

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0086****Identifikácia biomarkerov asociovaných s neskorou toxicitou chemoterapie u germinatívnych nádorov testis**Zodpovedný riešiteľ **MUDr. MUDr. Michal Chovanec, PhD., PhD.**Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Lekárska fakulta****Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**

2. onkologická klinika LFUK

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Indiana University Cancer Center, Indianapolis, USA

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

0

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Michal Chovanec, Hanna N, Carry C, Einhorn, L, Albany C. Management of stage I testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol. 2016 Sep 13. doi: 10.1038/nrurol.2016.164. Epub 2016 Sep 13.
2. Michal Chovanec, Abu-Zaid M, Hanna N, El-Kouri N, Einhorn L, Albany C. Long-Term Toxicity of Cisplatin in Germ-Cell Tumor Survivors. Ann Oncol. July 2017. 2017 Nov 1;28(11):2670-2679.
3. Michal Chovanec, Zuzana Cierna, Viera Miskovska, Katarina Machalekova, Katarina Kalavska, Katarina Rejlekova, Daniela Svetlovska, Dusan Macak, Stanislav Spanik, Karol Kajo, Pavel Babal, Ugo De Giorgi, Michal Mego, Jozef Mardiak. Systemic Immune-Inflammation Index in Germ-Cell Tumors. Br J Cancer. 2018 Mar 20;118(6):831-838
4. Michal Chovanec, Vasilkova L, Setteyova L, Obertova J, Palacka P, Rejlekova K, Sycova-Mila Z, Kalavska K, Svetlovska D, Cingelova S, Mladosevicova B, Mardiak J, Mego M. Long-Term Cognitive Functioning in Testicular Germ-Cell Tumor Survivors. Oncologist. 2018 Jan 19. pii: theoncologist.2017-0457. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0457.
5. Michal Chovanec, Zuzana Cierna, Viera Miskovska, Katarina Machalekova, Katarina Kalavska, Katarina Rejlekova, Daniela Svetlovska, Dusan Macak, Stanislav Spanik, Karol Kajo, Pavel Babal, Michal Mego, Jozef Mardiak. β catenin is a marker of poor clinical characteristics and suppressed immune infiltration in testicular germ cell tumors. BMC Cancer, 2018 Nov 3;18(1):1062
6. Michal Chovanec, Vasilkova L, Setteyova L, Obertova J, Palacka P, Rejlekova K, Sycova-Mila Z, Kalavska K, Svetlovska D, Mladosevicova B, Mardiak J, Mego M. Long-term sexual

functioning in germ-cell tumor survivors. Accepted for poster and oral presentation. Genitourinary cancers symposium, Feb 7-9th 2018, San Francisco, California, USA J Clin Oncol 36, 2018 (suppl 6S; abstr 549)

7. Conquer Cancer Foundation of American Society of Clinical Oncology (ASCO) Merit Award for an outstanding abstract by a young researcher, oral presentation, Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, California, USA

8. The Union for International Cancer Control (UICC) – selected for case study published online: Fighting Testicular Cancer in Slovakia Through Clinical and Translational studies – Spotlight on Quality Treatment and Care by Michal Chovanec

9. Immune Mechanisms and Possible Immune Therapy in Testicular Germ Cell Tumours – Invited Oral Lecture, 9th Copenhagen Workshop on Testicular Germ Cell Cancer, Copenhagen, Denmark

10. Osobnosť vedy a techniky do 35 rokov za rok 2018, cena udeľovaná Ministerstvom školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej Republiky (Michal Chovanec)

Uplatnenie výsledkov projektu

Nadobudnuté poznatky z dát generovaných v projekte viedli k štandardizácii klinickej starostlivosti na 2. onkologickej klinike o pacientov vyliečených z germinatívnych nádorov testis s ohľadom na neskorú toxicitu liečby. Získané poznatky poslúžia ako model pre vypracovanie štandardných odporúčaní pre sledovanie a manažment neskorej toxicity liečby u všetkých preživších liečených na nádorové ochorenie. Výsledky získané z intervenčnej štúdie poslúžia ako základ pre odporúčanie terapeutickú intervenciu v prevencii vzniku neskorej toxicity protinádorovej liečby.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Projekt priniesol viaceré originálne zistenia, ktoré boli publikované v zahraničných karentovaných a recenzovaných časopisoch a boli publikované a odprezentované na viacerých medzinárodných konferenciách s publikáciou abstraktov v medzinárodných karentovaných časopisoch. Medzi najdôležitejšie originálne zistenia považujeme identifikovanie kognitívnych dysfunkcií u pacientov liečených vysokou kumulatívnou dávkou chemoterapie, rádioterapiou alebo kombináciou chemoterapie a rádioterapie. Za rovnako dôležité považujeme identifikáciu sexuálnych dysfunkcií vrátane erektilnej a orgazmickej poruchy u pacientov liečených protinádorovou liečbou pre germinatívny tumor testis. Z ďalších zistení sme pozorovali závažné poruchy kvality života preživších a ich stigmatizácia onkologickou diagnózou a liečbou aj roky až desaťročia po vyliečení. Ďalej sme identifikovali významnú a symptomatickú chemoterapiou, ale aj rádioterapiou indukovanú periférnu neuropatiu roky až desaťročia po vykonanej liečbe, ktorá je významným prediktorom poruchy kvality života vo všetkých vyšetovaných doménach u preživších po liečbe pre germinatívny tumor. Pozoruhodné zistenia sú, že abdominálna rádioterapia na retroperitoneum pravdepodobne indukuje vznik periférnej neuropatie, kognitívnych porúch a sexuálnych porúch, čo sú doteraz nepozorované zistenia. Z daného vylýva hypotéza, že rádioterapia na retroperitoneum indukuje zatiaľ neznámy systémový mechanizmus patogenézy chronických ochorení aj mimo ožarovacieho poľa. Molekulárne mechanizmy zodpovedné za chemoterapiou a rádioterapiou indukovaných chronických ochorení sú aktuálne predmetom intenzívneho výskumu na našej klinike. Z nášho pohľadu považujeme riešený projekt za vysoko úspešný, kde sa nám podarilo generovať mnoho originálnych výsledkov publikovaných v zahraničnej literatúre, nadviazali sme spoluprácu so zahraničným pracoviskom celosvetového významu v USA. Vytvorená klinická databáza a biobanka poskytujú bázu pre generovanie mnohých ďalších originálnych výstupov a očakávame, že v najbližších 5 rokoch je z už získaných dát možné publikovať do 20 prác v zahraničných karentovaných časopisoch.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

This project resulted in several original findings published in international current contents connect journals and presented at several international conferences with abstracts published in current content connect journals. Among the most significant findings we found long-term cognitive dysfunctions in patients treated with higher dosages of chemotherapy,

with radiotherapy or combined chemotherapy and radiotherapy. Equally important finding was identification of long-term sexual dysfunctions including erectile and orgasmic disorder in survivors treated with anticancer treatment for germ cell tumor. Other findings included significant impairment of quality of life of survivors and their stigmatization with cancer diagnosis and treatment years to decades after the cure. We have also identified significant and symptomatic chemotherapy and radiotherapy induced peripheral neuropathy years to decades after treatment, which is a significant predictor of impaired quality of life in all assessed quality of life domains in germ cell tumor survivors. Interesting are observations of effects of localized abdominal radiotherapy to the retroperitoneum and its systemic effects such as peripheral neuropathy, sexual dysfunction and cognitive impairment. These findings were unknown until now. From these findings we have postulated a hypothesis, that radiation to the retroperitoneum induces currently unknown systemic pathogenic mechanism of chronic diseases outside radiation field. Molecular mechanisms responsible for chemotherapy and radiotherapy induced chronic diseases are currently under intensive investigation at our department. In our view, this research project proved to be highly successful generating numerous original findings published in international peer-reviewed journals and presented at international conferences. We have initiated and established the vivid cooperation with highly regarded world expert cancer center from USA. established clinical database and biobank serve as basis for generating numerous other original findings. We expect to be able to publish up to 20 papers in international current content connect journal within the next five years solely on already acquired data.