

Doc. MUDr. Igor Rusňák, CSc., mimoriadny profesor LF SZU v Bratislave
Prednosta 1. gynekologicko-pôrodnicej kliniky LF SZU a UNB, ak.L.Dérera v Bratislave

OPONENTSKÝ POSUDOK HABILITAČNEJ PRÁCE

MUDr. Mikuláša Redechu, PhD.

Posudok bol vypracovaný na základe žiadosti dekana LF UK v Bratislave
prof. MUDr. Juraja Šteňa, DrSc., IFAANS

V zmysle §1 ods. 8 Vyhlášky MŠVVaŠ SR č.246/2019 Z.z. o postupe
získavania vedecko-pedagogických alebo umelecko-pedagogických titulov docent
a profesor podávam nasledovný posudok habilitačnej práce autora:

MUDr. Mikuláša Redechu, PhD.
odborného asistenta na II. gynekologicko-pôrodnicej klinike
LF UK a UNB v Bratislave s názvom:

**„Porovnanie niektorých parametrov
operačnej a konzervatívnej liečby myómov maternice“**

(odbor habilitačného a inauguračného konania gynekológia a pôrodnictvo)

Formálne je predložená práca napísaná v rozsahu 112 strán, ktoré sú rozčlenené do 12 kapitol, po ktorých nasleduje zoznam použitej literatúry a príloha - dotazník, ktorý je súčasťou práce. Autor na 12 stranách cituje 150 prevažne zahraničných autorov. Citácie sú časovo a tematicky aktuálne, spĺňajú predpísanú citačnú normu ISO 690.

Svojim obsahom je práca rozdelená do 2 častí. Prvú tvorí všeobecná, teoretická časť v rozsahu 60 strán, ktorá je rozdelená do 6 odborných kapitol, s prehľadným a zrozumiteľným zoznamom použitých skratiek a zoznamom správne označených 15 obrázkov, 16 tabuliek a 19 grafov.

Druhú časť práce predstavuje vlastná praktická časť, ktorej cieľ je definovaný na strane 61. Táto časť práce, v rozsahu 38 strán je rozdelená do 4 kapitol, po ktorých nasleduje krátky záver. V predposlednej 11 kapitole, označenej ako "Diskusia" autor analyzuje a porovnáva výsledky sledovaných parametrov v jednotlivých súboroch, definuje závery a formuluje odporúčania a návrhy pre klinickú prax.

a) všeobecná časť

V úvodnej kapitole autor definuje myóm ako najčastejší benígny monoklonálny nádor maternice, ktorý sa podľa histologického zloženia označuje ako leiomyom, fibromyom alebo lipoleiomyom, resp. v anglosaskej literatúre, nie celkom správne, jednotným názvom fibroid.

Autor zdôrazňuje, že i napriek tomu, že v súčasnosti máme k dispozícii viacero možností konzervatívnych, maternicu zachovávajúcich, minimálne invazívnych chirurgických, ale i neinvazívnych medikamentózných liečebných postupov, myómy zostávajú stále najčastejšou indikáciou na hysterektómiu, ktorá je po cisárskom reze druhou najčastejšou operáciou u žien, a to i napriek tomu, že je spojená, v porovnaní s inými liečebnými postupmi, s relatívne vysokou, resp. signifikantnou morbiditou a predstavuje tak pomerne vysokú organizačnú, a najmä finančnú záťaž.

V kapitole venovanej epidemiológii, ako dôvod narastajúcej incidencie myómov uvádza najmä dostupnosť lepších diagnostických zobrazovacích metód. Konštatuje nižšiu prevalenciu u žien kaukazskej rasy v porovnaní s černoškami, u ktorých je výskyt 3-9x častejší.

V závere kapitoly zdôrazňuje, že myómy sú hormonálne dependentné benígne nádory, ktoré neboli pozorované pred nástupom menarché, a ktorých prevalencia sa všeobecne zvyšuje s vekom, s maximom výskytu medzi 40-50 rokom života. Po menopauze sa početnosť myómov znižuje o 40-90%.

V nasledujúcej kapitole a jednotlivých podkapitolách detailne rozoberá etiopatogézu myómov maternice s determináciou rizikových faktorov a biochemických mechanizmov ich vzniku. Z literárnych zdrojov uvádza viacero rizikových faktorov: skorý nástup menarché, nulliparita, nedostatok vitamínu D, zvýšená telesná hmotnosť, stravovacie návyky, lokálne ischemické poškodenie myometria a iné. V závere tejto kapitoly však konštatuje, že na vzniku myómov sa pravdepodobne podieľajú viaceré faktory, s ktorých najväčší význam majú zvýšené hladiny estrogénov a progesterónu, hormónov, ktoré všeobecne stimulujú mitotickú aktivitu buniek cieľového tkaniva, o čom svedčí aj skutočnosť, že myómy patria do skupiny hormonálne dependentných nádorov.

Ďalšiu podkapitolu autor venuje detailnej analýze biochemických mechanizmov vzniku myómov, vychádzajúc z toho, že histologický pôvod ani etiopatogenéza myómov nie je presne známa.

Z literárnych zdrojov uvádza význam endomyometriálnej junkcie, rôznych rastových faktorov, citokínov, chemokínov, ako aj genetických mutácií, ktoré sú charakteristické aj pre iné nádory a vyskytujú sa až u 40% myómov.

Významnú úlohu zohrávajú zrejme aj epigenetické zmeny vedúce ku vzniku mikro RNA, ktorých výsledkom sú abnormálne metylované estrogénové receptory, resp. až komplexná abnormálna metylácia genómu myómu v porovnaní so zdravým myometriom.

Výskum etiopatogenézy myómov sa zaoberá aj analýzou extracelulárneho matrixu a analýzou rastových faktorov, najmä TNF-beta. Je dokázané, že deorganizovaný extracelulárny matrix, zložený s podtypov kolagénu, fibronektínu a proteoglykánov je typickou charakteristikou pre tkanivo myómu.

Medzi najpravdepodobnejšie biochemické mechanizmy, ktoré aktivujú vznik a rast myómu patria procesy aktivované estrogénmi. V tkanive myómu bolo imunohistochemicky aj biochemicky dokázaná signifikantne vyššia koncentrácia estrogénových receptorov. Potvrzuje to aj fakt, že v tkanive myómu sa nachádza až o 20% viac estrogénu ako v okolí normálnom myometriu. Estrogény aktivujú expresiu rastových faktorov, expresiu RNA pre tvorbu kolagénu a tvorbu extracelulárnej hmoty.

V závere kapitoly autor konštatuje, že etiopatogenéza myómov nie je presne objasnená, je však zrejmé, že ide o výrazne multifaktoriálny proces, v ktorom najvýznamnejšiu úlohu zohrávajú steroidné hormóny a genetické mutácie, ktoré aktivujú rastové faktory, citokíny, chemokíny a iné biochemické procesy, ktoré v konečnom dôsledku spôsobujú kompletnú dezorganizáciu celej extracelulárnej matrix (ECM).

V nasledujúcej 4.kapitole sa autor zaoberá klinickou klasifikáciou myómov, ktorá je podmienená topograficko-anatomicou a histopatologickou klasifikáciou, pričom každá z klasifikácií determinuje určité vlastnosti myómov a ich charakteristiky.

Základným kritériom topograficko-anatomickej klasifikácie je ich uloženie v maternici, čo podmieňuje aj ich klinickú symptomatológiu.

Histopatologická WHO klasifikácia leiomyocelulárnych nádorov bola vydaná v roku 2003 a definuje 3 základné typy: leiomyómy, hladkosvalový nádor s neistým rastovým potenciálom (STUMP) a leiomyosarkóm, ktorý sa vyskytuje veľmi zriedkavo. Pri histopatologickej klasifikácii sa hodnotí predovšetkým stupeň jadrovej atypie, mitotický index, prítomnosť a stupeň nekrózy a vzťah nádoru k okolitým tkanivám.

Pri rozhodovaní o metóde liečby myómov je dôležitá ich klinická klasifikácia a klinická symptomatológia, ktorá je závislá od ich topografickej a histopatologickej klasifikácie. Podľa klinických symptómov rozdeľujeme myómy na symptomatické a asymptomatické a z hľadiska progresie na rýchlorastúce a pomaly rastúce, tzv. stacionárne myómy.

Piata kapitola je venovaná diagnostike, v ktorej okrem detailnej anamnézy a fyzikálneho palpačného vyšetrenia dominujú neustále sa zlepšujúce diagnostické zobrazovacie metódy: Ultrazvuk, MRI a CT, ktoré sú zrejme aj príčinou narastajúcej prevalencie, nakoľko sa diagnostikujú aj asymptomatické formy myómov.

V poslednej, 6. kapitole všeobecnej teoretickej časti práce, autor sumarizuje širokú škálu liečebných modalít, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii pri liečbe myómov, pričom výber najvhodnejšej metódy závisí od mnohých faktorov ako je: vek, parita reprodukčné plány, množstvo myómov, ich lokalizácia, rastový potenciál, degeneratívne zmeny a samozrejme symptomatológia.

Liečebné postupy autor rozdelil na 2 základné prístupy:

1. chirurgická liečba radikálna (hysterektómia) alebo konzervatívna (myomektómia)
2. nechirurgická konzervatívna liečba intervenčná alebo neintervenčná.

Napriek tomu, že najčastejšou formou liečby je stále hysterektómia, resp. myomektómia, v poslednom období sa pomaly do popredia dostávajú konzervatívne, uterus zachovávajúce nechirurgické liečebné postupy ako sú:

- a) intervenčné metódy - embolizácia uterinných artérií, LSK oklúzia uterinných artérií alebo termická, resp. ultrazvuková ablácia a
- b) neintervenčné metódy - expektatívny postup a farmakoterapia (nesteroidné antiflogistika, selektívne modulátori progesteron. receptorov - ulipristal acetát, analógy gonadoliberínov - GnRh, gestagény/antigestagény, inhibítory aromatázy, ale i vitamín D

Pohľad na chirurgickú liečbu myómov maternice sa v poslednom období, najmä pod vplyvom medikamentózne liečby ulipristalacetátom (ESMYA), zo skupiny selektívnych modulátorov progesterónových receptorov, prehodnocuje a mení. Na mnohých pracoviskách je chirurgická liečba v niektorých prípadoch indikovaná až po neúspechu konzervatívnej intervenčnej, resp. neintervenčnej medikamentózne liečby.

b) praktická časť – definovanie cieľov

Autor vychádzajúc z rešeršných údajov všeobecnej úvodnej časti konštatuje, že v poslednom období sa objavujú nové, najmä konzervatívne medikamentózne spôsoby liečby myómov.

Takmer všetky aktuálne publikované práce sa zaoberajú vplyvom SPRM – selektívnych progesterónových receptorových modulátorov – hlavne Esmye (UPA) na symptomatickú účinnosť a objemové zmenšenie myómov, resp. autori porovnávajú výsledky myomektómie po predoperačnom užívaní UPA v trvaní jeden alebo viac cyklov.

Autorovi však v publikovanej literatúre chýbajú relevantné práce, ktoré by porovnali samostatne tieto dva liečebné prístupy, t.j. výsledky klasickej primárnej myomektómie s farmakologickou liečbou.

Preto autor definuje ako hlavný cieľ svojej práce:

porovnať štandardné chirurgické, uterus zachovávajúce operácie – LSK myomektómie s neinvazívnym medikamentóznym postupom – farmakologickou liečbou myómov ulipristalacetátom (Esmya).

Primárnym cieľom je porovnanie intenzity krvácania a menštruačnej bolesti u pacientok po LSK myomektómii v porovnaní s pacientkami liečenými len farmakoterapiou ulipristalacetátom – teda porovnanie symptomatického efektu.

Sekundárnym cieľom je porovnanie výsledkov následnej fertility, objemové zmenšenie myómov po liečbe UPA, recidíva myómu po LSK myomektómii, zlyhanie farmakoterapie, výskyt a závažnosť komplikácií a následná konfrontácia vlastných výsledkov s údajmi v publikovanej odbornej literatúre.

Konštatujem, že autor si zvolil pomerne náročný cieľ, nakoľko v danom prípade ide o porovnanie dvoch zásadne rozdielnych filozofií v prístupe k liečbe myómov, ide o porovnanie dvoch zásadne rozdielnych liečebných postupov, postupov, ktoré sú v mnohých parametroch len veľmi ťažko porovnateľné.

1. Aktuálnosť zvolenej témy

O aktuálnosti zvolenej témy nás autor presvedčil definovaním cieľa svojej práce, práce, ktorá má dať relevantnú odpoveď na dnes aktuálnu otázku: operovať alebo neoperovať myóm na maternici?

2. Zvolené metódy spracovania

Za účelom splnenia cieľov svojej práce autor zvolil prospektívnu, nerandomizovanú, observačnú, štúdiu realizovanú v období od januára 2016 do októbra 2019 na II. GP klinike LFUK. Do štúdie bolo zaradených 81 pacientok, ktoré boli rozdelené do 2 skupín. Prvú skupinu tvorilo 40 symptomatických pacientok s priemerným vekom 35,58 rokov, u ktorých bola vykonaná LSK myomektómia.

Druhú skupinu tvorilo symptomatických 41 pacientok s priemerným vekom 35,37 rokov, ktoré boli liečené farmakoterapiou –ulipristalacetát v dávke 5 mg denne od prvého dňa menštruácie v troch 3-mesačných cykloch, podľa štandardných klinických odporúčaní.

Na hodnotenie kvality života, so zameraním na intenzitu krvácania a bolesť pred liečbou a po liečbe autor použil dotazník, uvedený v prílohe. Údaje z dotazníka o intenzite krvácania, resp. údaje o peroperačných stratách boli objektivizované vyšetrením Hb a HtK pred a po operácii.

Následne, po LSK myomektómii, resp. dokončení farmakologickej liečby boli pacientky oboch skupín sledované 24 mesiacov v 3., 6., 12. a 24. mesiaci, t.j. celkovo 4 kontroly, pri ktorých sa hodnotili vopred definované sledované parametre (*miera recidívy resp. nutnosť reoperácie po LSK myomektómii, miera úspešnej fertility, zmeny objemu myómu po farmakoterapii a iné*) a pacientky pri každej návšteve vyplnili dotazník.

Na štatistické spracovanie získaných údajov autor použil dvojitý výberový test, resp. neparametrický Mannov-Whitneyov test, chi-kvadrát test a Fischerov exaktný test. Pracoval so štatistickým softvérom IBM SPSS 19 a testy boli robené na hladine významnosti $\alpha=0,05$.

Vzhľadom na rôznorodý charakter sledovaných parametrov, na ich spracovanie autor zvolil vhodné štatistické metódy.

3. Výsledky habilitačnej práce

V LSK skupine medzi sledované parametre patrili: priemerná dĺžka operácie 104,83 minút, priemerná peroperačná strata krvi 338,29 ml, priemerná dĺžka hospitalizácie 5,15 dní a 2 peroperačné a včasné pooperačné komplikácie (termické poškodenie kože a hemoperitoneum)

Hlavným sledovaným parametrom, so zameraním na splnenie primárneho cieľa práce, bola zmena intenzity krvácania a menštruačnej bolesti - dysmenorey pred a po operácii.

V priebehu sledovania došlo k štatisticky významným zmenám v počte použitých vložiek/tampónov v období pred operáciou a 3 a 6 mesiacov po operácii, v neskoršom období už zmeny neboli štatisticky významné.

V celom sledovanom období 24 mesiacov po operácii sa priemerný počet použitých vložiek/tampónov znížil zo 7,18 na 4,65.

Štatisticky významne sa znížila aj intenzita menštruačnej bolesti pred operáciou a 3-6 mesiacov po operácii z priemernej hodnoty 4,50 na 3,50.

Na objektivizáciu, v dotazníku udávanej intenzity krvácania, autor sledoval zmeny hladiny Hb a Htk. Priemerná hodnota Htk pred operáciou bola 0,37. Po 24 mesiacoch od operácie sa hladina mierne znížila na 0,35. Táto hodnota však v sledovanom období nebola štatisticky významná. Štatisticky významný vzostup zaznamenal autor pri sledovaní zmien hladiny Hb pred operáciou z priemernej hodnoty 116,39 g/l na hodnotu 124,77 g/l.

K recidíve myómov došlo v 4 prípadoch (10%) a gravidita bola zaznamenaná v 9 prípadoch (50%) z 18 žien, ktoré udávali snahu otehotnieť.

Podobne ako LSK skupine aj v UPA skupine autor sledoval viaceré parametre, z ktorých hlavným bola intenzita krvácania udávaná v dotazníku počtom vložiek/tampónov a následne objektivizovaná vyšetrením hladiny Hb a Htk. Ďalej autor sledoval intenzitu dysmenorey a zmeny objemu myómu po liečbe.

Štatisticky významný rozdiel - pokles v počte použitých vložiek/tampónov zo 6,46 na 4,61 autor zaznamenal po 6 mesiacoch farmakoterapie. Od 6 do sledovaných 24 mesiacov nastal mierny vzostup na 5,64 použitých vložiek/tampónov, ktorý však nebol štatisticky významný.

Pri sledovaní hladiny Htk a Hb autor zaznamenal štatisticky významné zvýšenie hodnôt v čase medzi I. a II. cyklom a II. a III. cyklom liečby (Htk z 0,33 na 0,36 a Hb zo 123,81 na 129,77 g/l). Po 3 mesiacoch od ukončenia liečby došlo ku štatisticky významnému zníženiu.

Rovnakú dynamiku zmien zaznamenal autor aj pri sledovaní zmien objemu myómu, počas liečby štatisticky významné zmenšenie objemu z priemeru 85,7 na 51,7 cm³ a po ukončení liečby, štatisticky významné opätovné zväčšenie objemu myómu na priemer 66,5 cm³ po 24 mesiacoch. U 14 pacientok bola nutná následná liečba. V skupine zaznamenali 5 gravidít, z toho u 2 žien, ktoré otehotnieť neplánovali.

Klinické vyhodnotenie výsledkov rehabilitačnej práce

Pri porovnaní sledovaných parametrov v oboch skupinách po 24 mesačnom sledovaní od ukončenia liečby autor v rámci splnenia primárneho cieľa zistil:

- a) Miera krvácania v operovanej skupine, meraná množstvom použitých tampónov/vložiek bola štatisticky významne nižšia ako v skupine liečenej UPA
- b) Hodnoty Htk boli štatisticky významne vyššie v LSK operovanej skupine

- c) Pri porovnaní hladiny Hb a intenzity dysmenorey autor nezistil štatisticky významný rozdiel medzi sledovanými skupinami

Pri hodnotení sekundárnych cieľov autor dospel k výsledkom:

- a) V LSK skupine po 24 mesiacoch vykonali hysterektómiu u jednej pacientky, v UPA skupine vykonali hysterektómiu u 2 pacientok. Pri porovnaní oboch skupín nešlo o štatisticky významný rozdiel.
- b) V LSK skupine zaznamenali 9 tehotností a v UPA skupine len 5 tehotností, pri porovnaní tohto parametra tento rozdiel je štatisticky významný.

Porovnávanie výsledkov medzi týmito 2 principiálne odlišnými liečebnými modalitami je veľmi náročné a komplikované. Preto sa autor, skôr ako na samotné odstránenie myómu, zameral na hodnotenie symptomatického efektu (krvácanie a dysmenorea), výskyt a typ komplikácií, resp. recidíva po LSK myomektómii s potrebnou následnou liečbou, objemové zmenšenie myómu, resp. zlyhanie farmakologickej liečby a reprodukčným výsledkom pri oboch formách liečebným postupov.

4. Splnenie sledovaných cieľov

Autor v rozsiahlej diskusii na str. 84 - 95 v hodnotení a porovnávaní jednotlivých výsledkov v oboch sledovaných skupinách jednoznačne potvrdil, že definované ciele svojej habilitačnej práce splnil.

5. Prínos práce – výstupy pre prax

Výsledkom autorovej práce, jeho prínosom pre klinickú prax, sú jasne definované výstupy a odporúčania v záverečnej kapitole na str. 95, ktoré jednoznačne potvrdzujú splnenie stanovených cieľov.

Autor odporúča:

- a) subserózne myómy, ktoré výrazne neovplyvňujú fertilitu operovať iba v prípade, že sú symptomatické a spôsobujú ťažkosti
- b) submukózne myómy, ktoré výrazne zvyšujú percento spontánnych abortov odporúča chirurgicky odstrániť, najmä v prípadoch ak viac ako 1/3 objemu zasahuje do dutiny uteru
- c) intramurálne myómy predstavujú problém pri rozhodovaní o ich liečbe, pretože ich chirurgické odstránenie je často kontraproduktívne, najmä vo vzťahu k fertilitate. Intramurálne myómy deformujúce dutinu maternice majú na fertilitu rovnako negatívny vplyv ako submukózne myomy, naopak intramurálne myómy, ktoré nedeformujú dutinu, tento negatívny vplyv nemajú. Na základe svojich výsledkov, v súlade s údajmi v odbornej literatúre sa autor prikláňa ku konsenzu, chirurgicky odstraňovať iba myómy veľkosti 7-10 cm pri zachovanej intaktnosti endometria. Aj v týchto prípadoch však zdôrazňuje prísne individuálny prístup.
- d) embolizáciu uterinných artérii autor neodporúča pre vysoké riziko včasných potratov
- e) experimentálnu vysokofrekvenčnú sonografickú abláciu pod kontrolou MRI autor neodporúča, nakoľko znižuje fertilitu a je finančne vysoko náročné) použitie GnRH agonistov odporúča iba v príprave pred plánovanou operáciou, najmä pri submukózných myómoch, pretože nevýhodou GnRH je tzv. „jojo efekt“ pri krátkodobej liečbe a závažné nežiaduce účinky pri dlhodobej liečbe, a to najmä strata kostnej hmoty.

f) ulipristalacetát (UPA), selektívny modulátor progesterónových receptorov (Esmya) je liek, ktorý pri dlhodobom intermitentnom podávaní (viac ako 1 trojmesačná kúra) signifikantne znižuje krvné straty a redukuje objem myómu. Túto tzv. alternatívnu formu chirurgickej myomektómie autor navrhuje využívať v klinickej praxi ako doplnok, resp. prípravu pred samotnou chirurgickou, najmä LSK myomectomiou.

Autor konštatuje, že minulosti bola hysterektómia takmer univerzálnym riešením liečby myómov maternice. V súčasnosti sa táto situácia zásadne mení, pretože väčšina žien odmieta kompletne odstránenie maternice.

Na základe výsledkov svojej práce, autor dospel k presvedčeniu, že zlatým štandardom pre liečbu myómov naďalej zostáva myomektómia, ako uterus zachovávajúca operácia, ale dnes však už často kombinovaná, resp. dopĺňovaná cieľenou predoperačnou farmakoterapiou liekmi, ktoré zlepšujú podmienky na čo najšetrnejšie chirurgické odstránenie samotného myómu s minimálnou devastáciou okolitého myometria a zachovaním intaktného endometria, pri želanej fertilitate.

Zdôrazňuje, že z hľadiska prístupu k operácii je rozhodujúca presná klinická klasifikácia myómu podľa definovaného klasifikačného systému, pričom hlavným klinickým kritériom pre liečbu je podľa autora predovšetkým vzťah pacientky k zachovaniu fertility a až následne klinické prejavy ochorenia a vek.

6. Pripomienky a otázky na autora

Práca po obsahovej i formálnej stránke v plnom rozsahu spĺňa kritéria požadované pre habilitačnú prácu. Je napísaná jasne a zrozumiteľne, s minimálnym množstvom gramatických chýb.

Otázka č. 1: Aký je názor autora na supravaginálnu amputáciu tela maternice s myómom?

Otázka č. 2: Čo si autor myslí o riziku laparoskopickej myomektómie s morseláciou myómu a potenciálnemu riziku rozsevu nepoznaného leiomyosarkómu v dutine brušnej.

Záver

Predložená práca v plnom rozsahu spĺňa kritéria habilitačnej práce,
a preto po obhajobe pred komisiou, odporúčam
Vedeckej rade Lekárskej fakulty UK v Bratislave

u d e l i ť

MUDr. Mikulášovi Redechovi, PhD.

vedecko-pedagogický titul docenta v odbore „Gynekológia a pôrodnictvo“.

V Bratislave, 29 . októbra 2020

Doc. MUDr. Igor Rusňák, CSc., mim. prof.

