

## *Oponentní posudek dizertační práce*

**MUDr. Elišky Rotnáglové**

*v oboru Experimentální chirurgie*

### **„ Význam lidských papillomavirů v etiologii a prognóze dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu“**

Předložená dizertační práce je věnována zajímavému a aktuálnímu tématu v oblasti nádorů hlavy a krku, a to roli lidských papilomavirů v biologii tonzilárních dlaždicobuněčných karcinomů.

Práce čítající celkem 71 stran textu (bez literárních odkazů) je členěna do oddílů, ve kterých je postupně uveden obecný úvod do problematiky tonzilárních karcinomů, infekce HPV z hlediska virologického i epidemiologického a do současných možností detekce HPV infekce. Dále jsou uvedeny současné poznatky o roli HPV v onkogenezi lidských nádorů. V úvodní stati autorka prokázala široký rozhled po studované problematice a schopnost efektivní práce s literaturou. Dále jsou shrnuty cíle práce, následuje přehled použité metodiky a dosažených výsledků. Představení výsledků je doplněno prezentací 8 tabulek, 10 obrázků a 10 grafů. V diskuzi na 9 stranách textu autorka pečlivě a podrobně diskutuje jednotlivé dosažené výsledky, konfrontuje je s moderní literaturou. Po závěrečném shrnutí následuje seznam 90 relevantních literárních odkazů, se kterými se v práci pracuje; s potěšením lze v seznamu nalézt i významné práce českých odborníků v této oblasti. V příloze je uveden seznam publikací autorky (2 v časopisech s IF, 3 v časopisech bez IF), mezi kterými je nejvýznamnější recentní práce otištěná v prestižním časopise *International Journal of Cancer*.

Z dizertační práce je zřejmé, že autorka zvládla základní publikační dovednosti, práce je psána koncisně s dobře popsány cíli, metodikou i formální stránkou prezentace dosažených výsledků. Autorka prokázala zvládnutí celé řady moderních výzkumných laboratorních metod, interpretaci jejich výsledků a prokázala dovednosti v jejich aplikaci.

Jako hlavní přínosy předložené práce vnímám toto:

1. Zjištění, že pacienti s HPV iniciovanými karcinomy se v dobře definované sestavě pacientů liší v mnoha epidemiologických i klinicko-patologických aspektech, zejména pak významně lepší prognózou i přes vyšší iniciální klinické stadium onemocnění.

2. Autorka ukázala, že detekce HR HPV DNA pomocí PCR v nádorové tkáni, imunohistochemická detekce p16 i sérologická detekce anti-E6 nebo anti-E7 mohou

být do budoucna dostupnými metodami k identifikaci pacientů s HPV iniciovanými tonzilárními karcinomy, a to s poměrně vysokou senzitivitou i specifitou.

Kromě již získaných výsledků navrhuje autorka na několika místech disertační práce další možné směry výzkumu v této oblasti, což je slibnou známkou toho, že by autorka mohla na získané výsledky navázat další výzkumnou prací.

Ačkoli se jedná o práci celkově velmi zdařilou, mám několik (spíše okrajových) připomínek a několik upřesňujících dotazů.

*Drobné připomínky k formální a jazykové stránce práce:*

- V popisu výsledků je poněkud méně přehledné uvádění i nesignifikantních hodnot významnosti (p). Výsledky s nesignifikantní hodnotou významnosti je třeba také hodnotit jako nesignifikantní - např. na str. 48 - výsledek statistického porovnání s hodnotou významnosti  $p=0,053$  nelze interpretovat, jako že pacienti s HPV+ měli častěji v době diagnózy uzlinové metastázy; tj. nejedná se o výsledek ve studované kohortě hraničně signifikantní, jak je uváděno, ale nesignifikantní.

- Nepříliš zdařilé mikrofotografie (obr. 6-8 s „černými rohy“) zbytečně kazí jinak celkově velmi dobrý dojem z dizertační práce (demonstované skutečnosti však jsou na mikrofotografiích dobře patrné).

- Občasné chybné čárek (před „že“ na str.12), teček (v záhlaví několika tabulek a popiscích obrázků), nebo jejich přebývání (např. str. 23 - „viz.“, nebo str. 46 - „Graf. 6., Graf. 7.“). Také drobné tiskové chyby - popiska Grafu 10 „přetekla“ na str. 49.

- Vývoj incidence nádorů v ČR v grafu 2 na str. 21 jistě nebyl vztažen na 105 obyvatel.

Jedná se však vcelku o drobnosti, které odbornou stránku dizertační práce významně nealterují.

*Upřesňující dotazy k práci:*

1. Jak (a proč) byla stanovena procentuální hranice (cut-off) pro hodnocení pozitivní vs. negativní imunopozitivity právě 50% v případě p16 a právě 10% pro p53.

2. Autorka práce vyvozuje z výsledků epidemiologického šetření mezi pacienty ve své skupině zajímavé a důležité závěry. Jednalo se (zejména ohledně anamnézy sexuálního chování) o nějaký standardizovaný dotazník? Vzhledem k charakteru dotazovaných informací - byla v dotazovací části studie nějak zohledněna možnost, že pacienti nemusí z různých důvodů údaje uvádět pravdivě?

3. Autorka ve své skupině zjistila zajímavou skutečnost, že HPV+ karcinomy tonzil měly signifikantně lepší prognózu i přes to, že měly v době diagnózy vyšší klinické stadium (s výskytem uzlinové generalizace) a že jednalo se o nádory s nižším stupněm diferenciací. Čím si autorka tuto paradoxní skutečnost vysvětluje?

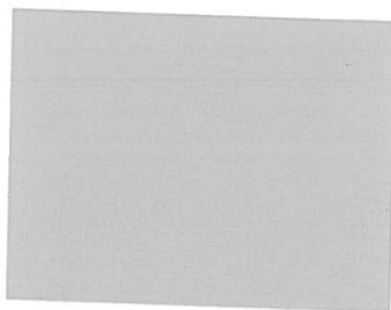
4. S tím souvisí i další: Autorka navrhuje, že by pacienti s HPV+ nádory mohli podstoupit méně agresivní léčebný režim. Nemůže však být zjištěná skutečnost jen

odrazem vyšší citlivosti těchto karcinomů na současnou onkologickou léčbu? Existují relevantní data (např. z tkáňových kultur nebo jiných experimentů) o rozdílnosti v citlivosti těchto nádorových buněk na terapii? Nemohly mít na horší přežívání pacientů s kouřením indukovanými karcinomy vliv příslušné komorbidity?

**Závěrem** lze shrnout, že se jedná o velmi zdařilou dizertační práci na aktuální medicínské téma, ve které autorka prokázala vysoký odborný i výzkumný kredit, tvůrčí schopnosti a nabytí vyžadovaných dovedností v postgraduálním doktorském studiu.

Práce tak splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci v daném oboru. Předložený spis je dobrým podkladem pro obhajobu dizertační práce, na podkladě které **doporučuji** oborové radě udělit MUDr. Elišce Rotnáglové titul „Ph.D.“

V Praze, dne 26. srpna 2011



**Doc. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.**

Ústav patologie a molekulární medicíny UK 2. LF a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 Motol

tel.: 224 435 635

fax.: 224 435 620

email: josef.zamecnik@lfmotol.cuni.cz