



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Děkanát, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

V Olomouci 28. srpna 2018

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Onkologie

MUDr. Radmila Lemstrová, lékařka Onkologické kliniky LF UP a FNOL, studentka kombinované formy doktorského studijního programu *Onkologie* na LF UP v Olomouci.

Téma práce: „**Studium prediktivních a prognostických markerů karcinomu pankreatu**“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 28. srpna 2013 v 11:00 hod.

Komise:

předseda: prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D. ✓

místopředseda: prof. MUDr. Jindřich Macháček, CSc. ✓

členové: prof. MUDr. Jiří Klein, Ph.D. ✓

doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D. ✓

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D. ✓

Oponenti:

prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D. *diskuse* ✓

Ústav farmakologie LF UK v Hradci Králové

prof. MUDr. Jiří Klein, Ph.D. ✓

Chirurgické oddělení, Krajská nemocnice T.Bati ve Zlíně

Školitel: doc. MUDr. Beatrice Mohelníková-Duchoňová, Ph.D. ✓

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školicího pracoviště. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů.

Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo⁵... členů komise. Kladně hlasovalo⁵... členů, záporně⁰... členů, neplatných lístků bylo odevzdáno⁰...

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Radmila Lemstrová** obhájila disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
předseda komise

Obhajoba disertační práce dne 28. 8. 2018 v 11:00hod

MUDr. Radmila Lemstrová

lékařka Onkologické kliniky LF UP a FNOL, studentka prezenční formy doktorského studijního programu Onkologie na LF UP v Olomouci

Téma: "Prediktivní a prognostické markery karcinomu pankreatu"

Oponenti:

Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD. - Ústav farmakologie LF UK v Hradci Králové

Prof. MUDr. Jiří Klein, Ph.D., FETCS – Chirurgické oddělení, KNTB Zlín, a.s.

Komise:

předseda: prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

místopředseda: prof. MUDr. Jindřich Macháček, CSc.

členové: doc. MUDr. Beatrice Mohelníková-Duchoňová, Ph.D., doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D., MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

Školitel: doc. MUDr. Beatrice Mohelníková-Duchoňová, Ph.D

Místo obhajoby: Seminární místnost Onkologické kliniky LF UP a FNOL, I. P. Pavlova 6 Olomouc.

Dotazy oponenta prof. MUDr. Stanislava Mičudy, Ph.D.

Jaký je metodický podíl autorky na prezentovaných publikacích?

Autorka se podílela na izolaci DNA a sběru klinických dat.

Byl pozorován antitumorózní efekt taxanu 58T-121-6, jak byl hodnocen a byl pozorován lepší účinek než u „standardních“ taxanů?

Naše práce navazuje na již publikované práce o účinnosti a farmakokinetice nové generace taxanů. SB-T- 1216 je 3. generací taxanů se substituenty (F, Cl, N₃) na pozici C2, C10 a C3'N fenylové skupiny. Je účinný i u rezistentních linií s mutací beta tubulinu, odolný vůči efluxu na podkladě P-glykoproteinu, dosahuje vyšších intratumorálních koncentrací. V naší práci byla sledována redukce tumorového růstu na PaCa-44 xenograftech, kde rozdíl velikosti tumoru mezi léčenými a neléčenými xenografty 8 týdnů po implantaci tumoru dosahoval 6,6 cm³.

Je známo, jak sledované mutace SLC22A3 ovlivňují aktivitu tohoto transportéru?

V naší práci byla provedena predikce *in silico* pomocí HaploReg v3 u rs2504938 a rs2504956. U Rs2504938 byla zjištěna alterace motivů DNA vazebných proteinů a transkripčních faktorů Hmx_1 (H6 Family Homeobox 1 DNA binding protein), NF-kappaB_known3 (Nuclear Factor Kappa B). Predikce u Rs2504956 ukázala na alteraci E2A_2, E2A_5 (Transcription Factor 3), Hic1_1 (Hypermethylated in Cancer 1), ZBTB7A_known1 (Zinc Finger- and BTB Domain-containing Protein 7 A).

Dotazy oponenta prof. MUDr. Jiřího Kleina, Ph.D., FETCS

Jaký názor má autorka na úlohu radioterapie v léčbě lokálních či lokálně pokročilých adenokarcinomů pankreatu?

Radioterapie lokálního karcinomu pankreatu v rámci neoadjuvantní léčby u resekabilní choroby je pouze experimentálním přístupem. Úloha neoadjuvantní radioterapie je zkoumána u hraničně resekabilní choroby, kde dosud publikovaná data ukazují na zvýšení četnosti R0 resekcí, což se však nepromítá do ukazatelů jako prodloužení celkového přežívání pacientů. Význam adjuvantní radiochemoterapie se jeví především přínosný dle metaanalýzy 4 velkých studií u skupiny pacientů s R1 resekcí, po iniciační adjuvantní chemoterapii.

Radiochemoterapie inoperabilního lokálně pokročilého karcinomu pankreatu je konvenční metodou pro pacienty, u nichž nedojde k progresi po iniciační chemoterapii. Tato metoda nabízí vyšší lokální kontrolu nemoci ovšem bez prodloužení celkového přežívání v porovnání s paliativní chemoterapií. Nutností je aplikace dostatečné dávky nad 45 Gy. Další metody jako je stereotaktická radioterapie, IMRT, jsou předmětem probíhajících klinických studií.

Další dotazy:

Dotaz doc. MUDr. Josef Dvořáka, Ph.D.

Je u karcinomu pankreatu zvýšeně aktivována dráha SWIF/SNF?

SWIF/SNF je jedna z deseti aktivovaných drah u karcinomu pankreatu. Jedná se o nukleosom remodelující komplex, který může destabilizovat histon-DNA interakci v rekonstituovaném nukleosomu a regulovat transkripci genů důležitých pro buněčnou diferenciaci a růst. V současné době je ovšem rovněž věnován rozsáhlý výzkum podjednotkám SWIF/SNF a jejich funkci jako tumor supresorového genu.

Pozorovali jste zvýšenou expresi Hedgehog signální dráhy u nádorových buněk PDAC a nebo i stromatu?

V naší práci byla stanovena exprese signální dráhy Hedgehog u nádorových buněk PDAC. Byla pozorována zvýšená exprese Hedgehog signální dráhy v pankreatické nádorové tkáni oproti párové nenádorové tkáni, a to na úrovni celé dráhy.

Dotaz prof. MUDr. Jiřího Kleina, Ph.D.

Používáte v léčbě lokálního karcinomu pankreatu adjuvantní radiochemoterapii ?

Ano, na našem pracovišti je indikována adjuvantní radiochemoterapie především u pacientů s R1 resekcí po iniciační adjuvantní chemoterapii. Indikace radiochemoterapie je rovněž závislá na celkovém performance statutu pacienta a toxicitě léčby.

Dotaz MUDr. Tomáše Svobody, Ph.D.

Jak provádíte screening pacientů s BRCA mutací vzhledem k riziku karcinomu pankreatu?

Pacienti jsou v pravidelných intervalech zváni k fyzikálnímu vyšetření, laboratorním odběrům, včetně tumorových markerů a pravidelnému UZ břicha. Invazivní metody jako EUS a FNA jsou ponechány pro pacienty v rámci hereditárních syndromů. Další zobrazovací metody jako CT, MRCP jsou uplatňovány dle klinického stavu.

Určujete MSI instabilitu vzhledem k 2% výskytu?

MSI instabilita je určována u pacientů v dobrém klinickém stavu vzhledem k možnosti nabídnutí další linie účinné léčby dle prediktivního faktoru.

Dotaz prof. MUDr. Jindřicha Macháčka, CSc.

Pacienti s pulmonálními metastázemi, kteří dosahovali celkového přežití až 81 měsíců, se nacházeli v kompletní remisi?

Jedná se o pacienty s izolovanými pulmonálními oligometastázemi, kterých bylo v naší sledované kohortě pouze 5. U 2 pacientů byla provedena radikální metastasektomie a tito pacienti byli v době sledování v kompletní remisi.

Zápis provedla MUDr. Radmila Lemstrová

dne 6/9 2018

