

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

Fakulta: 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Obor: Vnitřní nemoci

Habilitační práce: Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií s prospektivním sledováním minimální reziduální nemoci v České republice v letech 2007-2020

Uchazeč: MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Pracoviště: Ústav klinické a experimentální hematologie

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Ústav hematologie a krevní transfuze

Oponent: doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.

Pracoviště: Hemato-onkologická klinika

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Fakultní nemocnice Olomouc

Text posudku:

Předložená práce se zabývá problematikou akutních lymfoblastických leukémií (ALL) u dospělých pacientů. Přináší původní, dosud nepublikovanou analýzu výsledků léčby 297 pacientů s ALL léčených v letech 2007-2020 v pěti hematologických centrech v České republice podle společného protokolu.

Zaměřuje se mj. na sledování minimální reziduální nemoci a zhodnocení jejího významu. Součástí práce je soubor šesti původních vědeckých prací, publikovaných ve velmi kvalitních časopisech, *in extenso* zařazených jako přílohy.

Téma práce je velmi aktuální, protože v posledních letech dochází k významnému rozšíření jak diagnostických, tak i terapeutických možností a je důležité optimálním způsobem začlenit tyto změny do rutinní klinické praxe. Současně je nutné konstatovat, že přes dokumentované zlepšování léčebných výsledků jsou tyto stále poměrně neuspokojivé, zejména při srovnání s výsledky dosahovanými u pacientů v dětském věku.

Práce obsahuje celkem 126 stran včetně příloh. Je členěna na teoretický úvod, následovaný analýzou souboru nemocných. Součástí dokumentace je 9 tabulek a 25 obrázků. Práce obsahuje také 131 citačních odkazů, včetně zcela recentních.

Autor si stanovil 5 cílů své habilitační práce:

- 1) Zhodnotit výsledky léčby dospělých pacientů s *BCR-ABL1*-negativní ALL léčených podle protokolu GMALL 07/2003 (CELL Junior 2012).
- 2) Zhodnotit výsledky léčby dospělých pacientů s *BCR-ABL1*-pozitivní ALL.
- 3) Analyzovat význam nízkých pozitivit MRN v průběhu indukční a časné fázi konsolidační léčby dospělých pacientů s *BCR-ABL1*-negativní ALL.
- 4) Porovnat prognostický význam MRN hodnocený metodou průtokové cytometrie a qPCR.
- 5) Validovat model pro rychlou identifikaci pacientů s Ph-like fenotypem.

Teoretický úvod habilitační práce obsahuje přehledným způsobem zpracované základní informace, týkající se diagnostiky a také prognostických faktorů.

První část analýzy mimo jiné ukázala, že dlouhodobě (5 let od diagnózy) žije 56 % nemocných s *BCR-ABL1*-negativní ALL. Významný prognostický vliv na celkové přežití mají kromě věku a karyotypu také rok diagnózy - nemocní léčení v pozdějších letech zmiňovaného časového období mají lepší výsledky, dále infiltrace CNS (negativní), provedení transplantace krevetvorných buněk (pozitivní) a zejména přítomnost reziduální nemoci v 11. týdnu léčby. Poslední zmiňovaný parametr byl také jako jediný významný identifikován v multivariátní analýze faktorů ovlivňujících přežití.

Druhá část analýzy vedla mj. k těmto zjištěním: 5 let od diagnózy žije 52,4 % nemocných s *BCR-ABL1*-pozitivní ALL, nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím přežití je provedení transplantace krevetvorných

buněk, naopak hladina reziduální nemoci v 11. týdnu léčby zde nebyla shledána významným prognostickým faktorem. Řada subanalýz prognostických faktorů v této skupině nemocných však byla ovlivněna či znemožněna nízkým počtem nemocných.

Třetí část analýzy byla recentně publikována formou původní práce v British Journal of Haematology, tato práce je součástí příloh habilitační práce. Tato analýza prokázala, že jakákoliv, i nekvantifikovatelná pozitivita vyšetření na přítomnost MRN, má významně negativní vliv na přežití nemocných.

Součástí habilitační práce jsou další původní práce autora úzce související s tématem habilitace – hodnocení časně MRN odpovědi jako prognostického faktoru ALL, porovnání RT-PCR s mnohobarevnou flowcytometrií jako dvou metod vyšetření MRN, problematika *BCR-ABL1-like* ALL.

Významným příslibem zlepšení celkových výsledků léčby jsou (zatím) limitované výstupy akademického protokolu Blina-CELL: 97 % kompletních remisí a 89 % přežití v prvním roce léčby bez transplantace. Začlenění cílené terapie (bispecifické monoklonální protilátky) do časných fází léčby ALL je zřejmě správnou cestou další modifikace současné prvoliniové léčby.

K práci nemám žádné výhrady či připomínky. Je napsána velmi čtivě a přehledně.

Vyjádření k výsledku kontroly originality habilitační práce:

Kontrola původnosti a podobnosti habilitační práce systémem Turnitin prokázala, že práce je originální.

Stručný souhrn posudku:

MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D. je předním českým hematologem, který se problematikou akutních lymfoblastických leukemií zabývá již řadu let. Je respektovanou autoritou na poli ALL u dospělých nemocných. Je mimo jiné autorem a hlavním koordinátorem dvou akademických studií začleňujících moderní cílené léky do prvoliniové terapie. Jeho habilitační práce prokazuje jeho hluboké znalosti a velké zkušenosti, přináší nové významné vědecké poznatky.

K obhajobě práce mám tyto dotazy:

- 1) Co je z Vašeho pohledu aktuálně největším problémem či nedostatkem standardních diagnostických a terapeutických postupů u ALL v dospělém věku?
- 2) Ve vaší práci pokládáte řečnickou otázku, do jaké míry je negativita MRN silnějším prognostickým faktorem než některé z klasických rizikových faktorů určujících skupinu vysokého rizika. Vzhledem k tomu, že zůstala bez odpovědi, můžete odpověď uvést zde?
- 3) Před 10 lety jste v práci věnované léčbě akutních leukemií napsal, že „Stále reálnější se stává možnost imunoterapie leukemií s využitím *ex vivo* genových manipulací“. V mezidobí se terapie CAR-T lymfocyty skutečně stala součástí standardní klinické praxe u ALL, byť zatím jen pro poměrně limitovanou část nemocných. Jaká je z Vašeho pohledu perspektiva léčebného přístupu k ALL za 10 let?

Závěr:

Habilitační práce MUDr. Mgr. Cyrila Šálka, Ph.D. *Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií s prospektivním sledováním minimální reziduální nemoci v České republice v letech 2007-2020* odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladeným na habilitační práci dle § 72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb .

Jednoznačně doporučuji vědecké radě 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, aby přijala tuto habilitační práci v předložené podobě k obhajobě a na jejím základě doporučuji MUDr. Mgr. Cyrilu Šálkovi, Ph.D. udělit titul docent pro obor Vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 20.3.2022

doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.

