

Posudek na disertační práci

MUDr. David Belada:

Stanovení transkriptu BCL-2/IgH u nemocných s folikulárním B-nehodgkinským lymfomem léčených chemoterapií eventn. v kombinaci s monoklonální protilátkou anti CD20 – rituximabem.

Folikulární lymfom (FL) je tradičně považován za inkurabilní onemocnění. Koncem devadesátých let minulého století byl do léčebné strategie nemocných s folikulárním lymfomem ale i s dalšími lymfoproliferacemi vycházejícími z B lymfocytů zaveden rituximab, monoklonální chimerická protilátka antiCD20. Postupně se ukázalo, že léčba FL v rámci primoterapie kombinací imunoterapie (rituximab) a chemoterapie (COP, CHOP ev. další) signifikantně zlepšuje dobu do progresu a poprvé v historii léčby FL bylo také konzistentně ve všech randomizovaných klinických studiích prokázáno, že volba první linie léčby (imunochemoterapie versus chemoterapie) signifikantně ovlivňuje celkové přežití. Celkové přežití je rovněž zlepšeno, pokud je rituximab aplikován jako udržovací terapie po dobu dvou let u nemocných s FL.

Je možné tedy v dnešní době hovořit o folikulárním lymfomu jako o kurabilním nebo alespoň potenciálně kurabilním onemocnění? Obecně je základním předpokladem vyléčení tak výrazná eliminace nádorových buněk, že pravděpodobnost klinického relapsu je minimalizována. Tento koncept je možné dokumentovat u nemocných s chronickou myeloidní leukémií, kde dosažení eradikace leukemických buněk pod úroveň monitorovatelnou molekulárně biologicky je terapeutickým cílem, neboť je spojena se signifikantně nižším rizikem klinického relapsu. Folikulární lymfom je charakterizován přítomností translokace t(14;18), která je příčinou nadměrné exprese antiapoptotického proteinu bcl-2.

Práce Dr. Belady se tedy z tohoto pohledu zabývá velmi důležitými aspekty této otázky. Je možné využít přítomnost translokace v periferní krvi a kostní dřeni k predikci výsledků léčby? Jaký je výskyt pozitivivity v kostní dřeni a periferní krvi a porovnat je? Mají nemocní iniciálně bez přítomnosti této pozitivivity jiný osud než nemocní s její přítomností?

Zvolené téma je tedy velmi aktuální. Práce má rozsah 88 stran, z nichž 34 tvoří literární přehled dokládající přesvědčivě autorovu orientaci v problému a zbylá část se zabývá vlastní experimentální prací.

Otázky, které si autor klade jsou zmíněny výše a jsou položeny adekvátně.

Při hodnocení adekvátnosti zvoleného přístupu je nutné konstatovat, že byl zvolen správně. Laboratorní metody odpovídají stanovenému cíli, i když se v současnosti dává přednost spíše kvantitativnímu vyšetření pomocí tzv. real-time PCR. Nejedná se o randomizovanou studii, ale ve své podstatě šlo o prospektivní sledování. Statistické zpracování odpovídá zadaným otázkám. Jediný zásadnější problém, kterého si je však autor vědom, spočívá v limitovaném počtu nemocných, což je obecně problém téměř všech unicentrických studií. Další limitací je i poměrně krátký medián sledování, 29,5 měsíce.

K souboru nemocných mám jednu otázku.

Vzhledem k mediánu věku 56,5 roku se zdá, že soubor byl nějakým způsobem selektován, neboť obecně medián přesahuje 60 let. Může to autor komentovat?

Ve vlastní analýze autor na daném souboru prokázal, že přítomnost či nepřítomnost klonu Bcl-2/IgH pozitivního neovlivňuje léčebnou odpověď ani přežití. Jedinými pozorovanými diferencemi mezi oběma soubory byl věk a infiltrace kostní dřeně. Mohl by autor komentovat rozdíl ve věku? Zajímavé by bylo, kdyby byl dostupná informace o průkazu t(14;18) v diagnostickém materiálu (uzlina).

Autor při hodnocení výsledků léčby prokázal, že dosažení kompletní remise a nejjisté kompletní remise záleží kromě některých vstupních charakteristik na typu léčby (rituximab + chemoterapie vs chemoterapie). Při hodnocení charakteristik ovlivňujících dosažení molekulárně biologické negativity Bcl-2/IgH autor prokázal, že zařazení rituximabu do indukční léčby vede signifikantně vyšší pravděpodobnosti dosažení molekulárně biologické negativity Bcl-2/IgH. U nemocných Bcl-2/IgH pozitivních neléčených rituximabem vedlo jeho dodatečné zařazení rovněž ve většině případů ke konverzi.

Při hodnocení vlivu dosažení Bcl-2/IgH negativity na průběh onemocnění autor prokázal, že tito nemocní mají signifikantně delší PFS i OS.

K autorovi mám dotazy

- srovnával autor PFS a OS podle nejlepší dosažené klinické odpovědi a jaký byl výsledek?
- byl rozdíl mezi dobou do progresu u nemocných, kteří byli iniciálně léčeni odlišným způsobem indukce (r-chemo vs chemo)?
- jaká je podle něj optimální terapie: chemoterapie jako indukce a u vybraných pacientů dodatečná aplikace rituximabu?
- Domnívá se, že monitorace molekulárně biologické odpovědi by měla být standardní součástí vyšetřovacího plánu a sledování?

K práci mám dále několik formálních připomínek a dotazů:

- pro lepší orientaci ve výsledcích by dle soudu oponenta bylo vhodné uvést vždy kolik nemocných s danou charakteristikou bylo porovnáváno
- v práci jsem nenašel stručně formulovaný souhrn
- k části hodnocení výsledků léčby mám jeden pravděpodobně formální dotaz. Autor uvádí v tabulce (6) celkový počet hodnotitelných nemocných 46, stejně tak i na str 53. V tabulkách 7 a 8 je však počet uveden jako 47, jedná se o překlep?

Závěr hodnocení:

Práce se zabývá aktuálním tématem, zvolené metody zpracování jsou adekvátní, autor prokázal schopnost vědecky pracovat, práce splnila sledovaný cíl.

Práce celkově splňuje požadavky kladené na dizertační práci a doporučuji jí k obhajobě.

Doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.

V Praze 9.5.2008