

Vážený pan
Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v DSP vnitřní nemoci
UK v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Studijní oddělení
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové

**Věc: Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Moniky
Motyčkové**

V Olomouci dne 6. 6. 2013

Vážený pane profesore,
k oponentuře mi byla předložena doktorandská disertační práce **MUDr. Moniky Motyčkové** s názvem „**Prognostické faktory u chronické lymfocytární leukemie**“.

Práci tvoří souhrnná **úvodní část** v rozsahu 46 stran, která obsahuje podrobnou a velmi dobře zpracovanou charakteristiku chronické lymfocytární leukémie (CLL), kde doktorandka velmi fundovaně předkládá zejména současné poznatky o významu jednotlivých prognostických faktorů u tohoto onemocnění. Detailní popis je v závěru kapitoly věnován vybraným ukazatelům angiogeneze, rozsah a hloubka zpracování svědčí o nesporné erudici doktorandky v této problematice. Kapitola je psaná moderním stylem s minimem chyb a překlepů, text doplňují tabulky a obrázky.

Dále následuje oddíl **pracovní hypotézy a cíle disertační práce**. Hypotézy jsou adekvátně formulované, cíle stanovené v práci (celkem 4) jsou vhodně zvolené.

Metodika je popsána detailně, dobře je charakterizován soubor nemocných (jak klinicky, tak i z hlediska laboratorních ukazatelů). Metody vyšetření vybraných ukazatelů apoptózy a angiogeneze jsou uvedeny podrobně v samostatných kapitolách. Statistické metody jsou vybrány

vhodně, definovány jsou celkové přežití (OS) a doba do zahájení léčby nemocných (TTT).

V kapitole **výsledky** doktorandka popisuje hodnoty sérových koncentrací TNF- α , TGF- β 1, FGF-2, exprese receptoru II pro TGF- β 1 a receptoru II pro FGF-2 a jejich vztah k ostatním prognostickým faktorům a klinickému průběhu choroby. Autorka nachází statisticky významně vyšší hladiny TNF- α u nemocných s vysokým rizikem dle Rai klasifikace, u nemocných s vyšším B2M a masivní lymfadenopatií, stejně tak jako u pacientů s nemutovaným stavem IgVH genů a přítomností nepříznivých genetických aberací. Nemocní s vyšší hladinou TNF- α než byl medián souboru, měli významně kratší TTT, i když rozdíl v OS u těchto dvou skupin zatím pozorován nebyl. Sérové koncentrace dalšího sledovaného markeru - TGF- β 1 byly nižší u nemocných s pokročilou a aktivní chorobou, i když obecně jejich korelace s prognostickými ukazateli nebyla tak přesvědčivá jako u TNF- α . Hodnoty TGF- β 1 a TNF- α spolu statisticky nekorelovaly. Hodnoty exprese TGF- β 1RII nebyly statisticky odlišné při porovnání s většinou ostatních parametrů. Také hladiny FGF-2 nevykazovaly významnější rozdíly mezi sledovanými skupinami nemocných a nebyla nalezena souvislost mezi hladinou tohoto faktoru a TNF- α či TGF- β 1, resp. TGF- β 1RII. Stanovení exprese FGFR2 se nejevilo jako přínosnější ve srovnání se stanovením hladiny FGF-2 samotného. Celá podrobně uvedená analýza je velmi vhodně doprovázena přehlednými grafy a také shrnující tabulkou. V závěru kapitoly doktorandka uvádí výsledky multivariantní analýzy pro celkové přežití, kdy byly v souboru identifikovány 2 nezávislé prognostické znaky, a to sérová koncentrace TNF- α a masivní lymfadenopatie. **Statistická analýza by si dle mého názoru zasloužila o něco větší pozornost**, zejména bych ocenil podrobné mapování výsledků jednorozměrné analýzy směrem k OS i TTT a následné uvedení výsledků analýzy vícerozměrné.

Následuje kapitola **diskuse**, která je podrobná a kde doktorandka své výsledky porovnává s dříve publikovanými daty. Za přínosnou lze rovněž považovat tu část, která hovoří o možné nové cílené léčbě ve vztahu k TNF- α a TGF- β , resp. FGF-2.

Závěry práce jsou uvedeny v čtyřech bodech, které korespondují s cíli práce. Doktorandka navíc závěry práce vhodně doplňuje o výstupy pro klinickou praxi a navrhuje možné budoucí směry vývoje dalšího výzkumu v této oblasti.

Na konci práce je uvedena **použitá literatura**, která čítá úctyhodných 237 relevantně citovaných odkazů, a to i prací českého písemnictví.

Předložená doktorandská disertační práce MUDr. Moniky Motyčkové:

- a. je zvolena na aktuální téma
- b. zvolená metodika zpracování je adekvátní, přehledná a graficky pečlivě provedená
- c. práce přináší rozsáhlé, ve svém komplexu dosud nepublikované hodnocení souvislostí mezi sledovanými ukazateli (TNF- α , TGF- β 1, FGF-2, TGF- β 1R2, FGFR2) a konvenčními prognostickými ukazateli, resp. aktivitou a průběhem choroby. Práce má význam pro další rozvoj diagnostiky a léčby nemocných s chronickou lymfocytární leukémií
- d. disertační práce splnila sledované cíle
- e. k předložené práci mám tyto doplňující otázky:
 1. *Jaké prognostické faktory byly použity pro finální vícerozměrnou analýzu ve vztahu k OS? Byl nějaký prognostický faktor významný také pro TTT?*
 2. *Doktorandka popisuje jako nezávislý prognostický faktor pro OS masivní lymfadenopatii (>5cm). Jaké bylo zastoupení nepříznivých genetických změn u těchto nemocných, zejména pokud se jedná o aberaci 11q-?*
- f. **na základě výše uvedených závěrů práci jednoznačně doporučuji k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.**

Doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

Hemato-onkologická klinika LF UP v Olomouci