

## Posudek na Dizertační práci

### **MUDr Eva Koubská: Lymfom centrálního nervového systému v obraze magnetické rezonance.**

Posuzované téma zpracovala autorka v rámci doktorského studijního programu NEUROVĚDY, který prováděla na 1. Lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Její školitelkou byla Doc MUDr Hana Malíková, PhD.

#### **Rozsah předložené dizertace**

Vlastní text dizertační práce má 73 stran, v nichž je obsaženo 9 stran literatury, o celkem 78 citacích. K tomu je v tvrdých deskách formátu A4 svázáno dalších 28 stran, obsahujících 3 původní práce neuroradiologického zaměření. Kapitoly dizertační práce jsou kromě Úvodu rozděleny na Cíle a hypotézy, Soubor a metody (na celkem 11 stranách), Výsledky (50 stran), Diskusi (9 stran), Závěr a Abstrakty v češtině a angličtině. Jsou vloženy 3 kazuistiky. Obrázků je 19, mnohé z nich komponované ze 4 snímků, tabulek je 7 a 1 diagram.

#### **Metodika a výsledky**

Dizertační studie si zadala dvě hypotézy:

1/ primární a sekundární lymfom CNS by měly mít na základě shodné histologické podstaty tytéž morfologické charakteristiky.

2/ primární lymfom CNS je vysoce žádoucí odlišit ve standardních MRI vyšetřeních od glioblastomu. Je to možné?

Studovaná skupina primárních lymfomů CNS (PCNSL) vycházela z 64 osob, jejichž histologie byla ověřena stereotakticky (76,6%), otevřenou biopsií (10,9%), nebo z operačního resekovaného vzorku (12,5%). Skupina je dále správně členěna na pacienty imunokompetentní, kompromitované a dále na léčené kortikoidy již před prvním vyšetřením, nebo bez terapie. Ve srovnávané skupině sekundárních lymfomů (SCNSL) bylo 21 osob, z nichž 19 mělo známý systémový lymfom a u 2 se jednalo v mozku o první záchyt systémového onemocnění. Skupina glioblastomů obsahovala 54 osob.

Magneticko-rezonanční vyšetření (MRI) zahrnovalo u všech sledovaných pacientů T2WI fast spin echo, FLAIR, T1WI spin echo nativně a po i.v. podání Gadolinia. K tomu bylo vyšetřeno u 35 osob s primárním lymfomem, u 18 se sekundárním lymfomem a u 51 osob s glioblastomem CNS MRI vážené difuzí. Jako charakteristiky MRI nálezu byly sledovány: Lokalizace, počet lézí, jejich infiltrativní povaha, syčení po kontrastu, zásah tumoru do mening, endymu či hlavových nervů, postižení bazálních ganglií a corpus callosum a nako-nec

intratumorální krvácení. U 43 pacientů bylo provedeno ještě kontrolní MRI, které dovolilo analýzu progresu či regrese a dále změny v charakteru enhancementu.

Nejčastějším klinickým příznakem u lymfomů (bylo jich vyhodnoceno 85) byl shledán organický psychosyndrom, a to zejména majoritně u imunokompromitovaných pacientů. Glioblastomy (vyhodnoceno 54) se naopak projevovaly úvodně intrakraniální hypertenzí a poruchou hybnosti.

Jádro práce, totiž **morfologické charakteristiky MRI nálezů lymfomů přinesly nejnápadnější zjištění v lokalizaci - supratentoriální (62%), v homogenním sycení kontrastem (61%), v restrikci difuze alespoň v některé části tumoru (98%) a v dotyku s povrchem mozku (87%)**. V dynamice růstu byla zjištěna progresu u osob bez kortikoterapie v 66,7%, proti pouhým 16,1% u osob na kortikoidní medikaci. Pouze u těchto medikovaných nemocných byly také nalezeny změny v charakteru sycení kontrastem. **Rozdíl mezi primárními a sekundárními lymfomy CNS našla autorka pouze v četnosti nálezů restringované difuze, a to ve prospěch častější přítomnosti (97%) u primárních (proti 77,8% u sekundárních)**. Pečlivě sledované rozdíly v afekci hlavových nervů mají pro malá čísla nízkou výpovědní hodnotu.

Diferenciace primárních lymfomů CNS proti glioblastomu bude pro praxi největším přínosem této analýzy. Ukázalo se, že **výhradně supratentoriální lokalizace svědčí pro glioblastom (98%,  $p < 0,001$ ), podobně jako nehomogenní typ sycení (0%,  $p < 0,001$ ), přítomnost nekrózy (88,9%,  $p < 0,001$ ), krvácení do tumoru (44,4%,  $p < 0,001$ ) a ohraničenost léze (0%,  $p < 0,001$ )**. Lymfomy se naopak vyznačují častějším postižením optických drah a difuzně infiltrativním růstem. Autorka dále sdružila nejnápadnější difference sledovaných tumorů do kombinací, které pak dávají již spolehlivou diferenciálně diagnostickou charakteristiku: nejvíce solitární supratentoriální lokalizace s nehomogenním sycením pro glioblastom a více-četné infiltrativní léze s homogenním sycením pro lymfom. Výsledek jí tak posloužil k sestavení stromového diagramu k doporučení diagnostiky v praxi.

Tři kazuistiky ilustrují bohatou proměnlivost nálezů v lékařské praxi, včetně prvního případu, kde průtahy s ošetřením ložiska přinesly paradoxně nejen změnu diagnózy ale tím i léčebné strategie.

## Hodnocení vědeckého charakteru

Studovaný soubor nemocných, ve 3 skupinách, byl dostatečně početný, aby výsledky přinesly zodpovědné závěry (celkem 139 osob). Věkové mediány skupin, v maximálním rozmezí 7 let, činí soubor homogenním. Autorka vyhodnotila časový odstup od prvních příznaků do MRI a od prvního MRI do histologické verifikace. Správně popsala vizuální charakteristiky MRI nálezů a uvedla jejich precizní statistickou významnost. Výsledky jsou předloženy přesvědčivě, koncizně a exaktně.

Téměř 80 prací použité literatury je adekvátně citováno a autorka je v Diskusi uvádí do vztahu s výsledky svých analýz. Navíc dokládá příčiny rozporuplných výsledků jiných autorů, kteří měli ve svých souborech některé historické slabiny; jejich konečné diagnózy například

nebyly postaveny na histologickém vyšetření vzorků. V posledním odstavci také uvádí limity svého výzkumu, které jsou však podstatné pouze v poměru k budoucím aspiracím lidstva.

Z minimálního počtu překlepů stojí za zmínku jen plurál nn. vestibulocochleares na str. 32, místo „...cochlearii“.

## **Otázky k obhajobě**

Z údaje o dosahování typických lézí lymfomu k meningám a endyemu (ve Vašem souboru prakticky 90%) by vyplývalo, že máme očekávat nález lymfomových buněk v likvoru. Toto se v literatuře popisuje pouze ve 40 – 60%. Také proteinorhachie je referována ve studiích jako zvýšená jen ve 40 – 67%, přesto, že perivaskulární šíření s nepřítomnou hematoencefalickou bariérou by k tomu při dosahu na povrch mozku disponovalo.

Ke zmínce, že MRI výsledky byly hodnoceny dvěma radiology se hodí doplnit, kdo byl ten druhý záslužný a zda někdy došlo k diskrepancím. Ke statistické analýze by se hodilo uvést jejího autora.

Před 20 – 30 lety byla vůdčí léčbou lymfomů CNS radioterapie. Později opuštěna nikoli pro nedostatečnou účinnost, ale pro pozdní následky v podobě postradiační encefalopatie. Přesto zůstává na mnohých pracovištích k aktivnímu použití u osob, které z nějakých důvodů nejsou vhodné /nechtějí chemoterapii. U Vás nikdo takový nebyl?

## **Závěr**

Autorka předložila ve své dizertační práci významné téma, zpracované svědomitými metodami a kvalitní statistikou. Technická kvalita svázané práce je vysoce elegantní. Výstupy zpracované analýzy jsou dobře prakticky využitelné v radiologické rutině tumorů centrálního nervového systému.

Autorka prokázala, že splňuje podmínky k udělení titulu PhD. Dosáhla vysoké odbornosti v radiologii a zpracováním posuzovaného souboru osvědčila svou schopnost solidní vědecké práce.

Doporučuji proto, aby dle § 47 Zákona o Vysokých školách č. 111/98 Sb, jí byl udělen akademický titul doktora, PhD.

2.12. 2019

Prof. MUDr Pavel Kalvach, CSc, FEAN

Neurologická klinika 3.LF a FNKV

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10