



Fakultní nemocnice Brno

se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno

NEUROCHIRURGICKÁ KLINIKA

Držitel certifikátu ISO 9001:2000

Přednosta:

prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA

Pracoviště
medicíny dospělého věku

Jihlavská 20

625 00 BRNO

Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Hradci Králové	
Dostlo dne:	1-05-2009
Kat./odd.:	SD
Příloh:	2ks

Posudek doktorandské práce MUDr. Tomáše Česáka s názvem:

„Biologické vlastnosti afunkčních adenomů hypofýzy“

Téma práce je dobře zvoleno, protože jak pracoviště doktoranda, tak i doktorand samotný se zvolenou problematikou dlouhodobě zabývá a Neurochirurgická klinika Hradec Králové patří mezi přední pracoviště v České republice, které rozpracovaly problematiku adenomů hypofýzy na našem území.

Práce se rozkládá na 81 stranách, z čehož 39 stran představuje teoretický úvod, v práci je 8 obrázků, 3 schémata, 20 grafů a autor použil 142 citací.

Doktorandská práce se dělí na část teoretickou a na část výzkumnou. Část výzkumná je potom rozdělena na část klinickou a část laboratorně-experimentální. Struktura práce je obvyklá, na počátku se nachází teoretický úvod s historickými poznámkami, kapitola o epidemiologii adenomu hypofýzy, o patologii a histologii těchto nádorů, o jejich klasifikaci, symptomatologii, diagnostice i léčbě. V této teoretické části doktorand prokazuje hluboké znalosti dané problematiky a dokazuje, že již dnes patří mezi přední odborníky na tuto problematiku v České republice.

V klinické části stanovil MUDr. Česák následující cíle studie: zjistit závislost radikality operační léčby na konzistenci tumoru, invazivitě procesu, přítomnosti cysty a dalších proměnných. Za další: sledovat růstovou dynamiku pooperačních reziduí afunkčních adenomů hypofýzy a kvantifikovat objemy tumorů s konstrukcí růstových křivek, korelovat rychlost růstu reziduí s nejrůznějšími proměnnými a zjistit zda ukazatel proliferace Ki-67 je spolehlivým ukazatelem růstové aktivity AAH. Na základě zjištěných faktů chce nastavit způsob pooperačního sledování a stanovit indikační algoritmus včasného pooperačního ozáření.

Neurochirurgická klinika
Jihlavská 20
625 00 Brno
71234621/0100

Tel.: 532 233 746
Fax: 532 232 190
e-mail: opazder@fnbrno.cz

IČO: 652 697 05
DIČ: CZ 652 697 05
Bankovní spojení:

Do studie byli zařazeni pacienti s histologicky verifikovaným AAH s detekovatelným reziduem adenomu na pooperační magnetické rezonanci, provedené dva a více měsíců po operaci, s absencí radioterapie nebo jiné adjuvantní pooperační léčby a pacienti, u kterých byla provedena imunohistochemická detekce proliferačního antigenu Ki-67.

Práce má z větší části charakter prospektivní studie, přestože část proměnných byla sledována retrospektivně.

Studovaný soubor se týkal 29 pacientů a vznikl z původního souboru 105 operovaných pacientů. Výsledky byly velice dobře statisticky zpracovány celou baterií statistických testů a působí velice věrohodně.

Věrohodně také působí fakt, že autor se nesnažil za každou cenu dosáhnout statisticky významných rozdílů při korelování sledovaných parametrů, ale postupoval zcela vědecky, takže výsledky jsou odrazem pravdivého vyhodnocení daných skutečností.

Výsledkem v oblasti radikality resekce tumoru byl fakt, že tato nebyla ovlivněna, konzistencí tumoru. Růstové křivky potvrdily exponenciální charakter růstu bez ohledu na iniciální objem rezidua. Autor statisticky významně prokázal závislosti rychlosti růstu na věku, přičemž u pacientů nad 61 let byl růst pomalejší než u pacientů mladších. Rychlost růstu nebyl ovlivněn invazivitou adenomu nebo přítomností cysty. Rychlost růstu také nebyla ovlivněna hodnotou proliferačního indexu Ki-67.

Na základě těchto poznatků autor stanovuje nová indikační kritéria k pooperačnímu sledování a ozáření. Kontrolní grafická vyšetření nyní provádí standardně po třech a 12 měsících od operace, u mladších pacientů s indexem Ki-67 vyšším než 2,5 % připojuje druhou grafickou kontrolu ještě v 6 měsících po operaci, i když v tomto ohledu nemá postup jasnou oporu ve vyhodnocení vlastního materiálu.

S radioterapií vyčkává na ustálení pooperačních změn na magnetické rezonanci, což představuje interval kolem tří měsíců od operace.

Závěry jsou logické, jasně koncipované. Práce je psána po formální stránce velmi dobrou češtinou, která je však v některých případech rušena občasnými překlepy.

K práci bych měl kromě pozitivního hodnocení také několik připomínek. Kapitola 1.4. se zabývá spíše než patologickými aspekty nádorů hypofýzy jejich histologickými charakteristikami, název by tedy mohl znít poněkud jinak. V teoretické části o léčbě adenomu hypofýzy v kapitole o radiochirurgii se mluví o gamaterapii. Nejsem si jist, zda je tento název pro radiochirurgickou léčbu na gama noži v Nemocnici Na Homolce obecně vžitým pojmem. V diskuzi se objevuje role peroperační magnetické rezonance při odstraňování adenomu hypofýzy, chybí zde ovšem poznámka, že na toto téma již publikovali také domácí autoři. V textu se dále objevuje poznámka, že klasická mikrochirurgická transsfenoidální technika je nejlepším přístupem k adenomu hypofýzy v současné době, s uvedením odkazu na práci domácího pracoviště z r. 2004. Nejsem si zcela jist jestli právě posledních 5 let nezměnilo postoj neurochirurgů k této problematice, protože velká část z nich považuje v současné době za nejlepší postup endoskopickou techniku.

Dále je určitá diskrepance v diskuzi, kde je řečeno, že malá rezidua adenomů - kolem 100 mm^3 – se již nezvětšují, na druhou stranu je řečeno, a to je také výsledkem studie, že růst není závislý na velikosti rezidua.

Závěrem bych chtěl autorovi položit dva dotazy, které v sobě také ještě zahrnují určitý kritický postoj:

- 1) První dotaz se týká radikality operativy. Je poněkud nelogické, že autor hodnotí radikalitu operativy na souboru 29 pacientů, u kterých však jedním z kritérií zařazení do studie byl právě fakt, že se u nich musí nacházet určité reziduum adenomu, aby bylo možno hodnotit jeho další růst. Neměla být tedy radikalita šetřena na celém původním spektru 105 pacientů? Pak by mohl být i závěr jiný, např. korelace s konzistencí nádoru a dalšími faktory.

2) Druhý dotaz se týká vyšetření zorného pole. Je známo, že tyto tzv. afunkční adenomy hypofýzy se projevují nejčastěji poruchami zorného pole, např. ve formě homonymní hemianopsie. Je možná na škodu takto precizně pojaté práce, že se autor hodnocení zorného pole u pacientů blíže nevěnuje a nerozpracovává tuto problematiku ve výsledcích nebo ji nekoreluje se sledovanými parametry. Dotaz tedy zní: zda po operaci adenomů hypofýzy dochází ke změnám nebo ke zlepšení zorného pole u pacientů a zda existuje nějaká korelace poruch zorného pole s biologickou aktivitou adenomů.

Závěr:

Práce nese znaky velmi dobré kvality, jasně ukazuje na vysokou erudici autora a velké zkušenosti s uvedenou problematikou. Výsledky jsou velmi věrohodné a v českém písemnictví dosud nepublikované. Rozhodně budou brány v potaz minimálně v české a slovenské neurochirurgické obci a pravděpodobně ovlivní algoritmus péče o pacienty s funkčním adenomem hypofýzy. Práce splňuje veškerá kritéria aby autor mohl obhájit a získat titul Ph.D.

V Brně dne 6. května 2009

prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA

přednosta Neurochirurgické kliniky LF MU a FN Brno