

## Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Karlova

Fakulta

Habilitační obor

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Vnitřní nemoci

Uchazeč

Pracoviště

Habilitační práce

MUDr. Jakub Radocha, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika LF a FN Hradec Králové

Výsledky léčby pacientů s mnohočetným myelomem ve vyšším věku

Oponent

Pracoviště

Prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU Brno a FN Brno

## Text posudku

Habilitační práce MUDr. Jakuba Radochy, Ph.D. „Výsledky léčby pacientů s mnohočetným myelomem ve vyšším věku“ byla vypracována na IV. Interní hematologické klinice LF a FN Hradec Králové. Téma habilitační práce je vysoce aktuální, mnohočetný myelom (MM) představuje 10 % všech hematologických malignit, většina pacientů s MM je staršího věku (nad 65 let) s přítomností řady dalších komorbidit. Zvolit optimální terapeutický přístup s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi při únosné toxicitě léčby je nesnadný úkol, obvykle vyžadující individuální přístup. Habilitační práce má celkem 309 stran, má standardní členění. Součástí práce je také 11 nejvýznamnějších publikací autora v zahraničních časopisech s IF (4x jako první autor, 7x jako spoluautor).

V úvodu práce se autor věnuje definici a klasifikaci MM, prognostickým ukazatelům u MM a také obecným principům terapie MM a řešení toxicit léčby u pacientů ve vyšším věku, tato část je zpracována přehledně a po odborné stránce velmi kvalitně.

Primárním cílem práce bylo zanalyzovat výsledky terapie u pacientů s MM nad 65 let v České republice se zaměřením na použití a účinnost reálně dostupných léčebných režimů v ČR a jejich konkrétní dopady na parametry přežití. Dalšími cíli byly analýza toxicity léčebných modalit a zformulování optimálních možností terapie MM reálně dostupné za stávajících úhradových podmínek v ČR. Základním nástrojem pro získání dat byl Registr Monoklonálních Gamapatií (RMG), který v současné době zahrnuje klinická data více než 10 000 pacientů s monoklonálními gamapatiemi v ČR po předchozím získání nezbytných informovaných souhlasů.

Vzhledem k tématu habilitační práce byla na základě dat z RMG podrobně analyzována první linie léčby u 1708 nemocných s MM starších 65 let v ČR za časové období 2007-2016, což je velikostně naprosto unikátní soubor, odrážející reálnou klinickou praxi v terapii MM v rámci ČR. Medián věku byl 73 let, 34 % pacientů bylo starších 75 let. Důvodem pro zahájení léčby byly ve většině případů klinické projevy MM. Byly detailně analyzovány použité léčebné režimy na bázi nových léků, léčba autologní transplantací a jiné modalit.

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

- Klíčové je dosažení dobré léčebné odpovědi, ideálně kompletní remise, tito pacienti mají nejdelší přežití
- Téměř polovina nemocných nedokončí terapii dle plánovaného schématu či záměru (46 %), a to z důvodu toxicity, progresu, úmrtí nebo nedostatečné léčebné odezvy.

- Kombinované režimy obsahující bortezomib a thalidomid jsou sice vysoce účinné, ale jsou pro starší nemocné relativně toxické a jejich použití by mělo být vyhrazeno pro kandidáty autologní transplantace.
- Autologní transplantace by měla být nabídnuta i nemocným nad 65 let věku, pokud celkový klinický stav podání této léčby umožňuje, tím lze zlepšit léčebné výsledky.
- Zhruba 8 % nemocných s MM starších 65 let umírá již v průběhu první linie terapie.
- Toxicita podané indukční terapie je závažným problémem, nejčastěji se jedná o hematologickou a neurologickou toxicitu, dále o infekční komplikace.
- O prognóze nemocných více než volba preparátu rozhoduje celkový stav nemocného (prognostické CMG skóre, založené na věku, ECOG, kreatininu a pohlaví).

Předloženou habilitační práci hodnotím jednoznačně kladně. Byla sestavena velmi pečlivě, s přesnými formulacemi dílčích výstupů. V textu se prakticky nevyskytly prohřešky formálního charakteru. Limitací analýzy je její retrospektivní povaha, nicméně toto nijak výrazně nesnižuje její zásadní klinický význam.

#### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:**

K samotné práci mám následující otázky:

1. Z práce vyplývá, že nejlepších léčebných výsledků dosahují nemocní s optimální léčebnou odpovědí, ideálně kompletní remisí (CR), na druhé straně je počet dosažených CR relativně nízký (10-11 %). Bylo by možno počet CR zvýšit a jakým způsobem?
2. Autologní transplantace (AT) byla využita jen u minority pacientů (5 %), přitom v léčebných doporučeních pro MM je věková hranice pro AT 70 let. Jaký je důvod relativně nízkého využití této léčebné modality?
3. V práci je popisována významná toxicita při použití kombinací s novými léky, bylo by možno tuto toxicitu ovlivnit a jakým způsobem?
4. Je vhodné individualizovat léčbu pacientů s MM starších 75 let na základě prognostického CMG skóre a jak konkrétně postupovat v reálné klinické praxi?

#### **Závěr**

Předložená habilitační práce je vysoce kvalitním dílem, zvolené odborné téma je aktuální. Práce splnila sledované cíle, rozšířila vědecké poznání v oblasti možnosti a limitací terapie starších pacientů s MM a jednoznačně přispěla k optimalizaci terapie u MM. 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. Velmi cenné jsou nové poznatky důležité pro klinickou praxi se zohledněním celkového klinického stavu pacienta a snahou zaměřit se nejen na efektivitu terapie a dosažení maximální léčebné odpovědi, ale také na možnou toxicitu, nežádoucí účinky léčby a včasné řešení komplikací. Práci lze hodnotit jako významnou pro další rozvoj vědy v oblasti hematoonkologie.

Habilitační práce MUDr. Jakuba Radochy, Ph.D. „*Výsledky léčby pacientů s mnohočetným myelomem ve vyšším věku*“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Vnitřní nemoci.

V Brně dne 16.4.2019

Prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.