

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Richarda Piknera s názvem „Analýza cytozolu tkání štítné žlázy a její přínos v diferenciální diagnostice nodulárních lézí“

Dizertační práce MUDr. Richarda Piknera s názvem „Analýza cytozolu tkání štítné žlázy a její přínos v diferenciální diagnostice nodulárních lézí“ je psána celkem na 76 stranách, má přehlednou osnovu a je doplněna jak autorovými publikacemi, tak zahraniční literaturou a dále přehlednými tabulkami, které vyplývají z charakteru vlastní práce.

Autor v úvodu diskutuje epidemiologii benigních a především maligních nádorů štítné žlázy, jejíž incidence ve středoevropské populaci se zvyšuje každým rokem a jako jedním z hlavních faktorů je udávána katastrofa jaderného reaktoru v Černobylu. Autor se dále velmi podrobně zmiňuje o patogenezi karcinomu štítné žlázy a především o faktorech biologické povahy, které vedou ke stupňování proliferační aktivity na jedné straně a na druhé straně vyřazení přirozené inhibice při vzniku maligních klonů. Autor se dále podrobně zabývá apoptotickými mechanizmy, které nepochybně jsou velmi významné v etiopatogenezi nádorů štítné žlázy. V další kapitole pak podává přehled diferenciálně diagnostické problematiky, především z pohledu biologických markerů, a to stanovení tyreoglobulinu jako markeru folikulárních buněk, kalcitoninu jako markeru parafolikulárních tzv. C buněk, S100 proteinu u nádorů s Hürthleho buněk, dále dipeptidylaminopeptidázy a dále proliferačních markerů Ki-67 a topoizomerázy k posouzení nádorové proliferace u papilárního karcinomu.

Hypotézou celé práce je ověřit praktickou možnost užití cytozolových extraktů z tkání štítné žlázy ke kvantitativnímu zkoumání biologických vlastností nodulárních lézí štítné žlázy. Autor sleduje vliv cytozolových markerů malignity, především markerů angiogeneze, dále proliferačních markerů jako markerů potencionální agresivity tumoru a markerů apoptózy. V metodice autor uvádí způsob zpracování a přípravy tkáňového extraktu (cytozolu), princip imunoanalytických metod včetně stanovení jednotlivých sledovaných markerů v cytozolu. Metodika je uvedena velmi podrobně a přehledně. Celá práce je založena na odběru tkáně patologem a vyšetření cytozolu celkem u 166 vzorků, z čehož bylo 85 benigních strum, 34 benigních adenomů a 10 nádorů. Autor uvádí, že díky zlepšené ultrasonografické diagnostice jsou operované strumy, respektive operované nádory velmi malé, což stěžuje získání validní tkáně pro cytozolové zpracování. To způsobilo, že v souboru pacientů bylo zastoupeno minimální množství maligních nádorů a nebylo možné provést důslednou, myslím velmi podstatnou, diferenciální diagnostiku nodulárních lézí pomocí vyšetření cytozolu.

Na základě zjištěných cytozolových hodnot jednotlivých markerů autor uzavírá, že se podařilo vypracovat a ověřit metodický postup odběru vzorků, uchování a extrakce cytozolu u vzorku tkáně štítné žlázy. Jak bylo uvedeno výše, odběr vzorků byl jeden z hlavních úskalí celého postupu, a to především získání dostatečného kvanta vzorků pro cytozolové zpracování. Autor dále uvádí, že existují velmi významné interindividuální rozdíly mezi sledovanými parametry v jednotlivých skupinách, což samozřejmě významně ovlivňuje výtěžnost kvantitativního stanovení. Práce prokázala statisticky významné rozdíly v hodnotách proliferačních faktorů tymidinkinázy a TPS mezi jednotlivými histologickými skupinami. Bohužel mezi proliferačními faktory však autor nenašel tak významnou korelaci, aby bylo možné hovořit o diagnostické výpovědní hodnotě. Autor rovněž prokázal významné rozdíly mezi jednotlivými histologickými skupinami jak u proangiogenních, tak antiangiogenních markerů a byla nalezena významná pozitivní korelace mezi proangiogenními faktory a antiangiogenním markerem endostatinem jako známka dosud neporušené zpětné vazebné regulace obou procesů. Celkově však práce neprokázala významných rozdílů u cytozolových markerů, aby je bylo možné využít v diferenciální diagnostice nodulárních lézí.

K práci mám několik poznámek a připomínek.

Autorovi vytykám řadu překlepů a pravopisných chyb, kterými je bohužel tato práce zatížena, což ovšem samozřejmě neovlivňuje profesní obsah práce. Citovaná literatura by měla být mladších dat, tedy ve většině případů ne starší 5 let. Problémem této práce je, že pro diferenciální diagnostiku cytozologových markerů by bylo velmi nutné tento soubor významně rozšířit o karcinomy štítné žlázy. Z tohoto hlediska bych viděl přínos práce pro kliniku. Nesouhlasím s autorem, že řada lézí je odesílána do pražských center, jen naše klinika operuje ročně kolem 350 benigních a maligních lézí a právě maligní léze bohužel významnou měrou v souboru stoupají. Je velmi těžké se vyjadřovat k souboru pacientů o počtu 10-ti s maligními nádory. Toto považuji za významnější nedostatek této práce. Nicméně se domnívám, že práce má kvalitně vypracovanou metodiku stanovení cytozologových markerů, kterou lze právě velmi dobře využít v další výzkumné i klinické práci využití cytozolu v diferenciální diagnostice lézí na štítné žláze.

Přes výše uvedené výhrady považuji práci MUDr. Richarda Piknera v celkovém měřítku za přínosnou a do jisté míry průkopnickou v oblasti diferenciální diagnostiky lézí štítné žlázy a doporučuji, aby MUDr. Richardu Piknerovi byl udělen titul Ph.D.

K autorovi mám tyto dotazy a připomínky:

1. Jaký cytozologový marker, respektive markery by autor navrhoval k hodnocení prognózy nemocného s karcinomem štítné žlázy stran disease free intervalu a přežívání?
2. Jaké jsou cenové relace stanovení těchto faktorů v cytozolu?
3. Existuje korelace mezi cytozologovými a plazmatickými markery v diferenciální diagnostice lézí štítné žlázy?
4. Jistě by bylo velmi přínosné hodnotit jednotlivé typy nádorů štítné žlázy výše uvedenou metodikou z hlediska klinického osudu nemocných.
5. Kde, respektive na jakých chirurgických pracovištích byl prováděn sběr jednotlivých dat? Jistě by bylo vhodné v práci zmínit i práci chirurgů, bez kterých by těžko tato práce mohla vzniknout.

V Plzni dne 19.4.2007

Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
přednosta chirurgické kliniky LF UK a FN v Plzni

