

**Lek. Michał Bieńkowski**

**Streszczenie rozprawy doktorskiej pt. „Znaczenie amplifikacji**

**EGFR w glejaku wielopostaciowym**

Glejak wielopostaciowy jest wysoce agresywnym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującym się niekorzystnym rokowaniem niezależnie od zastosowanego leczenia. Celem badawczym było określenie czy molekularne markery glejaka wielopostaciowego (tj. mutacje *TP53* i *IDH1*, delecja *CDKN2A*, amplifikacja *EGFR*, polisomia chromosomu 7 oraz ekspresja *EGFRvIII*) są powiązane z odmiennym przebiegiem klinicznym lub odpowiedzią na terapię. Ponadto, przedstawiono tutaj metodę opartą na ilościowej PCR w czasie rzeczywistym na matrycy DNA pozwalającą na szybkie, wydajne i wiarygodne określenie poziomu amplifikacji *EGFR* i polisomii chromosomu 7. Spośród danych klinicznych, jedynie wiek pacjenta okazał się istotnym rokowniczo (w analizie ciągłej: HR = 1.04; p<0.01). Spośród danych molekularnych, ekspresja *EGFRvIII* korelowała z łagodniejszym przebiegiem choroby (HR = 0.37; p = 0.04). Co ciekawe, amplifikacja *EGFR* powiązana była z gorszym rokowaniem, lecz jedynie u młodszych pacjentów (HR = 3.75; p<0.01) oraz u tych, którzy leczeni byli za pomocą radioterapii (HR = 2.71; p = 0.03). Nie stwierdzono natomiast różnicy w długości życia pomiędzy pacjentami z amplifikacją *EGFR* leczonych radioterapią a tymi, u których radioterapii nie zastosowano. Ponadto, amplifikacja *EGFR* wiązała się z lepszym rokowaniem, gdy współwystępowała z homozygotyczną delecją *CDKN2A* (HR = 0.12; p = 0.01), natomiast z gorszym rokowaniem, gdy współwystępowała z polisomią chromosomu 7 (HR = 14.88; p = 0.01). Co istotne, uzyskane wyniki podkreślają konieczność rozróżniania obu mechanizmów zwiększonej liczby kopii genu *EGFR* (amplifikacji i polisomii). Podsumowując, mimo iż przedstawione dane wymagają weryfikacji w kolejnych grupach pacjentów, podkreślają one znaczenie uwzględniania profilu molekularnego nowotworu przy wyborze metod leczenia dla danego pacjenta.

## Abstract

Glioblastoma is a highly aggressive tumour of the central nervous system, characterised by poor prognosis irrespective of the applied treatment. The aim of our study was to analyse whether the molecular markers of glioblastoma (*i.e.* *TP53* and *IDH1* mutations, *CDKN2A* deletion, *EGFR* amplification, chromosome 7 polysomy and *EGFRvIII* expression) could be associated with distinct prognosis and/or response to the therapy. Moreover, we describe a method which allows for a reliable, as well as time- and cost-effective, screening for *EGFR* amplification and chromosome 7 polysomy with quantitative Real-Time PCR at DNA level. In the clinical data, only the patient's age had prognostic significance (continuous: HR = 1.04;  $p < 0.01$ ). At the molecular level, *EGFRvIII* expression was associated with a better prognosis (HR = 0.37;  $p = 0.04$ ). Intriguingly, *EGFR* amplification was associated with a worse outcome in younger patients (HR = 3.75;  $p < 0.01$ ) and in patients treated with radiotherapy (HR = 2.71;  $p = 0.03$ ). We did not observe any difference between the patients with the amplification treated with radiotherapy and the patients without such a treatment. Next, *EGFR* amplification was related to a better prognosis in combination with the homozygous *CDKN2A* deletion (HR = 0.12;  $p = 0.01$ ), but to a poorer prognosis in combination with chromosome 7 polysomy (HR = 14.88;  $p = 0.01$ ). Importantly, the results emphasise the necessity to distinguish both mechanisms of the increased *EGFR* gene copy number (amplification and polysomy). To conclude, although the data presented here require validation in different groups of patients, they strongly advocate the consideration of the patient's tumour molecular characteristics in the selection of the therapy.