

Lékařská fakulta UK v Plzni
Oddělení vědy a výzkumu
Husova 3
30605
Plzeň

V Olomouci 5. 9. 2018
Č.j.: UKLFP/101302/2018-2

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Ing. Radka Tupého nazvané
„Komplexní předoperační zobrazování nádorů mozku“

Autor disertace zvolil téma, které je aktuální a cílí na významný klinický problém. Disertační práce je rozdělena na teoretickou část (30 stran) a vlastní experimentální část (16 stran); seznam literatury, další formální obsah a dokumenty dokládající studijní a vědecké aktivity autora tvoří zbylých 27 stran.

Teoretická část obsahuje prakticky kompletní výčet moderních radiologických metod používaných k diagnostice a předoperačnímu plánování mozkových nádorů. Text je doplněn řadou kvalitních, ilustrativních a pečlivě vybraných obrázků. Teoretické části lze vyčíst určitou nevyváženost – cca 10 stran, tj. téměř třetinu, tvoří velmi podrobný popis techniky difuzně vážených obrazů (DWI) včetně opravdu velmi detailních technických popisů a schémat sekvencí, ačkoliv v experimentální části tato technika prakticky nehraje žádnou roli. Naopak v experimentální části zcela klíčová technika dynamického kontrastního zobrazení (DCE) je shrnuta velmi stručně na třech stranách. Lze se dovtípit, že autor chtěl plně zúročit svůj přehledový článek o difuzním vážení, přesto mám pocit, že pro logiku a kompaktnost disertační práce by bylo lépe upozadit DWI a více rozpracovat DCE.

V kapitole o funkční magnetické rezonanci mohly být uvedeny elokventní oblasti, které se předoperačně mapují, a příklady nejčastěji používaných stimulačních paradigmat.

Kromě výčtu zobrazovacích technik obsahuje teoretická část i shrnutí maligních nádorů mozku. Chápu záměr autora zúžit tematiku pouze na maligní nádory, avšak v klinické praxi patří do diferenciální diagnózy také abscesy, alespoň stručná zmínka o nich by určitě stála za úvahu.

Dále jsem v teoretické části postrádal osvětlení a priori hypotézy prvního experimentu, tedy zdůvodnění, proč by se teoreticky měla lišit permeabilita cév a prokrvení v peritumorální tkáni u glioblastomů a metastáz. Toto teoretické zdůvodnění se čtenář dozví až v několika větách Diskuze, což mi připadá vůči čtenáři pozdně. Když už autor zařadil do teoretické části

klasifikaci glioblastomu dle WHO, která nemá žádný přesah do vlastního experimentu, mohl zde podrobněji popsat i molekulárně-biologický podklad změn vaskularizace v okolí glioblastomů, vypíchnout rozdíl mezi glioblastomy a metastázami a připravit si tak východiska pro pojednání o klíčovém experimentu.

I přes výše uvedené kritické komentáře je třeba zdůraznit, že jinak považuji teoretickou část za zdařilou, vyčerpávající a plně vyhovující formátu a požadavkům disertační práce.

Experiment nazvaný „**Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty – možnosti rozlišení glioblastomu amozkových metastáz**“ je bez pochyby vlajkovou lodí disertace. Soubor glioblastomů a metastáz je určitě pozoruhodný, výzkumná hypotéza je postavena na nových molekulárně-biologických poznatcích, zvolená MR technika je moderní a aktuální. Výsledek studie potvrzuje hypotetické předpoklady a má přesah do klinické praxe.

U prvního experimentu bych si dovolil podnítit diskuzi následujícími doplňujícími dotazy:

- Autor uvádí, že se jedná o „prospektivní sledování“. Jako takové by mělo být zašticeno souhlasem etické komise a informovaným souhlasem pacienta. Proč tato informace není uvedena?
- Z hodnocení byly vyřazeny léze s akutním zakrvácením. Z jakého důvodu?
- Sám autor uvádí, že výběr oblasti zájmu (ROI) byl mnohdy složitý a že růst nádorů byl heterogenní s variabilním výskytem infiltrativní složky. Výběr ROI tedy mohl být ovlivněn subjektivním rozhodnutím hodnotitele. Z metodologického hlediska by tedy bylo správné, aby hodnotící radiolog byl zaslepen nebo hodnocení provedl ještě před stanovením histologické diagnózy. Bylo tomu tak?
- hodnoty $iAUC$ a K^{trans} byly normalizovány vůči ROI umístěné zrcadlově v kontralaterální hemisféře. U pacientů s mediánem věku 65 let je možné očekávat, že někteří mohou teoreticky mít hemodynamicky významnou stenózu karotického řečiště. Přemýšlel autor, zda a jakým způsobem by takováto stenóza mohla ovlivnit výsledek normalizovaného měření?
- Statistické srovnání bylo provedeno nepárovým t-testem. Použití tohoto parametrického testu předpokládá, že data mají normální rozložení, a také je potřeba vědět, zda mají srovnávané skupiny shodné či rozdílné rozptyly. Provedl autor analýzu normality dat a rozptylů před použitím parametrického testu?

Druhý výzkumný soubor s názvem „**Zobrazovací charakteristiky pacientů s lymfomem mozku se zaměřením na korelaci CT a MR nálezů**“ upřímně řečeno pokulhává. Retrospektivně hodnocený soubor 36 lymfomů mozku určitě není malý, ale autoři se omezují pouze na deskriptivní statistiku. V Tabulce 3.2 je nepochybně pracně a pečlivě zaznamenána přítomnost vybraných morfologických znaků, dále znázorněných na Obr. 20, nicméně autoři se nepokusili tyto výsledky hlouběji interpretovat a vyvodit z nich nějaký teoretický nebo praktický závěr. V diskuzi postrádám např. srovnání vlastních výsledků s výsledky jiných studií. Také se domnívám, že nebyl vhodně zvolen název této části disertace, neboť inseruje „korelaci CT a MR nálezů“, avšak autor nevyužil statistickou metodu korelace, ba dokonce se ani nevyjadřuje ke snaze přímo porovnat nález na CT a MR u těch 25 pacientů, u kterých to bylo možné. Z toho pohledu mi název původního tematického článku v České radiologii přijde sice méně honosný, zato však adekvátnější. V diskuzi autor uvádí, že „CT vyšetření je však nutno považovat za velmi nespecifické vyšetření sloužící pouze k primární detekci ložiskového postižení“ - proč toto pro praxi důležité tvrzení není podchyceno metodologicky a kvantitativně? Určitě by to bylo možné a odpovídalo by to tématu studie. U hodnocení MR se čtenář nedozví, které ze sledovaných znaků jsou ty klíčové a pro lymfom typické a které pouze pomocné, případně na základě kterých znaků bylo při zpětném hodnocení možné zpřesnit diferenciální diagnostiku lymfomu. Toto mohlo např. vyplynout z jinak zajímavých obrázků v závěru. U této části disertace se nemohu zbavit pocitu, že autor úplně nevytěžil potenciál, který ze zcela malý soubor 36 lymfomů nabízel.

U druhého souboru bych omezil na tyto dotazy:

- mělo podání kontrastní látky na CT význam?
- které z příznaků na MR byly klíčové a které podpůrné pro dif. dg. lymfomu?

Závěrem mohu konstatovat, že teoretická část je i přes dílčí výhrady zdařile vypracovaná a zejména první experiment má vysokou vědeckou úroveň a dokládá autorovu schopnost systematické výzkumné činnosti. Disertační práci MUDr. Ing. Radka Tupého doporučuji k obhajobě.

MUDr. Zbyněk Tüdös, Ph.D.

Radiologická klinika FN a LF UP v Olomouci