hodnocení exprese jednotlivých markerů ............65
   4.4. Statistické zpracování dat ..................................................65
5. Výsledky ....................................................................................67
   5.1. Deskriptivní charakteristiky souboru ..................................67
   5.2. Exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad v normální štítné žláze ......75
   5.3. Exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad v nádorech ..................76
   5.4. Prediktivní charakteristiky gal3, CK 19, NCAM a Ecad .........89
5.5. Exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad v nádorech
s folikulárními rysy ................................................................. 94
5.6. Exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad ve variantách papilárního
karcinomu ................................................................................. 96
5.7. Logistická regrese .................................................................. 97
6. Diskuze ..................................................................................... 98
7. Závěry práce ............................................................................ 107
8. Literatura .................................................................................. 109
9. Seznam tabulek a grafů ............................................................. 136
10. Fotodokumentace .................................................................. 138
11. Poděkování ............................................................................. 147
### 1. Seznam použitých zkratek

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zkratka</th>
<th>Popis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>AC</td>
<td>nediferencovaný (anaplastický) karcinom</td>
</tr>
<tr>
<td>CASTLE</td>
<td>karcinom s diferenciací podobnou thymu („carcinoma showing thymus-like differentiation“)</td>
</tr>
<tr>
<td>CK 19</td>
<td>cytokeratin 19</td>
</tr>
<tr>
<td>CK</td>
<td>cytokeratiny</td>
</tr>
<tr>
<td>Ecad</td>
<td>E - cadherin</td>
</tr>
<tr>
<td>FA</td>
<td>folikulární adenom</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - MI</td>
<td>minimálně invazivní varianta folikulárního karcinomu</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - SI</td>
<td>široce invazivní varianta folikulárního karcinomu</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>folikulární karcinom</td>
</tr>
<tr>
<td>FNAC</td>
<td>tenkojehlová aspírační cytologie</td>
</tr>
<tr>
<td>Galectin-3</td>
<td>galektin - 3</td>
</tr>
<tr>
<td>HTT</td>
<td>hyalinizující trabekulární tumor</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>medulární karcinom</td>
</tr>
<tr>
<td>MEN</td>
<td>mnohočetná endokrinní neoplázie</td>
</tr>
<tr>
<td>NCAM</td>
<td>neural cell adhesion molecule</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>onkocytární adenom</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - MI</td>
<td>minimálně invazivní varianta onkocytárního karcinomu</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - SI</td>
<td>široce invazivní varianta onkocytárního karcinomu</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>onkocytární karcinom</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - F</td>
<td>folikulární varianta papilárního karcinomu</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - J</td>
<td>jiné varianty papilárního karcinomu</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - K</td>
<td>klasická varianta papilárního karcinomu</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - M</td>
<td>papilární mikrokarcinom</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>papilární karcinom</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>nízce diferencovaný karcinom („poorly differentiated carcinoma“)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
SETTLE  vřetenobuněčný nádor s diferenciací podobnou thymu ("spindle cell tumour with thymus-like differentiation")

TNM  Tumor Node Metastasis
2. Teoretický úvod

Nádory štítné žlázy jsou nejčastěji se vyskytující endokrinní tumory a jejich incidence stále stoupá. Vyskytují se v každém věku, včetně dětí a seniorů, a představují široké spektrum biologických entit od náhodně zastížených papilárních mikrokarcinomů až po velmi agresivní nediferencované karcinomy. V poslední době byl učiněn značný pokrok v poznání etiologie, histogeneze a patofyziologie těchto nádorů stejně jako v jejich klinické diagnostice. Do rutinní klinické praxe byly zavedeny četné nové vyšetřovací metody, např. ultrasonografie, scintigrafie či tenkojehlová aspirační cytologie. V mikroskopické diagnostice zůstává základním vyšetřením morfologické vyšetření daného nádoru v klasickém barvení hematoxylín – eozin, doplněné případně o imunohistochemický průkaz určitých molekul či markerů, které, ač jsou předmětem intenzivního výzkumu, mají spíše pomocný charakter. Metody molekulárně genetické, které v poslední době zaznamenaly výrazný pokrok a přispěly k částečnému pochopení etiopathogeneze některých nádorů štítné žlázy, zatím nejsou v současné době v rutinní biooptické diagnostice běžně používány.
2.1. Epidemiologie nádorů štítné žlázy

Celosvětově se incidence (na 100 000 obyvatel) maligních nádorů štítné žlázy udává v rozmezí 0,8 – 5,0 u mužů a 1,9 – 19,4 u žen (57) a stále stoupá.


**Tab. 1:** Incidence maligních nádorů štítné žlázy v České republice (na 100 000 obyvatel)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Muži</strong></td>
<td>1,3</td>
<td>1,5</td>
<td>1,8</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Ženy</strong></td>
<td>3,9</td>
<td>4,3</td>
<td>6,0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

V roce 2002 činil záchyt maligních nádorů štítné žlázy v České republice celkem 529 případů, z toho 406 u žen a 123 u mužů, což představuje incidenci 7,8 u žen a 2,5 u mužů. V Královéhradeckém kraji bylo ve stejném roce nahlášeno celkem 35 případů, 24 u žen a 11 u mužů, což představuje incidenci 8,5 resp. 4,1.

U mužů byl v České republice v roce 2002 nejvyšší záchyt maligních nádorů štítné žlázy – 23 případů - ve věkové skupině 70 -74 let, což představuje incidenci 13,9; u žen byl největší záchyt – 53 případů - ve věkové skupině 55 -59 let, což představuje incidenci 14,6. Vysokou incidenci maligních nádorů štítné žlázy v Královéhradeckém kraji je možné vysvětlit koncentraci pacientů s chorobami štítné žlázy do Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Úmrtí v důsledku maligního nádoru štítné žlázy bylo v roce 2002 v České republice hlášeno u 38 mužů, což představuje úmrtnost 0,8, a u 77 žen, což
představuje úmrtnost 1,5. U obou pohlaví byla úmrtnost - 17 žen a 8 mužů - nejvyšší ve věkové skupině 75 - 79 let.

U mužů představují maligní nádory štítné žlázy 0,4% z celkového počtu malignit v České republice, u žen pak 1,3% (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2002 a Národní onkológický registr 2002).

Na trvalé vzrůstající incidenci maligních nádorů štítné žlázy se zčásti pravděpodobně podílí zlepšení klinické diagnostiky onemocnění štítné žlázy celkově, dále pak zavedení terapeutické aktinoterapie oblasti krku pro jiné, např. hematologické onemocnění, a v neposlední řadě také neterapeutická radiace ze zevního prostředí, např. havárie jaderné elektrárny Černobyl na Ukrajině v roce 1986 (1).

Papilární karcinom představuje přibližně 75%, folikulární karcinom 5 - 15% a medulární karcinom 10% všech zhoubných nádorů štítné žlázy. V oblastech s dostatečným přívodem jódů v potravě se častěji vyskytuje papilární karcinom, zatímco v oblastech s jódovým deficitem je častější folikulární karcinom a angiosarkom (57).
2.2. Klasifikace nádorů štítné žlázy


Tab. 2: WHO klasifikace nádorů štítné žlázy

<table>
<thead>
<tr>
<th>Adenom štítné žlázy a příbuzné nádory</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Folikulární adenom</td>
<td>8330/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Hyalinizující trabekulární tumor</td>
<td>8336/0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Karcinomy štítné žlázy</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Papilární karcinom</td>
<td>8260/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Folikulární karcinom</td>
<td>8330/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Nízce diferencovaný karcinom</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nediferencovaný (anaplastický) karcinom</td>
<td>8020/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Dlaždicobuněčný karcinom</td>
<td>8070/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Mukoepidermoidní karcinom</td>
<td>8430/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Sklerózující mukoepidermoidní karcinom s eozinofilii</td>
<td>8430/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Mucinózní karcinom</td>
<td>8480/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Medulární karcinom</td>
<td>8345/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Smíšený medulární a folikulární karcinom</td>
<td>8346/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Vřetenobuněčný nádor s diferenciací podobnou thymu (SETTLE)</td>
<td>8588/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Karcinom s diferenciací podobnou thymu (CASTLE)</td>
<td>8589/3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Jiné nádory štítné žlázy</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Např. teratom, primární lymfom, ektopický thymom, angiosarkom, sekundární nádory atd.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
2.3. Charakteristika nádorů štítné žlázy

Ačkoli je možné nádory štítné žlázy dělit podle několika hledisek (např. epiteliální versus mezenchymální, z folikulárních buněk versus z parafolikulárních buněk apod.), jsou jednotlivé nádory v následujícím textu rozděleny do tří velkých skupin (bez ohledu na svou histogenezi) dle rozdělení použitého ve WHO klasifikaci z roku 2004 (57).

2.3.1. Adenom štítné žlázy a příbuzné nádory

Folikulární adenom (ICD-O 8336/0)

Folikulární adenom (FA) je definován jako benigní opouzdřený nádor z folikulárních buněk. Většinou se jedná o solitární uzel v jinak normální štítné žláze obvykle průměru 1 - 3 cm, na řezu šedobílé barvy. Nádor je obdán intaktním tenkým vazivovým pouzdrem. Častým nálezem je přítomnost sekundárních regresivních změn (např. nekrózy, čerstvého či staršího krvácení, fibrózy, hyalinizace apod.), nezřídka jako následek předchozí aspirační cytologie (7). Mikroskopicky se popisují čtyři základní varianty FA, jejichž rozlišení ovšem nemá klinický význam: solidně trabekulární (embryonální), mikrofolikulární (fetalní), normofolikulární a makrofolikulární. Kromě těchto základních variant byly popsány též další, vzácněji se vyskytující varianty, které mají spíše diferenciálně diagnosticky význam – světlobuněčný adenom (včetně adenomu z buněk tvaru pečetního prstenu („signet-ring cell“)), mucinózní adenom, lipoadenom, adenochoondrom a další (57, 201).

Jako atypický adenom je označován hypercellulární FA, který je charakterizován inkompletní kapsulární invazí nádorových buněk, příp. výskytem buněk vykazujících jaderné atypie či zvýšenou mitotickou aktivitu. Tento nádor je v současné době pokládán za benigní (57).
Hyalinizující trabekulární tumor (ICD-O 8336/0)

Hyalinizující trabekulární tumor (HTT) je nádor charakterizovaný výraznou extracelulární hyalinizací a solidně trabekulárně uspořádanými nádorovými buňkami, které ve své cytoplazmě obsahují „yellow bodies“. Vzhledem k některým společným charakteristikám tohoto nádoru s papilárním karcinomem, např. translokaci RET/PTC, vzhledu jader nádorových buněk, přítomnosti psamomatózních tělísek a příležitostnému zakládání lymfogenních metastáz, považují někteří autoři tento nádor za prognosticky přiznivou variantu papilárního karcinomu (39, 129, 136, 175).

2.3.2. Karcinomy štítné žlázy

Folikulární karcinom (ICD-O 8330/3)

Folikulární karcinom (FC) je definován jako maligní nádor z folikulárních buněk, který není možné zařadit do jiné specifické skupiny nádorů štítné žlázy. Tento nádor představuje 5 – 15% maligních nádorů štítné žlázy a vyskytuje se častěji u žen ve vyšším věku; vyšší incidence byla zaznamenána v oblastech s deficitém jádu (164). Podle makroskopického vzhledu nádoru se rozlišují dvě základní varianty: minimálně invazivní (FC – MI), která je daleko častější, a široce invazivní (FC – SI). V prvním případě jsou kritéria malignity, tedy komplexní transkapsulární invaze nádorových buněk a/nebo angioinvaze, prokazatelná pouze mikroskopicky, zatímco ve druhém případě je invazivní růst nádoru patrný již makroskopicky. Zatímco prognóza minimálně invazivní varianty je přiznivá a srovnatelná s papilárním karcinomem, prognóza široce invazivní varianty je výrazně horší a srovnatelná s prognózou nízce diferencovaného karcinomu (260). Pro FC je typické predilekční zakládání hematogenních metastáz, nejčastěji do kostí, mozku a plic. Mezi varianty FC patří např. světlobuněčná varianta, včetně varianty FC tvořené buňkami tvaru pečetního prstenu („signet-ring cell“). Molekulárně geneticky byly u části FC prokázány translokace PAX8/PPARγ a mutace ras genů (224).
Papilární karcinom (ICD-O 8260/3)

Papilární karcinom (PC) je maligní nádor vycházející z folikulárních buněk, které vykazují určité specifické jaderné charakteristiky. Přítomnost papil paradoxně není nutnou podmínkou diagnózy PC a u některých variant PC se papíly nevyskytují vůbec. Jedná se o nádor, který se vyskytuje v každém věku včetně dětství, postihuje častěji ženy a predilekčně metastazuje lymfogenně do regionálních krčních lymfatických uzlin. Představuje asi 75% všech maligních nádorů štítné žlázy (57, 201). Rizikovými faktory PC jsou ozáření krku (náhotně či terapeuticky), Hashimotova tyreoiditida a dále některé choroby gastrointestinálního traktu, např. familiární adenomatózní polypóza či Cowdenova choroba (184). Mikroskopicky obsahují nádorové buňky tzv. matricová jádra, tj. zväčšená hypochromní jádra, která obsahují intranukleární rýhy a pseudoinkluze. Ve stromatu nádoru bývají přítomna psamomatózní těliska, což jsou koncentrické mikrokalcifikace vznikající z odumřelých nádorových buněk.

Je známo několik dobře definovaných variant PC, které vykazují stejné cytologické charakteristiky nádorových buněk a obdobné biologické chování jako klasická varianta. Jedná se např. o folikulární variantu (PC – F), u které se dále rozlišuje subvarianta opouzdřená, multifokální a makrofolikulární, onkocytární varianta, světloubuněčná varianta, PC s fasciitidí podobným stromatem, solidně trabekulární varianta, difúzní sklerozující varianta a varianty s agresivnějším chováním – z vysokých buněk („tall cell“) a z cylindrických buněk („columnar cell“) (57). Naopak, papilární mikrokarcinom (PC – M) je nádor menší než 1 cm, který se chová zpravidla indolentně, v některých případech již ovšem může zakládat metastázy (182).

Pozoruhodná je skutečnost, že není zatím znám benigní protejšek PC, i když v literatuře je diskutována možnost vzniku PC z tzv. solidních buněčných hnízd (28).

Molekulárně genetické metody odhalily mutace četných genů, např. mutace RAS genů, BRAF genu či rearrangement genu TRK (224). Nejvýznamnější je však pravděpodobně translokace genu kódujícího
tyrosinkinázový receptor (RET) označovaná RET/PTC, kterou je možné prokázat až u 80% PC. Molekulární podstatou RET/PTC je fúze tyrosinkinázové domény RET (lokus 10q11.2) s 5’ terminálními sekvencemi různých genů lokalizovaných na dlouhém raménku 10. chromozómu (10q) nebo na jiných chromozómech, čímž mohou vznikat různé formy RET/PTC. Nejčastější typem rearrangement v klasické variantě PC (PC – K) je RET/PTC1 s výjimkou PC, které vznikly u dětí po expozici záření, u kterých je nejčastější formou rearrangement RET/PTC3. U všech typů RET/PTC dochází ke ztrátě extracelulární domény RET, která za normálních okolností váže ligand, což vede k aktivaci RET kinázy nezávislé na ligandu, klonální expanzi a nádorové transformaci folikulárních buněk. Typ RET/PTC ovlivňuje fenotyp PC; RET/PTC1 je častější u PC – M a PC – K, zatímco RET/PTC3 převažuje ve folikulární variantě papilárního karcinomu (PC – F) a v „tall cell“ variantě PC (224).

Nízce diferencovaný karcinom

Nízce diferencovaný karcinom („poorly differentiated carcinoma“) (PDC) představuje maligní nádor, který podle histologického vzhledu a biologického chování stoji na pomezí mezi dobře diferencovanými karcinomy (FC a PC), ze kterých dediferenciaci může vznikat, a nediferencovaným (anaplastickým) karcinomem (183). Dobře popsanou variantu PDC představuje inzulární karcinom tvořený monotónní populací malých kulatých nádorových buněk uspořádaných do ostrůvků. Jedná se o zhoubný, lymfogenně i hematogenně metastazující a nezřídka smrtící nádor, jehož prognóza je špatná (57).

Nediferencovaný (anaplastický) karcinom (ICD-O 8020/3)

Anaplastický karcinom (AC) je agresivní zhoubný nádor postihující především ženy ve starším věku, který často již v době diagnózy široce prorůstá štítnou žlázu a jejím okolí a lymfogenně a hematogenně metastazuje. Předpokládá se, že vzniká dediferenciaci dobře diferencovaných nádorů (FC a PC) štítné žlázy (57). Mikroskopicky se rozlišují tři varianty – skvamoidní, vřetenobuněčná a obrovskobuněčná, které se mohou vyskytovat i v rámci
jednoho nádoru. Prognóza nádoru je špatná, většina pacientů umírá do šesti měsíců po stanovení diagnózy (57).

Dlaždicobuněčný karcinom (ICD-O 8070/3), mukoepidermoidní karcinom (ICD-O 5430/3), sklerózující mukoepidermoidní karcinom s eozinofilí (ICD-O 8430/3), mucinózní karcinom (ICD-O 8430/3)

Jedná se o vzácné maligní nádory s variabilní, spíše však špatnou prognózou (57). Jejich histogeneze je nejasná, u některých se uvádí možnost vzniku z tzv. solidních buněčných hnízd.

Onkocytární nádory

Onkocytární nádory jsou definovány jako nádory tvořené výhradně nebo převážně (více jak 75%) folikulárními buňkami, které vykazují známky onkocytární transformace. Ačkoli je některí autoři považováni za samostatné nozologické jednotky (230), nová WHO klasifikace je uvádí pouze jako varianty FA, FC, PC, resp. MC (57).

Molekulární podstatou onkocytární transformace buněk je mutace genů mitochondriální DNA nebo jaderné DNA kódující mitochondriální enzymy vedoucí ke snížení energetického metabolismu buňky a následné kompenzatorní hyperplázií mitochondrií, které vykazují tvarové i funkční abnormality. Mitochondriální dysfunkce vede k poruchám mechanismů apoptózy a k protražovanému přežívání onkocytárně transformovaných buněk, čímž se zvyšuje možnost jejich nádorové transformace. Porouchaná apoptóza lze také vyvěstit vyšší tendenci onkocytárních nádorů k ischémické nekroze, ať už spontánní či postaspirační (148). Ve světelném mikroskopu imponují onkocyty jako buňky s objemnou jemně granulovanou eozinofilní cytoplazmou a velkým, často nepravidelným či hyperchromním jádrem s prominujícím jaděrkem.

Onkocytární adenom (OA) je benigní opouzdřený nádor tvořený onkocyty. Makroskopicky imponuje jako hnědý uzel, častým nálezem je přítomnost regresivních změn (např. nekrózy) vznikajících spontánně či jako následek předchozí aspirační cytologie.
Onkocytární karcinom (OC) je maligní nádor tvořený onkocyty. Stejně jako u FC se rozlišuje minimálně (OC – MI) a široce invazivní (OC – SI) varianta. Prognóza OC je udávána horší než FC (57), ačkoli někteří autoři tento rozdíl neprokázali (64).

Medulární karcinom (ICD-O 8345/3)

Medulární karcinom (MC) je zhoubný nádor vycházející z C parafolikulárních buněk. Tyto buněčné elementy, původu z neurální lišty, spolu vytvářejí v průběhu embryonálního vývoje ultimobranchiální tělisko (vznikající ze IV. a V. žaberní výchylky) a následně spolu s ním migrují do základu štítné žlázy a diferencují se zde v C parafolikulární buňky. U člověka ultimobranchiální tělisko posléze zaniká; jen ojediněle se lze setkat s jeho zbytky ve formě tzv. solidních buněčných hnízd lokalizovaných v subkapsulární oblasti posterolaterálních partií laloků štítné žlázy.

MC představuje asi 10% všech maligních nádorů štítné žlázy (57). Může se vyskytovat sporadicky (zhruňa 70% případů) nebo familiárně. Familiární MC je charakterizován autozomálně dominantním typem dědičnosti. Může se vyskytovat izolovaně nebo se může kombinovat s fneochromocytomem a adenomem či hyperplázií příšťtiných tělísek v rámci syndromu mnohočetné endokrinní neoplázie (MEN) II, resp. II A, příp. ještě s ganglioneurozym gastrointestinálního traktu a marfanoidním habitem v rámci MEN III, resp. II B. Sporadický MC se vyskytuje převážně ve středním věku, zatímco familiární forma se nejčastěji vyskytuje v dětství či adolescenci, bývá často multifokální a je spojena s hyperplázií C buněk. Prognosticky se obě formy příliš neliší, 5leté přežití se pohybuje kolem 80% (21).

Mikroskopicky se MC vyznačuje výraznou variabilitou vzhledu nádorových buněk, které mohou být kulaté, polygonální či vřetenité a bývají uspořádány lobulárně, trabekulárně či inzulárně. Zhruňa u 80% případů MC se vyskytuje endokrinní amyloid, který vzniká z kalcitoninu či jeho prekurzorů, a kolem jehož depozit může být přítomna obrovskobuněčná reakce. Byla popsána celá řada variant MC, např. tubulární, papilární, malobuněčná, obrovskobuněčná,
světlobuněčná, pigmentovaná, onkocytární, skvamózní a paraganglioma-like varianta. MC metastazuje lymfogenně do regionálních krčních lymfatických uzlin a hematogenně, např. do plic, kostí a nadledvin.

Smíšený medulární a folikulární karcinom (ICD-O 8348/3)

Vzácně se vyskytující maligní smíšený nádor z folikulárních a parafolikulárních buněk ve formě medulárního-folikulárního karcinomu či medulárního-papilárního karcinomu (57).

Vřetenobuněčný nádor s diferenciací podobnou thymu (ICD-O 8588/3)

Vřetenobuněčný nádor s diferenciací podobnou thymu („spindle cell tumour with thymus-like differentiation“, SETTLE) je maligní nádor postihující převážně mladé jedince, který je charakterizován monotónní populací vřetenitých epiteliálních buněk a přítomností žlázových struktur. Jedná se o nízce maligní nádor, který může zakládat pozdní metastázy v plicích, mediastinu a ledvinách (38).

Karcinom s diferenciací podobnou thymu (ICD-O 8593/3)

Karcinom s diferenciací podobnou thymu („carcinoma showing thymus-like differentiation“, CASTLE) je nízce maligní nádor s tendencí k pozdním lokalním recidivám tvořený lobulárně uspořádanými nádorovými buňkami s vezikulárními jádry a prominujícími jaderky v lymfoidním stromatu (57).

2.3.3. Jiné nádory štítné žlázy

Do této skupiny patří kromě sekundárních nádorů štítné žlázy (tj. metastáz) celá řada ve štítné žláze vzácně se vyskytujících benigních i maligních nádorů, z nichž jsou ve WHO klasifikaci z roku 2004 (57) jmenovitě uvedeny následující nádory: teratom, primární lymfom a plasmacytom, ektopický thymom, angiosarkom, hladkosvalové nádory (leiomyom a leiomyosarkom), nádory z pochvy periferních nervů (schwannom, maligní nádor z pochvy periferních
nervů), paragangliom, solitární fibrózní tumor, Rosai-Dorfmanova choroba, nádor z folikulárních dendritických buněk a histiocytóza X.

V rámci sekundárních nádorů ve štítné žláze se může jednat o přímé šíření maligního nádoru z okolních orgánů (např. hltanu, hrtanu, průdušnice či jícnu), z okolních lymfatických uzlin či o hematogenní metastázu. Nejčastěji do štítné žlázy metastazuje karcinom plic, karcinomy gastrointestinálního traktu, karcinom prsu, konvenční světlobuněčný karcinom ledviny a maligní melanom (159). Ačkoli mohou příležitostně způsobit hypotyreózu v důsledku destrukce tkáně štítné žlázy, představují spíše diferenciálně diagnostický problém v bioptické praxi.

2.3.4. Nádory štítné žlázy u dětí

Nádory štítné žlázy se mohou vyskytovat i v dětském věku, kde se (stejně jako u seniorů) vyskytují relativně častěji nádory maligní. Nejčastěji se vyskytujícím zhubným nádorem je PC, následován familiární formou MC a onkocytárními nádory; PDC a AC se téměř nevyskytují (223).
2.4. Diferenciální diagnostika nádorů štítné žlázy

Relativně specifická diagnostická (např. jaderné charakteristiky nádorových buněk PC) či diferenciálně diagnostická kritéria (např. kapsulární a vaskulární invaze) jednotlivých nádorových lézi štítné žlázy, jejichž hodnocení může být zatíženo subjektivním pohledem, mohou být zdrojem celé řady diagnostických úskalí. Za zmínku stojí předešlé následující aspekty.

Differenciální diagnostika histogeneticky odlišných nádorů

Obtížná bývá též diferenciální diagnostika histogeneticky odlišených lézi, např. malobuněčné varianty AC a MC a maligního lymfomu či diferenciální diagnostika AC a epiteloidního angiosarkomu. V těchto případech má imunohistochemie naopak úlohu zcela zásadní.
Sekundární změny v nádorech

V neposlední řadě mohou být zdrojem obtíží při diagnostice nádorů štítné žlázy též arteficiální změny ve tkáni, které mohou být následkem palpace štítné žlázy při fyzikálním vyšetření (tzv. palpační tyreoiditida), předchozího vyšetření pomocí tehkojeřlové aspirační cytologie, či které mohou vznikat spontánně zvláště ve FA či OA. Z postaspiračních změn je třeba zmínit především nekrózu, kapsulární a vaskulární pseudoinvazi, papilární endoteliální hyperplazii či přítomnost sarkoidních granulomů (4, 7, 63, 138, 142).
2.5. Prognóza nádorů štítné žlázy

V současné době existuje několik prognostických systémů, např. AGES (Age, Grade, Extent, Size), AMES (Age, Distant Metastasis, Extent, Size), EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), TNM (Tumor Node Metastasis) (*tab. 3*) s následným rozdělením do klinických stádií (*tab. 4*) apod., ve kterých se považují za nejdůležitější prognostické faktory věk, pohlaví, histologický typ nádoru a stage nádoru (57).

Se stoupajícím věkem, tj. více než 40 let u mužů a více než 50 let u žen, významně klesá doba přežití u dobře diferencovaných nádorů (FC a PC) (29). Mužské pohlaví je prognostickým faktorem znamenajícím horší prognózu u dobře diferencovaných nádorů (FC a PC) (214).

Z histologických charakteristik znamenají horší prognózu vyšší grade nádoru, rozměr nádoru větší než 5 cm, multicentricita (vyšší riziko uzlinových a plicních metastáz), šíření mimo štítnou žlázu a přítomnost vzdálených metastáz (201).
Tab. 3: TNM klasifikace zhoubných nádorů štítné žlázy dle WHO klasifikace 2003 (57)

<p>| | |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>T0</strong></td>
<td>bez známek primárního nádoru</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>T1</strong></td>
<td>nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru, omezen na štítnou žáluza</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>T2</strong></td>
<td>nádor více než 2 cm, ale ne více než 4 cm ve svém největším rozměru, omezen na štítnou žáluza</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>T3</strong></td>
<td>nádor větší než 4 cm v největším rozměru, omezen na štítnou žáluza nebo jakýkoli nádor s minimální extrathyroidální invazi</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>T4</strong></td>
<td>nádor jakékoliv velikosti šířící se mimo pouzdro štítné žály a a – invadující podkožní měkké tkáně, hrtan, tracheu, jíčen nebo n. recurrens b – invadující prevertebrální fascie nebo a. carotis nebo mediastinální cévy</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N0</strong></td>
<td>v regionálních mězních uzlinách nejsou metastázy</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N1</strong></td>
<td>metastázy v regionálních mězních uzlinách a – metastázy ve stejnostranné krční mžní uzlině (uzlinách) b – metastázy v uzlinách oboustranných, ve střední čáře nebo druhostranne krční či mediastinální uzlině (uzlinách)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>M0</strong></td>
<td>nejsou vzdálené metastázy</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>M1</strong></td>
<td>vzdálené metastázy</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Pozn.: TNM klasifikace rozlišuje čtyři hlavní histologické typy zhoubných nádorů štítné žály: PC (včetně PC – F), FC (včetně OC), MC a AC. Pro tyto nádory je též rozdílné rozdělení do klinických stádií. Regionální mžní uzliny jsou mžní uzlny krční a horní mediastinální.
**Tab. 4:** Rozdělení zhoubných nádorů štítné žlázy do klinických stádií dle WHO klasifikace 2004 (57)

<table>
<thead>
<tr>
<th>PC nebo FC</th>
<th>Mladší 45 let</th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Stádium I</td>
<td>jakékoliv T</td>
<td>jakékoliv N</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium II</td>
<td>jakékoliv T</td>
<td>jakékoliv N</td>
<td>M1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Starší 45 let</th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Stádium I</td>
<td>T1</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium II</td>
<td>T2</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium III</td>
<td>T3</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1-T3</td>
<td>N1a</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium IVa</td>
<td>T4a</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T4a</td>
<td>N1a</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1-T3</td>
<td>N1b</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium IVb</td>
<td>T4a</td>
<td>N1b</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium IVc</td>
<td>T4b</td>
<td>jakékoliv N</td>
<td>M0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>MC</th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Stádium I</td>
<td>T1</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium II</td>
<td>T2</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium III</td>
<td>T3</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1-T3</td>
<td>N1a</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium IVa</td>
<td>T4a</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium IVb</td>
<td>T4a</td>
<td>N1a, b</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium IVc</td>
<td>T1-T3</td>
<td>N1b</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T4b</td>
<td>jakékoliv N</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>jakékoliv T</td>
<td>jakékoliv N</td>
<td>M1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>AC*</th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Stádium IVa</td>
<td>T4a</td>
<td>jakékoliv N</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium IVb</td>
<td>T4b</td>
<td>jakékoliv N</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>Stádium IVc</td>
<td>jakékoliv T</td>
<td>jakékoliv N</td>
<td>M1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Pozn.: U AC jsou všechny případy hodnoceny jako stádium IV.*

23
2.6. Charakteristika jednotlivých imunohistochemických markerů

Vzhledem k obtížné diagnostice a diferenciální diagnostice nenádorových a nádorových lézi štítné žlázy je intenzivně studována exprese celé řady markerů, jejichž imunohistochemický průkaz by byl v diagnostice a diferenciální diagnostice nenádorových a nádorových lézi štítné žlázy v bioptické praxi přínosem.

2.6.1. Charakteristika galektinu - 3

Obecná charakteristika galektinů

Galektiny jsou velkou skupinou fylogeneticky konzervativních proteinů patřících do rodiny lektinů, tedy skupiny biologických látek schopných rozpoznávat a vázat specifické oligosacharidové části molekul glykoproteinů a glykolipidů. Narozdíl od C - lektinů, které vyžadují k vazbě na oligosacharidy kalcium, galektiny, patřící mezi S - lektiny, kalcium pro tuto vazbu nevyžadují (9, 51, 75, 177).

Pro galektiny jsou typické následující vlastnosti, jejichž přítomnost je též nutnou podmínkou pro zařazení dané biologické látky mezi galektiny:
1. afinita k beta-galaktosidům,
2. přítomnost určitých konzervativních sekvencí aminokyselin v té části molekuly, která váže oligosacharidy (135).

V současné době je u savců známo celkem 14 různých typů galektinů, nicméně galektiny byly nalezeny též u ptáků, obojživelníků, ryb, hříslů a hub (fungi) (111). Předpokládá se, že se vyskytují též u rostlin a virů (46).

Každý člen galektinové rodiny obsahuje nejméně jednu doménu tvořenou přibližně 130 aminokyselinami, která se nachází na C - terminálním konci molekuly a je zodpovědná za vazbu na oligosacharidy. Označuje se proto jako "carbohydrate recognition domain" (CRD) (72).
Srovnáním aminokyselinových sekvencí jednotlivých typů galektinů bylo možno vytvořit určité podrodiny galektinů podle struktury a organizace jejich domén (45, 135):

a) "prototype group" obsahující pouze jednu doménu, a to CRD. Do této podrodiny patří galektin - 1, - 2, - 5, - 7, - 10, - 11, - 13 a - 14.

b) "tandem repeat group" obsahující dvě CRD domény. Do této podrodiny patří galektin - 4, - 6, - 8, - 9 a - 12.

c) "chimera group", která kromě CRD domény obsahuje na N - terminálním konci molekuly unikátní doménu tvořenou přibližně 130 aminokyselinami, které vytvářejí tandemové repetitivní sekvence po devíti aminokyselinách, mezi kterými je zastoupen především prolin (Tyr-Pro-Gly-Gln/Pro-Ala/Thr-Pro/Ala-Pro-Gly-Ala). Pomocí této domény je příslušný galektin schopen vazby RNA (256).

Dosavadní výsledky obecné biologického výzkumu galektinů lze shrnout následovně (135):

a) každý živý organismus obsahuje rozdílné množství jednotlivých typů galektinů.

b) rozdílné buňky jednoho organisme obsahují rozdílné typy galektinů.

c) naprostá většina buněk obsahuje alespoň jeden typ galektinu.

Obecně biologické charakteristiky galektinu - 3

Obecné vlastnosti galektinu - 3

Galektin - 3 (gα3) je znám pod několika odlišnými synonymními názvy podle toho, kde byl kterými autory izolován a popsán - IgE - binding protein (izolovaný z buněk bazofilní leukémie krys) (133), Mac - 2 antigen (izolovaný z makrofágů myší) (37), CBP35, CPB - 30, L - 29, L - 34 (izolovaný z fibroblastů) (147, 198, 199). Je zatím jediný známý galektin s chimérickou strukturou molekuly; jeho molekulová hmotnost se uvádí v rozmezí 29 - 35 kDa (9). Gen kódující gα3 je označován LGALS3 (177).
Lokalizace gal3 v buňce a v tkáni

Gal3 se vyskytuje jak extracelulárně (méně často), tak intracelulárně, přičemž v buňce se může nacházet intranukleárně, intracytoplazmaticky a v buněčné membráně (49, 95, 96, 256).

V experimentech in vitro bylo prokázáno, že rozdílná distribuce gal3 v buňce závisí na značné míry na jejím proliferačním stavu. Např. v klidových kulturách 3T3 myších fibroblastů je gal3 přítomen intracytoplazmaticky, naopak v proliferujících kulturách těchž buněk se nachází převážně intranukleárně (261). In vitro studiemi bylo dále zjištěno, že gal3 tvoří také jednu z komponent intracelulárních vezíků některých buněk, např. fagozómu J774 myších makrofágů a exozómů dendritických buněk (73, 236). Zda je přítomen na luminální či cytoplazmatické straně membrány vezíků, není zatím zcela objasněno. Mechanismus externalizace galektinů není zatím zcela zřejmý, protože galektiny neobsahují ve své molekule běžné signální sekvence, které jsou nutné pro klasickou cestu externalizace dané látky přes endoplazmatické retikulum a Golgiho systém (135).

Biologické funkce gal3

Sestřih (splicing) pre-mRNA

Gal3 se uplatňuje při procesu sestřihu pre-mRNA, jak ukazují následující experimentálně zjištěné výsledky (53, 253): a) extrakt z jader HeLa buněk využívaný k výzkumu sestřihu pre-mRNA obsahuje gal3, b) sestřih pre-mRNA je inhibován přidáním sacharidů, které váží gal3, c) odstranění gal3 a galektinu - 1 z jaderných extraktů těchto buněk vede k přerušení sestřihu pre-mRNA a k zástavě formování spliceozómu. Tato funkce gal3 je zřejmě významně ovlivněna vazbou na jeho intranukleárně lokalizovaný ligand protein Gemin4 (176).

Regulace buněčného růstu a diferenciace

V několika studiích in vitro byla zjištěna pozitivní korelace mezi expresí gal3 a proliferací buněk. Stimulace myších 3T3 fibroblastů k proliferaci má za následek zvýšenou transkripci genu pro gal3, zvýšenou akumulaci mRNA pro tento protein a jeho zvýšenou expresi (2). Gal3 je také ve zvýšeném množství přítomen v T-lymfocytech, které jsou vystaveny působení stimulátorů proliferace, např. interleukinu (IL) - 2, IL - 4 a IL - 7 (108). Navíc byla zjištěna vysoká exprese gal3 v nádorových buněčných kulturách, např. v buňkách K-1735 melanomu, UV-2237 fibrosarkomu a A31 angiosarkomu (190, 191).

Na druhé straně gal3 sám in vitro stimuluje růst fibroblastů (101), mezangiálních buněk (210) a též podporuje růst neuritu gangliových buněk zadních kožených míšnic (179).

Gal3 se také významně uplatňuje při diferenciaci epiteliálních buněk in vitro, která je vázána na přítomnost proteinu hensinu v extracelulární matrix v okolí epitelií. Diferenciace epiteliálních buněk je možná pouze v přítomnosti polymerizované formy hensinu, kterou je schopen vyvolat právě gal3, pro něhož je hensin jedním z ligandů (86). Gal3 se podílí též na diferenciaci buněk trofoblastu (144, 243) a tubulogeneze v ledvinách (8). Dále bylo prokázáno, že gal3 stimuluje endoteliální buňky pupečníkové žíly k tvorbě kapilárních pupenů in vitro a že obecně stimuluje angiogenezi in vivo (160, 161).
Regulace apoptózy


Při indukci apoptózy in vitro dochází v buňkách k akumulaci gal3 v perinukleární membráně a v mitochondriích, kde gal3 zabraňuje jejích poškození a degradaci cytochromu c. Přesun gal3 do mitochondrií zprostředkovává protein synexin (267).

Na antiapoptotickém účinku gal3 se mohou podílet též extracelulární mechanismy, především jím zprostředkovaná vazba buňky na laminin, fibronectin, vitronektin a kolagen IV (257), tedy glykoproteiny běžně přítomné v extracelulární matrix. Zvýšená adheze buňky k extracelulární matrix
zprostředkováná gal3 má na buňku antiapoptotický účinek. Gal3 vykazuje dále antiapoptotický účinek tím, že chrání buňky před zvláštním typem apoptózy (anoikis) indukované ztrátou “ukotvení” buňky k okolí (135).

Regulace buněčného cyklu

Gal3 je nejen regulátorem růstu buněk a regulátorem apoptózy, ale uplatňuje se také při kontrole buněčného cyklu.

In vitro, BT549 buňky exprimující gal3, reagují na ztrátu buněčného “ukotvení" vstupem do klidové části G1 fáze, bez zahájení procesu programované buněčné smrti (115). Tento efekt je vysvětlován tím, že gal3 se podílí na downregulaci cyklinu E a cyklinu A a navíc zvyšuje množství inhibitoru těchto cyklinů, tedy proteínu p21 a p27 (135). Vlivem jeho působení dochází též k hypofosforylací Rb proteinu a tyto změny vedou ve svém důsledku k tomu, že buňky nejsou schopné vstoupit do S fáze buněčného cyklu. Stejně jako v případě vlivu gal3 na apoptózu je i jeho vliv na buněčný cyklus limitován přítomností NWGR kvartetu v C - terminální části jeho molekuly (135). Dále bylo ve studiích in vitro prokázáno, že proapoptoticky působící protein p53, označovaný též jako strážce genomu, má vliv na downregulaci promotoru, který se nachází na druhém intronu genu pro gal3 (188).

Buněčná adheze

Z podstaty své struktury a funkce jsou galektiny obecně významnými mediátory adheze jak mezi buňkami navzájem, tak mezi buňkami a mezibuněčnou matrix (177). Gal3 je schopen vázat laminin, fibronektin, vitronektin a kolagen IV, tedy běžné komponenty extracelulární matrix. Kromě toho se v modulaci buněčné adheze uplatňuje i N - terminální doména gal3 (177). Tato doména totiž současně představuje substrát pro enzymy metaloproteináz 2 a 9 (168), které jsou často v nadbytku produkované nádorovými buňkami. Degradace molekuly gal3 vede ve svém důsledku ke snížení adhezi nádorových buněk a zvýšené možnosti jejich dalšího šíření (132).
Expres gal3 v normálních tkáních

Expres gal3 byla prokázána v nejrůznějších buňkách a tkáních živočichů i člověka. Gal3 je např. exprimován v enterocytech krypt tlustého střeva, kde se mění jeho intracelulární lokalizace v závislosti na diferenciaci buňky a jejím přesunu z bazálních partií krypty směrem do lumina tlustého střeva (141). Dále byl prokázán jeho výskyt v epiteliálních buňkách prsu, ledviny, v endoteliálních buňkách cév a v monocyttech (kde zvyšuje syntézu a uvolňování IL - 1) a makrofáziích (8, 34, 134, 139). Ačkoli normální T - lymfocyty gal3 neexprimují, některé lidské viry, např. HTVL - 1 virus, jsou schopné pomoci svého tax proteinu jeho expresi v těchto buňkách indukovat (91). Gal3 je dále schopen vázat molekuly IgE s Fc receptory na buněčných povrchích, a tím zahájit aktivaci žímných buňek a neutrofilů (267). Kromě toho se podílí i na aktivaci neutrofilů a tvorbě superoxidázy (255) a byl prokázán v Langerhansových buňkách kůže (22). Uplatňuje se tedy významně i v mechanismu zánětu. Při imunocytochemickém vyšetření kostní dřeně byla prokázána jeho přítomnost v buňkách myeloidní řady; v buňkách erythropoetické či lymfopoetické řady však prokázán nebyl (120).

Expres gal3 v nádorech

Zvýšená expres gal3 byla prokázána v celé řadě lidských i zvířecích nádorů. Z lidských nádorových onemocnění se jedna např. o anaplastický velkobuněčný lymfom (117), melanom (103), hepatocelulární karcinom (90), karcinom pankreatu (17), karcinom žaludku (140) a nádory CNS (27).

V některých lidských nádorech je jeho expres exponálně snížena. Jedná se např. o karcinom tlustého střeva (215), karcinom prsu (34), ovariální karcinomy (241), karcinomy dělohy (242) a karcinom prostaty (244). Přičina rozdílné úrovne expres gal3 v rozdílných typech nádorů není zatím zcela objasněna. Ukazuje se, že stanovení koncentrace gal3 v krevním séru může sloužit jako ukazatel metastatického potenciálu daného nádoru (105).
Expres gal3 ve stíněné žláze

Ve studii in vitro s buňkami fetální lidské štítné žlázy TAD-2 byla zjištěna zvýšená exprese gal3 u buněk s maligním fenotypem, který se vyznačoval ztrátou kontaktní inhibice, růstem buněk nezávislým na složení séra a klonalitou růstu. Přítomnost gal3 ale nepostačovala pro získání invazivního fenotypu buněk (229).

Expres gal3 ve fetální štítné žláze a v normální štítné žláze


Téměř ve všech studiích zkoumajících expresi gal3 v nenádorových a nádorových lézích štítné žlázy je zahrnuto i hodnocení exprese gal3 v parenchymu normální štítné žlázy buď formou vyšetření samostatných vzorků normální štítné žlázy, nebo hodnocení exprese gal3 v parenchymu normální štítné žlázy v okolí vyšetřovaných nenádorových či nádorových lézi.

V naprosté většině studií nebyla zaznamenána exprese gal3 folikulárními buňkami štítné žlázy a nebyla zjištěna jeho přítomnost v koloidu (10, 12, 33, 43, 56, 68, 74, 102, 113, 119, 145, 146, 186, 205). V ojedinělých studiích bylo nicméně zjištěno, že i folikulární buňky v parenchymu normální štítné žlázy a v parenchymu v okolí hyperplastických či nádorových lézi mohou vykazovat slabou pozitivitu gal3 (150), pravděpodobně se však jedná o fenomén závislý na použitím ředění primární protifikly, a tedy spíše o metodologický problém (85). C - parafolikulární buňky jsou rovněž při průkazu gal3 negativní (65), na rozdíl od
buněk solidních buněčných hnízd, které jsou při průkazu gal3 pozitivní (65, 174), čehož lze využít v diferenciální diagnostice mezi hyperplastickými parafolikulárními buňkami a solidními buněčnými hnízdy.

Pozitivitu při průkazu gal3 lze zaznamenat ve stromatu štítné žlázy, kde lze prokázat gal3 v endoteliích a hladkosvalových buňkách cév, ve fibroblastech, v nervových vláknech, v neutrofilních granulocyttech, histiocytech a intrafolikulárních makrofáziích (43, 68, 85). V případě posledně uvedeného buněčného typu se ve většině případů jedná o silnou nukleární pozitivitu, což je ve shodě se studiemi in vitro, které prokázaly expresi gal3 v aktivovaných makrofáziích. Tuto skutečnost lze využít jako pozitivní vnitřní kontrolu při imunohistochemickém průkazu gal3.

Exprese gal3 v nenádorových lézích štítné žlázy

Exprese gal3 v zánětlivých lézích

Exprese gal3 v případech DeQuervainovy tyreoiditidy byla zjištěna pouze v jedné studii, kde byla zastížena fokální pozitivita folikulárních buněk (119). Ačkoli byla exprese gal3 v případech Hashimotovy tyreoiditidy zkoumána v několika studiích, výsledky nejsou příliš konzistentní. V některých studiích exprese gal3 nebyla zjištěna vůbec (74), v některých byla zastížena fokální pozitivita folikulárních buněk v okolí lymfatických foliklů (10, 119). Jako jedno z možných vysvětlení se uvádí možnost inkorporace gal3 folikulárními buňkami z extracelulárního prostoru, kde se v menším množství nachází za normálních podmínek a kam může být též ve zvýšeném množství secernován zánětlivými buňkami (70).

V některých studiích byla navíc prokázána silná exprese gal3 v onkocytárně změněných folikulárních buňkách (119, 150), což vede některé autory k otázce, zda tyto buňky nelze již považovat za maligně transformované (119).
Expres gal3 v hyperplastických lézích

Ve většině studií zkoumajících expresi gal3 v hyperplastických lézích byl zjištěn negativní výsledek jeho detekce v případě hyperplastických uzlů a v případech nodózních strum. Ve všech těchto studiích nebyla také zastílena pozitivita folikulárních buněk vytvářejících intrafolikulární pseudopapilární formace, což podle autorů může být využito v diferenciální diagnostice PC (10, 43, 68, 74, 85, 102, 119). Výsledky dalších studií však nebyly tak jednoznačné. Expres gal3 byla např. zjištěna v 16 - 60% případů nodózních strum; převážně se však jednalo o pozitivitu slabou a fokální, která nebyla lokalizována v buňkách vytvářejících intrafolikulární pseudopapilární formace, ale převažně v buňkách vykazujících určité cytologické atypie, a která je vysvětlována klonální expansi téhoto folikulárních buněk (12, 33, 145, 186). V koloidních strumách byla též pozorována silná pozitivita gal3 v intrafolikulárních makrofáziích (119). Pouze v jedné studii byla v jednom z osmi vyšetřovaných případů hyperplastických uzlů zaznamenána pozitivita folikulárních buněk vytvářejících pseudopapilární formace (67).

Výsledek imunohistochemické detekce gal3 v případech Graves-Basedowovy choroby byl až na jediný případ v jedné studii negativní (10, 186).

Expres gal3 v nádorech

Obecně je možno shrnovat, že případná pozitivita nádorových buněk je převažně cytoplazmatická a že buňky pouze s jadernou pozitivitou jsou považovány spíše za buňky proliferující, jak dokládá i pozitivní průkaz proliferačního antigenu Ki-67 právě v téhoto buňkách (119).

Folikulární adenom

Výsledky jednotlivých studií zkoumajících expresi gal3 ve FA se dosti liší. V některých studiích byl průkaz gal3 v těchto nádorech kompletně negativní (68, 102), zatímco v dalších studiích byla zjištěna exprese gal3 v dosti širokém rozmezí 2% - 63% případů FA (10, 12, 43, 56, 67, 74, 76, 85, 113, 119, 145, 146, 150, 169, 186). Ve většině případů se jednalo o slabou fokální pozitivitu méně
než 20% nádorových buněk, které byly lokalizovány převážně subkapsulárně, příp. vykazovaly určité cytologické atypie. V jedné z těchto studií však tato distribuce pozitivity pozorována nebyla, gal3 byl buňkami exprimován difúzně v rámci celého nádoru (150).

V několika studiích byla zjištěna pozitivní exprese gal3 v 60 - 86% případů atypických adenomů. Většinou se jednalo o středně silnou až silnou difúzní pozitivitu exprese gal3. Pokud byla pozitivita fokální, byla lokalizována převážně v těch nádorových buňkách, které invadovaly do pouzdra (10, 74, 186). Autoři proto doporučují tyto léze označovat jako časné FC, kde v důsledku včasného chirurgického odstranění léze nedošlo ještě ke kompletní transkapsulární invazi nádorových buněk, ačkoli již jsou přítomny molekulární známky maligní transformace nádorových buněk, spočívající právě v pozitivitě imunohistochemického průkazu gal3.

Follikulární karcinom

Při výzkumu exprese gal3 v FC bylo v různých studiích dosaženo různých výsledků. V některých studiích byla zjištěna difúzní silná exprese gal3 ve 100% případů FC (12, 74, 102), ve většině dalších studií byla zjištěna exprese gal3 v poměrně širokém rozmezí 50 - 94% případů FC. Pozitivita nádorových buněk byla jak fokální (v těchto případech se jednalo o nádorové buňky, které invadovaly přes nádorové pouzdro či do cév, příp. vykazovaly určité cytologické atypie), tak difúzní (43, 68, 85, 113, 119, 145, 146, 150, 186, 205).

Ve dvou studiích byla rozlišována minimálně a široce invazivní varianta FC. V jedné studii byla exprese gal3 zjištěna v 93% případů minimálně invazivních FC a ve 100% případů široce invazivních FC (10), zatímco ve druhé studii byla exprese gal3 zjištěna pouze ve 40% případů minimálně invazivních FC, kde byla navíc slabá a fokální, a v 83% případů široce invazivních FC, kde byla silná a difúzní (168).
Papilární karcinom

Celá řada studií prokázala vysoké procento případů PC, které vykazují pozitivitu exprese gal3. Exprese gal3 byla prokázána v 83 - 100 % případů PC, kde se jednalo převážně o pozitivitu difúzní a silnou (10, 12, 33, 43, 56, 67, 68; 74, 76, 85, 102, 113, 119, 145, 150, 169, 186).

V několika studiích byla zkoumána exprese gal3 v jednotlivých variantách PC. V případě folikulární varianty PC byla pozitivita zastižena v 33% (85), 83% (169) a 100% (43, 67) případů. Koloid v nádorových foliklech vykazoval též pozitivitu gal3, který je do koloidu pravděpodobně secernován nádorovými buňkami. Exprese gal3 byla dále zjištěna ve 100% případů solidní varianty PC, Warthin-like varianty PC, tall cell varianty PC, columnar cell varianty PC, difúzně-sklerózujucího PC a papilárního mikrokrincinu (85). V případě onkocytární varianty PC byla zastížena silná difúzní pozitivita gal3 v 97% případů (249).

V některých studiích bylo prokázáno, že metastázy v lymfatických uzlinách vykazují stejnou pozitivitu jako primární PC ve štítné žláze (102), v některých byla naopak zjištěná pozitivita metastáz slabší než v primárním nádor (43), některé metastázy byly dokonce v průkazu gal3 negativní, zatímco primární nádorové ložisko vykazovalo silnou pozitivitu (113).

Onkocytární nádory

Předem je nutno předeslat, že onkocytárně transformované buňky obecně obsahují velké množství endogenního biotinu, a proto použití detekčních systémů s biotinem při imunohistochemickém vyšetření může být zdrojem falešně pozitivních výsledků (249).

Imunohistochemický průkaz gal3 byl v OA v některých studiích kompletně negativní (186, 205), v některých studiích byla v ojedinělých případech zjištěna pouze fokální slabá pozitivita nádorových buněk lokalizovaných převážně subkapsulárně (10, 249). Pouze v jedné studii byla zjištěna pozitivita gal3 v 83% případů OA (169). V případech OA s cytologickými atypemi a incompletní transkapsulární invazí nádorových buněk byla zjištěna pozitivita gal3 ve 100% případů (205).
Pozitivita gal3 byla zjištěna v 78 - 100% případů OC, a to včetně minimálně invazivních OC (10, 43, 186, 205, 249).

Nízce diferencovaný karcinom

V několika studiích, které zkoumaly expresi gal3 v PDC byla zjištěna pozitivita v 25% (85), 65% (10) a 66% (43, 68) případů. Pozitivita byla obecně slabší (fokální i difúzní) než u dobře diferencovaných maligních nádorů. Validita těchto výsledků je jistě ovlivněna nízkým počtem vyšetřených případů.

Anaplastický karcinom

Validita výsledků exprese gal3 v AC je také jistě ovlivněna nízkým počtem vyšetřených případů.

Pozitivita gal3 byla zastížena v 50-100% případů (10, 43, 68, 74, 85, 102, 186), ovšem počet vyšetřených případů v těchto studiích byl v řádu několika jednotek. Nejvýznamnější je výsledek studie, kde byla pozitivita zastížena v 18 z 20 případů AC (10). Pozitivita byla obecně slabší (fokální i difúzní) než u dobře diferencovaných maligních nádorů současné zkoumaných v těchto studiích.

Medulární karcinom

Expresu gal3 v medulárních karcinomech se v různých studiích liší a je uváděna v poměrně širokém rozmezí pozitivity ve 43 - 100% případů (10, 12, 52, 68, 85, 119). Pozitivita byla zaznamenána jak fokální, tak difúzní, slabá i silná, přičemž silná pozitivita byla pozorována u pokročilejšího stádia nádoru (52).

Detekce mRNA gal3

Výsledky studií zkoumajících přítomnost mRNA gal3 v nenádorových a nádorových lézích štítné žlázy se liší. Někteří badatelé detekovali mRNA gal3 pouze v maligních nádorech štítné žlázy (74), někteří detekovali mRNA gal3 i ve 40% případů FA (205) a konečně někteří ji detekovali jak v parenchymu normální štítné žlázy, tak v nenádorových i nádorových lézích štítné žlázy (67, 102).
Rozdílné výsledky jsou pravděpodobně způsobeny několika faktory. Především je otázka z jakých typů buněk byla mRNA odebrána, protože je známo, že např. endotelie cév či zánětlivé buňky exprimují za normálních okolností gal3 a mohou být tedy zdrojem falešně pozitivních výsledků. Dále není možné zjistit, zda se gal3 v dané buňce nachází intranukleárně či intracytoplazmaticky. Kromě toho není známo nic o dalších úpravách mRNA gal3 v benigních lézích, takže vypovídající hodnota zjištění přítomnosti mRNA gal3 v benigních lézích je diskutabilní. Obecně je tato metoda považována za příliš sensitivní, než aby mohla být běžně využívána v rutinní bioptické praxi, kde se dává přednost imunohistochemickému vyšetření (102, 249, 250).

Imunocytochemická detekce gal3 v nádorech získaných pomocí FNAC

V několika studiích byla pomocí imunocytochemie zjišťována přítomnost gal3 v nádorech získaných pomocí FNAC. V nádorech získaných ze zánětlivých a hyperplastických lézí byl průkaz gal3 negativní, s výjimkou pozitivních onkocytárně transformovaných buněk v nádorech získaných z Hashimotovy tyreoiditidy. V nádorech z benigních nádorů byla zaznamenána pozitivita gal3 pouze v ojedinělých buňkách v minimálním počtu případů FA a OA, zatímco v nádorech získaných z maligních nádorů (především z FC a PC) byl průkaz gal3 pozitivní ve více jak 90% případů (10, 74, 76, 102, 165). Sensitivita a specificita gal3 pro odlišení benigní a maligní léze vyšla v jedné studii 100%, resp. 98% (10).

Shrnutí

Z výše uvedeného přehledu exprese gal3 v nenádorových a nádorových lézích štítné žlázy je patrné, že výsledky jednotlivých studií se navzájem dosti liší. Příčin může být celá řada. Na prvním místě se může jednat o metodologický problém. Velmi záleží na typu použité primární protilátky a jejím ředění a dále na typu použitého detekčního systému, kde se doporučuje používat detekční systémy s digoxigeninem namísto detekčních systémů s biotinem (85, 250). Dále záleží na definici kvantifikace pozitivity imunohistochemického vyšetření dané
léze. Obecně je doporučováno daný případ považovat za pozitivní, pokud se barví více jak 10% nádorových buněk (33). Výsledky exprese gal3 u některých méně častých nádorů, např. PDC a AC, jsou jistě ovlivněny malým počtem vyšetřených případů.

Sensitivita a specifita gal3 pro odlišení benigních nádorů od maligních se proto pohybuje v širokém rozmezí 86 - 94%, resp. 36 - 98%. Sensitivita a specifita gal3 pro odlišení FA od FC se udává 70 - 90%, resp. 55 - 79% (10, 119, 145, 150, 169, 186, 249). Sensitivita a specifita gal3 pro odlišení PC od pseudopapilárních formací u hyperplastických lézí se udává 100%, resp. 40% (33).

Je možné shmout:

1. Pozitivita gal3 svědčí spíše pro malignitu vyšetřované léze a měla by vést k pátrání po diagnostických kritériích malignity, popř. k extenzivnímu vyšetření dané léze (169, 204).

2. Pozitivita gal3 u onkocytárních lézí neznámá nutně malignitu (249).

3. Někteří autoři doporučují považovat atypické adenomy s pozitivním výsledkem detekce gal3 za časné FC (74).

4. Nebyla zjištěna korelace mezi expresí gal3 s věkem pacienta, velikostí léze, přítomností transkapsulární invaze či angioinvaze a přítomnosti metastáz (146).

5. Pozitivita gal3 v nátěrech získaných FNAC svědčí spíše pro malignitu dané léze (10).

6. Někteří autoři doporučují sledovat hladinu gal3 v krevním séru pacienta (10).
2.6.2. Charakteristika cytokeratinu 19

Obecná charakteristika cytokeratinů

Cytokeratiny (CK) patří mezi intermediární filamenta s průměrem vlákna 10 nm a společně s mikrofilamenty a mikrotubuly vytvářejí cytoskelet buňky. Intermediární filamenta sdílí společnou základní molekulární strukturu a též určité konzervativní aminokyselinové sekvence. Základní částí molekuly CK je centrální alfa-helikální doména, která se významně uplatňuje při následné heterodimerizaci CK. Na tuto doménu navazuje na N - terminálním konci non - helikální „head“ doména a na C - terminálním konci non - helikální „tail“ doména (123).

CK jsou tradičně děleny do dvou základních skupin podle hodnoty pH svého izoelektrického bodu (pl) (123):

a) CK I – kyselé (CK 9 – 20) s hodnotou pl ~ 4,9 – 5,7,
b) CK II – neutrální či zásadité (CK 1 – 8) s hodnotou pl ~ 6,1 – 7,8.

Jednotlivé CK jsou dále v rámci jednotlivých skupin číslovány podle své klesající molekulové hmotnosti.

Jednou ze základních vlastností CK je schopnost vytvářet dimery. Na rozdíl od jiných intermediárních filament se jedná vždy o heterodimery, přičemž tyto heterodimery jsou vytvářeny kombinací jednotlivých CK ze skupin I a II v ekvimolárním množství. Heterodimery se dále organizují v antiparalelně uspořádané heterotetramery a ty potom následně vytvářejí filamentum (228). Předpokládá se, že přítomnost „head“ a „tail“ domény nemá na vytváření heterotetrameru významný vliv, ačkoli „tail“ doména má stabilizující účinek na nově vzniklé filamentum (82).

Struktura cytokeratinu 19

Cytokeratin 19 (CK 19) má poněkud odlišné vlastnosti od ostatních CK, které vyplývají z jeho odlišné struktury. CK 19 je CK s nejkratší délka molekuly a s nejmenší molekulovou hmotností – 40 kDa. Příčinou je velmi kratký úsek „tail“ domény, kterou tvoří pouze 13 aminokyselin (226). CK 19 také nevytváří
heterodimer s žádným dosud známým CK typu II. Gen kódující CK 19 se označuje jako KRT19 (186).

Biologické vlastnosti a exprese CK 19 v různých tkáních a nádorech

CK 19 je typicky exprimován v jednoduchých a žlazových epitelech. Výjimkou z jednoduchých epitelů jsou pouze hepatocyty a epitelialní buňky ledvinných tubulů, kde CK 19 exprimován není. Ve vrstevnatých epitelech (např. epidermis) nebývá exprimován příliš často, většinou pouze v bazálních zónách daného epitelu (92, 98).

Exprese CK 19 byla prokázána ve sliznici jazyka, epiglottis, gastrointestinalního traktu, žlučníku, močového měchýře, trachey a dále v apokrinních, potních a prsní žláze (155). Exprese CK 19 byla také prokázána v několika typech maligních nádorů, např. adenokarcinomu žaludku, tlustého střeva, jíclu, pankreatu, karcinomu prsu, dlaždicobuněčném karcinomu jicnu, epiglottis a v ameloblastomu (155).

Obecně se vyskytuje v místech variabilní buněčné diferenciace a předpokládá se, že ho buňky využívají jako tzv. neutrální CK (226). Jeho exprese se zvyšuje působením kyselin retinové (61, 118) a estrogenu (41), jak bylo prokázáno ve studiích in vitro. Na jeho degradaci se podílí mimo jiné též enzymatický systém kaspáz (47). Za jeho nejbližší příbuzné CK se považují CK 13 a 14 (226).

Funkce CK 19 zatím zcela objasněna není. U laboratorních myší s vyřazeným genem pro CK 19 nebyl pozorován žádný specifický fenotyp, který by odpovídal určitému poškození tkání či orgánů. Pouze v případě, že byl současně vyřazen též gen pro CK 8, resp. 18, byly pozorovány spontánní aborty kolem 9. dne po oplodnění, resp. anomálie placenty vedoucí k abortu kolem 10. dne gestace (231).
Expres CK 19 ve štítné žláze

Případný pozitivní imunohistochemický průkaz CK 19 je charakterizován cytoplazmatickou pozitivitou s event. membránovým zvýrazněním (33, 69, 186, 206).

Expres CK 19 v normální štítné žláze

Výsledky imunohistochemické detekce CK 19 v normální štítné žláze jsou značně variabilní. V některých studiích byl průkaz CK 19 ve všech vyšetřovaných případech negativní (12), v jiných studiích byla zastižena pozitivita CK 19 ve všech vyšetřovaných případech. Ve většině případů se jednalo o slabou fokální pozitivitu nejvýše 20% folikulárních buněk. CK 19 byl zastižen v solidních buněčných hnízdech, v dlaždicově metaplastických buňkách a v normálním parenchymu štítné žlázy v bezprostředním okolí nádorového ložiska (69, 186, 206).

Expres CK 19 v hyperplastických a zánětlivých lézích štítné žlázy

Při detekci CK 19 v nodální strumě a v případech Graves - Basedowovy choroby byla zastižena pozitivita v 0 - 100% případů. Většinou se jednalo o fokální, převážně slabou pozitivitu ojedinělých folikulárních buněk, které vystýlaly cysticky degenerované folikuly či vykazovaly známky dlaždicobuněčné metaplazie. Intrafolikulární papilární či pseudopapilární formace byly ve většině případů negativní (6, 12, 33, 40, 153, 186, 189).

V případech Hashimotovy tyreoiditidy byla pozitivita CK 19 zastižena až ve 100% případů. Většinou se jednalo o fokální, v některých případech silnou pozitivitu folikulárních buněk obklopených zánětlivým lymfoidním infiltrátem. Onkocytárně transformované folikulární epitelie byly při detekci CK 19 negativní (33, 69, 153).
Expres CK 19 v nádorech štítné žlázy

Folikulární adenom

Při detekci CK 19 v případech FA byla pozitivita zastižena v 0 - 100% případů. Ve většině případů se jednalo o slabou fokální pozitivitu, i když v některých případech byla zastižena též pozitivita silná (12, 153, 186, 189, 206). Zajímavým nálezem byla fokální pozitivita subkapsulárně lokalizovaných nádorových buněk a fokální pozitivita nádorových buněk vystýlajících cystické folikly (206).

Folikulární karcinom

Ve studiích zkoumajících expresi CK 19 ve FC byla zastižena pozitivita v širokém rozmezí 0 - 100% případů. Zjištěná pozitivita byla převážně fokální, slabá i silná (12, 40, 69, 122, 153, 186, 189). V jedné studii rozlišující minimálně a široce invazivní formu FC nebyl mezi těmito dvěma variantami zjištěn statisticky významný rozdíl (69).

Papilární karcinom

Expres CK 19 byla zjištěna ve 72 – 100% případů PC. V naprosté většině případů se jednalo o pozitivitu silnou a difúzní (6, 12, 33, 40, 56, 69, 122, 153, 186, 189, 206). Ve většině studií nebyl v expresi CK 19 prokázán statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými variantami PC, ačkoli v jedné studii byla negativita CK 19 zjištěna u 43% případů folikulární varianty PC (40). Stupeň a intenzita expresy CK 19 bývá zachována i v metastázách daného nádoru v lymfatických uzlinách, z čehož někteří autoři vyvozují závěr, že CK 19 se pravděpodobně procesu metastazování významněji neúčastní (12, 69). V jedné studii byla též zastižena pozitivita normálního parenchymu štítné žlázy v bezprostředním okolí ložiska folikulární varianty PC, kterou autoři vysvětlují sekreci blíže neurčené látky nádorovými buňkami, která ovlivňuje expresi CK 19 v okolním parenchymu (6).
Onkocytární nádory

V jedné studii byl průkaz CK 19 ve všech případech OA negativní (186), zatímco ve druhé studii byla v 90% případů OA zastížena slabá pozitivita ojedinělých nádorových buněk (153).

Ve třech studiích byla zastížena převážně slabá pozitivita CK 19 v 29 - 100% případů OC (40, 153, 186).

Nízce diferencovaný karcinom

V několika studiích byla zastížena převážně slabá pozitivita CK 19 v nádorových buňkách ve 40 -100% případů PDC (40, 69, 122).

Anaplastický karcinom

Výsledky několika studií zkoumajících expresi CK 19 v AC se dosti liší. Pozitivita CK 19 byla zastížena ve 0 - 100% případů (12, 122, 152, 186). Nejvíce byla pozitivita zastížena ve skvamoidní variantě AC, zatímco v obrovskobuněčně a vřetenobuněčné byl výsledek detekce CK 19 negativní, což zřejmě souvisí se ztrátou epiteliální diferenciace nádorových buněk (152).

Medulární karcinom

Exprese CK 19 byla zastížena v 77% (122), resp. 100% (12) případů MC; pozitivita byla převážně slabá či středně silná a byla vyjádřena pouze fokálně.

Exprese CK 19 v náträech získaných FNAC

Exprese CK 19 v náträech získaných FNAC je dle různých studií variabilní. V jedné studii byla pozitivita CK 19 zastížena ve 34 ze 37 případů PC, zatímco náträ z jiných nenádorových i nádorových lézí byly negativní (162). V další studii byla zastížena silná pozitivita CK 19 ve 100% nátraîů z PC, v 1 z 8 nátraîů FA, v polovině případů nátraîů z FC a dokonce v 80% případů nátraîů z benigních hyperplastických lézí (87).
Shrnutí

Případný přínos CK 19 spočívá především v diferenciální diagnostice papilárních či pseudopapilárních formací v hyperplastických lézích a PC a dále v diferenciální diagnostice FA, FC a folikulární varianty PC.

Výsledky jednotlivých studií se dosti liší. Přičin může být více. Lze konstatovat, že při detekci CK 19 na parafinových řezech může být negativní výsledek detekce způsoben ztrátou antigenicity CK 19 v průběhu zpracování materiálu na rozdíl od materiálu zpracovaného rychlou zmrazovací technikou (189). Za pozitivitu je doporučeno považovat více jak 10% pozitivně se barvících nádorových buněk (186).

Lze shrnout:
1. Ve většině studií byl prokázán přínos CK 19 v diferenciální diagnostice papilárních či pseudopapilárních formací v hyperplastických lézích (kde je jeho průkaz většinou negativní) od PC (většinou silná difúzní pozitivita) (33, 153).
2. CK 19 není spolehlivým markerem pro odlišení FA, FC a PC, resp. jeho folikulární varianty, ačkoli silná difúzní pozitivita CK 19 spolu s typickými jadernými charakteristikami nádorových buněk podporuje diagnózu PC, příp. jeho folikulární varianty (12, 69, 153, 186, 206).
3. Fokální pozitivita exprese CK 19 diagnózu PC nevylučuje (206).
5. Nižší exprese CK 19 v málo diferencovaných nádorech zřejmě souvisí s postupnou dediferenciací nádorových buněk, ačkoli počet vyšetřených případů je zatím poměrně malý (122).
6. Expres CK 19 v buňkách v nátěru získaném pomocí FNAC společně s příslušnými jadernými charakteristikami nádorových buněk podporuje diagnózu PC (162).
2.6.3. Charakteristika neural cell adhesion molecule

Molekulární struktura neural cell adhesion molecule (NCAM)

NCAM je transmembránový glykoprotein, který patří do rozsáhlé rodiny buněčných adhezivních molekul. Strukturálně patří NCAM do imunoglobulinové rodiny (50, 106), přičemž byla jednou z prvních imunoglobulinových adhezivních molekul, která byla podrobně chemicky charakterizována (237). Následně bylo prokázáno, že lidský antigen CD 56 (též známý jako Leu-19), který je exprimován na NK buňkách a na 5 - 10% periferních lymfocytů, je identický s 175 - 185 kDa formou NCAM (124).

NCAM je tvořena extracelulární, transmembránovou a intracelulární komponentou. Extracelulární komponenta NCAM se sestává z pěti tandemově uspořádaných imunoglobulinových domén a dvou „fibronectin III - like“ domén, které jsou navázány na transmembránovou a intracelulární část molekuly (84). V důsledku flexibilního spojení mezi doménami existuje velké množství různých konformací NCAM (11).

V současné době je známo několik izoforem NCAM, které vznikají alternativním sestřihem jediné mRNA a následnými posttranslačními úpravami jejich transmembránové a cytoplazmatické C-terminalní části (171), přičemž je známo, že na regulaci transkripce NCAM se podílí homeobox a pairedbox geny (107).

Dvě izoformy NCAM jsou kompletní transmembránové molekuly o molekulové hmotnosti 180 kDa a 140 kDa, vyskytující se převážně v centrální nervové soustavě a v endokrinních žlázách (235). Třetí izoforma o molekulové hmotnosti 120 kDa je připojena na buněčnou membránu vazbou na glykofosfatidylinositol (50). Následně byla v mozkou člověka objevena další izoforma o molekulové hmotnosti 105 - 115 kDa označovaná jako cNCAM (248).

Obě transmembránové formy NCAM jsou fosforylovány na serinu a treoninu ve svých intracytoplazmatických částech a dále jsou acylovány navázáním zbytků mastných kyselin (28). Obě tyto posttranslační úpravy jsou velmi důležité pro správnou funkci NCAM v mezibuněčných interakcích (258).
Obecné biologické funkce NCAM

NCAM je exprimována na površích buněk obratlovců v průběhu embryonálního i postnatálního vývoje. Obecně se dá říci, že ovlivňuje migraci buněk, buněčnou adhezi a podílí se i na přenosu signálu do nitra buněk v CNS (50).

Buněčná adheze

Všechny izoformy NCAM mohou zprostředkovat homofilní, kalciun independentní adhezní vazbu mezi dvěma molekulami NCAM přítomnými na površích sousedních buněk. Existují ale též heterofilní ligandy NCAM, např. kolagen 1, heparan sulfát či mozkové proteiny spektrin a foldrin (203).

Unikátní skutečností je fakt, že se NCAM může nacházet též ve formě antiadhezní. Antiadhezní forma NCAM je charakterizována přítomností dvou negativně nabitéch lineárních řetězců alfa - 2, 8 - polysialové kyseliny, které jsou navázány na pátou imunoglobulinovou doménu extracelulární části NCAM (163). Tato forma NCAM, označovaná též PSA forma, kromě svého antiadhezního účinku též zvyšuje mobilitu buněk, zvětšuje intercelulární prostor a zvyšuje plasticitu neuronů (163). Percentuální zastoupení PSA formy NCAM během vývoje jedince postupně klesá (202).

Úloha NCAM ve vývoji nervového systému

NCAM má velmi významnou funkci při vývoji centrálního a periferního nervového systému, podílí se např. na správné orientovaném růstu neuritů gangliových buněk zadních kořenů můžích, podporuje regeneraci gangliových buněk a inhibuje proliferaci astrocytů (50).

U laboratorních myší s vyřazeným genem pro NCAM dochází k celkovému výraznému zmenšení objemu mozku, výraznému zmenšení zvláště olfaktorických bulbů v důsledku poruchy migrace olfaktorických neuronů z periventrikulárních oblastí mozku a dále ke strukturálním poruchám hippocampu (např. ztráta gyrus dentatus) a k poruchám uspořádání nejrůznějších
axonálních drah (238). Dále dochází k celkové poruše cytoarchitektoniky mozků (247).

Je prokázáno, že intercelulární kontakt zprostředkovaný NCAM ovlivňuje biosyntézu enzymů nutných pro syntézu neurotransmiterů na synapsích nervových buněk (203). Modifikace genu pro NCAM, která vede k tvorbě rozpustně formy NCAM, je pro embryo letální, pravděpodobně pro vysočišť toxicitu této formy NCAM (187). Hladina NCAM je zvýšena v mozkomíšném moku u pacientů se schizofrenií a bipolární afektivní poruchou (247). Expresi NCAM se též zvyšuje během procesu učení; použití protitěk proti NCAM proces učení blokuje (60). Neurální buňky ztrácí schopnost exprese NCAM po transformaci onkogenními víry (62).

Přenos signálu do nitra buňky

NCAM se též významně uplatňuje v přenosu signálu do nitra buňky např. vazbou na glukokortikoidní receptor v cytoplazmě a dále vazbou na transkripcní faktor NFκappaB (121). V této cestě přenosu signálu jsou též zapojeny proteinkináza C, MAP kináza a proteiny p59 a p125 (13, 143).

Expres NCAM v nádorech

Expres NCAM byla prokázána v 15% případů konvenčního světlobuněčného karcinolu ledviny, přičemž byla prokázána pozitivní korelace mezi expresí NCAM a vyšším rizikem vzniku metastáz v nadledvinách a mozků a též pozitivní korelace mezi expresí NCAM a kratší dobou přežití od stanovení diagnózy. Autoři této studie též poukazují na možnost vysvětlit selektivní metastázy světlobuněčného karcinolu ledviny do mozků vazbo NCAM nádorových buněk na NCAM přítomnou v mozkové tkání (55), protože bylo prokázáno, že rostoucí buňky tkáně kultury karcinolu ledviny využívají NCAM k vazbě na subendoteliální matrix (271).

Expresi NCAM byla dále prokázána v buněčných kulturách malobuněčného karcinolu plic a neuroblastomu (156). Pozitivní korelace mezi expresí NCAM a perineurální invazí nádorových buněk byla prokázána u
dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku, karcinomu žlučníku, karcinomu žlučovodů a karcinomu pankreatu (149, 216, 217, 234).

Ačkoli vlastní nádorové buňky karcinomu prostaty NCAM neexprimují, někteří autoři vysvětlují perineurální šíření tohoto nádoru parakrinní stimulaci periferních nervových vláken k expresi NCAM nádorovými buňkami (130).

Exprese NCAM ve štítné žláze

Normální štítná žláza


Zánětlivé léze


Benigní a maligní nádory

V případech FA byla zastižena difúzní pozitivita nádorových buněk, na rozdíl od slabé fokální pozitivity nádorových buněk v případech FC a PC a negativity nádorových buněk v případech MC (154, 268, 269).
Shrnutí

Závěrem je možno shmout, že NCAM se ve štítné žláze pravděpodobně podílí na architektonice foliklu, i proto, že je zde přítomna převážně izoforma o molekulové hmotnosti 140 kDa, která má vzhledem ke své relativně menší intracytoplazmatické komponentě převážně strukturální funkci. Exprese NCAM v případech zánětlivých lézí ukazuje na možnost, že se NCAM podílí na migraci lymfocytů do štítné žlázy, i když percentuální zastoupení NCAM pozitivních lymfocytů bývá relativně malé. Slabá či žádná exprese NCAM v maligních nádorech může souviset s obecnou ztrátou adhezivity nádorových buněk (154, 246, 268, 269). Výsledky jsou však limitovány relativně nízkým počtem studií, které byly zatím expresi NCAM ve štítné žláze věnovány.
2.6.4. Charakteristika E-cadherinu

E-cadherin (Ecad) je jednou z nejvíce studovaných a také nejvíce prozkoumaných látek patřících do velké skupiny buněčných adhezních molekul označovaných jako cadheriny (185, 240).

Ecad je též znám pod různými synonymními názvy, podle toho, v jaké tkáni byl detekován. Jako uvomorulin byl detekován v buňkách myších embryí ve vývojové fázi moruly (99), jako „liver cell adhesion molecule“ byl detekován v kuřecích jaterních buňkách (18), jako Arc-1 byl popsán v ledvinných buňkách psa (14) a jako cell-CAM 120/80 byl popsán v kulturách lidských epiteliálních buněk (54).

Ecad je kódován genem CDH1, jehož lokus se nachází na chromozómu 16q22.1 (185) a který je vzhledem k biologickým funkcím Ecad možné označit jako tumor supresorový gen (240).

Obecná charakteristika cadherinů

Cadheriny jsou transmembránové glykoproteiny lokalizované v cytoplazmatické membráně většiny buněk živočišných tkání. Většina z nich zprostředkovává homofilní calcium-dependentní interakci mezi buňkami pomocí svých extracelulárních domén (185).

Podle sekvence aminokyselin a struktury molekuly jsou cadheriny děleny do pěti skupin (185):

a) klasické cadheriny typu I,
b) klasické cadheriny typu II,
c) desmostomální cadheriny,
d) protocadheriny,
e) další, vzdáleně příbuzné cadheriny.

Do skupiny a) patří první popsané cadheriny, tedy Ecad nacházející se v epiteliálních buňkách, kde je významnou komponentou intercelulárního kontaktu typu zonula adherens (185), N - cadherin přítomný v nervových buňkách (192) a P - cadherin detekovatelný v placentě, prostatě a kůži (221). Dále do této skupiny
patří nově objevený R - cadherin nacházející se v retině a mozku (104) a myši M - cadherin detekovatelný ve svalech a mozku (58), který je homologní s lidským cadherinem - 15 (220).

Do skupiny b) patří cadheriny - 5 až 12, které se nacházejí převážně v mozku a odlišují se od cadherínů skupiny a) především sekvenci aminokyselin ve své N - terminální části molekuly (232).

Mezi desmozomální cadheriny patří desmogleíny 1, 2, 3 a desmocollíny 1, 2, 3, které jsou významnou součástí desmozómů. Na jejich funkci se významně podílí též další s nimi asociované molekuly, např. plakoglobin, desmoplakin a plakofilin. Jsou exprimovány především v kůzi a dalších epitelech a od klasických cadherínů typu I se liší především strukturou své intracytoplazmatické C - terminální části molekuly (116).

Do skupiny protocadherínů patří Pcdh1, Pcdh2 a Pcdh7 detekovatelné v mozku, srdiví, fibroblastech a buňkách lidského melanomu, dále Pcdh3 prokazatelný u krys a NF - cadherin. V důsledku odlišné struktury své intracytoplazmatické C - terminální části se protocadheriny pravděpodobně nejsou schopny vázat na cateniny, což je typický znak cadherínů typu I (208).

Do skupiny e) patří např. H - cadherin, též označovaný jako cadherin 13, který je exprimován v srdiví a mozku a podílí se na tumorigenezi karcinomu prsu (127).

Molekulární struktura Ecad

Molekula Ecad se sestává z extracelulářní domény, tvořené asi 550 aminokyselinami, transmembránové domény a vysoce konzervativní intracytoplazmatické domény, tvořené asi 150 aminokyselinami. Ecad je syntetizován jako prekursor o Mr ~ 135 kDa a po následných posttranslačních modifikacích, které zahrnují glykosylaci, fosforylaci a proteolytické štěpení, vzniká konečný produkt o Mr ~ 120 kDa (222).

Extracelulární doména je tvořena pěti homologními tandemově uspořádanými subdoménami označovanými EC1 - EC5, z nichž každá je tvořena asi 110 aminokyselinami (81). V těchto doménách se nachází konzervativní
sekvence aminokyselin, např. LDRE, DXD či DXDN, které jsou důležité pro
vzájemnou laterální dimerizaci jednotlivých molekul Ecad a též pro vazbu kalcia.
Sekvence HAV, nacházející se v subdoméně EC1, je důležitá pro
zprostředkování adhezní funkce cadherinů; čtyři cysteinová rezidua v
subdoméně EC5 jsou důležitá pro tvorbu intramolekulárních disulfidických
můstků (195).
Vazba kalcia je velmi důležitá pro správnou prostorovou konformaci
extracelulární domény Ecad, především domén EC1 a EC2. Výsledkem tohoto
strukturálního uspořádání je schopnost jednoho dimeru Ecad, jehož EC1 a EC2
domény jsou ve vzájemně konformaci cís vázat další dimer Ecad, nacházející se
na sousední buňce, vazbou typu trans, což se označuje jako tzv. zipový model
(263, 264).
Ačkoli je interakce zprostředkovaná cadheriny převážně homotypická
a homofilní, bylo prokázáno, že Ecad je též schopen vazby s alfaEbeta7 integrinem
nacházejícím se v buněčné membráně T - lymfocytů. Tato vazba je důležitá při
vzájemné interakci epiteliálních buněk a intraepiteliálních lymfocytů, např. ve
sliznici střeva (36). Ecad je také schopen vazby s internaliny, což jsou látky
nacházející se na površích některých enteropatogenních bakterií, a tak jim touto
cestou umožnit invazi do střevní sliznice (126).
Intracytoplazmatická doména Ecad je strukturálně vysoce konzervativní.
Na C - terminální části molekuly se nachází vazebná místa pro cateniny, s nimiž
cadheriny tvoří společný funkční cadherin - cateninový komplex. Tato vazebná
místa obsahují sekvence serinu, které jsou bohatě fosforylovány působením
enzymu kasein kináza II (225).
Cadherin - cateninový komplex

Mezi cateniny klasicky patří alfa -, beta - a gama - cateniny, jejichž
označení je odvozeno podle jejich klesající Mr - 102 kDa, 88 kDa a 80 kDa (172).
Gama - catenin je velice pravděpodobně totožný s plakoglobinem (181). Na
rozdíl od velkého počtu zatím známých cadherinů, jsou v současné době známy
pouze dva typy alfa - cateninu, jeden typ beta - cateninu a jeden typ gama - cateninu. Nedávno byl objeven další catenin označovaný p120ctn (193).

V C - terminální části intracytoplazmatické domény Ecad se nacházejí vazebná místa pro beta - a gama - catenin; jedna molekul Ecad může ovšem vázat v daném okamžiku pouze jeden z těchto dvou typů cateninů. Oba tyto typy cateninů jsou asociovány s Ecad již během jeho syntézy v endoplazmatickém retiku, na rozdíl od alfa - cateninu, který je k tomuto komplexu navázán až v okamžiku jeho inzerce do buněčné membrány (109).

Biologické funkce cadherin - cateninového komplexu

Cadherin - cateninový komplex se účastní mnoha biologických procesů a na druhé straně je jeho činnost regulována celou řadou procesů. Na molekulární úrovni je změna funkce cadherin - cateninového komplexu nejčastěji způsobena fosforylací, resp. defosforylací jednotlivých složek tohoto komplexu (185).

Mechanismus spojený s tyrosinkinázami

V kultuře lidských buněk prsní žlázy vede zvýšena fosforylace tyrosinu v molekule beta - cateninu a p120ctn ke změně adheze buněk v důsledku poruchy spojení cadherin - cateninového komplexu s cytoskeletem buňky. Stejný účinek má také fosforylace tyrosinu v těchto molekulách způsobená v-src (80). Inhibice tyrosinkinových fosfatáz v buněčné kultuře MDCK psích ledviných buněk vede ke zvýšení fosforylace tyrosinových zbytků a k rozvojení buněčných kontaktů zonula adherens (251). Fosforylace beta - cateninu patrně snižuje schopnost alfa - cateninu vázat cadherin - cateninový komplex k cytoskeletu a vede k disociaci alfa - cateninu z tohoto komplexu (173). Ke stejným výsledkům, tedy ke snížení adhezivní schopnosti buněk, vede též stimulace buněk EGF (89). Aktivace tyrosinkinázových receptorů pro EGF, PDGF a CSF-1 vede přímo nebo nepřímo přes cytoplazmatické tyrosinkinázy, jako je např. FER či Tyk2, k fosforylací p120ctn (59). S fosforylovaným beta - a gama - cateninem se váže též produkt protoonkogenu c-ErbB2, kromě toho signál přenášený c-ErbB-2 může vést k
vypružení genu pro Ecad, jak bylo prokázáno v kulturách lidských buněk z prsní žlázy (185).

Naproti tomu navázání IGF-1 na receptor IGF-1R vede ke zvýšení adhezivní schopnosti buněk v důsledku zvýšení syntézy Ecad (25).

Regulace cytoskeletálními procesy

Organizace aktinových mikrofilament je regulována proteiny patřícími do tzv. ras-GTPázové nadrodiny. Jednou z důležitých podskupin této nadrodiny je Rho skupina zahrnující proteiny Rho a Rac, které kontrolují polymerizaci aktinu a další procesy spojené s celkovým uspořádáním cytoskeletu (239). Zablokování aktivity proteinů Rho nebo Rac vede k odstranění Ecad ze zonula adherens a navíc k připojení aktinu ke cadherin - cateninovému komplexu je nutná aktivita proteinů Rho a Rac (104). Transfekce ras transformovaných psích buněk kultury MDCK látkou Tiam1, která aktivuje Rac protein, vede k obnově adheze buněk zprostředkované Ecad (88).

Regulace mechanismy spojenými s proteinkinázou A a C


Aktivace protein kinázy A cestou cAMP dependentních signálních cest vede ke zvýšení transkripcí genu pro cadheriny, jak bylo prokázáno v několika typech buněk, např. v placentě a v osteoblastech (5, 48).
Regulace spojená s působením hormonů

Androgeny zvyšují množství Ecad, např. v buňkách karcinomu prostaty (32). Estrogeny snižují expresi Ecad v buňkách karcinomu endometria (71). Progesteron zvyšuje expresi Ecad v buňkách ovaria (114).

Cadherin - cateninový komplex jako přenašeč signálu

V poslední době bylo zjištěno, že cadherin - cateninový komplex se uplatňuje nejenom jako komplex adhezivní, ale má významné funkce též jako přenašeč signálu do nitra buňky. Nejvýznamnější místo v tomto procesu zaujímá beta - catenin (185).


Ecad a zvířecí model

Úplné vyřazení obou genů pro Ecad je letální v důsledku poruchy vývoje blastocysty a v důsledku poruch implantace oplodněného vejce. Vyřazení pouze jedné alely genu pro Ecad žádnou poruchu nezpůsobuje (194). Defekty v genu pro Ecad vedou dále např. k formaci abnormálních Langerhansových ostrůvků v pankreatu bez beta buněk, které jsou rozptýleny v pankreatické tkání či k transformaci adenomů z buněk Langerhansových ostrůvků v karcinomy (178).

Expres Ecad v nádorech

Ztráta schopnosti adheze buněk je základním předpokladem pro invazivní fenotyp nádorových buněk. Transfeckce buněk nejrůznějších typů nádorů vede k
dediferenciaci a ztrátě invazivního fenotypu, naopak porucha funkce cadherin-cateninového komplexu vede ke vzniku invazivního fenotypu a ke změně diferenciace z epiteliální na fibroblast-like (15).


Snížená exprese Ecad byla prokázána v celé řadě lidských nádorů, včetně jeho aberantní lokalizace, tj. v jádře či v cytoplazmě (240). Snížená exprese Ecad byla prokázána např. v 85% karcinomů jazyka (42), 79% kolorektálních karcinomů (100), 88% synoviálních sarkomů (207), 40% karcinomů děložního čípku (31), 73% případů endometriálního karcinomu (125) a 57% případů karcinomu prostaty (254). Úplná absence exprese Ecad byla zjištěna ve 100% případů invazivního lobulárního karcinomu prsu (128) a v 70% konvenčního světloubenčného karcinomu ledviny (219).

Exprese Ecad ve štítné žláze

Ecad se významně uplatňuje již v časné fázi folikulogeneze, kde je exprimován na bazolaterální části membrány tyreocyttů (265) ještě před vytvořením foliku. Přidání blokujících protitkávek vede k poruše tvorby foliku. Přítomnost Ecad je také nutná pro inkorporaci proteinu ZO-1 („tight junction-associated protein“) a Na+/K+ ATPázy do buněčné membrány tyreocyttů (265).
V buněčných kulturách tyreocytů indukuje TSH tvorbu mRNA pro Ecad. Ačkoliv molekulární podstata ještě není známa, látky, které indukuji proliferaci tyreocytů, např. EGF či forbolové estery, tvorbu jeho mRNA snižují (23). V buněčných kulturách FC Ecad exprimován není (93). Ecad je také exprimován v fetální štítné žláze myší (66). Transformace kultury buněk PC C13 onkogeny vede k změně v distribuci cadherin - cateninového komplexu spíše než ke snížení jeho množství a dále dochází ke změnám v expresi beta1 podjednotky integrinu (35).

Normální štítná žláza

Ecad byl tyreocyty exprimován ve 100% případů v normální štítné žláze v okolí nádorového ložiska (24, 94, 112, 158, 196, 197, 213).

Hyperplastické léze

Expres Ecad byla zachována v difúzní a nodální struně (24, 94).

Folikulární adenom

Expres Ecad byla zachována v 90% (112), resp. 100% (24, 94) případů FA. Pouze v jedné studii byla normální expres Ecad zachována jen v 46% případů, zatímco v 45% případů byla snížena a v 9% případů nebyla expres Ecad zaznamenána vůbec (158).

Folikulární karcinom

Výsledky studií zkoumajících expresi Ecad ve FC se dosti liší. V jedné studii byla expres Ecad zachována ve 100% případů (94), zatímco jiní autoři zjistili zachování expresy pouze v 50% případů (158). Ve studii, která rozlišovala minimálně a široce invazivní variantu FC byla expres Ecad zachována v 88% případů minimálně invazivních FC, a to i v místech kompletní transkapsulární invaze, zatímco ve všech případech široce invazivních FC došlo ke ztrátě expresy Ecad, což může dle autorů vysvětlit agresivnější chování a s ním spojenou horší prognózu pacientů s touto variantou FC (112). Hypermetylace
genu pro Ecad byla zjištěna v 11% případů FC (78), příp. nebyla zjištěna vůbec (112).

Onkocytární nádory

V jedné studii byla zjištěna redukce mRNA pro Ecad v OA i OC (24). Hypermetylace genu pro Ecad byla prokázána ve 40% případů OC (78).

Papilární karcinom

Exprese Ecad v PC zjištovaná imunohistochemicky či pomocí stanovení mRNA je značně variabilní (24). V jedné studii byla exprese Ecad zachována v 21% případů, snížena v 58% případů a ztráta exprese byla zaznamenána v 21% případů; v této studii bylo také prokázáno signifikantní snížení exprese Ecad u případů s lymfogenními metastázami (158). V další studii, kde byla exprese Ecad zachována v 80% případů PC, příp. korelace exprese Ecad s přítomností metastáž prokázána nebyla (110). Hypermetylace genu pro Ecad byla prokázána v 83% případů PC (78). Absence exprese Ecad byla zjištěna u 22% případů difúzní sklerózující varianty PC, kde byly současně zjištěny mutace v genu pro Ecad a metylace jeho genu (197).

Nízce diferencovaný karcinom

Ztráta exprese Ecad byla zjištěna ve 100% případů PDC, ojediněle byla zaznamenána aberantní cytoplazmatická exprese (196). Hypermetylace genu pro Ecad byla prokázána u 21% případů (78). V buněčných kulturách KAT - 4 získaných z PDC byla prokázána exprese aberantního dímeru Ecad o Mr 135 a 95 kDa vznikajícího pravděpodobně alteraci posttranslačních úprav (97).

Anaplastický karcinom

Ztráta exprese Ecad byla prokázána ve 100% případů AC (24, 158, 213).
Medulární karcinom

Exprese Ecad byla snížena v 50% případů, její úplná ztráta byla zaznamenána v 50% případů MC (158).

Shmutí

1. Exprese Ecad se snižuje v řadě: normální štítná žláza - FA - FC - PC - (PDC + AC) (158).
2. Exprese Ecad je snížena v maligních nádorech s metastázami, bez rozdílu histologického typu (24).
3. Exprese Ecad je variabilně snížena v diferencovaných nádorech, výrazně snížena až nepřítomna v dediferencovaných nádorech a dále je snížena v nádorech ve stadiu pT4 (94, 213).
4. Snížení exprese Ecad je nezávislý prognostický faktor (252).
3. Cíle disertační práce

1. Studium exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad v primárních epiteliálních nádorech štítné žlázy z obecného biologicko-onkologického hlediska.

2. Studium využití případné rozdílné exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad v primárních epiteliálních nádorech štítné žlázy v diferenciální diagnostice těchto nádorů v rutinní bioptické praxi se zvláštním zaměřením na diferenciální diagnostiku nádorů s folikulárními rysy.
4. Materiál a metodika

4.1. Charakteristika souboru


U všech případech byl proveden makroskopický popis a standardizovaný odběr tkáně na mikroskopické vyšetření. Dodaný operační materiál (ve všech případech se jednalo buď o lobektomii nebo o subtotální či totální tyreoidektomii) byl zvážen a byly zaznamenány jeho rozměry ve třech rovinách. Následně byl materiál pečlivě prokrájen paralelními řezy po cca 4 - 5 mm. U nádorového ložiska byl zaznamenán jeho největší rozměr, barva, konzistence a vzdálenost od pouzdra štítné žlázy či příp. protruzní mimo štítnou žlázou. Každé makroskopicky ohraničené nádorové ložisko bylo vyšetřeno minimálně ve čtyřech řezech se zvláštím zaměřením na oblast nádorového pouzdra. Důležitně rostoucí nádor byl vyšetřen také minimálně ve čtyřech řezech se zvláštím zaměřením na okrajové partie nádoru se suspektním protrūzním mimo štítnou žlázou.

U všech případů byly zpětně vyhledány minimálně tři bloky zachycující daný nádor. Pouze u malých nádorů (např. papilárních mikrokarcinomů) byl počet bloků menší. Vybrané vzorky sloužily k konfirmaci předchozí diagnosty, příp. k reklasifikaci dané léze podle platné WHO klasifikace nádorů štítné žlázy z roku 2004 (57).

Z každého nádoru byl následně vybrán jeden reprezentativní blok pro imunohistochemické vyšetření, a to takový, kde byla kromě vlastního nádorového
ložiska zastížena též část tkáně normální štítné žlázy, která zároveň sloužila jako vnitřní kontrola.

Zkoumané nádory štítné žlázy byly rozděleny do následujících skupin a podskupin (tab. 5).

**Tab. 5: Rozdělení nádorů štítné žlázy do skupin a podskupin**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>Podskupiny</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Folikulární adenom (FA)</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Folikulární karcinom (FC)</td>
<td>Minimálně invazivní (FC - MI)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Široce invazivní (FC - SI)</td>
</tr>
<tr>
<td>Onkocytární adenom (OA)</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Onkocytární karcinom (OC)</td>
<td>Minimálně invazivní (OC - MI)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Široce invazivní (OC - SI)</td>
</tr>
<tr>
<td>Papilární karcinom (PC)</td>
<td>Klasická varianta (PC - K)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Folikulární varianta (PC - F)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Papilární mikrokarcinom (PC - M)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jiné varianty (PC - J)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nízce diferencovaný karcinom (PDC)</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Nediferencovaný karcinom (AC)</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Medulární karcinom (MC)</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>
U každého případu byly zaznamenány následující charakteristiky (*tab. 6*).

**Tab. 6: Další zkoumané charakteristiky**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Charakteristika</th>
<th>Definice</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Délka sledování pacienta</td>
<td>časový interval mezi datem stanovení diagnózy (měs./roky) a zářím 2005</td>
</tr>
<tr>
<td>Pohlaví</td>
<td>žena x muž</td>
</tr>
<tr>
<td>Věk</td>
<td>věk v době stanovení diagnózy</td>
</tr>
<tr>
<td>Velikost nádoru</td>
<td>největší rozměr nádoru</td>
</tr>
<tr>
<td>Prorůstání nádoru mimo štítnou žlázou</td>
<td>mikroskopicky verifikované prorůstání nádoru přes pouzdro štítné žlázy do</td>
</tr>
<tr>
<td>(pouze u maligních nádorů)</td>
<td>měkkých tkání v jejím okolí</td>
</tr>
<tr>
<td>Angioinvaze (pouze u maligních non-</td>
<td>mikroskopicky verifikovaná angioinvaze nádorových buněk do krevních a/nebo</td>
</tr>
<tr>
<td>medulárních nádorů)</td>
<td>lymfatických cér</td>
</tr>
<tr>
<td>Přítomnost metastáz (pouze u maligních</td>
<td>- histologicky verifikované</td>
</tr>
<tr>
<td>nádorů)</td>
<td>- velmi suspktní při ultrasonografickém, CT či scintigrafickém vyšetření*</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Pozn.: Vzhledem ke způsobu léčby pacientů se zhoubnými nádory štítné žlázy, kdy příp. objevivě se metastázy po odstranění primárního ložiska nádoru nejsou ve většině případů léčeny chirurgicky, nýbrž konzervativně (např. radiojódem), byla přítomnost metastáz definována též jako velmi suspktní nález při ultrasonografickém, CT či scintigrafickém vyšetření.

4.2. Imunohistochemické vyšetření

Z každého nádoru byl jeden vzorek použit pro detekci Gal3, CK 19, NCAM a Ecad pomocí nepřímé imunohistochemie za použití monoklonálních protilátek proti výše uvedeným antigenům. Přehled použitých protilátek je shrnuty v *tab. 7.*
Tab. 7: Přehled použitých primárních protilátek

<table>
<thead>
<tr>
<th>Název</th>
<th>Výrobce</th>
<th>Klon</th>
<th>Ředění</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gal3</td>
<td>Novocastra</td>
<td>9C4</td>
<td>1:100</td>
</tr>
<tr>
<td>CK 19</td>
<td>DakoCytomation</td>
<td>RCK 108</td>
<td>1:100</td>
</tr>
<tr>
<td>NCAM</td>
<td>Novocastra</td>
<td>1B6</td>
<td>1:100</td>
</tr>
<tr>
<td>Ecad</td>
<td>DakoCytomation</td>
<td>M3612</td>
<td>1:100</td>
</tr>
</tbody>
</table>

K vizualizaci všech antigenů byl použit systému EnVision+ Dual Link System Peroxidase (DakoCytomation); jako chromogen byl ve všech případech použit diaminobenzidin (DAB). Podrobný popis metodiky je uveden v tab. 8.

Tab. 8: Popis imunohistochemického vyšetření.

1. deparafinace řezů - xylen 3 x 10 min, 96% alkohol 2 x 5 min, 70% alkohol 5 min
2. oplach v destilované vodě
3. demaskování antigenů - gal3, NCAM - v 0,1M citrátovém pufru pH = 6
   (mikrovlnná trouba Panasonic, 2 x 5 min (750 W))
   - CK 19 - natrávení 0, 0033% fícinem 30 min při 20°C
   - Ecad - v 0,1M citrátovém pufru pH=6
   (Microwave Vacuum Histoprocessor RHS 1
   (Milestone), 5 min při 120°C, 800 W)
4. vychladnutí v citrátovém pufru na pokojovou teplotu (20°C) 20 min
5. oplach v destilované vodě
6. * filumeni endogenní peroxidázy 10 min (20°C) 3% roztokem peroxidu vodíku
7. oplach v destilované vodě
8. oplach PBS pufrem pH = 7,2 se smáčedlem
9. aplikace primární protilátky (tab. 7) 30 min při pokojové teplotě (20°C)
10. oplach PBS pufrem pH = 7,2
11. aplikace vizualizačního systému EnVision+ s PBS pufrem pH = 7,2 v poměru
    1:1 30 min při pokojové teplotě (20°C)
12. oplach PBS pufrem pH = 7,2
13. aplikace substrátu a chromogenu (1 ml DAB+ Substrate Buffer + 1 kapka DAB+ chromogenu) 5 min při pokojové teplotě (20°C)
14. oplach v destilované vodě
15. dobavrení hematoxylinem 1 min
16. odvodnění, montování

4.3 Metodika hodnocení exprese jednotlivých markerů

Jako pozitivní byly hodnoceny nádorové buňky s cytoplazmatickou (gal3, CK 19, Ecad) či membránovou (NCAM, Ecad) pozitivitou.

U každého studovaného markeru byla subjektivně hodnocena intenzita jeho exprese nádorovými buňkami (slabá (číselný kód (č.k.) 1) – střední (č.k. 2) – silná (č.k. 3)) a semikvantitativně percentuální počet nádorových buněk exprimujících daný marker (tab. 9).

Pro každý studovaný marker bylo následně vypočteno histoskóre podle vzorce:
Histoskóre (marker) = (č.k. intenzity exprese markeru) x (č.k. semikvantitativní exprese markeru). Histoskóre mohlo tedy nabývat hodnot 0 – 15.

Tab. 9: Hodnocení exprese markerů nádorovými buňkami

<table>
<thead>
<tr>
<th>Počet nádorových buněk exprimujících daný marker (%)</th>
<th>Semikvantitativní hodnocení (číselný kód)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>1 – 10</td>
<td>+ (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>11 – 25</td>
<td>++ (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>26 – 50</td>
<td>+++ (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>51 – 75</td>
<td>++++ (4)</td>
</tr>
<tr>
<td>76 – 100</td>
<td>++++++ (5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.4. Statistické zpracování dat

nejvhodnější pro zařazení daného nádoru do příslušné skupiny (např. do skupiny maligních nádorů).
5. Výsledky

5.1. Deskriptivní charakteristiky souboru

Celkem bylo do studie zařazeno 245 případů primárních epiteliálních nádorů štítné žlázy. Absolutní a percentuální zastoupení jednotlivých skupin a podskupin studovaných nádorů je přehledně uvedeno v tab. 10.

Tab. 10: Absolutní a percentuální zastoupení jednotlivých skupin a podskupin studovaných nádorů

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>Absolutní počet</th>
<th>Percentuální počet (%)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>Absolutní počet</th>
<th>Percentuální počet (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>87</td>
<td>35,5</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>26</td>
<td>10,6</td>
<td>FC - MI</td>
<td>24</td>
<td>92,3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>2</td>
<td>7,7</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>19</td>
<td>7,8</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>5</td>
<td>2,0</td>
<td>OC - MI</td>
<td>3</td>
<td>60,0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>2</td>
<td>40,0</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>91</td>
<td>37,1</td>
<td>PC - K</td>
<td>36</td>
<td>39,6</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>26</td>
<td>28,6</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>22</td>
<td>24,2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>7</td>
<td>7,7</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>3</td>
<td>1,2</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2</td>
<td>0,8</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>12</td>
<td>4,9</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Celkem</td>
<td>245</td>
<td>100,0</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Podrobnější charakteristika skupiny PC - J je uvedena v tab. 11.

Tab. 11: Charakteristika skupiny PC - J

<table>
<thead>
<tr>
<th>Varianta PC</th>
<th>Absolutní počet</th>
<th>Percentuální počet (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>„Warthin – like“ PC</td>
<td>4</td>
<td>57,1</td>
</tr>
<tr>
<td>„Tall cell“ varianta PC</td>
<td>2</td>
<td>28,6</td>
</tr>
<tr>
<td>Onkocytární varianta PC</td>
<td>1</td>
<td>14,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Celkem</td>
<td>7</td>
<td>100,0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

U 239 pacientů byla k dispozici data o dalším průběhu onemocnění (délka sledování 8 – 105 měsíců, medián 60 měsíců). Ze 139 pacientů s maligním nádorem štítné žlázy 119 pacientů žije bez známek lokální recidivy či generalizace onemocnění, 18 pacientů přežívá s metastatickým rozsevem nádoru (podrobněji viz níže) a 2 pacienti zemřeli v důsledku generalizace maligního nádoru štítné žlázy (2 pacientky s AC, které zemřely do 6 měsíců po stanovení diagnózy). Dalších 35 pacientů z našeho souboru zemřelo z jiných, a to nenádorových příčin.
Z celkového počtu 245 vyšetřených případů tvořily ženy 194 (79,2%) případů, muži 51 (20,8%) případů. Podrobnější popis pro jednotlivé skupiny nádorů je uveden v tab. 12.

**Tab. 12: Charakteristika jednotlivých skupin nádorů podle pohlaví**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>Ženy (%)</th>
<th>Muži (%)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>Ženy (%)</th>
<th>Muži (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>68 (78,2)</td>
<td>19 (21,8)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>22 (84,6)</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>20 (83,3)</td>
<td>4 (16,7)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>16 (84,2)</td>
<td>3 (15,8)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>4 (80,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>3 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>74 (81,3)</td>
<td>17 (18,7)</td>
<td>PC - K</td>
<td>27 (75,0)</td>
<td>9 (25,0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>23 (88,5)</td>
<td>3 (11,5)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>19 (86,4)</td>
<td>3 (13,6)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>5 (71,4)</td>
<td>2 (28,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>2 (66,7)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>6 (50,0)</td>
<td>6 (50,0)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Celkem</td>
<td>194 (79,2)</td>
<td>51 (20,8)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Věk pacientů v souboru byl v rozmezí 14 – 81 let (průměr 53,0 ± 15,1 let; medián 54,0 let). Podrobnější popis pro jednotlivé skupiny nádorů je uveden v tab. 13.

**Tab. 13:** Charakteristika jednotlivých skupin nádorů podle let věku

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>M ± SD (Min-Max)</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>M ± SD (Min-Max)</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>50,4±14,2 51,0 (14 – 80)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>54,7±14,5 52,5 (32 – 81)</td>
<td>FC - MI 54,7±14,3</td>
<td>FC – SI 55,0±22,6</td>
<td>52,5 (32 - 81)</td>
<td>55,0 (39 - 71)</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>56,0±12,9 54,0 (32 – 77)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>60,6 ±5,2 62,0 (53 – 66)</td>
<td>OC - MI 64,0±2,0</td>
<td>OC - SI 55,5±3,5</td>
<td>64,0 (62 - 66)</td>
<td>55,5 (53 - 58)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>52,5±16,8 55,0 (15 – 80)</td>
<td>PC - K 51,7±19,3</td>
<td>PC - F 49,0±16,2</td>
<td>52,5 (15 - 79)</td>
<td>54,0 (15 - 80)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M 55,1±11,9</td>
<td>PC - J 61,9±17,1</td>
<td></td>
<td>56,5 (29 - 73)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>60,7±4,6 58,0 (58 - 66)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>75,5±0,7 75,5 (75 - 76)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>57,3±13,1 57,5 (34 - 76)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Celkem</td>
<td>53,0±15,1 54,0 (14 - 81)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Pozn.: Aritmetický průměr (M), směrodatná odchylka (SD), medián (MD), minimum (Min), maximum (Max).
Průměrná velikost nádorů studovaných v souboru byla v rozmezí 1 - 130 mm (průměr 25,8±19,6 mm; medián 20,0 mm). Podrobnější popis pro jednotlivé skupiny nádorů je uveden v tab. 14.

**Tab. 14**: Charakteristika jednotlivých skupin nádorů podle velikosti (mm)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>M ± SD</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>M ± SD</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>28,1±16,7</td>
<td>23,0 (4 - 75)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>29,0±15,6</td>
<td>27,5 (10 - 70)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>30,1±15,7</td>
<td>30,0 (10 - 70)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>16,0 ±5,7</td>
<td>16,0 (12 - 20)</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>30,5±33,8</td>
<td>20,0 (7 - 130)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>34,6±25,0</td>
<td>25,0 (8 - 70)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>26,0±21,6</td>
<td>20,0 (8 - 50)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>47,5±31,8</td>
<td>47,5 (25 - 70)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>20,6±17,8</td>
<td>15,0 (1 - 105)</td>
<td>PC - K</td>
<td>27,7±16,3</td>
<td>22,5 (15 - 70)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>22,0±20,0</td>
<td>15,0 (12 - 105)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>6,0±2,5</td>
<td>5,0 (1 - 10)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>25,3±17,0</td>
<td>18,0 (13 - 50)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>17,7±6,4</td>
<td>15,0 (13 - 25)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>52,5±38,9</td>
<td>52,5 (25 - 80)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>28,4±21,0</td>
<td>23,5 (5 - 60)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Celkem</td>
<td>25,8±19,6</td>
<td>20,0 (1-130)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Pozn.: Aritmetický průměr (M), směrodatná odchylka (SD), medián (MD), minimum (Min), maximum (Max).
Nádor prorůstal mimo štítnou žlázu ve 27 případech z celkového počtu 139 maligních nádorů, což představuje 19,4% případů. Podrobnější popis růstu mimo štítnou žlázu u jednotlivých skupin maligních nádorů je uveden v tab. 15.

**Tab. 15:** Růst mimo štítnou žlázu u jednotlivých skupin maligních nádorů

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>Počet případů s růstem mimo ŠŽ (%)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>Počet případů s růstem mimo ŠŽ (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FC</td>
<td>0/26 (0)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>0/24 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>0/2 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>1/5 (20,0)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>0/3 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>1/2 (50,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>22/91 (24,2)</td>
<td>PC - K</td>
<td>13/36 (36,1)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>2/26 (7,7)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>2/22 (9,1)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>5/7 (71,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>1/3 (33,3)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2/2 (100)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>1/12 (8,3)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Celkem</td>
<td>27/139 (19,4)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Angioinvaze nádorových buněk byla přítomna ve 25 případech z celkového počtu 127 maligních non-medulárních nádorů, což představuje 19,7% případů. Podrobnější popis přítomnosti angioinvaze u jednotlivých skupin maligních non-medulárních nádorů je uveden v tab. 16.

**Tab. 16.: Angioinvaze u jednotlivých skupin maligních non-medulárních nádorů**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>Počet případů s angioinvazí (%)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>Počet případů s angioinvazí (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FC</td>
<td>7/26 (26,9)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>6/24 (25,0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>1/2 (50,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>3/5 (60,0)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>1/3 (33,3)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>2/2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>11/91 (12,1)</td>
<td>PC - K</td>
<td>7/36 (19,4)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>3/26 (11,5)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>1/22 (4,5)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>0/7 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>2/3 (66,7)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2/2 (100)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Celkem</td>
<td>25/127 (19,7)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Nádor metastazoval v 18 případech z celkového počtu 139 maligních nádorů, což představuje 12,9% případů. Podrobnější popis výslytu metastáz u jednotlivých skupin maligních nádorů je uveden v tab. 17.

**Tab. 17:** Výslyt metastáz u jednotlivých skupin maligních nádorů

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>Počet případů s metastázami (%)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>Počet případů s metastázami (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FC</td>
<td>0/26 (0)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>0/24 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>0/2 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>1/5 (20,0)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>0/3 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>1/2 (50,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>12/91 (13,2)</td>
<td>PC - K</td>
<td>7/36 (19,4)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>1/26 (3,8)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>2/22 (9,1)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J*</td>
<td>2/7 (28,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>1/3 (33,3)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2/2 (100)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>2/12 (16,7)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Celkem</td>
<td>18/139 (12,9)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Pozn.: Dva případy ve skupině PC - J představoval 1 Warthin – like PC a 1 „tall cell“ PC.*
5.2. Expres gal3, CK 19, NCAM a Ecad v normální štítné žláze

V normálním parenchymu štítné žlázy byla expres gal3 prokázána v cytoplasmě fibroblastů, endotelii a hladkosvalových buněk cév, dále ve větších nervů a v intrafolikulárních makrofážích. V posledním případě je jednalo o nukleární pozitivitu gal3. Silná expres gal3 byla dále prokázána v buňkách tzv. solidních buněčných hnízd (SBH), a to ve všech případech, kdy byla SBH pozorována. Zcela ojediněle byla zaznamenána expres gal3 folikulárními buňkami a jeho přítomnost v koloidu těchto folikulů. Tento fenomén byl pozorován pouze v nejблиžším okolí nádorového ložiska, jehož buňky silně exprimovaly gal3.

Expres CK 19 nebyla v normálním parenchymu štítné žlázy prokázána. CK 19 byl exprimován v nenádorových dlaždicově metaplastických buňkách přítomných v 1 případě PC - K.


Ecad byl silně exprimován folikulárními buňkami normální štítné žlázy. Jednalo se membránovou pozitivitu v bazolaterální části buněčné membrány folikulárních buněk.
5.3. Expresie gal3, CK 19, NCAM a Ecad v nádorech

Gal3 byl exprimován ve 37/106 benigních nádorech (histokóre v rozmezí 0 – 15; průměr 2,2 ± 3,9; medián 0) a ve 114/139 maligních nádorech (histokóre v rozmezí 0 – 15; průměr 10,0 ± 6,2; medián 15).

CK 19 byl exprimován ve 14/106 benigních nádorech (histokóre v rozmezí 0 – 15; průměr 0,5 ± 1,9; medián 0) a v 83/139 maligních nádorech (histokóre v rozmezí 0 – 15; průměr 6,6 ± 6,8, medián 3).

NCAM byl exprimován v 77/106 benigních nádorech (histokóre v rozmezí 0 – 15; průměr 7,3 ± 6,1; medián 8) a v 59/139 maligních nádorech (histokóre v rozmezí 0 – 15; průměr 3,7 ± 5,4; medián 0).

Ecad byl exprimován v 97/106 benigních nádorech (histokóre v rozmezí 0 – 15; průměr 10,7 ± 5,3; medián 13,5) a ve 100/139 maligních nádorech (histokóre v rozmezí 0 – 15; průměr 5,7 ± 5,6; medián 3).
Expresně, intenzita expresně a histoskóre studovaných markerů u jednotlivých nádorů je podrobněji uvedena v tab. 18 – 29. Histoskóre studovaných markerů u jednotlivých nádorů je dále pro větší přehlednost uvedeno v grafích 1- 4.

**Tab. 18:** Semikvantitativní počet nádorových buněk exprimujících gal3

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nádor</th>
<th>0</th>
<th>1–10%</th>
<th>11-25%</th>
<th>26-50%</th>
<th>51-75%</th>
<th>76-100%</th>
<th>Celkem</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>FA</td>
<td>58 (66,7)</td>
<td>13 (14,9)</td>
<td>4 (4,6)</td>
<td>4 (4,6)</td>
<td>3 (3,4)</td>
<td>5 (5,7)</td>
<td>87</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>13 (50,0)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>2 (7,7)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - MI</td>
<td>11 (45,8)</td>
<td>3 (12,5)</td>
<td>1 (4,2)</td>
<td>4 (16,7)</td>
<td>2 (8,3)</td>
<td>3 (12,5)</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - SI</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>11 (57,9)</td>
<td>2 (10,5)</td>
<td>2 (10,5)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (15,8)</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (40,0)</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - MI</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - SI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>5 (5,5)</td>
<td>3 (3,3)</td>
<td>3 (3,3)</td>
<td>5 (5,5)</td>
<td>4 (4,4)</td>
<td>71 (78,0)</td>
<td>91</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - K</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (2,8)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (2,8)</td>
<td>2 (5,6)</td>
<td>32 (88,9)</td>
<td>36</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - F</td>
<td>2 (7,7)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>2 (7,7)</td>
<td>18 (69,2)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - M</td>
<td>3 (13,6)</td>
<td>2 (9,1)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (13,6)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>14 (63,6)</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - J</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>7 (100,0)</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>2 (66,7)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>4 (33,3)</td>
<td>2 (16,7)</td>
<td>2 (16,7)</td>
<td>1 (8,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (25,0)</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>Nádor</td>
<td>0 (%)</td>
<td>slabá (%)</td>
<td>střední (%)</td>
<td>silná (%)</td>
<td>Celkem</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>---------</td>
<td>-------</td>
<td>-----------</td>
<td>-------------</td>
<td>----------</td>
<td>--------</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>FA</strong></td>
<td>58 (66,7)</td>
<td>1 (1,1)</td>
<td>9 (10,3)</td>
<td>19 (21,8)</td>
<td>87</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>FC</strong></td>
<td>13 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (7,7)</td>
<td>11 (42,3)</td>
<td>26</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>FC - MI</strong></td>
<td>11 (45,8)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (8,3)</td>
<td>11 (45,8)</td>
<td>24</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>FC - SI</strong></td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>OA</strong></td>
<td>11 (57,9)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>3 (15,8)</td>
<td>4 (21,1)</td>
<td>19</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>OC</strong></td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (60,0)</td>
<td>5</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>OC - MI</strong></td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (66,7)</td>
<td>3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>OC - SI</strong></td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PC</strong></td>
<td>5 (5,5)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>9 (9,9)</td>
<td>77 (84,6)</td>
<td>91</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PC - K</strong></td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>5 (13,9)</td>
<td>31 (86,1)</td>
<td>36</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PC - F</strong></td>
<td>2 (7,7)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>21 (80,8)</td>
<td>26</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PC - M</strong></td>
<td>3 (13,6)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (4,5)</td>
<td>18 (81,8)</td>
<td>22</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PC - J</strong></td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>7 (100,0)</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PDC</strong></td>
<td>2 (66,7)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>AC</strong></td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>MC</strong></td>
<td>4 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>5 (41,7)</td>
<td>3 (25,0)</td>
<td>12</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Tab. 20:** Histoskóre gall v nádorech

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>M ± SD (Min-Max)</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>M ± SD (Min-Max)</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>2,0 ± 3,7</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>4,3 ± 5,3</td>
<td>1,5 (0 -15)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>4,7 ± 5,3</td>
<td>3,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>0 ± 0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>3,0 ± 4,6</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>8,0 ± 7,3</td>
<td>9,0 (0 - 15)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>8,0 ± 7,5</td>
<td>9,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>8,0 ± 9,9</td>
<td>8,0 (1 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>12,6 ± 4,5</td>
<td>15,0 (0 - 15)</td>
<td>PC - K</td>
<td>13,6 ± 2,9</td>
<td>15,0 (3 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>12,1 ± 5,0</td>
<td>15,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>10,9 ± 6,0</td>
<td>15,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>15,0 ± 0</td>
<td>15,0</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>1,0 ± 1,7</td>
<td>0 (0 - 3)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>8,5 ± 9,2</td>
<td>8,5 (2 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>5,3 ± 6,2</td>
<td>3,0 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Graf 1:** Histoskóre gall v nádorech

![Bar chart showing the average thickness of gall in different nodies](image-url)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Nádor</th>
<th>0 (%)</th>
<th>1-10% (%)</th>
<th>11-25% (%)</th>
<th>26-50% (%)</th>
<th>51-75% (%)</th>
<th>76-100% (%)</th>
<th>Celkem</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>76 (87,4)</td>
<td>6 (6,9)</td>
<td>2 (2,3)</td>
<td>1 (1,1)</td>
<td>1 (1,1)</td>
<td>1 (1,1)</td>
<td>87</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>22 (84,6)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - MI</td>
<td>20 (83,3)</td>
<td>3 (12,5)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (4,2)</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - SI</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>16 (84,2)</td>
<td>3 (15,8)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>2 (40,0)</td>
<td>2 (40,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - MI</td>
<td>2 (88,7)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - SI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>20 (22,0)</td>
<td>7 (7,7)</td>
<td>2 (2,2)</td>
<td>6 (6,6)</td>
<td>9 (9,9)</td>
<td>47 (51,6)</td>
<td>91</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - K</td>
<td>2 (5,6)</td>
<td>1 (2,8)</td>
<td>1 (2,8)</td>
<td>1 (2,8)</td>
<td>5 (13,9)</td>
<td>26 (72,2)</td>
<td>36</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - F</td>
<td>9 (34,6)</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>7 (26,9)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - M</td>
<td>9 (40,9)</td>
<td>2 (9,1)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (4,5)</td>
<td>1 (4,5)</td>
<td>9 (40,9)</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - J</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (28,6)</td>
<td>5 (71,4)</td>
<td>7</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>3 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>7 (58,3)</td>
<td>3 (25,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (18,7)</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>Nádor</td>
<td>0</td>
<td>slabá</td>
<td>střední</td>
<td>silná</td>
<td>Celkem</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>---------</td>
<td>--------</td>
<td>---------</td>
<td>---------</td>
<td>---------</td>
<td>--------</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FA</td>
<td>76 (87,4)</td>
<td>4 (4,6)</td>
<td>1 (1,1)</td>
<td>6 (6,9)</td>
<td>87</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>22 (84,6)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>26</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FC - MI</td>
<td>20 (83,3)</td>
<td>1 (4,2)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (12,5)</td>
<td>24</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FC - SI</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>16 (84,2)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>19</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>2 (40,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (60,0)</td>
<td>5</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OC - MI</td>
<td>2 (66,7)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OC - SI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>20 (22,0)</td>
<td>6 (6,6)</td>
<td>8 (8,8)</td>
<td>57 (62,6)</td>
<td>91</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PC - K</td>
<td>2 (5,6)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (8,3)</td>
<td>31 (86,1)</td>
<td>36</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PC - F</td>
<td>9 (34,6)</td>
<td>5 (19,2)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>9 (34,6)</td>
<td>26</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PC - M</td>
<td>9 (40,9)</td>
<td>1 (4,5)</td>
<td>1 (4,5)</td>
<td>11 (50,0)</td>
<td>22</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PC - J</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (14,3)</td>
<td>6 (85,7)</td>
<td>7</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>3 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>7 (58,3)</td>
<td>1 (8,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>4 (33,3)</td>
<td>12</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tab. 23: Histokóre CK 19 v nádorech

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>M ± SD</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>M ± SD</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>0,6 ± 2,1</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>0,8 ± 3,0</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>0,9 ± 3,1</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>0 ± 0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>0,3 ± 0,8</td>
<td>0 (0 - 3)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>3,0 ± 3,7</td>
<td>3,0 (0 - 9)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>1,0 ± 1,7</td>
<td>0 (0 - 3)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>6,0 ± 4,2</td>
<td>6,0 (3 - 9)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>9,3 ± 6,4</td>
<td>12,0 (0 - 15)</td>
<td>PC - K</td>
<td>12,6 ± 4,3</td>
<td>15,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>5,3 ± 6,1</td>
<td>3,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>7,0 ± 7,0</td>
<td>6,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>13,6 ± 2,7</td>
<td>15,0 (8 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>0 ± 0</td>
<td>0</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>0 ± 0</td>
<td>0</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>3,1 ± 5,7</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Graf 2: Histokóre CK 19 v nádorech
**Tab. 24: Semikvantitativní počet nádorových buněk exprimujících NCAM**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nádor</th>
<th>0 (%)</th>
<th>1-10%</th>
<th>11-25%</th>
<th>26-50%</th>
<th>51-75%</th>
<th>76-100%</th>
<th>Celkem</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>27 (31,0)</td>
<td>11 (12,6)</td>
<td>6 (6,9)</td>
<td>10 (11,5)</td>
<td>14 (16,1)</td>
<td>19 (21,8)</td>
<td>87</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>6 (23,1)</td>
<td>7 (26,9)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>5 (19,2)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - MI</td>
<td>6 (25,0)</td>
<td>6 (25,0)</td>
<td>1 (4,2)</td>
<td>4 (16,7)</td>
<td>4 (16,7)</td>
<td>3 (12,5)</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - SI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>2 (10,5)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>3 (15,8)</td>
<td>2 (10,5)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>10 (52,6)</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (40,0)</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - MI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (66,7)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - SI</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>69 (75,8)</td>
<td>5 (5,5)</td>
<td>1 (1,1)</td>
<td>6 (6,6)</td>
<td>4 (4,4)</td>
<td>6 (6,6)</td>
<td>91</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - K</td>
<td>31 (86,1)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (8,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (5,6)</td>
<td>36</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - F</td>
<td>19 (73,1)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>2 (7,7)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - M</td>
<td>13 (59,1)</td>
<td>1 (4,5)</td>
<td>1 (4,5)</td>
<td>2 (9,1)</td>
<td>2 (9,1)</td>
<td>3 (13,6)</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - J</td>
<td>6 (85,7)</td>
<td>1 (14,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>2 (18,7)</td>
<td>2 (16,7)</td>
<td>1 (8,3)</td>
<td>1 (8,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>6 (50,0)</td>
<td>12</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Tab. 25:** Intenzita exprese NCAM v nádorech

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nádor</th>
<th>0</th>
<th>slabá</th>
<th>střední</th>
<th>silná</th>
<th>Celkem</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>FA</td>
<td>27 (31,0)</td>
<td>2 (2,3)</td>
<td>8 (9,2)</td>
<td>50 (57,5)</td>
<td>87</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>6 (23,1)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>16 (61,5)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - MI</td>
<td>6 (25,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (12,5)</td>
<td>15 (62,5)</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - SI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>2 (10,5)</td>
<td>2 (10,5)</td>
<td>2 (10,5)</td>
<td>13 (68,4)</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>4 (80,0)</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - MI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (100,0)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - SI</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>69 (75,8)</td>
<td>1 (1,1)</td>
<td>6 (6,6)</td>
<td>15 (16,5)</td>
<td>91</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - K</td>
<td>31 (86,1)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (2,8)</td>
<td>4 (11,1)</td>
<td>36</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - F</td>
<td>19 (73,1)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - M</td>
<td>13 (59,1)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (9,1)</td>
<td>7 (31,8)</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - J</td>
<td>6 (85,7)</td>
<td>1 (14,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (66,7)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>2 (16,7)</td>
<td>1 (8,3)</td>
<td>1 (8,3)</td>
<td>8 (66,7)</td>
<td>12</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Tab. 26: Histoskóre NCAM v nádorech**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>M ± SD</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>M ± SD</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>6,7 ± 5,9</td>
<td>6,0 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>6,2 ± 5,4</td>
<td>4,5 (0 - 15)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>6,1 ± 5,4</td>
<td>4,5 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>7,0 ± 7,1</td>
<td>7,0 (2 - 12)</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>9,8 ± 6,1</td>
<td>15,0 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>7,8 ± 6,9</td>
<td>6,0 (0 - 15)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>11,0 ± 6,9</td>
<td>15,0 (3 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>3,0 ± 4,2</td>
<td>3,0 (0 - 6)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>2,1 ± 4,3</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
<td>PC - K</td>
<td>1,4 ± 3,8</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>1,8 ± 3,7</td>
<td>0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>4,0 ± 5,7</td>
<td>6,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>0,1 ± 0,4</td>
<td>0 (0 - 1)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>5,0 ± 6,2</td>
<td>3,0 (0 - 12)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>6,0 ± 8,5</td>
<td>6,0 (0 - 12)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>8,8 ± 6,7</td>
<td>10,5 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Graf 3: Histoskóre NCAM v nádorech**

![Bar chart showing the mean and minimum-maximum values for each subgroup](chart.png)

85
<table>
<thead>
<tr>
<th>Nádor</th>
<th>0</th>
<th>1-10%</th>
<th>11-25%</th>
<th>26-50%</th>
<th>51-75%</th>
<th>76-100%</th>
<th>Celkem</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>FA</td>
<td>6 (6,9)</td>
<td>5 (5,7)</td>
<td>4 (4,6)</td>
<td>2 (2,3)</td>
<td>16 (18,4)</td>
<td>54 (62,1)</td>
<td>87</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>2 (7,7)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>4 (15,4)</td>
<td>6 (23,1)</td>
<td>7 (26,9)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - MI</td>
<td>3 (12,5)</td>
<td>2 (8,3)</td>
<td>3 (12,5)</td>
<td>4 (16,7)</td>
<td>6 (25,0)</td>
<td>6 (25,0)</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - SI</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>3 (15,8)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>2 (10,5)</td>
<td>3 (15,8)</td>
<td>1 (5,3)</td>
<td>9 (47,4)</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>1 (20,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - MI</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - SI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>29 (31,9)</td>
<td>16 (17,6)</td>
<td>8 (8,8)</td>
<td>6 (6,6)</td>
<td>7 (7,7)</td>
<td>25 (27,5)</td>
<td>91</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - K</td>
<td>13 (36,1)</td>
<td>7 (19,4)</td>
<td>4 (11,1)</td>
<td>1 (2,8)</td>
<td>5 (13,9)</td>
<td>6 (16,7)</td>
<td>36</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - F</td>
<td>9 (34,6)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>3 (11,5)</td>
<td>1 (3,8)</td>
<td>7 (26,9)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - M</td>
<td>4 (18,2)</td>
<td>4 (18,2)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (8,1)</td>
<td>1 (4,5)</td>
<td>11 (50,0)</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - J</td>
<td>3 (42,9)</td>
<td>2 (28,6)</td>
<td>1 (14,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (14,3)</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33,3)</td>
<td>2 (66,7)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2 (100,0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>3 (25,0)</td>
<td>2 (16,7)</td>
<td>1 (8,3)</td>
<td>4 (33,3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (16,7)</td>
<td>12</td>
</tr>
</tbody>
</table>

86
Tab. 28: Intenzita exprese Ecad v nádorech

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nádor</th>
<th>0 (%)</th>
<th>slabá (%)</th>
<th>střední (%)</th>
<th>silná (%)</th>
<th>Celkem</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>6 (6.9)</td>
<td>2 (2.3)</td>
<td>23 (26.4)</td>
<td>56 (64.4)</td>
<td>87</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>4 (15.4)</td>
<td>2 (7.7)</td>
<td>5 (19.2)</td>
<td>15 (57.7)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - MI</td>
<td>3 (12.5)</td>
<td>2 (8.3)</td>
<td>5 (20.8)</td>
<td>14 (58.3)</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>FC - SI</td>
<td>1 (50.0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (50.0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>3 (15.8)</td>
<td>2 (10.5)</td>
<td>3 (15.8)</td>
<td>11 (57.9)</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>1 (20.0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>4 (80.0)</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - MI</td>
<td>1 (33.3)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (66.7)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>OC - SI</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2 (100.0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>29 (31.9)</td>
<td>19 (20.9)</td>
<td>14 (15.4)</td>
<td>29 (31.9)</td>
<td>91</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - K</td>
<td>13 (36.1)</td>
<td>6 (16.7)</td>
<td>7 (19.4)</td>
<td>10 (27.8)</td>
<td>36</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - F</td>
<td>9 (34.6)</td>
<td>7 (28.9)</td>
<td>2 (7.7)</td>
<td>8 (30.8)</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - M</td>
<td>4 (18.2)</td>
<td>5 (22.7)</td>
<td>4 (18.2)</td>
<td>9 (40.9)</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>PC - J</td>
<td>3 (42.9)</td>
<td>1 (14.3)</td>
<td>1 (14.3)</td>
<td>2 (28.6)</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (33.3)</td>
<td>2 (66.7)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>2 (100.0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>0 (0)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>3 (25.0)</td>
<td>2 (16.7)</td>
<td>4 (33.3)</td>
<td>3 (25.0)</td>
<td>12</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Tab. 29: Histokóre Ecad v nádorech**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Skupina</th>
<th>M ± SD (Min-Max)</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
<th>Podskupiny</th>
<th>M ± SD (Min-Max)</th>
<th>MD (Min-Max)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FA</td>
<td>11,0 ± 5,0</td>
<td>15,0 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>FC</td>
<td>8,0 ± 5,3</td>
<td>8,5 (0 - 15)</td>
<td>FC - MI</td>
<td>8,0 ± 5,0</td>
<td>8,5 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>FC - SI</td>
<td>7,5 ± 10,6</td>
<td>7,5 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td>OA</td>
<td>9,0 ± 6,3</td>
<td>9 (0 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>OC</td>
<td>6,0 ± 7,4</td>
<td>6,0 (0 - 12)</td>
<td>OC - MI</td>
<td>4,0 ± 4,6</td>
<td>3,0 (0 - 9)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>OC - SI</td>
<td>9,0 ± 4,2</td>
<td>9,0 (6 - 12)</td>
</tr>
<tr>
<td>PC</td>
<td>5,1 ± 5,7</td>
<td>3,0 (0 - 15)</td>
<td>PC - K</td>
<td>4,1 ± 5,3</td>
<td>2,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - F</td>
<td>5,1 ± 6,3</td>
<td>2,5 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - M</td>
<td>7,6 ± 8,3</td>
<td>8,0 (0 - 15)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>PC - J</td>
<td>2,2 ± 2,5</td>
<td>2,0 (0 - 6)</td>
</tr>
<tr>
<td>PDC</td>
<td>12,3 ± 2,5</td>
<td>12,0 (10 - 15)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>AC</td>
<td>0 ± 0</td>
<td>0</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>MC</td>
<td>4,5 ± 3,9</td>
<td>4,5 (0 - 10)</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Graf 4: Histokóre Ecad v nádorech**

![Bar chart showing the mean values of Ecad in different types of tumors](image-url)
5.4. Prediktivní charakteristiky gal3, CK 19, NCAM a Ecad

Součástí statistického zpracování výsledků bylo též stanovení prediktivních charakteristik, tj. senzitivity (Senz.), specificity (Spec.), falešné pozitivity (FP), falešné negativity (FN), pozitivní prediktivní hodnoty (PPH) a negativní prediktivní hodnoty (NPH) studovaných markerů pro diagnózu malignity, a to při různém prahu pozitivity (Pp), tedy různém percentuálním počtu pozitivních nádorových buněk, různé intenzitě exprese a různé hodnotě histoskóre. Výsledky jsou přehledně uvedeny v tab. 30 - 32.

**Tab. 30:** Prediktivní charakteristiky exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad pro dg. malignity

<table>
<thead>
<tr>
<th>Marker</th>
<th>Pp (%)</th>
<th>Senz.</th>
<th>Spec.</th>
<th>FP</th>
<th>FN</th>
<th>PPH</th>
<th>NPH</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gal3</td>
<td>0</td>
<td>0,820</td>
<td>0,651</td>
<td>0,349</td>
<td>0,180</td>
<td>0,755</td>
<td>0,734</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>0,741</td>
<td>0,792</td>
<td>0,208</td>
<td>0,259</td>
<td>0,824</td>
<td>0,700</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>25</td>
<td>0,698</td>
<td>0,849</td>
<td>0,151</td>
<td>0,302</td>
<td>0,858</td>
<td>0,682</td>
</tr>
<tr>
<td>CK 19</td>
<td>0</td>
<td>0,597</td>
<td>0,868</td>
<td>0,132</td>
<td>0,403</td>
<td>0,856</td>
<td>0,622</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>0,489</td>
<td>0,953</td>
<td>0,047</td>
<td>0,511</td>
<td>0,932</td>
<td>0,587</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>25</td>
<td>0,475</td>
<td>0,972</td>
<td>0,028</td>
<td>0,525</td>
<td>0,957</td>
<td>0,585</td>
</tr>
<tr>
<td>NCAM</td>
<td>0</td>
<td>0,424</td>
<td>0,274</td>
<td>0,726</td>
<td>0,576</td>
<td>0,434</td>
<td>0,266</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>0,309</td>
<td>0,387</td>
<td>0,613</td>
<td>0,691</td>
<td>0,398</td>
<td>0,299</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>25</td>
<td>0,281</td>
<td>0,472</td>
<td>0,528</td>
<td>0,719</td>
<td>0,411</td>
<td>0,333</td>
</tr>
<tr>
<td>Ecad</td>
<td>0</td>
<td>0,719</td>
<td>0,085</td>
<td>0,915</td>
<td>0,281</td>
<td>0,508</td>
<td>0,188</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>0,568</td>
<td>0,142</td>
<td>0,858</td>
<td>0,432</td>
<td>0,465</td>
<td>0,200</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>25</td>
<td>0,475</td>
<td>0,198</td>
<td>0,802</td>
<td>0,525</td>
<td>0,437</td>
<td>0,223</td>
</tr>
<tr>
<td>Marker</td>
<td>Pp</td>
<td>Senz.</td>
<td>Spec.</td>
<td>FP</td>
<td>FN</td>
<td>PPH</td>
<td>NPH</td>
</tr>
<tr>
<td>--------</td>
<td>-------------------</td>
<td>-------</td>
<td>-------</td>
<td>------</td>
<td>------</td>
<td>-----</td>
<td>-----</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Gal3</strong></td>
<td>Jakákoli</td>
<td>0,820</td>
<td>0,651</td>
<td>0,349</td>
<td>0,180</td>
<td>0,755</td>
<td>0,734</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jen střední a</td>
<td>0,813</td>
<td>0,670</td>
<td>0,330</td>
<td>0,187</td>
<td>0,764</td>
<td>0,732</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>silná</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jen silná</td>
<td>0,691</td>
<td>0,783</td>
<td>0,217</td>
<td>0,309</td>
<td>0,807</td>
<td>0,659</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>CK 19</strong></td>
<td>Jakákoli</td>
<td>0,597</td>
<td>0,868</td>
<td>0,132</td>
<td>0,403</td>
<td>0,856</td>
<td>0,622</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jen střední a</td>
<td>0,540</td>
<td>0,915</td>
<td>0,085</td>
<td>0,460</td>
<td>0,893</td>
<td>0,602</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>silná</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jen silná</td>
<td>0,482</td>
<td>0,934</td>
<td>0,066</td>
<td>0,518</td>
<td>0,905</td>
<td>0,579</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>NCAM</strong></td>
<td>Jakákoli</td>
<td>0,424</td>
<td>0,274</td>
<td>0,726</td>
<td>0,576</td>
<td>0,434</td>
<td>0,266</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jen střední a</td>
<td>0,410</td>
<td>0,311</td>
<td>0,689</td>
<td>0,590</td>
<td>0,438</td>
<td>0,287</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>silná</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jen silná</td>
<td>0,331</td>
<td>0,406</td>
<td>0,594</td>
<td>0,669</td>
<td>0,422</td>
<td>0,316</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Ecad</strong></td>
<td>Jakákoli</td>
<td>0,719</td>
<td>0,085</td>
<td>0,915</td>
<td>0,281</td>
<td>0,508</td>
<td>0,188</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jen střední a</td>
<td>0,554</td>
<td>0,123</td>
<td>0,877</td>
<td>0,446</td>
<td>0,453</td>
<td>0,173</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>silná</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jen silná</td>
<td>0,381</td>
<td>0,368</td>
<td>0,632</td>
<td>0,619</td>
<td>0,442</td>
<td>0,312</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Tab. 32:** Prediktivní charakteristiky histoskóre gal3, CK 19, NCAM a Ecad pro dg. malignity

<table>
<thead>
<tr>
<th>Marker</th>
<th>Pp</th>
<th>Senz.</th>
<th>Spec.</th>
<th>FP</th>
<th>FN</th>
<th>PPH</th>
<th>NPH</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gal3</td>
<td>0</td>
<td>0,820</td>
<td>0,651</td>
<td>0,350</td>
<td>0,180</td>
<td>0,755</td>
<td>0,734</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>5</td>
<td>0,719</td>
<td>0,802</td>
<td>0,198</td>
<td>0,281</td>
<td>0,826</td>
<td>0,685</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>0,568</td>
<td>0,953</td>
<td>0,047</td>
<td>0,432</td>
<td>0,940</td>
<td>0,627</td>
</tr>
<tr>
<td>CK 19</td>
<td>0</td>
<td>0,597</td>
<td>0,868</td>
<td>0,132</td>
<td>0,403</td>
<td>0,856</td>
<td>0,622</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>5</td>
<td>0,468</td>
<td>0,962</td>
<td>0,038</td>
<td>0,532</td>
<td>0,942</td>
<td>0,580</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>0,374</td>
<td>0,991</td>
<td>0,009</td>
<td>0,626</td>
<td>0,981</td>
<td>0,547</td>
</tr>
<tr>
<td>NCAM</td>
<td>0</td>
<td>0,424</td>
<td>0,273</td>
<td>0,726</td>
<td>0,576</td>
<td>0,434</td>
<td>0,266</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>5</td>
<td>0,309</td>
<td>0,424</td>
<td>0,575</td>
<td>0,691</td>
<td>0,413</td>
<td>0,319</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>0,173</td>
<td>0,632</td>
<td>0,368</td>
<td>0,827</td>
<td>0,381</td>
<td>0,368</td>
</tr>
<tr>
<td>Ecad</td>
<td>0</td>
<td>0,719</td>
<td>0,085</td>
<td>0,915</td>
<td>0,280</td>
<td>0,508</td>
<td>0,188</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>5</td>
<td>0,453</td>
<td>0,170</td>
<td>0,830</td>
<td>0,547</td>
<td>0,417</td>
<td>0,191</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>0,230</td>
<td>0,443</td>
<td>0,557</td>
<td>0,770</td>
<td>0,352</td>
<td>0,305</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Mezi expresí, intenzitou exprese a hodnotami histoskóre studovaných markerů a pohlavím a věkem pacienta, velikostí nádoru a angioinvazí nádorových buněk nebyla zjištěna statisticky významná souvislost (p > 0,05).

Statistická souvislost mezi růstem nádoru mimo štítnou žlázou a expresi, intenzitou exprese a hodnotami histoskóre jednotlivých markerů je uvedena v tab. 33.

Dále byla prokázána statisticky významná souvislost mezi růstem PC mimo štítnou žlázou a expresí (p < 0,001), intenzitou exprese (p = 0,005) a hodnotami histoskóre (p = 0,003) CK 19 a mezi růstem PC mimo štítnou žlázou a expresí Ecad (p = 0,04). Tato souvislost u gal3 a NCAM prokázána nebyla (p > 0,05). U jiných maligních nádorů nebyla tato souvislost studována.
Tab. 33: Statistická souvislost mezi růstem nádoru mimo štítnou žlázu a expresí, intenzitou exprese a hodnotami histoskóre jednotlivých markerů

<table>
<thead>
<tr>
<th>Marker</th>
<th>Exprese</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gal3</td>
<td></td>
<td>0,04*</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Intenzita exprese</td>
<td>&gt; 0,05</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Histoskóre</td>
<td>0,04</td>
</tr>
<tr>
<td>CK 19</td>
<td></td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Intenzita exprese</td>
<td>0,002</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Histoskóre</td>
<td>0,004</td>
</tr>
<tr>
<td>NCAM</td>
<td></td>
<td>&gt; 0,05</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Intenzita exprese</td>
<td>&gt; 0,05</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Histoskóre</td>
<td>&gt; 0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>Ecad</td>
<td></td>
<td>0,03</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Intenzita exprese</td>
<td>&gt; 0,05</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Histoskóre</td>
<td>0,01</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Pozn.: Tučně jsou vyznačeny statisticky významné hodnoty, tj. p < 0,05.

Mezi přítomností metastáz a expresí, intenzitou exprese a histoskóre NCAM a Ecad nebyla zjištěna statisticky významná souvislost (p > 0,05, resp. p > 0,05). Naopak, byla prokázána statisticky významná souvislost mezi histoskóre ga3 a CK 19 a přítomností metastáz (p = 0,01, resp. p = 0,002); tato však nebyla prokázána mezi samotnou expresí ani intenzitou exprese ga3, resp. CK 19 (p > 0,05, resp. p > 0,05).

Mezi expresí, intenzitou exprese a hodnotami histoskóre jednotlivých markerů a přítomností metastáz u PC nebyla prokázána statisticky významná souvislost (p > 0,05). U jiných maligních nádorů nebyla tato souvislost studována.

V expresi, intenzitě exprese a v histoskóre všech studovaných markerů byl zjištěn statistický významný rozdíl (p(ga3) < 0,001, resp. p(CK 19) < 0,001, resp. p(NCAM) < 0,001, resp. p(Ecad) < 0,001) mezi nádory benigními (B) a maligními
(M). Gal3 byl exprimován ve 37/106 benigních nádorech (prům. histokóre 2,2) a ve 114/139 maligních nádorech (prům. histokóre 10,0). CK 19 byl exprimován ve 14/106 benigních nádorech (prům. histokóre 0,5) a ve 83/139 maligních nádorech (prům. histokóre 6,6). NCAM byl exprimován v 77/106 benigních nádorech (prům. histokóre 7,3) a ve 59/139 maligních nádorech (prům. histokóre 3,7). Ecad byl exprimován v 97/106 benigních nádorech (prům. histokóre 10,7) a ve 100/139 maligních nádorech (prům. histokóre 5,7).
5.5. Expresy gal3, CK 19, NCAM a Ecad v nádorech s folikulárními rysy

Jedním z cílů práce bylo zjistit, zda existuje statisticky signifikantní rozdíl v expresi studovaných markerů mezi nádory s folikulárními rysy, tj. FA, FC a PC – F.

Vzhledem k velmi malému počtu FC – SI (n = 2), nebyl event. rozdíl v expresi studovaných markerů mezi FC – MI a FC – SI zjišťován a do skupiny FC byla pro výpočty zahrnuta minimálně i široce invazivní varianta současně. Vzhledem k malému počtu OC (n = 5) nebyl event. rozdíl v expresi markerů mezi OA a OC studován.

V expresi, intenzitě expresy ani v histokóre studovaných markerů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi FA a FC (p > 0,05).

Naopak, byl zjištěn statisticky významný rozdíl v expresi, intenzitě expresy a v histokóre všech studovaných markerů mezi PC – F oproti FA a FC. Výsledky jsou uvedeny v tab. 34.
Tab. 34: Statistický rozdíl v expresi, intenzitě exprese a v histoskóre markerů mezi PC – F oproti FA a FC

<table>
<thead>
<tr>
<th>Marker</th>
<th>P</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gal3</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>Intenzita exprese</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>Histoskóre</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>CK 19</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>Intenzita exprese</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>Histoskóre</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>NCAM</td>
<td>0,013</td>
</tr>
<tr>
<td>Intenzita exprese</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>Histoskóre</td>
<td>0,004</td>
</tr>
<tr>
<td>Ecad</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>Intenzita exprese</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>Histoskóre</td>
<td>&lt; 0,001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Gal3 byl pozitivní v 29/87 FA (prům. histoskóre 2,0), 13/26 FC (prům. histoskóre 4,3) a 24/26 PC – F (prům. histoskóre 12,1); CK 19 byl pozitivní v 11/87 FA (prům. histoskóre 0,6), 4/26 FC (prům. histoskóre 0,8) a 17/26 PC – F (prům. histoskóre 5,3); NCAM byl pozitivní v 60/87 FA (prům. histoskóre 6,7), 20/26 FC (prům. histoskóre 6,2) a 7/26 PC – F (prům. histoskóre 1,8); Ecad byl pozitivní v 81/87 FA (prům. histoskóre 11,0), 22/26 FC (prům. histoskóre 8,0) a 17/26 PC – F (prům. histoskóre 5,1)).
5.6. Exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad ve variantách papilárního karcinomu

Vzhledem k heterogenitě skupiny PC – J nebyla tato skupina do statistických výpočtů zjišťujících rozdíl mezi jednotlivými podskupinami PC zahrnuta.

V expresi, intenzitě exprese ani v histokóre gal3, NCAM a Ecad nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl \((p > 0,05)\) mezi jednotlivými variantami PC.

Naopak, v expresi, intenzitě exprese a v histokóre CK 19 byl zjištěn statisticky významný rozdíl \((p < 0,001, \text{ resp. } p < 0,001, \text{ resp. } p < 0,001)\) mezi PC – K (CK 19 pozitivní v 34/36 PC – K, prům. histokóre 12,6) oproti PC – F a PC – M (CK 19 pozitivní v 17/26 PC – F, prům. histokóre 5,3; CK 19 pozitivní v 13/22 PC – M, prům. histokóre 7,0).
5.7. Logistická regrese

Metodou logistické regrese byly určeny nejvhodnější markery či výběrové deskriptivní charakteristiky pro zařazení nádoru do dané diagnostické skupiny. Jako nejvhodnější kombinace kritérií pro diagnózu maligního nádoru byl nalezen model zahrnující histoskóre CK 19 (regresní koeficient (r.k.) B = 0,180), histoskóre gal3 (r.k. B = 0,167), histoskóre Ecad (r.k. B = -0,125) a věk pacienta (r.k. B = 0,026). Pro maligní nádor tedy svědčí silná difúzní pozitivita CK 19 a gal3, negativita Ecad a vyšší věk pacienta. Míra těsnosti modelu, tj. procento věrohodnosti modelu, je $R^2 = 0,393$ (tj. 39,3%). Pro odlišení benigních a maligních nádorů je celková diagnostická přesnost, tj. počet správně zařazených nádorů ze všech nádorů zkoumaných modelem, modelu 80,4%, diagnostická přesnost pro diagnózu benigního nádoru je 84,0% (správně 89 ze 106 benigních nádorů) a diagnostická přesnost pro diagnózu maligního nádoru je 77,7% (správně 108 ze 139 maligních nádorů).

Jako nejvhodnější kritérium pro diagnózu PC – F oproti skupině FA a FC bylo nalezeno histoskóre gal3 (r.k. B = 0,326). Pro PC – F tedy svědčí silná difúzní exprese gal3. Míra těsnosti modelu je $R^2 = 0,726$. Celková diagnostická přesnost modelu je 91,4%, diagnostická přesnost modelu pro diagnózu FA a FC je 94,7% (správně 107 ze 113 FA a FC), diagnostická přesnost pro diagnózu PC – F je 76,9% (správně 20 ze 26 PC - F).
6. Diskuze

Studovaný soubor tvořilo celkem 245 primárních epiteliálních nádorů štítné žlázy; svým rozsahem je tedy naše studie plně srovnatelná se studiemi jiných autorů, kteří se expresí imunohistochemických markerů v nádorech štítné žlázy zabývali.

Z hlediska pohlaví v našem souboru zřetelně převažovaly ženy (79,2%) oproti mužům (20,8%), což je v souladu s obecně známou skutečností, že léze štítné žlázy se vyskytují častěji u žen (57, 201). Tento fenomén je vysvětlován zatím blíže nespecifikovanou úlohou genů pro receptory pohlavních hormonů v etiopatogenezi nádorů štítné žlázy (57).

Nižší průměrný věk pacientů s FA (50 let) a OA (56 let) oproti pacientům s FC (55 let) a OC (61 let) nepřímo podporuje literárně popisovanou domněnkou, že FC a OC vznikají maligní transformací svých benigne protějšků (57, 201). Zvyšující se průměrný věk pacientů se ztrátou diferenciací maligních nádorů (PC (53 let), resp. FC (55 let)), PDC (61 let) a AC (76 let) opět nepřímo podporuje hypotézu, že poslední dva nádory vznikají dediferenciací dobře diferencovaných nádorů (57, 201), pro kterou svědčí i přítomnost reziduál PC či FC při pečlivém vyšetřování bioptických vzorků s PDC či AC. V mechanismu dediferenciaci má v případě PDC zřejmě úlohu onkogen bcl-2 (180), v případě AC pak p53 (211).

Obtížná diferenciální diagnostika nádorů štítné žlázy v klasickém barvení hematoxylinem-eozinem vede k intenzivnímu hledání imunohistochemických markerů, jejichž detekce by byla přínosem pro bioptickou praxi. Největší pozornost je věnována především gal3 a CK19, zatímco adhezivní molekuly (např. NCAM) stojí spíše stranou zájmu či je jejich výzkum v nádorech štítné žlázy teprve na počátku (např. Ecad).

Expresu gal3 v různých buněčných elementech, např. fibroblastech, endotelích cév či intrafolikulárních makrofázích normálního parenchymu štítné žlázy lze využít jako pozitivní vnitřní kontrolu metodiky jeho imunohistochemické
detekce. Tato skutečnost však může být také zdrojem falešné pozitivních výsledků imunocytochemické detekce gal3 při hodnocení materiálu získaného metodou FNAC, pokud jsou při zběžném hodnocení tyto buněčné elementy mylně pokládány za gal3-positivní folikulární buňky a je vysloveno podezření z malignity.

Expresi gal3 v různých buněčných typech představuje také metodický problém při detekcii mRNA gal3 v nádorech štítné žlázy. V této situaci totiž nelze vyloučit možnost, že detekovaná mRNA pochází právě z buněk nádorového stromatu exprimujících gal3. Tato skutečnost je zřejmě zdrojem rozdílných výsledků studií, které se detekci mRNA gal3 ve štítné žláze zabývaly a ve kterých nebyla použita metoda mikrodisekce. Někteří autoři prokázali mRNA gal3 pouze v maligních nádorech štítné žlázy (74), někteří ji prokázali až ve 40% FA (205) a někteří ji prokázali jak v normální štítné žláze, tak i v nenádorových a nádorových lězích (67, 102). Situaci dále komplikuje nedostatek znalostí o event. dalších úpravách mRNA gal3 v benigních nádorech, takže význam jejího průkazu v těchto lězích je diskutabilní. V současné době je tato metoda obecně pokládána za příliš senzitivní, než aby mohla být využívána v rutině bioptické praxi, kde se dává přednost imunohistochemické detekci gal3 (102, 250).

Na rozdíl od gal3-negativních C - parafolikulárních buněk byla v řadě studií, včetně naší studie, prokázána variabilní exprese gal3 v MC (10, 12, 52, 68, 85, 119). Gal3 se tedy uplatňuje i v procesu maligní transformace C - parafolikulárních buněk, a není specifický pouze pro nádory z buněk folikulárních (68). Rozdílné výsledky studií jsou způsobeny především nízkým počtem studovaných případů (ve většině studií méně než 5 případů; v naší studii byl gal3 exprimován v 8/12 (67%) případů). Cvejic et al. (52), kteří studovali dosud největší počet – 20 případů MC, prokázali expresi gal3 v 18/20 (90%) případů, přičemž silnější expresi gal3 byla přítomna u MC v pokročilejším klinickém stádiu. Případně využití gal3 jako prognostičkého faktoru u MC však vyžaduje další výzkum.

Výsledky velkého počtu studií, které byly expresí gal3 v nádorech štítné žlázy dosud věnovány jsou velmi rozporuplné a nekonzistentní. Přičinou jsou
především metodologické rozdílnosti mezi jednotlivými studiemi. Velmi záleží na typu použité primární protilátky (polyklonální x monoklonální, výrobce) a jejím ředění a neměně pak na typu použitého detekčního systému. Obecně jsou doporučovány detekční systémy bez biotinu, protože zvláště onkocytárně transformované folikulární buňky se vyznačují vysokou endogenní biotinovou aktivitou, která může být zdrojem falešně pozitivních výsledků imunohistochemické detekce gañ3 (85, 250). Dále je třeba při hodnocení příliš výsledků odlišit expresi gañ3 vlastními nádorovými buňkami od jeho expresu buněčnými elementy nádorového stromatu, tj. fibroblasty či endoteliemi cév nebo intrafolikulární makrofágy. Klíčová je také definice pozitivity daného nádoru - gañ3 totiž může být v daném nádoru exprimován pouze slabě a fokálně, a pokud je již tento výsledek pokládán za pozitivní, významně ovlivňuje interpretaci výsledků celé studie. Obecně je doporučováno považovat daný nádor za gañ3-pozitivní, pokud se barví více než 10% nádorových buněk (33). V naši studii bylo dosaženo optimální kombinace senzitivity a specificity gañ3 pro diagnózu malignity při prahu 10% (0,741; 0792), resp. hodnoté histokóre 5 (0,719; 0,802). Kromě hodnocení percentuálního počtu pozitivních nádorových buněk je tedy možné doporučit i zohlednění intenzity barvení formou histokóre. V neposlední řadě jsou výsledky detekce gañ3 v některých méně častých nádorech, např. PDC či AC, jistě ovlivněny nízkým počtem zkoumaných případů. K diagnóze těchto nádorů lze však dospět již z preparátů barvených hematoxylinem-eozinem.

Přes výše zmíněné metodické rozdíly jednotlivých studií je možné shrnout, že ačkoli gañ3 není specifický pro určitý typ nádoru štítné žlázy, jeho expresie je vyšší v maligních nádorech štítné žlázy ve srovnání s nádory benigními (169, 205). I v naší studii byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi těmito dvěma skupinami (prům. histokóre 2,2 v benigních nádorech oproti prům. histokóre 10,0 v nádorech maligních). Expresu gañ3 by tedy měla vést k podezření na malignitu daného nádoru s následným extenzivním vyšetřením dané léze spojeným s pátráním po diagnostických kritériích malignity, tj. transkapsulární invazi a/nebo angioinvazi nádorových buněk či přítomnosti nádorových buněk s matnicovými jádry.
O silné diffúzní expresi gal3 v PC není v současné době mezi jednotlivými autory sporu - exprese gal3 byla prokázána v 73-100% případů PC (10, 12, 33, 43, 56, 68, 74, 76, 85, 102, 113, 119, 145, 150, 169, 186); v naší studii byl gal3 exprimován v 86/91 (94,5%) PC (prům. histoskóre 12,6).

Zajímavé výsledky však přineslo studium exprese gal3 ve FA a FC. Ve shodě s převažující většinou studií (10, 56, 74, 113, 205) jsme neprokázali statisticky významný rozdíl mezi FA a FC, který byl některými autory popisován (68, 102), a gal3 tedy není spolehlivým markerem v jejich diferenciální diagnostice. Důvodem rozdílného výsledku těchto dvou studií oproti naší studii je zřejmě použití odlišného typu protitátky proti gal3 a jejího vyššího ředění. Dále se na našem odlišném výsledku může podílet ta skutečnost, že FC z našeho souboru se chovaly „benigně“, tj. nemetastazovaly. V naší studii byl gal3 exprimován ve 29/87 (33,3%) FA a ve 13/26 (50%) FC; jednalo se převážně o silnou fokální pozitivitu subkapsulárně lokalizovaných nádorových buněk či nádorových buněk, které inkompletně (FA) či kompletně (FC) invadovaly pouzdro nádoru či byly přítomny v cévách (FC). Tento nález ukazuje na heterogenitu nádorové populace v tom smyslu, že gal3-positivní nádorové buňky mají zřejmě „agresivnější“ potenciál (10, 74, 186). Hypotéza považovat gal3- pozitivní FA za včas odstraněné FC, u kterých ještě nedošlo ke kompletní transkapsulární invazi nádorových buněk (74), není v současné době všeobecně akceptována. I přes zajímavý charakter exprese gal3 ve FA či FC, se zřejmě gal3 na vzniku FC z FA významně nepodílí a „odpovědné“ molekuly za tuto transformaci je třeba hledat např. v oblasti matrixových metaloproteináz a jejich inhibitorů.

Ve shodě s Oestreicher-Kedem et al. (169) a de Matos et al. (56), kteří se podrobněji věnovali studii exprese gal3 v nádorech s folikulárními rysy, byl i v naší studii prokázán statisticky významný rozdíl v expresi gal3 mezi PC – F oproti FA a FC; gal3 byl dokonce vyhodnocen pomocí logistické regrese jako nejvýhodnější marker pro diferenciální diagnostiku těchto nádorů. Detekce gal3 je tak možné využít jako pomocnou metodu v diferenciální diagnostice PC – F, která je v současné době založena především na subjektivním hodnocení.
vzhledu nádorových buněk, resp. jejich jader, a může tak být zdrojem diagnostických rozpaků.

Pouze dvě studie se věnovaly korelací exprese gal3 a klinickému stádiu zkoumaných nádorů (113, 146). Kawachi et al. (113) prokázali statisticky významnou souvislost mezi expresí gal3 a přítomností metastáz v lymfatických uzlinách u PC, nikoli však mezi expresí gal3 a klinickým stádiem PC; Maruta et al. (146) statisticky významnou souvislost mezi expresí gal3 a přítomností metastáz u jimi studovaných nádorů (pouze FC) neprokázali. V naší studii naopak byla prokázána statisticky významná souvislost mezi expresí a histoskopie gal3 a růstem nádoru mimo štítnou žláz (nikoli však mezi velikostí nádoru) a mezi histoskopie gal3 a přítomností metastáz. Tyto souvislosti však nebyly prokázány, pokud byl studován pouze PC. Příčinou neshody může být zejména délka sledování pacientů (v naší studii medián 5 let) a spektrum zkoumaných nádorů (v naší studii všechny maligní nádory, popř. pouze PC). Kawachi et al. (113) délkou sledování neuvádějí a studují pouze FC a PC. Maruta et al. (146) také délkou sledování neuvádějí a studují pouze FC. Vysvětlením skutečnosti, že mezi velikostí nádoru a expresí gal3 nebyla, na rozdíl od růstu nádoru mimo štítnou žláz, prokázána statisticky významná souvislost může být hypotéza, že gal3 se účastní až pozdějších fází karcinogeneze a následně podmiňuje agresivnější chování nádoru včetně tendence k zakládání metastáz. Gal3 může tedy být považován za prediktivní marker, jehož průkaz v maligním nádoru svědčí pro jeho agresivnější růst a jeho vyšší tendenci k metastazování.

Ve shodě s Fonsecou et al. (69) byla v naší studii pozorována exprese CK 19 v regresivně změněných dlaně dvíčově metaplastických buňkách v PC, která může být vysvětlena tím, že CK 19 je využíván buňkami jako neutrální cytokeratin při jejich nízkém stupni diferenciaci (122), o čemž svědčí exprese proteinu p63 těmito buňkami (28). Tato skutečnost však může být zdrojem diagnostického úskalí, pokud by tyto buňky byly přítomné v parenchymu štítné žlázy, např. v terénu Hashimotovy tyreoiditidy, či benigním nádoru (137) a následně by byly mylně interpretovány jako CK 19-positivní maligní nádorové
buňky, a to jak při hodnocení bioptického materiálu, tak materiálu získaného pomocí FNAC.

Pouze Prasad et al. (186) pozorovali expresi CK 19 v solidních buněčných hnízdech (v publikaci není doloženo fotodokumentaci); ve většině studií, včetně naší studie, však tento fenomén nebyl pozorován. Příčinou tohoto ojedinělého nálezu může být záměna těchto buněčných elementů např. za buňky PC – M. Tento nález však do jisté míry opravňuje provokativní hypotézu možnosti vzniku PC (charakterizovaného silnou expresí CK 19) právě z buněk solidní buněčných hnízd (28). Tato odvážná hypotéza, která je výsledkem snahy najít dosud neznámý benigní „protějšek“ PC, však není v současné době všeobecně akceptována.

V naší studii byl CK 19 markerem s nejvyšší specifitou pro diagnózu maligního nádoru (při prahu histoskóre 5 senzitivita, resp. specificita 0,719, resp. 0,802). Jeho expresní nádorovými buňkami tedy svědčí pro diagnózu malignity, a to zejména PC, za jehož poměrně specifický marker je v současné době pokládán (33, 69, 186, 189, 206). Také v naší studii byla prokázána častá expresie CK 19 v papilárním karcinomu (v 71/91 PC, prům. histoskóre 9,3).

Jen limitovaný počet studií (40) se však hluboko zabýval případnou odlišnou expresí CK 19 v různých variantách PC. V naší studii byl statisticky významný rozdíl mezi PC – F a PC – M, kde byla expresi signifikantně CK 19 nižší, oproti PC – K se signifikantně vyšší expresi CK 19. Nižší expresi CK19 v PC – F je však také v literatuře uváděna (40). Exaktní vysvětlení tohoto fenoménu není v současné době známo; chybí také studie, které by se zabývaly detekcí mRNA CK 19 či mutacemi genu CK 19 v nádorech štítné žlázy. Nižší expresi CK 19 ve PC – F může být vysvětlena přítomnosti odlišného typu přeskupeň RET/PTC (RET/PTC3 ve PC – F oproti RET/PTC1 v klasické variantě PC), příp. také přítomnosti genetických změn obdobných FC (tj. aktivace genů RAS a přítomnost translokace PAX8-PPARγ), u kterého je expresi CK 19 signifikantně nižší než u PC, a které mohou expresi CK 19 ovlivňovat. Na nižší expresi CK 19 ve PC – F je také nutné myslet při využití tohoto markéru v bioptické praxi v diferenciální diagnostice FA a FC. Ačkoli byl v řadě studií,

Naše studie byla také první, která studovala vztah expresy CK 19 s šířením nádoru mimo štítnou žlázku a s přítomností metastáz. V obou dvou případech byla zjištěna statisticky významná souvislost. Z tohoto hlediska je možné CK 19 považovat za prediktivní marker, který souvisí s agresivnějším chováním nádoru a jeho vyšší tendencí k zakládání metastáz.

Expresi NCAM v nádorech štítné žlázy byla zatím věnována pouze omezená pozornost (154, 246, 268, 270); naši studie je tak jedna z prvních, která se expresi NCAM ve velkém souboru nádorů štítné žláz byvávala. Exprese NCAM v normálním parenchymu štítné žlázky svědčí pro její úlohu jako adhezivní molekuly při formování foliklů.

Statisticky významně nižší expresy NCAM v maligních nádorech oproti benigním zřejmě souvisí se sníženou adhezivitou nádorových buněk, která je jedním z předpokladů jejich šíření a schopnosti infiltrativního růstu (154, 268, 270). I přes prokázaný statisticky významný rozdíl mezi PC – F oproti FA a FC v expresi NCAM vzhledem k nízké senzitivitě a specifitě tohoto markeru pro diagnózu malignity nelze jeho využití v biooptické praxi v současné době doporučit; jako spolehlivější se v tomto smyslu ukazuje zejména gal 3.

Mezi expresí NCAM a šířením nádoru mimo štítnou žlázku či přítomností metastáz nebyla v naší studii prokázána statisticky významná souvislost; využití NCAM jako případného prognostického markeru nádorů štítné žláz tedy také nelze doporučit.

Exprese Ecad vykazovala ve shodě s literaturou sestupnou tendenci v řadě normální štítná žlázka – benigne nádory – dobře diferencované nádory –
anaplastický karcinom (24, 94, 112, 158, 196, 197, 213). Překvapivou výjimkou z tohoto „pravidla“ byl PDC, u kterého byla zaznamenána vysoká exprese Ecad. Tento nález je možné vysvětlit tím, že jako PDC byly v naší studii hodnoceny i případy, kde převažující část nádoru tvořil dobře diferencovaný karcinom a PDC pouze fokální komponentu nádoru, která ovšem vykazovala nižší expresi Ecad než dobře diferencovaná část nádoru. Tento metodický postup tak vedl k odlišným výsledkům detekce Ecad, než které byly zaznamenány jinými autory, kteří expresi Ecad v PDC vůbec neprokázali (196). Náš nález tak nabízí hypotézu, že PDC je bližší dobře diferencovaným karcinomům štítné žlázy než AC, od kterého se liší především lepší prognózou; 5leté přežití u PDC se udává 50% (209), u AC se 2leté přežití uvádí 10% (233).

Prokázáný statisticky významný rozdíl v expresi Ecad mezi benigními nádory a nádory maligními ukazuje na sníženou adhezivitu maligních nádorových buněk, která souvisí s jejich schopností invazivního růstu. Negativní průkaz Ecad je možné dle modelu logistické regrese považovat za kritérium svědčící pro malignitu daného nádoru.

Neprokázáný statisticky významný rozdíl v expresi Ecad mezi FA a FC ukazuje, že se Ecad při vzniku FC z FA nepodílí; v naší studii byla pozorována ve FC exprese Ecad i buňkami, které penetrovaly nádorové pouzdro či byly přítomny v cévách. Naito et al. (158) prokázali statisticky významný rozdíl v expresi Ecad mezi minimálně a široce invazivní variantou FC, který dle jejich názoru souvisí s horší prognózou pacientů s FC – SI. V naší studii jsme vzhledem k nízkému počtu FC – SI tento fenomén nezkoumali, a jejich nález tak vyžaduje případnou verifikaci dalšími studiemi.

Prokázáný statisticky významný rozdíl mezi růstem maligního nádoru mimo štítnou žlázu (nikoliv však mezi velikostí nádoru) a expresí a hodnotou histokóre Ecad je zřejmě důsledkem skutečnosti, že se Ecad při vzniku maligních nádorů nepodílí a snížení jeho exprese souvisí až s pokročilejším stádiem maligního onemocnění.

Naito et al. (158) prokázali statisticky významnou souvislost mezi expresí Ecad v PC a přítomností metastáz PC; tato skutečnost však v naší studii
prokázána nebyla. Vysvětlením je zřejmě delší doba sledování u Naito et al. (158). Použití Ecad jako prognostického markeru v tomto smyslu proto nelze v současné době obecně doporučit, ačkoli další studie mohou ten či onen nález podpořit.
7. Závěry práce


2. Žádný ze studovaných markerů nebyl stoprocentně sensitivní či specifický pro benigní či maligní nádory nebo dokonce pro jeden určitý typ nádoru štítné žlázy.

3. Studium exprese gal3 a CK 19 ovšem přineslo výsledky, které opravňují zařazení detekce těchto markerů mezi pomocné metody v diferenciální diagnostice nádorů s folikulárními rysy, především v diferenciální diagnostice folikulární varianty papilárního karcinomu oproti folikulárnímu adenomu a karcinomu, ačkolí je třeba upozornit na relativně vyšší zastoupení CK 19 negativních případů folikulární varianty papilárního karcinomu, na rozdíl od varianty klasické.

4. Dosud literárně nepopsaným fenoménem byl statisticky významný rozdíl v expresi CK 19 mezi klasickou variantou papilárního karcinomu a papilárním mikrokarcinomem.

5. Stanovení exprese gal3 a CK 19 není přínosem v diferenciální diagnostice folikulárního adenomu a folikulárního karcinomu a jediným kritériem tak zůstává průkaz kompletní transkapsulární invaze a/nebo angioinvaze nádorových buněk. Gal3 ani CK 19 nejsou tedy tolik hledanými molekulami, které by byly zodpovědné za vznik folikulárního karcinomu z folikulárního adenomu.
6. Expressi gal3 a CK 19 je možné považovat za prognostické faktory ve vztahu k šíření maligního nádoru mimo štítnou žlázu a k metastatickému potenciálu maligního nádoru.

7. Tato práce patří mezi jedny z prvních rozsáhlejších studií, které se věnovaly výzkumu exprese NCAM a Ecad v nádorech štítné žlázy.


10. Můžeme tedy shromat, že výzkum exprese adhezivních molekul NCAM a Ecad v nádorech štítné žlázy přinesl zajímavé výsledky z hlediska obecně biologického, ačkoliv jejich využití v biooptické praxi je v současné době přinejmenším sporné. Naopak imunohistochemická detekce gal3 a CK 19 je přinosem v diferenciální diagnostice nádorů s folikulárními rysy a v současné době byla zařazena na pracovišti autora do rutinní biooptické praxe. Detekci gal3 a CK 19 bude také možné v budoucnu použít při hodnocení materiálu získaného metodou tenkojehlové aspirační cytologie a následně zpracovaného formou cytobloku.
8. Literatura


46. Cooper, D. N., Barondes, S. H.: God must love galecins; he made so many of them. Glycobiology, 9, 1999, s. 979-84.


60. Doyle, E., Nolan, P. M., Bell, R., Regan, C. M.: Intraventricular infusions of anti-neural cell adhesion molecules in a discrete posttraining period impair


84. He, H. T., Barbet, J., Chaix, J. C., Goridis, C.: Phosphatidylinositol is involved in the membrane attachment of NCAM-120, the smallest component of the neural cell adhesion molecule. EMBO J, 5, 1986, s. 2489-94.


120
adhesion molecule signaling by Src family tyrosine kinases and tyrosine
144. Maquoi, E., van den Brule, F. A., Castronovo, V., Foidart, J. M.: Changes in
the distribution pattern of galectin-1 and galectin-3 in human placenta correlates
145. Martins, L., Matsuo, S. E., Ebina, K. N., Kulcsar, M. A., Friguglietti, C. U.,
Kimura, E. T.: Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed
392-6.
147. Massa, S. M., Cooper, D. N., Leffler, H., Barondes, S. H.: L-29, an
endogenous lectin, binds to glycoconjugate ligands with positive cooperativity.
148. Maximo, V., Sobrinho-Simoes, M.: Hurthle cell tumours of the thyroid. A
review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance.
molecule expression in squamous cell carcinoma of the head and neck: a
predictor of propensity toward perineural spread. Laryngoscope, 109, 1999, s.
821-6.
150. Mehrotra, P., Okpokam, A., Bouhaidar, R. et al.: Galectin-3 does not reliably
distinguish benign from malignant thyroid neoplasms. Histopathology, 45, 2004,
s. 493-500.
151. Menon, R. P., Strom, M., Hughes, R. C.: Interaction of a novel cysteine and
histidine-rich cytoplasmic protein with galectin-3 in a carbohydrate-independent


173. Ozawa, M., Kemler, R.: Altered cell adhesion activity by pervanadate due to
the dissociation of alpha-catenin from the E-cadherin - catenin complex. J Biol
174. Papotti, M., Rodriguez, J., De Pompa, R., Bartolazzi, A., Rosai, J.: Galectin-
3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular
architecture of uncertain malignant potential. Mod Pathol, 18, 2005, s. 541-6.
175. Papotti, M., Volante, M., Giuliani, A. et al.: RET/PTC activation in
hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. Am J Surg Pathol, 24, 2000, s. 1615-
21.
176. Park, J. W., Voss, P. G., Grabski, S., Wang, J. L., Patterson, R. J.: Association of galectin-1 and galectin-3 with Gemin4 in complexes containing the
177. Perillo, N. L., Marcus, M. E., Baum, L. G.: Galectins: versatile modulators of
190-3.
179. Pesheva, P., Kuklinski, S., Schmitz, B., Probsteier, R.: Galectin-3
639-54.
and p53 expression in insular and in well-differentiated thyroid carcinomas with
an insular pattern. Endocr Pathol, 12, 2001, s. 301-5.
complexes in epithelial cells: plakoglobin, beta- and gamma-catenin are distinct
182. Piersanti, M., Ezzat, S., Asa, S. L.: Controversies in papillary
microcarcinoma of the thyroid. Endocr Pathol, 14, 2003, s. 183-91.
183. Pilotti, S., Collini, P., Mariani, L. et al.: Insular carcinoma: a distinct de novo
entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. Am J Surg Pathol, 21,
1997, s. 1466-73.


129


9. Seznam tabulek a grafů

Seznam tabulek

Tab. 1: Incidence maligních nádorů štítné žlázy v České republice (na 100 000 obyvatel) – str. 8
Tab. 2: WHO klasifikace nádorů štítné žlázy – str. 10
Tab. 3: TNM klasifikace zhoubných nádorů štítné žlázy dle WHO klasifikace 2004 (57) – str. 22
Tab. 4: Rozdělení zhoubných nádorů štítné žlázy do klinických stádií dle WHO klasifikace 2004 (57) – str. 23
Tab. 5: Rozdělení nádorů štítné žlázy do skupin a podskupin – str. 62
Tab. 6: Další zkoumané charakteristiky – str. 63
Tab. 7: Přehled použitých primárních protitálek – str. 64
Tab. 8: Popis imunohistochemického vyšetření – str. 64
Tab. 9: Hodnocení exprese markerů nádorovými buňkami – str. 65
Tab. 10: Absolutní a percentuální zastoupení jednotlivých skupin a podskupin studovaných nádorů – str. 67
Tab. 11: Charakteristika skupiny PC - J – str. 68
Tab. 12: Charakteristika jednotlivých skupin nádorů podle pohlaví – str. 69
Tab. 13: Charakteristika jednotlivých skupin nádorů podle let věku – str. 70
Tab. 14: Charakteristika jednotlivých skupin nádorů podle velikosti (mm) – str. 71
Tab. 15: Růst mimo štítnou žlázku u jednotlivých skupin maligních nádorů – str. 72
Tab. 16.: Angioinvaze u jednotlivých skupin maligních non-medulárních nádorů – str. 73
Tab. 17: Výskyt metastáze u jednotlivých skupin maligních nádorů – str. 74
Tab. 18: Semikvantitativní počet nádorových buněk exprimujících gal3 – str. 77
Tab. 19: Intenzita exprese gal3 v nádorech – str. 78
Tab. 20: Histoskóře gal3 v nádorech – str. 79
Tab. 21: Semikvantitativní počet nádorových buněk exprimujících CK 19 – str. 80
Tab. 22: Intenzita exprese CK 19 v nádorech – str. 81
Tab. 23: Histoskóre CK 19 v nádorech – str. 82
Tab. 24: Semikvantitativní počet nádorových buněk exprimujících NCAM – str. 83
Tab. 25: Intenzita exprese NCAM v nádorech – str. 84
Tab. 26: Histoskóre NCAM v nádorech – str. 85
Tab. 27: Semikvantitativní počet nádorových buněk exprimujících Ecad – str. 86
Tab. 28: Intenzita exprese Ecad v nádorech – str. 87
Tab. 29: Histoskóre Ecad v nádorech – str. 89
Tab. 30: Prediktivní charakteristiky exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad pro dg. malignity – str. 89
Tab. 31: Prediktivní charakteristiky intenzity exprese gal3, CK 19, NCAM a Ecad pro dg. malignity – str. 90
Tab. 32: Prediktivní charakteristiky histoskóre gal3, CK 19, NCAM a Ecad pro dg. malignity – str. 91
Tab. 33: Statistická souvislost mezi růstem nádoru mimo štítnou žlázu a expresí, intenzitou exprese a hodnotami histoskóre jednotlivých markerů – str. 92
Tab. 34: Statistický rozdíl v expresi, intenzitě exprese a v histoskóre markerů mezi PC – F oproti FA a FC – str. 95

Seznam grafů

Graf 1: Histoskóre gal3 v nádorech – str. 79
Graf 2: Histoskóre CK 19 v nádorech – str. 82
Graf 3: Histoskóre NCAM v nádorech – str. 85
Graf 4: Histoskóre Ecad v nádorech – str. 88
10. Fotodokumentace

Obr. 1: Cystický dilatovaná solidní buněčná hnízda (vlevo nahoře).

Obr. 2: Silná exprese gal3 v solidním buněčném hnízdu.
Obr. 3: Folikulární adenom obdán tenkým vazivovým pouzdrem. Vlevo dole normální parenchym štítné žlázy.

Obr. 4: Silná difúzní membránová exprese NCAM ve folikulárním adenomu (histoskóre 15).

139
Obr. 5: Silná difúzní membránová exprese Ecad ve folikulárním adenomu (histoskóre 15).

Obr. 6: Kompletní transkapsulární invaze nádorových buněk minimálně invazivního folikulárního karcinomu.
Obr. 7: Silná difúzní exprese gal3 nádorovými buňkami folikulárního karcinomu (histoskóre 15).

Obr. 8: Onkocytární adenom mikro- až normofolikulární úpravy.
Obr. 9: Onkocytární karcinom (vlevo) s čepem prorůstajícím okolní parenchym (v centru).

Obr. 10: Klasická varianta papilárního karcinomu.
Obr. 11: Silná difúzní exprese gal3 v papilárním karcinomu (histoskóre 15). Vpravo normální parenchym štítné žlázy se slabou pozitivitou koloidu v těsném sousedství nádoru.

Obr. 12: Variabilní, ložiskově silná exprese CK 19 v klasické variantě papilárního karcinomu (histoskóre 10).
Obr. 13: Folikulární varianta papilárního karcinomu.

Obr. 14: Silná difúzní exprese ga13 ve folikulární variantě papilární karcinomu (histoskóre 15).
Obr. 15: Středně silná až silná exprese CK 19 ve folikulární variantě papilárního karcinomu (histoskóre 12).

Obr. 16: Nádorový čep medulárního karcinomu. Vpravo normální parenchym štítné žlázy.
Obr. 17: Silná difúzní exprese gal3 v nádorových buňkách medulárního karcinomu (histoskóre 15). Vlevo negativní normální parenchym štítné žlázy.
11. Poděkování

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Postgraduální studium doktoranda bylo finančně podpořeno Nadací "Nadání Josefa, Marie a Zdeňky Hlávkových".


Tato práce by nikdy nemohla vzniknout bez vstřícného postoje a ochotné spolupráce laborantek bioptické a imunohistochemické laboratoře Fingerlandova ústavu patologie pracujících pod vedením pl. J. Herelové a pl. B. Špicarové, stejně jako by nemohla vzniknout bez spolupráce pracovnic archivu Fingerlandova ústavu patologie, především pl. E. Šiškové. Všem patří moje poděkování.

Můj největší dík však patří mým nejbližším – mé rodině, za obdivuhodnou toleranci a pochopení pro mé časové zaneprázdnění a občasné chvíle trudomyslnosti v průběhu doktorského studia.

Tuto disertační práci věnuji své přítelkyni Míše.

147