

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

ANALIZA MARKERILOR PROGNOSTICI VISTA ȘI PD-L1 ÎN MELANOMUL CUTANAT ȘI AL MUCOASELOR

Doctorand: Andreea-Cătălina Tinca

Coordonator: Prof. univ. dr. habil. Ovidiu S. Cotoi

Introducere: Melanomul este o tumoră malignă agresivă, cu potențial crescut de invazie și diseminare la distanță, care prezintă originea la nivelul celulelor producătoare de melanină, numite melanocite. Prognosticul rezervat al pacienților diagnosticați în stadii avansate și riscul crescut de recurență au impus de-a lungul timpului investigații morfologice, epidemiologice și prognostice amănunțite, pentru a găsi opțiuni personalizate și eficiente de tratament. Această teză se axează pe descrierea profilului epidemiologic și histologic al pacienților noștri și investigarea printr-un studiu observațional al unor markeri de prognostic importanți descoperiți recent.

Obiective de cercetare

Scopul acestei teze a fost stabilirea relației dintre markerii de diagnostic uzuali, factorii de prognostic histologici și markerii de prognostic nou vizați în melanom, VISTA și PD-L1. Obiectivul principal a fost de a investiga rolul specific al VISTA și PD-L1 în melanom, în vederea evaluării lor ca potențiali factori de prognostic independenți. Pentru îndeplinirea obiectivului principal am analizat 4 direcții: identificarea caracteristicilor epidemiologice ale pacienților, descrierea detaliată a profilului morfologic al melanomului cutanat și ocular, analiza expresiei imunohistochemice a tumorilor, având în centru noii markeri, VISTA și PD-L1, iar ultimul obiectiv a fost realizarea unui studiu statistic analitic pentru a evalua relațiile dintre caracteristicile morfologice și imunohistochemice descrise și expresia markerilor țintii.

Metodologie generală

Lucrarea de față și-a propus efectuarea a patru studii independente ale cazurilor de melanom incluse. Studiul 1 a constatat în analiza datelor epidemiologice ale pacienților, obținute din buletinele histopatologice de la pacienții diagnosticați în Serviciul Clinic de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean Mureș. Studiul 2 a inclus analiza morfologică și imunohistochemică a probelor tisulare selectate. Studiul 3 s-a concentrat pe analiza imunohistochemică a noilor markeri investigați, VISTA și PD-L1. În final, studiul 4 a implicat o analiză statistică ce a permis corelarea datelor obținute și interpretarea relațiilor dintre anticorpii imunohistochemici testați, parametrii morfologici cu valoare prognostică și detaliile clinice ale cazurilor.

Scopul studiului 1 a fost să se analizeze datele epidemiologice ale pacienților incluși în studiu.

Concluzii studiul 1: În cazurile de melanom cutanat, repartitia pe sexe a fost egală, iar în cazurile de melanom ocular, s-a observat o ușoară predominanță a sexului feminin. Media de vârstă a pacienților diagnosticați cu melanom a fost de 62,6 ani. Cea mai mare parte a tumorilor cutanate a prezentat localizare la nivel dorsal (urmată de gambă, braț și torace). Majoritatea cazurilor de melanom cutanat au fost tipul nodular și cele mai multe au fost diagnosticate în stadiul pT4b. Cea mai mare parte a tumorilor oculare a prezentat localizare intraoculară, exclusiv coroidiană, au fost incluse în stadiul pT3a și au fost localizate la nivelul polului posterior al globului ocular. Un număr de 12 pacienți au prezentat metastaze limfonodulare sau la distanță (hepatice, intestinale, cutanate). Cele mai multe cazuri au fost diagnosticate în anul 2021, iar cele mai puține în anul 2020.

Studiul 2 a fost analiza aspectului histologic și al expresiei imunohistochemice în cazurile de melanom selectate pentru evaluare. Au fost urmăriti parametri necesari raportării, conform CAP (College of American Pathologists).

Concluzii studiul 2: În cadrul studiului nostru, subtipul citologic cel mai frecvent întâlnit în melanomul cutanat și ocular a fost subtipul epiteloid. Aspecte morfologice particulare au fost observate: migrarea pagetoidă a fost prezentă în toate cazurile de melanom superficial, iar ulceratia a fost identificată în peste jumătate din cazurile de melanom nodular. Melanomul nodular a fost asociat cu factori de prognostic morfologici importanți (invazii perineurale, invazii limfo-vasculare, metastaze). Markerii uzuali de diagnostic utilizați în studiul nostru (SOX10, S100, Melan A, HMB45) au prezentat pozitivitate constantă. Am identificat două tipuri rare de melanom: melanomul cu diferențiere rabdoidă (un caz) și melanomul nevoid (două cazuri). Nevul capsular este o entitate relativ rară care poate fi întâlnită la pacienți cu suspiciune de metastază limfonodulară de melanom și este un

diagnostic de tip capcană. În cazurile de melanom ocular cu localizare coroidiană este necesară evaluarea unor elemente particulare: numărul de macrofage și vascularizația. Pentru o cuantificare amănunțită sunt obligatorii reacțiile imunohistochimice pentru anticorpii CD68 (marcaj al macrofagelor) și CD34 (identificarea vaselor sanguine). Un caz extrem de rar diagnosticat și inclus în studiu a fost melanomul conjunctival, confirmat prin metode imunohistochimice.

Scopul studiului 3: analiza reacțiilor imunohistochimice ale markerilor prognostici VISTA și PD-L1. Au fost identificate celulele marcate, tipurile de melanom care au prezentat marcaj pozitiv, respectiv procentul de celule care au prezentat expresie pozitivă.

Concluzii studiul 3: Reacțiile imunohistochimice pentru VISTA au fost pozitive în 65 de cazuri de melanom cutanat, dintre care 56 au fost reprezentate de tipul nodular. Scorul H-VISTA a prezentat expresie crescută în 41 de cazuri de melanom cutanat, iar expresia redusă a fost identificată în 24 de cazuri. În melanomul ocular, imunomarcajul cu VISTA a fost exprimat în 8 cazuri, 3 dintre ele cu scor H-VISTA crescut și 5 cu scor H-VISTA redus. Markerul a fost pozitiv la nivelul celulelor inflamatorii de tipul macrofagelor și limfocitelor, identificate în colorația uzuală și prin tehnici IHC. Un singur caz de melanom ocular, tip celular fusiform, a prezentat reacție pozitivă la nivelul celulelor tumorale. Reacțiile imunohistochimice pentru PD-L1 au fost pozitive în 23 de cazuri de melanom cutanat, toate din categoria melanomului nodular. Marcajul a fost cuantificat la nivelul limfocitelor T.

Scopul studiului 4 a constatat în realizarea unei analize statistice care să integreze datele obținute din studiul morfologic și cel epidemiologic, cu cele rezultate din analiza imunohistochimică a markerilor VISTA și PD-L1. Această abordare a avut scopul înțelegerii mai detaliate a corelațiilor dintre diferitele aspecte ale studiului nostru, oferind perspective importante asupra rolului acestor markeri imunologici în contextul clinico-patologic al pacienților.

Concluzii studiul 4: Analiza statistică în cazul melanomului cutanat a evidențiat faptul că marcajul imunohistochimic pozitiv pentru VISTA a fost asociat cu un stadiu tumoral avansat, indice Breslow crescut, indice de proliferare tumorală Ki67 și număr de mitoze crescut. Scorul H-VISTA înalt a fost asociat cu vârsta mai înaintată a pacienților și cu tablou morfologic mai avansat. Scorul H-VISTA redus s-a asociat mai frecvent cu cazurile de melanom superficial cu extindere în suprafață care au prezentat indice Breslow redus. Imunomarcajul pozitiv pentru PD-L1 în melanomul cutanat a fost asociat cu vârsta mai înaintată a pacienților și cu un tablou morfologic avansat, cuprinzând spectrul de date descrise în analiza pentru VISTA. Analiza statistică comparativă a evidențiat diferențe semnificative la loturile de pacienți VISTA pozitivi și PD-L1 negativi și vice-versa. În ambele situații în care markerii au prezentat pozitivitate, aspectul clinico-morfologic al cazurilor a fost mai avansat comparativ cu grupurile de pacienți negativi. Nu au fost demonstrate diferențe semnificative între loturile de pacienți pozitivi atât la VISTA cât și la PD-L1.

Concluzii generale: Cea mai frecventă localizare a melanomului cutanat fost la nivel dorsal, majoritatea cazurilor pacienți de sex masculin, în stadiul pT4b, urmat de pT1a. Din punct de vedere microscopic, melanomul nodular, cu celule epiteloidale a fost subtipul predominant. Melanomul rabdoid, melanomul nevoid, melanomul conjunctival și nevul capsular au fost cazuri rar diagnosticate, cu o importanță deosebită pentru diagnosticul diferențial. Imunomarcajul cu VISTA a fost pozitiv la nivelul micromediului tumoral în macrofage și în limfocitele T, atât în melanomul cutanat cât și cel ocular. Imunomarcajul cu PD-L1 la nivelul micromediului tumoral a fost identificat la nivelul limfocitelor T și a fost prezent exclusiv în melanomul cutanat nodular. Marcajul pozitiv atât pentru VISTA, cât și pentru PD-L1 a fost asociat cu un tablou clinico-morfologic avansat al tumorilor și cu infiltrat inflamator abundent. Există diferențe semnificative între tumorile care exprimă VISTA și nu exprimă PD-L1, respectiv tumorile care exprimă PD-L1, dar sunt negative pentru VISTA. Ambele situații s-au asociat cu un tablou clinico-patologic avansat și cu risc crescut de metastaze. Nu am identificat diferențe semnificative între tumorile pozitive la VISTA și PD-L1.