



V Olomouci 10. 6. 2021

**Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Gynekologie  
a porodnictví**

**MUDr. Martin Maděrka**, lékař Repromeda s.r.o., student prezenční formy doktorského studijního programu *Gynekologie a porodnictví* na LF UP v Olomouci

Téma disertační práce: „**Nové sérové biomarkery u karcinomu hrdla děložního a cervikálních intraepiteliálních neoplázií**“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 21. července 2021 v 9:00 hodin.

**Komise:**

předseda: prof. MUDr. Milan Kudela, CSc. .... ✓

místopředseda: doc. MUDr. Jiří Dostál, Ph.D. .... ✓

členové: MUDr. Petr Dzvínčuk, Ph.D. .... ✓

MUDr. Radim Marek, Ph.D. .... ✓

prim. MUDr. Zdeněk Adamík, Ph.D. .... ✓

doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D. .... ✓

**Školitel:** prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D. ....

**Oponenti:**

prof. MUDr. Milan Kudela, CSc. .... ✓

Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FNOL

doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D. .... ✓

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školícího pracoviště. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo .....<sup>5</sup> členů komise. Kladně hlasovalo .....<sup>5</sup> členů, záporně .....<sup>0</sup> členů, neplatných lístků bylo odevzdáno .....<sup>0</sup>.

**Usnesení:**

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Martin Maděrka** obhájil/~~neobhájil~~\* disertační práci a doporučil/~~nedoporučil~~\* udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....  
prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.  
předseda komise

\*nehodící se škrtněte

# Zápis z obhajoby disertační práce – MUDr. Martin Maděrka

## Odpovědi na dotazy oponentů

### Prof. MUDr. Milan Kudela, Csc.

1. Incidence v ČR: 2014 – 15,54, 2015 – 16,3, 2016 – 15,41, 2017 – 14,6, 2018 – 13,6. Dle posledních dat z roku 2018 se zdá, že dochází k poklesu incidence. Očkování není v ČR celoplošné a u mladší populace se projeví až s odstupem. Význam bude zřejmě v budoucnosti hrát také testace na HPV ve 35 a 45 letech věku hrazená z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

### Doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

1. Porovnávali jsme pouze sérové hladiny studovaných biomarkerů u jednotlivých onemocnění. Zvýšené sérové hladiny AIF-1 a S100-A11 mohou být způsobeny např. zvýšenou angiogenezí, ale jedná se jen o hypotézu.
2. Kombinační panel více biomarkerů, u kterých je prokázána statisticky významná elevace, při follow-up pacientek s karcinomem hrdla děložního.
3. Nejedná se o cíl naší práce, jedná se o konstatování, které je uvedeno v kapitole „Cíle disertační práce“. Vhodnější by tedy zřejmě bylo uvedení tohoto odstavce třeba v úvodu či v diskuzi.

4. **CA 125** – ca ovaria, IOTA – součást ADNEX model, hlavní parametr sledování po skončení léčby, pokud byla hodnota vstupně zvýšená.

**HE4** (lidský epididymální protein 4) – je-li použit samostatně k detekci nádorů vaječníků, vykazuje nejvyšší senzitivitu ze všech známých biomarkerů ovariálního karcinomu (senzitivita 67 %, specificita 96 %).

**ROMA** (Risk of Ovarian Malignancy Algorhitm) index - pracuje s hodnotami HE4 a CA 125, bere v úvahu i stav menopauzy pacientky a s využitím těchto parametrů vypočítá prediktivní pravděpodobnost nálezu epiteliálního karcinomu.

**hCG** – germinální nádory ovarií, choriokarcinom.

**AFP** - pouze u symptomatických nemocných s podezřením na germinální tumor.

**CA72-4** - ca ovaria, pátrání po neznámém primu.

5. **Karcinom děložního hrdla:** SCC-Ag, CYFRA 21-1.

**CIN:** Neexistuje spolehlivý sérový biomarker pro diagnostiku cervikálních intraepiteliálních neoplázií.

U dysplazií děložního hrdla jsou využívány biomarkery z **onkologické cytologie**, které zpřesňují prediktivní hodnotu cytologického vyšetření. Tyto biomarkery se detekují pomocí **imunocytochemických technik**, kdy dochází ke zvýraznění abnormálních buněk pomocí barvení. Pomocí biomarkeru **Ki-67** je možno detekovat zvýšenou proliferaci buněk, ke které dochází, pokud jsou tyto buňky infikovány HPV. Dalším biomarkerem, který má vysokou senzitivitu i specificitu pro dysplázii hrdla děložního, je **p16**, jeho exprese výrazně narůstá při infekci buněk vysoce rizikovými typy HPV.

CIN 2 a CIN 3 jsou často klasifikovány společně jako CIN 2/3, je to tak z důvodu obtížné reprodukovatelnosti nálezů CIN 2. V roce 2012 byla publikována klasifikace **LAST** (Lower Anogenital Squamous Terminology) **Americké společnosti patologie a Americké společnosti pro kolposkopii a cervikální patologii**. V této klasifikaci byla navržena nová terminologie pro popis lézí asociovaných s HPV infekcí vrstevnatého dlaždicového epitelu anogenitálního traktu. V klasifikaci LAST se u histologických nálezů užívá stejná terminologie jako u nálezů cytologických. CIN 1 je v LAST klasifikaci označována jako LSIL. Léze **CIN 2**, které jsou **p16 negativní** jsou označovány jako **LSIL** (low-grade squamous intraepithelial lesion). CIN 2 léze které jsou **p16 pozitivní** jsou označovány jako **HSIL** (high-grade squamous intraepithelial lesion). Léze CIN 3 jsou označovány jako **HSIL**.

## **Veřejná diskuze**

### **Prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.**

Pan profesor upřesňuje, proč jsme si vybrali tyto čtyři konkrétní markery. Každý rok jsou vybrány nové molekuly, které procházejí určitým testováním a je zkoumáno jejich potenciální využití v lékařské praxi. Externím laboratorním subjektem nám byla nabídnuta možnost testování těchto molekul. Diskuze byla vedena v širších souvislostech z důvodu velmi omezených dat na toto téma.

### **Prof. MUDr. Milan Kudela, Csc.**

Pan profesor zmiňuje využívání lokálních přípravků na léčbu prekanceróz hrdla děložního a zamýšlí se nad tím, že by se i pomocí námi zkoumaných markerů dalo prokázat toto zlepšení či ústup prekancerózy a dotazuje se, zda o tomto byla již publikována nějaká práce.

### **MUDr. Martin Maděrka**

„Na toto téma žádná práce zatím publikována nebyla.“

### **Doc. MUDr. Jiří Dostál, Ph.D.**

Pan docent říká, že Dr. Maděrka prokázal, že umí vědecky pracovat a ptá se ho, zda plánuje téma jeho disertační práce dále rozvést.

### **MUDr. Martin Maděrka**

„Rád bych se dále věnoval vědecké práci, ale již spíše v oboru reprodukční medicíny.“

### **Doc. MUDr. Jiří Dostál, Ph.D.**

Pan docent zmiňuje, že spíše než zkoumání sérových markerů, by bylo vhodnější hledání markerů lokálních, eventuálně v práci zkombinovat marker lokální a sérový. Dále uvádí, že v metodice by bylo vhodné ještě podrobnější zpracování, tak jak to bylo uvedeno v původních publikacích autora.

### **Doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.**

Pan docent se dotazuje, zda je na pracovišti Porodnicko-gynekologické kliniky v Olomouci v plánu ještě další zkoumání těchto markerů či i jiných.

**Prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.**

Pan profesor odpovídá, že zatím není plánován výzkum těchto či jiných nových sérových markerů.

**Doc. MUDr. Jiří Dostál, Ph.D.**

Pan docent zmiňuje tzv. samoodběrové sety na testaci HPV a motivaci pacientek, které nechodí na preventivní gynekologické kontroly.

**Doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.**

Pan docent dodává, že v samoodběrových setech vidí budoucnost a jejich důležitost vidí především také v rozvojových zemích.

**Prof. MUDr. Milan Kudela, Csc.**

Pan profesor závěrem dodává, že pacientky by měly být motivovány také svými praktickými lékaři, aby nezanedbávaly preventivní gynekologická vyšetření.