



Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Cyrila Šálka PhD. na téma:

„Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií s prospektivním sledováním minimální reziduální nemoci v České republice v letech 2007-2020“

Předložená práce je shrnutím dlouhodobé systematické vědecké a klinické práce autora na poli akutní lymfoblastové leukémie u dospělých pacientů.

Habilitační práce se skládá:

1) z teoretického úvodu, který shrnuje současné poznatky o biologii akutní lymfoblastové leukémie dospělých se zaměřením na molekulárně genetické charakteristiky a minimální reziduální nemoc

2) z retrospektivní analýzy výsledků léčby akutní lymfoblastové leukémie u dospělých pacientů v České republice v období 2007-2020

3) ze souboru 6 příloh – odborných prací autora s impact faktorem od 2,3 do 11,5 publikovaných v období od roku 2016 do roku 2021

Teoretický úvod a retrospektivní analýza jsou napsané na 56 stranách, práci doplňuje 25 obrázků a přehled použité literatury (citováno je 130 prací). **Teoretický úvod** je rozdělen do 3 kapitol, které podrobně shrnují současné poznatky o genetických změnách u B-prekurzorové a T-akutní lymfoblastové leukémie včetně nově definovaných podskupin, z nichž některé mají i přímý klinický dopad na léčbu pacientů (Ph-like ALL). Významná část teoretického úvodu je věnovaná problematice detekce minimální reziduální nemoci, autor přehledně srovnává jednotlivé možnosti detekce (průtoková cytometrie, molekulárně genetické metody) s jejich výhodami a nevýhodami a z toho vyplývajícího klinického využití.

Retrospektivní analýza vychází z dat databáze DATOOL České leukemické skupiny, která shrnuje údaje o intenzivně léčených pacientech s akutní lymfoblastovou leukémií v pěti hematologických centrech: Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze a fakultních nemocnicích v Brně, Hradci Králové, Olomouci a Ostravě. Zahrnuje tak údaje o většině dospělých pacientů v ČR. V práci je analyzováno období 2007-2020, kdy bylo léčeno celkem 297 pacientů, analýza Ph-negativních a Ph-positivních pacientů je provedena odděleně. Autor prezentuje i multivariantní analýzu faktorů ovlivňujících přežití, kdy jako jediný faktor, který samostatně ovlivňoval celkové přežití, byla identifikována MRN v týdnu 11.

V 6 přílohách představuje autor vlastní publikace, z nich u 2 je první autor, u 6 je členem českého nebo mezinárodního autorského kolektivu. Všechny práce jsou publikované v prestižních mezinárodních časopisech s IF.

Habilitační práce autora je věnovaná onemocnění, které bylo u dospělých vzhledem k jeho vzácnosti dlouho na okraji zájmu. Sjednocení léčebných postupů, aplikace pediatrických přístupů v léčbě a zavedení sledování minimální reziduální nemoci zásadně zlepšilo výsledky léčby dospělých pacientů s ALL. Autor se této problematice dlouhodobě systematicky věnuje nejen v ČR, ale i na mezinárodním poli a významně přispěl nejen k hlubšímu poznání této problematiky, ale i k organizaci péče o tyto pacienty.

K práci mám následující otázky:

Otázky:

1. V analýze přežití byla významná pouze hladina MRN v týdnu 11. Čím si vysvětlujete, že časné časové body (den 26, den 46) tuto signifikanci nemají? U pediatrických pacientů s ALL víme, že časná léčebná odpověď, je významným prognostickým faktorem.
2. Je možné z databáze DATOOL analyzovat příčiny úmrtí v indukci event. v remisi na komplikace léčby? Zmiňujete antimykotickou profylaxi posakonazolem, nesetkáváte se s jeho toxicitou při současné léčbě vincristinem?
3. Sledujete dlouhodobě kvalitu života vyléčených pacientů? Pokud ano, máte nějaká data např. o incidenci osteonekróz?

Závěr: Předložená habilitační práce MUDr. Cyrila Šálka PhD. splňuje všechny požadavky kladené na habilitační práci. Práce přináší nové vědecké poznatky a rozšiřuje dřívější pozorování jiných autorů, práce je originální, je adekvátně statisticky zpracována. Dr. Šálek prokázal hluboké teoretické znalosti o ALL dospělých, tyto znalosti dokázal aplikovat v praktických léčebných postupech, které se opírají o pochopení biologických charakteristik a využití minimální reziduální nemoci. Jeho práce významným způsobem přispívá ke zlepšování prognózy dospělých pacientů s ALL. Nezanedbatelnou částí jeho práce je spolupráce na mezinárodním poli v dalším zlepšování léčebných možností, včetně organizování vlastních klinických studií.

Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V Praze 22.4.2022

Doc. MUDr. Lucie Šrámková PhD.

Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol

V úvalu 84, Praha 5-Motol, 15006