

Posudek na disertační práci MUDr. Daniely Kulichové

„Rizikové faktory, možnosti prevence a časná diagnostika maligního melanomu“

Disertační práce je napsána na 79 stranách, text obsahuje odkazy na 47 publikací, ze kterých autorka čerpala při psaní práce, v práci jsou 2 grafy a 9 tabulek.

Práce má standardní členění. V „Úvodu“ autorka popisuje důvody, které ji vedly k napsání této disertační práce, v druhé části „Úvodu“ pak popisuje kožní melanom z hlediska rizikových faktorů jeho vzniku a ukazuje na důležitou roli epidemiologie v prevenci tohoto onemocnění.

V „Přehledu problematiky“ autorka popisuje možnosti výskytu nádorů kůže a věnuje pozornost i možnostem metastazování. Popisuje výsledky epidemiologických studií, které poukazují na rozdíly v incidenci onemocnění, které závisí na například na rase a ukazuje, že standardizovaná incidence maligního melanomu u světlé rasy za poslední desetiletí stoupá. Na grafech pak ukazuje incidenci maligního melanomu v České republice od roku 1970 do roku 2009, popisuje také úmrtnost na maligní melanom v naší republice v těchto letech.

V části věnované etiopatogenezi uvádí, že se předpokládá několik patogenetických mechanismů. Popisuje, že vznik maligního melanomu je multifaktoriální proces, vedoucí k poškození DNA. Důležitým bodem v popisu je vyjádření, že genetické mutace mohou vznikat i de novo, a mohou se také přenášet z generace na generaci. Uvádí, že zásadní roli v možnostech terapie hrají mutace v genech BRAF, NRAS, KIT. Oceňuji, že autorka v této části práce posouvá text až do úrovně sledování změn na chromozomech a genech.

V části, která se věnuje rizikovým faktorům, autorka uvádí všeobecně známé údaje o tom, že mezi hlavní rizikové faktory patří zejména ultrafialové záření, nadměrné vystavování slunečnímu záření, genetická predispozice, mateřská znaménka, typ kůže, barva očí, vlasů apod.. Z uvedených rizikových faktorů dává MUDr. Kulichová největší prostor k představení nejvíce rizikového faktoru, ultrafialovému záření (UV). Popisuje rozdělení UV záření, účinky všech tří jeho částí na kůži člověka, závislost dopadu na zemský povrch a biologické účinky. Krátce je uveden i účinek ochranných krémů a vysvětlení důležitého pojmu – minimální

erytémové dávky. Jako klinická lékařka velice vhodně zvolila do této kapitoly část, věnující se klinickému obrazu, druhům a histopatologii. Část, ve které je popsán klinický obraz maligního melanomu, je názorná a jistě by se o ní mělo mluvit i před širokou laickou veřejností. Dobře je popsán i popis změn, který by mohl být vhodným pomocníkem při samovyšetřeních kůže. V tabulce v této části práce uvádí MUDr. Kulichová základní i vzácné druhy maligního melanomu a speciální podskupiny maligního melanomu, na dalších stranách se věnuje dostatečně detailně popisu základních typů maligního melanomu (více než čtyři strany textu), následně na asi šesti stranách rozebírá vzácné podtypy, které tvoří asi 5 % všech případů maligního melanomu. Důvodem k tomu, že byl tak velký prostor věnován i těmto vzácným formám onemocnění maligního melanomu je fakt, jak uvádí MUDr. Kulichová, že zejména tyto formy jsou často diagnostickým problémem a proto je potřebné jim věnovat zvýšenou pozornost.

Pokud se jedná o popis histopatologie, jasně se v práci poukazuje na to, že v současné době je to nesmírně důležitý nástroj v diagnostice maligního melanomu. Popisuje se několik základních znaků, které určují, zda se jedná o zhoubný nádor, jsou to například asymetrie, proliferace melanocytů podél kožních adnex a další. Autorka disertační práce uvádí, co všechno by měla obsahovat histologická zpráva s diagnózou maligního melanomu. Imunohistochemické vyšetření je pro další postup léčby velice důležité. V tabulkové formě představila autorka přehled imunohistochemických markerů nejčastěji užívaných v diagnostice maligního melanomu. V této části také popisuje, že k nejsenzitivnějším markerům patří S-100, kalcium vázající protein. Zkušený histolog by měl znát pravděpodobnost pozitivitu a negativitu jednotlivých markerů, jejich senzitivitu a specificitu.

V části věnované diagnostice, diferenciální diagnostice a určení stádia onemocnění jasně dominuje myšlenka, že správná diagnostika spočívá na erudici a znalostech posuzujícího lékaře. Jako pravidlo při posouzení pigmentových změn se používá tzv. ABCD pravidlo. Je popsáno v tabulce a je vhodným pomocníkem pro každého lékaře. Dalším pomocníkem, který je popsán v disertační práci, je dermatoskopie. Přístroj (dermatoskop) umožňuje ve velkém zvětšení detailně zkoumat změny na kůži, a to, jak popisuje autorka, významně zvyšuje senzitivitu a specificitu vyšetření. Dalším vyšetřením, které v části věnující se diagnostice popisuje MUDr. Kulichová, je vyšetření pomocí ultrazvuku.

V rámci diferenciální diagnostiky maligního melanomu kůže poukazuje autorka na množství změn na kůži, které mohou hrát roli v obtížích s diagnostikou maligního melanomu. Za nesprávnou diagnózou stojí zejména pigmentové melanocytární névy (mateřská znaménka) a mnoho dalších kožních změn.

Terapie pacientů jasně závisí na stádiu onemocnění, které je charakterizováno zejména tloušťka maligního melanomu v době excize. Ukazuje se, že mezi tloušťkou nádoru a desetiletým přežitím existuje téměř lineární závislost. Stále se potvrzují literární údaje, že u pacientů s pokročilejší formou onemocnění je jenom minimální šance na přežití.

Chirurgická léčba maligního melanomu je první volnou, doplněnou o dostatečně velký „ochranný lem“. Výsledky ukázaly, že adjuvantní chemoterapie ani radioterapie není přínosem, ale adjuvantní imunoterapie hraje významnou roli. Ani léčba metastáz se zatím nedělá, nejsou známe žádné vhodně léčiva. Chemoterapie patří mezi standardní terapie maligního melanomu (dakarbacin). Vhodným doplněním této části je popis cílené terapie, která popisuje, že nové objevy v poslední době mohou poskytnout jedinečné možnosti tzv. cílené terapie. V kapitole je popsáno několik dalších možností terapie maligního melanomu a zejména různých forem metastatického postižení organismu.

Prevenici rozdělila autorka dizertační práce na prevenci primární, sekundární a terciální a dostatečně detailně se jednotlivým formám prevence věnovala.

Čtvrtá kapitola je věnována vymezení cílů práce a stanovení hypotéz. V souladu s literárními údaji i s vlastní klinickou praxí v Německu se rozhodla MUDr. Kulichová určit hlavní rizikové faktory a stanovila hypotézu, ve které jako hlavní faktor rizika vzniku maligního melanomu určuje ultrafialové záření.

Metodická část práce a způsob realizace tvoří pátou kapitolu. Data získala MUDr. Kulichová na dvou pracovištích, jednak ve FN KV a také z Mnichova. Do studie získala 224 konsekutivních případů maligního melanomu. Do kontrolní skupiny bylo zařazeno 268 jedinců. Mezi sledované faktory zařadila, v kontextu s hypotézou, expozici ultrafialovému záření a další, v literatuře popsané rizikové faktory. Celý dotazník (jeho znění) je součástí práce. Pro přehlednost vytvořila tři modely: biologický, životního stylu a model expozice.

Čtvrtým modelem byl model základní, který byl součástí všech výše popsaných modelů. Statistická analýza byla provedena formou multivariantní logistické regrese.

Výsledková část práce tvoří samostatnou šestou kapitolu, zpracované odpovědi na otázky jsou popsány ve třech tabulkách. Je popsáno samotné hodnocení a prostor byl dán také zhodnocení výsledků statického zpracování dat.

V diskusi, důležité součásti práce, autorka uvažuje, že samostatnost ve vyplňování dotazníku by mohla vést, při nepochopení otázky, ke zkreslujícím odpovědím. Dále uvádí, že tento faktor, při nízkém počtu respondentů přispíval k tomu, že některé výsledky byly statisticky nesignifikantní. Dále se MUDr. Kulichová v této části věnuje interpretaci výsledků a recenzi literatury. Uvádí, že výstupy její práce jsou velice často v souladu s výsledky prací i jiných autorů.

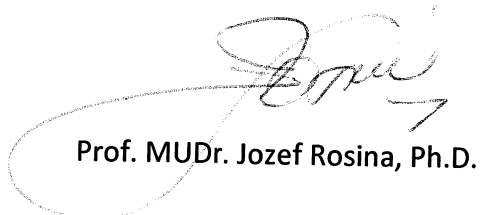
Závěry práce shrnuje do poslední kapitoly, ve které uvádí, že výsledkem by měla být kampaň, směřující do skupiny vysoce rizikových skupin obyvatelstva.

Závěr:

Práce MUDr. Daniely Kulichové splňuje všechny parametry, které jsou stanoveny pro dizertační práce. I když jsem v práci našel některé gramatické chyby a formální nesrovnalosti, z hlediska výstupů vědeckých a popisných je práce napsána dobře a přináší pro čitatele řadu poznatků. Proto doporučuji práci přijat, a pokud MUDr. Daniela Kulichová úspěšně obhájí práci před komisí, doporučuji jí udělit titul Ph.D.

Otázka oponenta:

Podle Vás, jakým způsobem se bude v budoucnu ubírat terapie pacientů s dg. maligní melanom, jaká je podle Vašeho názoru budoucnost maligního melanomu z hlediska jeho incidence a morbidit v České republice?



Prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D.