

OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce MUDr. Michala Karase „Prognostický význam molekulárních markerů akutní myeloidní leukémie na výsledek alogenní transplantace krvevorných buněk“.

Popis práce

Dizertační práce MUDr. Michala Karase byla vypracována v oboru Vnitřní nemoci pod vedením doc. MUDr. Luboše Holubce, Ph.D. Rozsah práce (po odečtení úvodních stránek, obsahu, seznamu prací autora a seznamu zkratk) činí 114 stran. Teoretický úvod zaměřený na přehled patogenezi, klasifikaci, diagnostiku a léčbu akutní myeloidní leukémie (AML) tvoří z toho 60 stránek. Na tomto místě je nezbytné zdůraznit, že autor použil při psaní jednoduché řádkování, při zvyklé úpravě by práce zabírala přibližně o polovinu stránek více. Práce obsahuje 11 obrázků a 70 tabulek. Literární odkazy představují 341 citací, z toho pouze 2 z domácích časopisů (nicméně autor cituje vícero prací domácích autorů, které byly publikovány v zahraničních časopisech).

Cílem práce bylo ověřit prognostický význam molekulárně-genetického stanovení minimální reziduální nemoci (MRN) u alogenně transplantovaných pacientů s AML a mutací NPM1. MRN byla vyšetřována pomocí kvantitativní reakce řetězcovou polymerázou (PCR) před transplantací, výstupními parametry k ověření významu vyšetření bylo celkové přežití a přežití bez události pacientů.

Vyjádření k metodám a formálním aspektům práce

Autor zvolil k provedení molekulárně-genetického vyšetřování komerčně dostupnou metodu, běžně používanou i v jiných pracích. Výběr hodnocených parametrů a použité statistické metody, zahrnující multivariační analýzu proměnných faktorů, plně vyhovují cílům práce.

Práce je napsaná velmi čtivě a zejména popis současného stavu problematiky je uveden se širokým záběrem a do hloubky s citací všech zásadních historických i recentních pramenů, čímž autor dokumentuje svou perfektní orientaci v problematice. Jazyková úroveň práce je velmi dobrá, text je bez gramatických chyb. Drobnými formálními nedostatky jsou nevysvětlení úplně všech použitých zkratek (jde zejména o zkratky použité v tabulkách, např. v tabulce 50), nekonzistentní psaní hodnoty p (v úvodu s tečkou a ve výsledcích s čárkou), nestejná úprava literárních odkazů a překlepy, které se však vzhledem

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

přednosta: doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

tel.: +420 588 44 4305, fax: +420 585 428 102

e-mail: dana.bendova@fnol.cz

www.lf.upol.cz a www.fnol.cz



k rozsahu práce nevyskytují často. Např.: str. 21, 2. řádek: myelodyplázií; str. 23, 1. řádek 2. odstavce: nejedné; 4. řádek se samotným onemocnění; 7. řádek ze spodu mortality; str. 32, 12. řádek 2. odstavce: se jedná mutace; str. 69, 4. řádek: gentuzumab.

Výsledky a přínos práce

Autor prací potvrdil použitelnost molekulárně genetického vyšetřování mutovaného genu NMP1 pomocí kvantitativní PCR pro stanovení MRN s prognostickým dopadem pro pacienty s AML a mutací NMP1 podstupující alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Dále upřesnil metodologii tohoto vyšetření: samotná hladina mutovaného genu vymezovala prognózu lépe než pokles jeho relativní exprese, potvrdil několik úrovní, pro které bylo testování statisticky významné a určil hladinu mutovaného genu NMP1, která měla největší význam pro celkové přežití pacientů a přežití bez události. Ve všech případech autor doplnil a rozšířil poznatky získané několika recentně publikovanými studiiemi v zahraničí.

Význam dizertace pro obor Vnitřní nemoci

Výsledky autorovy práce představují v České republice ojedinělý počín. Ve srovnání s jinými dříve publikovanými analýzami je potřeba zdůraznit, že jde o nejhomogennější soubor s daty z jednoho pracoviště, na němž byl prognostický význam stanovení MRN vyšetřované pomocí kvantifikace zastoupení mutovaného genu NMP1 prokázán, což zvyšuje význam dizertace.

Na autora mám následující otázky:

1. V současné době jsme svědky zavádění nových molekulárně-biologických metod (sekvenování nové generace, celogenomové sekvenování apod). Jaký bude podle Vás jejich význam v diagnostice a léčbě AML v praxi?
2. Prokázal jste význam stanovení MRN pomocí kvantifikace zastoupení buněk s mutací NMP1 v době před provedením alogenní transplantace. Mělo by význam provádět tento test k monitorování pacientů po transplantaci?
3. Ve Vašem souboru měl nezávislý význam pro prognózu pacienta kromě hladiny mutovaného genu NMP1 také věk nemocných. S ohledem na stárnutí populace lze očekávat, že počty transplantací provedených u starších pacientů ve věku nad 60 let bude nadále narůstat. Jaké bylo celkové přežití pacientů s věkem nad 60 let ve Vašem souboru?

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

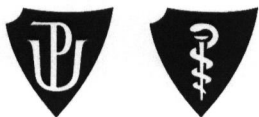
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

přednosta: doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

tel.: +420 588 44 4305, fax: +420 585 428 102

e-mail: dana.bendova@fnol.cz

www.lf.upol.cz a www.fnol.cz



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Závěr:

MUDr. Michal Karas ve své dizertační práci prokázal detailní znalost řešené problematiky a schopnost koncepční výzkumné práce. V práci se mu podařilo dosáhnout všech vytyčených cílů a rozšířit tak významně aktuální znalosti o významu vyšetření MRN u pacientů s AML před alogenní transplantací krvetvorných buněk. Výsledky molekulárně-genetických vyšetření dokázal adekvátně interpretovat v rámci komplexních klinických dat. Rozsáhlý popis současného stavu problematiky, způsob hodnocení dosažených výsledků, formulace získaných závěrů i jejich obsáhlá a detailní diskuse svědčí v plné míře o odborné způsobilosti a vědecké zralosti autora.

Vzhledem k výše uvedenému doporučuji v souladu s ustanovením § 72 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., aby dizertační práce MUDr. Michala Karase byla předložena k obhajobě a při úspěšné obhajobě byla autorovi udělena vědecká hodnost Ph.D.

V Olomouci 10. ledna 2017.

Prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.
Hemato-onkologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
I. P. Pavlova 6
CZ 775 20 Olomouc

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

přednosta: doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

tel.: +420 588 44 4305, fax: +420 585 428 102

e-mail: dana.bendova@fnol.cz

www.lf.upol.cz a www.fnol.cz