

<b>Univerzita</b>	Univerzita Karlova v Praze
<b>Fakulta</b>	Lékařská fakulta v Hradci Králové, Katedra chirurgie
<b>Doktorský studijní program</b>	Chirurgie
<b>Uchazeč</b>	MUDr. Petr Habal
<b>Pracoviště</b>	Kardiochirurgická klinika FN a LF UK v Hradci Králové
<b>Disertační práce</b>	Torakoskopicky navozená chemická pleurodéza v léčbě maligního pleurálního výpotku jako model celkové a lokální zánětové reakce
<b>Oponent</b>	prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.
<b>Pracoviště</b>	Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan s.r.o., Pardubická krajská nemocnice, a.s. 1. a 3. LF UK v Praze

## **Téma**

Tématem disertační práce je zkoumání celkových a lokálních projevů zánětu jakožto odpovědi na chemickou pleurodézou u pacientů s maligním pleurálním výpotkem. Hypotéza je taková, že existuje vztah mezi lokální reakcí (dynamika buněčných populací ve výpotku, dynamika exprese vybraných membránových a solubilních receptorů) a účinností léčby.

Cílem práce je popsat zánětovou reakci po podání talku do pleurální dutiny a nalézt časně detekovatelné ukazatele zánětu.

Téma práce je originální, protože lokální zánětová reakce na chemickou pleurodézou – na úrovni buněčných populací a vybraných receptorů – byla doposud zkoumána na tkáňových kulturách a zvířecích modelech.

## **Struktura**

Disertační práce má celkem 139 stran a obsahuje 40 ilustrací (tabulky, grafy, obrázky). Seznam použité literatury zahrnuje 248 citací. Text je srozumitelný, grafické vyjádření výsledků je vhodné, volba literatury odpovídá tématu a její šíře je dostatečná.

## **Metodika**

Retrospektivně bylo vyhodnoceno 47 pacientů s maligním pleurálním výpotkem, kteří byli léčeni torakoskopickou pleurodézou s aplikací talku. Pleurální výpotek k laboratorní analýze byl odebrán při torakoskopii před talkází a za dvě hodiny, respektive 24 hodiny, po výkonu. Subpopulace leukocytů byly analyzovány průtokovou cytometrií. Parametry buněčné imunity byly hodnoceny pomocí imunofluorescenční analýzy průtokovým cytometrem. Vybrané ukazatele zánětu byly posouzeny enzymatickou immunoanalýzou. Parametry celkové a lokální zánětové odpovědi byly porovnány ve dvou skupinách pacientů – 40 pacientů bez recidivy výpotku versus 7 pacientů s nutností další intervence (punkce, drenáž). Statistické vyhodnocení bylo provedeno standardními metodami (t-test, Fisherův test).

Parametry pro popis celkové a lokální zánětové reakce jsou zvoleny správně. Použitá metodika srovnání dvou skupin pacientů je standardní. Skupina 7 pacientů s nutností další intervence je pro porovnávání relativně malá. Je však třeba vzít v úvahu omezenou populaci onkologických pacientů, kteří jsou indikováni k chemické pleurodézě.

## **Výsledky**

Pacienti bez recidivy výpotku měli oproti pacientům s recidivou významně větší celkovou reakci na aplikaci talku (bolest, tělesná teplota, leukocytóza, CRP v séru). Lokální reakce na chemickou pleurodézou se projevila změnami buněčných populací leukocytů ve výpotku – pokles zastoupení lymfocytů a nárůst granulocytů. Dynamika exprese membránových receptorů TLR-2 ukázala pokles na granulocytech a vzestup na monocytech. Koncentrace solubilních receptorů v pleurální tekutině vykazovala pokles sCD-163 a sFAS a vzestup sTREM-1 a sTLR-2.

Analýza dynamiky změn buněčných subpopulací a vybraných membránových a solubilních receptorů ve výpotku – před i po aplikaci talku – přinesla nové vědecké poznatky. Pacienti s recidivou výpotku mají vyšší koncentraci protizáněťového receptoru sCD-163 před talkáží a nižší koncentraci prozáněťového receptoru sTLR-2 bezprostředně po talkáží. Stanovení sCD-163 před léčbou může v klinické praxi predikovat efekt pleurodézou a upřesnit algoritmus léčby maligního výpotku.

Disertační práce splnila sledovaný cíl a prokázala předpoklady autora k samostatné vědecké práci.

## **Dotazy oponenta k obhajobě disertační práce**

Mohou účinnost chemické pleurodézou předpovědět také klinické parametry (počet punkcí před pleurodézou, interval mezi punkcemi, množství výpotku před pleurodézou, torakoskopie)?

Jaký je efekt talkáže u mesoteliomu pleury?

## **Závěr**

Disertační práci doporučuji k obhajobě.

V Pardubicích dne 12. listopadu 2012

prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.