

FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE

Přednosta: Doc. MUDr. Tomáš Kozák, PhD., MBA

Šrobárova 50, Praha 10, 100 34

Tel: 267162292, FAX: 267163058, e-mail: kozak@fnkv.cz

Univerzita Karlova v Praze
2. lékařská fakulta, děkanát
V Úvalu 84, 150 06
Praha 5

Posudek disertační práce:

„*Využití minimální reziduální nemoci v průběhu léčby relapsu a po alogenní transplantaci kostní dřeně u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií*“. Autorka: MUDr. Lucie Šrámková.

Vážený kolego, vážená kolegyně,
předně mi dovoluji, abych poděkoval za důvěru, s níž jste mi odeslali výše uvedenou disertační práci k posouzení.

Formální stránka

Jde o 60 stránkovou disertační práci, jejímž základem je vyhodnocení dvou souborů dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) se zaměřením na detekci a klinický význam přítomnosti minimální reziduální nemoci (MRN) v období po indukční terapii relapsu ALL resp. v období před provedením transplantace krvetvorných buněk (HSCT). Především druhé jmenované téma tvoří stěžejní část práce, opírá se o recentní publikaci autorky na dané téma v impaktovaném časopise. Disertační práce je uvedena názvem a dedikací, následuje obsah, úvod do problematiky dětských ALL a základy molekulární genetiky ALL s popisem techniky detekce MRN, kterou používala pro účely svého klinického výzkumu autorka. Do svazku je včleněno celkem 8 příloh, z toho kopie 4 článků *in extenso* (3 v renomovaných zahraničních časopisech s impact faktorem), jejichž je MUDr. Šrámková autorkou nebo spoluautorkou.

Následuje kompletní seznam dosavadní publikační a přednáškové činnosti autorky, kde je třeba vyzdvihnout zejména přednášku s tématem této disertační práce na výročním kongresu Evropské skupiny pro transplantaci krve a kostní dřeně (EBMT) v roce 2003, kde práce prezentovaná MUDr. Šrámkovou obdržela 1. cenu za nejlepší orální sdělení. V závěru disertační práce je uveden seznam 59 citací použitých při přípravě.

Disertace je psána srozumitelným a racionálním jazykem s minimem překlepů a gramatických chyb. Z formálních nedostatků lze jmenovat snad jen chybění abstraktu celé práce v anglickém jazyce. Také název disertační práce mohl být doladěn tak, aby lépe odpovídal logice celého problému, např. „*Využití detekce minimální reziduální nemoci...*“.

Výše uvedené formální nedostatky jsou jen malého významu.

Obsahová stránka

Předložená práce dokumentuje autorčinu hlubokou znalost technické problematiky detekce minimální reziduální nemoci u dětské ALL a dochází k důležitému závěru klinického významu MRN.

První hodnocený soubor tvoří 12 hodnocených pacientů z intermediární rizikové skupiny S2, u nichž bylo možno sledovat MRN metodou kvantifikace přestaveb genů pro imunoglobuliny a T– buněčné receptory. Jde o retrospektivní analýzu vztahu přítomnosti MRN po 2 blocích indukční terapie s „cut off“ 10^{-3} ke klinickému vývoji. Na základě výsledku clearance MRN byli pacienti indikováni k alogenní transplantaci krvetvorných buněk (HSCT). Celosvětové výsledky totiž ukazují na vysoké riziko dalšího relapsu u pacientů s nedostatečnou clearance MRN. Z předběžných výsledků, které autorka prezentuje, lze toto potvrdit, většina pacientů s negativní MRN nebo velmi nízkou hladinou žije v druhé kompletní remisi bez HSCT. V druhém hodnoceném souboru autorka studovala význam detekce MRN před alogenní HSCT u dětských pacientů s ALL. V souboru jsou jak pacienti v 1. CR, tak pacienti v remisích následujících. Autorka stanovovala MRN opět metodou kvantifikace přestaveb genů pro imunoglobuliny a T– buněčné receptory. Tímto způsobem hodnotila odpověď na předtransplantační léčbu u 22 pacientů. Z analýzy vyplynulo zcela jasně, že pacienti s nedetekovatelnou MRN nebo s její hladinou pod kvantitativním rozmezím mají významně lepší prognózu. Výsledek této práce byl podstatou recentní autorčiny publikace v časopise *Pediatric Blood & Cancer*. Význam této práce je umocněn tím, že je v kontradikci s článkem japonských autorů (Imashuku et al.) uveřejněném v *Bone Marrow Transplantation* 2003. Závažné nedostatky v obsahové stránce práce jsem neshledal.

Závěr oponenta

Disertační práci hodnotím celkově jako výbornou. Prezentované výsledky jsou významným přínosem do strategie léčby dětských pacientů s ALL. Autorkou zavedená metoda sledování MRN umožní stratifikaci léčby a další účast v nejmodernějších mezinárodních léčebných protokolech.

Rozhodně doporučuji k obhajobě pro získání titulu PhD.

Otázky oponenta

1. V článku japonských autorů (Imashuku et. al.) v *Bone Marrow Transplantation* 2003 je uvedena metoda RT-PCR, autoři použili zřejmě nesmírně citlivou metodu, ale nikoliv na úrovni RNA. Je metodika důvodem k rozdílu ve výsledcích?
2. Pacient č. 7 v souboru 12 pacientů sledovaných po indukční terapii relapsu podstoupil alogenní HSCT, i když měl velmi nízkou úroveň MRN. Jaký byl důvod?
3. U vysoce rizikových pacientů byly odebrány k určení MRN před a po alogenní HSCT nejen vzorky kostní dřeně, ale také periferní krev. Jaká byla korelace výsledků z těchto dvou kompartmentů?

Doc. MUDr. Tomáš Kozák, PhD., MBA
18.12.2006