

MUDr. Věra Křížková, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie

Lékařská fakulta UK v Plzni

OPONENTSKÝ POSUDEK

Doktorské disertační práce MUDr. Pavly Veselé: "Nodální a extranodální lymfomy: klinickopatologická, imunohistochemická, molekulárně-biologická charakteristika"

Základní charakteristika disertační práce

Disertační práce "Nodální a extranodální lymfomy: klinickopatologická, imunohistochemická, molekulárně-biologická charakteristika", kterou předložila k obhajobě MUDr. Pavla Veselá, byla vypracována v rámci doktorského studia na Šiklově ústavu patologie v oboru Patologie, pod vedením školitelky Doc. MUDr. Ludmily Boudové, Ph.D.

Disertace byla předložena v jednom svazku obsahujícím dvě studie, obě zaměřené na prognostické faktory lymfomu z plášťových buněk (mantle cell lymphoma, MCL). Vlastní text spisu včetně literárních odkazů čítá 89 stran textu, je rozdělen do dvou kapitol. Text je doplněn přílohami s čísly 1-7. Jedná se o Přílohu 1 se seznamem použitých zkratk, Příloha 2 představuje seznam 235 případů s veškerými daty užitými při první studii věnované prognostickým faktorům lymfomu z plášťových buněk, Příloha 3 pak shrnuje veškerými data užitá při druhé studii věnované mikrovaskulární denzitě u pacientů s lymfomem z plášťových buněk. Přílohy 4 – 7 představují plná znění publikací týkající se disertační práce autorky, dvě původní práce byly publikovány v časopise s IF:

SALEK, David, Pavla VESELA, Ludmila BOUDOVA, Andrea JANIKOVA, Pavel KLENER, Samuel IVOKURKA, Milada JANKOVSKA, Robert PYTLIK, David BELADA, Jan PIRNOS, Mojmir MOULIS, Roman KODET, Michal MICHAL, Eva JANOUSOVA, Jan MUZIK, Jiri MAYER a Marek TRNENY. Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma (MCL) confirms prognostic relevance of MIPI (MCL International Prognostic Index), and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project database. *Leukemia & Lymphoma*. 2014, 55(4), 802–810. (IF = 2,891)

VESELÁ, Pavla, Zbyněk TONAR, David ŠÁLEK, Samuel VOKURKA, Marek TRNĚNÝ, Roman KODET, Mojmir MOULIS, Petra KAŠPAROVÁ, Zdeňka VERNEROVÁ, Zuzana VELENSKÁ, Jan STRÍTESKÝ, Michal MICHAL a Ludmila BOUDOVÁ. Microvessel density of mantle cell lymphoma. A retrospective study of its prognostic role and the correlation with the Ki-67 and the Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index in 177 cases. *Virchows Archiv*. 2014, 465(5), 587–597. (IF = 2,651)

VESELÁ, Pavla, Zbyněk TONAR a Ludmila BOUDOVÁ. Mikrovaskulární denzita v lymfomech – hodnocení klinický význam. *Česko-slovenská patologie*. 2015, 51(2), 94–98.

ŠÁLEK, David, Andrea JANÍKOVÁ, Pavla VESELÁ a Jiří MAYER. Nové perspektivy v patogenezi a diagnostice lymfomu z plášťových buněk (mantle cell lymfomu). *Onkologie*. 2013, 7, 121–126.

Aktuálnost zvoleného tématu, význam pro obor

Zvolené téma je pečlivě vybrané a aktuálně zvolené.

První studie v předložené disertační práci ověřuje prognostický vliv mezinárodního prognostického indexu pro lymfom z plášťových buněk (MIPI) včetně jeho variant a proliferační aktivity u MCL, dále se soustředí na vliv dalších parametrů u pacientů s diagnostikovaným MCL, kde sice již prognostický vliv zkoumán byl, avšak s rozporuplnými výsledky. Předložená práce vznikla na základě žádosti klinických kolegů sdružených v Kooperativní lymfomové skupině České republiky, což výmluvně ilustruje aktuálnost a potřebu směrem ke klinické praxi.

Druhá část předložené disertační práce pak představuje vůbec první velkou studii, která se zabývá prognostickým vlivem mikrovaskulární denzity (MVD) u MCL. Tato skutečnost je podtržena nejen počtem - tj. 177 zahrnutých pacientů, resp. neselektovanou populací pacientů a značnou náročností zvolené stereologické metody, ale také systematickým a precizním zpracováním.

Cíle disertační práce a jejich naplnění

V první i druhé studii předložené disertace jsou cíle jasně a výstižně formulovány. Pomocí vhodně zvolených metod pak autorka přehledně dokládá zjištěné výsledky, formuluje závěry a naplňuje stanovené cíle první i druhé studie

Zvolené metody

Lze velmi kladně hodnotit fakt, že zvolené metody byly užity na velkém souboru pacientů, v neselektované populaci (v případě první studie se jedná o 235 pacientů, v případě druhé studie pak o 177 pacientů). V obou částech studie je užito imunohistochemických technik ke sledování zvolených markerů. Ve druhé části studie je užito značně náročné stereologické metody ke sledování míry angiogeneze - mikrovaskulární denzity u MCL. Popsaná metoda dovolující kvantifikaci mikrocév (a tedy trojrozměrných struktur) v dostupných 2D vzorcích pomocí ověřeného software klade značné nároky její zvládnutí, konkrétně na úroveň histopatologických znalostí, eliminaci artefaktů a uniformitu zpracování vzorků. Velmi vyzdvihují značnou míru objektivity zvolené hodnotící metody pro MVD, která je určena jak systematickým, náhodným a rovnoměrným vzorkováním obrazových polí, tak i počtem zorných polí při daném zvětšení. Zvoleným postupem je také dosaženo největší celkové plochy vzorku pro každý jednotlivý případ MCL, z níž byly mikrocévy spočítány, v porovnání s dosud publikovanými studiemi. Tím nabývají výsledky značné váhy. Vhodně zvoleným statistickým zpracováním výsledků pak autorka získává důležitá fakta vedoucí k přesně formulovaným a klinicky orientovaným výstupům.

Výsledky disertace a význam pro praxi

Studie je jednoznačně orientována směrem k praxi aplikovatelným postupům. Ať už se jedná o přehledné hodnocení MIPI, které má ošetřující lékař k dispozici nebo autorkou předložené hodnocení míry proliferativní aktivity v první části studie, tak i přehledné a jasné stanovení mikrovaskulární denzity jakožto popisu míry angiogeneze u MCL spolu se sledováním prognostického vlivu tohoto ukazatele.

Autorka v první studii velmi prakticky, přehledně srovnává metody hodnocení proliferativní aktivity a deklaruje její hraniční hodnotu. Srovnáním metod a s přihlédnutím k jejich časové náročnosti dochází k optimálnímu a rychle stanovitelnému postupu při hodnocení proliferativní aktivity, která je, jak ze studie plyne, stěžejní prognostický faktor spolu s MIPI u MCL. Je také významným ukazatelem již v době diagnózy MCL v rozhodování, jaký typ chemoterapie zvolit.

Ve druhé části studie je autorkou podrobně popsána problematika angiogeneze v nádorech a konkrétně u MCL, pozornost je věnována i praktickému využití znalostí míry angiogeneze jak z prognostického hlediska, tak s ohledem na hodnocení efektivity antiangiogenní léčby. Mikrovaskulární denzita je zvolena jakožto vhodný parametr ilustrující míru angiogeneze ve tkáni, zde v nádorové u MCL. Přestože MVD u MCL nebyla prokázána jakožto vhodný prognostický marker, autorka přesvědčivě dokládá závislost MVD na MIPI včetně jeho variant, dále na infiltraci kostní dřevě u MCL.

Publikované a dobře podložené poznatky z obou studií se mohou rychle promítnout do klinické praxe, z tohoto důvodu shledávám práci jako velice přínosnou.

Hodnocení práce, připomínky a dotazy

Téma je aktuální, velmi precizně a systematicky pojaté, cíle práce jsou vhodně zvolenými metodikami naplněné. Hodnocení výstupů a diskuse k tématu je profesionální. Také obrazová dokumentace včetně jednotlivých mikrofotografií je vysoce kvalitní.

Studie je velmi dobře a podrobně členěna, neobsahuje redundantní informace, je srozumitelná. Pokud mohu soudit, pak gramaticky bezchybná.

K předložené disertační práci nemám zásadní připomínky. Je určitou škodou, že citace nejsou očíslované. Při jejich číslování a celkovému počtu 184 by lépe vynikl fakt, že se autorka v problematice orientuje a také, jak široce je daná problematika pojata.

Navržené otázky k předložené studii:

- 1.) V předložené studii jsou zmíněny případy MCL imunohistochemicky negativní s protilátkou CD5, přestože většinou se dokládá u MCL pozitivita u uvedené protilátky. Jaký je současný náhled u MCL na význam imunohistochemicky detekované positivity či negativity CD5?
- 2.) Ve studii byl prokázán u MCL mimo jiné vliv proliferativní aktivity na celkové přežití (OS) a dobu přežití bez progresu (PFS), přestože závislost míry

angiogeneze, resp. mikrovaskulární denzity na proliferační aktivitě nebyla prokázána. Mikrovaskulární denzita je však z definice závislá na detekci profilů endotelových buněk. Nabízí se otázka: Je známa míra proliferace endotelů a její úloha u jednotlivých typů nádorů, lymfomů či přímo konkrétně u MCL?

Závěr

Předložená disertační práce MUDr. Pavly Veselé splňuje všechny požadované náležitosti, proto ji **doporučuji** k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení vědecké hodnosti Ph.D. dle platných zákonných norem.

V Plzni dne 27. dubna 2016


MUDr. Věra Křížková, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni

Karlovarská 48, Plzeň 301 00