

**Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Jany Ježkové na téma
„Nové postupy v diagnostice a léčbě vybraných endokrinopatií“.**

Dizertační práce paní Dr. Jany Ježkové „O nových postupech v diagnostice a léčbě vybraných endokrinopatií“ má dvě části. Prvá část se věnuje vzniku cévních změn u hyperkortizolismu, což je téma, v němž se neurochirurgie necítí kompetentní, a bude jistě vhodnější, aby se k němu vyjádřili oponenti z oboru interny a endokrinologie.

Druhá část dizertační práce „O uplatnění Leksellova gama nože při léčení hypofyzárních adenomů“ je společným tématem endokrinologickým a radiochirurgickým. Proto mně dovolu,te, abych se na ně soustředil.

Význam tohoto tématu je dlouhodobě aktuální. Adenomy hypofýzy jsou poměrně častým a složitě léčitelným onemocněním. Léčení musí být komplexní a podle druhu adenomu kombinuje různé formy farmakoterapie, chirurgických a radiačních postupů v různém sledu. Žádné z těchto léčení nemá ideální, definitivně vypracovanou podobu. Je proto třeba je průběžně propracovávat a hledat jejich vhodnou formu i taktiku. Situace je náročnější o to, že jde o multidisciplinární postupy a jen při intenzivní a soustavné spolupráci endokrinologů, neurochirurgů, neuroradiologů a radioterapeutů lze dosáhnout postupně se zlepšujících výsledků.

Bylo šťastnou okolností, že od počátku instalace Leksellova gama nože (LGN) v našem státě, jsme mohli spolupracovat s endokrinologickým týmem pana prof. Marka z III. Interní kliniky 1. LF, jehož je paní doktorka Ježková členem. V té době jsme již mohli využívat ke stereotaktickému zobrazování MR. Tím jsme přeskočili několik desítek let vývoje radiochirurgie a mohli se zařadit do aktuální úrovně stereotaktické, zobrazovací a radiační techniky. To má veliký význam, protože jsme mohli až dosud shromáždit zkušenosti z metodicky poměrně velmi homogenně zpracovávané sestavy přesahující 700 radiochirurgicky léčených adenomů hypofýzy. Je to jedna z největších takových sestav na světě. Již tato okolnost zavazuje k tomu, aby byly propracovávány co nejefektivnější postupy, které by mohly přispět k obecně doporučitelným radiochirurgickým aplikacím.

Spolupráce se skupinou pana prof. Marka zajistila, že velká část adenomů hypofýzy léčených u nás LGN byla jednotně endokrinologicky zpracována podle dosud nejnáročnějších kritérií. Paní Dr. Ježková se soustřeďuje v dizertační práci na 3 hlavní kategorie hormonálně aktivních adenomů hypofýzy: akromegalii, Cushingovu chorobu a prolaktinomy. Po charakteristice a přehledu počáteční léčby těchto nemocí uvádí, s jakým léčebným potenciálem je možno u nich počítat a kdy je nejvhodnější využít léčení LGN. Hlavním cílem její práce je:

- posouzení úspěšnosti hormonální normalizace po léčbě LGN
- zhodnocení nežádoucích léčebných účinků
- posouzení vlivu LGN na velikost adenomu.

Hodnocení léčebných výsledků a jejich srovnávání s publikovanými zkušenostmi je velmi obtížné, protože se užívají různě náročná endokrinologická kritéria, počty pacientů léčených v různých centrech jsou většinou malé, doba poradiačního sledování je krátká a někdy jsou i

pozoruhodné technické rozdíly radiochirurgického procesu. Radiochirurgie má poměrně dlouhou historii, ale její výsledky se dají srovnávat až od počátku 90. let. Tehdy se začala užívat k zobrazování MR, která podstatně zlepšila vymezení radiochirurgického cíle i podmínky pro vypracování konformního ozařovacího plánu. Základním požadavkem se stalo nejen co nejselektivnější ozáření adenomu, ale i uchránění okolních kritických struktur, zejména zrakové dráhy a normální funkční hypofyzární tkáně. Bylo třeba zdokonalit počítačové plánovací systémy, které mnohonásobně zvýšily svou kapacitu, a přizpůsobit i technické možnosti gama nože. Potřebné inovace proběhly v 90. letech a umožnily zmíněnou technologickou homogenitu sestavy nemocných, která je studována paní Dr. Ježkovou v dizertační práci.

Zdokonalování probíhalo i v ostatních oblastech, které se podílely na léčbě adenomů hypofýzy. V dizertační práci je to přehledně uvedeno u farmakoterapie a okrajově i u mikrochirurgie a konvenční radioterapie. To umožňuje, byť omezeně, srovnávání s výsledky radiochirurgie. Srovnávány však jsou především kritéria endokrinologická a aby to bylo umožněno i při různorodosti publikovaných zkušeností, bylo pro jednotlivé druhy hyperaktivních adenomů zvoleno víceúrovňové endokrinologické hodnocení léčebného efektu.

Vedle úspěšnosti hormonální normalizace je prověřováno, za jak dlouhou dobu jí bylo dosaženo, jaká byla závislost na stupni hormonální hyperaktivity, na velikosti nádoru, na aplikované dávce záření, na stupni hormonální hyperaktivity, na předcházející operační léčbě, na předcházející i následné farmakoterapii a u akromegalií a prolaktinomů je brána v úvahu i možnost kolize účinku záření a farmakoterapie.

Studie byla provedena u 154 nemocných s hormonálně aktivními adenomy hypofýzy léčenými gama nožem během jednoho desetiletí 1993-2003: 96 pacientů mělo akromegalii, 23 Cushingovu chorobu a 35 prolaktinom. Tito pacienti byli všichni indikováni, sledováni a zhodnoceni na III. Interní klinice 1. LF, což zaručovalo jednotný přístup.

Paní Dr. Ježková shromáždila ve své studii obrovské množství faktů, které přehledně a srozumitelně zpracovává, demonstruje ve formě tabulek a grafů a ke statistické analýze užívá osvědčeného softwaru. Opírá se o rozsáhlou znalost literatury, její přehled uvádí 118 prací uveřejněných v renomovaných světových časopisech.

O obsáhlosti a preciznosti její studie svědčí závěrečné shrnutí. Léčebné výsledky ukazují, že ozáření LGN se vhodně uplatňuje u všech hormonálně aktivních adenomů hypofýzy, ale jsou zřetelné rozdíly v taktice jeho užití podle druhu adenomu. Poměrně nejúčinnější je radiochirurgie GN u Cushingovy choroby, proto jsou zde primární indikace LGN častější než u akromegalií a prolaktinomů. Hormonální normalizace se u uvedených druhů adenomů dosáhne při střednědobém sledování – u radiochirurgie je to kolem 5 roků – v různé proporcii. Vedle druhu adenomu zde hrají významnou roli užitá kritéria hormonální normalizace. Velkou předností práce je, že jsou použita kritéria víceúrovňová. To nejenom lépe vystihuje léčebnou potenci radiochirurgie, ale též umožňuje snadnější srovnávání s výsledky jiných radiochirurgických center, která užívají různě náročného hodnocení.

S užitím víceúrovňových kritérií ukazuje dizertace, že normalizace bylo u akromegalie dosaženo v 57,1 – 85,7 % léčených, u Cushingovy choroby v 73,3 % a u prolaktinomů, kde je hodnocení nejspolehlivější vzhledem k uplatnění mnoha hledisek, v 14,3 – 45,7 % ozářených.

Podobně byla odstupňovaná latence normalizace. U akromegalie byly mediány 42 – 66 měsíců. U Cushingovy choroby 24 měsíců a u prolaktinomů 78 – 108 měsíců. Jen ve srovnání s latencí účinků konvenční radioterapie a s využitím možnosti překlenovací farmakoterapie jsou takové latence přijatelné.

Ve studii byla sledovaná závislost léčebného efektu na různých okolnostech. U akromegalie byla prokázána na stupni hormonální aktivity, ne na velikosti adenomu, u Cushingovy choroby nebyla závislost na obou těchto hodnotách ani na dávce záření, u prolaktinomů se lišily efekty u mikro a makroprolaktinomů a byla závislost na poradiační léčbě dopaminovými agonisty a na požadavku cílové hladiny prolaktinu.

Významným zjištěním je, že u žádného ozářeného nemocného nedošlo k relapsu onemocnění, k němuž někdy dochází u jiných léčebných postupů.

Spolehlivý je protirůstový efekt radiochirurgického ozáření, kterého bylo docíleno u všech ozářených nemocných s výjimkou jednoho makroprolaktinomu, kdy byla pozorována po ozáření recidiva růstu.

Jestliže nedošlo po obvyklém mediánu latence k dostatečnému léčebnému efektu, fokální ozáření mohlo být opakováno s neklesající šancí na konečný efekt.

Poradiační hypopituitarismus byl při střednědobém sledování natolik častý, že podnítil zvláštní studii radiační tolerance normálně fungující hypofyzární tkáně. I tato studie byla provedena ve spolupráci pracoviště GN s endokrinologickou skupinou pana prof. Marka a paní Dr. Ježková se na ní podílela. Kritickou se ukázala být střední dávka na hypofýzu nepřesahující 15 Gy. Toto doporučení převzala v r. 2004 International Radiosurgery Association do svých Practice Guidelines. V budoucnu bude třeba prověřit doporučovanou kritickou dávku prospektivní studií. Snížení frekvence poradiačního hypopituitarismu podpoří význam léčby LGN u adenomů hypofýzy.

Srovnávání léčebných výsledků studovaných v dizertační práci paní Dr. Ježkovou s publikovanými výsledky jiných center ve světě potvrzuje, že sestava zpracovávaná na III. Interní klinice je jedna z největších a co do kritérií nejnáročnější. Výsledky se zásadním způsobem neliší a nesporně přispívají ke zdokonalování radiochirurgických postupů. Prověřují zejména význam užitých vyšších dávek záření při současném zabezpečení funkčně významných okolních struktur.

K dizertační práci nemám žádných věcných připomínek. Dovoluji si jen položit paní Dr. Ježkové dotaz, zda se domnívá, že v budoucnu budou ještě pokračovat zvyšující se nároky na kritéria endokrinologické normalizace při léčení aktivních adenomů hypofýzy.

Závěrem konstatuji, že paní doktorka Ježková prokazuje v dizertační práci svou vědeckou kvalifikaci bezchybným zpracováním zjištěných faktů obohacujících poznání o léčebném významu LGN u adenomů hypofýzy. Podle mého názoru si plně zasluhuje udělení vědecké hodnosti PhD.