

Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Plzni

Husova 3  
306 05 Plzeň

V Plzni dne 23. 4. 2014

**Věc: posudek školitele na doktorskou dizertační práci MUDr. Ondřeje Fialy: Možnosti predikce efektu léčby EGFR tyrozinkinázovými inhibitory u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic, vědní obor: Onkologie**

Autor zvolil pro svoji doktorskou dizertační práci velmi aktuální téma. Plicní karcinomy představují již dlouhodobě velmi závažnou medicínskou i společenskou problematiku. Výsledky dosavadní běžně dostupné léčby systémové, tedy chemoterapie, jsou přes zlepšení patrné zejména v posledním desetiletí stále ještě nepříznivé. Významný posun k dalšímu zlepšení osudů nemocných touto chorobou přináší biologicky cílená léčba.

Autor si vytkl za cíl zmapovat výskyt aktivačních, tzv. senzitivních mutací genu EGFR a také mutací genu KRAS a posoudit přínos jejich stanovení s ohledem na indikace inhibitory tyrozinkináz gefitinibu a erlotinibu. Dalším cílem dizertace bylo posouzení účinnosti a bezpečnosti léčby biologicky cílené ve srovnání s chemoterapií v I. léčebné linii u nemocných, jejichž nádory obsahovaly aktivační mutaci genu EGFR.

Úvodní kapitoly dizertace jsou věnovány aktuálnímu stavu epidemiologie, diagnostiky a terapie nemalobuněčných karcinomů plic. Autor podrobně popisuje preparáty cílené terapie užívané u této nemoci a seznamuje čtenáře s molekulárně-genetickými prediktory účinnosti léčby tyrozinkinázových inhibitorů genu EGFR.

Řešení vlastní studie přineslo aktuální a statisticky významné výsledky, pokud jde o výskyt mutací genů EGFR a KRAS v populaci nemocných s adenokarcinomy. Léčba TKI-EGFR tak přinesla významný benefit u nemocných s adenokarcinomy obsahujícími aktivační mutace EGFR ve srovnání s ostatními morfologickými typy podobně mutovaných karcinomů plic. Při hodnocení významu přítomnosti mutací genu KRAS dospěl autor k prioritnímu zjištění, že prediktorem nepříznivého efektu léčby TKI-EGFR jsou mutace typu G12C. Toto zjištění bylo publikováno v impaktovaném časopise Cancer Genetics (IF: 1,92). Autor rovněž vyhodnotil účinnost aspektu nežádoucích účinků TKI-EGFR a systémové chemoterapie v 1. linii léčby pokročilého NSCLC. Práce o sekvenční léčbě publikované v Anticancer Research byla citována v Lancet Oncology (Zheng Y et al: Intercalated chemotherapy and erlotinib: a viable first-line option for patients with advanced NSCLC?).

V závěru dizertace autor konstatuje významný výskyt aktivačních mutací genu EGFR v populaci českých pacientů s adenokarcinomy a přínos molekulárně genetických vyšetření pro volbu typu systémové protinádorové terapie. Svými výsledky dokládá, že prvoliniová léčba TKI-EGFR je u nemocných s aktivačními mutacemi genu EGFR vysoce efektivní, bezpečná a pro nemocné méně zatěžující než chemoterapie.

Dizertační práce splnila očekávané cíle, přinesla závažné poznatky pro diagnostiku a terapii pokročilých neskvamozních karcinomů plic. Práce je významná pro další rozvoj klinické onkologické praxe tím, že umožní zlepšit léčebné výsledky u nemocných s touto často nepříznivě probíhající chorobou. Práce je zpracována precizně i z hlediska formálního, doktorand doložil zcela věrohodně své tvůrčí schopnosti a schopnost systematicky a samostatně vědecky pracovat. Přesvědčivým dokladem pro toto tvrzení je bohatá přednášková i publikační činnost autora, který je prvním autorem osmi prací s impakt faktorem a spoluautorem dalších pěti prací rovněž v impaktovaných časopisech, kumulativní IF: 21,67. Autor má i řadu ocenění za postery, přednášky i za publikaci v časopise Klinická onkologie.

**Závěr oponentského posudku:**

Předložená doktorská dizertace je po obsahové i formální stránce vysoce kvalitní. Práci velmi rád doporučuji k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98. Doktorand, pan MUDr. Ondřej Fiala, splňuje všechny předpoklady pro úspěšnou obhajobu práce v oboru klinická onkologie.

Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.  
UNIVERZITA KARLOVA PRAHA  
Přednosta PNE k. FN Píseň  
Lékařská fakulta Píseň  
Klinika pneumologie a fúzeologie  
přednosta: prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.  
Dr. E. Beneš 13, 305 99 Píseň