

# **OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE**

## **Kožní nežádoucí účinky cílené onkologické léčby**

**Autor: MUDr. Jan Říčař**

**Univerzita Karlova v Praze**

**Lékařská fakulta v Plzni**

**Dermatovenerologická klinika LFUK a FN Plzeň**

---

Nová onkologická léčiva s cílenými účinky na buněčné úrovni charakterizují současnou klinickou praxi. Jako v každé jiné terapii se i zde objevují nežádoucí účinky. Podání některých typů cílené terapie v onkologii je sledováno reakcemi kůže, kožních adnex a sliznic. Inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) představují z tohoto pohledu nejvýznamnější skupinu. Papulopustulózní exantémové výsevy jsou nejčastější manifestací nežádoucích účinků a vykazují nejen přímé dopady na kvalitu života, mohou ale být i přičinou ukončení terapie závažných onkologických onemocnění. Tato disertační práce byla navržena jako studie zjišťující výskyt, závažnost a období vzniku papulopustulózního exantému v souboru nemocných s diagnózou nemalobuněčného plicního karcinomu léčených erlotinibem, určení vztahu papulopustulózního exantému k prognóze a k výskytu mutací EGFR. Autor se pokusil i o vypracování edukačního materiálu pro nemocné léčené EGFR inhibitory s popisem kožních změn, jejich prevencí, léčbou a doporučenými opatřeními.

Součástí tohoto posudku je předkládaná výše uvedená práce MUDr. Jana Říčaře ve vázané formě s přiloženým autoreferátem disertační práce. Rozsah práce je 90 stran. Práce je členěna do 8 částí včetně seznamu referenční literatury, použitých zkratek a příloh. Po úvodu a charakteristice současného stavu poznání problematiky inhibitorů EGFR a jejich účinků na kůži a sliznice jsou jasně definovány cíle práce a použitá metodika, následují vlastní výsledky a diskuze se závěrem. Disertační práce je vypracována velmi pečlivě po stránce obsahové. V úvodní teoretické části je vedle popisu příslušných změn 28 klinických fotografií, vlastní práce je doplněna 6 klinickými fotografiemi, 4 grafy a 9 tabulkami. Grafy vykazují jednotný grafický kód a napomáhají rychlé orientaci v datech. I tabulky a fotografie upřesňují a doplňují vhodně výslednou analýzu autora. Citace referenční literatury jsou uvedeny v dostatečném množství (77 referencí). Jejich časová proporcionalita je v pořádku.

Do sledování byli zařazováni jedinci s diagnózou nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) léčení erlotinibem s manifestací kožně-slizniční toxicity sledované klinikou od roku 2006,

Cílem práce bylo zhodnocení kožních změn výše uvedené terapie s analýzou výskytu a závažnosti papulopustulózního exantému a vztahu k parametru celkového přežití a parametru přežití základního onemocnění bez známek progrese. Dalším cílem bylo vypracování edukačních materiálů pro pacienty s indikací terapie inhibitory EGFR s popisem kožních změn a preventivních i režimových opatření.

Téma i použitá metodologie jsou vhodné a odpovídají současným poznatkům o problematice.

Analýza NSCLC nemocných léčených erlotinibem potvrdila souvislost výskytu a závažnosti kožních změn s parametry celkového přežití a přežití bez známek progrese onemocnění. Výskyt papulopustulózního exantému byl zjištěn u téměř 52% pacientů s nástupem do 1 měsíce po zahájení terapie u více jak 91% pacientů. Výsledky autora jsou shodné s publikovanými daty zahraniční populace. Byla potvrzena i delší doba přežití a přežití bez progrese onemocnění s narůstající závažností exantémových projevů redigující příznivou léčebnou odpověď. Autor potvrdil i statisticky významnější podíl výskytu kožních exantémů u nemocných s aktivační mutací EGFR.

Pozitivním výstupem práce je konečně fakt, že na základě současných stavů vědomostí a výsledků autorovy studie formuluje autor doporučení pro pacienty léčené EGFR s podrobným popisem možných klinických kožních změn s fotodokumentací a doporučená režimová opatření.

## **Poznámky oponenta k práci a dotazy:**

### *Formální nedostatky*

- značení obrázků klinických změn: na straně 23 dvojice obrázků končící číslem 12, na straně 36 dvojice obrázků začíná též číslem 12

### *Dotazy pro uchazeče*

- Je znám mechanismus, kterým by bylo možné vysvětlit vyšší výskyt nežádoucích kožních účinků u pacientů s mutacemi EGFR ? (Ve studii Steffense a spol. pouze zmínka o erlotinib pomaleji metabolizujících pacientech s přítomností vyšších stupňů závažnosti exantému vykazujících delší parametry přežití; práce Holman a spol. uvádí souvislost přes reakci imunitního systému na nádorovou tkáň zprostředkovanou imunitnímu systému kůže – o jaký typ imunitní reakce tedy jde?)
- Opravňuje dle Vašeho názoru údaj o 71,4% výskytu exantémů u pacientů s mutací EGFR versus 51,3% výskytu kožních exantémových změn u nemocných bez mutace EGFR odpovědi?
- Provádít nadále testy mutace EGFR u takto léčených pacientů a navrhujete v případě zjištění pozitivní mutace EGFR profylaktickou terapii doxycyklinem ?

### **Závěrečné hodnocení:**

Svou disertační prací prokázal autor vazbu vědecké činnosti na klinickou praxi. Práce analyzující poměrně rozsáhlý soubor nemocných rozšiřuje významně poznatky o prevenci a úspěšnou terapii těchto kožně-sлизničních změn infekcí se závažnými konsekvensemi. Autor prokázal znalosti problematiky v řadě publikací in extenso. Literární reference uvádějí i autorovy předchozí publikace i další české a zahraniční autory zabývající se danou problematikou. Autor tedy prokázal předpoklady samostatné vědecké práce. Předkládaná disertační práce je srozumitelná, splňuje požadavky kladené na disertační práci a je aktuální. Z výše uvedeného proto doporučuji příslušné komisi LF UK v Plzni ke kladnému přijetí.

V Hradci Králové 26. 2. 2018

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

p r e d n o s t a

Klinika nemocí kožních a pohlavních  
FN a LF UK v Hradci Králové