

## Oponentský posudek

na disertační práci MUDr. Jany Sadloňové, studentky doktorského studijního programu na LF UK v Hradci Králové s názvem „**Epidemiologie, diagnostika a léčba děložních myomů**“.

Doktorská disertační práce MUDr. Jany Sadloňové má 85 stran, na 16 stránkách je celkem 312 odkazů na starší i recentní naši i zahraniční odbornou literaturu. Práce je doplněna 10 tabulkami a 7 grafy shrnujícími výsledky vlastní experimentální činnosti autorky. Práce je napsána dobrou češtinou a je v ní jen minimum chyb a překlepů, které jsem označil v textu.

Tématem práce je etiopatogeneza, diagnostika a terapie děložních myomů. I když jde o téma, které nalezneme v každé učebnici gynekologie a setkává se s ním téměř každodenně většina gynekologů, snaží se autorka o získání nových poznatků jak z etiopatogeneze, tak i klinické symptomatologie tohoto onemocnění.

Disertační práce je rozdělena klasicky do 2 oddílů. Prvá část (2.1.) je věnována epidemiologii, frekvenci, prevalenci a rizikovým faktorům ovlivňujícím výskyt děložních myomů. Autorka zde s odkazy na obsáhlou literaturu shrnuje současné znalosti v epidemiologii tohoto onemocnění. Zajímavější je druhá část této kapitoly (2.1.3.), která hovoří o cytogenetice myomů a roli nově studovaných faktorů ovlivňující buněčnou proliferaci a regulaci růstu. Kapitola 2.1.4 pak shrnuje současné názory na kliniku děložních myomů včetně používaných diagnostických metod. Kapitola o terapii shrnuje a kriticky vyhodnocuje současné možnosti operační i konservativní léčby tohoto onemocnění.

Poněkud nesourodě je do závěru této části vložena kapitola o metabolickém syndromu, což autorka dále vysvětluje v části věnované vlastní experimentální činnosti.

Ve 3. kapitole autorka stanovuje cíle disertační práce. První dva se týkají hypotetické souvislosti děložních myomů a metabolického syndromu. Jedná se zejména o insulinovou rezistenci stanovenou pomocí krátkého intravenózního insulinového testu. Druhým cílem práce pak bylo na podkladě dotazníkového šetření zjistit nejčastější symptomatologii žen trpícími děložními myomy.

4. kapitola se týká souboru pacientek a zvolení metody. Dle stanovených inkluzivních kritérií bylo do souboru zařazeno celkem 80 žen. U 59 byl pomocí UZ vyšetření diagnostikován jeden nebo více děložních myomů. U zbývajících 21 žen myom prokázán nebyl. U všech zařazených pacientek se jednalo o ženy, které prošly UZ vyšetřením na specializovaném pracovišti, ale bez bližších údajů o základní odesílající diagnóze. Jediným kritériem pro začlenění do studované nebo kontrolní skupiny proto byla pouze přítomnost nebo absence děložního myomu. U kontrolní skupiny proto nešlo zřejmě o ženy zdravé, ale pacientky odeslané s různými klinickými diagnózami. To mohlo proto ovlivnit i výsledky a závěry, ke kterým autorka zejména v části „dotazníkové“ došla.

5. kapitola přináší výsledky experimentální práce. Pracovní hypotézu o kauzálním vztahu metabolického syndromu a děložních myomů se nepodařilo prokázat. Statisticky průkazný se ukázal jen údaj o normo, resp. hypercholesterolemii, který se však naopak jeví ve

vztahu k myomatóze jako faktor protektivní. Obdobný vztah pak vykazují i myomy k hladinám HDL cholesterolu. Rozdíl v inzulinové rezistenci se mezi oběma skupinami nepodařilo prokázat. Obě skupiny však jsou co do složení věkově odlišné, což se mohlo projevit v získaných výsledcích. I po korekci na věkově odpovídající skupiny však nedošlo k výraznějším změnám.

Dotazníkové šetření vycházelo z vyhodnocení 29 dotazníků žen s myomy a 16 žen bez myomů. Ženy odpovídaly ve škále 1-4 bodů celkem na 37 otázek rozdělených do 4 skupin. Otázky se týkaly nejčastější klinické symptomatologie, zejména poruch menstruačního cyklu, bolestí, mikčních obtíží, somatických a psychických obtíží. Výsledky ukázaly srovnatelné nálezy v obou sledovaných skupinách, event. odlišnosti neměly statistickou významnost. To vedlo autorku k závěru, že klinická symptomatologie žen s myomy je velmi podobná obtížím žen bez nich a proto by obtíže samotné neměly být jediným důvodem k operační léčbě.

K závěrům autorky mám však výhrady pramenící jednak velikosti souborů a jednak z nesprávně postavené studované a kontrolní skupiny žen. Pro exaktní vyhodnocení klinické symptomatologie myomů by bylo nutno srovnat soubor žen s myomy se souborem žen zdravých. Oba soubory musí být srovnatelné co do věku, parity, atd. V dané studii však kontrolní skupinu žen tvořily ženy vybrané pouze podle jediného kritéria – nepřítomnosti myomů. Tyto ženy však byly zřejmě odesílány k UZ vyšetření (podle kterého pak byly ženy randomizovány) s různými klinickými diagnózami. Tyto diagnózy však ve studii nejsou uváděny a analyzovány. Toto zřejmě vedlo k paradoxním výsledkům, např. ženy v kontrolní skupině udaly závažné poruchy menstruačního krvácení v 56 %, zatímco ženy s myomy jen v 38 %. Navíc velikost souboru (16 žen v kontrolní skupině) nedává záruku validních výsledků.

K předložené práci mám následující připomínky, resp. dotazy na autorku:

1. Na str. 3 je odkaz na práci udávající incidenci myomů od 12,8 na 1.000 ženských let. Co znamená údaj „1.000 ženských let?“
2. Na str. 33 autorka odhaduje frekvenci vaginálních hysterektomií vůči abdominálním na 7-11 %. Autorka se odvolává na práci NESTA, která je však již 10 let stará. Současná frekvence vaginálních hysterektomií, zejména u neoncologických diagnóz je zřejmě podstatně vyšší.
3. Na str. 35 je chybně uvedeno, že kontraindikací k hysteroskopické myomektomii je kategorie T<sub>0</sub> a T<sub>1</sub> (dle ESN). Správně by mělo být indikací.
4. Dle výsledků experimentální části práce mají pacientky s velkými myomy statisticky významně zvýšený HDL cholesterol. Má autorka pro tento výsledek kauzální vysvětlení?
5. Jaký byl podíl práce autorky na řešení grantu NR/8057, na který se odvolává a který zřejmě řešil obdobnou problematiku?
6. Proč je na „Informaci pro účastnice studie“ a na „Informovaném souhlasu nemocné“ uvedeno jméno MUDr. J. Nátekové, resp. proč není její jméno v disertační práci zmíněno?

### Závěr

I přes uvedené připomínky, resp. výhrady hodnotím disertační práci MUDr. Jany Sadloňové jako velmi dobrou a to co do volby tématu, tak i zpracování. Autorka fundovaně shrnula současné znalosti o epidemiologii, etiopatogenezi, diagnostice a terapii velmi častého onemocnění, které u žen představují děložní myomy. Prokázala dobré znalosti v našem oboru i schopnost samostatně vědecky pracovat. Experimentální část práce, zejména

1. část o vztahu myomů a metabolického syndromu, přispěla k rozšíření poznatků v této problematice. **Doporučuji proto práci MUDr. Jany Sadloňové k obhajobě.** Za předpokladu úspěšné obhajoby pak rovněž doporučuji udělit MUDr. Janě Sadloňové vědecký titul ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách, č. 111/78 Sb.

Olomouc 27.3.2008

prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.