

Posudok habilitačnej práce v odbore onkológia.

Názov: Diagnostické a liečebné pokroky v detskej onkologii.

Autor/uchádzač: MUDr. Peter Múdry, Ph.D.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Klinika detské onkologie, Brno

Oponent : doc. MUDr. Viliam Žilínek, C.Sc.

Pracovisko oponenta: Detská klinika ÚVN SNP Fakultná nemocnica Ružomberok, SR

Predchádzajúce pracovisko: Klinika detskej onkológie a hematológie na NÚDCH Bratislava

Predkladaná práca je tematicky zameraná na oblasť detskej onkológie, cielene na časť liečba sarkómov mäkkých tkanív u detí a adolescentov. Hodnota aktuálnosti práce sa opiera o dlhoročné klinické skúsenosti autora, prehľad a využitie najaktuálnejších vedeckých poznatkov z diagnostiky a komplexnej liečby detských pacientov s uvedenou skupinou nádorov. Metodicky pri koncipovaní diagnostickej a terapeutickkej stratégie uplatňuje široký, multidisciplinárny prístup k diagnostike, kde spolupracuje on i pracovisko so špičkovými pracoviskami v Českej republike i v zahraničí. V terapií postupuje predovšetkým z aktuálnych výsledkov získaných z randomizovaných prospektívnych štúdií, na ktorých sa jeho pracovisko KDO LF MU a FN Brno dlhodobo podieľa.

Habilitačná práca pozostáva z troch hlavných kapitol.

1. Inovatívne liečebné postupy u vysoko rizikových malignít detského veku. Autor postupoval teoretickým výkladom, zdôvodnením a analýzou zistených výsledkov. Vedeckým jazykom popisuje možnosti použitia princípu „Personalizovanej onkológie“, ktorý spočíva v modelovaní terapeutickkej stratégie na podklade komplexnej biologickej analýzy nádoru, v detailných laboratórnych, zobrazovacích, klinických informáciách o pacientovi, v spojitosti s monitorovaním účinnosti protinádorovej liečby. V podkapitole „Klinické hodnotenia nových liekov v detskej onkológii“ autor s klinickým nadhľadom podáva analýzu vývoja cytostatickej liečby, trendy používania chemoterapie pre detskú populáciu, až po súčasné testovanie nových skupín liekov - napr. tyrozínkynázové inhibítory a i. Veľmi správne upozornil na liečbu vzácných ochorení kombinovanou terapiou použitím tzv. „N-of-1 trial“ postupu, keď v prospech jedinca musíme opustiť model populačnej štúdie. V časti „Nové metódy získavania dát v personalizovanej onkológii“ uviedol metódy zberania údajov v klinických štúdiách, veľmi citlivo formuloval etický princíp problematiky – primárne sledovať oprávnený záujem pacienta. Uvedený princíp musí dominovať nad akademickou a vedeckou ambíciou zberateľa údajov o účinnosti lieku. Správne uviedol zásadný problém pri zbere údajov v onkológii – registre diagnostikovaných a liečených pacientov, validitu údajov, spoľahlivosť definovaných biomarkerov a optimálne zachovaný multiomický prístup. V časti „Drug repurposing“ na podklade farmakologického účinku valproátu na molekulárnej úrovni autor popísal jeho potenciál použiteľnosti pri inovatívnych terapeutických postupoch v onkológii. Poukázal na aktuálnosť problematiky v oblasti funkcií „histónov“ ako dôležitých aktérov epigenetickej regulácie.

V časti „Liečebné modality“ spracoval postupne použiteľnosť v terapii malignít u detí a adolescentov, lieky zo skupiny tyrozínkinázových inhibítorov, check-point inhibítory, a monoklonálne protilátky. Uvedené informácie plne zapadajú do vyššie citovanej kapitoly rozsahom i vecným obsahom. Kandidát z pohľadu klinickej medicíny i vedeckých analýz, veľmi vhodne a v dostatočnom rozsahu spracoval aj časť „Neschválené terapie ve fáze klinického vývoje“. Správne predpokladá nové informácie v problematike NK bunkovej terapie v kombinácií s imunoterapiou ako aj antiangiogénnou stratégiou v kombinácií s novými molekulami monoklonálnych protilátok.

Kapitola habilitačnej práce 1.7 „Inovatívne liečebné postupy na Klinike detskej onkológie LF UMa FN v Brne.“ je uvedená zásadnou informáciou. „V roku 2013 bola na uvedenom pracovisku zahájená práca na realizácii klinického hodnotenia KDO DC 1311 s názvom „Kombinovaná protinádorová terapia s *ex vivo* manipulovanými dendritickými bunkami produkujúcimi interleukín-12 u detských, adolescentných a mladých dospelých pacientov s progredujúcimi, relabujúcimi alebo primárne metastatickými malignitami vysokého rizika“. EudraCT No. 2014-003388-39. Vychádza z predchádzajúcich skúseností výskumného tímu ACIU LF MU o príprave bunkového lyzátu. Doterajšie výsledky autor uvádza v prílohe č.1. technologický proces vlastnej prípravy a dendritickej vakcíny. V prílohe č.2 kandidát spolu s kolektívom uvádzajú precízne spracovanú kazuistiku pacienta s dg. metastatický Ewingov sa.

Inovatívne liečebné postupy v klinickej realizácii na KDO LF UM a FN v Brne a vo forme aplikovania „Personalizovanej liečby“ aj v detskej onkológii, predkladá kandidát vo forme vedeckých publikácií. Dokladom vedeckej erudície klinických skúseností sú výsledky liečby, dokumentované v prílohách č.3. - 4.

Vysoko oceňujem autora, celý obsah textu prílohy č.5. „Budúce paradigmy pre precíznu onkológiu.“ je a bude nad možnosti bežného klinika „...orientovať sa v informačnom preťažení, v otázke matematického modelovania účinku lieku (kombinácie) v skupinách pacientov, ale aj iných kvantifikovaných problémoch, zverených analytikom.

Ku spektru inovatívnych liečebných postupov, na ktorých autor spolupracoval, a ktoré sú dokladované postupom, založenom na antiangiogénnej a metronomickej liečbe stratégiou COMBAT, potvrdzujú publikované výsledky - príloha č.6.-7.

Veľmi cenná po stránke vedeckej i onkologickej je použitie liečebnej stratégie v prípade kazuistiky – monoterapia tyrozínkinázovým inhybitorom u novorodenca postihnutého infantilnou myofibromatózou. Veľmi pozoruhodný je aj postup „experiment“ s vytvorením bunkovej línie z nádoru, a skúmanie fosforilácie tyrozínkináz a citlivosť na rôzne tyrozínkinázové inhybítory. Príloha č.8. a príloha č.9. Problematike je venovaná aj nasledujúca kazuistika batolaťa s dg. „fibrodysplázia progressiva ossifikans – *ultra vzácne ochorenie*. Príloha č.10.

Druhá samostatná kapitola : Antimykotická liečba u imunokompromitovaných pacientov.

Kandidát ucelene spracoval závažný terapeutický problém, s ktorým sa stretávajú klinickí onkológovia, zvlášť u pacientov z hematoolgickými diagnózami. Skúsenosti so stratégiou

liečby invazívnej aspergilózy, invazívnej kandidózy a ezofageálnej kandidózy spracoval autor v publikáciách – prílohy č.12, 13, 14, 15, 16/.

V tretej kapitole je spracovaný podstatný obsah klinickej i medzinárodnej vedeckej aktivity kandidáta. „Liečba sarkómov mäkkých tkanív v detskom veku“. Uvedená skupina sarkómov svojou heterogenitou a náročnosťou na zber údajov do multicentrických medzinárodných štúdií je dlhodobo v centre vedeckého záujmu detských onkológov. Správne upozornil na etiologickú modalitu vzniku STS - sarkómu ako sekundárnej malignity, čo predstavuje osobitnú náročnosť na terapeutické postupy v súvislosti s rešpektovaním kvality života pacienta. Kandidát svoj vedecko-medicínsku prehľad mimoriadne prehľadne odprezentoval v podkapitole - „3.5. Sarkómy mäkkých tkanív typické pre deti a adolescentov a ich liečba.“ Pri jednotlivých podtypoch uvedenej skupina STS-nádorov uvádza presné histopatologické kritéria, najnovšie geneticko-molekulárne kritériá pre typ nádoru. V logickej nadväznosti formuluje v konkrétnostiach /skupiny liekov, dávkovanie ai./ kompletnú terapeutickú stratégiu. Pri každom type nádoru uvádza aj riziká liečby a prognostické pohľady.

Vedeckú hodnotu habilitačnej práce autora potvrdzuje podkapitola 3.6 „Medzinárodná kooperatívna skupina EpSSG /European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study group/“. Po stručnom historickom úvode zapojenia sa Českej republiky do spolupráce s uvedenou skupinou. Konkrétne formuluje pracovné smerovanie medzinárodnej spolupráce na štúdiách Liečba rhabdomyosarkomov u detí – štúdiá EpSSG RMS 2005, a liečba non-rhabdomyosarkomov u detí – EpSSG NRSTS 2005. Výsledky štúdií spoluautor publikácií prezentuje publikačne v kapitole 3.7. Jeden zo záverov - výsledkov, v prílohe č.16. – sú zistenia po troch dekádach kooperatívnych projektov v oblasti detskej onkológie pri solídnych nádoroch prvé, ktorými bol potvrdený prínos pre celkové prežívanie po liečbe, pri využití novej terapeutickú schémy. Metodologicky sa jednalo o redukciiu chemoterapie v udržiavacej fáze chemoterapie. Skutočnosťou zostane primát autorom použitej liečby pri solídnych nádoroch u detí a adolescentov.

Prognostický význam gémovej fúzie u alveolárneho RMS s postihnutím lymfatických uzlín dokumentujú údaje publikácie uvedenej ako č .17. Výsledky štúdie majú zásadnú cenu pre diagnostiku a zaradenie pacienta s diagnostikovaným ARMS N1 na liečbu podľa protokolárnej schémy pre metastatické RMS.

Výsledky obsiahnuté v súbornej práci autorov (príloha č. 18, a podkapitolou 3.7.3), s formulovaním záveru autora – „... pre liečbu infantilného fibrosarkómu bola dosiahnutá štandardizácia terapie v centrách naprieč Európou“. Uvedený záver len potvrdzuje prínos habilitačnej práce pre detskú onkológiu medzinárodného významu.

Výsledky projektu EpSSG NRSTS 2005 pre liečbu maligných rhabdoidných tumorov (príloha č.19) len zvýrazňujú nevyhnutnosť širokej medzinárodnej spolupráce a koordinovaný multidisciplinárny postup pri diagnostike a terapii prognosticky širokej, nepriaznivej skupine nádorov.

Piata časť habilitačnej práce obsahuje v číslovanom poradí publikácie. Citovanie je presné, s odkazom na adresu dostupnosti zdrojov. O vedeckej úrovni jednoznačne svedčí scientometrická hodnota časopisov, v ktorých práce boli publikované. Oponent práce preštudoval, a nemá zásadnú pripomienku.

Habilitačná práca je predkladaná v rozsahu 253 strán. Je rozdelená do dvoch častí - teoretická časť 52 s. a časť prílohy – 200 s. Formálna a jazyková stránka je na vysokej úrovni.

Otázka oponenta: Využíva pracovisko autora resp. spolupracujúce paraklinické laboratórne pracoviská /molekulárna genetika, farmakológia a i./, bunkové línie z nádorových štruktúr ako experimentálne tkanivové médium pre ďalšie projekty liečby nádorov STS v intenciách objavovania inovatívnych liečebných postupov? Resp. cytologický a histologický materiál z tkanivových bánk?

Záver oponenta:

Habilitačná práca MUDr. P. Múdreho, PhD podáva ucelený obraz o problematike diagnostiky a liečebných pokroch v detskej onkológii. Publikované výsledky majú pôvodnú vysokú vedeckú hodnotu, čo dosvedčujú citované prílohy. Prínos a význam pre klinické využitia publikovaných záverov už prebieha v klinickej praxi v medzinárodnom rozsahu. Na medzinárodnej úrovni sa závery stali inšpiratívnym podkladom pre budúci multidisciplinárny výskum v rovine základného výskumu pre teoretické i klinické odbory.

Habilitačná práca MUDr. Petra Múdrého, Ph.D., „Diagnostické a liečebné pokroky v detskej onkológii“ spĺňa požiadavky štandardne kladené na habilitačné práce v odbore Onkológia.

Habilitačnú prácu odporúčam k obhajobe.

V Bratislave, dňa 22. 3. 2025

doc. MUDr. Viliam Žilínek, C.Sc.