

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

**Názov práce:**

„Identifikácia nových biomarkerov pri pokročilých urotelových karcinómoch.“

**Autor:** JUDr. MUDr. Patrik Palacka. PhD., MPH, MBA, LL.M.,

*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. Patrika Palacku 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 zložitú a dôležitú problematiku odhaľovania biologických mechanizmov a identifikácie nových biomarkerov pri pokročilých urotelových karcinómoch a pátrania ich citlivosti na inovatívne liečebné režimy.

V dobe diagnózy má 10 % pacientov primárne generalizované ochorenie. Približne 50 % pacientov po radikálnej cystektómii má recidívu ochorenia. Pred zavedením účinnej chemoterapie bola stredná doba prežívania u týchto pacientov 3–6 mesiacov. Chemoterapia v kombinácii s cisplatinou je štandardnou liečbou od 80. rokov minulého storočia s predĺžením dlhodobého prežívania na 12–14 mesiacov. Najčastejšie používanou kombináciou bola cisplatina s methotrexátom, vinblastinom a doxorubicinom (MVAC). Pre menšiu toxicitu je v súčasnej dobe štandardom v prvej línii kombinácia cisplatinu a gemcitabínu (GC). Miera odpovedí je u kombinácie MVAC 46 % a u GC 49 %. Nezávislým prognostickým faktorom prežívania sú celkový stav pacienta a prítomnosť alebo absencia viscerálnych metastáz. V súčasnosti sa v terapii generalizovaného karcinomu močového mechúra dostáva do popredia imunoterapia. Imunoterapia checkpoint inhibítormi bola schválená ako liečba druhej línie a nahradila pôvodne jediné chemoterapeutikum druhej línie – vinflunin. Imunoterapia je tiež schválená ako alternatíva chemoterapie v prvej línii, pokiaľ pacienti nemôžu byť liečení cisplatinou. V tomto prípade, ale musí nádor vykazovať expresiu PD-L1 (ligand programovanej bunkovej smrti). **Snahy o zlepšenie liečebných výsledkov zahŕňa predmetná habilitačná práca, ktorá ozrejmuje identifikáciu nových prognostických biomarkerov.**

Predložená habilitačná práca má 153 strán vrátane použitej literatúry, tabuľkovej a obrazovej prílohy. Habilitačná práca je tvorená kompilátom 4 článkov in extenso publikovaných v zahraničných recenzovaných časopisoch v angličtine s kumulatívnym IF 12,647. Každý článok je uvedený v identickej (textovej, obrázkovej) podobe, v akej bol prijatý na publikovanie so súhlasom nezávislých recenzentov aj editora, vždy doplnený krátkym komentárom. Súbor článkov predstavuje vlastne najvýznamnejšie publikované práce v súlade s témou habilitácie, prezentujúci 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 89 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.

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 4 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 predstavené v závere.

V každej publikovanej práci po všeobecnom úvode nasleduje zvyklým spôsobom cieľ a analýza výsledkov. Uverejnené práce sú napísané obsírne, dokumentované tabuľkami, obrázkami, použitou literatúrou, na dobrej úrovni bez výhrad. Autori nevynechali ani prehľadné informácie o špecifikách metastatických uroteliálnych karcinómov a tiež sa zaoberali 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 prezentáciách.

Cieľom habilitačnej práce je:

- V retrospektívnej štúdií skúmať prognostický význam indexu systémového zápalu, stanoveného pred prvým podaním chemoterapie na báze platinového derivátu u naivných pacientov s metastatickým urotelovým karcinómom. (133 pacientov)
- V prospektívnej štúdií skúmať funkciu mitochondrií trombocytov izolovaných z periférnej krvi u chemo-naivných pacientov so svalovinu-infiltrujúcich urotelových karcinómov a testovať hypotézu, podľa ktorej je bioenergetika mitochondrií trombocytov u onko- pacientov odlišná. (15 pacientov + 15 kontrol)
- V prospektívnej štúdií skúmať prognostický význam koncentrácie reaktívnych substancií kyseliny tiobarbiturovej (TBARS) v plazme mts pacientov pred začatím prvolíniovej liečby. Testovaná hypotéza sa týka dôkazu významne kratšieho prežívania pacientov s nízkymi hladinami tohto markeru. (65 pacientov)
- V prospektívnej observačnej štúdií ,zhodnotiť účinnosť vinflunínu v zmysle prežívania a jeho bezpečnosti v druhej línii sledovaných pacientov po progresii na platinový derivát. Testovaná hypotéza predpokladá rovnakú účinnosť vinflunínu v reálnej praxi ako u registračnej štúdie. (16 pacientov)

Po komplexnom prehodnotení práce jednoznačne konštatujem, že sa autorovi podarilo navrhované ciele vynikajúco naplniť. Navrhované a odpublikované práce sú kvalitne spracované. Pracovná hypotéza je jasne a zreteľne formulovaná. Zvolené metódy práce sú vhodne navrhnuté. Materiál a časový rozvrh jednotlivých prác zodpovedá praktickým požiadavkám. Súbor pacientov je dostatočný pre následné vyhodnocovanie. Použité štatistické metódy sú zárukou kvalitného spracovania získaného materiálu. Porovnanie niekoľkých analýz sledovaného materiálu poukázalo na možnosť odhalenia podskupiny pacientov profitujúcich z následného individualizovaného prístupu k liečbe.

V posudzovanej práci nenachádzam etické problémy.

V analýze súhrnov jednotlivých výsledkov, v diskusii a závere práce autor realisticky hodnotí možnosti použitia získaných údajov v bežnej praxi. 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. V konečnom dôsledku získané výsledky môžu aj účinne zasiahnuť do farmakoekonomiky, čo je v súčasnosti nezanedbateľný argument.

Otázky:

1. Vaša práca dokumentuje rozsiahly súbor publikácií sledovaný náročnými molekulárnymi technikami niekoľkých markerov. Podľa čoho ste sa rozhodovali pri ich výbere?
2. Z dnešného pohľadu, ktorú kombináciu novších markerov by ste navrhli už dnes do bežnej praxe?
3. Plánujete sledovať v skupine metastatických uroteliálnych pacientov aj niektoré biomarkery pre zistenie aktivity inhibítorov kontrolných bodov?
4. Očakávali ste rozdielny výsledok liečby u mts uroteliálnych pacientov pri liečbe vinfluninom, alebo snád' iné spektrum nežiadúcich účinkov?

5. Akým spôsobom sledujete toxicitu liečby metastatických uroteliálnych karcinómov v bežnej praxi ?

Pri hodnotení formálnej stránky predloženej práce je potrebné konštatovať, že je kvalitne spracovaná. . Jednotlivé prezentácie sú dobre vyvážené, 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 základné informácie o problematike. Spracovanie výsledkov vyšetrení spĺňajú 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. 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, 28.06.2022

Doc MUDr .Wagnerová Mária, CSc.