



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Laboratoř molekulární patologie & Ústav klinické a molekulární patologie
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc

Studijní oddělení LF UK

Vážený pan děkan prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc

Šimkova 870

500 38 Hradec Králové

Oponentský posudek na dizertační práci MUDr. Davida Kalfeřta „Prognostické a prediktivní markery u nádorů hlavy a krku“

Předkládaná dizertační práce je klasicky strukturována a přehledně zpracována. Celkově má práce 131 stran, z čehož 36 stran tvoří seznam použité literatury.

Téma práce je vhodně zvolené a aktuální, zaměřující se na prognostické faktory spinocelulárních karcinomů hlavy a krku. O těchto nádorech je známo, že představují heterogenní skupinu s odlišným biologickým chováním, a tak získání dalších poznatků umožňující vyčlenit pacienty s agresivním, nebo naopak lepším průběhem je vysoce žádoucí.

Teoretická část poskytuje dobrý a ucelený přehled dané problematiky. Použité metody jsou vhodné a využívají moderní vyšetřovací techniky. Práce zahrnuje 3 jednotlivé studie spinocelulárních karcinomů orofaryngu, hypofaryngu a laryngu (HNSCC), dvě prospektivní (o velikosti 46 a 51 pacientů) a jednu retrospektivní (58 pacientů). Sledované soubory jsou dobře definovány a detailně zpracovány, včetně klinicko-patologických korelací. Výsledky jsou přehledně zpracovány, použité statistické metody jsou vhodné.

Práce prokazuje odlišnou patobiologii HNSCC u jednotlivých anatomických lokalit, zejména co se týká expresního profilu mikroRNA, které se v současnosti stávají předmětem intenzivního výzkumného zájmu a získané údaje v této oblasti jsou cenné. K novým poznatkům, které práce přinesla je zjištění zvýšené exprese miR-34 v korelaci s zvýšenou expresí p16 u orofaryngeálních karcinomů. Práce dále prohlubuje poznatky o kancerogenních účincích kouření a HPV infekce, kde výše uvedené faktory mohou významně ovlivňovat expresi mikroRNA i některých MMP.

S tématem dizertační práce souvisí 6 původních prací, z toho čtyři jsou impaktovaném časopisu.

Připomínky:

Práce se zabývá pouze spinocelulárními karcinomy orofaryngu, hypofaryngu a laryngu, což neodpovídá jejímu obecnému názvu – nádory hlavy a krku. Dále, pokud se práce zaměřuje na spinocelulární karcinomy, proč jsou vynechány karcinomy dutiny ústní, jako skupina častých nádorů, rovněž s výraznou heterogenitou biologického chování co se týká anatomické lokality.

Vhodné by bylo začlenění kontrolního souboru neonkologických nemocných u studie sledující hladiny MMP. Dále mohlo být zajímavé i monitorování hladin MMP a srovnání hladin před a po terapii. Rovněž by bylo dobré porovnat sérové hladiny MMP s jejich tkáňovou expresí.

Ve výsledcích chybí přehledová tabulka mikroRNA, dodány jsou jen signifikantní rozdíly nádor versus nenádorová bb. (Tab. 31) a orofarynx versus larynx (Tab. 32).

Na str. 76 „U většiny sledovaných podskupin byla prokázána...“ není konkrétně zmíněno a vzhledem k chybění tabulky nelze dohledat.

Na str. 43 u gal- 3 uveden jeho význam pouze k odlišení folikulárního adenomu od karcinomu, není zmíněn jeho význam pro papilární karcinom thyroidey.

Str. 30 pojem „kaderiny“ není synonymem adhezních molekul, ale spolu s integriny a selektinem jsou k nim řazeny

Str. 34 Her2/neu není totožný s EGFR, pouze součástí ErbB receptorové rodiny

Na str. 17 a 90- nelogické formulace:

Tento heterozygotní stav je ztracen..., čímž se může tumor supresorový gen plně uplatnit v nádorovém procesu.

Tumor supresorová funkce miR-34.....spočívá ve zvýšení exprese onkogenů.....

Nepřesný překlad některých anglických termínů – např. str. 8 nonkeratinizující, str. 15 epiteliotropní

Dotazy:

1. Podstatná část práce je založena na imunohistochemickém vyšetření tkání, kdo odečítal získané výsledky? Vzhledem k tomu, že se nejedná o rutinní vyšetření, ale o výzkum s grantovou podporou, v případě, že výsledky odečítal patolog, proč není uveden ani v rámci poděkování?

2. Jak vysvětlíte, že u studie 2 nebyly u exprese p16 kromě asociace s kouřením zjištěny žádné signifikantní rozdíly ve sledovaných parametrech a ve studii 3 jsou významné korelace s opovědí na léčbu ($p=0,0018$), uzlinovými metastázami ($p=0,0173$) a recidivou ($p=0,03294$)
3. Z hlediska pohledu chirurga – jaké vidíte možné praktické využití zjištěných poznatků v praxi, prosím o více konkrétní vyjádření, než uvedeno v závěrech práce.
4. Karcinomy laryngu tvoří rovněž heterogenní skupiny nádorů co se týká anatomické lokality, byly ve vaší práci či práci jiných autorů zjištěny rozdíly v patobiologii mezi nádory glotickými, supra a infraglotickými?

MUDr. David Kalfeřt prokázal orientaci ve studované problematice a splnil sledované cíle. Práci je na dobré odborné úrovni, doporučuji ji k obhajobě a udělení titulu Ph.D. v doktorském studijním programu Chirurgie.

V Olomouci 28.7. 2015

Doc. MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D.
Ústav klinické a molekulární patologie LF UP
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
Tel./ Fax. 585 639 570 / 585 632 452