

**Oponentský posudok habilitačnej práce  
k habilitácii vo vednom odbore onkológia**

**Názov práce:**

„Nové biomarkery, imunitné mechanizmy v patogenéze a prognóze  
germinatívnych nádorov a neskorá toxicita ich kuratívnej liečby“

**Autor:** MUDr. Michal

Chovanec

PhD

II. Onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

**Oponent:**

Doc. MUDr. Wagnerová Mária CSc.,  
Východoslovenský onkologický ústav a.s.  
Klinika rádioterapie a onkológie v Košiciach

**Hodnotenie:**

Habilitačná práca MUDr. Michala Chovanca PhD je veľmi aktuálna a je výsledkom jeho niekoľkoročnej liečebno-preventívnej a vedecko-výskumnej práce doma i v zahraničí. Vo svojej práci postupne upriamil svoju pozornosť na veľmi zložitú a mimoriadne dôležitú problematiku odhaľovania biologických mechanizmov platina rezistentného ochorenia u germinatívnych nádorov testis a pátrania po ich citlivosti na inovatívne liečebné režimy. V názve práce myslím, že chýba doplnok, že sa jedná o germinatívne nádory testis. Práca je napísaná z veľkej časti v angličtine.

Germinatívne nádory testis predstavujú jednu zo svetlých stránok liečby solídnych nádorov. Je to síce zriedkavé ochorenie, ktoré však postihuje prevažne mladých mužov vo veku 20-40 rokov. Je to tiež najčastejšia malignita a najčastejšia príčina úmrtia na malignitu v tejto vekovej kategórii. Tieto nádory charakterizuje výnimočná chemosenzitivita na cisplatinové režimy. Existuje ale malá skupina pacientov s primárnou alebo sekundárnou rezistenciou na cisplatinu. Muži s refraktérnymi nádormi testis zomierajú v mladom a fertílnom veku, preto tento problém predstavuje závažný celospoločenský záujem. Snaha o vyliečenie refraktérneho ochorenia zahŕňa predmetnú habilitačnú prácu, ktorá ozrejmuje identifikáciu nových markerov a prináša tiež identifikáciu neskorých následkov kuratívnej liečby.

Predložená habilitačná práca má 192 strán vrátane použitej literatúry, tabuľkovej a obrazovej prílohy. Habilitačná práca je tvorená súborom článkov in extenso publikovaných v zahraničných recenzovaných časopisoch alebo článkov odoslaných na recenziu do zahraničného recenzovaného časopisu. Súbor článkov predstavuje vlastne najvýznamnejšie publikované práce v súlade s témou habilitácie, prezentujúcich realizačné výstupy navrhovaných cieľov práce. Len niekoľko úvodných strán je venovaných úvodu do problematiky všeobecných poznatkov. Na 8 stranách je uverejnený veľmi bohatý zoznam citácií 137 prác zahraničných i domácich autorov. Viac ako tri štvrtiny sú z obdobia posledných 5 rokov. Práca je bohato dokumentovaná veľmi prehľadnými tabuľkami. Nechýba zoznam skratiek, a v texte je ešte každá skratka vysvetlená.

Ja osobne by som privítala radšej rozsiahlu analýzu vlastných prác v jednoliatom celku. Súbor prezentácií však spĺňa kritéria.

Autor súbor publikovaných prác rozdelil logicky do 3 častí, vrátane úvodu, cieľov práce, Metodiky prác, a analýzy výsledkov vyšetrení sú predmetom jednotlivých publikácií. Rozsiahla diskusia, výstižný súhrn a odporúčania v podobe realizačných výstupov sú prezentované v závere.

V každej publikovanej práci po všeobecnom úvode nasleduje zvyklým spôsobom cieľ a analýza výsledkov. Uverejnené práce sú napísané obširne, dokumentované

tabuľkami , obrázkami použitou literatúrou, na dobrej úrovni bez výhrad. Autori nevynechali ani prehľadné informácie o genetických zmenách u testikulárnych nádorov a tiež sa zaoberajú možnosťami využitia rôznych markerov v diagnostike a hodnotení biologických vlastností .Prehľad o prediktívnych, prognostických markerov a markerov rezistencie k chemoterapii je spracovaný podľa najnovších poznatkov v jednotlivých prezentáciach.

Cieľom habilitačnej práce je:

- Identifikácia nových molekulárnych biomarkerov u germinatívnych nádorov testis s prognostickým a prediktívnym potenciálom
- Identifikácia imunitných mechanizmov v súvislosti s patogenézou, prognózou a liečbou germinatívnych nádorov testis
- Identifikácia neskorej toxicity kuratívnej liečby germinatívnych nádorov testis a kauzálne overenie neskorej toxicity v experimentálnych modeloch

Po komplexnom prehodnotení práce jednoznačne konštatujem, že sa autorovi podarilo navrhované ciele vynikajúco naplniť. Navrhovaná práca je kvalitne spracovaná. Svedčí o veľmi dobrých znalostiach. Pracovná hypotéza je jasne a zreteľne formulovaná. Zvolené metódy práce a ich zdôvodnenie obsahuje vyvážené všetky dôležité informácie. Materiál a časový rozvrh jednotlivých prác zodpovedá praktickým požiadavkám . Súbor pacientov je dostatočný k možnosti relevantného vyhodnocovania. Použité štatistické metódy sú zárukou kvalitného spracovania získaného materiálu a podľa mojej mienky sú aj vhodne zvolené pre sledované súbory pacientov. Porovnanie niekoľkých analýz sledovaného materiálu poukázalo na možnosť odhalenia podskupiny pacientov profitujúcich s následného individualizovaného prístupu k liečbe.

V posudzovanej práci nenachádzam etické problémy.

V analýze súhrnov výsledkov, v diskusii a závere práce autor realisticky hodnotí možnosti použitia získaných výsledkov v bežnej praxi. Vypracovanie algoritmov vyšetrení špecifických markerov k včasnému odhaleniu progresie a diseminácie ochorenia vyžaduje bezpochyby ďalšie rozsiahle klinické štúdie. Potenciálny význam práce vidím v potvrdení pracovnej hypotézy, na podklade čoho bude možné stanoviť dostatočne validný prognostický algoritmus identifikujúci rizikovú skupinu pacientov. Tento fakt môže závažným spôsobom ovplyvniť stratégiu a taktiku liečby, ovplyvniť celkové i bezpríznakové obdobie cieľenou liečbou. V konečnom dôsledku získané výsledky môžu aj účinne zasiahnuť do farmakoeconomiky, čo je v súčasnosti nezanedbateľný argument.

Otázky:

1. Vaša práca dokumentuje veľmi rozsiahly súbor publikácii sledovaný náročnými molekulárnymi technikami mnohých markerov. Podľa čoho ste sa rozhodovali pri ich výbere? Nebolo by jednoduchšie zúžiť rozsah sledovaní ?
2. Z dnešného pohľadu, ktorú kombináciu novších markerov by ste navrhli už dnes do bežnej praxe?
3. Zdá sa, že v tejto skupine pacientov aktivita inhibítorov kontrolných bodov zlyháva, myslíte si, že na vine je veľmi nízka mutačná záťaž ?
4. V exploratívnej štúdiu u 92 pacientov ste identifikovali niekoľko cytokínov, ktoré predikovali dĺžku prežívania. Zaradili ste sledovanie niektorých z nich do bežnej praxe?
5. Akým spôsobom sledujete neskorú toxicitu liečby germinatívnych nádorov testis v bežnej praxi ?

Pri hodnotení formálnej stránky predloženej práce je potrebné konštatovať, že je kvalitne spracovaná. Svedčí o veľmi dobrých znalostiach. Jednotlivé prezentácie sú

dobre vyvážené, obsahujú dôležité informácie, spracovanie výsledkov je precízne jasne a zrozumiteľne formulované.

Autor presvedčivo dokázal, že sa v danej oblasti orientuje a má ucelený prehľad o najnovších literárnych poznatkoch. Navyiac tieto vedomosti vie logicky usporiadať a adekvátne prezentovať. Analýzu retrospektívnych skúseností zvládol na veľmi dobrej vedecko-výskumnej úrovni.

V texte z hľadiska formálneho nechýbajú nutné základné informácie o problematike ani odvolania na konkrétnu citáciu. Spracovanie výsledkov vyšetrení spĺňa kritéria vedecko-výskumnej práce.

Z hľadiska vecného práca obsahuje priemerný počet preklepov a občasné jazykové nepresnosti.

Záverom možno konštatovať, že predložená habilitačná práca k habilitácii v odbore onkológia je kvalitne a dobre spracovaná po formálnej i obsahovej stránke. Téma práce je aktuálna a získané výsledky možno úspešne využiť v bežnej onkologickej praxi.

Prácu v súhrne hodnotím veľmi kladne. Habilitačná práca odráža niekoľkoročné liečebno-preventívne, pedagogické a vedecko výskumné úsilie. Autor v plnej miere spĺňa kritériá kladené pre habilitáciu docentov, preto po úspešnej obhajobe práce odporúčam udeliť uchádzačovi vedecko pedagogický titul

**DOCENT v odbore onkológia**

Košice,

28.03.2019

Doc

MUDr

.WagnerováMáriaCSc.