



OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce MUDr. Petry Bělohlávkové „Možnosti optimalizace léčby pacientů s chronickou myeloidní leukémií“.

Popis práce

Dizertační práce MUDr. Petry Bělohlávkové byla vypracována v oboru Vnitřní nemoci pod vedením doc. MUDr. Pavla Žáka, Ph.D. Rozsah práce (po odečtení úvodních stránek, obsahu autorky a seznamu zkratk) činí 93 stran. Teoretický úvod zaměřený na přehled etiologie, patogeneze, epidemiologie, klinického obrazu a diagnostiky a léčebných možností u chronické myeloidní leukémie (CML) tvoří z toho prvních 36 stránek. Práce obsahuje 23 obrázků a 25 tabulek. Literární odkazy představují 133 citací, z toho 4 z domácích zdrojů.

Cílem práce bylo nalézt nové biologické markery, objasňující zejména nejasné případy selhání léčby CML inhibitory tyrosinových kináz (TKI) a biologické faktory ovlivňující plazmatické hladiny imatinibu. Autorka se zaměřila hlavně na vyšetření polymorfizmů genů kódujících známé transportéry a enzymy odbourávající imatinib, vyšetření hladin imatinibu a posouzení korelace těchto parametrů s léčebnou odpovědí klasifikovanou podle kritérií European LeukemiaNet (ELN).

Je nezbytné zdůraznit, že autorka si zvolila poměrně obtížnou problematiku, která je předmětem kontroverzních názorů. Vzhledem ke spektru faktorů, které mohou prahové hladiny imatinibu v plazmě a léčebnou odpověď u pacientů ovlivnit, lze už předem předpokládat, že interpretace dosažených výsledků bude komplikovaná.

Vyjádření k metodám a formálním aspektům práce

Použité metody byly zvoleny v souladu se „state of art“ v dané problematice: k hodnocení léčebné odpovědi pacientů byla uplatněna kritéria ELN, ke stanovení hladiny imatinibu v plazmě byla použita vysoce účinná kapalinová chromatografie a k vyšetření polymorfizmů polymerázová řetězcová reakce v reálném čase. Také spektrum a interpretace statistických metod byly na adekvátní úrovni. Analyzovány byly výsledky vyšetření a léčby dostatečně velkého souboru pacientů, kteří byli léčeni ve dvou centrech, specializovaných na léčbu pacientů s CML. Pacienti byli sledováni po dostatečnou dobu, která umožnila adekvátní posouzení léčebné odpovědi.

Vzhledem k tomu, že převážná většina výsledků nepotvrdila statisticky významnou

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



asociaci vyšetřovaných parametrů a léčebné odpovědi, bych přeci jen očekával rozsáhlejší a detailněji vedenou diskuzi, která v práci zabírá necelých 6 stránek. Přestože jsou v práci odstavce věnované hodnocení splnění cílů, závěrům k pracovním hypotézám a doporučení pro praxi (kapitoly 6 až 8), do práce není začleněn (na rozdíl od autoreferátu) její souhrn.

Práce je napsaná bez gramatických chyb, jazyková úroveň práce je velmi dobrá, text je bez problémů srozumitelný a čtivý. Jednotlivá témata jsou logicky uspořádaná a dostatečně diskutovaná. V dizertační práci se mi podařilo objevit pouze ojedinělé překlepy: na str. 30, poslední řádek odstavce 1,7: ... vylučování imatinibu i dalších TKI do mateřského není kojení doporučováno.

na str. 45, 3. řádek: vyšetření olymorfismů.

na str. 76, 2. řádek: ... ale současně i vyšš výskyt nehematologické toxicity...

Výsledky a přínos práce

Autorce se se dvěma výjimkami (asociace plazmatické hladiny imatinibu s dosažením kompletní cytogenetické odpovědi v 6. měsíci léčby a korelace polymorfizmu CYP3A5*3 s dosažením kompletní cytogenetické odpovědi v 12. měsíci léčby) nepodařilo prokázat vliv polymorfizmů genů pro transportéry a cytochromy degradující imatinib a ani plazmatických hladin imatinibu na dosaženou odpověď. Plazmatická hladina imatinibu nebyla ovlivněna *body mass* indexem ani renálními funkcemi pacientů. Přitom rozhodně nelze říct, že stanovené cíle práce nebyly naplněny, protože dosažené výsledky jsou v souladu s částí literárních pramenů. Přínosem práce je zpřesnění indikací pro vyšetřování plazmatických hladin imatinibu v běžné praxi, kde již podle platných doporučení není vhodné pomýšlet na zvýšení dávky imatinibu v případě nedosažení terapeutické hladiny, ale doporučuje se spíše výměna TKI. Práce potvrdila, že vyšetřování polymorfizmů genů transportérů a jaterních enzymů degradujících imatinib v běžné praxi význam nemá.

Význam dizertace pro obor Vnitřní nemoci

Výsledky léčby CML pomocí cílené léčby TKI představují jeden z nejvýraznějších úspěchů hematookologie v posledních dvou dekáдах. V práci paní doktorky Bělohlávkové jde jednoznačně o největší soubor pacientů s CML léčených imatinibem, který byl v České republice analyzován z hlediska vlivu polymorfizmů transportérů a hepatálních

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



cytochromů na léčebnou odpověď a třetí největší soubor pacientů s CML léčených imatinibem, u něhož byl vyšetřován vliv hladiny imatinibu na léčebnou odpověď.

Na autorku mám následující otázky:

1. V kapitole 3.3 věnované použitým metodám uvádíte, že odběr krve nemocným pro vyšetření plazmatické hladiny byl proveden 24 ± 2 hodiny před další dávkou imatinibu. Dále v textu zdůrazňujete, že především je při odběru nutné dodržení času od poslední užití dávky imatinibu. Tuto ale neuvádíte. 24 hodin před další dávkou imatinibu pacient obvykle užívá předešlou dávku imatinibu. Jaký byl interval odběru krve po poslední dávce imatinibu, resp. šlo v textu o překlep?
2. Když pomíneme možnost výběru TKI pro první linii podle vstupního rizika, možnost výběru TKI podle mutací a komorbidit v druhé nebo dalších liniích, pomíneme možnost redukce dávky při vysoké hladině a souběžně se vyskytující toxicitě a současně akceptujeme fakt, že nemá smysl eskalovat dávku TKI, jaké jsou podle Vás v současnosti možnosti individualizace a optimalizace léčby TKI u nemocných v chronické fázi CML?
3. Nelze plně vyloučit, že zavedení generik imatinibu povede k tlaku vedení zdravotnických zařízení a pojišťoven na předpis vybraných generik imatinibu, které zvítězí ve výběrových řízeních příslušných fakultních nemocnic. Jaké komplikace lze v důsledku toho očekávat? Myslíte si, že by mělo význam provést studii k ověření srovnatelnosti dosažených plazmatických hladin po originálním přípravku (Glivec) a po generících?

Závěr

MUDr. Petra Bělohlávková, která se významným způsobem podílí na léčbě nemocných s CML v Hradci Králové a za toto pracoviště participuje na klinických studiích organizovaných Leukemickou sekcí ČHS ČLS JEP a skupiny CELL, ve své dizertační práci prokázala rozsáhlou znalost řešené problematiky a schopnost podílet se na klinickém výzkumu. Potvrzením faktu, že mezi léčebnou odpovědí navozenou u CML pacientů cílenou terapií imatinibem a polymorfizmy genů ovlivňujících farmakokinetiku imatinibu a ani plazmatickou hladinou imatinibu neexistuje jednoduchá a jednoznačná závislost, zpřesnila význam těchto vyšetření pro běžnou klinickou praxi. Paní doktorka



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Bělohlávková dokázala adekvátně interpretovat výsledky molekulárně-genetických, hematologických a biochemických vyšetření, formulovat z nich vyplývající závěry a porovnat dosažené výsledky s doposud publikovanými studiemi, čímž potvrdila svou odbornou způsobilost a zralost.

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

V Olomouci 17. října 2016.

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 Papajik, 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