

OPONENTSKY POSUDEK

disertační práce *"Morfologická a imunohistochemická analýza melanocytárních lézí"*

Autor: MUDr. Bc. Miroslav Důra

Předložená disertační práce má tradiční členění. V úvodní kapitole jsou popsány základní charakteristiky melanomu, recentní epidemiologické údaje, diagnostické přístupy a terapeutické postupy časných a pozdních stádií. Dále jsou uvedeny histomorfologické charakteristiky melanocytárních lézí, včetně změn v nomenklatuře, které přinesla poslední WHO klasifikace nádorů kůže. Podrobněji jsou popsány genové alterace u melanocytárních lézí a přehled v současné době v histomorfologické diagnostice používaných imunohistologických znaků. Závěrečná část úvodu je věnována detailnímu popisu glukózových transportérů se zaměřením na GLUT-1 a dosud provedené analýzy jeho exprese v melanocytárních lézích a dále je uvedena problematika tumor infiltrujících lymfocytů u melanomu.

Ve výzkumné části práce jsou uvedeny výsledky dvou studií. V první byla provedena analýza exprese GLUT-1 v melanocytárních lézích se zaměřením na rozdíly u benigních a maligních lézí a na zjištění, zda exprese proteinu GLUT-1 koreluje s prognózou nemocných s kožním melanomem. Studie se uskutečnila v rozsáhlém souboru 400 melanocytárních lézí, které byly rozděleny podle histologické klasifikace. Skupina melanomů byla dále rozdělena podle TNM klasifikace a lokalizace. Exprese GLUT-1 byla hodnocena pomocí imunohistologie s použitím polyklonální protilátky Glut-1. Hodnocení exprese bylo semikvantitativní s použitím H-skóre. Klinické údaje byly získány z dokumentace dermatovenerologické kliniky. Získané výsledky významně přispívají k upřesnění poznatků o četnosti pozitivního průkazu GLUT-1 v melanocytárních lézích a vztahu exprese GLUT-1 k vybraným prognostickým parametrům u nemocných s melanomem, kdy pozitivita GLUT-1 je zřejmě negativním prognostickým faktorem.

Cílem druhé studie byla analýza použitelnosti pěti různých skórovacích systémů hodnocení tumor infiltrujících lymfocytů v melanomu pro určení prognózy onemocnění. Hodnoceny byly histologické preparáty barvené hematoxylinem a eosínem z 213 vzorků superficiálně se šířícího a nodulárního kožního melanomu. Význam získaných výsledků spočívá ve zjištění, že jen 3 z hodnocených skórovacích systémů poskytují z hlediska prognózy statisticky prokazatelné parametry.

Práce je doplněna přílohami s tabulkami a grafy a s obrazovou dokumentací. V seznamu literárních referencí je uvedeno 84 odkazů na převážně recentní odborné články a monografie. Uveden je i seznam prací autora. Kromě dvou publikací v mezinárodních časopisech s IF, které jsou podkladem disertační práce, se jedná o další dva odborné články v časopisech s IF a řadu dalších prací v časopisech tuzemských.

K předložené práci mám několik připomínek:

1. V podkapitole 2.2., uvádějící novinky, které přinesla poslední klasifikace WHO nádorů kůže z roku 2018 je několik nepřesností: Termín „Low-CSD melanoma“ nahrazuje pouze původní SSM, LMM je v přehledu melanocytárních nádorů uveden separátně u nádorů v kůži chronicky exponované slunci.

Typy melanomu uvedené v Tabulce 1 jsou odvozeny od expozice slunci a lokalizace nádorů. S výjimkou „Low-CSD melanomu“ se nejedná se o nové označení nádoru. Je otázkou, do jaké míry může tato typizace v klinické praxi upřesnit stávající klasifikaci histologickou.

Tabulka 2 uvádí „terapeutickou klasifikaci“ (přehled doporučených postupů) melanocytárních lézí, u kterých je biopsie reprezentativní a **okraj je pozitivní**. Zřejmě nelze konstatovat, že tato klasifikace zpochybňuje benigní povahu těch nádorů, které se podle MKN-O3 kódují /0.

2. V podkapitole 4.1 je uvedeno, že počátek výzkumu TIL sahá do roku 2006, v kapitole 4.2 je však zmíněn skórovací systém TIL podle Clarka z roku 1989 a práce Day et al. z roku 1981, která je zaměřena na zánětlivou celulizaci v nádorech. Navíc již Virchow se v druhé polovině 19. století zabýval významem zánětlivé infiltrace v nádorech.

3. Po stránce jazykové lze z pohledu pozorného čtenáře zmínit jen několik detailů:

Místo označení „surogátní“ markery by bylo lépe použít český výraz, např. „nové vhodnější“.

Str. 25 a str. 40 – místo „jakožto“ patří „jako“.

Str. 40 – místo „třech skupin“ patří „tří skupin“.

Otázky:

1. Ve výsledcích hodnocení GLUT-1 je uvedeno, že ve skupině melanocytárních névů vykazalo všech 175 případů negativní membránovou expresi, přitom u 24 névů byla zjištěna exprese s mediánem H-skóre 2. Prosím o vysvětlení.
2. Jde zřejmé, že distribuce a intenzita lymfocytárních infiltrátů v nádoru jsou značně

variabilní. V Metodách není uvedeno, v kolika řezech a z jakých oblastí nádoru bylo hodnocení TIL prováděno, prosím o upřesnění.

Závěr:

Uvedené připomínky jsou převážně formálního rázu a nesnižují hodnotu předložené práce.

Její cíle byly splněny, zvolené metodické přístupy jsou adekvátní. Práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria, přináší upřesnění poznatků o významu stanovení exprese GLUT-1 v histomorfologické diagnostice melanocytárních lézí a ve stanovení prognózy nemocných s melanomem. Dalším přínosem je detailnější analýza různých skórovacích systémů hodnocení TIL jako prognostického markeru melanomu.

Autor prokázal, že je schopen vědecké problémy formulovat a samostatně řešit a že má všechny předpoklady k další samostatné tvořivé vědecké práci. Disertační práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorovi předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul „Ph.D.“ za jménem.

Praha, 14. 5. 2021

Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10