

Oponentský posudek školitele disertační práce MUDr. Tomáše Česáka  
„Biologické vlastnosti afunkčních adenomů hypofýzy“

15-05-2009  
C.j.: 8434 Příloh: 6  
B

Doktorand zvolil jako téma své práce problematiku chirurgické léčby afunkčních adenomů hypofýzy. Ačkoliv se neurochirurgie této oblasti věnuje systematicky od počátku 20. století, zůstává stále řada nevyřešených témat. Týkají se především možnosti radikality výkonů, které v této oblasti nelze považovat za totální a z toho vyplývajících problémů při indikacích a časování reoperací u recidiv i indikace adjuvantní terapie. Záměrem studie bylo posoudit biologické vlastnosti afunkčních adenomů hypofýzy (AAH) a to na základě poznání růstu AAH se snahou odhalit faktory mající vliv na jejich růstovou potenci.

Práce je uspořádána přehledně do 7 kapitol + přehled literatury. Je doplněna řadou zobrazení, schémat a grafů, které se vždy týkají a vhodně doplňují probírané téma.

V úvodu podává autor historický přehled chirurgie adenomů hypofýzy, epidemiologické údaje a přehled klinicko-patologického rozdělení nádorů hypofýzy. Informuje o způsobu růstu, lokalizaci a invazivitě adenomů a popisuje klinickou symptomatiku afunkčních adenomů hypofýzy. V druhé kapitole se již zabývá pouze problematikou afunkčních adenomů hypofýzy, hodnotí výtěžnost zobrazovacích metod a předkládá grafické klasifikační škály adenomů. Kapitola je doplněna MR obrázky i zobrazením klasifikačních schémat. Obsažná část je věnována léčbě afunkčních adenomů – především chirurgické, ale rovněž radiochirurgii a radioterapii. Objem informací i citovaná literatura ukazuje na vysokou teoretickou připravenost autora.

Na základě předpokladů vycházejících z literárních údajů i zkušenosti vlastního pracoviště si pro realizaci záměrů studie doktorand stanovil tyto cíle (40-41):

- a) zjištění závislosti radikality výkonu na konzistenci tumoru, invazivitě procesu, přítomnosti cystické porce v tumoru a dále na pohlaví a věku pacientů
- b) sledování růstové dynamiky pooperačních reziduí afunkčních adenomů hypofýzy pomocí MR a pomocí navigační volumetrie kvantifikovat jejich objemy se znázorněním růstových křivek. Na základě získaných dat stanovit pro zkoumané reziduum předpokládaný čas zdvojnásobení objemu tumoru
- c) korelovat rychlost růstu reziduí s věkem a pohlavím pacienta, přítomností cysty a invazivitou růstu tumoru
- d) zjistit, zda ukazatel proliferace (Ki-67) je dostatečně spolehlivým ukazatelem růstové aktivity
- e) nastavit způsob pooperačního sledování nemocných na základě vyhodnocení prediktivních parametrů růstu reziduí
- f) stanovit indikační algoritmus časného pooperačního sledování.

V klinické části studie (42-53) sledoval soubor pacientů operovaných pro afunkční adenom hypofýzy na NCH klinice FN Hradec Králové v letech 2000 – 2007, u kterých na pooperačních MR kontrolách bylo zjištěno reziduum adenomu. Po stanovení kritérií pro zařazení do studie tvořilo soubor 29 pacientů, z toho 22 mužů a 7 žen. Tito pacienti nepodstoupili kromě chirurgické intervence žádnou další adjuvantní terapii a v pooperačním období absolvovali minimálně dvě kontrolní MR vyšetření, umožňující sestavení růstové křivky rezidua. U všech byla po operaci provedena mimo histologické vyšetření také imunochemická detekce sledovaného markeru – proliferačního antigenu Ki-67.

Pro stanovení velikosti pooperačního rezidua byl použito vyšetření magnetickou rezonancí a data získaná tímto vyšetřením byla dále zpracována plánovací stanicí neuronavigace s bitmapovou manuální segmentací, přičemž byla stanovena přesná kritéria pro výpočet objemu a stanovení času předpokládaného zdvojnásobení objemu tumoru.

Celý soubor pacientů byl šetřen dle výše stanovených cílů metodou porovnání vlivů jednotlivých faktorů na rychlost růstu pooperačního rezidua. Výsledky jsou znázorněny graficky a statisticky zhodnoceny s využitím statistických testů vhodných pro menší soubory dat (chí kvadrát test, Mann Whitney test, Pearsonův korelační koeficient) (45-52). Získané informace jsou uspořádány přehledně a systematicky.

V diskusi se autor zabývá problematikou operační taktiky a techniky, užitými operačními přístupy a jejich eventuálními limity v závislosti na konzistenci nádorů, obtížností přesného zhodnocení grafického rezidua nalezeného na pooperační MR a porovnává výsledky získané ve vlastním souboru s literárními údaji. Přiklání se k závěru, že definitivního ustálení grafického nálezu na MR k posouzení rezidua bývá dosaženo nejdříve za 3 měsíce po operaci. Rovněž výsledky získané při posuzování vlivu invazivního růstu adenomu na rozsah pooperačního rezidua a rychlost růstu rezidua porovnává s literárními údaji. Dle výsledků studie je rychlost růstu rezidua statisticky významně ovlivněna pouze věkem pacientů.

Diskuse je obsažná, avšak zcela se věnuje zkoumané problematice.

Hodnocení ukazatele proliferace Ki-67 z pohledu spolehlivosti ukazatele růstové aktivity a invazivity zkoumá v samostatné imunohistochemické části studie (58-63). Také zde je přesně popsána metodika výzkumu a výsledky jsou opět znázorněny graficky a zhodnoceny statisticky. V diskusi podává přehled značně nejednotných literárních závěrů při hodnocení tohoto aspektu a zvažuje příčiny, které k různorodosti závěrů vedou. V této části je opět zřejmá vysoká úroveň teoretických znalostí doktoranda. Ve vlastním souboru rychlejší růstové křivky rezidua nekorespondovaly s vyšší hodnotou Ki-67. Stejně tak nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi invazivitou adenomu a indexem Ki-67.

V kapitole 6. pak přehledně shrnul výsledky a splnění stanovených cílů. Na základě získaných poznatků autor v závěru doporučuje algoritmus pooperačního sledování a stanovuje indikační kritéria k pooperačnímu ozáření. Ze závěru studie vyplývá, že základními kritérii pro určení doby pro kontrolní grafická vyšetření pacientů s prokázaným reziduem afunkčního adenomu hypofýzy je věk (nižší než 60 let) a proliferační index antigenu Ki-67 vyšší než 2,5%. U těchto pacientů doporučuje autor provádět první dvě pooperační MR kontroly po 3. a 6-ti měsících. U ostatních je vyšetření prováděno standardně po 3. a 12. měsících.

Adjuvantní radiochirurgii doporučuje indikovat až po ustálení MR nálezu, což je dle výsledku studie nejdříve po 3. měsících po operaci.

V kapitole 7. – závěr autor problematiku shrnuje a na základě získaných informací upřesňuje indikace k reoperaci nebo k doplňující léčbě radiochirurgické, přičemž však připomíná nutný individuální přístup, vyplývající z lokalizace tumoru, věku pacienta, jeho komorbiditách, atd. Práce je doplněna bohatou literaturou (142 citací), snaží se řešit zatím neobjasněnou problematiku v chirurgické léčbě afunkčních adenomů hypofýzy a z jejich závěrů vyplynula praktická doporučení pro sledování pacientů s pooperačním reziduem a časování indikace k adjuvantní terapii.

Formálně je zpracována přehledně, výsledky zhodnoceny statisticky a text je doplněn řadou grafů a tématu se týkajícími zobrazeními.

Autor prokázal vysokou teoretickou znalost problematiky a přinesl praktické poznatky pro metodiku chirurgické léčby afunkčních adenomů hypofýzy.

Práce odpovídá nárokům kladeným na disertační práci a doporučuji komisi, aby schválila přiznání titulu Ph.D.

V Ostravě 12. 5. 2009

MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D.  
přednosta Neurochirurgické kliniky

FN Ostrava  
FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA

MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D.  
přednosta neurochirurgické kliniky

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba