



V Olomouci 27. září 2011

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Vnitřní nemoci

MUDr. Tomáš Pika, lékař III. interní – nefrologické, revmatologické a endokrinologické kliniky FN a LF UP v Olomouci a studenta kombinované formy doktorského studijního programu *Vnitřní nemoci* na LF UP v Olomouci

Téma práce: „**Hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u mnohočetného myelomu a jejich vztahu k vybraným klinicko-laboratorním ukazatelům nemoci**“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 27. září 2011 ve 14:00.

Komise:

předseda: Prof. MUDr. Ivo Krč, DrSc. ✓

místopředseda: Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc. ✓

členové: Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. ✓

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc. ✓

Prof. RNDr. Miloš Tichý, CSc. ✓

Doc. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D. ✓

Doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc. ✓

Doc. MUDr. Edgar Faber, CSc. ✓

Oponenti:

Prof. RNDr. Miloš Tichý, CSc. ✓

Oddělení klinické biochemie LF UK a FN Hradec Králové

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. ✓ viz. komise

II. interní klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

Doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc. ✓

Hemato-onkologická klinika F UP a FN Olomouc

Školitel: Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc. ✓

Předsedající přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a stanovisko vedoucího školícího pracoviště k disertační práci. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů.

Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo⁸ členů komise. Kladně hlasovalo⁸ členů, záporně⁰ členů, neplatných lístků bylo odevzdáno⁰

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Tomáš Pika** obhájil disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Dne 27.9.2011 při obhajobě disertační práce byly položeny tyto otázky:

Dotaz oponenta – prof. RNDr. M. Tichý, CSc.:

Jak vysvětlit občas negativní výsledky FLC při pozitivitě elektroforézy a imunofixace?

1. Charakteristiky MM buňky – variabilita syntézy lehkých řetězců, ztráta vazebných epitopů LŘ pro FLC protilátky, zkrácení LŘ s rychlou filtrací do moči (uIFE +)
2. Laboratorní problematika – nadbytek antigenu s tvorbou menších imunokomplexů, polykl. protilátka nepostihne dané epitopy
3. Krátký poločas FLC – pružnější reakce na úspěšnou chemoterapii
4. Přítomnost mono/oligoklonálních proužků v době remise

Dotaz oponenta – prof. MUDr. Z. Adam, CSc.:

- Kdy vyšetření FLC používat a při kterých diferenciálně diagnostických otázkách?

Monoklonální gamapatie:

- Screening
- Stanovení prognózy – MGUS, ASMM, IIMM, AL, MW, SP
- Sledování průběhu, remise, relapsu/progrese – NSMM, oligo MM, BJMM, LCE
- Odlišení pravé nesecktorické formy MM od BJ-typu s nízkou produkcí VLŘ

Diferenciální diagnostika:

- Těžká osteoporóza, osteolytické postižení při negativitě SPE/IFE
- Nefropatie – nevysvětlitelné renální postižení, diff. dg. nefrotického syndromu
- Nejasné kardiomyopatie
- Nevysvětlitelná periferní či viscerální neuropatie

Dotaz oponenta – prof. MUDr. Z. Adam, CSc.:

- Má analýza volných lehkých řetězců přínos i pro jiné maligní lymfoproliferace než je mnohočetný myelom a MGUS?

Monoklonální gamapatie:

Solitární plazmocytom:

- abnormální index κ/λ v~50%, ↓ prognóza

- sledování průběhu chemo/radioterapie

Extramedulární plasmocytom:

- možnost monitorování u části nemocných

AL amyloidóza:

- >95% abnormální hladiny FLC, sledování průběhu, prognostický význam

LCDD, POEMS:

- v 90% abnormální hladiny FLC, diagnostika, sledování průběhu

M. Waldenström:

- prognostický význam
- odlišení od IgM MGUS (FLC > 60 mg/l – odlišení s > 95% specifitou)
- korelace s hodnotami IgM, viskozitou, β_2m , trombopenií, leukopenií

B-CLL:

- FLC jsou ukazateli aktivity, nezávislý prognostický faktor pro přežití a léčebnou odpověď

Dotaz oponenta – prof. MUDr. Z. Adam, CSc.: (analog. dotaz prof. Krče u sclerosis multiplex)

- Mělo by význam analyzovat volné lehké řetězce u pacientů s myelomem a výpotkem v peritoneální či pohrudniční dutině, případně likvoru?

Analýza FLC v likvoru:

- κ FLC – potenciální pro detekci a sledování intratékální syntézy imunoglobulinů v kontextu ostatních vyšetření
- κ FLC – ukazatel intratékálního zánětu, perspektivní využití u sclerosis multiplex
- κ FLC – možný ukazatel lymfomatózní meningitis

Analýzy peritoneálního a pohrudničního výpotku u MM:

- pouze několik kazuistických sdělení
- teoretické využití u solitárního/multifokálního extramedulárního plasmocytomu hrudní či břišní dutiny, s omezenou produkcí celé molekuly MIG v rámci morfologické a biochemické dediferenciace
- zatím vhodnější cytologie a ev. ELFO/IFE výpotku

Dotaz oponenta – prof. MUDr. Z. Adam, CSc.:

- Může autor okomentovat rozdíly v přínosu PET-CT zobrazení, MIBI zobrazení a MR zobrazení a vysvětlit, zda takzvané MR obohacené o difúzi je zásadním přínosem?

PET-CT:

- *výhody:* senzitivita, anatomická lokalizace postižení, posouzení aktivity choroby, výborná detekce fokálních lézí, posouzení osteolýz, detekce extramedulárního postižení, posouzení léčebné odpovědi po chemo/radioterapii, detekce duplicitních zánětlivých/nádorových stavů
- *nevýhody:* vysoká cena, nižší dostupnost, vysoká radiační zátěž, nižší citlivost u difuzního postižení a po podání chemoterapie

Tc-MIBI:

- *výhody:* detekce fokálních lézí i difuzního postižení, anatomická lokalizace (SPECT/MDCT), sledování aktivity onemocnění, detekce extramedulárního postižení, nízká cena, dobrá dostupnost
- *nevýhody:* nižší senzitivita, zejm. u malých lézí, neschopnost posouzení časných změn kostní dřeně

WB-MRI:

- *výhody:* vysoká senzitivita, možnost posouzení difuzního postižení a časných změn v kostní dřeni, zobrazení poměrů v páteřním kanálu, anatomická lokalizace

nevýhody: časová náročnost, někdy obtížné posouzení osteolytických lézí, kontraindikace, malá vhodnost pro hodnocení výsledků léčby

MR obohacené o difúzi:

- princip založený na mikroskopickém pohybu vody v tkáni (Brownův pohyb) ovlivněný charakteristikami tkáně (buněčné formace, intracelulární struktury, makromolekuly).
- prvně pro časnou detekci mozkové ischemie, nitrolební nádory/abscesy

Výhody:

- kontrastnější zobrazení ložiskových změn oproti T1 a STIR sekvenci, avšak na úkor ostroty obrazu zobrazované oblasti
- podchycení časných změn tkáně
- ACD mapa – (apparent diffusion coefficient)
 - možnost jisté kvantifikace signálu za určitých podmínek
 - nižší hodnoty u nádorů, oproti vyšším hodnotám u normálních/reaktivních lézí
 - úspěšná terapie spojena s nárůstem hodnot ACD

- potenciální využití pro sledování efektu terapie

U mnohočetného myelomu:

- nutné ověření na početných souborech nemocných
- bez dodatečné detekce nových lézí oproti T1 a STIR

Dotaz oponenta – doc. MUDr. T. Papajík, CSc.:

- jaké je postavení metody stanovení VLŘ v současné klinické praxi. Jde o vyšetření, které by mělo být zavedeno do praxe i na menších pracovištích nebo zůstává vyhrazeno pro velká univerzitní centra, kde je používáno v rámci diferenciální diagnostiky složitých případů plasmocytárních neoproliferací, klinického výzkumu monoklonálních gamapatií a sledování účinnosti moderní nepaliativní terapie u jednotlivých MM?

- v současné době dostupné a jsou nedílnou součástí standardní péče o nemocné s MG ve specializovaných centrech CMG, ale i na dobře vedených hematologických pracovištích
- standardní součástí algoritmu vyšetření u MG
- inkorporovány do IMWG guidelines
- inkorporovány do národních guidelines – UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, NCCN, ESMO, Česká myelomová skupina
- součástí guidelines pro AL amyloidózu
- vyšetření dostupné ve specializovaných centrech a okresní nemocnicích: nutnost kvalitního biochemického zázemí a personálu schopného adekvátně interpretovat výsledky
- pro potřeby nejen hematologů, ale i nefrologů, revmatologů, neurologů, kardiologů

Dotaz oponenta – doc. MUDr. T. Papajík, CSc.:

- doktorand konstatuje, že index klonality κ/λ jako prediktivní rizikový faktor je přínosný pouze u nemocných léčených konvenční terapií nebo moderní biologickou terapií. Bude tento ukazatel dále ve vztahu k celkovému přežití či přežití bez události či progresu onemocnění dále sledovat? Pokud ano, nezvolí třeba alternativní diskriminační hodnoty indexu pomocí ROC analýzy?

- ano, tento parametr budeme nadále sledovat, stejně tak i poměr HLC, což je úkolem probíhající grantové studie, včetně srovnání s dalšími moderními charakteristikami nemoci definovanými pomocí MP-FC, ASO-PCR, cytogenetika.
- ROC analýzy zřejmě k velké interindividuální variabilitě sekrece LŘ nebude možno použít, avšak možná perspektiva pro HLC stanovení

Dotaz – prof. Indrák: Lze vyšetření FLC užít jako proliferačního ukazatele nádorové masy?

- ano lze, ale nutno posuzovat individuálně u konkrétních nemocných.

Dotaz – doc. Faber: Korelace FLC a cytogenetických nálezů?

- zatím publikovány 2 práce v zahraničí, v našem případě čekáme na rozšíření souboru k analýze.

Dotaz – doc. Krejčí: Doporučené intervaly vyšetření?

- U MGNV v souladu s IMWG doporučením, u nemocných po dosažení remise při každé pravidelné klinické a lab. kontrole.

Dotaz – prof. Krč: Vyšetření FLC u Sjogrenova syndromu:

- ano, často zjištěna pozitivita, zejména při vysokých hodnotách anti-Ro a anti-La protilátek.

Dotaz – prof. Ščudla: Perspektivy vyšetření HevyLite?

- prognostický význam u MGUS a MM, definice hloubky remise u MM a vliv na TTP.

Dr. Pika Tomáš

29.9.2011