

**MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.**, Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň a Biomedicínské centrum LF v Plzni UK

Název přednášky: **Význam vybraných prediktivních biomarkerů pro personalizaci cílené léčby pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic**

Karcinom plic patří mezi nádory s nejvyšší incidencí i mortalitou. Nejčastějším histologickým typem je nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) zaujímající 80-85 % případů. Karcinom plic je často diagnostikován v pokročilém stadiu, které nedovoluje léčbu s kurativním záměrem, a prognóza je závažná. V současné době jsme svědky dynamického pokroku v systémové onkologické léčbě pacientů s pokročilým stadiem NSCLC. K léčbě lze využít chemoterapii, cílenou léčbu a nejnověji imunoterapii. Pokroku je dosaženo zaváděním moderních preparátů, ale také personalizací onkologické léčby. Koncept personalizované léčby je založen na individualizaci léčebného přístupu za využití prediktivních biomarkerů pro efektivitu a toxicitu terapie. Cílem je podání optimální léčby pro daného pacienta. Hlavním předmětem vědeckého zájmu autora bylo přispět k objasnění prognostického a prediktivního významu široké palety potenciálních biomarkerů pro léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). V habilitační přednášce se autor soustředí na význam vybraných molekulárně-genetických biomarkerů pro predikci efektu EGFR-TKI a jejich využití pro personalizaci této cílené léčby. Vybrané biomarkery představují mutace a amplifikace genu EGFR a mutace genu KRAS.

Význam mutací EGFR byl studován na souboru 613 pacientů s pokročilým NSCLC. Mutace EGFR byly prokázány u 11,9 % vyšetřených nádorů. Jejich výskyt byl častější u pacientů s adenokarcinomem, žen a nekuřáků. U pacientů s mutací EGFR bylo dosaženo signifikantně delšího přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) i celkového přežití (overall survival, OS) při léčbě EGFR-TKI. Subanalýza přežití pacientů ukazuje, že prediktivní význam EGFR mutací platí pouze pro pacienty s neskvamózním typem NSCLC. U skvamózního karcinomu nebyla prokázána korelace s přežitím. I s ohledem na relativně vzácný výskyt EGFR mutací u skvamózních karcinomů, se tak jejich rutinní testování nejeví jako přínosné. Význam testování mutací EGFR pro výběr léčby první linie u pacientů s pokročilým NSCLC byl hodnocen ve studii porovnávající efekt EGFR-TKI a chemoterapie u pacientů s prokázanou mutací EGFR. Ve skupině pacientů léčených v první linii EGFR-TKI bylo dosaženo signifikantně delšího PFS. Rozdíl v OS nebyl statisticky signifikantní, zřejmě z důvodu vysoké míry cross-overu obou léčebných modalit. Význam amplifikace genu EGFR byl studován na souboru 290 pacientů s pokročilým NSCLC. Amplifikace EGFR byla prokázána u 9 % nádorů, výrazně častěji u nádorů s EGFR mutací. Nebyla zjištěna korelace EGFR amplifikace s přežitím pacientů léčených EGFR-TKI v celém souboru ani v podsouboru pacientů s nádory s wild-type EGFR genem. Význam mutací KRAS byl studován na souboru 448 pacientů s pokročilým NSCLC. Mutace KRAS byly prokázány u 15,4% vyšetřených nádorů. Jejich výskyt byl častější u pacientů s adenokarcinomem a kuřáků. Studie prokázala významné rozdíly v přežití pacientů léčených EGFR-TKI podle typu KRAS mutace. U pacientů s mutací G12C KRAS bylo dosaženo významně kratšího PFS i OS oproti pacientům s wild-type KRAS (a wild-type EGFR) genem. Oproti tomu, jiné typy KRAS mutace s přežitím nekorelovaly. Význam typu mutace KRAS autor studoval i u jiných malignit. Za pozornost stojí, že u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených cílenou léčbou bevacizumabem byly jako nepříznivé typy identifikovány G12A a G12V, tedy odlišné typy než u NSCLC léčených EGFR-TKI.

Prezentované studie ukazují, že efekt cílené léčby EGFR-TKI u NSCLC lze dobře predikovat pomocí vybraných molekulárně-genetických vyšetření. Personalizace onkologické léčby za využití prediktivních biomarkerů umožňuje volbu efektivní a málo toxické léčby pro konkrétního pacienta a vede k racionálnímu využití mnohdy značně nákladné terapie.

## **Vybrané publikace**

**FIALA, O., PEŠEK, M., FÍNEK, J., BENEŠOVÁ, L., BORTLÍČEK, Z. a MINÁRIK, M.** Gene mutations in squamous cell NSCLC: insignificance of EGFR, KRAS and PIK3CA mutations in prediction of EGFR-TKI treatment efficacy. *Anticancer Res*, 2013, 33, 4, p. 1705-1711. **IF (2013): 1,872**

**FIALA, O., PEŠEK, M., FÍNEK, J., BENEŠOVÁ, L., BELŠÁNOVÁ, B. a MINÁRIK, M.** The dominant role of G12C over other KRAS mutation types in the negative prediction of efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet*, 2013, 206, 1-2, p. 26-31. **IF (2013): 2,180**

**FIALA, O., BÜCHLER, T., MOHELNÍKOVÁ-DUCHOŇOVÁ, B., MELICHAR, B., MATĚJKA, V., M., HOLUBEC, L., KULHÁNKOVÁ, J., BORTLÍČEK, Z., BARTOUŠKOVÁ, M., LIŠKA, V., TOPOLČAN, O., ŠEDIVCOVÁ, M. a FÍNEK, J.** G12V and G12A KRAS mutations are associated with poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumour Biol*, 2016, 37, 5, p. 6823-6830. **IF (2016): 3,650**