

V Brně 3. května 2014

OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORANDSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE**Možnosti predikce efektu léčby EGFR tyrozinkinázovými inhibitory u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic****Autor disertace:** MUDr. Ondřej Fiala
Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň**Oponentka:** Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Oponovaná práce je závěrem doktorského studia MUDr. Ondřeje Fialy na Lékařské Fakultě v Plzni Univerzity Karlovy v Praze. Práce vznikla na základě spolupráce Kliniky pneumologie a ftyzeologie FN a LF UK v Plzni, Onkologické a radioterapeutické kliniky FN a LF UK v Plzni, výzkumného ústavu Genomac v Praze a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity v Brně pod odborným vedením prof. MUDr. Miloše Peška, CSc.

Autor se ve své práci zaměřil na zjištění výskytu a významu vybraných molekulárně-genetických markerů v souboru pacientů s místně pokročilým nebo metastatickým stadiem nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).

V první části práce se autor věnoval výskytu aktivačních mutací genu EGFR a mutací genu KRAS u pacientů s pokročilým stadiem NSCLC se zaměřením na zjištění prediktivního významu těchto markerů u pacientů léčených inhibitory tyrozinkinázy EGFR. Tato část byla retrospektivní studií, do které byli zařazeni pacienti s cytologicky nebo histologicky verifikovaným NSCLC, lokoregionálně pokročilého nebo metastatického stadia (stadium IIIB, IV). Vyšetření na přítomnost aktivační mutace genu EGFR (delece na 19. exonu a bodová mutace na 21. exonu, L858R) bylo provedeno celkem u 613 pacientů, z toho u 448 pacientů bylo rovněž provedeno vyšetření na přítomnost mutace genu KRAS. Vyšetřeny byly cytologické preparáty i bioptické vzorky. Aktivační mutace genu EGFR byly prokázány celkem u 73 vyšetřených pacientů (11,9%), 540 (88,1%) pacientů bylo nositeli *wild-type* EGFR genu. Delece na 19. exonu byla zjištěna u 49 pacientů (8,0%), bodová mutace na 21. exonu (L858R) byla zjištěna u 22 pacientů (3,6%), obě mutace byly zjištěny u 2 pacientů (0,3%). Ve skupině pacientů s prokázanou aktivační mutací genu EGFR bylo 54 pacientů s adenokarcinomem, 16 pacientů se skvamózním karcinomem a 3 pacienti s NOS NSCLC. Rozdíl ve výskytu aktivačních mutací genu EGFR mezi adenokarcinomem a jinými histologickými typy NSCLC byl statisticky signifikantní ($p=0,008$). Autor vyšetření velkého souboru nemocných potvrdil studiemi zjištěný nejen prediktivní ale i prognostický význam aktivačních mutací genu EGFR. Medián PFS u pacientů s aktivační mutací genu EGFR činil 7,2 vs. 2,0 měsíce u pacientů s *wild-type* EGFR genem, rozdíl byl statisticky signifikantní ($p<0,001$). Medián OS u pacientů s aktivační mutací genu EGFR činil 14,5 vs. 7,5 měsíce u pacientů s *wild-type* EGFR genem, rozdíl byl statisticky signifikantní ($p=0,019$). Toto ale neplatilo pro dlaždicobuněčné karcinomy.

Mutace genu KRAS byly prokázány celkem u 69 (15,3%) vyšetřených pacientů. U 3 (0,7%) pacientů byl prokázán raritní současný výskyt mutace genu KRAS i aktivační mutace genu EGFR. Ve skupině pacientů s prokázanou mutací genu KRAS bylo 49 pacientů s adenokarcinomem, 10 pacientů se skvamózním karcinomem a 5 pacientů s NOS NSCLC. Mutace genu KRAS byla prokázána u 21% (49/233) pacientů s adenokarcinomem vs. u 9,3% (20/215) pacientů s jiným histologickým typem NSCLC. Rozdíl ve výskytu KRAS mutací mezi adenokarcinomem a jinými histologickými typy NSCLC byl statisticky signifikantní ($p=0,004$). Autor potvrdil, že mutace genu KRAS korelovala s horším efektem léčby EGFR-TKI. Dále autor prokázal rozdíl v přežití v souvislosti s typem mutace KRAS. Pacienti s mutací KRAS typu G12C dosahovali významně kratšího PFS oproti pacientům s mutací KRAS jiného typu. Tyto výsledky mohou svědčit proto, že ne všechny typy KRAS mutace představují jednoznačně prediktor rezistence k léčbě EGFR-TKI u pacientů s pokročilým stadiem NSCLC. Autor tuto část práce uzavírá s tím, že pacienti by neměli být k vyšetření aktivačních mutací genu EGFR na základě přítomnosti mutace genu KRAS, ale měl by být zohledněn i typ této mutace. Právě tento závěr považuji za velmi cenný. Jako další velký přínos této části práce hodnotím to, že autor na základě vyšetření rozsáhlého souboru pacientů z jednoho pracoviště potvrdil výsledky mezinárodních studií. K této části práce mám následující otázku. Jak si autor vysvětluje rychlou progresi onemocnění u nemocných se spinocelulárním karcinomem a přítomností aktivační mutace genu EGFR? Jak si vysvětluje tak vysoký záchyt aktivačních mutací u této diagnózy ve srovnání s literárními údaji?

Ve druhé části práce se autor zaměřil na praktický význam genetického testování při rozhodování o léčbě první linie u pacientů s pokročilým stadiem NSCLC. Do retrospektivní studie autor zařadil celkem 54 pacientů s cytologicky nebo histologicky verifikovaným místně pokročilým nebo metastatickým NSCLC, u kterých bylo provedeno genetické vyšetření, které prokázalo přítomnost aktivační mutace genu EGFR. Při srovnání efektivity a bezpečnosti EGFR-TKI a chemoterapie v první linii léčby autor prokázal významně delší PFS u pacientů léčených EGFR-TKI. Léčba EGFR-TKI v první linii se ukázala jako bezpečná a pro pacienta méně zatěžující. I v této části práce autor potvrdil v běžné klinické praxi výsledky mezinárodních studií. Autor jednoznačně doporučuje, že pokud má být pacientovi s pokročilým nebo metastatickým onemocněním podána optimální léčba, pak je provedení genetického testování na přítomnost aktivační mutace genu EGFR nezbytné. K této části otázky nemám. Stejně tak jako u první části práce oceňuji prověření výsledků studií a zavedení do běžné klinické praxe.

Všechny v dizertační práci použité vyšetřovací metody a zvolené statistické metody považuji za správné vzhledem k řešené problematice. Práci velmi obohatilo dostatečné množství tabulek, obrázků a velmi názorných grafů. Práce splnila cíl. Autor prokázal, že je zdatný v klinické práci i ve výzkumné práci. Způsob zpracování tématu svědčí o tom, že autor má velmi hluboké teoretické i praktické znalosti v diagnostice a léčbě nádorů plic. Obě části studie byly velmi pracné. Autor dokázal výsledky výzkumu objektivně vyhodnotit. Jazyková úroveň je velmi dobrá. Práce je napsána srozumitelně. Přílohou práce je seznam publikovaných prací autora, který dokumentuje dlouhodobou práci související s tématem a odpovídá požadavkům na publikace v průběhu postgraduálního studia.

Práce i předložený seznam publikací jednoznačně vyhovují předpisům pro disertační práce a postgraduální studium. Navrhuji tuto práci přijmout k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby udělit MUDr. Ondřeji Fialovi akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

