

Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Alexandry Kolenové, PhD „Akútne leukémie v detskom veku“.

Habilitační práce MUDr. Kolenové se skládá z teoretického úvodu shrnujícího současný stav výzkumu, diagnostiky, léčby a prognózy akutních leukémií dětského věku a souboru 10 odborných sdělení publikovaných autorkou v recenzovaných časopisech v letech 2010-2013.

Teoretický úvod je napsán na 56 stranách textu včetně přehledu použité literatury, opatřen čtyřmi tabulkami a pěti obrázky. Text je rozdělen na dvě základní kapitoly věnované biologii a léčbě akutní lymfoblastické leukémie (ALL) a akutní myeloidní leukémie (AML). V kapitole věnované biologii ALL se autorka věnuje základnímu přehledu nových poznatků, které přinesly celogenomové metody a které mají klinický význam potenciálně využitelný v stratifikaci pacientů a volbě nových léčebných postupů. Představuje tak delecii transkripčního faktoru Ikaros, mutaci kináz JAK 1 a 2, hyperexpresi receptoru CRLF2, novou vysoce rizikovou skupinu T-ALL z velmi časných prekurzorů. Zvláštní pozornost věnuje Ph+ ALL a leukémii kojenců. V úseku věnovaném léčebným přístupům zdůrazňuje význam stratifikace pacientů do rizikových skupin dle prognostických faktorů, z nichž k nejvýznamnějším patří časná odpověď na léčbu hodnocená na úrovni minimální residuální nemoci (MRN). V kapitole věnované léčbě se zaměřuje na perspektivu cílené léčby a imunoterapie, které mají potenciál velmi dobré léčebné výsledky dětské ALL dále zlepšit při snížení léčebné nálože pro některé pacienty. AML je méně častou leukémií u dětí, na Slovensku se ročně nově diagnostikuje pouze 6-8 dětí s tímto obtížně léčitelným závažným onemocněním. V kapitole věnované biologii AML se soustřeďuje na nejčastější chromozomální abnormitu dětské AML, přestavbu MLL genu a prognostickému významu jeho fúzí s různými partnery a zmiňuje i některé novější prognostické znaky jako NPM, CEBPA či mutaci WT1. Na tuto kapitolu navazují informace o léčebných přístupech odlišených podle prognostického významu těchto biologických faktorů a rovněž léčebné perspektivy, které jsou v současnosti omezenější (a přitom potřebnější) než je tomu u ALL. Přehledová kapitola je napsána moderně, výstižně a s nadhledem komentuje klinicky nejvýznamnější pokroky v poznání biologie leukémií a jejich význam pro léčbu. Je opatřena názornými tabulkami a obrázky, je napsána bez chyb a překlepů. Dokládá hlubokou znalost autorky o stavu současného poznání nejčastějšího nádorového onemocnění u dětí, jakým akutní leukémie jsou.

V části habilitační práce představující vlastní publikace prezentuje autorka 10 prací, z nichž u 5 je první autorkou a u 5 členkou autorského kolektivu. Sedm sdělení je publikováno v mezinárodních časopisech, 3 ve slovenských. Ve dvou případech se jedná o přehledové články věnované dětské akutní leukémii a v spoluautorství s genetičkou doc. Ilenčíkovou roli MLL genu u AML. MLL gen je rovněž tématem zásadního sdělení frankfurtských autorů v časopisu Leukemia, kteří v široké

mezinárodní spolupráci molekulárně charakterizovali MLL+ leukémii u 1 590 pacientů. Tři sdělení autorky shrnuly celostátní výsledky léčby ALL od sedmdesátých let do počátku 21. století (první autorka doc. Kaiserová), současné celostátní výsledky léčby AML a léčebné přístupy k dětem s leukémií a Downovým syndromem. Prioritním výsledkům výzkumu genotypu a fenotypu leukémie dětí s Downovým syndromem v mezinárodní spolupráci jsou věnována i další dvě sdělení, z nichž jedno bylo publikováno v prestižním časopisu Blood. Přehled prací doplňují kasuistická sdělení o novorozeneckých leukémiích a vlastní zkušenosti s detekcí MRN u ALL přestavbami imunoreceptorových genů.

Dr. Kolenová doložila schopnost obhájit výsledky vlastní práce publikací v recenzovaných mezinárodních časopisech. V problematice akutních leukémií přesvědčuje o širokém záběru sahajícím od laboratorního výzkumu jako je detekce MRN či výzkum biologie AML u Downova syndromu po schopnost zpracovat a na současné úrovni publikovat celostátní výsledky léčby.

K předložené habilitační práci nemám žádné výhrady nebo připomínky. Na autorku mám následující dotazy:

Z 26 dětí, které prodělaly relaps leukémie na protokolu AML-BFM 98 se podařilo vyléčit pouze tři. Rozdíl v celkovém přežití dětí s AML činí ve srovnání s originální německou studií dvacet procent (OS 52% vs. 71%). Jaké rezervy v léčbě relapsu AML na Slovensku autorka vidí, jaké jsou současné přístupy k léčbě této závažné komplikace a jak je tato léčba na Slovensku organizována?

Obdobný dotaz mám na současné výsledky léčby relapsu ALL na Slovensku – podle jakého protokolu je léčba vedena, jak je celostátně organizována a jaké jsou další plány v kontextu zahajované evropské studie léčby relapsu IntReALL?

Pokus o vynechání preventivního ozáření mozku u dětí s ALL ve slovenském protokolu 0491/0591 skončil neúměrně vysokým výskytem relapsů v podobě leukemické infiltrace mozku. Vidí autorka dnes, více než dvacet let po této zkušenosti, jako reálné vynechat ozáření mozku u všech dětí s ALL v kontextu současných protokolů?

Dr. Kolenová věnovala značné úsilí zavedení detekce MRN u ALL molekulárními metodami do klinické praxe. Slovensko se ale v současné době účastní mezinárodní studie léčby ALL využívající k stratifikaci léčby detekci MRN pomocí imunofenotypu. Plánuje v roli národního koordinátora leukemických studií v budoucnu orientaci na molekulární nebo imunofenotypové formy detekce MRN v protokolech iniciální léčby a léčby relapsu? Jak vnímá snahy o zavedení detekce MRN do protokolů léčby AML? Považuje je za perspektivní v klinické praxi?

Celostátní léčba protokolem ALL-BFM 95 byla na jedné straně spojena se zlepšením celkových výsledků snížením výskytu relapsů, na druhé straně s významným nárůstem toxických smrtí. Ve studii ALL IC-BFM 2002 se podařilo jejich výskyt snížit, přesto je ve srovnání s vedoucími světovými leukemickými skupinami prostor pro další zlepšování. Kde vidí dr. Kolenová problémy a kde perspektivy zlepšení?

Závěr: Předložená habilitační práce dr. Kolenové splňuje všechny požadavky na habilitační práce kladené. Dr. Kolenová má všechny předpoklady navázat na vynikající tradici léčby dětské leukémie na Slovensku sahající do sedmdesátých let minulého století, kdy profesor Čáp se spolupracovníky vytvořil léčebné protokoly řadící Slovensko k průkopníkům jednoho z největších úspěchů medicíny druhé poloviny dvacátého století – léčby dětské leukémie. Dr. Kolenová již získala mezinárodní zkušenosti a ohlasy. Její habilitační práce splňuje požadovaná kritéria pro úspěšnou obhajobu. Doporučuji ji přijmout jako podklad pro habilitační řízení bez výhrad.

V Praze dne 22.7.2014



Prof.MUDr. Jan Starý, DrSc.