

Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Karlova

Fakulta

1. lékařská fakulta

Habilitační obor

Vnitřní nemoci

Uchazeč

MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Pracoviště

Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK a VFN v Praze a ÚHKT

Habilitační práce

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

Oponent

prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Pracoviště

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Text posudku

Habilitační práce MUDr. Mgr. Cyrila Šálka, Ph.D. přináší původní analýzu výsledků intenzivní léčby 297 dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií (ALL) v pěti hematologických centrech v ČR s prospektivním sledováním minimální reziduální nemoci (MRN), pacienti byli léčeni dle protokolu GMALL07/2003 či CELL Junior 2012.

Téma habilitační práce je vysoce aktuální, ALL patří mezi závažné hematologické malignity, tvoří heterogenní skupinu různých variant nemoci s možnou přítomností řady genetických změn. I přes veškeré léčebné pokroky dochází u části nemocných k hematologickému relapsu a úmrtí. Sledování MRN je velmi důležité, může být důvodem k včasné léčebné intervenci, intenzifikaci či změně terapie. Habilitační práce má celkem 126 stran, má standardní členění. Součástí práce je také 6 nejvýznamnějších publikací autora v zahraničních časopisech s IF (2x jako první autor, 4x jako spoluautor).

V úvodu práce se autor věnuje definici ALL, dále přehledu genetických změn u B-prekurzorové ALL a u T-ALL, dále definici MRN, možnostem její detekce a optimální interpretace. Tato část je zpracována přehledně a po odborné stránce velmi kvalitně. Do úvodu by bylo vhodné ještě doplnit stručný přehled terapeutických možností u ALL včetně nových cílených léků a CAR-T terapie. Cíle práce byly následující: zhodnocení výsledků intenzivní léčby u pacientů s *BCR-ABL1* negativní a pozitivní ALL, analyzovat klinický význam pozitivit MRN v průběhu terapie u pacientů s *BCR/ABL1* negativní ALL, porovnat prognostický význam MRN hodnocený metodou průtokové cytometrie a kvantitativní PCR, validovat model pro rychlou identifikaci pacientů s Ph-like fenotypem. V dalších částech práce jsou detailně a precizně zpracovány výsledky léčby *BCR/ABL1* negativní i pozitivní ALL a prognostický význam nízkých pozitivit MRN, dále byla hodnocena celá řada možných prognostických faktorů pro přežití bez nemoci (DFS) a celkové přežití (OS). Diskuse je věnována léčbě ALL dle MRN, dále prognostickému významu nízkých pozitivit MRN, porovnání metod pro hodnocení MRN, akademickým protokolům pro léčbu ALL v ČR a detekci a prognostickému významu Ph-like fenotypu.

Habilitační práce přinesla následující, v některých směrech neobyčejně zajímavé, a to i původní a nové poznatky, z kterých vyjímám:

- V kohortě *BCR/ABL1* negativní ALL dosáhlo 93% kompletní remise, relaps byl zaznamenán u 34% pacientů, celkové přežití (OS) v 5 letech bylo 56%. Statisticky významně lepší OS měli nemocní do 35 let věku, pacienti bez vstupní infiltrace CNS, pacienti s negativitou MRN před zahájením konsolidační terapie, pacienti léčení po roce 2012 a transplantovaní v první CR. V multivariátní analýze byla jediným nezávislým faktorem ovlivňujícím OS MRN v 11. týdnu léčby. Pro DFS byla významná vstupní infiltrace CNS a MRN v 11. týdnu.
- Ve skupině *BCR/ABL1* pozitivní ALL dosáhlo CR 89% pacientů, k relapsu došlo u 28% pacientů, OS v 5 letech bylo 52%. Lepší OS měli transplantovaní pacienti a nemocní diagnostikovaní po roce 2012.
- Analýza MRN pomocí přestaveb IG/TR v průběhu léčby prokázala, že nízké nekvantifikovatelné positivity (MRN_{nq}) jsou klinicky relevantní s negativním prognostickým dopadem srovnatelným s kvantifikovatelnými hodnotami MRN (MRN_q).

- Nízké pozitivita MRN detekované v časných fázích léčby by měly být k důvodem k léčebné intervenci a intenzifikaci léčby.
- Dosažení časně negativita MRN je klíčový prognostický faktor pro přežití.
- Paralelní měření MRN metodou FCM a qPCR ukazuje vyšší senzitivitu molekulárně genetických metod pro predikci relapsu.
- Model časně identifikace rizikového Ph-like fenotypu má 88% senzitivitu a 100% specificitu.

Zhodnocení práce

Předloženou habilitační práci hodnotím jednoznačně kladně, jedná se originální práci na základě podkladů dle systému TURNITIN. Byla sestavena velmi pečlivě, s přesnými formulacemi dílčích výstupů. V textu se prakticky nevyskytly prohřešky formálního charakteru. Rozsah práce a komplexní zpracování odborného tématu s ohledem na dosavadní stav dané odborné problematiky je naprosto adekvátní. Problémem zůstává relaps ALL, ke kterému dochází i přes intenzivní léčbu u 30% pacientů, bylo by tedy vhodné více rozšířit úvoda diskusi o současné terapeutické možnosti u ALL včetně nových cílených léků a CAR-T terapii, nicméně toto nijak výrazně nesnižuje klinický a vědecký význam této práce.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

K samotné práci mám následující otázky:

1. Z práce vyplývá zásadní prognostický význam sledování MRN v průběhu terapie ALL, v jakých časových intervalech a jakými metodami by měla být MRN sledována v podmínkách reálné klinické praxe?
2. Jaké máme terapeutické možnosti v případě MRN pozitivita detekované v časných fázích léčby?
3. Jaké jsou aktuální terapeutické možnosti v případě hematologického relapsu ALL?
4. U kterých pacientů s ALL je vhodné vyšetřit rizikový Ph-like fenotyp?

Závěr

Předložená habilitační práce je vysoce kvalitním dílem, zvolené odborné téma je aktuální a originální. Práce splnila sledované cíle, rozšířila vědecké poznání v oblasti terapie dospělých pacientů s ALL a prokázala zásadní význam prospektivního sledování minimální zbytkové nemoci u těchto pacientů. Výsledky habilitační práce jsou po odborné stránce hodnotné a přínosné, práce přináší řadu nových poznatků, které lze využít v klinické praxi. Autor prokázal hlubokou znalost řešené problematiky, schopnost logického uspořádání a analýzy klinických dat a dispozici pro systematickou koncepční práci. Práci lze hodnotit jako významnou pro další rozvoj vědy v oblasti hematonekologie.

Habilitační práce MUDr. Mgr. Cyrila Šálka, Ph.D. „*Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií s prospektivním sledováním minimální reziduální nemoci v ČR v letech 2007-2020*“ **splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Vnitřní nemoci, doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor Vnitřní nemoci.**

V Brně dne 9.3.2022



prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.
 Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 Email: krejci.marta@fnbrno.cz

Fakultní nemocnice Brno
 Interní hematologická a onkologická klinika
 FN Brno a LF MU
 Jihlavská 20, 625 00 Brno

