



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

**Metodika měření objemu a rozměrů konizátu pro stanovování
hodnot rozměrů, objemu vzorku a určování tvaru konizátu
v klinické praxi**

**Methodology of the tissue sample volume and dimensions
measurement for the determination of the tissue samples
dimensions, volume and shape in clinical practice**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínské inženýrství

Vedoucí práce: doc. Ing. Jiří Hozman, Ph.D.

Bc. Tereza Kislingerová

Kladno 2022

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kislingerová** Jméno: **Tereza** Osobní číslo: **474285**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínské inženýrství**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Metodika měření objemu a rozměrů konizátu pro stanovování hodnot rozměrů, objemu vzorku a určování tvaru konizátu v klinické praxi

Název diplomové práce anglicky:

Methodology of the tissue sample volume and dimensions measurement for the determination of the tissue samples dimensions, volume and shape in clinical practice

Pokyny pro vypracování:

Cílem práce je vytvořit metodiku měření objemu a rozměrů konizátu, pomocí které bude možné stanovovat co možná nejpřesnější hodnoty rozměrů, objemu vzorku a určovat tvar konizátu. K dosažení tohoto cíle realizujte následující dílčí činnosti: statisticky porovnejte metody pro určení délky konizátu, nalezněte vztah mezi délkou konizátu a jeho objemem, porovnejte objemy konizátů zjištěných pomocí metody s váhou a vypočtených pomocí vzorce, které jsou používány v různých studiích a analyzujte tvar konizátu pomocí fitování na různá prostorová tělesa.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Grisot, C., Mancini, J., Giusiano, S. et al. , How to optimize excisional procedures for the treatment of CIN? The role of colposcopy, Arch Gynecol Obstet. , ročník 285, 2012, 1383-1390 s., DOI: 10.1007/s00404-011-2162-9
- [2] KHALID, S., et al. , The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity , BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, ročník 119, číslo 6, 2012, 685-691 s., DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03252.x
- [3] PAPOUTSIS, Dimitrios, et al. , Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia, Gynecologic and obstetric investigation, ročník 75, číslo 3, 2013, 163-168 s., DOI: 10.1159/000345864
- [4] Castanon A., Landy R., Brocklehurst P., Evans H., Peebles D., Singh N. et al. , Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study, BMJ, ročník 349, 2014, 11 s., doi: 10.1136/bmj.g6223
- [5] PREAUBERT, Lise, et al. , Benefits of direct colposcopic vision for optimal LLETZ procedure: a prospective multicenter study , Journal of lower genital tract disease, ročník 20, číslo 1, 2016, 15-21 s., DOI: 10.1097/LGT.0000000000000156

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

doc. Ing. Jiří Hozman, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

MUDr. Radovan Turyna, Ph.D. (ÚPMD v Praze - Podolí)

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2022**

Platnost zadání diplomové práce: **22.09.2023**

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Metodika měření objemu a rozměrů konizátu pro stanovování hodnot rozměrů, objemu vzorku a určování tvaru konizátu v klinické praxi vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 12. 5. 2022

.....

Bc. Tereza Kislingerová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu své diplomové práce doc. Ing. Jiřímu Hozmanovi, Ph.D. za jeho vstřícný přístup při řešení problematiky v rámci této práce, za rady a připomínky a hlavně za čas, který mi věnoval při měření v Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze–Podolí a při konzultacích. Dále děkuji panu MUDr. Radovanu Turynovi, Ph.D. za zajištění měření vzorků ihned po operaci pacientek v prostorách operačních sálů ÚPMD, za pomoc při zajišťování klinických dat a za odborné konzultace. V neposlední řadě děkuji své rodině za velkou podporu, rady a podněty během celého studia.

ABSTRAKT

Metodika měření objemu a rozměrů konizátu pro stanovování hodnot rozměrů, objemu vzorku a určování tvaru konizátu v klinické praxi:

Diplomová práce se zabývá metodami měření rozměrů a objemu odebrané tkáně (konizátu) po chirurgickém odstranění části děložního hrdla s prekancerózou. Hlavním cílem práce bylo zlepšit metodiku měření objemu, rozměrů a určování tvaru konizátu. Bylo provedeno měření 86 konizátů v Ústavu pro péči o matku a dítě sestavou pro výpočetní tomografii Phywe XR 4.0 a metodou měření objemu pomocí váhy. Bylo navrženo a statisticky porovnáno několik metod měření délky konizátu. Nejvyšší korelace s objemem konizátu byla pozorována u způsobu měření délky endocervikálního kanálu pomocí CT a skleněné kapiláry. Dále bylo prokázáno, že měření rozměrů patologem je značně nepřesné. V rámci analýzy tvaru bylo stanoveno, že vzorec pro hemielipsoid se jeví jako nejlepší pro výpočet objemu z CT dat. Byly vytvořeny kalibrační rovnice ke korekci vypočítaných objemů. Dále bylo provedeno fitování elipsoidu a koule na konizát. Na základě zjištěných výsledků bylo potvrzeno, že určování objemu konizátu výpočtem podle různých matematických vzorců z rozměrů naměřených patologem je velice nepřesné a nemělo by být používáno. Jednoduché a přesné stanovování objemu zajistí metoda měření pomocí váhy. Rozměry konizátu je možné dobře měřit pomocí CT. V klinické praxi by bylo vhodné měřit konizát měřítkem před ponořením do formaldehydu vcelku i rozstřížený.

Klíčová slova

konizace děložního hrdla, CIN (cervikální intraepiteliální neoplazie), metody měření objemu, délka konizátu, kolposkopická kontrola

ABSTRACT

Methodology of the tissue sample volume and dimensions measurement for the determination of the tissue samples dimensions, volume and shape in clinical practice:

Master's Thesis deals with methods of measuring the dimensions and volume of the collected tissue after the cervical conization. The main aim of this work was to improve the methodology of measuring volume, dimensions and determining the shape of the conizate. 86 specimens were measured at The Institute for Care of Mother and Child by the Phywe XR 4.0 computed tomography set and a volume measurement method using a scale. Several methods for measuring the length of the conizate were designed and statistically compared. The highest correlation with the volume of the specimen was observed in the method of measuring the length of the endocervical canal using CT and a glass capillary. Furthermore, it has been shown that the measurement of dimensions by a pathologist is quite inaccurate. The shape analysis showed that the hemielipsoid formula appeared to be the best for calculating the volume from the CT data. Calibration equations were created to correct the calculated volumes. Furthermore, the ellipsoid and the sphere were fitted to the conizate. Based on the results, it was confirmed that determining the volume of the conizate by calculation according to various mathematical formulas from the dimensions measured by the pathologist is very inaccurate and should not be used. Simple and accurate volume determination is ensured by the weight measurement method. The dimensions of the specimen can be well measured using CT. In clinical practice, it would be good to measure the conizate on a scale before immersion in formaldehyde as a whole and cut.

Keywords

cervical conization, CIN (cervical Intraepithelial Neoplasia), methods of volume measurement, conizate length, colposcopic inspection

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	10
1 Úvod	14
2 Přehled současného stavu.....	15
2.1 Morfologie děložního hrdla.....	15
2.1.1 Anatomie děložního hrdla	15
2.1.2 Histologie děložního hrdla	16
2.2 Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla	18
2.2.1 Epidemiologie.....	18
2.2.2 Etiopatogeneze	18
2.2.3 Prekancerózy	18
2.3 Diagnostika maligních změn.....	19
2.3.1 Onkologická cytologie.....	19
2.3.2 Kolposkopie.....	21
2.4 Terapie prekanceróz	21
2.5 Konizát	23
2.6 Význam objemu a rozměrů konizátu	24
2.7 Vliv kolposkopické kontroly během excize na velikost konizátů.....	26
2.8 Metody určení objemu konizátu.....	26
3 Cíle práce.....	28
4 Metody	29
4.1 Typ studie.....	29
4.2 Etické zásady.....	29
4.2.1 Informovaný souhlas	29
4.2.2 Stanovisko etické komise	30
4.3 Charakteristika probandů	30
4.4 Experimentální sestava Phywe XR 4.0	30
4.4.1 Popis	31
4.4.2 Bezpečnost.....	31
4.4.3 Software Measure CT.....	32
4.5 Metoda určení objemu pomocí váhy	33
4.5.1 Teoretický princip metody	33
4.6 Popis měření v ÚPMD, protokol měření a karta probanda	36

4.6.1	Protokol měření popisující postup měření v ÚPMD	36
4.6.2	Karta probanda	37
4.7	Naměřená a získaná data v ÚPMD	37
4.7.1	Naměřená data	37
4.7.2	Získaná data	40
4.8	Zpracování dat z CT systému – rozstřížené konizáty	42
4.8.1	Segmentace rozstřížených konizátů	42
4.8.2	Úpravy rozstřížených konizátů	43
4.9	Zpracování dat z CT systému – konizáty vcelku s kapilárou v endocervikálním kanálu	43
4.10	Tvorba 3D modelů konizátů	45
4.11	Měření délky konizátu	47
4.11.1	Rozstřížený konizát	49
4.11.2	Konizát vcelku	49
4.12	Statistické porovnání délek konizátů	50
4.13	Nalezení vztahu mezi délkou konizátu a jeho objemem	51
4.14	Měření dalších rozměrů konizátu na datech z CT v Matlabu	52
4.15	Výpočet absolutních a relativních odchylek rozměrů změřených patologem od rozměrů změřených na datech z CT a celkové relativní odchylky při výpočtu objemu z těchto rozměrů	55
4.15.1	Minimální rozměry	55
4.15.2	Průměrné rozměry	56
4.15.3	Celková relativní odchylka při výpočtu objemu ze změřených rozměrů patologem	57
4.16	Výpočet objemů z dat od patologa podle matematických vzorců	57
4.17	Statistické porovnání objemů vypočtených z rozměrů od patologa s přesnými objemy určenými pomocí váhy	58
4.18	Výpočet objemů pomocí matematických vzorců z dat z CT	59
4.19	Statistické porovnání objemů vypočtených pomocí matematických vzorců z dat z CT s přesnými objemy určenými pomocí váhy	62
4.20	Analýza tvaru konizátu	64
4.21	Statistické vyhodnocení klinických dat	65
4.21.1	Objem – (ne)rodivší	65
4.21.2	Objem – věk	65
4.21.3	Objem – typ excize	66

4.21.4	Objem – tvar čípku	66
4.21.5	Objem/délka – pozitivita okrajů	66
4.21.6	Objem/délka – typ transformační zóny	66
4.21.7	Objem/délka – výsledek histologie	67
4.21.8	Tvar čípku – (ne)rodivší	67
5	Výsledky.....	68
5.1	Zpracovaná data z CT systému	68
5.2	Určení délek konizátů a jejich statistické porovnání.....	70
5.3	Vztah objemu a délky konizátu	73
5.4	Absolutní a relativní odchylky rozměrů určovaných patologem od rozměrů změřených z CT dat.....	75
5.5	Statistické porovnání objemů vypočtených pomocí matematických vzorců z dat od patologa s přesnými objemy určenými pomocí váhy	76
5.6	Statistické porovnání objemů vypočtených pomocí matematických vzorců z dat z CT s přesnými objemy určenými pomocí váhy	78
5.7	Analýza tvaru konizátu.....	81
5.8	Statistické vyhodnocení klinických dat.....	82
5.8.1	Objem – (ne)rodivší.....	82
5.8.2	Objem – věk	83
5.8.3	Objem – typ excize	85
5.8.4	Objem – tvar čípku	87
5.8.5	Objem/délka – pozitivita okrajů	88
5.8.6	Objem/délka – typ transformační zóny	90
5.8.7	Objem/délka – výsledek histologie	91
5.8.8	Tvar čípku – (ne)rodivší	93
6	Diskuse.....	94
7	Závěr	98
	Seznam použité literatury	99
	Příloha A: Doplnující data k výsledkům	104
	Příloha B: Informovaný souhlas a stanovisko etické komise.....	110
	Příloha C: Karta probanda a Protokol měření.....	115
	Příloha D: Obsah příloh v elektronické podobě	121

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
F_{vz}	N	Vztlaková síla
R_{vz}	N	Reakční síla ke vztlakové síle
F_g	N	Tíhová síla
F_t	N	Tahová síla
G_k	N	Tíha kapaliny
V	cm ³ (ml)	Objem
ρ	g·cm ⁻³	Hustota
g	m·s ⁻²	Tíhové zrychlení
φ	°	Úhel otočení řezu
d_{hm}	mm	Minimální délka rozstříženého konizátu změřená patologem
d_{hp}	mm	Průměrná délka rozstříženého konizátu změřená patologem
d_{mm}	mm	Minimální délka rozstříženého konizátu změřená na vytištěném 3D modelu posuvným měřítkem
d_{mp}	mm	Průměrná délka rozstříženého konizátu změřená na vytištěném 3D modelu posuvným měřítkem
v_{roz}	mm	Výška 3D modelu rozstříženého konizátu
d_{me}	mm	Délka endocervikálního kanálu změřená na vytištěném 3D modelu konizátu vcelku posuvným měřítkem
d_v	mm	Výška 3D modelu konizátu vcelku
d_A	mm	Délka endocervikálního kanálu A (EndoA)
d_B	mm	Délka endocervikálního kanálu B (EndoB)
A_{dm}	mm	Absolutní odchylka minimální délky konizátu změřené patologem od délky změřené na 3D modelu
R_{dm}	–	Relativní odchylka minimální délky konizátu změřené patologem od délky změřené na 3D modelu
A_{dp}	mm	Absolutní odchylka průměrné délky konizátu změřené patologem od délky změřené na 3D modelu
R_{dp}	–	Relativní odchylka průměrné délky konizátu změřené patologem od délky změřené na 3D modelu
A_{v1}	mm	Absolutní odchylka minimální délky konizátu změřené patologem od výšky 3D modelu rozstříženého konizátu
R_{v1}	–	Relativní odchylka minimální délky konizátu změřené patologem od výšky 3D modelu rozstříženého konizátu
A_{v2}	mm	Absolutní odchylka průměrné délky konizátu změřené patologem od výšky 3D modelu rozstříženého konizátu
R_{v2}	–	Relativní odchylka průměrné délky konizátu změřené patologem od výšky 3D modelu rozstříženého konizátu
t_{hm}	mm	Minimální tloušťka rozstříženého konizátu změřená patologem
r_l	mm	Poloměr 3D modelu konizátu vcelku spočítaný ze spodního (11.) obvodu

A_m	mm	Absolutní odchylka minimální tloušťky rozstříženého konizátu změřené patologem od poloměru 3D modelu
R_m	–	Relativní odchylka minimální tloušťky rozstříženého konizátu změřené patologem od poloměru 3D modelu
t_{hp}	mm	Průměrná tloušťka rozstříženého konizátu změřená patologem
A_{tp}	mm	Absolutní odchylka průměrné tloušťky rozstříženého konizátu změřené patologem od poloměru 3D modelu
R_{tp}	–	Relativní odchylka průměrné tloušťky rozstříženého konizátu změřené patologem od poloměru 3D modelu
O_h	mm	Obvod rozstříženého konizátu změřený patologem
O_I	mm	Obvod 3D modelu vcelku
A_o	mm	Absolutní odchylka obvodu změřeného patologem od obvodu z 3D modelu konizátu vcelku
R_o	–	Relativní odchylka obvodu změřeného patologem od obvodu z 3D modelu konizátu vcelku
V_{pat_hem}	ml	Objem konizátu spočítaný z rozměrů od patologa podle vzorce pro hemielipsoid
$V_{pat_válec}$	ml	Objem konizátu spočítaný z rozměrů od patologa podle vzorce pro válec
$V_{pat_kužel}$	ml	Objem konizátu spočítaný z rozměrů od patologa podle vzorce pro kužel
$V_{pat_kvádr}$	ml	Objem konizátu spočítaný z rozměrů od patologa podle vzorce pro rovnoběžnostěn (kvádr)
$\delta_{výpočet}$	–	Relativní chyba výpočtu objemu
$\delta_{délka}$	–	Relativní chyba měření délky
$\delta_{tloušťka}$	–	Relativní chyba měření tloušťky
δ_{obvod}	–	Relativní chyba měření obvodu
V_m	ml	Objem konizátu změřený metodou pomocí váhy
p_1	mm	Vzdálenost 12–6
p_2	mm	Vzdálenost 9–3
r	mm	Poloměr 3D modelu konizátu vcelku spočítaný z prostředního obvodu
V_h	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro hemielipsoid
A_h	ml	Absolutní odchylka objemu V_h od V_m
R_h	–	Relativní odchylka objemu V_h od V_m
V_{hv}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro část válce a část hemielipsoidu
A_{hv}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{hv} od V_m
R_{hv}	–	Relativní odchylka objemu V_{hv} od V_m
V_{he}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro hemielipsoid s použitím kalibrační rovnice z Excelu
A_{he}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{he} od V_m
R_{he}	–	Relativní odchylka objemu V_{he} od V_m
V_{ve}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro válec s podstavou elipsy
A_{ve}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{ve} od V_m
R_{ve}	–	Relativní odchylka objemu V_{ve} od V_m

V_{vee}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro válec s podstavou elipsy s použitím kalibrační rovnice z Excelu
A_{vee}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{vee} od V_m
R_{vee}	–	Relativní odchylka objemu V_{vee} od V_m
V_{vk}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro válec s podstavou kruhu
A_{vk}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{vk} od V_m
R_{vk}	–	Relativní odchylka objemu V_{vk} od V_m
V_{vke}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro válec s podstavou kruhu s použitím kalibrační rovnice z Excelu
A_{vke}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{vke} od V_m
R_{vke}	–	Relativní odchylka objemu V_{vke} od V_m
V_{vo1}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro válec s podstavou danou spočítaným spodním obvodem
A_{vo1}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{vo1} od V_m
R_{vo1}	–	Relativní odchylka objemu V_{vo1} od V_m
V_{vo1e}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro válec s podstavou danou spočítaným spodním obvodem s použitím kalibrační rovnice z Excelu
A_{vo1e}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{vo1e} od V_m
R_{vo1e}	–	Relativní odchylka objemu V_{vo1e} od V_m
V_{vo2}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro válec s podstavou danou spočítaným prostředním obvodem
A_{vo2}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{vo2} od V_m
R_{vo2}	–	Relativní odchylka objemu V_{vo2} od V_m
V_{vo2e}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro válec s podstavou danou spočítaným prostředním obvodem s použitím kalibrační rovnice z Excelu
A_{vo2e}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{vo2e} od V_m
R_{vo2e}	–	Relativní odchylka objemu V_{vo2e} od V_m
V_k	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro komolý kužel
A_k	ml	Absolutní odchylka objemu V_k od V_m
R_k	–	Relativní odchylka objemu V_k od V_m
V_{ke}	ml	Objem konizátu z dat z CT spočítaný podle vzorce pro komolý kužel s použitím kalibrační rovnice z Excelu
A_{ke}	ml	Absolutní odchylka objemu V_{ke} od V_m
R_{ke}	–	Relativní odchylka objemu V_{ke} od V_m

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
SCJ	Skvamokolumnární junkce (<i>Squamocolumnar Junction</i>)
TZ	Transformační zóna (<i>Transformation Zone</i>)
IFCPS	Mezinárodní federace pro patologii a kolposkopii děložního hrdla (<i>The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy</i>)
ČR	Česká republika
HPV	Lidský papilomavirus (<i>Human Papillomavirus</i>)
HR	Vysoce rizikové typy HPV (<i>High Risk</i>)
CIN	Cervikální intraepiteliální neoplazie (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>)
LBC	Cytologie v tekutém médiu (<i>Liquid Based Cytology</i>)
NILM	Bez neoplastických změn intraepiteliálních změn a malignity (<i>Negative for Intraepithelial Lesions or Malignity</i>)
ASC-US	Atypické dlaždicové buňky nejasného významu (<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>)
ASC-H	Atypické dlaždicové buňky, které nevylučují přítomnost HG dlaždicové léze (<i>Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL</i>)
LSIL	Nízký stupeň dlaždicové intraepitelové léze (<i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
HSIL	Vysoký stupeň dlaždicové intraepitelové léze (<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
AGC-NOS	Bližší nespecifikované atypické žlázné buňky (<i>Atypical Glandular Cells Not Otherwise Specified</i>)
AGC-FN	Žlázné buňky spíše neoplastického původu (<i>Atypical Glandular Cells Favour Neoplastic</i>)
AIS	Adenokarcinom in situ (<i>Adenocarcinoma In Situ</i>)
HG	Vysoké riziko (<i>High-grade</i>)
PB	Punch biopsie (<i>Punch Biopsy</i>)
SCB	Seškrab povrchu exocervixu (<i>Scraping Biopsy</i>)
ECC	Endocervikální kyretáž (<i>Endocervical Curettage</i>)
CSCPC	Česká odborná společnost pro cervikální patologii a kolposkopii (<i>Czech Society for Cervical Pathology and Colposcopy</i>)
CKC	Konizace studeným nožem – skalpelem (<i>Cold Knife Cone</i>)
LLETZ	Excize transformační zóny pomocí velké kličky (<i>Large Loop Excision of the Transformation Zone</i>)
LEEP	Excize pomocí kličky (<i>Loop Electrical Excisional Procedures</i>)
NETZ	Excize transformační zóny pomocí jehlové elektrody (<i>Needle Excision of the Transformation Zone</i>)
SWETZ	Excize transformační zóny pomocí jehlové elektrody (<i>Straight Wire Excision of the Transformation Zone</i>)
ÚPMD	Ústav pro péči o matku a dítě
FBMI	Fakulta biomedicínského inženýrství
CT	Výpočetní tomografie (<i>Computed Tomography</i>)
SÚJB	Státní úřad pro jadernou bezpečnost
SOD	Vzdálenost zdroje RTG záření a snímaného objektu (<i>Source – Object Distance</i>)
SDD	Vzdálenost od zdroje RTG záření k detektoru (<i>Source – Detector Distance</i>)

1 Úvod

Diplomová práce se zabývá tvorbou metodiky měření objemu a rozměrů konizátu, pomocí které bude možné stanovovat co možná nejpřesnější hodnoty rozměrů a objemu vzorku po excizi.

Konizace je chirurgické odstranění tkáně s prekancerózou za účelem snížení rizika vzniku karcinomu děložního hrdla. Jako prekancerózy se označují cervikální intraepiteliální neoplazie, které mohou podle rozsahu buněčných změn s různou pravděpodobností regredovat, být stabilní, či progredovat v závažnější dysplazii nebo karcinom [1, 2]. Léčba prekanceróz může být konzervativní či operativní a rozhodování o způsobu léčby záleží na mnoha faktorech (histologickém nález, rozsahu a lokalizaci léze, věku pacientky, plánovaném těhotenství) a je individuální.

Diplomová práce se věnuje právě léčbě operativní, a to konkrétně analýze odebraného vzorku z hlediska objemu, rozměrů a tvaru. Odebráním příliš velkého objemu se zvyšuje riziko předčasného porodu. Naopak při nedostatečném odběru tkáně hrozí vznik karcinomu nebo rekonizace, která riziko předčasného porodu zvyšuje ještě významněji. Hodnoty mezních objemů se v různých studiích [3, 4, 5] liší, základem stanovení takové hodnoty je však přesná metoda určení objemu.

Díky přesné metodě měření objemu pomocí váhy v rámci diplomové práce porovnáám, jak moc jsou validní výsledky výpočtů objemů konizátů podle různých vzorců ze změřených rozměrů, kterých se využívá ve velkých epidemiologických studiích a na nichž se staví závěry o mezních hodnotách objemu a rozměrů konizátu.

Dále se diplomová práce snaží dát do souvislosti hodnoty objemu, rozměrů a tvaru konizátu s klinickými údaji, jako jsou například: typ konizace, kolposkopická kontrola při zákroku, typ transformační zóny, pozitivita okrajů, výsledek histologie, věk pacientky a informace o tom, zda už rodila či nikoli.

2 Přehled současného stavu

Přehled současného stavu tvoří sedm kapitol, které se postupně zabývají oblastí morfologického popisu děložního hrdla (zejména anatomii a také popisem epitelu na povrchu děložního čípku a uvnitř endocervikálního kanálu), prekancerózami a karcinomy děložního hrdla (z pohledu epidemiologie, etiopatogeneze), diagnostikou maligních změn, terapií prekanceróz, popisem konizátu, významem objemu a rozměrů konizátu (zejména v souvislosti s rizikem předčasného porodu), vlivem kolposkopické kontroly během excize na velikost konizátu a metodami určování objemu konizátu.

2.1 Morfologie děložního hrdla

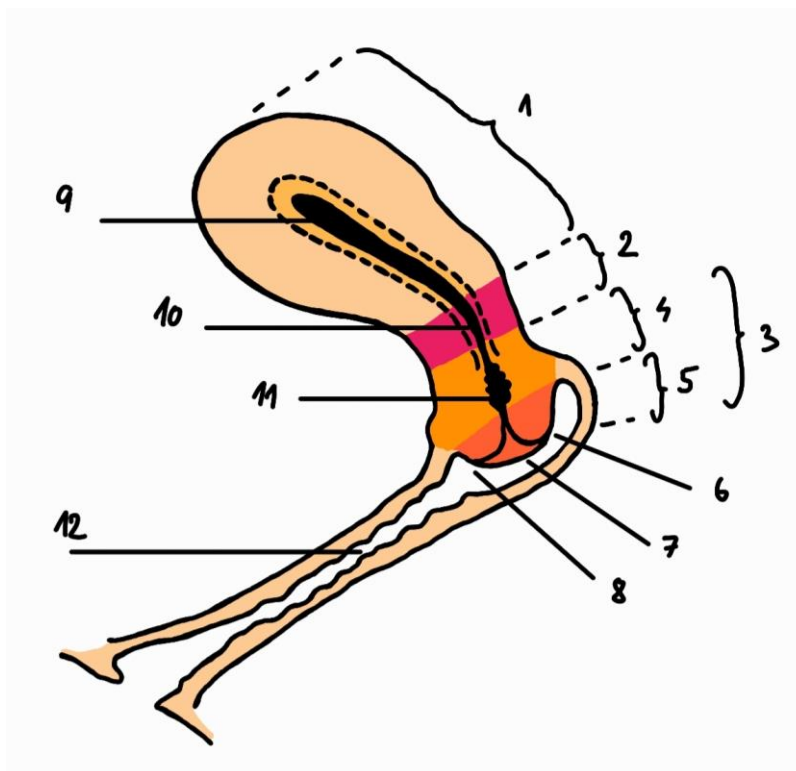
2.1.1 Anatomie děložního hrdla

Děloha (uterus) je největším vnitřním pohlavním orgánem ženy, který slouží k vývoji zárodku. Jedná se o dutý orgán hruškovitého tvaru, jehož velikost a tvar závisí na věku ženy a na tom, zda už žena rodila či nikoli. U multipary jsou všechny rozměry větší [1, 6].

Na děloze popisujeme tyto její hlavní části: tělo (corpus uteri), hrdlo (cervix uteri) a zúžený úsek mezi nimi (isthmus uteri) [6].

Děložní hrdlo má cylindrický tvar (délka 30–35 mm, průměr 25–35 mm) a je rozděleno úponem pochvy na dvě části: horní úsek děložního hrdla (portio supravaginalis cervicis) a dolní úsek děložního hrdla – čípek děložní (portio vaginalis cervicis), který vyčnívá do pochvy. Děložním hrdlem probíhá endocervikální kanál (canalis cervicis), který propojuje děložní dutinu s pochvou. Zevní část děložního hrdla (exocervix) má ve svém středu otvor (ostium uteri), kde právě endocervikální kanál vyústí. Tvar ostium uteri je u nerodivších žen kruhový, zatímco u rodivších žen má tvar příčně protažené štěrbiny. Ostium uteri je nápadněji ohraničeno vpředu předním pyskem (labium anterius) a vzadu zadním pyskem (labium posterius), u multipar můžeme rozlišovat tlustší kratší přední pysk a tenčí delší zadní pysk [1, 2, 6].

Výše popsané části dělohy, zejména děložního hrdla jsou zobrazeny na Obr. 2.1



Obr.: 2.1: Schéma dělohy v sagitálním řezu, pohled zleva (vytvořeno podle [6])

2.1.2 Histologie děložního hrdla

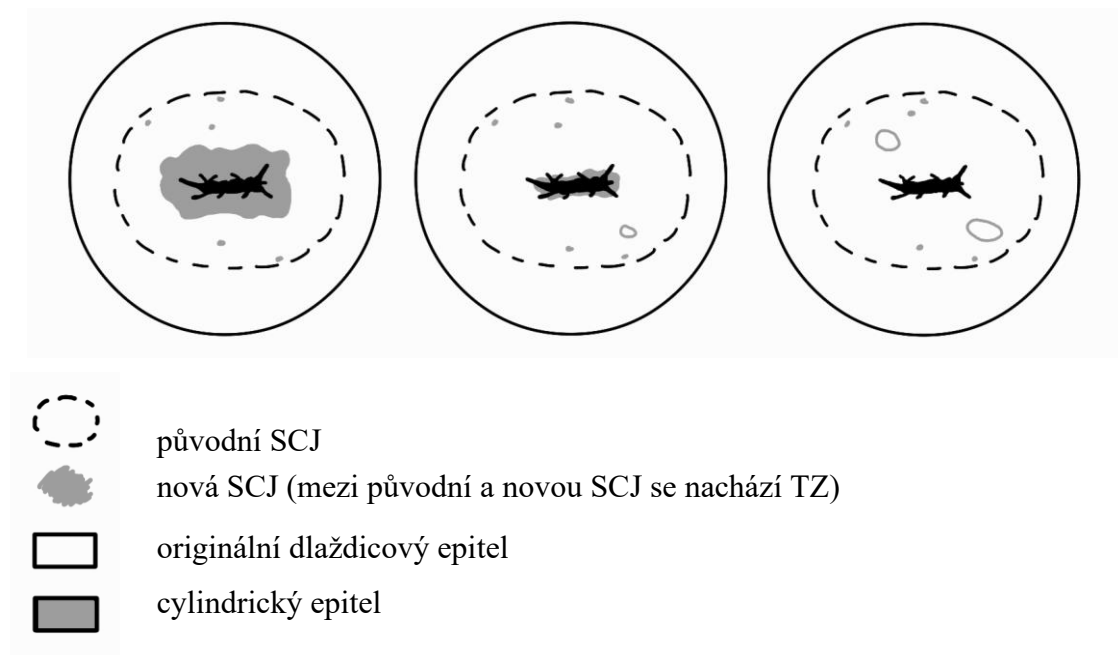
Děložní sliznice (endometrium) je tvořena jednořadým cylindrickým mucinózním epitelem. Je jím vystlán i endocervikální kanál, jehož buňky produkují hlen. Endometrium přechází po obvodu ostium uteri ve vrstevnatý dlaždicový epitel na povrchu čípku. Za normálních okolností není epitel endometria zvenčí na ostium uteri viditelný [2, 6].

Exocervix je označení pro sliznici pokrývající z poševní strany děložní čípek, která je krytá vrstevnatým dlaždicovým epitelem. Naopak endocervix je označení pro sliznici vystylající kanál děložního hrdla, která je krytá cylindrickým mucinózním epitelem [7].

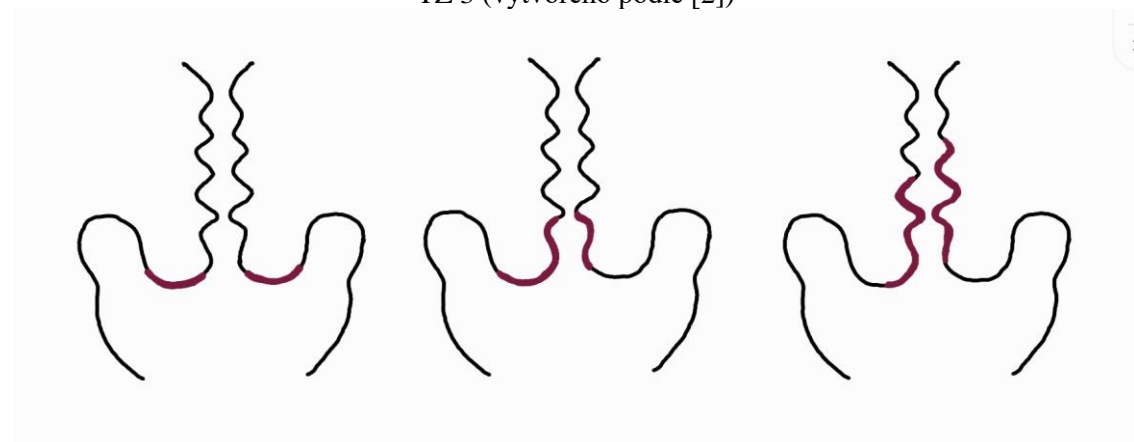
Hranice mezi exocervixem a endocervixem může být náhlá (skvamokolumnární junkce – SCJ), nebo je mezi různými druhy buněk vsunuta přechodná zóna (transformační zóna – TZ), což je metaplazický epitel různé délky. Pozice této hranice mezi epitely se během života ženy mění. Po narození je hranice lokalizována na exocervixu, brzy se však přesouvá do endocervikálního kanálu, v pubertě se opět přemísťuje na exocervix, kde postupně dochází k metaplazickým změnám žlázoého epitelu na dlaždicový. Ke konci reprodukčního věku se skvamokolumnární junkce opět postupně přesouvá směrem do endocervikálního kanálu. Transformační zóna je označení pro oblast sliznice, ve které dochází ke vzniku dlaždicobuněčné metaplazie, tedy oblast mezi původní a novou SCJ [2, 7, 8].

Zároveň je transformační zóna místem, kde začíná a kde je lokalizována převážná většina všech závažných patologických procesů. Informace o typu TZ je velice důležitá, protože predikuje techniku operace a tvar konizátu. Oficiální topografická klasifikace TZ byla navržena W. Prendivillem [9] a je zahrnuta do aktuálně platné kolposkopické nomenklatury The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPS) z Rio de Janeiro z roku 2011 [7].

Transformační zóna může být typu: TZ 1 umístěná na exocervixu, TZ 2 umístěná na endocervixu i exocervixu, TZ 3 umístěná převážně na endocervixu. Někdy se používá označení TZ 4, kdy je celá TZ lokalizována endocervikálně [2]. Na obrázku 2.2 a 2.3 je možné vidět schéma jednotlivých typů transformačních zón.



Obr. 2.2: Schéma jednotlivých typů transformačních zón, vlevo TZ 1, uprostřed TZ 2, vpravo TZ 3 (vytvořeno podle [2])



Obr. 2.3: Schéma jednotlivých typů transformačních zón – TZ označena červeně, vlevo TZ 1, uprostřed TZ 2, vpravo TZ 3 (vytvořeno podle [10])

2.2 Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla

2.2.1 Epidemiologie

Incidence zhoubného nádoru hrdla děložního po roce 1994 pozvolna klesá, větší úbytek incidence je zaznamenán po roce 2007 i díky účinku cervikálního screeningu [11]. Od tohoto roku jsou také v ČR registrované vakcíny proti lidským papilomavírům (HPV). Právě lidské papilomaviry hrají nejvýznamnější roli při vzniku karcinomu děložního hrdla [2].

U žen je karcinom děložního hrdla 11. nejčastěji diagnostikovaný novotvar. V roce 2018 bylo v ČR nově diagnostikováno celkem 734 případů. V témže roce v souvislosti se zhoubným nádorem hrdla děložního zemřelo 310 žen. Věkové složení žen s karcinomem děložního hrdla je charakteristické dvěma vrcholy výskytu nových případů. První vrchol se nachází u žen ve věku 35–49 let, druhý u žen ve věku 60–69 let. Více než polovina nově diagnostikovaných nádorů děložního hrdla byla zachycena v časném stadiu, což úzce souvisí s relativně příznivou prognózou tohoto onemocnění [11].

Díky očkování proti HPV a screeningovému programu, což je dvojice preventivních opatření, je možné, že by mohlo během řádově desítek let ve vyspělých zemích dojít k celkové eliminaci tohoto onemocnění [12].

2.2.2 Etiopatogeneze

Vznik karcinomu děložního hrdla je komplexní víceetapový proces. Nejdůležitějším faktorem pro vznik karcinomu je infekce HPV, především jeho vysoce rizikovými typy (HR HPV) – 16 a 18, dále pak 31, 33, 45 a dalšími. Virus je schopen infikovat mitoticky aktivní bazální epitelální buňky buď přes mikrotraumata, nebo přímým kontaktem v místech přechodu dlaždicového a cylindrického epitelu. Proto jsou senzitivní místa nejen v oblasti transformační zóny děložního hrdla, ale také oblasti anu a faryngu [1].

Dalšími faktory, které ovlivňují vznik karcinomu, jsou: kouření, pohlavně přenosné choroby, rizikové sexuální chování, chronické záněty děložního hrdla, dlouhodobé používání hormonálních kontraceptiv, poruchy imunity, houby, kvasinky, plísně a další [1, 2].

Mezi nejčastější typy karcinomů děložního hrdla patří dlaždicový karcinom a adenokarcinom [1].

2.2.3 Prekancerózy

Mezi prekancerózy (prekurzory karcinomu děložního hrdla) patří dysplazie cervixu a karcinom in situ. Souhrnně se tyto patologické buněčné změny označují jako cervikální intraepiteliální neoplazie. Podle rozsahu buněčných změn rozlišujeme tři typy dysplazií. CIN 1 je lehká dysplazie charakterizovaná změnami v dolní třetině epitelu. U CIN 2 jsou

změny patrné v dolních dvou třetinách epitelu – jedná se o střední dysplazii. U těžké dysplazie CIN 3 či karcinomu in situ přesahují změny dvě třetiny šíře epitelu. Dysplazické změny mohou ve všech stupních s různou pravděpodobností regredovat, být stabilní, či progredovat v závažnější dysplazii nebo karcinom [1, 2]. Podle [13] bylo za rok 2019 diagnostikováno přibližně 69 000 prekanceróz různého stupně.

Ke snížení incidence a mortality karcinomu děložního hrdla slouží očkování jako primární prevence. Jako sekundární prevence funguje screeningový program. Díky němu si mohou ženy jednou ročně nechat provést cytologický stěr. Při nálezů na onkologické cytologii se většinou podstupuje kolposkopické vyšetření (případně dále biopsie). V případě zjištění závažnější prekancerózy se většinou podstupuje chirurgický zákrok – konizace. Tyto části jsou dále popsány v kapitolách diagnostika a terapie maligních změn.

2.3 Diagnostika maligních změn

Základem diagnostiky jsou pravidelné gynekologické kontroly, na kterých si žena může nechat jednou ročně provést cytologický stěr proplácený pojišťovny. Děložní hrdlo bylo totiž pro svou snadnou inspekci a odběr cytologického a bioptického materiálu ideálním modelem k zavedení celonárodního screeningového programu. Onkologická cytologie, HPV test a kolposkopie tvoří trojici prebioptických metod, na kterých je založena diagnostika prekanceróz a karcinomů děložního hrdla [1, 2, 14].

2.3.1 Onkologická cytologie

Onkologická cytologie děložního hrdla je screeningovou metodou, zároveň je cervikovaginální cytodagnostika jednou z nejobtížnějších cytologických metod, protože na prostředí, ze kterého se buňky získávají, působí vlivy hormonální, mikrobiální a další. Podmínkou pro stanovení správného cytologického závěru je provedení dokonalého stěru z exocervixu, celé junkční zóny a endocervixu v dostatečném množství. Obvykle se provádí konvenční cytologie s nátěrem na sklo, může se ale provádět i cytologie v tekutém médiu (LBC). Onkologická cytologie má vysokou specificitu (97 %), ale relativně malou senzitivitu (60 %), proto může být častá falešná negativita. Řešením může být zejména u žen po 30. roce HPV test, který je založený na spojitosti infekce papilomavirů s dysplazickými změnami epitelu děložního hrdla. Test prokazuje přítomnost či nepřítomnost HR HPV [1, 2].

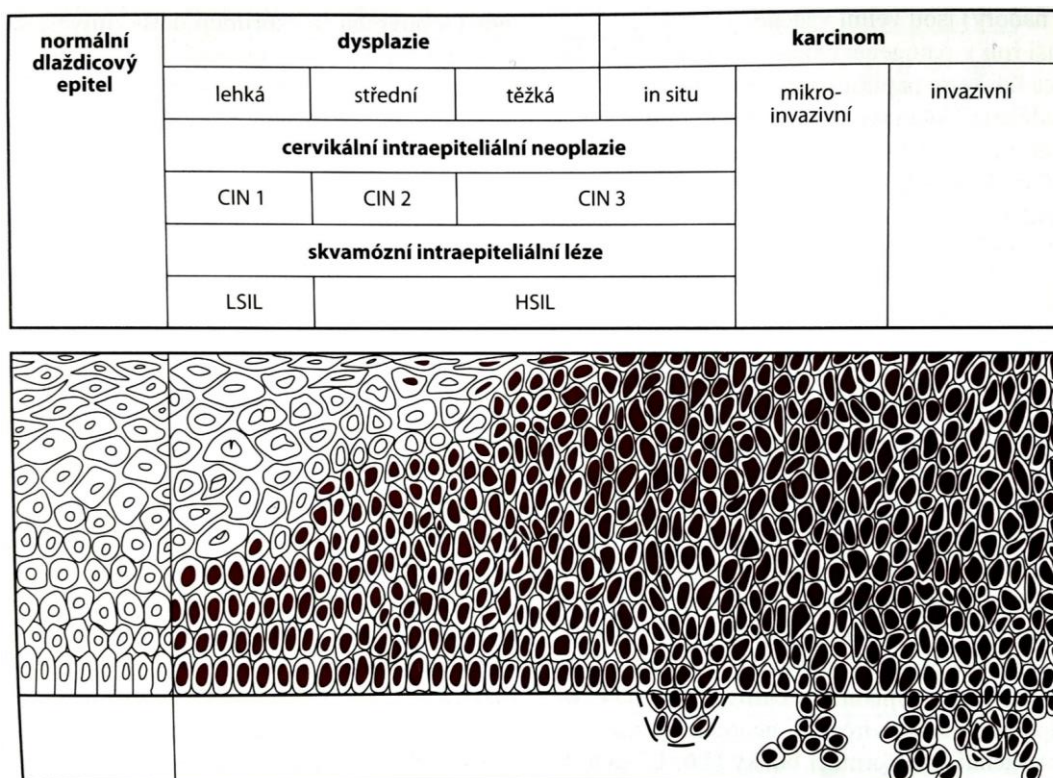
Pro hodnocení cervikovaginálních stěrů se používá systém Bethesda II z roku 2001. V tabulce 2.1 jsou uvedeny možné výsledky cytologického stěru. Dalším úkolem cytologa je na základě těchto výsledků doporučit další postup. Podle závažnosti nálezů se postupuje různě, závisí také na věku ženy a na tom, zda plánuje těhotenství. Následovat může kontrola za určitou dobu, kolposkopie, bioptické vyšetření. Doplňující informací může být typizace HPV virů. Abnormalita výsledku cytologického stěru je nejčastějším důvodem ke kolposkopickému vyšetření. Definitivní diagnostický závěr poskytuje pouze histologické vyšetření odebraného vzorku tkáně [1, 2, 14].

Tabulka 2.1: Klasifikace výsledků cervikovaginálního cytologického stěru podle Bethesda II

NILM	bez neoplastických intraepiteliálních změn a malignity
Abnormální změny dlaždicového epitelu	
ASC-US	atypické dlaždicové buňky nejasného významu
ASC-H	atypické dlaždicové buňky, které nevylučují přítomnost HG léze
LSIL	nízký stupeň dlaždicové intraepitelové léze
HSIL	vysoký stupeň dlaždicové intraepitelové léze
invazivní dlaždicobuněčný karcinom	
Abnormální změny žlázoého epitelu	
AGC-NOS	blíže nespecifikované atypické žlázoé buňky
AGC-NEO, AGC-FN	žlázoé buňky spíše neoplastického původu
AIS	adenokarcinom in situ
adenokarcinom endocervixu	

Cytologická a kolposkopická klasifikace rozlišuje pouze dva stupně dysplazických změn LSIL, HSIL, klasifikace histopatologická přidává střední dysplazii (CIN 2) jako mezistupeň [2].

Na obrázku 2.4 je možné vidět přechod normálního epitelu čípku v invazivní karcinom společně s cytologickým a histologickým názvoslovím.



Obr. 2.4: Nomenklatura prekanceróz dlaždicobuněčného epitelu a invazivního nádoru děložního hrdla (upraveno a převzato z [1])

2.3.2 Kolposkopie

Kolposkopie je základní gynekologická zobrazovací vyšetřovací metoda, při níž se pod zvětšením (2–40krát) a osvětlením pozoruje pochva a zejména děložní hrdlo (čípek). Jedná se o důležitou metodu k hodnocení změn právě na děložním hrdle. Úkolem kolposkopického vyšetření, které je prováděno v přímé návaznosti na screeningovou metodu onkologické cytologie, je zhodnocení přítomnosti léze, odhad jejího stupně závažnosti, posouzení jejího rozsahu a určení vztahu TZ k endocervikálnímu kanálu [1, 2, 12].

Operační zákrok na děložním hrdle se neprovádí bez předchozí kolposkopie. Přesnou informaci o biologické povaze dlaždicobuněčných změn lze získat díky minibiopsii kolposkopicky patrné léze ještě před zvolením definitivního léčebného postupu. Je používáno několik způsobů minibiopsie. Nejčastěji se používá punch biopsie (PB) za pomoci bioptických kleští, která se provádí pod kolposkopickou kontrolou. Mezi další způsoby, které jsou prováděny spíše raritně i z důvodu nutnosti lokální anestezie jsou: seškrab povrchu exocervixu (SCB), probatorní excize skalpelem/elektrickou kličkou. Poslední způsob – endocervikální kyretáž (ECC) – se používá k získání materiálu z endocervikálního kanálu, nevyžaduje anestezii a provádí se bez kolposkopické kontroly [2].

2.4 Terapie prekanceróz

Rozhodování o způsobu léčby je individuální, záleží nejen na histopatologickém nálezu, rozsahu a lokalizaci léze, ale také na věku pacientky i s ohledem na to, zda žena ještě plánuje těhotenství. Základní oporou pro rozhodování je konsensus pro řešení abnormálních nálezů ve screeningu cervikálních karcinomů vydaný Českou odbornou společností pro cervikální patologii a kolposkopii (CSCPC) [16]. Terapii můžeme rozdělit na konzervativní a operační léčbu.

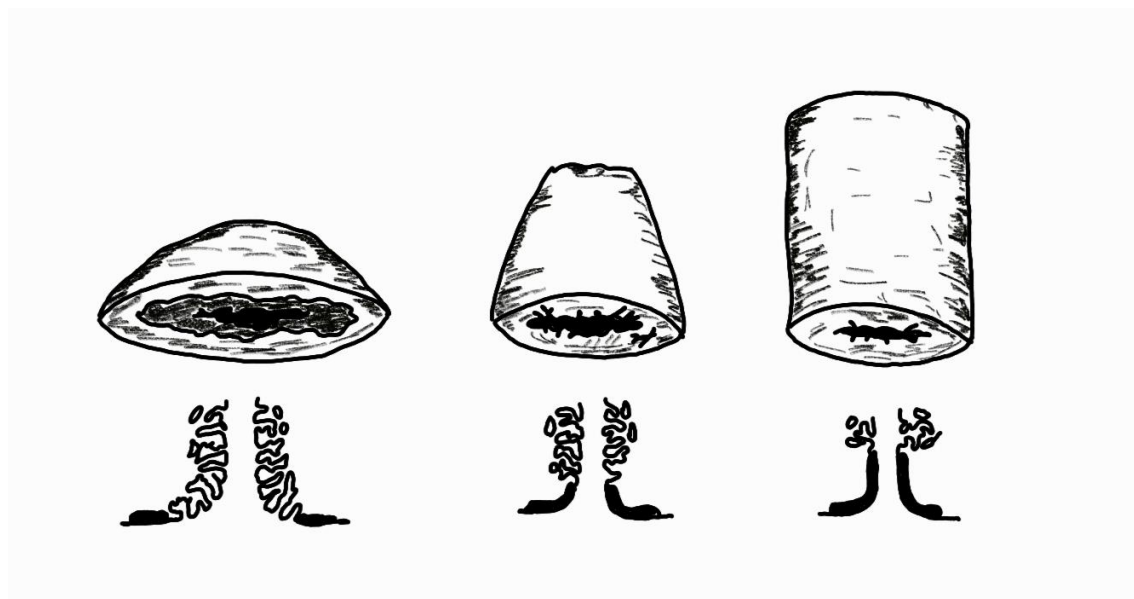
Konzervativní léčba se aplikuje především u stádia CIN 1. Nález je častěji pozorován ošetřujícím gynekologem. V případě, že CIN 1 dlouhodobě přetrvává, ba dokonce se zhoršuje na CIN 2, se přistupuje k chirurgickému zákroku (konizaci) [1].

Konizace je chirurgické odstranění tkáně s prekancerózou za účelem snížení rizika vzniku karcinomu děložního hrdla. Jedná se o kruhové (kuželovité) vytětí tkáně děložního hrdla, které je současně terapeutickým i diagnostickým výkonem [15]. Operační zákrok může být destruktivní (kryoterapie, laserová vaporizace), kdy je nutné znát výsledek předchozí biopsie, protože dané metody už ze své podstaty nemohou poskytovat vzorek pro následné histopatologické vyšetření. V moderní gynekologii se proto v drtivé většině využívá excizních operačních zákroků, které vzorek pro histopatologické vyšetření poskytují. Mezi ně se řadí excize studeným nožem (skalpelem, CKC), laserem, elektrochirurgické excize, případně excize harmonickým skalpelem. Excize skalpelem byla dříve hojně používána, ale dnes už je většinou

nahrazena elektrochirurgickými nástroji, protože zákroky trvaly delší dobu a bylo vyšší riziko komplikací, zejména pak krvácení [17]. Laserová konizace je přesná metoda excize, ale relativně nákladná a trvá déle než elektrochirurgická excize [18]. U elektrochirurgické konizace rozlišujeme zákrok podle použitého nástroje. Většinou se používá excize kličkou (LLETZ – Large Loop Excision of the Transformation Zone, LEEP – Loop Electrosurgical Excision Procedure), kterou se dobře odstraňují prekancerózy na povrchu děložního čípku. Pokud je prekanceróza lokalizována hlouběji v endocervikálním kanálu, volí se častěji excize jehlou (NETZ – Needle Excision of the Transformation Zone). Výhodou elektrochirurgických metod je souběžné provádění řezu s koagulací [1, 2].

Typ transformační zóny (TZ 1, TZ 2, TZ 3) a její velikost predikují techniku operace a tvar konizátu. Platí zde podobná konvence pro pojmenování typů excizí jako je tomu u transformačních zón. Jednotlivé tvary vzniklé excizí, které je možné vidět na obrázku 2.5, odpovídají svými čísly právě jednotlivým transformačním zónám. Podle nomenklatury IFCPS [7, 19] je při excizi typu 1 říznuťo 6–10 mm hluboko (rozměry odpovídají délce endocervikálního kanálu), excize typu 2 zasahuje maximálně do hloubky 15 mm a excize typu 3 vytváří konizát ve tvaru válce s délkou i přes 15 mm.

Výkony zasahující do endocervikálního kanálu se obvykle doplňují endocervikální kyretáží [1].



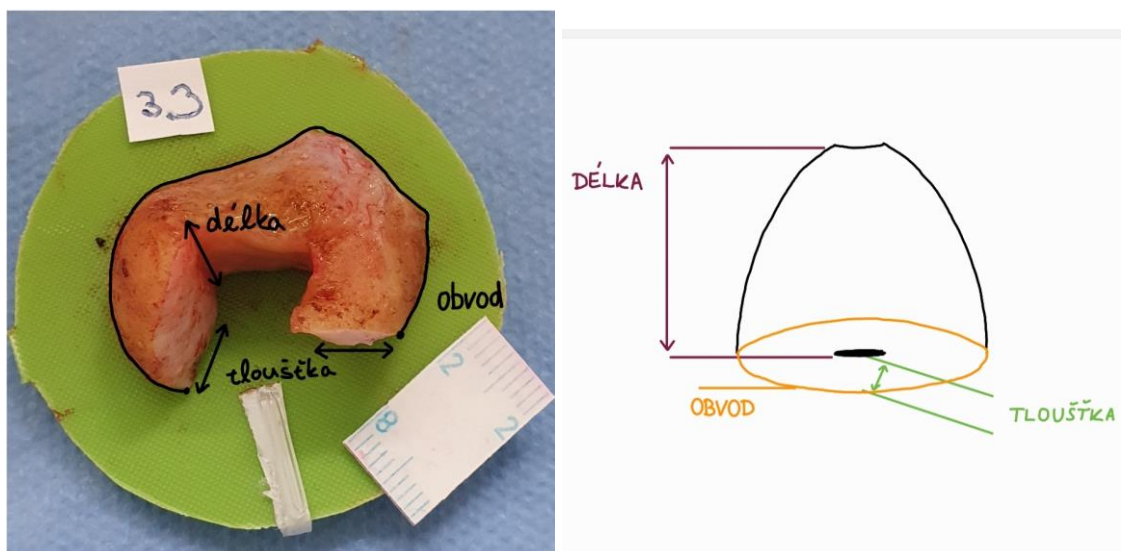
Obr. 2.5: Tvar excizí podle uložení a typu transformační zóny, TZ vyznačena černou silnou čarou, vlevo typ excize 1, uprostřed typ excize 2, vpravo typ excize 3 (upraveno podle [2])

2.5 Konizát

Konizát je vzorek, který vzniká konizací. Pro jeho popis je důležité používat jednotnou terminologii [7], kterou stanovila International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy [19].

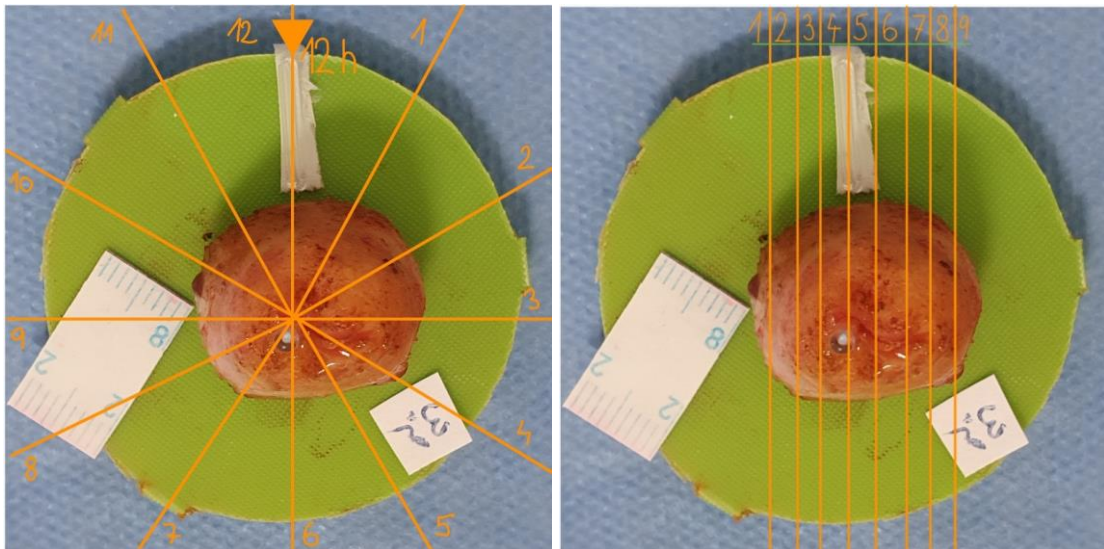
Makroskopický popis konizátu je nezbytnou součástí bioptického protokolu a měření velikosti děložního hrdla ve třech rozměrech je v něm podle [7] povinný údaj. Určuje se délka konizátu, tloušťka konizátu a jeho obvod. Tyto rozměry jsou znázorněny na obrázcích 2.6 a 2.7 a níže popsány. Někdy mohou být alternativně u nerostřížených konizátů uvedeny dva příčné rozměry (předozadní a laterolaterální) či průměr.

- Délka je definována jako vzdálenost zevního (distálního) okraje k vnitřnímu (proximálnímu) okraji.
- Tloušťka je definována jako vzdálenost mezi stromálním okrajem a povrchem excidovaného vzorku.
- Obvodem je myšlen vnější obvod vzorku.



Obr. 2.6 a 2.7: Znázornění rozměrů na reálném konizátu na modelu vcelku [zdroj: autor]

Obecně platí, že vzorek by měl být označen tak, aby při histopatologickém vyšetření byla zřejmá jeho orientace v těle pacientky před odebráním. Zpravidla bývá konizát označen (případně rozstřížen) na pozici 12 h, která odpovídá středu předního pysku u pacientky ležící na zádech). Pozice 12 h se nachází mezi radiálními řezy 1 a 12, jak je patrné na obrázku 2.8. Na obrázcích 2.8 a 2.9 je znázorněno různé zpracování konizátu vcelku, a to buď v radiálních, nebo v sagitálních řezech [7].



Obr. 2.8 a 2.9: Zpracování konizátu vcelku v radiálních (vlevo) a v sagitálních (vpravo) řezech [zdroj: autor]

Vlastní měření rozměrů je často komplikované vzhledem k rozdílnosti vzorků, ale i v souvislosti s rozdílným zpracováním a způsobem fixace v jednotlivých laboratořích.

Označení konizace a konizát není v současné době úplně přesné. Názvy vznikly v době, kdy se excize prováděly výhradně skalpelem a výsledný tvar vzorku připomínal kužel [7]. Dnes mají konizáty nejčastěji tvar válce nebo části elipsoidu. Také je možné provést excizi tvaru cowboy hat, kdy se odeberou dva vzorky odlišné velikosti (jeden z povrchu čípku – typ excize 1, druhý z endocervikálního kanálu tvaru válce – typ excize 3).

2.6 Význam objemu a rozměrů konizátu

Za úspěšnou excizi je možné považovat zákrok, při kterém vznikl konizát s negativními okraji – na histopatologii nebyly pozorovány abnormální buňky v místě řezu nástrojem ani v jeho těsném okolí, protože tak by vznikalo riziko, že se prekanceróza nachází i v ponechané tkáni. Záleží ovšem i na objemu a rozměrech odebraného vzorku. Chirurg má za cíl provést zákrok tak, aby konizát neměl pozitivní okraje, a zároveň, aby množství odebrané tkáně bylo co nejmenší, pokud se u ženy ještě předpokládá těhotenství, protože objem odebrané tkáně a délka konizátu ovlivňují riziko předčasného porodu. Toto tvrdí velké retrospektivní studie [3, 4, 5].

V první větší epidemiologické studii (Noehr, 2009) bylo dokázáno, že hloubka excize je spojena s významným zvýšením rizika předčasného porodu s odhadovaným 6% zvýšením rizika na každý milimetr vyříznuté tkáně [3].

Studie (Khalid, 2012) tvrdí, že tloušťka a celkový objem vyříznuté tkáně jsou spojené se zvyšujícím se rizikem předčasného porodu. Až trojnásobné riziko je při překročení cut off hodnoty pro tloušťku větší než 1,2 cm a objem větší než 6 cm³ [4].

Ve studii (Castanon, 2014) bylo zjištěno, že je dvojnásobné riziko předčasného porodu u žen, jejichž konizát má délku větší než 15 mm nebo objem větší než 2,66 cm³. Doporučení je takové, že by se mělo usilovat o vyříznutí celé léze při zachování co nejvíce zdravé cervikální tkáně [5].

Autoři článku (Papoutsis, 2013) tvrdí, že délka konizátu je vhodnější parametr jako mezní hodnota pro riziko předčasného porodu než objem. Pomocí ROC analýzy stanovili jednotlivé cut off hodnoty pro různé ukazatele s příslušnou specificitou a senzitivitou. Pro objem je tato hodnota 2,1 cm³ (87,5% senzitivita, 54,7% specificita), zajímavých hodnot dosahuje odebrání 8,6 % počátečního cervikálního objemu (75,0% senzitivita, 75,5% specificita), jedná se ovšem o těžko měřitelný a realizovatelný parametr. Pro délku konizátu je cut off hodnota stanovena na 10 mm (100% senzitivita, 52,8% specificita) [20].

V metaanalýze (Kyrgiou, 2016) bylo určeno, že ženy s CIN (léčené i neléčené) mají vyšší riziko pro předčasný porod, a že četnost a závažnost nepříznivých následků se zvyšují s rostoucí hloubkou excize [21].

O hloubce konizace, při které je pravděpodobné dosažení negativních okrajů konizátu, pojednává studie [22], která určila tuto hodnotu na 7,21 mm. Naproti tomu se ve studii [23] neprokázalo, že hloubka excize menší nebo rovna 10 mm by měla být rizikovým faktorem pro pozitivitu okrajů po excizi.

K tomuto tématu bylo pořádáno sympozium, v jehož shrnutí (Sasieni, 2015) mimo jiné stojí, že existují silné observační důkazy, které naznačují příčinnou souvislost mezi léčbou CIN a následným předčasným porodem. Mezi mechanismy, které by mohly být příčinou, jsou: mechanické oslabení děložního čípku, jemné histologické změny ve zhojeném děložním čípku, které ovlivňují pevnost v tahu, či narušení antimikrobiálních mechanismů, jako je tvorba hlenu, umožňující mikrobiální přístup do děložní dutiny. Zároveň se odborníci shodli, že léčba CIN nebrání početí, a že čas mezi léčbou a početím neovlivňuje riziko předčasného porodu. Dalším výstupem bylo, že pro výzkum je důležitý záznam délky excize a ideálně zavedení kategorií délek 1–9 mm, 10–14 mm, 14–19 mm, >19 mm, které by byly zaznamenávány na patologii [24].

I přes výše uvedené mezní hodnoty neexistuje optimální hloubka konizace (čili délka konizátu), která by byla použitelná pro všechny pacientky a vylučovala by pozitivitu okrajů. Objem i rozměry konizátu by měly být pro každou pacientku individuální. Příčinou neschopnosti stanovit takovou hodnotu může být i nepřesné měření objemu a rozměrů, jejichž zlepšení by mohlo napomoci ke stanovení alespoň orientačních mezních hodnot.

2.7 Vliv kolposkopické kontroly během excize na velikost konizátů

Existuje několik studií, které se zabývají tím, jak lépe odebrat ideální množství vzorku, aby byla odstraněna celá tkáň s CIN a zároveň aby nebylo odebráno příliš mnoho zdravé tkáně. V prospektivní studii (Preaubert, 2016) se porovnávaly 3 skupiny konizátů, které vznikaly pod přímou kolposkopickou kontrolou, po kolposkopii, která těsně předcházela zákroku, a bez kolposkopie. Výsledkem studie bylo, že přímá kolposkopická kontrola je spojená s významným snížením objemu a všech rozměrů vzorků, které byly odebrány metodou LLETZ, aniž by vznikalo větší procento případů s pozitivními okraji konizátu [25]. I studie (Grisot, 2011) došla k výsledku, že použití kolposkopie (ať už přímo při zákroku, či bezprostředně před zákrokem) umožňuje vytvoření menšího vzorku bez ohrožení pozitivními okraji [26]. Také v další studii (Hilal, 2018) bylo prokázáno, že ženy podstupující LLETZ pod přímým kolposkopickým viděním mají významně menší konizáty než ty ženy, které podstupují LLETZ bez kolposkopické kontroly [27].

2.8 Metody určení objemu konizátu

U většiny operací prekanceróz děložního hrdla, pokud nejde o destruktivní metody, se stanovují pouze rozměry odebraného vzorku (délka, tloušťka, obvod) na histopatologii pomocí pravítka či měřítka s přesností většinou na milimetry. Velký vliv na rozměry má však ponoření vzorku po zákroku do formaldehydu, protože formaldehyd způsobuje smršťování tkáně [29].

Z těchto změřených dat pak vycházejí retrospektivní studie [3, 4, 5], které navíc musí počítat s tím, že ne vždy je přesně dodržována IFCPC nomenklatura [19], nebo s tím, že některé údaje chybí. Na základě těchto rozměrů pak bývá vypočítáván objem odebraných vzorků podle různých vzorců, které by měly charakterizovat tvar konizátu. Ve studiích [5, 28] je použit vzorec pro hemielipsoid, v další studii [4] zase vzorec pro rovnoběžnostěn. Také se používají vzorce pro kužel, komolý kužel a válec. V prospektivní studii (Carcopino, 2016) porovnali objemy změřené v odměrném válci s objemy vypočtenými z rozměrů konizátu přímo po zákroku před ponořením do formaldehydu. Za nejpřesnější vzorec pro výpočet objemu byl určen vzorec pro hemielipsoid, výsledky ovšem ukázaly, že metoda výpočtu objemu je i tak nepřesná. Zajímavostí ale bylo, že cut off hodnoty objemů, nad které je významné riziko předčasného porodu, vyšly ve dvou velkých studiích (Castanon, Khalid) po přepočtu podle toho, jestli výpočet dle daného vzorce nadhodnocuje či podhodnocuje objem, stejně, a to 3 ml [29].

Za referenční metodu měření objemu se považuje měření v odměrném válci s kapalinou, kdy výsledný objem konizátu je roven přírůstku objemu v odměrném válci s kapalinou, kam je vzorek ponořen [20]. Jedná se tedy o rozdíl dvou hodnot odečtených

ze stupnice před ponořením a po ponoření vzorku. Odměrný válec musí být volen tak, aby se do něj konizát dobře vešel. Proto je často volen válec s přesností 0,5 ml a kvůli tomu se relativní odchylka měření pohybuje v řádech desítek procent a u vzorků s malým objemem může být až 50 %. Proto ani tato metoda měření objemu není nejvhodnější [30].

Objem konizátu se dá podstatně přesněji určit ze získaných řezů konizátu rekonstruovaných softwarem po měření v mikroCT. Výsledný objem vzorku se spočítá jako suma obsahů konizátu v jednotlivých řezech a vynásobí se výškou voxelu. Nutné je nezapomenout na to, že při snímání objektu dochází k jeho zvětšení ve všech třech směrech. Tuto metodu měření popsala ve své diplomové práci Ing. Kateřina Seidlová [31], která právě určila i kalibrační rovnice pro vypočítání zvětšení konizátu. Tato metoda je sice mnohonásobně přesnější, ale velice nákladná a časově náročná. Zároveň, jak jsem zjistila ve své bakalářské práci [30], i měření touto metodou je zatíženo chybou, která vzniká při segmentaci obrazu. Ovšem snímání konizátů pomocí mikroCT má jiné přednosti. Umožňuje nám uchovávat přesný tvar konizátu v elektronické podobě, analyzovat jeho rozměry a vytvářet 3D modely.

Za nejpřesnější metodu měření objemu se dá považovat metoda měření objemu pomocí váhy, která je přibližně 40krát přesnější než měření pomocí odměrného válce a 7krát přesnější než měření pomocí CT systému [30]. Tato metoda měření objemu využívá Archimédův zákon a 3. Newtonův zákon akce a reakce. Na konizát ponořený do kapaliny působí vztlaková síla úměrná jeho objemu. Konizát podle zákona akce a reakce působí stejně velkou silou na kapalinu. A právě tato síla se dá měřit pomocí váhy. Je důležité, aby se zavěšený konizát nedotýkal stěn ani dna kádinky a byl celý ponořený. Objem konizátu se pak určí jako podíl přírůstku hmotnosti po ponoření a hustoty fyziologického roztoku [30].

Měření objemu pomocí váhy je přesná, jednoduchá a snadno použitelná metoda, díky které by mohl být určován přesně objem jak v různých studiích zabývajících se vlivem objemu na pozitivitu okrajů vzorku a riziko předčasného porodu, tak i v běžné klinické praxi. Správné určení objemu konizátu a jeho délky může napomoci ke stanovení mezních hodnot při odběru, čímž by se mohlo snížit jak riziko předčasného porodu, tak riziko positivity okrajů a další léčby [30]. Proto je cílem práce vytvořit metodiku měření objemu a rozměrů konizátu, díky které bude možné stanovovat co nejpřesnější hodnoty rozměrů a objemu vzorku.

3 Cíle práce

Cílem diplomové práce je vytvořit metodiku měření objemu a rozměrů konizátu, pomocí které bude možné stanovovat co nejpřesnější hodnoty rozměrů, objemu vzorku a určovat tvar konizátu. K dosažení tohoto cíle je potřeba realizovat následující dílčí činnosti, které budou níže popsány: statisticky porovnat metody pro určení délky konizátu, nalézt vztah mezi délkou konizátu a jeho objemem, porovnat objemy konizátů změřených pomocí metody s váhou a vypočtených pomocí vzorců z publikovaných studií [4, 5, 29] a analyzovat tvar konizátu pomocí fitování na různá prostorová tělesa.

Určení délky konizátu se podle nomenklatury [7] zdá být velmi jednoduchá záležitost, opak je ovšem pravdou, protože literatura odkazuje na ideální geometrický tvar konizátu. Právě proto je cílem získat a porovnat údaje o délce konizátu od patologa (minimální a průměrná hodnota), údaje o délce naměřené na 3D modelu konizátu posuvným měřítkem (opět minimální a průměrná hodnota), výšky 3D modelů (vcelku a rozstřížených) a délky endocervikálního kanálu (A a B – vysvětleno v kapitole 4.11).

Další dílčí úkol navazuje právě na získání a porovnání údajů o délce konizátu. Zabývá se hledáním vztahu a jeho míry korelace s přesně změřeným objemem vzorku.

Hlavním cílem diplomové práce je prokázat nepřesnost určování objemů ze změřených rozměrů patologem. Nejprve budou spočítány odchylky jednotlivých měření délky, tloušťky a obvodu patologem od hodnot zjištěných z CT dat. Následně bude spočítána relativní odchylka výpočtu objemů a dále budou spočítány objemy podle vzorců pro hemielipsoid, válec, kužel a rovnoběžnostěn, které se porovnají s reálnými objemy.

Další cíl se už bude zabývat analýzou tvaru. Na data o rozměrech konizátu (tentokrát změřená z CT snímků) budou aplikovány vzorce pro výpočet objemu válce s různou podstavou, hemielipsoidu, kombinace válce a hemielipsoidu, komolého kuželu. Pro nově vzniklé hodnoty objemů se vypočítají absolutní a relativní odchylky od objemů změřených na váze. Dále se tyto objemy statisticky porovnají. Následně budou vypočítány kalibrační rovnice pro přepočet objemů a určeny korelační koeficienty pro využití různých vzorců. Součástí analýzy tvaru je i fitování konizátu na elipsoid s různými délkami poloos a na kouli.

Posledním cílem bude ověření platnosti hypotéz, které dávají do kontextu objem a délku konizátu s klinickými údaji, jako je například: typ konizace, kolposkopická kontrola při výkonu, pozitivita okrajů, výsledek histologie, typ transformační zóny, tvar konizátu, informace o věku pacientky a o tom, zda už rodila.

4 Metody

Tato kapitola obsahuje podrobný popis metodologie použité v rámci diplomové práce. Nejprve jsou v kapitolách 4.1 až 4.3 popsány typ studie, etické aspekty a charakteristika skupiny probandů. Následně je v kapitole 4.4 popsáno měření pomocí CT systému Phywe XR 4.0: popis a bezpečnost experimentální sestavy Phywe XR 4.0, software pro rekonstrukci řezů – Measure CT, nastavení měřicích komponent a parametrů. V kapitole 4.5 je popsána metoda měření objemu pomocí váhy, která se v rámci měření v ÚPMD používá. Kapitola 4.6 obsahuje popis postupu měření v ÚPMD, protokolu měření a karty probanda. V kapitole 4.7 jsou ukázky naměřených a získaných dat z ÚPMD. Kapitoly 4.8 a 4.9 popisují segmentaci a úpravu dat z CT, kapitola 4.10 se zabývá tvorbou 3D modelů z těchto dat. Kapitoly 4.11 a 4.12 zahrnují různá měření délek konizátů a jejich statistické porovnání, v následující kapitole 4.13 se hledá vztah mezi délkou konizátu a jeho objemem. Měřením dalších rozměrů konizátu z CT dat se zabývá kapitola 4.14 a v kapitole 4.15 jsou tato data porovnávána s daty od patologa. Kapitoly 4.16–4.19 se věnují výpočtu objemů z rozměrů pomocí matematických vzorců jak pro data od patologa, tak pro data změřená CT, nechybí ani statistické vyhodnocení. V předposlední kapitole 4.20 je popsána analýza tvaru konizátu a poslední kapitola 4.21 obsahuje statistické vyhodnocení klinických dat.

4.1 Typ studie

Všechna data pro diplomovou práci byla získána v rámci studie probíhající v ÚPMD. Studie se zabývá analýzou objemu, rozměrů a tvaru konizátu po operaci děložního hrdla. Jelikož se jedná o měření vzorků tkáně lidských subjektů, je nutné mít informovaný souhlas pacientů a souhlasné stanovisko etické komise. Studie je prospektivní a intervenční.

4.2 Etické zásady

Měření konizátu po operačním zákroku nijak neovlivňuje samotný zákrok, měřený vzorek ani pacientku. Okamžitě po excizi je konizát třikrát změřen experimentální sestavou Phywe XR 4.0: dvakrát vcelku a jednou rozstřížený na pozici 12 h, protože v této podobě je konizát fixován na podložku, vložen do formaldehydu a odeslán na histopatologické vyšetření. Před fixací ještě probíhá změřením objemu pomocí váhy, kdy je vzorek zavěšený na niti ponořen do fyziologického roztoku umístěného v kádince na váze.

4.2.1 Informovaný souhlas

Informovaný souhlas informuje pacientku o probíhající studii – čím se studie zabývá a v čem se bude lišit postup nakládání se vzorkem oproti normálu. Je zdůrazněno, že měření nijak neovlivní postup ani délku celého výkonu, neznehodnotí vzorek ani

neovlivní následný pooperační průběh. Pacientka svým podpisem vyjadřuje souhlas se změřením objemu a tvaru vzorku po operaci na přístroji Phywe XR 4.0 ještě před odesláním vzorku na histopatologii a s nahlížením do její lékařské dokumentace pro účely studie. Souhlasí také s tím, že tyto informace mohou být publikovány, ovšem bez uvedení osobních údajů. Informovaný souhlas je uveden v Příloze B.

4.2.2 Stanovisko etické komise

Studie zabývající se zkoumáním vzorku tkáně po excizním zákroku na děložním hrdle byla schválena Etickou komisí ÚPMD. Diplomová práce je součástí dané studie. Stanovisko etické komise je uvedeno v Příloze B.

4.3 Charakteristika probandů

Měření pro tuto diplomovou práci proběhlo na 86 vzorcích odebrané tkáně excizní metodou (LLETZ v 54 případech, NETZ v 19 případech) z důvodu přítomnosti cervikální intraepiteliální neoplazie na děložním hrdle. Vzhledem k povaze zákroku se jednalo o ženy, které byly ve věku od 24 do 61 let, průměrný věk činil 40,6 let. Pro většinu statistického zpracování bylo zahrnuto pouze 62 konizátů od probandů s průměrným věkem 39,5 let. Důvody vynechání vzorků a jejich četnosti byly následující: měření proběhlo bez zjištění přesného objemu pomocí váhy (8), konizáty byly rovnou na operačním sále rozstříženy (5), jednalo se o rekonizaci (5), u konizátů byl změřen pouze objem (2), konizáty byly na více částí (3), u konizátu byla stenóza endocervikálního kanálu (1). Celkově v rámci studie v ÚPMD už bylo změřeno 145 konizátů.

4.4 Experimentální sestava Phywe XR 4.0

Experimentální sestava Phywe XR 4.0 (pro studii v ÚPMD zapůjčená z FBMI) je výukové zařízení pro pokusy s RTG zářením. Díky ní je možné vyzkoušet si princip RTG zobrazovacích systémů, CT zobrazovacích systémů, dále se sada může použít k ilustraci radiační ochrany či pro materiálovou analýzu. Při měření konizátů je využíván režim výpočetní tomografie, pro jehož realizaci se používá speciální příslušenství umístěvané na optickou lavici. Jedná se o digitální detektor RTG záření a krokový motor s otočným stolek pro umístění snímaného předmětu.

U klasického CT používaného v lékařství se projekce tvoří pohybem soustavy rentgenka – detektory kolem snímaného objektu (pacienta). U Phywe XR 4.0 (mikroCT) je využito opačného principu tvorby projekcí, kdy rentgenka s detektorem stojí na místě a dochází k otáčení vzorku kolem svislé osy krokového motoru. Je samozřejmé, že lze snímkovat pouze malé objekty, které se celé promítnou na detektor. Projekce, které jsou tvořené pod jednotlivými úhly, zachycují vždy celý objekt, tudíž při rekonstrukci řezů je potřeba z každé projekce brát pouze jeden řádek. Rozlišovací schopnost sestavy je dána velikostí jednoho pixelu na získaných obrazových datech, což je 0,1 mm, v objemových datech je tedy velikost jednoho voxelu 10^{-6} cm^3 .

4.4.1 Popis

V návodu k přístroji [32] je uveden popis zařízení včetně příslušenství. Na obrázku 4.1 je přístroj Phywe XR 4.0 připravený pro měření konizátů v režimu výpočetní tomografie. Rentgenka s anodou z mědi je umístěna v levé části. Uvnitř experimentálního prostoru, kde dochází k interakci RTG záření se snímaným objektem, je umístěna optická lavice, na které je z pohledu zleva doprava nejprve umístěn krokový motor a následně detektor RTG záření. Krokový motor je připojen do konektoru *Motor* na vnitřním propojovacím panelu. Ovládací počítač je propojen kabelem s detektorem díky propojovacímu kanálu zvenku dovnitř do experimentálního prostoru. Zároveň je počítač připojen i prostřednictvím vnějšího propojovacího panelu k jednotce mikroCT. Sestavu Phywe XR 4.0 je možné ovládat buď prostřednictvím softwaru Measure CT, nebo pomocí ovládacího panelu přímo na mikroCT (na obrázku displej a tlačítka dole). Pro naše měření je podstatné nastavení anodového napětí a proudu.



Obr. 4.1: Sestava Phywe 4.0 připravená k použití [zdroj: autor]

4.4.2 Bezpečnost

Experimentální prostor je stíněný včetně průhledných dvírek vyrobených z olovnatého akrylátu. Navíc experimenty se spuštěným RTG zářením mohou probíhat pouze v případě uzavřených a uzamčených dvírek elektromagnetickým zámekem [32].

Při maximálním výkonu zařízení dosahuje dávka ve vzdálenosti 0,1 m od přístroje nejvýše hodnoty 1 $\mu\text{Sv/h}$ [32]. Vzhledem k faktu, že se během snímkování nevyskytují osoby ve vzdálenosti do 0,1 m od přístroje a s ohledem na běžnou radiační zátěž od okolního prostředí v České republice ve výši 0,14 $\mu\text{Sv/h}$ [33], můžeme považovat přístroj z hlediska ionizujícího záření za bezpečný (viz též rozhodnutí SÚJB a protokoly o pravidelně prováděných zkouškách dostupné v laboratoři).

4.4.3 Software Measure CT

Software Measure CT je používán ke zpracování nasnímaných dat, rekonstrukci řezů a k jejich zobrazení. Pomocí něj je možné nastavovat parametry snímání i samotného RTG záření. Program obsahuje čtyři sekce, které postupně vedou k vytvoření jednotlivých řezů a 3D modelu.

Live view page – v této sekci se nastavují parametry RTG záření, vzdálenosti detektoru a objektu od zdroje záření, expoziční doba, počet snímků a binning mód. Před prvním měřením po zapnutí přístroje je také potřeba provést kalibraci, která se spouští také v této sekci.

CT scanning page – zde probíhá nastavení počtu projekcí a úhlu, o který se vzorek při skenování otočí. V této sekci se celé skenování spouští.

Při experimentech jsou nastavované parametry stejné jako v pracích [30, 31]. Tyto hodnoty uvedené v tabulce 4.1 jsou totiž z hlediska omezeného času na měření a požadované kvality obrazu nejvýhodnější.

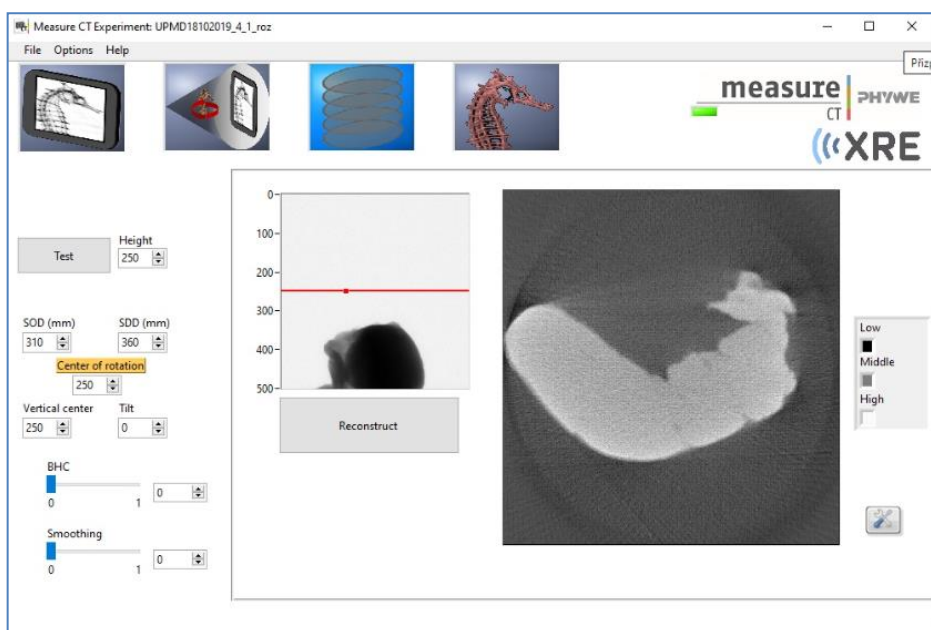
Tabulka 4.1: Hodnoty nastavených parametrů Phywe XR 4.0 pro experimenty v rámci studie

Parametr zařízení	Hodnota parametru
anodové napětí	35 kV
anodový proud	1 mA
SOD (vzdálenost zdroje RTG a objektu)	310 mm
SSD (vzdálenost zdroje RTG a detektoru)	360 mm
expoziční doba	0,5 s
binning mód	500 × 500
počet projekcí	200
konečný úhel otočení při skenování	360°

Data reconstruction page – v této sekci se realizuje rekonstrukce jednotlivých řezů. Dále je zde možné nastavit různé korekční parametry (centrum rotace, korekce utvrzování svazku, náklon detektoru), pokud je potřeba.

Volume viewer page – poslední sekce zobrazuje rekonstruovaný objekt v jednotlivých rovinách – axiální, sagitální a koronární. Díky pohyblivým osám je možné si prohlédnout všechny řezy. Dále zde probíhá nastavování kontrastu a ukládání dat.

Na obrázku 4.2 je zobrazený vzhled softwaru Measure CT, a to konkrétně sekce Data reconstruction page. Obrázkovými ikonami vlevo nahoře je možné přepínat mezi jednotlivými sekcemi.



Obr. 4.2: Software Measure CT – data reconstruction page [zdroj: autor]

Dlouhodobým problémem softwaru Measure CT je to, že software nerekonstruuje horních a dolních 16 řezů. Tudíž z nasnímaných 500 řádků v každé projekci software rekonstruuje pouze 468 řezů. Pro naši studii to ovšem není významný problém, konizáty nejsou tak vysoké, aby bylo potřeba využít celou výšku detektoru. Je ale nutné na tento problém myslet při nastavování výšky otočného stolečku s konizátem, aby nedošlo k tomu, že spodní část konizátu nebude rekonstruována. Proto se před měřením nastavuje výška stolečku pomocí speciální měřky.

4.5 Metoda určení objemu pomocí váhy

Určování objemu metodou pomocí váhy je přibližně čtyřicetkrát přesnější než referenční metoda měření objemu pomocí odměrného válce a sedmkrát přesnější než metoda měření objemu pomocí CT systému [30].

4.5.1 Teoretický princip metody

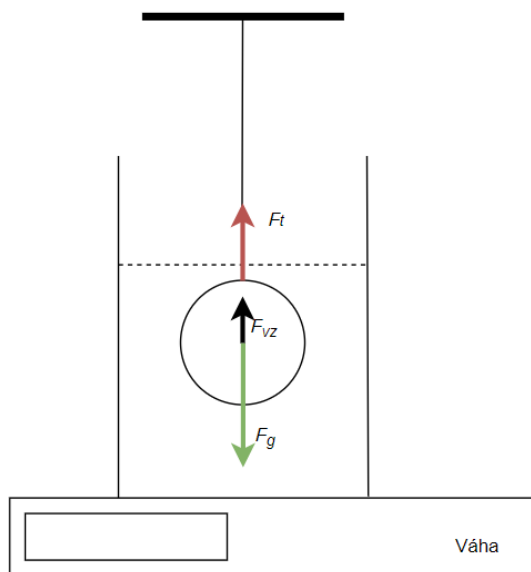
Metoda měření objemu pomocí váhy využívá Archimédův zákon a 3. Newtonův zákon. Na konizát ponořený do kapaliny působí vztlaková síla F_{vz} úměrná jeho objemu, pro níž platí tento vztah:

$$F_{vz} = V\rho g,$$

kde V je objem ponořeného tělesa, ρ je hustota kapaliny a g je tíhové zrychlení.

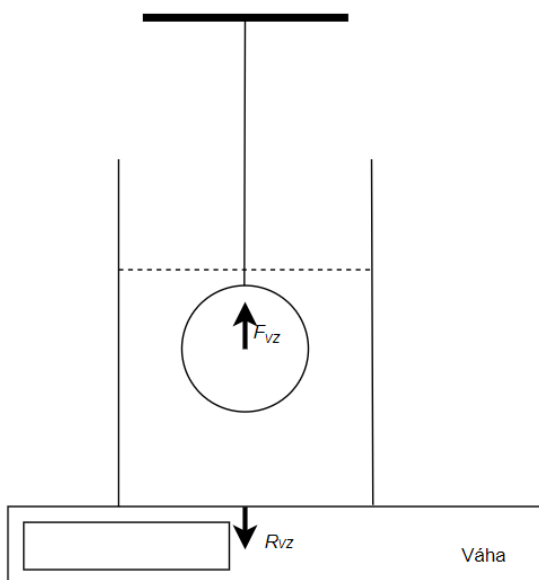
Konizát působí podle Newtonova zákona akce a reakce stejně velkou silou R_{vz} na kapalinu, a právě tato síla se dá detekovat pomocí váhy jako přírůstek hmotnosti kádinky s kapalinou po ponoření tělesa. Důležité je, aby těleso na kádinku působilo pouze silou R_{vz} . To se dá zajistit tak, že měřený vzorek bude zavěšen způsobem, že se nebude dotýkat dna ani stěny kádinky. Jedině v tomto případě nebude působit na kádinku další tlakovou silou.

Na obrázku 4.3 jsou znázorněny síly, které působí na těleso ponořené do kapaliny: tíhová síla F_g , tahová síla závěsu F_t a vztlačková síla F_{vz} .



Obr. 4.3: Síly působící na zavěšené těleso v kapalině [zdroj: autor]

Na obrázku 4.4 je vidět vztlačková síla F_{vz} působící na těleso a k ní reakční síla R_{vz} , kterou působí těleso na kapalinu v kádince. Protože je kapalina v přímém kontaktu s kádinkou a ta s váhou, může být tato síla zakreslena rovnou tak, že působí na váhu.



Obr. 4.4: Vztlačková síla a k ní reakční síla detekovatelná na váze [zdroj: autor]

Podle Newtonova zákona akce a reakce a Archimédova zákona platí:

$$F_{vz} = R_{vz}$$

$$V\rho g = mg$$

$$m = V\rho$$

Při ponořeném vzorku v kapalině v kádince na váze na váhu působí jak tíha samotné kádinky s kapalinou G_k , tak reakční síla R_{vz} . Pokud dojde k vynulování údaje na váze před ponořením vzorku do kapaliny, tak hodnota hmotnosti na displeji bude $m = V\rho$. Vydělením hmotnosti hustotou kapaliny ρ se získá požadovaný objem V vzorku:

$$V = \frac{m}{\rho} \quad (1)$$

Praktický postup při měření objemu konizátů na váze, který je zachycený na obrázku 4.5, je následující. Vzorek se uchytí na nit liščí smyčkou a opatrně se celý ponoří do fyziologického roztoku v kádince tak, aby se nedotýkal stěny ani dna kádinky. Při měření je nutné dbát na teplotu fyziologického roztoku, protože hustota je veličina závislá na teplotě. Podle tabulek [34] a změřené teploty vzduchu v ÚPMD (20 °C) je používaná hodnota hustoty 1,004 g/ml.



Obr. 4.5: Měření objemu vzorku na váze [zdroj: autor]

4.6 Popis měření v ÚPMD, protokol měření a karta probanda

4.6.1 Protokol měření popisující postup měření v ÚPMD

Byl vytvořen nový protokol měření, jehož základ vychází z protokolů měření uvedených v pracích [30, 31].

Oproti předchozím verzím bylo upraveno několik bodů. Hlavní změnou je vynechání měření objemu pomocí odměrného válce, z toho plyne i odebrání následujících pomůcek: odměrné válce, pinzeta, odpadní nádobka na fyziologický roztok. Naopak byla do vybavení přidána již dříve používaná měrka na měření výšky otočného stolečku. Název protokolu byl doplněn o následující větu: význam typologie transformační zóny pro excizní a ablační výkony na děložním hrdle. Přibyla kolonka pro pořadí probanda ve studii, aby bylo možné se snáze v protokolech orientovat a vyhledávat informace. U přípravy měření byla doplněna informace o nastavované hodnotě proudu 1 mA. Celý nový protokol měření je k nahlédnutí v Příloze C.

Na úvodní straně protokolu měření jsou informace o měřeném vzorku, tedy ID probanda, datum, čas, místo měření a pořadí probanda ve studii. Následuje personální zajištění experimentu a seznam technického a potřebného vybavení ve formě checklistu. Před zahájením experimentu je nutné mít připraveny následující věci: sestavu Phywe XR 4.0, notebook, mobilní telefon, latexové rukavice, dezinfekci, měrku výšky stolečku, speciálně vyrobené plastové podložky pod vzorky tkáně (i včetně připevněné kapiláry k určení pozice 12 h), upravené skleněné kapiláry do endocervikálního kanálu, měřítko, váhu, kádinku na měření na váze, nit, fyziologický roztok, nůžky, odpadní nádobu na infekční odpad.

Na následující straně je popis přípravy měření, která se vždy provádí před zahájením prvního experimentu. Zahrnuje sestavení zařízení Phywe XR 4.0 pro výpočetní tomografii: připevnění a připojení detektoru RTG záření a krokového motoru, propojení sestavy s počítačem. Dále je popsáno spuštění přístroje, nastavení napětí a proudu pro zahřátí rentgenky, nastavení napětí a proudu pro samotné měření. Následuje spuštění softwaru Measure CT, nastavení vzdálenosti SOD a SDD a kalibrace detektoru. Po těchto krocích je přístroj připravený na měření vzorků všech probandů. Pro každý vzorek se postupně provádí tři různá měření (popsaná níže) s různými názvy. Základ názvu tvoří **UPMD_ddmmrrrr_4_pořadové číslo pacientky daný den** + se pro měření s kapilárou uvnitř endocervikálního kanálu přidává **_kapilara** a pro měření rozstříženého konizátu pak **_roz**.

První snímání je prováděno na konizátu vcelku. Vytvoří se a pojmenuje se experiment v softwaru Measure CT, opět se nastaví parametry SOD a SDD, konizát se umístí doprostřed podložky endocervixem nahoru a pozicí 12 h je otočen směrem ke přilepené skleněné kapiláře na podložce. Důležité je nezapomenout pořídit fotografii konizátu v této poloze s přiloženým měřítkem. Podložka se vzorkem se umístí na stoleček krokového motoru, zavřou se a zamknou se dvířka a spustí se skenování s počtem projekcí

200 a úhlem konečného otočení 360°. Po skenování se podložka se vzorkem vyjme, v programu se zmáčkne tlačítko *RECONSTRUCT*, pak se zobrazí 3D struktura a uloží se data (tlačítka *VOLVIEW* a *SAVE IMAGE*).

Při druhém skenování je jedinou změnou zasunutí upravené skleněné kapiláry do endocervikálního kanálu. Před třetím měřením je konizát rozstřížen na pozici 12 h a přesunut na plastovou podložku bez vodorovně umístěné skleněné kapiláry, protože teď už není potřeba pozici 12 h označovat.

Po měření v mikroCT se objem vzorku změří pomocí metody s váhou. Konizát se opatrně uváže liščí smyčkou na nit, se kterou se následně ponoří do kádinky s fyziologickým roztokem umístěné na váze. Před ponořením vzorku je hodnota na váze vynulována. Konizát musí být zcela ponořen a nesmí se dotýkat dna ani stěny kádinky. Hodnota na váze je zaznamenána. Vzorek je následně zbaven niti a podle pokynů připíchnut roztažený a napnutý na polystyrenovou podložku, se kterou je umístěn (polystyrenem nahoru, konizátem dolů) do nádoby. Nádoba se naplní formaldehydem a posílá se na histopatologii.

Po posledním měření daný den se vypne sestava Phywe XR 4.0, odpojí se ze zdroje napětí a vyndá se z ní detektor a krokový motor. Všechny části se uklidí. Očistí se použité pomůcky a uklidí se pracoviště.

4.6.2 Karta probanda

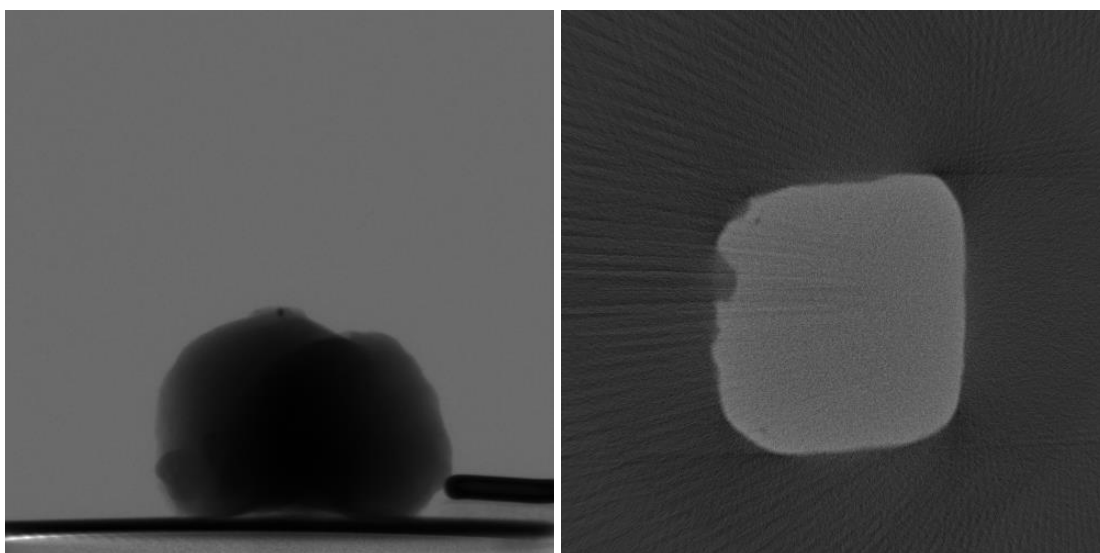
Karta probanda slouží k zaznamenání údajů o pacientce a o prováděné konizaci, s protokolem měření je provázána prostřednictvím ID probanda a pořadí pacientky ve studii. Základní údaje, které se o pacientce získávají jsou: jméno, příjmení, rodné číslo, datum narození, věk. Mezi údaje o konizaci, které je potřeba zaznamenávat, patří: datum konizace, typ konizace (NETZ/LLETZ), počet získaných fragmentů, zda se nejedná o rekonizaci, u LLETZ je důležitá informace o použité kličce a směru tahu, dále zapisujeme tvar čípku, jestli byl podán adrenalin, zda byl použit kolposkop při konizaci, při jaké anestezii byl zákrok proveden a kdo zákrok prováděl. Při následujícím měření s mikroCT a váhou se dopíše do karty objem konizátu, na jakém čísle byl konizát rozstřížen a zda byla provedena fotografie konizátu. Dále je v kartě prostor na poznámky pro lékaře o konizaci a konizátu. Karta probanda je přiložena v Příloze C.

4.7 Naměřená a získaná data v ÚPMD

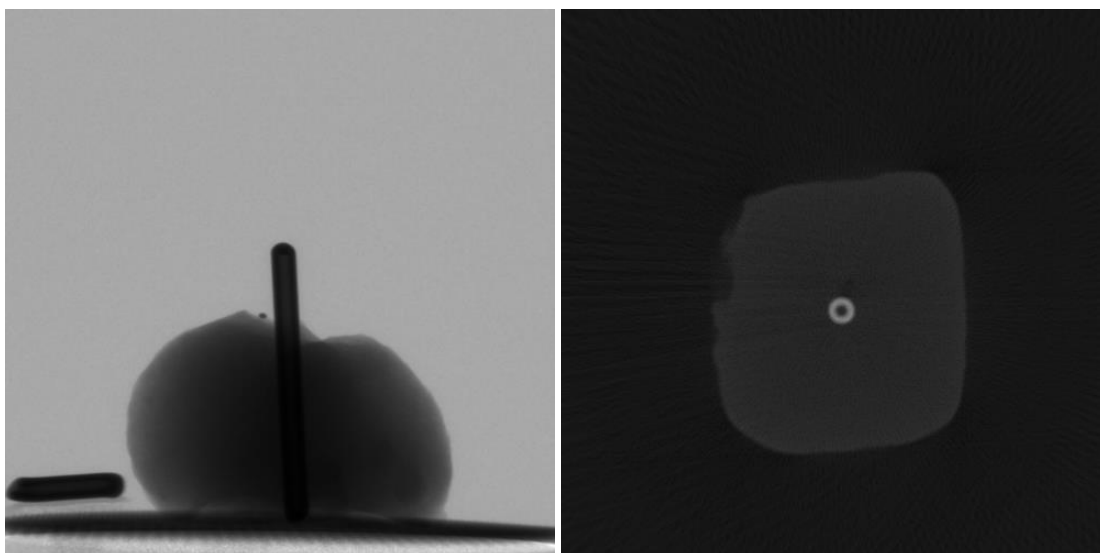
4.7.1 Naměřená data

Pokud to okolnosti dovolovaly, tak byla u každé pacientky provedena tři měření konizátu v mikroCT a měření objemu pomocí váhy. Ve složce k danému vzorku např. č. 126 (pojmenované UPMD_11062021_4_5) jsou tři složky s názvy podle jednotlivých měření (konizát vcelku, konizát vcelku s kapilárou v endocervikálním kanálu a konizát rozstřížený), ve kterých se nachází vždy 200 projekcí a 468 rekonstruovaných řezů.

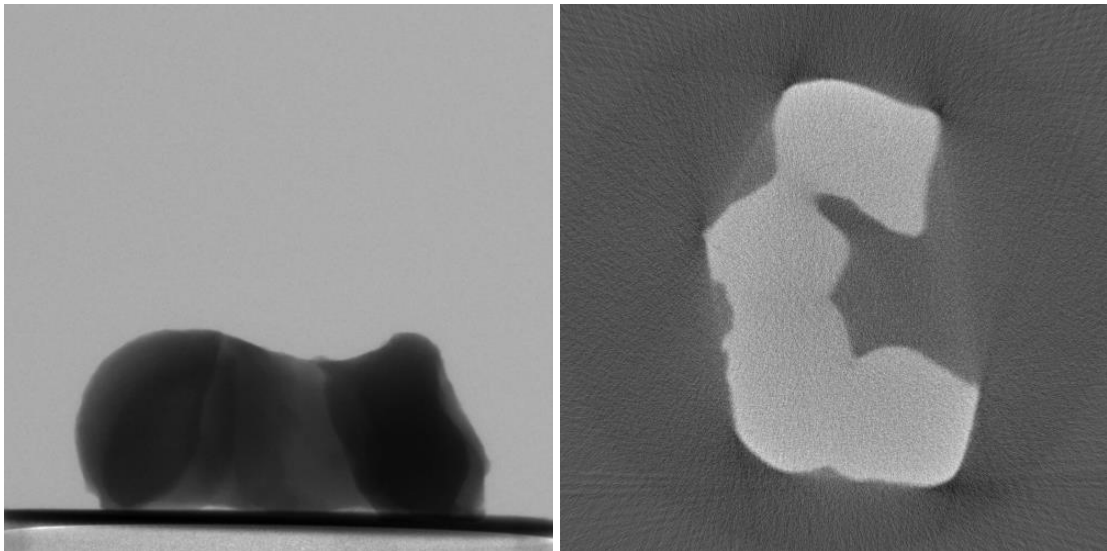
Na obrázcích 4.6 a 4.7 je vidět vybraná projekce konizátu č. 126 při měření vcelku a rekonstruovaný řez č. 412. Na obrázcích 4.8 a 4.9 je to samé, ale s kapilárou uvnitř endocervikálního kanálu. Totéž je na obrázcích 4.10 a 4.11 pro již rozstřížený konizát. Dále jsou ve složce daného konizátu uloženy fotografie vzorku před jednotlivými měřeními s měřítkem, viz obrázky 4.12–4.15. Také je pořízena fotografie zachycující údaj na váze při měření objemu touto metodou (obrázek 4.16). Z každého měření se uchovává karta probanda s protokolem měření. Do tabulky jsou zaznamenávány naměřené a vypočítané hodnoty objemů konizátu.



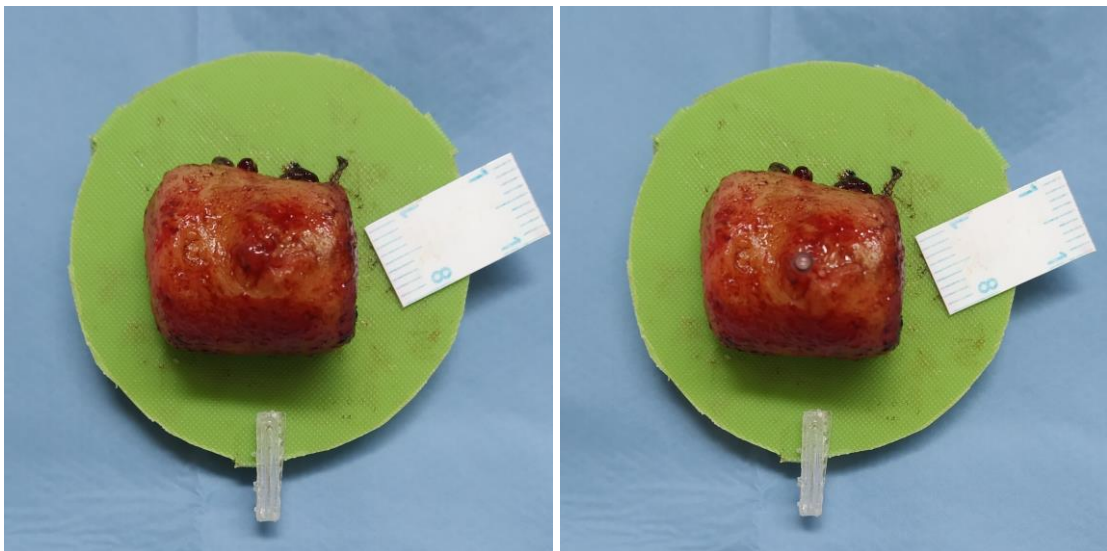
Obr. 4.6 a 4.7: Projekce konizátu č. 126 vcelku na podložce s označením pozice 12 h a rekonstruovaný řez č. 412 tímto konizátem [zdroj: autor]



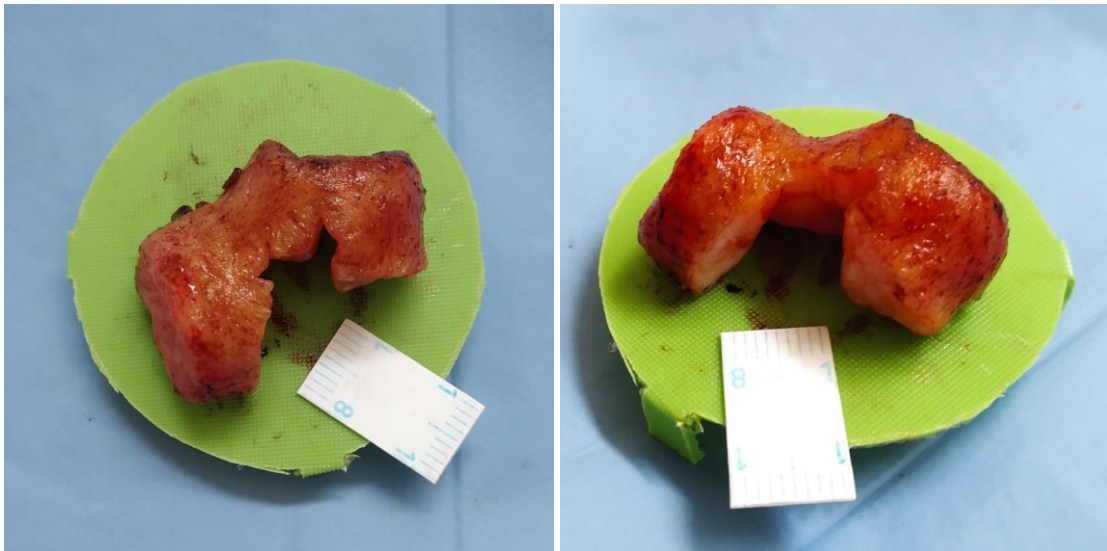
Obr. 4.8 a 4.9: Projekce konizátu č. 126 vcelku s kapilárou uvnitř endocervikálního kanálu s označením pozice 12 h a rekonstruovaný řez č. 412 tímto konizátem [zdroj: autor]



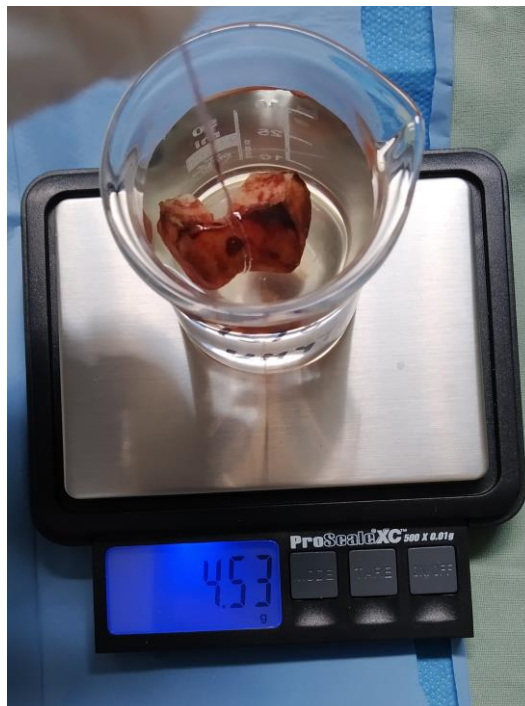
Obr. 4.10 a 4.11: Projekce rozstříženého konizátu č. 126 a rekonstruovaný řez č. 412 tímto konizátem [zdroj: autor]



Obr. 4.12 a 4.13: Fotografie konizátu č. 126 vcelku na podložce s označením pozice 12 h a fotografie konizátu č. 126 vcelku na podložce s označením pozice 12 h a kapilárou uvnitř endocervikálního kanálu [zdroj: autor]



Obr. 4.14 a 4.15: Fotografie rozstříženého konizátu č. 126 shora a šikmo [zdroj: autor]



Obr. 4.16: Fotografie z měření objemu konizátu č. 126 na váze [zdroj: autor]

4.7.2 Získaná data

Pro studii jsou kromě těchto dat důležitá i další klinická data, která se získávají z klinického systému z různých lékařských záznamů. Níže jsou uvedena zjišťovaná data, podtržením jsou vyznačena data, která ve své diplomové práci využívám.

Základní údaje o probandovi a anamnéza:

- jméno a příjmení
- datum narození
- rodné číslo
- váha, výška, BMI
- kouření
- očkování proti HPV
- počet gravidit
- počet porodů
- způsob porodu

Další údaje:

- onkologická cytologie
- punch biopsie
- HPV status

Kolposkopie:

- datum kolposkopie
- vyšetřující kolposkopista
- typ transformační zóny
- plošný rozsah TZ na exocervixu
- hodnocení kolposkopie

Konizace – karta probanda:

- datum konizace
- typ konizace
- použitá klička
- směr tahu kličkou
- rekonizace
- kontrola pod kolposkopem
- tvar čípku
- počet získaných fragmentů
- adrenalin
- anestezie
- operatér
- objem konizátu
- informovaný souhlas

Histologie:

- datum histologie
- výsledek histologie
- pozitivita endo okraje
- pozitivita exo okraje
- endocervikální kyretáž
- histologický obvod konizátu
- histologická délka konizátu
- histologická tloušťka konizátu
- vyšetřující patolog

4.8 Zpracování dat z CT systému – rozstřížené konizáty

Zpracování řezů rozstřížených konizátů, zejména jejich segmentaci, jsem prováděla hlavně za účelem analýzy délky rozstříženého konizátu a výšky počítačového modelu konizátu. Segmentované řezy byly využity i pro vytištění 3D modelů konizátů na 3D tiskárně, jehož hlavním účelem je uchování tvaru a dobrá vizualizace pro lékaře.

4.8.1 Segmentace rozstřížených konizátů

Ke zpracování dat jsem použila programovací prostředí Matlab. Přímo pro segmentaci rozstřížených konizátů je vytvořen skript *konizaty_roz.m*, který je součástí Přílohy D.

Mezi vstupy do programu patří: 468 rekonstruovaných řezů ze softwaru Measure CT, informace o začátku a konci segmentace (čísla řezů, na nichž se poprvé a naposledy objevuje konizát), případně počet koncových řezů, protože u nich dochází ke špatné segmentaci kvůli tomu, že obsahují už část podložky. Tyto koncové řezy jsou následně nahrazeny posledním řezem, u kterého segmentace proběhla v pořádku. Mezi výstupy se naopak řadí objem konizátu v mililitrech, objem konizátu ve voxelech a zvětšení v jednotlivých osách. Skript jsem vytvořila už pro bakalářskou práci [30] na základě segmentace řezů popsané v diplomové práci Kateřiny Seidlové [31]. Pouze jsou oproti mé bakalářské práci upraveny některé názvy proměnných, aby souhlasily s názvy používanými v dalších skriptech.

Po vynulování proměnných a zadání vstupních proměnných následuje *for cyklus*, ve kterém se načítají data pomocí funkce *imread*, proběhne filtrace Gausiánem realizovaná funkcí *imgaussfilt* a provede se normalizace jasu. Dále se realizuje segmentace řezů metodou Otsu [35], kdy se nejprve funkcí *otsuthresh* naleznou práh a následně funkce *imbinarize* zajistí prahování. Vzniknou tak binární řezy, kde bílé pixely představují konizát. V každém řezu je spočítána plocha bílých pixelů a jejich suma přes všechny řezy vyjadřuje objem vzorku ve voxelech. Tuto hodnotu je nutné vynásobit objemem jednoho voxelu (10^{-6} ml) a vydělit zvětšením ve všech třech směrech, které je počítáno z kalibračních rovnic uvedených v [31].

4.8.2 Úpravy rozstřížených konizátů

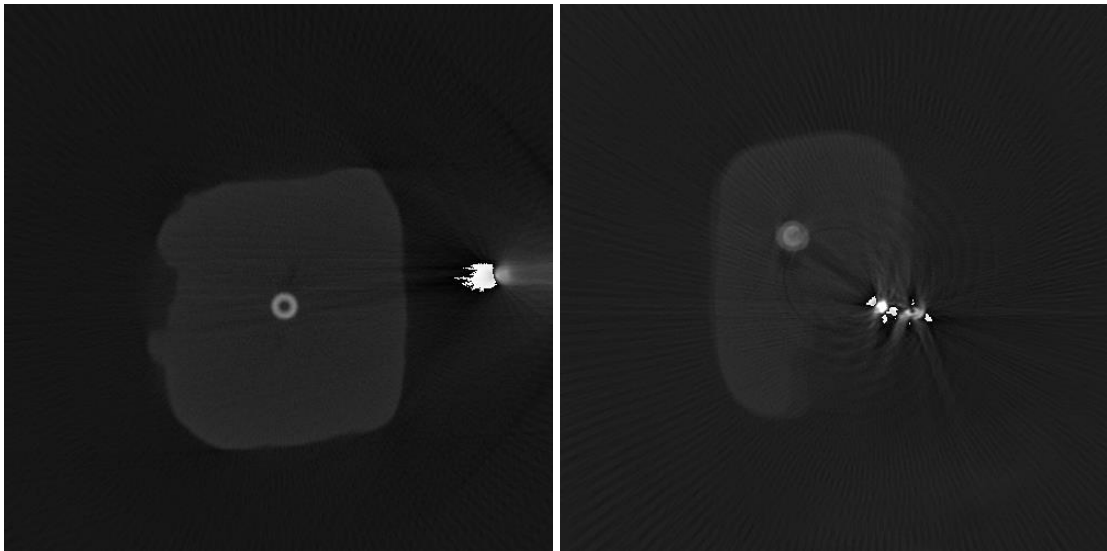
Při podrobné analýze segmentovaných řezů před jejich dalším využitím pro tvorbu STL souborů pro tisk na 3D tiskárně jsem zjistila, že během segmentace došlo k drobným chybám. Hlavními příčinami byla zejména nepatrná přítomnost hlenu na různých místech podložky mimo konizát. Tato místa se někdy segmentovala jako konizát samotný. Bylo nutné tato místa odstranit, abychom pracovali s opravdu správným objemem. Pro tyto potřeby jsem napsala skript *upravy_rezu_roz.m*, který je také součástí Přílohy D.

Na začátku skriptu je potřeba opět zadat začátek a konec řezů s konizátem (teď už včetně případných koncových řezů) a zvětšení v jednotlivých osách. Pokud skript používáme ihned po segmentaci skriptem *konizaty_roz.m* na ten samý konizát, tak vstupní proměnné kromě řezu konec můžeme využít z předchozího skriptu, protože názvy proměnných jsou stejné. Následuje vynulování některých proměnných a samotné provádění úprav daných řezů. Daná sekce se v Matlabu může spouštět opakovaně, protože vždy upravuje jen jeden vybraný řez, který je třeba číslem zadat. Vybraný řez se zobrazí a pomocí funkce *getrect* se myší vybere obdélníková oblast s artefakty. Následují kontrolní a opravné mechanismy, které zaručí, že vybraná oblast bude z našeho obrázku 500×500 pixelů a bude celočíselná. Následuje vymazání dané oblasti a uložení řezu s touto úpravou. Po ukončení všech úprav na daném konizátu se načtou znovu všechny řezy a spočítá se nový objem ve voxelích i v mililitrech.

4.9 Zpracování dat z CT systému – konizáty vcelku s kapilárou v endocervikálním kanálu

Zpracování řezů konizátů vcelku s kapilárou uvnitř endocervikálního kanálu jsem prováděla z mnoha důvodů, kterými jsou například určení délek endocervikálního kanálu, výšky počítačového modelu, různých obvodů a příčných řezů konizátem. Tyto rozměry byly nadále využity pro výpočet objemů podle matematických vzorců pro různá tělesa. Segmentované a upravené řezy byly využity i pro vytištění 3D modelů konizátů na 3D tiskárně, jehož hlavním účelem je uchování tvaru a dobrá vizualizace pro lékaře.

Součástí tohoto skriptu je i úprava řezů, která byla u rozstřížených konizátů řešena samostatným skriptem. Bohužel v případě konizátů vcelku s kapilárou v endocervikálním kanálu a s kapilárou označující pozici 12 h dochází ke vzniku různých artefaktů mnohem častěji. Důvodem jsou právě zmíněná značení anatomicky významných míst, která mohou obzvlášť na svých okrajích způsobovat artefakty. Jindy svým vysokým jasnem naopak hodně přehluší samotnou tkáň, která je následně kvůli špatně zvolenému prahu špatně segmentována. Artefakty vzniklé značením kapilárou se ale odstraňují lépe než artefakty vzniklé původním značením kovovým klipem, který přímo zasahoval do tkáně. Na obrázcích 4.17 a 4.18 jsou zmíněné artefakty vidět.



Obr. 4.17 a 4.18: Řezy konizátem vcelku se značením endocervikálního kanálu pomocí kapiláry a s označením pozice 12 h skleněnou kapilárou (vlevo) a kovovým klipem (vpravo)
[zdroj: autor]

Skript k segmentaci a úpravě řezů s názvem *konizaty_odecteni_kapilary.m* je v příloze D a na následujících řádcích je stručně popsán.

V úvodu skriptu dochází opět k zadání proměnných. Vzhledem k problematické segmentaci se nezadáva pouze začátek a konec řezů s konizátem a počet koncových řezů. Je nutné přidat i pozice řezů s kapilárami pro značení anatomicky významných pozic. Jedná se o poslední řez u podložky, na kterém je vidět kapilára umístěná v endocervikálním kanálu. Správně by tato kapilára měla zasahovat až na samotnou podložku, ale někdy bohužel díky přítomnosti hlenu v endocervikálním kanálu během měření trochu povyleze. Dále je označen řez, na které vzniká nejvíce artefaktů od vodorovné kapiláry. Mohou být určeny i další pomocné řezy pro lepší segmentaci.

Následuje vytvoření prostoru, který bude reprezentovat obě kapiláry s případnými artefakty. Tento prostor se v další fázi skriptu odečte od rekonstruovaných řezů. Vznikne tak konizát vcelku se zvýrazněným endocervikálním kanálem takovým způsobem, že v něm bude otvor. Toto zobrazení pak s výhodou užití lékaři na 3D modelech, kde jasně uvidí, kudy endocervikální kanál prochází. Odečítaný prostor vznikne i za pomoci funkce *getrect*, díky které se označí obdélník s výskytem vodorovné kapiláry. Také se využije funkce *ginput*, pomocí které se označí střed kapiláry v endocervikálním kanálu na prvním a posledním řezu, na kterých je tato kapilára vidět. Pokud tato kapilára nekončí na posledním řezu, tak se její poloha v řezech, ve kterých se nevyskytuje, dopočítá ze zjištěného sklonu kapiláry.

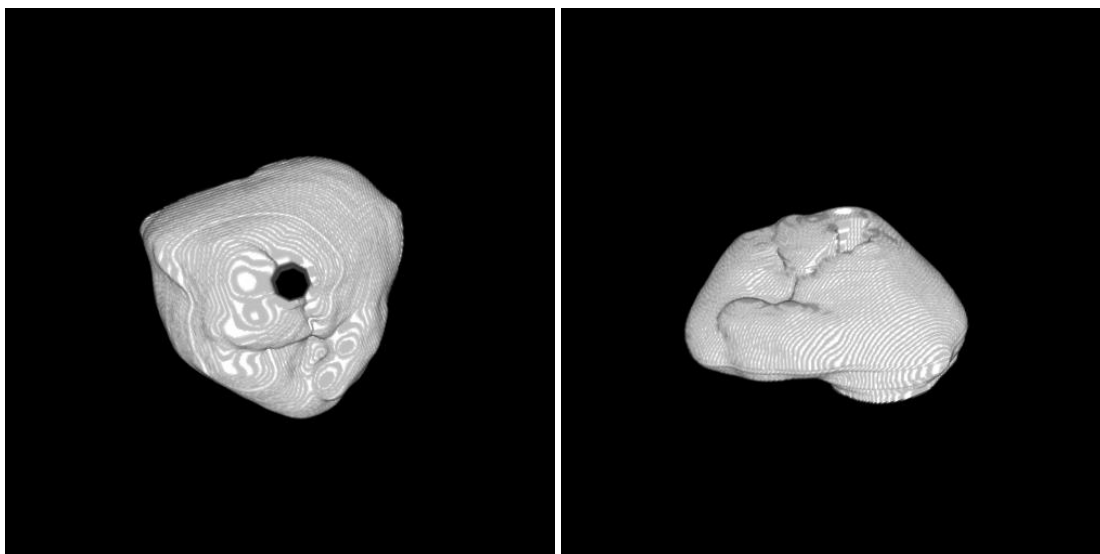
Následuje segmentace řezů metodou Otsu [35], kdy se nejprve funkcí *otsuthresh* nalezne práh a pak funkce *imbinarize* zajistí prahování. V tuto chvíli dochází i k odečtení masky s odebranými kapilárami. Následuje uložení obrázků a tvorba koncových řezů. Dále je možnost jako u rozstřížených konizátů použít sekci na další úpravy, pokud by byla v segmentovaných řezech ještě nějaká problematická místa. Obdobně jako

u rozstřížených konizátů je přes všechny řezy spočítána plocha, kterou tvoří bílé pixely a součet těchto hodnot reprezentuje objem konizátu ve voxelech. Na závěr skriptu jsou vypsané hodnoty zvětšení v jednotlivých osách (opět vypočítané na základě kalibračních rovnic [31]) a objemy konizátu ve voxelech a v mililitrech.

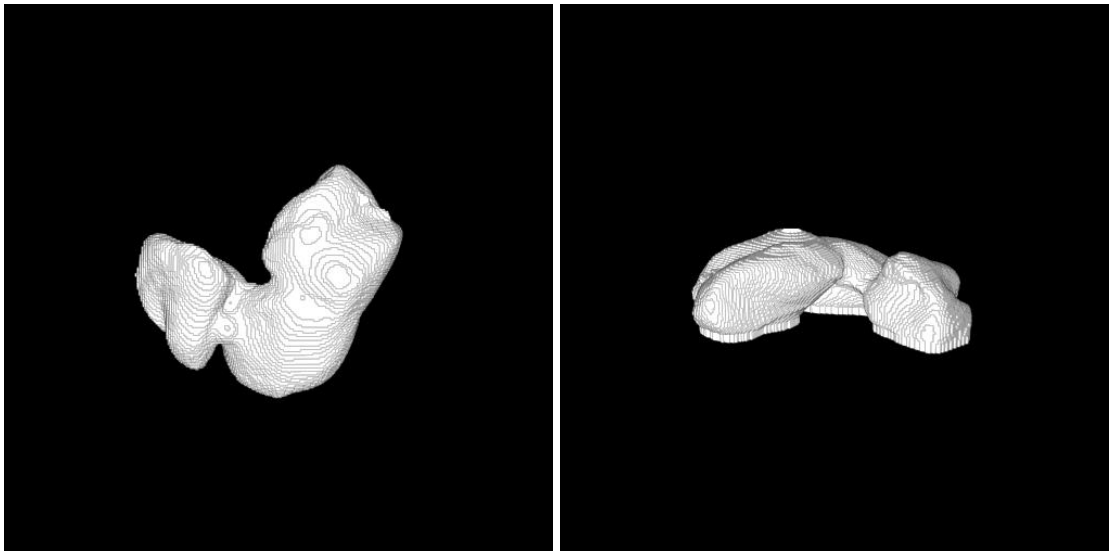
4.10 Tvorba 3D modelů konizátů

Vytvoření 3D modelů slouží k uchování tvaru konizátu v elektronické podobě a v podobě vytištěných 3D modelů na tiskárně. Uchování tvaru je důležité zejména pro lékaře, kteří tak mohou zpětně vyhodnotit tvarové odlišnosti a spojit si daný konizát přímo s určitou konizací a s klinickými údaji k dané pacientce. Běžně má lékař možnost vidět konizát pouze malou chvíli bezprostředně po zákroku, protože se konizát nakládá do formaldehydu a odesílá na histopatologii. Případná 2D fotografie nemůže 3D modelu konkurovat.

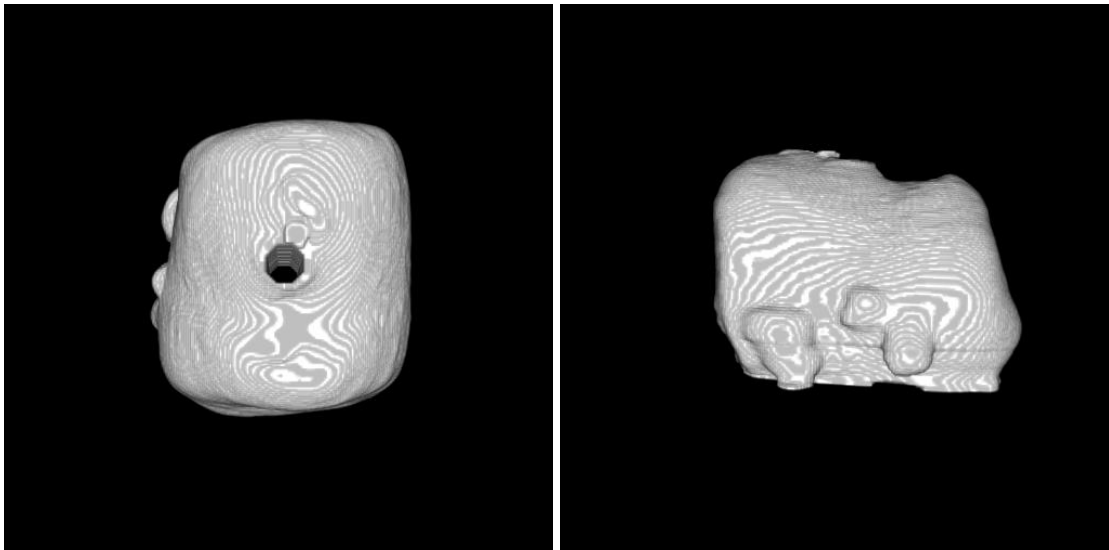
Pro elektronickou vizualizaci je možné použít sady segmentovaných řezů jednotlivých konizátů získané použitím skriptů v Matlabu pro segmentaci – *konizaty_roz.m*, *konizaty_odecteni_kapilary.m*, Sada řezů určitého konizátu ve složce se nahraje do programu ImageJ [36, 37], pro 3D zobrazení se využije plugin 3D Viewer. Na následujících obrázcích 4.19–4.26 vidíte počítačové 3D modely dvou různých pacientek.



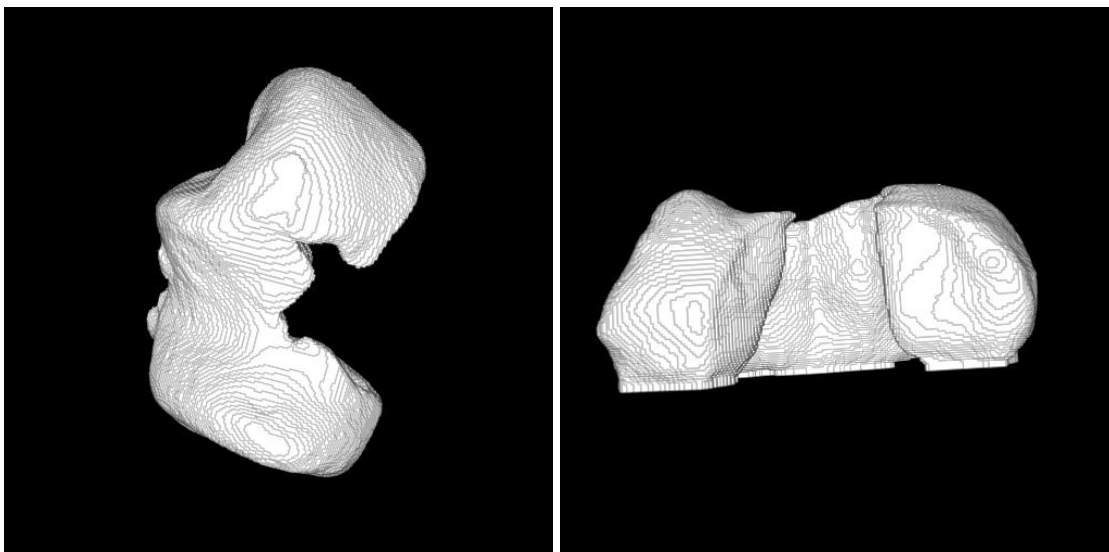
Obr. 4.19 a 4.20: 3D modely konizátu č. 98 vcelku se zvýrazněným endocervikálním kanálem
[zdroj: autor]



Obr. 4.21 a 4.22: 3D modely rozstříženého konizátu č. 98 [zdroj: autor]



Obr. 4.23 a 4.24: 3D modely konizátu č. 126 vcelku se zvýrazněným endocervikálním kanálem [zdroj: autor]



Obr. 4.25 a 4.26: 3D modely rozstříženého konizátu č. 126 [zdroj: autor]

Tyto modely byly vytvořeny ke každému konizátu ve studii, a to v podobě rozstřížené a v podobě vcelku se zvýrazněním endocervikálního kanálu. Následně se všechny tyto modely vytiskly na 3D tiskárně pro ještě lepší vizualizaci či následné použití například pro výukové účely. Pro tisk bylo potřeba vytvořit STL soubory, které také vznikly za pomoci programu ImageJ [36, 37], tentokrát použitím pluginu BoneJ [38] a následné volby Surface area, díky které dojde k vygenerování STL souboru.

Jelikož jsou jednotlivé projekce, a tudíž i rekonstruované řezy, kvůli rozbíhavému svazku RTG záření zvětšené, tak i výsledný objem konizátu je zvětšený. Ing. Kateřina Seidlová vypočítala, že podle zvětšení vypočtených z kalibračních rovnic je 3D konizát objemově přibližně 1,45krát větší než reálný konizát [31].

Na obrázcích 4.27 a 4.28 vidíte z různých úhlů ty samé konizáty jako výše v podobě počítačového 3D modelu, teď už jsou v podobě vytištěných modelů.



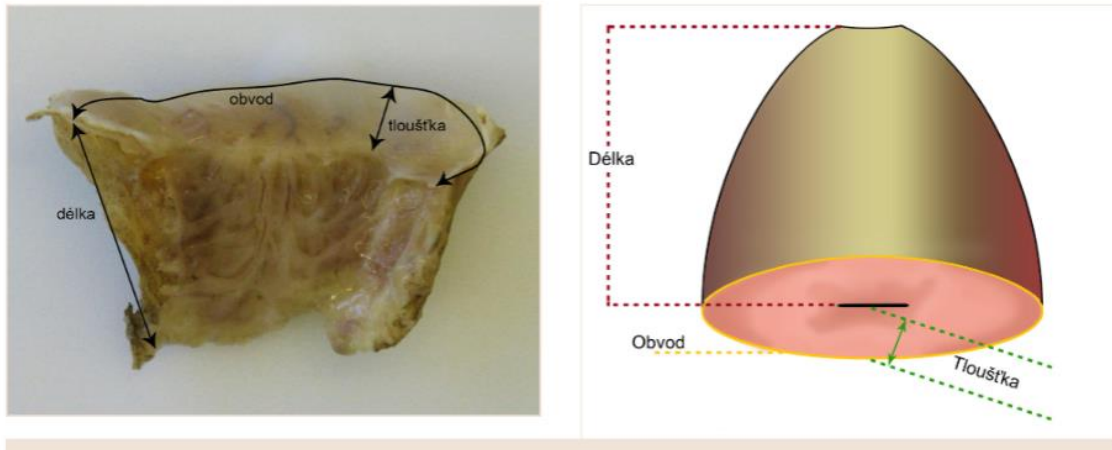
Obr. 4.27: Vytištěné 3D modely konizátů č. 98 (dva vzorky vlevo – vcelku a rozstřížený), č. 126 (dva vzorky vpravo – vcelku a rozstřížený) [zdroj: autor]



Obr. 4.28: Vytištěné 3D modely konizátů č. 98 (dva vzorky vlevo – vcelku a rozstřížený), č. 126 (dva vzorky vpravo – vcelku a rozstřížený) [zdroj: autor]

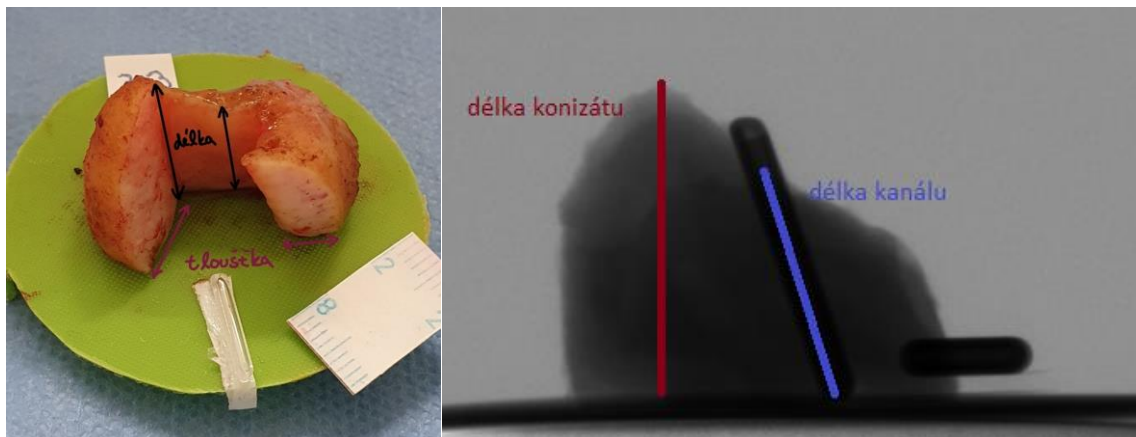
4.11 Měření délky konizátu

Délka konizátu je, jak již bylo rozebíráno v kapitole 2.6, důležitý parametr pro riziko předčasného porodu. Definice délky je poměrně jednoznačná – délka je definována jako vzdálenost zevního (distálního) okraje k vnitřnímu (proximálnímu) okraji [7]. Na obrázku 4.29 je tato definice znázorněna graficky.



Obr. 4.29: Terminologie rozměrů excizních vzorků na rozstřiženém konizátu a na konizátu vcelku [7, 19]

Měření na reálném konizátu, obzvlášť jedná-li se o rozstřižený vzorek ve formaldehydu, už tak jednoznačné není. Například která délka konizátu na obrázku 4.30 a 4.31 je ta správná?



Obr. 4.30 a 4.31: Znáznornění délky a tloušťky na reálném konizátu (vlevo) a znázornění délky konizátu a délky endocervikálního kanálu na jedné projekci konizátu vcelku (vpravo) [zdroj: autor]

Má se brát za správnou hodnotu délky údaj od patologa? A co když patolog neuvádí jednu délku, ale interval hodnot? Nebo by se měla délka konizátu změřit ihned po zákroku před ponořením vzorku do formaldehydu? A to na rozstřiženém konizátu nebo na konizátu vcelku? Tato kapitola měření délky konizátu se bude zabývat procesem získávání různých hodnot délek konizátu, následující kapitola 4.12 tyto délky statisticky porovná.

4.11.1 Rozstřížený konizát

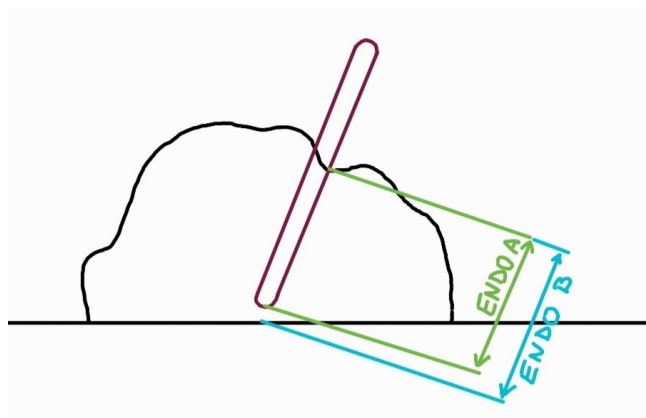
V případě rozstříženého konizátu můžeme porovnávat následující délky konizátu:

- **délka konizátu změřená patologem**
 - minimální – d_{hm}
 - průměrná (prostřední hodnota z intervalu, který patolog udá, pokud není uveden interval, tak se uvedená hodnota délky bere jako průměrná) – d_{hp}
- **délka konizátu změřená posuvným měřítkem na vytištěném 3D modelu rozstříženého konizátu (vydělená zvětšením v ose z pro daný konizát)**
 - minimální – d_{mm}
 - průměrná – d_{mp}
- **délka konizátu jako výška počítačového 3D modelu (počet řezů konizátem dělený zvětšením v ose z pro daný konizát) – v_{roz}**

4.11.2 Konizát vcelku

- **délka konizátu změřená posuvným měřítkem jako délka endocervikálního kanálu na vytištěném 3D modelu konizátu vcelku (vydělená zvětšením v ose z pro daný konizát) – d_{me}**
- **délka konizátu jako výška počítačového 3D modelu (počet řezů konizátem podělený zvětšením v ose z pro daný konizát) – d_v**
- **délka endocervikálního kanálu získaná z jednotlivých rekonstruovaných řezů konizátem (postup měření vysvětlen níže)**
 - **délka endocervikálního kanálu A (EndoA) – d_A**
 - **délka endocervikálního kanálu B (EndoB) – d_B**

Délky EndoA a EndoB jsou navržené proměnné pro tuto práci, které by měly představovat reálnou délku endocervikálního kanálu, protože ten ne vždy vede svisle vzhůru a končí na vrcholu konizátu, jak může být patrné na obrázku 4.32.



Obr. 4.32 Znárodnění délky endocervikálního kanálu EndoA a EndoB [zdroj: autor]

Byl vytvořen skript v Matlabu s názvem *vsechna_mereni.m*, který obsahuje jednu sekci právě na měření těchto veličin. Mezi zadávané vstupní proměnné patří zvětšení ve všech třech osách pro daný konizát vcelku a číslo prvního a posledního řezu konizátem. Dále je potřeba mít k dispozici segmentované a upravené řezy konizátu vcelku s odebranou kapilárou. Ze segmentovaných řezů je vybrán první řez (s nejnižším číslem), na kterém je celý endocervikální kanál obklopen tkání. Jako poslední řez je brán řez s nejvyšším číslem, na kterém je stále ještě endocervikální kanál obklopen tkání. Číslo těchto řezů je také potřeba zadat na začátku skriptu. U veličiny EndoA je délka kanálu počítána mezi těmito řezy a pro délku EndoB je délka dopočítávána až k podložce, kde by správně měl endocervikální kanál končit.

Skript uživatele vyzve, aby na zobrazeném prvním a posledním řezu s endocervikálním kanálem celým obklopeným tkání označil vždy stejný bod na osmiúhelníku odebrané kapiláry. Pomocí funkce *ginput* se identifikují souřadnice označených bodů. Z těchto souřadnic se Pythagorovou větou vypočte délka EndoA, délka EndoB je pouze pronásobena koeficientem daným poměrem počtu řezů od podložky k prvnímu řezu s celým endocervikálním kanálem obklopeným tkání a počtu řezů s endocervikálním kanálem kompletně obklopeným tkání. Skript je přiložen v Příloze D.

4.12 Statistické porovnání délek konizátů

Statistické porovnání bylo provedeno v Matlabu, pro tyto účely byl vytvořen skript *statistika_objem.m*, konkrétně porovnání délek je v sekci *Statistika délek konizátů*. Data se načítají ze tří různých tabulek, které odpovídají jednotlivým částem porovnávání:

- Porovnávání minimálních délek rozstřižených konizátů (62 konizátů)
- Porovnávání průměrných délek rozstřižených konizátů (34 konizátů)
- Porovnávání délek konizátů vcelku (62 konizátů)

Nejprve jsem testovala pomocí Lillieforsova testu, zda mají všechna data normální rozdělení. Tento test se v Matlabu provádí pomocí funkce *lillietest* a je vhodný, protože nemusíme znát střední hodnotu a rozptyl, stačí jejich odhady.

Byly vytvořeny následující hypotézy porovnávající měření patologa s jinými metodami měření délky na rozstřiženém konizátu:

Hypotéza 1: Minimální délky rozstřižených konizátů změřené patologem a získané změřením 3D modelů konizátů posuvným měřítkem se statisticky významně liší.

Hypotéza 2: Minimální délky rozstřižených konizátů změřené patologem a výšky 3D modelů rozstřižených konizátů se statisticky významně liší.

Hypotéza 3: Průměrné délky rozstřižených konizátů změřené patologem a získané změřením 3D modelů konizátů posuvným měřítkem se statisticky významně liší.

Hypotéza 4: Průměrná délky rozstřižených konizátů změřené patologem a výšky 3D modelů rozstřižených konizátů se statisticky významně liší.

Při testování hypotéz byly použity vzorky naměřené dvěma různými metodami, proto bylo využíváno buď Wilcoxonova párového testu (funkce *signrank*) – neparametrický test, nebo párového t-testu (funkce *ttest*) v případě, že data měla normální rozdělení. Všechny testy byly oboustranné a provedené na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Pro měření délky konizátu vcelku byla vytvořena následující hypotéza 5, která srovnávala délky konizátů vcelku naměřené různými metodami. Pro orientační porovnání byla přidána i skupina dat od patologa změřená na rozstřížených konizátech.

Hypotéza 5: Alespoň jedna z metod měření délky konizátu vcelku se statisticky významně liší od ostatních.

Pro toto testování byl použit Friedmanův test, který obdobně jako Kruskal-Wallisův test slouží k testování hypotézy o shodě mediánů více než dvou souborů. Na rozdíl od Kruskal-Wallisova testu je však Friedmanův test určen pro porovnání výběrů závislých, což v našem případě potřebujeme, protože máme data párová. V Matlabu je pro tento test určena funkce *friedman*. Následná post hoc analýza (realizována funkcí *multcompare*) při zamítnutí nulové hypotézy testuje, pro které dvojice metod měření se významně liší jejich distribuční funkce.

4.13 Nalezení vztahu mezi délkou konizátu a jeho objemem

Už z matematických vzorců, které se používají pro výpočty objemů konizátů z jejich rozměrů, vyplývá, že objem konizátu je přímo úměrný jeho délce. Cílem této části je vyjádřit tento vztah pomocí lineární rovnice a určit korelační koeficient mezi objemem a délkou. Vztahy mezi objemem a délkou se postupně určí pro různé způsoby měření délky. Na základě porovnání korelačních koeficientů se určí, která ze změřených délek konizátu má největší vazbu na přesnou hodnotu objemu. Za tímto účelem se vytvoří grafy závislosti délky konizátu na objemu proložené lineární spojnicí trendu se zobrazenou rovnicí přímky a koeficientem spolehlivosti R^2 (druhá mocnina Pearsonova korelačního koeficientu).

Analyzovat se budou následující hodnoty délek:

- Výška modelu rozstříženého konizátu v_{roz}
- Výška modelu konizátu vcelku d_v
- Délka endocervikálního kanálu EndoA d_A
- Délka endocervikálního kanálu EndoB d_B
- Minimální změřená délka od patologa d_{hm}
- Průměrná změřená délka od patologa d_{hp}
- Minimální změřená délka od patologa (bez čtyřech odlehlých hodnot)
- Průměrná změřená délka od patologa (bez čtyřech odlehlých hodnot)

Kromě grafů se v Matlabu ve skriptu *statistika_objemy.m* v části *Statistika délek konizátů* vypočtou hodnoty korelačních koeficientů. Objemy konizátů z váhy mají normální rozdělení. O použití Pearsonova koeficientu (parametrický test) nebo

Spearmanova koeficientu (neparametrický test) tak rozhodne normalita dat jednotlivých souborů délek konizátů.

4.14 Měření dalších rozměrů konizátu na datech z CT v Matlabu

Pro výpočty objemů pomocí matematických vzorců z CT dat je potřeba kromě délky konizátu určit ještě další rozměry. Zároveň tyto rozměry poslouží k porovnání rozměrů měřených patologem.

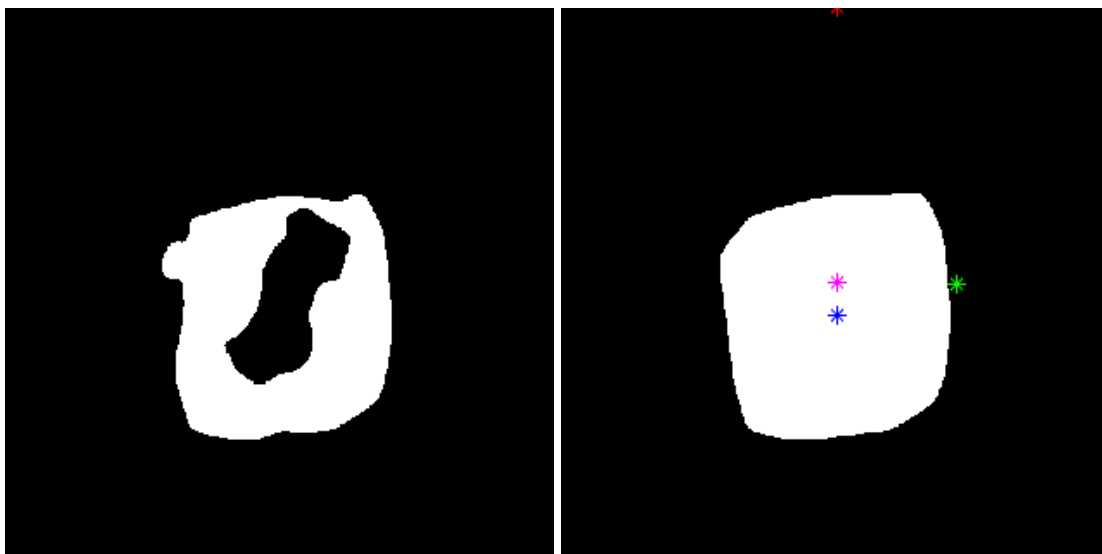
Všechny níže uvedené rozměry budou měřeny, stejně jako délka endocervikálního kanálu, na modelu konizátu vcelku. Důvodem tohoto rozhodnutí je fakt, že při skenování rozstříženého konizátu v mikroCT nedokážeme rozstřížený konizát dobře umístit do stejné pozice jako konizát vcelku. Těžiště rozstříženého konizátu nemusí být v požadované pozici ve stabilní poloze, a tak se konizát z této pozice snadno vychýlí. Zároveň jsme na konizátu vcelku schopni mnohem lépe změřit vzdálenosti 12–6 a 9–3, průměr i obvod konizátu (viz též obrázky 2.8 a 4.29).

Všechny uvedené rozměry jsou počítány pomocí skriptu *vsechna_mereni.m*, který je popsán níže.

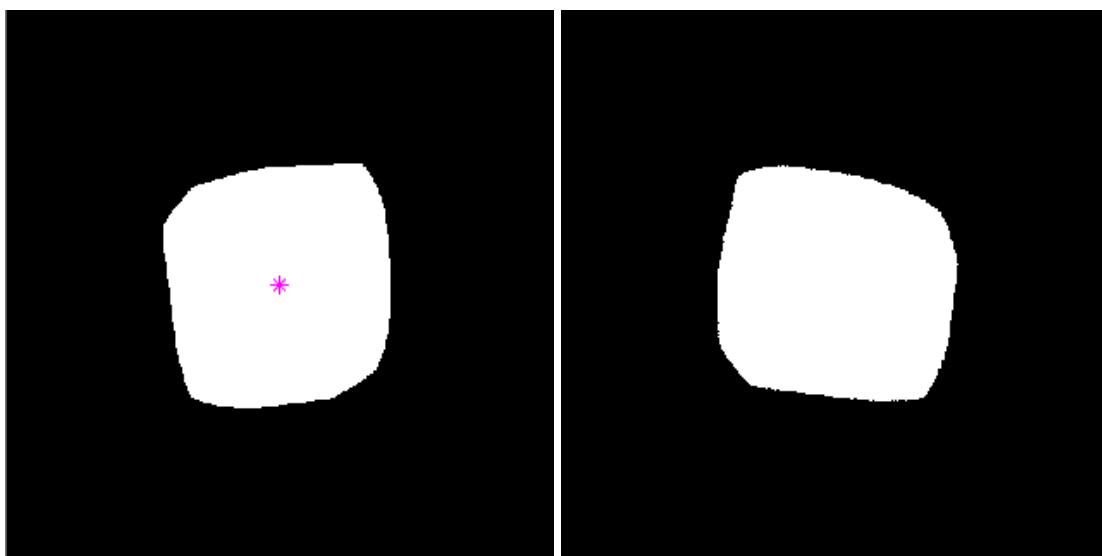
Tloušťce konizátu, což je podle nomenklatury uváděný rozměr, odpovídá na konizátu vcelku polovina průměru konizátu nebo polovina průměru příčných vzdáleností 12–6 a 9–3. K výpočtu těchto hodnot je používán 11. řez od konce (1 mm nad podložkou), protože poslední řezy mohou být nedokonalé z těchto důvodů: ne naprosto rovné umístění podložky s konizátem na otočný stolek, konizát nepřiléhá uprostřed k podložce i kvůli přítomnosti hlenu. Použitím 11. řezu, který je pouze 1 mm nad podložkou, se vyhneme uvedeným problémům a zároveň by rozměry tohoto řezu měly být podle tvaru konizátu prakticky shodné s posledním řezem. Další podstatnou výhodou využití tohoto řezu je, že se na něm před segmentací dá dobře identifikovat pozice 12 h označená klipem nebo vodorovně umístěnou kapilárou, která je potřeba pro výpočet vzdáleností 12–6 a 9–3 znát.

Jako vstupní proměnné pro výpočty je potřeba zadat čísla prvního a posledního řezu konizátem a hodnoty zvětšení v jednotlivých osách pro daný konizát. Pro výpočty je vyžadován právě 11. řez od konce nejen segmentovaný a upravený, ale i v podobě před segmentací, aby mohla být označena pozice 12 h. Pro měření příčných vzdáleností je nutné nejprve posunout těžiště do středu řezu a následně řez otočit tak, aby pozice 12 h byla svisle nad středem řezu. Těžiště řezu konizátu je určeno pomocí *regionprops – centroid* z řezu, ve kterém byly uvnitř jeho konvexní obálky (*bwconvhull*) vyplněny všechny díry (*imfill*). Vektor posunu těžiště je dán odečtením souřadnic středu a zmíněného těžiště, posunutí je realizováno funkcí *imtranslate*. Po posunutí se určí úhel rotace, který je spočítán kosinovou větou z trojúhelníku s krajními body správné pozice 12 h, těžiště a reálné pozice 12 h určené z nesegmentovaného řezu označením její pozice (funkce *ginput*). Samotná rotace proběhne příkazem *imrotate*, ovšem nejprve je nutné rozhodnout, jestli se bude podle reálné pozice 12 h otáčet po směru či proti směru

hodinových ručiček. Vzdálenosti 12–6 a 9–3 jsou následně určeny jako počet bílých pixelů ve 250. sloupci, respektive ve 250. řádku. Postup je znázorněn na obrázcích 4.33–4.36.

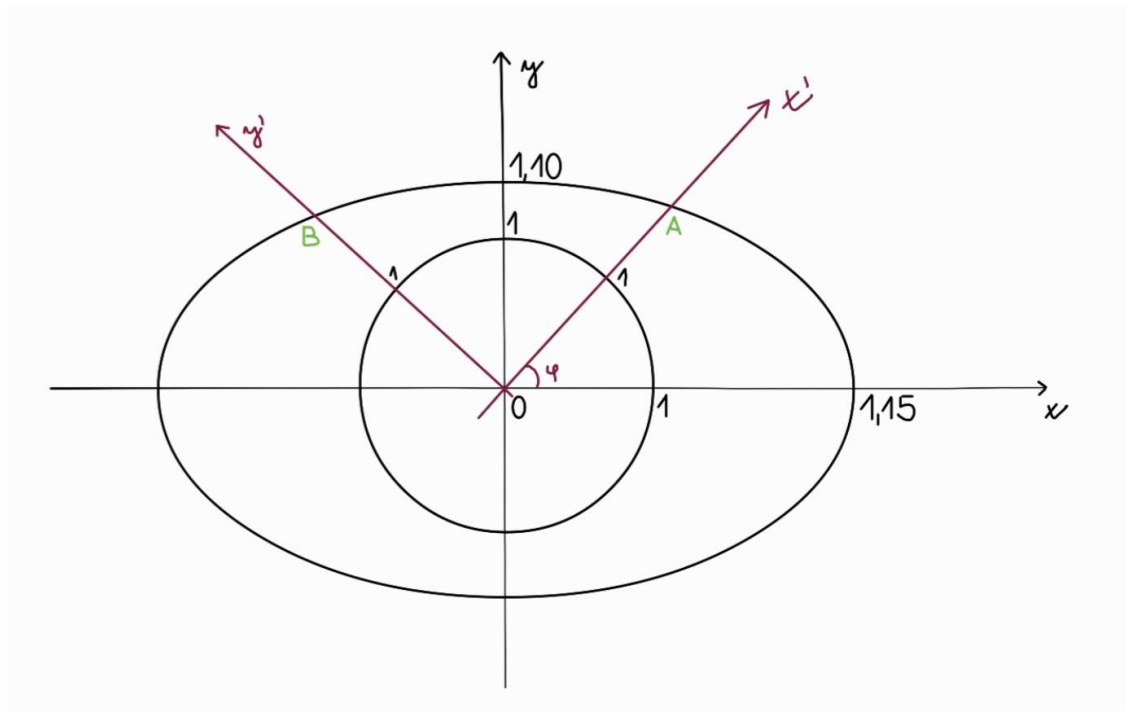


Obr. 4.33 a 4.34: 11. segmentovaný řez od podložky (vlevo) a tento řez vyplněný v konvexní útvar (vpravo); červený bod – správná pozice 12 h, zelený bod – reálná pozice 12 h, fialový bod – střed obrázku, modrý bod – těžiště řezu [zdroj: autor]



Obr. 4.35 a 4.36: Posunutý vyplněný řez – těžiště se nachází ve středu obrázku (vlevo), a jeho otočení tak, aby reálná pozice 12 h byla orientována směrem na správnou pozici 12 h (vpravo) [zdroj: autor]

Je nutné brát v úvahu, že řezy jsou oproti reálnému konizátu zvětšené, tudíž i hodnoty vzdáleností 12–6 a 9–3. Navíc tím, že jsme provedli rotaci, tak nemůžeme jednoduše počítat se zvětšeními v ose x a y. Tato zvětšení musíme přepočítat, jakým způsobem, to nám pomůže znázornit obrázek 4.37.



Obr. 4.37: Pomocný obrázek pro ilustraci a pochopení změny zvětšení při rotaci řezu konizátem (měřítko na osách neodpovídá realitě) [zdroj: autor]

Na ose x a y je znázorněno původní zvětšení 1,15krát v ose x , respektive 1,10krát v ose y . Pokud řezem budeme rotovat o úhel φ , tak se zvětšení v ose x' změní na hodnotu $|AO|$. Zvětšení v ose y' bude mít hodnotu $|BO|$. Ve skriptu se tato zvětšení přepočítávají následujícím způsobem: zadají se původní zvětšení a vypočítají se souřadnice bodů A a B jako průsečíky elipsy a nových os x' , y' po rotaci o úhel φ , viz následující rovnice.

Rovnice elipsy:
$$\frac{x^2}{(\text{puvodni_zvetseni_x})^2} + \frac{y^2}{(\text{puvodni_zvetseni_y})^2} = 1$$

Rovnice nové osy x' :
$$y = \text{tg } \varphi \cdot x$$

Rovnice nové osy y' :
$$y = \text{tg}(\varphi + \frac{\pi}{2}) \cdot x$$

Vyjádření souřadnic pro bod A (obdobně se postupuje i pro bod B):

$$x_A = \sqrt{\frac{1}{\frac{1}{(\text{puvodni_zvetseni_x})^2} + \frac{\text{tg}^2 \varphi}{(\text{puvodni_zvetseni_y})^2}}}$$

$$y_A = \text{tg } \varphi \cdot x_A$$

Ze zjištěných souřadnic se pomocí Pythagorovy věty dopočte velikost úseček – nová zvětšení. Těmito zvětšeními se vydělí hodnoty vzdálenosti 12–6 a 9–3.

Obvod konizátu se vypočte jednodušším způsobem. Také bude využit 11. segmentovaný řez a jeho vyplněný konvexní obal, protože pokud bychom chtěli obvod měřit na reálném konizátu pomocí měřítka, tak také změříme obvod konvexní obálky. Ke zjištění hodnoty slouží funkce *regionprops – perimeter*. Nesmíme zapomenout opět obvod vydělit hodnotami zvětšení, tentokrát zvětšením jak v ose x, tak v ose y. Při výpočtu poloměru r_1 z této hodnoty, který by také mohl odpovídat tloušťce konizátu, jednoduše vydělíme obvod hodnotou 2π . Poloměr r vypočteme i pro hodnotu obvodu prostředního řezu konizátem.

4.15 Výpočet absolutních a relativních odchylek rozměrů změřených patologem od rozměrů změřených na datech z CT a celkové relativní odchylky při výpočtu objemu z těchto rozměrů

V této kapitole jsou porovnávány hodnoty změřené patologem (minimální a průměrná délka, minimální a průměrná tloušťka, obvod) s hodnotami změřenými z dat z CT.

4.15.1 Minimální rozměry

Je počítáno se souborem 58 vzorků, což byly konizáty, u kterých se daly identifikovat všechny rozměry určené patologem. Po spočítání jednotlivých absolutních a relativních odchylek rozměrů změřených patologem od rozměrů změřených na datech z CT se vypočte i průměrná absolutní a relativní odchylka daného souboru měření.

A. Délka konizátu

Porovnání hodnot minimální délky změřené patologem na rozstřiženém konizátu fixovaném ve formaldehydu (d_{hm}) a minimální délky změřené posuvným měřítkem na vytištěném 3D modelu rozstřiženého konizátu (d_{mm}).

$$\text{Vyjádření absolutní odchylky:} \quad A_{dm} = d_{hm} - d_{mm} \quad (2)$$

$$\text{Vyjádření relativní odchylky:} \quad R_{dm} = \frac{A_{dm}}{d_{mm}} \quad (3)$$

Porovnání hodnot minimální délky změřené patologem na rozstřiženém konizátu fixovaném ve formaldehydu (d_{hm}) a výšky 3D modelu rozstřiženého konizátu (v_{roz}).

$$\text{Vyjádření absolutní odchylky:} \quad A_{v1} = d_{hm} - v_{roz} \quad (4)$$

$$\text{Vyjádření relativní odchylky:} \quad R_{v1} = \frac{A_{v1}}{v_{roz}} \quad (5)$$

B. Tloušťka konizátu

Porovnání hodnot minimální tloušťky změřené patologem na rozstřiženém konizátu fixovaném ve formaldehydu (t_{hm}) a tloušťky spočítané jako poloměr obvodu konizátu měřeného 1 mm nad podložkou z CT dat (r_1).

$$\text{Vyjádření absolutní odchylky: } A_{tm} = t_{hm} - r_1 \quad (6)$$

$$\text{Vyjádření relativní odchylky: } R_{tm} = \frac{A_{tm}}{r_1} \quad (7)$$

C. Obvod konizátu

Porovnání hodnot obvodu změřeného patologem na rozstřiženém konizátu fixovaném ve formaldehydu (o_h) a obvodu řezu 1 mm nad podložkou z CT dat (o_1).

$$\text{Vyjádření absolutní odchylky: } A_o = o_h - o_1 \quad (8)$$

$$\text{Vyjádření relativní odchylky: } R_o = \frac{A_o}{o_1} \quad (9)$$

4.15.2 Průměrné rozměry

Je počítáno se souborem 30 vzorků, což byly konizáty, u kterých se daly identifikovat všechny průměrné rozměry určené patologem. Po spočítání jednotlivých absolutních a relativních odchylek rozměrů změřených patologem od rozměrů změřených na datech z CT se vypočte i průměrná absolutní a relativní odchylka daného souboru měření.

D. Délka konizátu

Porovnání hodnot průměrné délky změřené patologem na rozstřiženém konizátu fixovaném ve formaldehydu (d_{hp}) a průměrné délky změřené posuvným měřítkem na vytištěném 3D modelu rozstřiženého konizátu (d_{mp}).

$$\text{Vyjádření absolutní odchylky: } A_{dp} = d_{hp} - d_{mp} \quad (10)$$

$$\text{Vyjádření relativní odchylky: } R_{dp} = \frac{A_{dp}}{d_{mp}} \quad (11)$$

Porovnání hodnot průměrné délky změřené patologem na rozstřiženém konizátu fixovaném ve formaldehydu (d_{hp}) a výšky 3D modelu rozstřiženého konizátu (v_{roz}).

$$\text{Vyjádření absolutní odchylky: } A_{v2} = d_{hp} - v_{roz} \quad (12)$$

$$\text{Vyjádření relativní odchylky: } R_{v2} = \frac{A_{v2}}{v_{roz}} \quad (13)$$

E. Tloušťka konizátu

Porovnání hodnot minimální tloušťky změřené patologem na rozstřiženém konizátu fixovaném ve formaldehydu (t_{hm}) a tloušťky spočítané jako poloměr obvodu konizátu měřeného 1 mm nad podložkou z CT dat (r_1).

$$\text{Vyjádření absolutní odchylky: } A_{tp} = t_{hp} - r_1 \quad (14)$$

$$\text{Vyjádření relativní odchylky: } R_{tp} = \frac{A_{tm}}{r_1} \quad (15)$$

F. Obvod konizátu

Obvod konizátu nabývá stejných hodnot, a tudíž i stejných absolutních a relativních odchylek jako v případě C.

4.15.3 Celková relativní odchylka při výpočtu objemu ze změřených rozměrů patologem

Objem vzorků počítáme z naměřených rozměrů podle vzorců pro geometrická tělesa. Jelikož se jedná o nepřímé měření, tak celková relativní odchylka δ bude vypočítána jako součet relativních odchylek jednotlivých rozměrů podle vzorce pro příslušné geometrické těleso. Níže jsou uvedeny rovnice, podle kterých se ve studiích [4, 5, 29] počítá objem z údajů o délce, tloušťce a obvodu od patologa.

Objem hemielipsoidu:

$$V_{pat_hem} = \frac{4}{3} \cdot \frac{1}{2} \cdot \text{délka} \cdot \pi \cdot \text{tloušťka} \cdot \frac{\text{obvod}}{2\pi} \quad (16)$$

Objem válce:

$$V_{pat_válec} = \text{délka} \cdot \pi \cdot \text{tloušťka} \cdot \frac{\text{obvod}}{2\pi} \quad (17)$$

Objem kuželu:

$$V_{pat_kužel} = \frac{1}{3} \cdot \text{délka} \cdot \pi \cdot \text{tloušťka} \cdot \frac{\text{obvod}}{2\pi} \quad (18)$$

Objem rovnoběžnostěnu (kvádru):

$$V_{pat_kvádr} = \text{délka} \cdot \text{tloušťka} \cdot \text{obvod} \quad (19)$$

Relativní odchylka objemu při těchto výpočtech je vždy dána touto rovnicí:

$$\delta_{výpočet} = \delta_{délka} + \delta_{tloušťka} + \delta_{obvod} \quad (20)$$

4.16 Výpočet objemů z dat od patologa podle matematických vzorců

Údaje změřené patologem na rozstřižených fixovaných konizátech se využily pro výpočet objemů konizátu podle matematických vzorců pro hemielipsoid, válec, kužel a rovnoběžnostěn podle rovnic (16–19). Tyto rovnice se používají v mnoha retrospektivních studiích (například [4,5]) právě pro získání hodnot objemu konizátu. V našem případě se vypočetly objemy pro všechna čtyři uváděná prostorová tělesa, a to vždy dvakrát: pro minimální a pro průměrné rozměry od patologa. V případně minimálních rozměrů bylo počítáno s 58 vzorky a v případě průměrných rozměrů s 30 vzorky. Ze zpracování byly vyřazeny hodnoty od patologa u vzorků č. 115 a 117–119, kde zřejmě došlo k hrubé chybě při záznamu délky konizátu, neboť hodnoty jsou několikanásobně vyšší, než je obvyklé. U dalších čtyřech konizátů chyběl údaj od patologa o obvodu, proto objem rovnoběžnostěnu (kvádru) u těchto konizátů nebyl spočítán, ale pro ostatní výpočty byla místo obvodu vyděleného 2π dosazena hodnota tloušťky.

4.17 Statistické porovnání objemů vypočtených z rozměrů od patologa s přesnými objemy určenými pomocí váhy

Cílem této části je porovnat objemy vypočtené pomocí matematických vzorců z rozměrů od patologa (viz předchozí kapitola) s přesnými objemy konizátu změřenými metodou pomocí váhy. K tomu poslouží následující hypotézy. Vždy se testují párová data: objem na váze a některý ze spočítaných objemů.

Hypotéza 6: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro hemielipsoid z minimálních rozměrů určených patologem.

Hypotéza 7: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro válec z minimálních rozměrů určených patologem.

Hypotéza 8: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro kužel z minimálních rozměrů určených patologem.

Hypotéza 9: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro rovnoběžnostěn z minimálních rozměrů určených patologem.

Hypotéza 10: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro hemielipsoid z průměrných rozměrů určených patologem.

Hypotéza 11: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro válec z průměrných rozměrů určených patologem.

Hypotéza 12: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro kužel z průměrných rozměrů určených patologem.

Hypotéza 13: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro rovnoběžnostěn z průměrných rozměrů určených patologem.

Testování se provedlo v Matlabu pomocí skriptu *statistika_objemy.m*, konkrétně sekce *Vypočítané objemy podle vzorců z rozměrů od patologa*. Nejprve byla testována normalita všech skupin dat pomocí Lillieforsova testu. Protože soubory spočítaných objemů neměly normální rozdělení, tak byl pro testování hypotéz použit neparametrický test – Wilcoxonův párový test (funkce *signrank*) v oboustranné variantě na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Následně byly spočítány a porovnány korelační koeficienty (funkce *corr* – typ *Spearman*) mezi objemy z váhy a objemy od patologa. Pro dobrou vizualizaci se v Excelu

vytvořily grafy, které na ose x měly hodnotu objemu konizátu z váhy a na ose y byly vypočtené hodnoty podle různých vzorců. Body byla proložena lineární spojnice trendu a byl vyjádřen koeficient spolehlivosti R^2 .

4.18 Výpočet objemů pomocí matematických vzorců z dat z CT

Hodnoty rozměrů konizátů vcelku zjištěné pomocí programu *vsechna_mereni.m*, byly využity pro výpočet objemů konizátu, aby se ověřilo, jak přesných hodnot v porovnání s měřením objemu na váze jsme schopni výpočtem z rozměrů dosáhnout.

Využily se vzorce pro hemielipsoid, válec s různými podstavami a pro komolý kužel. Objemy podle těchto vzorců byly vypočítány pro všech 62 statisticky zpracovávaných konizátů. Byly použity vzorce pro známá základní geometrická tělesa, do kterých byly dosazeny jednotlivé rozměry konizátů jako například ve [29]. Zde jsou jednotlivé vzorce:

Objem hemielipsoidu:

$$V_h = \frac{4}{3} \cdot \frac{1}{2} \cdot \pi \cdot \frac{p_1}{2} \cdot \frac{p_2}{2} \cdot d_v \quad (21)$$

kde V_h je objem konizátu vypočítaného pomocí vzorce pro hemielipsoid, p_1 je rozměr 12–6, p_2 je rozměr 9–3 a d_v je délka konizátu určená z počtu řezů konizátu vcelku.

Objem válce s podstavou elipsy:

$$V_{ve} = \pi \cdot \frac{p_1}{2} \cdot \frac{p_2}{2} \cdot d_v \quad (22)$$

kde V_{ve} je objem konizátu vypočítaného pomocí vzorce pro válec, který má podstavu tvaru elipsy, p_1 je rozměr 12–6, p_2 je rozměr 9–3 a d_v je délka konizátu určená z počtu řezů konizátu vcelku.

Objem útvaru skládajícího se z válce s podstavou elipsy a na něm hemielipsoidu:

$$V_{hv} = 0,3 \cdot V_{ve} + 0,7 \cdot V_h \quad (23)$$

kde V_{hv} je objem konizátu vypočítaného pomocí součtu objemu válce a elipsoidu.

Objem válce s podstavou kruhu:

$$V_{vk} = \pi \cdot \left(\frac{p_1 + p_2}{4} \right)^2 \cdot d_v \quad (24)$$

kde V_{vk} je objem konizátu vypočítaného pomocí vzorce pro válec, který má kruhovou podstavu (poloměr podstavy je spočítán jako polovina aritmetického průměru vzdáleností p_1 a p_2), d_v je délka konizátu určená z počtu řezů konizátu vcelku.

Objem válce se spočítaným poloměrem podstavy z obvodu 11. řezu:

$$V_{vo1} = \pi \cdot r_1^2 \cdot d_v \quad (25)$$

kde V_{vo1} je objem konizátu vypočítaného pomocí vzorce pro válec s kruhovou podstavou, r_1 je spočítaný poloměr podstavy z obvodu 11. řezu a d_v je délka konizátu určená z počtu řezů konizátu vcelku.

Objem válce se spočítaným poloměrem podstavy z obvodu prostředního řezu:

$$V_{vo2} = \pi \cdot r^2 \cdot d_v \quad (26)$$

kde V_{vo2} je objem konizátu vypočítaného pomocí vzorce pro válec s kruhovou podstavou, r je spočítaný poloměr podstavy z obvodu prostředního řezu a d_v je délka konizátu určená z počtu řezů konizátu vcelku.

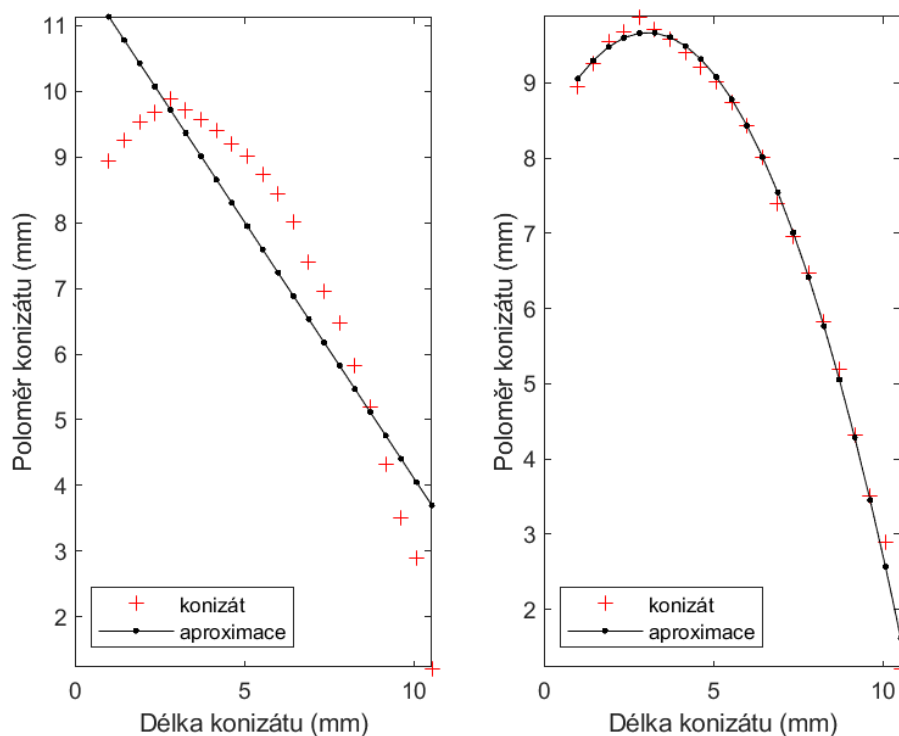
Objem komolého kuželu:

$$V_k = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot d_v \cdot \left(3r^2 + \frac{d_v^2 + k^2}{4} \right) \quad (27)$$

kde V_k je objem konizátu vypočítaného pomocí vzorce pro komolý kužel, d_v je délka konizátu určená z počtu řezů konizátu vcelku, r je poloměr vypočítaný z obvodu prostředního řezu a $k = 0,519$ je koeficient vyjadřující sklon povrchové přímky kuželové plochy. Odvození tohoto vzorce a výpočet koeficientu je popsán níže.

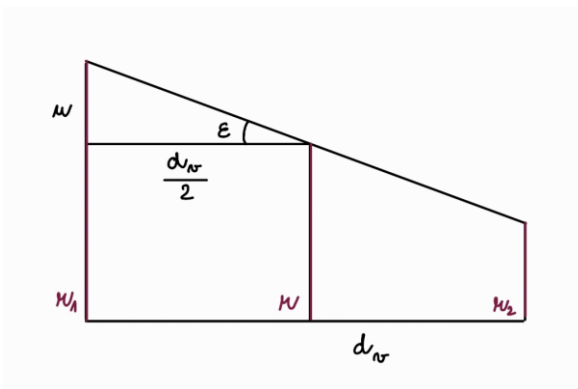
Popis výpočtu objemu konizátu pomocí vzorce pro komolý kužel:

Komolý kužel by mohl být vhodným geometrickým tělesem pro výpočet objemu konizátu. Jako problematická se ale jeví skutečnost, že pro výpočet je potřeba znát délku kuželu d_v a poloměr horní a dolní postavy r_1 a r_2 . Zvlášť výpočet r_2 by byl v našem případě dost nepřesný, protože vrchní řez konizátu někdy může obsahovat jen pár bodů. Proto se níže pokusím odvodit rovnici pro výpočet objemu kužele pouze ze znalosti poloměru prostředního řezu r , který známe, a ze sklonu povrchové přímky kuželové plochy. Tento sklon budeme uvažovat stejný pro všechny konizáty, jeho hodnotu vypočteme jako aritmetický průměr sklonů všech našich konizátů. K hodnotě sklonu se dostaneme pomocí výpočtů ve skriptu *vsechna_mereni.m* v části *Obvody*. Ten pracuje tak, že spočítá poloměr každého pátého řezu, a těmito hodnotami proloží regresní přímku. Na obrázku 4.38 je tato situace vidět. Zároveň nechávám ve skriptu prokládat body i polynom 2. stupně, což je znázorněno na tom samém obrázku vpravo.



Obr. 4.38: Proložení přímky a polynomu 2. stupně body reprezentujícími závislost poloměru konizátu na jeho délce, [zdroj: autor]

Na obrázku 4.39 je znázorněna polovina řezu komolým kuželem s označením příslušných veličin důležitých pro odvození vztahu pro výpočet objemu.



Obr. 4.39: Znázornění poloviny řezu komolého kuželu s označením veličin [zdroj: autor]

Následuje odvození vztahu. Vzorec pro výpočet objemu komolého kuželu je:

$$V_k = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot (r_1^2 + r_1 \cdot r_2 + r_2^2) \cdot d_v \quad (28)$$

Vyjádření směrnice povrchové přímky kuželové plochy:

$$\frac{u}{\frac{d_v}{2}} = \text{tg } \varepsilon = |k| \quad (29)$$

Vyjádření vzdálenosti u :

$$u = \frac{d_v \cdot |k|}{2} \quad (30)$$

Vyjádření poloměrů horní a dolní postavy r_1 a r_2 za pomoci u :

$$r_1 = r + u$$

$$r_2 = r - u$$

Vyjádření závorky $(r_1^2 + r_1 \cdot r_2 + r_2^2)$ z rovnice (27) jen pomocí r a u :

$$(r_1^2 + r_1 \cdot r_2 + r_2^2) = 3r^2 + u^2 \quad (31)$$

Dosazením za u z rovnice (30) do rovnice (31) a následně rovnice (31) do (28), získáme již zmíněnou rovnici (27).

4.19 Statistické porovnání objemů vypočtených pomocí matematických vzorců z dat z CT s přesnými objemy určenými pomocí váhy

Cílem této části je porovnat objemy vypočtené pomocí matematických vzorců z rozměrů změřených z CT dat s přesnými objemy konizátu změřenými metodou pomocí váhy. K tomu poslouží následující hypotézy. Vždy se testují párová data: objem na váze a některý ze šesti spočítaných objemů.

Hypotéza 14: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro hemielipsoid z rozměrů zjištěných z CT dat.

Hypotéza 15: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro válec s podstavou elipsy z rozměrů zjištěných z CT dat.

Hypotéza 16: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro válec s podstavou kruhu (poloměr vypočítán jako aritmetický průměr polovin vzdáleností 12–6 a 9–3) z rozměrů zjištěných z CT dat.

Hypotéza 17: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro válec s podstavou kruhu (poloměr vypočítán z obvodu 11. řezu) z rozměrů zjištěných z CT dat.

Hypotéza 18: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro válec s podstavou kruhu (poloměr vypočítán z obvodu prostředního řezu) z rozměrů zjištěných z CT dat.

Hypotéza 19: Přesné objemy konizátů určené metodou pomocí váhy se statisticky významně liší od objemů konizátů spočítaných podle vzorce pro komolý kužel z rozměrů zjištěných z CT dat.

Testování se provedlo v Matlabu pomocí skriptu *statistika_objemy.m*, konkrétně sekce *Vypočítané objemy podle vzorců ze změřených rozměrů na CT řezech*. Nejprve byla testována normalita všech skupin dat pomocí Lillieforsova testu. Při testování hypotéz

byly použity vzorky naměřené dvěma různými metodami, proto bylo využíváno buď Wilcoxonova párového testu – neparametrický test, nebo párového t-testu v případě, že data měla normální rozdělení. Všechny testy byly jednostranné a provedené na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Následně byly spočítány a porovnány korelační koeficienty mezi objemy z váhy a objemy vypočítanými z rozměrů z dat z CT. Objemy konizátů z váhy mají normální rozdělení, takže o použití Pearsonova koeficientu (parametrický test) – funkce *corrcoef* nebo Spearmanova koeficientu (neparametrický test) – funkce *corr*, typ *Spearman* rozhodne normalita dat jednotlivých souborů vypočtených objemů konizátů. Pro dobrou vizualizaci a získání kalibračních rovnic byly v Excelu vytvořené grafy, které na ose x mají hodnotu objemu konizátu vypočítaného podle nějakého z šesti vzorců a na ose y jsou hodnoty objemu z váhy. Body byla proložena lineární spojnicí trendu, byla zobrazena její rovnice a byl vyjádřen koeficient spolehlivosti R^2 .

Kalibračních rovnic bylo využito na přepočítání objemů, pro všechny objemy (přepočtené i nepřepočtené) byly vyjádřeny absolutní a relativní odchylky od přesných hodnot objemů konizátů zjištěných pomocí metody s váhou. Rovnice (28–40) pro výpočty jsou uvedeny níže v tabulce 4.2. Názvy proměnných jsou uvedené v seznamu symbolů. Průměrné odchylky byly následně porovnány.

Tabulka 4.2: Vzorce pro výpočty absolutních a relativních odchylek objemů konizátů vypočtených z rozměrů z CT dat podle různých geometrických vzorců a objemů, které byly korigovány kalibračními rovnicemi

Objem	Absolutní odchylka	Relativní odchylka	Číslo rovnice
V_h	$A_h = V_h - V_m$	$R_h = \frac{A_h}{V_m}$	(28a, 28b)
V_{hv}	$A_{hv} = V_{hv} - V_m$	$R_{hv} = \frac{A_{hv}}{V_m}$	(29a, 29b)
V_{he}	$A_{he} = V_{he} - V_m$	$R_{he} = \frac{A_{he}}{V_m}$	(30a, 30b)
V_{ve}	$A_{ve} = V_{ve} - V_m$	$R_{ve} = \frac{A_{ve}}{V_m}$	(31a, 31b)
V_{vee}	$A_{vee} = V_{vee} - V_m$	$R_{vee} = \frac{A_{vee}}{V_m}$	(32a, 32b)
V_{vk}	$A_{vk} = V_{vk} - V_m$	$R_{vk} = \frac{A_{vk}}{V_m}$	(33a, 33b)
V_{vke}	$A_{vke} = V_{vke} - V_m$	$R_{vke} = \frac{A_{vke}}{V_m}$	(34a, 34b)
V_{vo1}	$A_{vo1} = V_{vo1} - V_m$	$R_{vo1} = \frac{A_{vo1}}{V_m}$	(35a, 35b)
V_{vo1e}	$A_{vo1e} = V_{vo1e} - V_m$	$R_{vo1e} = \frac{A_{vo1e}}{V_m}$	(36a, 36b)
V_{vo2}	$A_{vo2} = V_{vo2} - V_m$	$R_{vo2} = \frac{A_{vo2}}{V_m}$	(37a, 37b)
V_{vo2e}	$A_{vo2e} = V_{vo2e} - V_m$	$R_{vo2e} = \frac{A_{vo2e}}{V_m}$	(38a, 38b)
V_k	$A_k = V_k - V_m$	$R_k = \frac{A_k}{V_m}$	(39a, 39b)
V_{ke}	$A_{ke} = V_{ke} - V_m$	$R_{ke} = \frac{A_{ke}}{V_m}$	(40a, 40b)

4.20 Analýza tvaru konizátu

Součástí analýzy tvaru konizátů byla tvorba počítačových 3D modelů, vytištění těchto modelů konizátů na 3D tiskárně (obojí popsané v kapitole 4.10), porovnání, který vzorec pro výpočet objemu poskytuje nejpřesnější výsledky a dále také fitování počítačových 3D modelů konizátů na různá prostorová tělesa.

Fitování symetrického elipsoidu na 3D model konizátu již podrobně popsala ve své diplomové práci Ing. Kateřina Seidlová [31]. Její postup jsem použila při fitování elipsoidu s různými poloosami a při fitování koule.

Stejně jako v práci [31] jsem použila funkci `ellipsoid_fit.m` z [39]. Výstupem funkce jsou souřadnice středu a délky poloos nafitovaného elipsoidu, koeficienty jeho rovnice a suma čtverců odchylek χ^2 nafitovaného tělesa od konizátu, která udává, jak moc se liší nafitovaný geometrický tvar od 3D modelu konizátu. Sumy čtverců odchylek byly proto použity ke statistickému porovnání. Byly vytvořeny následující tři hypotézy.

Hypotéza 20: Sumy čtverců odchylek nafitovaného elipsoidu s různými poloosami na 3D model konizátu jsou menší než sumy čtverců odchylek nafitované koule.

Hypotéza 21: Sumy čtverců odchylek nafitovaného elipsoidu s různými poloosami na 3D model konizátu se liší v případě kónických a cylindrických tvarů čípků.

Hypotéza 22: Sumy čtverců odchylek nafitovaného elipsoidu s různými poloosami na 3D model konizátu se liší v případě konizátů po excizi kličkou pod kolposkopickou kontrolou a bez kolposkopické kontroly.

Do funkce `ellipsoid_fit.m` je potřeba nahrát povrch konizátu vcelku ve formě prostorových souřadnic. Kontury povrchu se vytvoří pomocí skriptu `tvorba_povrchu.m`, jehož autorkou je [31] a následně se převedou na souřadnice v textovém souboru pomocí programu ImageJ [36, 37] použitím nástroje Analyze – Tools – Save XY Coordinates. V tomto tvaru se pak nahrávají jako vstup pro funkci `ellipsoid_fit.m`. Pro grafické zobrazení fitovaného elipsoidu/koule na konizát slouží opět skript Ing. Kateřiny Seidlové `fitting.m` [31], do kterého jsem přidala `for` cyklus pro načítání všech povrchů konizátů najednou a ukládání sumy čtverců odchylek χ^2 a koeficientů rovnic do `matic`. Zároveň jsem na konec skriptu přidala statistické testování hypotéz 20–22. Nejprve byla testována normalita dat pomocí Lillieforsova testu. Následně byl použit párový t-test pro porovnání sumy čtverců odchylek fitované koule a elipsoidu. Pro další dvě hypotézy už byla využita funkce `ttest2`, protože se nejednalo o párová data. Všechny testy byly jednostranné a provedené na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Výše uvedené skripty a funkce na fitování geometrického tělesa jsou součástí Přílohy D.

4.21 Statistické vyhodnocení klinických dat

V této kapitole je uvedeno mnoho hypotéz. Většinou je porovnáván objem, případně délka konizátu pro různé skupiny klinických dat. Za tímto účelem by vytvořen skript v Matlabu s názvem *statistika.m*. Struktura procesu je v základu stejná pro většinu testovaných hypotéz. Po načtení dat do Matlabu a vytvoření příslušných vektorů porovnávaných údajů je zobrazen histogram (případně i Q-Q graf) a je testována normalita dat pomocí Lillieforsova testu. Na základě výsledku testu normality nastane rozhodnutí o použití statistického testu. Všechna testovaná data jsou nepárová, takže v případě dvou výběrů padá v úvahu buď dvouvýběrový t-test (*ttest2*) pro data s normálním rozdělením, nebo Mann-Whitney test pro data, kde alespoň jeden soubor dat normální rozdělení nemá (*ranksum*). V případě více výběrů byly použity následující testy: parametrická ANOVA (*anova1*) a neparametrický Kruskal-Wallisův test (*kruskalwallis*). Všechny testy jsou provedené na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Následují jednotlivé podkapitoly věnující se hypotézám podle různých druhů klinických dat. Všechny objemy používané při testování jsou měřeny metodou pomocí váhy a použité délky konizátů jsou vždy minimální délky udávané patologem. Testování probíhalo na skupině až 73 konizátů podle dostupnosti daných klinických údajů.

4.21.1 Objem – (ne)rodivší

Hypotéza 23: Objemy konizátů rodivších žen jsou větší než objemy konizátů nerodivších žen.

Objem nerodivších by mohl zkreslovat velký objem konizátu pacientky č. 129, u které vznikly problémy při konizaci a konizát měl tři části.

Hypotéza 24: Objemy konizátů rodivších žen jsou větší než objemy konizátů nerodivších žen bez pacientky č. 129.

Následně byly vynechány všechny konizáty na více částí.

Hypotéza 25: Objemy konizátů při vynechání konizátů na více částí rodivších žen jsou větší než objemy konizátů nerodivších žen.

4.21.2 Objem – věk

Nejprve byly vytvořeny tři věkové skupiny: pod 30 let, mezi 30 a 40 lety, nad 40 let, pro které se zkoumalo, jestli se liší velikosti objemů konizátů. Protože se jedná o tři výběry, byl použit Kruskal-Wallisův test.

Hypotéza 26: Objemy konizátů se ve věkových skupinách statisticky významně liší.

Opět došlo k vynechání jednoho konizátu (č. 97) z důvodu komplikací při operaci, kdy muselo dojít k odstrizení konizátu nůžkami.

Hypotéza 27: Objemy konizátů se ve věkových skupinách statisticky významně liší (bez pacientky č. 97).

Dále byly pacientky rozděleny pouze do dvou skupin pod 40 a nad 40 let.

Hypotéza 28: Objemy konizátů se ve věkových skupinách pod 40 let a nad 40 let statisticky významně liší.

Na závěr se vytvořila hypotéza, která dává do souvislosti věk pacientky a objem konizátu.

Hypotéza 29: Existuje korelace mezi věkem pacientky o objemem konizátu.

4.21.3 Objem – typ excize

Hypotéza 30: Objemy konizátů u metody LLETZ jsou větší než u metody NETZ.

Hypotéza 31: Objemy konizátů u metody LLETZ prováděné pod kolposkopickou kontrolou jsou větší než konizáty u metody LLETZ bez kolposkopické kontroly.

Hypotéza 32: Objemy konizátů u metody LLETZ prováděné bez kolposkopické kontroly se statisticky významně liší od objemů konizátů u metody NETZ.

4.21.4 Objem – tvar čípku

Hypotéza 33: Objemy konizátů z cylindrických čípků jsou větší než objemy konizátů z kónických čípků.

4.21.5 Objem/délka – pozitivita okrajů

Pozitivita okrajů se určuje na endo i exo okraji. Pro málo pozitivních vzorků byly tyto skupiny sloučeny dohromady. Pokud byl alespoň jeden z okrajů pozitivní, tak byl vzorek označen jako pozitivní. Za negativní se považuje konizát, který má oba okraje negativní. Porovnávány byly skupiny konizátů s pozitivními a negativními okraji z hlediska objemu, délky konizátu určené patologem a délky endocervikálního kanálu A.

Hypotéza 34: Objemy konizátů s pozitivními okraji se liší od objemů konizátů s negativními okraji.

Hypotéza 35: Délky konizátů s pozitivními okraji se liší od délek konizátů s negativními okraji.

Hypotéza 36: Délka endocervikálního kanálu A konizátů s pozitivními okraji se liší od délek konizátů s negativními okraji.

4.21.6 Objem/délka – typ transformační zóny

Typ transformační zóny určený při kolposkopickém vyšetření může být ATZ 1, ATZ 2 nebo ATZ 3. Protože se jedná o tři skupiny (výběry), testování se provedlo pomocí neparametrického vícevýběrového testu Kruskal-Wallis.

Hypotéza 37: Objemy konizátů se ve skupinách podle typu transformační zóny liší.

Hypotéza 38: Délky konizátů se ve skupinách podle typu transformační zóny liší.

4.21.7 Objem/délka – výsledek histologie

Histologický výsledek může být CIN 1, CIN 2, CIN 3, ale také i CIN 0. Opět se testovalo pomocí Kruskal-Wallisova testu.

Hypotéza 39: Objemy konizátů se ve skupinách podle výsledku histologie liší.

Hypotéza 40: Délky konizátů se ve skupinách podle výsledku histologie liší.

4.21.8 Tvar čípku – (ne)rodivší

V této části se posuzoval vztah dvojice kategoriálních dat – tvaru čípku a informace, zda už žena rodila. Testování proběhlo chí kvadrát testem v kontingenční tabulce.

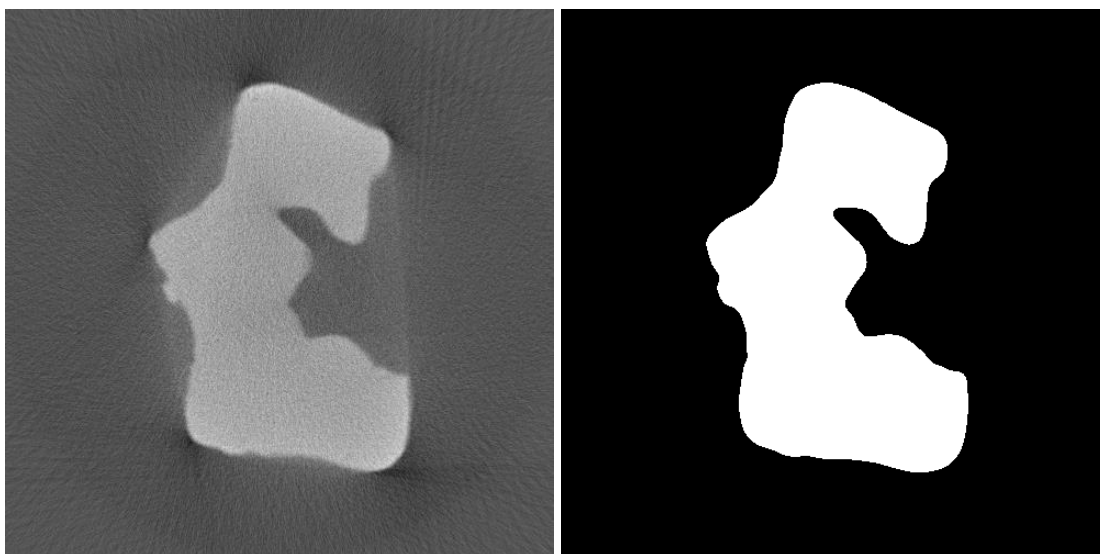
Hypotéza 41: Tvar čípku závisí na tom, zda žena rodila.

5 Výsledky

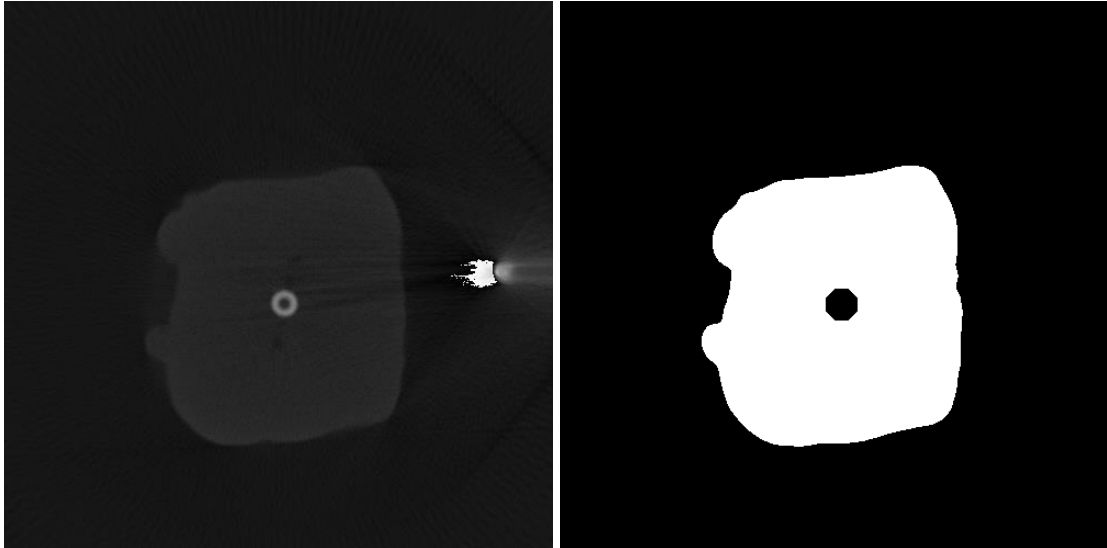
Tato kapitola je rozčleněna na osm hlavních částí. V první části výsledků jsou zpracovaná data z CT. Druhá a třetí část se zabývá výsledky měření délek konizátů, jejich statistickým porovnáním a následně vztahu délky a objemu. Ve čtvrté podkapitole jsou řešeny absolutní a relativní odchylky rozměrů určovaných patologem od rozměrů změřených z CT dat. V částech pět a šest jsou statisticky porovnávány objemy konizátů vypočtené z rozměrů (nejprve od patologa a následně z CT dat) s přesnými objemy změřenými pomocí metody s váhou. V sedmé podkapitole jsou ověřovány hypotézy týkající se tvaru konizátu a v poslední osmé kapitole se nachází statistické vyhodnocení klinických dat.

5.1 Zpracovaná data z CT systému

V rámci studie v ÚPMD bylo proměřeno 86 konizátů. Data z CT byla zpracována pomocí skriptů v Matlabu (*konizaty_roz.m*, *upravy_rezu_roz.m*, *konizaty_odecteni_kapilary.m* – viz Příloha D), při kterých se prováděla segmentace řezů a úpravy těchto segmentovaných řezů. Segmentace je možná vidět na obrázcích 5.1–5.4 jak pro rozstřížený konizát, tak pro konizát vcelku s označeným endocervikálním kanálem.



Obr. 5.1 a 5.2: Porovnání rekonstruovaného řezu rozstříženého konizátu před segmentací (vlevo) a po segmentaci (vpravo) [zdroj: autor]



Obr. 5.3 a 5.4: Porovnání rekonstruovaného řezu konizátu vcelku s kapilárou v endocervikálním kanálu před segmentací (vlevo) a po segmentaci (vpravo) [zdroj: autor]

Výstupem použitých skriptů byly i následující hodnoty, které jsou pro všechny konizáty uvedené v souboru *statistika.xlsx* na první záložce *délky_objemy_konizátů*. Pro velké rozměry tabulek je soubor přiložen v Příloze D.

Pro rozstřížené konizáty i konizáty vcelku:

- Objem z CT (ml)
- Objem z CT (počet voxelů)
- Začátek a konec segmentovaných řezů, počet koncových řezů
- Celkový počet rekonstruovaných řezů
- Zvětšení v osách x , y , z

Pouze pro rozstřížené konizáty:

- Přepočítaný objem z CT podle kalibrační rovnice (ml)
- Výška modelu konizátu v_{roz} (mm)

Pouze pro konizáty vcelku (údaje získané pomocí skriptu *vsechna_mereni.m*)

- Výška konizátu d_v (mm)
- Délka endocervikálního kanálu A d_A (mm)
- Délka endocervikálního kanálu B d_B (mm)
- Rozměr 12–6 p_1 (mm)
- Rozměr 9–3 p_2 (mm)
- Poloměr ze spodního (11.) obvodu r_1 (mm)
- Poloměr z prostředního obvodu r (mm)

Na tomto listu *délky_objemy_konizátů* jsou ještě k nalezení koeficienty rovnic regresní přímky a polynomu 2. stupně. Tyto křivky jsou proloženy hodnotami poloměrů konizátů vcelku.

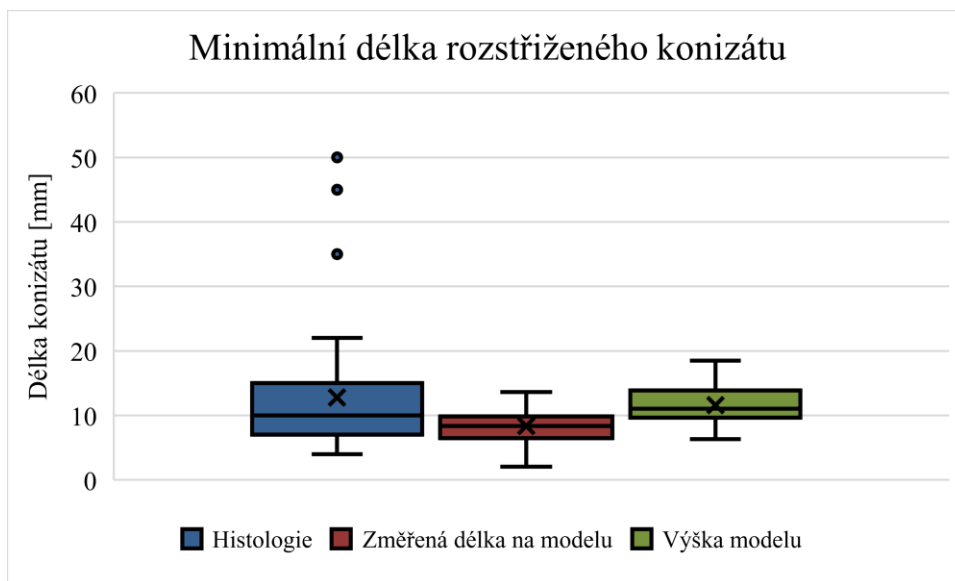
5.2 Určení délek konizátů a jejich statistické porovnání

Všechna data porovnávaná v této kapitole jsou v Příloze D v souboru *statistika.xlsx* na záložce *měření_délek*.

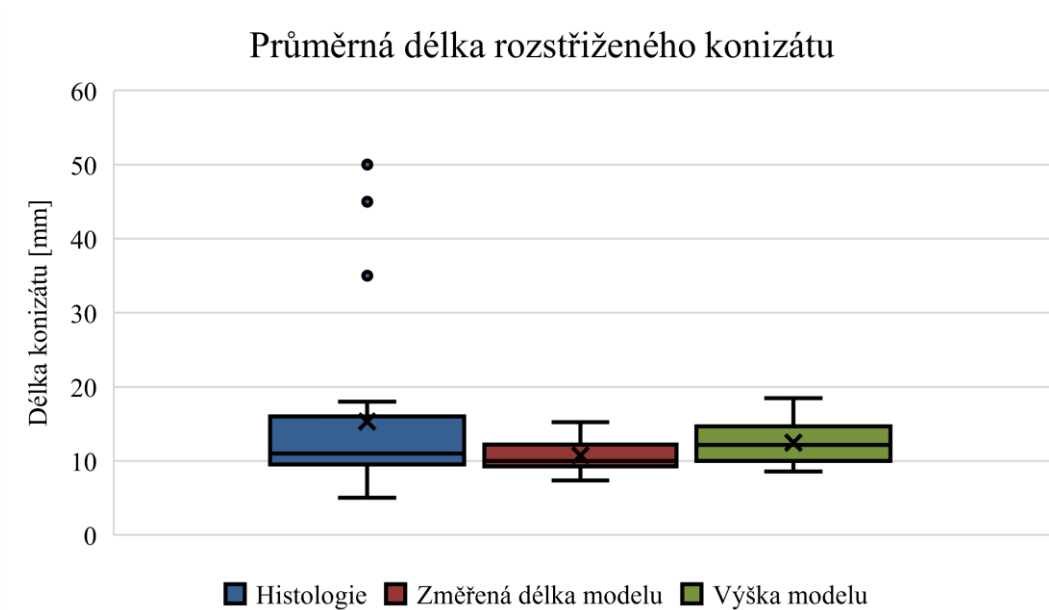
Délky byly porovnávány ve třech různých kategoriích:

- Minimální délky rozstřižených konizátů (62 vzorků)
- Průměrné délky rozstřižených konizátů (34 vzorků)
- Délky konizátů vcelku (62 vzorků)

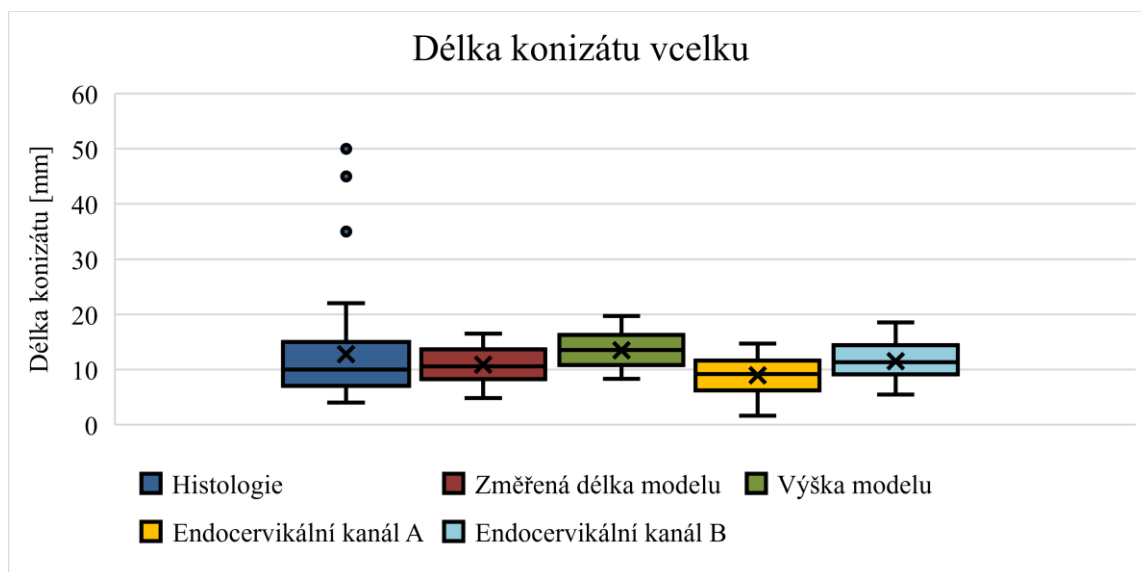
Na obrázcích 5.5–5.7 jsou znázorněny délky konizátů podle těchto kategorií pomocí krabicových grafů.



Obr. 5.5: Krabicový graf zobrazující minimální délky rozstřižených konizátů naměřené na histopatologii, na 3D modelu konizátu posuvným měřítkem, na 3D datech jako počet řezů; vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]



Obr. 5.6: Krabicový graf zobrazující průměrné délky rozstřižených konizátů naměřené na histopatologii, na 3D modelu konizátu posuvným měřítkem, na 3D datech jako počet řezů; vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]



Obr. 5.7: Krabicový graf zobrazující délky konizátů vcelku (+ údaj pro porovnání z histopatologie z rozstřiženého konizátu) naměřené jako délka 3D modelu konizátu posuvným měřítkem, výška modelu z počtu řezů, délka endocervikálního kanálu A, délka endocervikálního kanálu B; vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

Provedením Lillieforsova testu na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ bylo zjištěno, že naměřené hodnoty délek od patologa (minimálních i průměrných) a průměrných délek naměřených na 3D modelu nemají normální rozdělení. Naopak u ostatních délek nemůžeme tvrdit, že data nemají normální rozdělení. Příslušné p-hodnoty jednotlivých testů jsou uvedené v tabulce 5.1.

Tabulka 5.1: Normalita dat daných souborů délek a příslušné p-hodnoty

Soubor dat	Normalita dat	p-hodnota
Porovnávání minimálních délek rozstřížených konizátů (62 konizátů)		
Minimální délka konizátu – patolog d_{hm} (mm)	×	0,0010
Minimální délka konizátu – 3D model d_{mm} (mm)	✓	0,5000
Výška konizátu v_{roz} (mm)	✓	0,1684
Porovnávání průměrných délek rozstřížených konizátů (34 konizátů)		
Průměrná délka konizátu – patolog d_{hp} (mm)	×	0,0010
Průměrná délka konizátu – 3D model d_{mp} (mm)	×	0,0307
Výška konizátu v_{roz} (mm)	✓	0,2423
Porovnávání délek konizátů vcelku (62 konizátů)		
Změřená délka kanálu (mm)	✓	0,5000
Výška konizátu d_v (mm)	✓	0,0719
Délka endocervikálního kanálu A d_A (mm)	✓	0,3039
Délka endocervikálního kanálu B d_B (mm)	✓	0,4385

Na základě zjištěné normality dat byly provedeny párové statistické testy na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Byl použit neparametrický Wilcoxonův párový test. Délky konizátů vcelku se statisticky porovnávaly pomocí Freidmanova testu, který slouží k testování hypotézy o shodě mediánů více než dvou závislých souborů dat.

Při analýze dat bylo zjištěno, že se liší hodnoty délek změřené patologem a změřené na 3D modelu posuvným měřítkem (jak hodnoty minimální, tak hodnoty průměrné). Naopak dvojice dat patolog – výška CT modelu (opět jak hodnoty minimální, tak hodnoty průměrné) se statisticky významně neliší. Byly potvrzeny Hypotézy 1 a 3 a zamítnuty Hypotézy 2, 4. Příslušné p-hodnoty jednotlivých testů jsou uvedeny v tabulce 5.2.

Hypotéza 5 byla také potvrzena. Soubory délek změřené na konizátech vcelku se statisticky významně liší. Při post hoc analýze bylo zjištěno, že se statisticky významně liší distribuční funkce skoro všech dvojic dat kromě: d_{hm} a d_B , d_{hm} a změřené délky endocervikálního kanálu na 3D modelu posuvným měřítkem.

Tabulka 5.2: Platnost hypotéz 1 až 5, příslušné p-hodnoty jednotlivých testů a konkrétní použité statistické testy

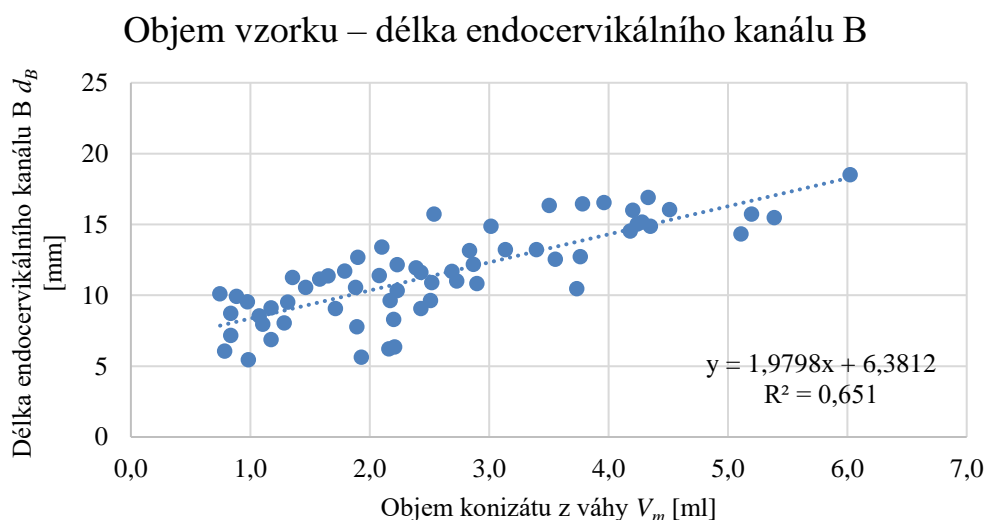
Hypotéza	Liší se statisticky významně dané soubory dat?		Platnost H1	p-hodnota	Použitý test
1	d_{hm}	d_{mm}	✓	$5,4632 \cdot 10^{-5}$	Wilcoxonův
2	d_{hm}	v_{roz}	✗	0,6310	Wilcoxonův
3	d_{hp}	d_{mp}	✓	0,0293	Wilcoxonův
4	d_{hp}	v_{roz}	✗	0,3974	Wilcoxonův
5	délky změřené na konizátech vcelku		✓	$1,007 \cdot 10^{-27}$	Friedmanův

5.3 Vztah objemu a délky konizátu

Všechna data používaná v této kapitole jsou v Příloze D v souboru *statistika.xlsx* na záložce *vztah_objem – délka*.

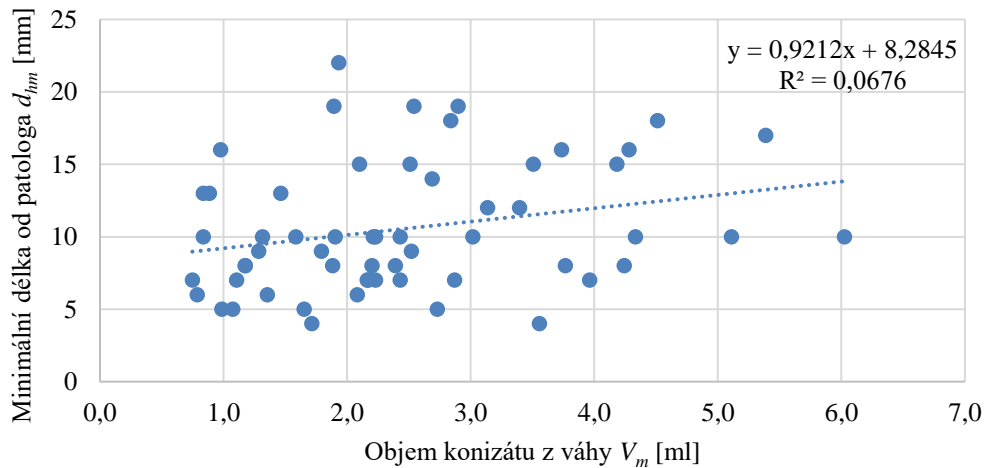
Byl vyjádřen vztah objemu konizátu s jeho délkou pro různé způsoby měření délky, a to pomocí lineárních rovnic. Určily se korelační koeficienty závislosti objemu a jednotlivých skupin délek. Na obrázcích 5.8 a 5.9 jsou vykresleny dva příklady grafů znázorňující závislost objemu a délky. Ostatní grafy jsou v Příloze A pod názvy A.1–A.6.

V tabulce 5.3 je souhrn vztahů objemů s délkami měřenými různými způsoby. Tabulka obsahuje rovnici lineární spojnice trendu, hodnotu koeficientu spolehlivosti R^2 , hodnotu vypočteného korelačního koeficientu a informaci o použitém typu korelačního koeficientu. Jeho výpočet se prováděl na základě zjištěné normality dat jednotlivých souborů délek konizátů (viz tabulka 5.1 a skript *statistika_objem.m*), protože objemy konizátů z váhy mají normální rozdělení. Pearsonův koeficient byl použit v případě normality délek a Spearmanův koeficientu v případě nenormálního rozdělení délek konizátů.



Obr. 5.8: Závislost délky endocervikálního kanálu B a objemu konizátu z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,651$ [zdroj: autor]

Objem vzorku – minimální délka od patologa



Obr. 5.9: Závislost minimální délky změřené patologem (vynechány 4 odlehlé hodnoty) rozstříženého konizátu a objemu konizátu z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,0676$ [zdroj: autor]

Tabulka 5.3: Souhrn vztahů objemů a s délkami měřenými různými způsoby

Soubor délek	Rovnice vztahu s objemem	R^2	Typ korelačního koeficientu	Korelační koeficient
Výška modelu rozstříženého konizátu v_{roz}	$1,6181x + 7,3950$	0,5622	Pearson	0,7498
Výška modelu konizátu vcelku d_v	$1,7957x + 8,8444$	0,6207	Pearson	0,7879
Délka endocervikálního kanálu EndoA d_A	$1,594x + 4,8351$	0,3958	Pearson	0,6292
Délka endocervikálního kanálu EndoB d_B	$1,9798x + 6,3812$	0,6510	Pearson	0,8069
Minimální změřená délka od patologa d_{hm}	$3,1909x + 4,5248$	0,1865	Spearman	0,403
Průměrná změřená délka od patologa d_{hp}	$3,612x + 4,4726$	0,1811	Spearman	0,4695
Minimální změřená délka od patologa (bez čtyř odlehlých hodnot)	$0,9212x + 8,2845$	0,0676	Spearman	0,2987
Průměrná změřená délka od patologa (bez čtyř odlehlých hodnot)	$0,6162x + 9,6152$	0,0711	Spearman	0,3135

5.4 Absolutní a relativní odchylky rozměrů určených patologem od rozměrů změřených z CT dat

Pro všechny změřené rozměry patologem (minimální a průměrná délka, minimální a průměrná tloušťka, obvod) byly vypočteny absolutní a relativní odchylky od hodnot vypočítaných z CT řezů. K tomu byly využity rovnice (2)–(15). Všechny vypočítané hodnoty jsou k nahlédnutí v Příloze D v souboru *statistika.xlsx* na záložce *patolog_odchylky*. Průměrné hodnoty odchylek jsou uvedeny v tabulkách 5.4. a 5.5. V případě minimálních rozměrů bylo zahrnuto do výpočtu 58 vzorků a v případě průměrných rozměrů pak 30 vzorků. Spočítány byly průměrné hodnoty i pro soubory dat, kde se vynechají 4 vzorky, u nichž se předpokládá hrubá chyba při měření délky.

Tabulka 5.4: Průměrné hodnoty relativních a absolutních odchylek minimálních rozměrů určených patologem a rozměrů z CT dat

	Délka		Délka		Obvod		Tloušťka	
	A_{dm} (mm)	R_{dm} (%)	A_{v1} (mm)	R_{v1} (%)	A_o (mm)	R_o (%)	A_{tm} (mm)	R_{tm} (%)
Průměr z 58 vzorků	6	33	5	43	18	77	3	31
Vynechání 4 odlehlých hodnot	4	29	4	41	18	79	3	30

Tabulka 5.5: Průměrné hodnoty relativních a absolutních odchylek průměrných rozměrů určených patologem a rozměrů z CT dat

	Délka		Délka		Obvod		Tloušťka	
	A_{dp} (mm)	R_{dp} (%)	A_{v2} (mm)	R_{v2} (%)	A_o (mm)	R_o (%)	A_{tp} (mm)	R_{tp} (%)
Průměr z 30 vzorků	6	27	6	30	20	80	3	26
Vynechání 4 odlehlých hodnot	2	20	3	24	21	84	2	23

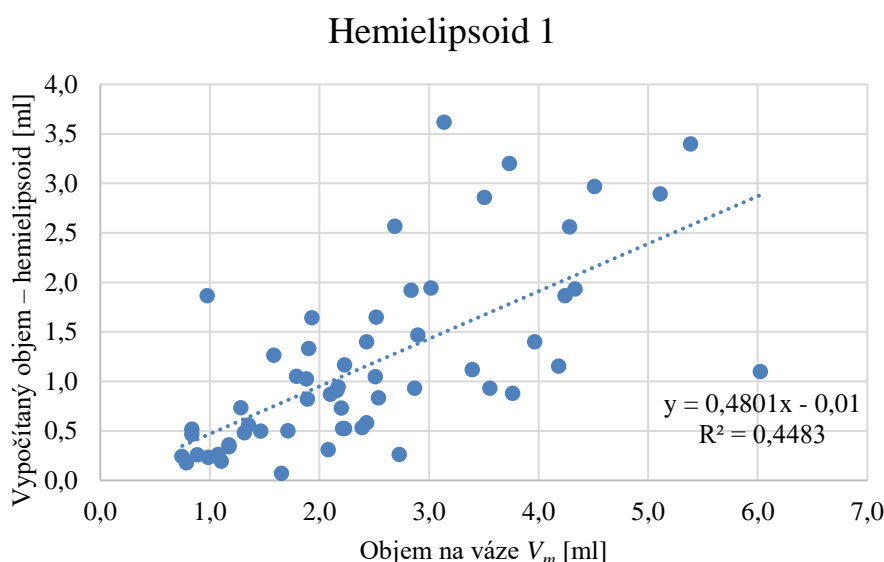
Při počítání objemů pomocí vzorců pro geometrická tělesa z těchto hodnot od patologa je podle rovnice (20) celková relativní odchylka δ dána součtem relativních odchylek jednotlivých rozměrů. Po součtu hodnot z tabulek 5.4 a 5.5 vyšly hodnoty pro celkovou relativní odchylku objemu následovně:

- Minimální rozměry $\delta = 141 \%$
- Minimální rozměry (vynechání 4 odlehlých hodnot) $\delta = 139 \%$
- Průměrné rozměry $\delta = 133 \%$
- Průměrné rozměry (vynechání 4 odlehlých hodnot) $\delta = 126 \%$

5.5 Statistické porovnání objemů vypočtených pomocí matematických vzorců z dat od patologa s přesnými objemy určenými pomocí váhy

Ze získaných změřených rozměrů od patologa byly vypočteny podle rovnic (16)–(20) pro hemielipsoid, válec, kužel a rovnoběžnostěn (kvádr) objemy konizátů. Tyto hodnoty jsou uvedeny v souboru *statistika.xlsx* na záložce *patolog_objemy*, který je součástí Přílohy D. Hodnoty jsou vždy udávány pro minimální i průměrné rozměry.

Následně byly vykresleny grafy závislostí objemů z váhy a vypočtených objemů. Na obrázku 5.10 je vidět tato závislost pro objemy z váhy a objemy vypočtené podle vzorce pro hemielipsoid z minimálních rozměrů. Ostatní grafy se nacházejí v Příloze A pod názvy A.7–A.13.



Obr. 5.10: Závislost objemů vypočítaných z dat od patologa podle vzorce pro hemielipsoid a objemů konizátů z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,4483$ [zdroj: autor]

Vypočítané objemy byly statisticky porovnány s přesnými objemy konizátu z váhy. Provedením Lillieforsova testu na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ bylo zjištěno, že žádné vypočítané hodnoty objemů nemají normální rozdělení. Naopak u objemů určených pomocí váhy nemůžeme tvrdit, že data normální rozdělení nemají. Příslušné p-hodnoty jednotlivých testů jsou uvedeny v tabulce 5.6.

Tabulka 5.6: Normalita dat daných souborů objemů a příslušné p-hodnoty

Soubor dat	Normalita dat	p-hodnota
Objemy spočítané z minimálních rozměrů od patologa		
Hemielipsoid	×	0,0011
Válec	×	0,0011
Kužel	×	0,0011
Rovnoběžnostěn	×	0,0037
Objemy spočítané z průměrných rozměrů od patologa		
Hemielipsoid	×	0,0022
Válec	×	0,0022
Kužel	×	0,0022
Rovnoběžnostěn	×	0,0237
Objemy z váhy		
pro soubor minimální	✓	0,0568
pro soubor průměrný	✓	0,3747

Protože soubory spočítaných objemů neměly normální rozdělení, tak byl pro testování hypotéz použit neparametrický test – Wilcoxonův párový test v oboustranné variantě na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Následně byly spočítány Spearmanovy korelační koeficienty mezi objemy z váhy a objemy vypočtenými z rozměrů od patologa.

Při analýze objemu bylo zjištěno, že kromě objemů vypočtených pomocí vzorce pro válec z průměrných rozměrů od patologa se statisticky významně liší všechny ostatní objemy vypočtené podle vzorců. Hypotézy 6, 7, 8, 9, 10, 12, a 13 byly potvrzeny, hypotéza 11 nikoli. Příslušné p-hodnoty jednotlivých testů jsou uvedené v tabulce 5.7.

Tabulka 5.7: Platnost hypotéz 6 až 13, příslušné p-hodnoty jednotlivých testů a korelační koeficienty vyjadřující vztah mezi porovnávanými soubory dat (min = objem spočítaný z minimálních rozměrů, prům = objem spočítaný z průměrných rozměrů od patologa)

Hypotéza	Liší se statisticky významně dané soubory objemů?	Platnost H1	p-hodnota	Korelační koeficient
6	váha V_m hemielipsoid min	✓	$1,5635 \cdot 10^{-10}$	0,7305
7	váha V_m válec min	✓	$2,6565 \cdot 10^{-6}$	0,7304
8	váha V_m kužel min	✓	$3,5061 \cdot 10^{-11}$	0,7304
9	váha V_m rovnoběžnostěn min	✓	0,0011	0,7488
10	váha V_m hemielipsoid prům	✓	$7,5137 \cdot 10^{-5}$	0,6633
11	váha V_m válec prům	×	0,8130	0,6633
12	váha V_m kužel prům	✓	$1,9209 \cdot 10^{-6}$	0,6633
13	váha V_m rovnoběžnostěn prům	✓	$1,1805 \cdot 10^{-5}$	0,7164

5.6 Statistické porovnání objemů vypočtených pomocí matematických vzorců z dat z CT s přesnými objemy určenými pomocí váhy

Byly vypočítány objemy konizátů ze změřených rozměrů na CT datech podle vzorců pro: objem hemielipsoidu (21), objem válce s podstavou elipsy (22), objem útvaru skládajícího se z válce s podstavou elipsy a na něm hemielipsoidu (23), objem válce s podstavou kruhu (24), objem válce s podstavou kruhu se spočítaným poloměrem podstavy z obvodu 11. řezu (25), objem válce s podstavou kruhu se spočítaným poloměrem podstavy z obvodu prostředního řezu (26) a objem komolého kuželu (27). Tyto hodnoty a další, které jsou v této kapitole vypočteny, jsou uvedeny v souboru *statistika.xlsx* na záložce *vypočítané_objemy*. Tento soubor je součástí Přílohy D.

Vypočítané objemy se statisticky porovnaly s přesnými objemy konizátu z váhy. Provedením Lillieforsova testu na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ byla zjišťována normalita různých souborů dat, výsledky jednotlivých testů a příslušné p-hodnoty jsou uvedeny v tabulce 5.8.

Tabulka 5.8: Normalita dat daných souborů objemů a příslušné p-hodnoty

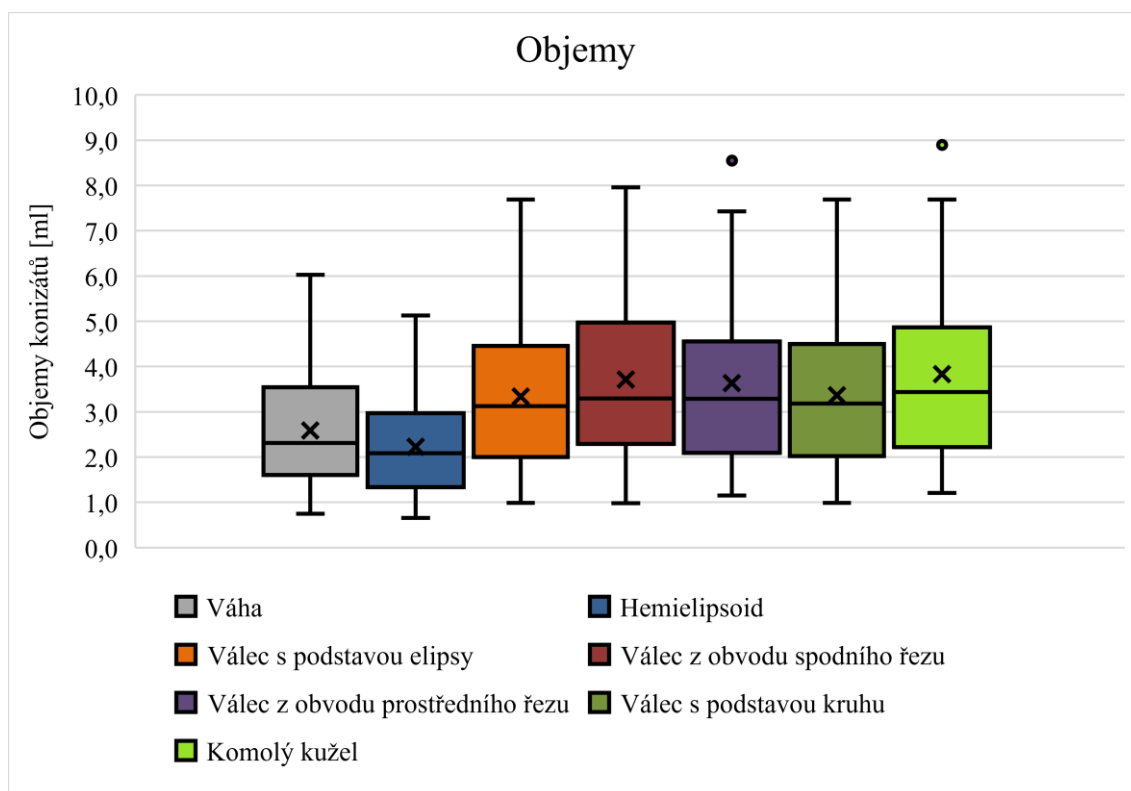
Soubor dat	Normalita dat	p-hodnota
V_h	✓	0,1232
V_{ve}	✓	0,1232
V_{vk}	✓	0,2903
V_{vo1}	✗	0,0442
V_{vo2}	✗	0,0074
V_k	✗	0,0143
V_m	✓	0,0568

Testována jsou párová data, vždy objem na váze a některý ze šesti spočítaných objemů. Soubory dat V_{vo1} , V_{vo2} a V_k nemají normální rozdělení, proto se hypotézy s nimi (17, 18, 19) testují Wilcoxonovým párovým testem. Naopak u objemů V_m , V_h , V_{ve} a V_{vk} normalitu dat vyloučit nemůžeme, takže testování hypotéz 14, 15, 16 proběhlo párovým t-testem. Všechny testy byly jednostranné a provedené na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Všechny hypotézy byly potvrzeny, příslušné p-hodnoty jednotlivých testů jsou uvedené v tabulce 5.9. V tabulce jsou také vypočítané korelační koeficienty mezi danými dvojicemi dat, pro objemy V_{vo1} , V_{vo2} a V_k byl zvolen Spearmanův korelační koeficient a pro zbylé objemy Pearsonův korelační koeficient.

Tabulka 5.9: Platnost hypotéz 14 až 19, příslušné p-hodnoty jednotlivých testů a korelační koeficienty vyjadřující vztah mezi porovnávanými soubory dat

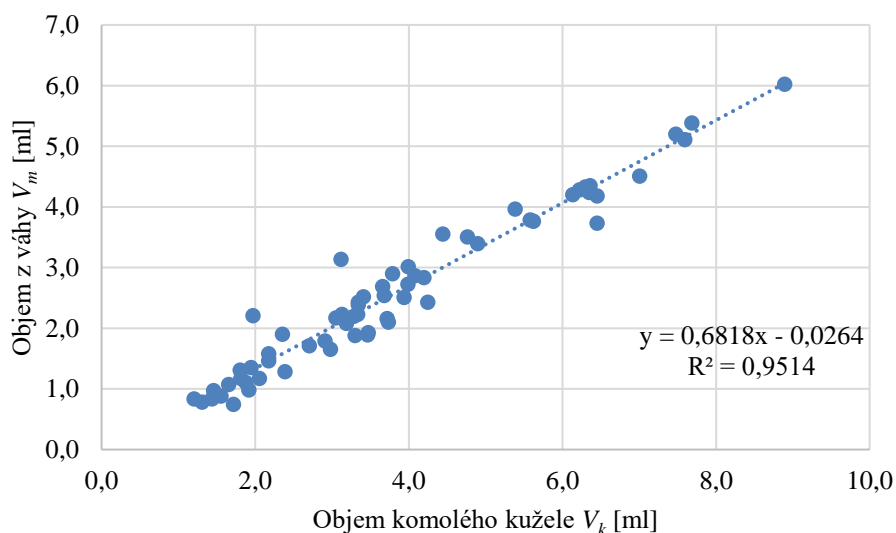
Hypotéza	Liší se statisticky významně dané soubory objemů?		Platnost H1	p-hodnota	Korelační koeficient
14	váha V_m	V_h	✓	$5,4427 \cdot 10^{-9}$	0,9567
15	váha V_m	V_{ve}	✓	$1,2666 \cdot 10^{-17}$	0,9567
16	váha V_m	V_{vk}	✓	$6,3570 \cdot 10^{-18}$	0,9554
17	váha V_m	V_{vo1}	✓	$4,4961 \cdot 10^{-12}$	0,9650
18	váha V_m	V_{vo2}	✓	$4,9568 \cdot 10^{-12}$	0,9495
19	váha V_m	V_k	✓	$4,4961 \cdot 10^{-12}$	0,9534

Všechny porovnávané soubory dat jsou znázorněny v krabicovém grafu na obrázku 5.11.



Obr. 5.11: Krabicový graf zobrazující objemy z váhy a objemy spočítané pomocí matematických vzorců pro různá geometrická tělesa z rozměrů změřených z CT dat; vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehle hodnoty [zdroj: autor]

Pro získání kalibračních rovnic sloužících ke zpřesnění výpočtu objemů pomocí matematických vzorců, byly sestaveny grafy závislosti objemu z váhy V_m na různých vypočítaných objemech. Ukázka grafu je na obrázku 5.12., ostatní grafy jsou v Příloze A pod názvy A.14–A.18.



Obr. 5.12: Kalibrační rovnice pro výpočet přesnějšího objemu pomocí vzorce pro komolý kužel [zdroj: autor]

Všechny kalibrační rovnice jsou sepsány v tabulce 5.10 včetně koeficientů spolehlivosti R^2 .

Tabulka 5.10: Kalibrační rovnice pro přesnější výpočty objemů pomocí matematických vzorců

Zpřesněný objem	Kalibrační rovnice	R^2
V_{he}	$1,1888x - 0,0590$	0,9153
V_{vee}	$0,7925x - 0,0590$	0,9153
V_{vke}	$0,7862x - 0,0624$	0,9127
V_{vo1e}	$0,7025x - 0,0238$	0,9251
V_{vo2e}	$0,7143x - 0,0091$	0,9434
V_{ke}	$0,6818x - 0,0264$	0,9514

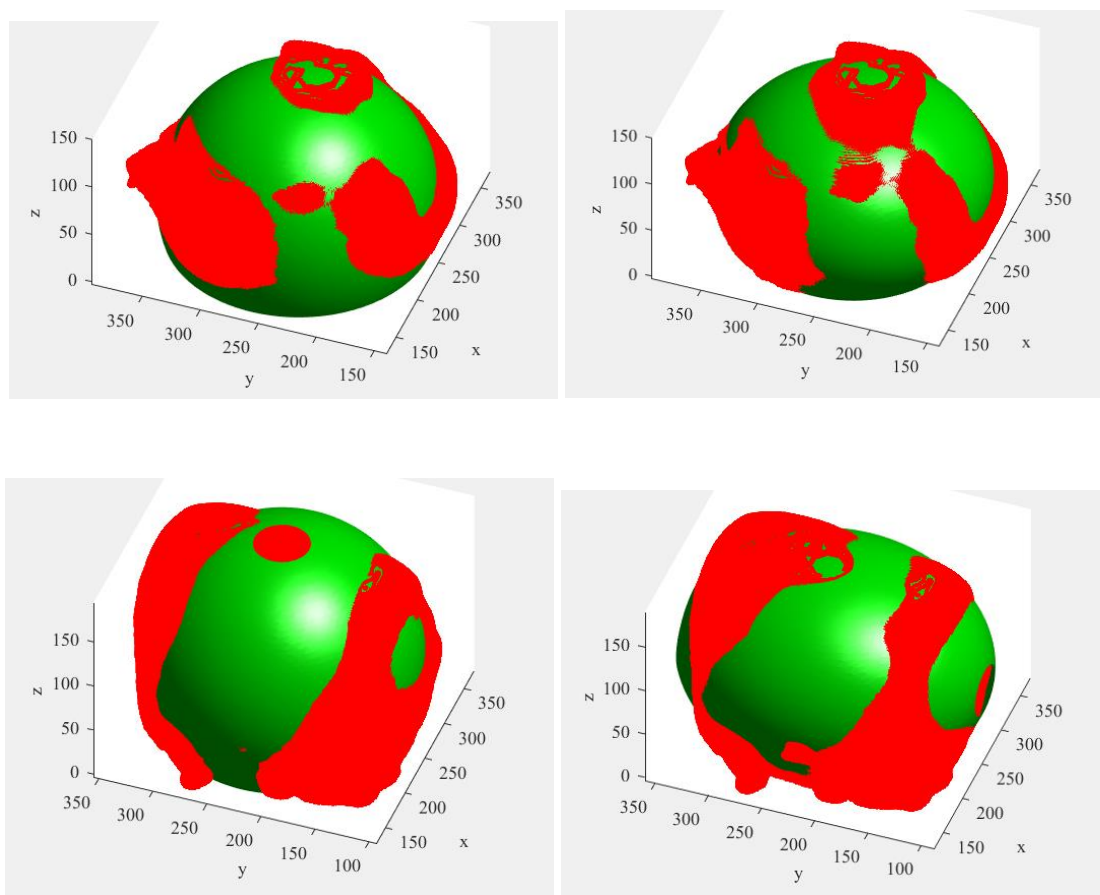
Dosazením do kalibračních rovnic byly získány přesnější hodnoty objemů vypočítaných podle vzorců. Pro všechny objemy (přepočtené i nepřepočtené) byly podle rovnic (28)–(40) vyjádřeny absolutní a relativní odchylky od přesných hodnot objemů konizátů zjištěných pomocí metody s váhou. V tabulce 5.11 jsou zapsány průměrné hodnoty těchto odchylek.

Tabulka 5.11: Průměrné hodnoty absolutních a relativních odchylek pro všechny vypočtené objemy

Vypočítané objemy	Absolutní odchylka od V_m (ml)	Relativní odchylka od V_m (%)	Vypočítané objemy + kalibrační rovnice	Absolutní odchylka od V_m (ml)	Relativní odchylka od V_m (%)
V_h	0,39	14	V_{he}	0,29	12
V_{ve}	0,77	34	V_{vee}	0,29	12
V_{vk}	0,80	35	V_{vke}	0,29	12
V_{vo1}	1,14	47	V_{vo1e}	0,25	10
V_{vo2}	1,06	45	V_{vo2e}	0,23	11
V_k	1,25	52	V_{ke}	0,20	10

5.7 Analýza tvaru konizátu

V rámci analýzy tvaru konizátu proběhlo fitování elipsoidu s různými poloosami a koule na konizáty. Ukázka grafických výstupů je na obrázcích 5.13 až 5.16.



Obr. 5.13–5.16: Ukázka grafických výstupů fitování; nahoře konizát č. 78 a dole konizát č. 126; vlevo je fitována koule a vpravo elipsoid s různými poloosami; na osách jsou souřadnice jednotlivých voxelů (–) [zdroj: autor]

Potvrdila se hypotéza č. 20, že sumy čtverců odchylek nafitovaného elipsoidu s různými poloosami na 3D model konizátu jsou menší než sumy čtverců odchylek nafitované koule. Oba soubory testovaných dat měly normální rozdělení. Velikost p-hodnoty párového t-testu na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ byla $2,4877 \cdot 10^{-7}$. Střední hodnota sum čtverců odchylek koule byla 16 750 voxel² zatímco střední hodnota sum čtverců odchylek elipsoidu 14 656 voxel².

Potvrdila se hypotéza č. 21, že sumy čtverců odchylek nafitovaného elipsoidu se liší v případě různých tvarů čípku (kónických a cylindrických). Oba soubory testovaných dat měly normální rozdělení. Velikost p-hodnoty dvouvýběrového t-testu na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ byla 0,0247. Střední hodnota sum čtverců odchylek pro kónický tvar čípku byla 11 856 voxel² zatímco střední hodnota sum čtverců odchylek pro cylindrický tvar čípku 15 473 voxel².

Hypotéza č. 22, že sumy čtverců odchylek nafitovaného elipsoidu se liší v případě excize pod kolposkopickou kontrolou či bez ní, se nepotvrdila. Oba soubory testovaných dat měly normální rozdělení. Velikost p-hodnoty dvouvýběrového t-testu na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ byla 0,9199. Střední hodnota sum čtverců odchylek u konizátů odebraných pod kolposkopickou kontrolou byla 14 097 voxel² zatímco střední hodnota sum čtverců odchylek u konizátu odebraných bez kolposkopické kontroly 14 299 voxel².

Tabulky s údaji o koeficientech fitovaných útvarů pro jednotlivé konizáty a sumy čtverců odchylek χ^2 jsou v Příloze D pod názvy *chi_elipsoid.mat*, *chi_koule.mat*, *koeficienty_elipsoid.mat*, *koeficienty_koule.mat*.

5.8 Statistické vyhodnocení klinických dat

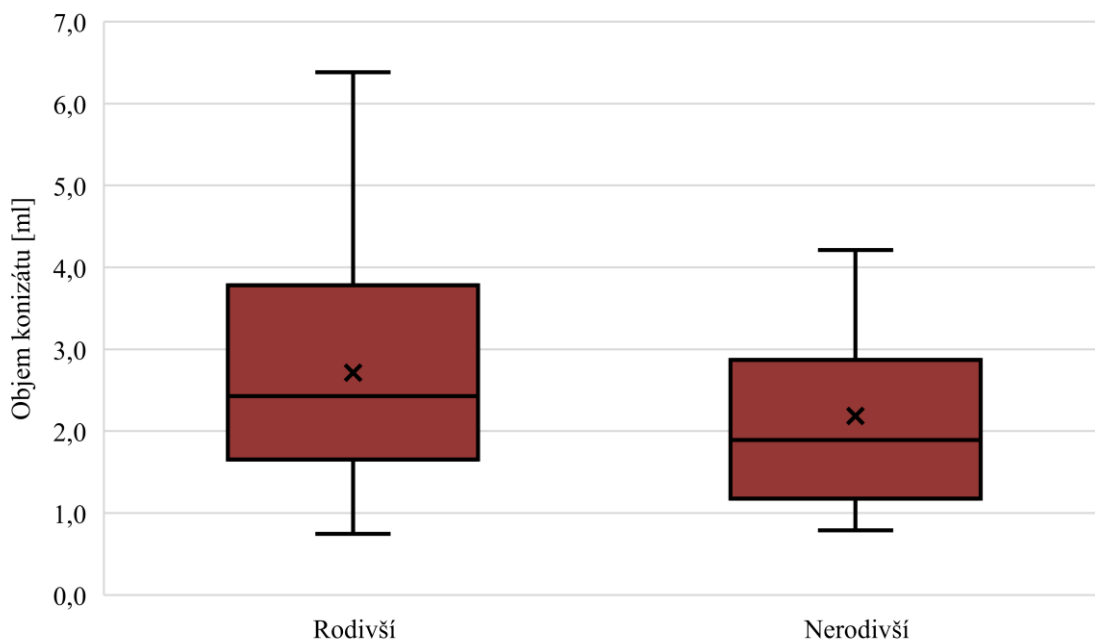
Tato kapitola obsahuje výsledky statistických testů pro široké spektrum hypotéz, které dávaly do souvislosti objem, případně délku konizátu s různými klinickými údaji. Pro přehlednost je kapitola rozčleněna na části týkající se vždy konkrétních klinických údajů. Všechna použitá klinická data jsou k nahlédnutí v souboru *statistika.xlsx* v Příloze D. Všechny statistické testy jsou provedené na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Normalita dat je testována pomocí Lillieforsova testu.

5.8.1 Objem – (ne)rodívší

Hypotéza 23: Objemy konizátů rodivších žen jsou větší než objemy konizátů nerodivších žen.

- Normalita dat: rodivší – $p = 0,0215$ (NE), nerodivší – $p = 0,0785$ (ANO)
- Statistický test: jednostranný Mann-Whitney (dvouvýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p-hodnota testu: $p = 0,0894$

Na obrázku 5.17 jsou znázorněny objemy konizátů rodivších a nerodivších pacientek.



Obr. 5.17: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů rodivších (57) a nerodivších (13) pacientek; vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum a maximum [zdroj: autor]

Hypotéza 24: Objemy konizátů rodivších žen jsou větší než objemy konizátů nerodivších žen bez pacientky č. 129.

- Normalita dat: rodivší – $p = 0,0215$ (NE), nerodivší – $p = 0,1193$ (ANO)
- Statistický test: jednostranný Mann-Whitney (dvouvýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 1$ (zamítáme nulovou hypotézu, potvrzujeme hypotézu 24)
- p -hodnota testu: $p = 0,0444$

Hypotéza 25: Objemy konizátů při vynechání konizátů na více částí rodivších žen jsou větší než objemy konizátů nerodivších žen.

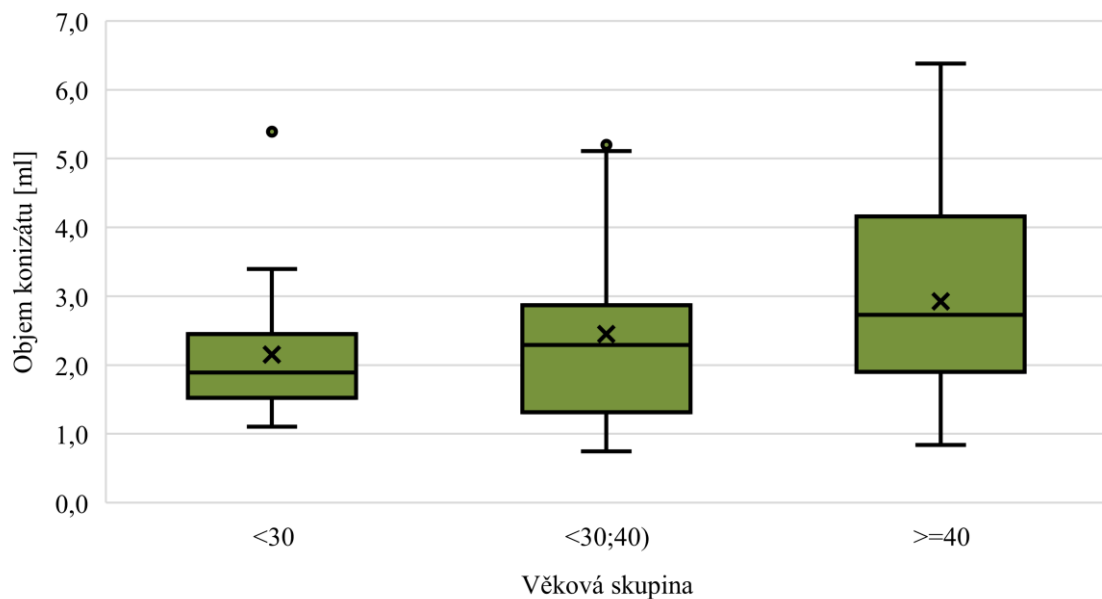
- Normalita dat: rodivší – $p = 0,0393$ (NE), nerodivší – $p = 0,1193$ (ANO)
- Statistický test: jednostranný Mann-Whitney (dvouvýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p -hodnota testu: $p = 0,0592$

5.8.2 Objem – věk

Hypotéza 26: Objemy konizátů se ve věkových skupinách statisticky významně liší.

- Normalita dat: pod 30 let – $p = 0,0265$ (NE), mezi 30 a 40 lety – $p = 0,2878$ (ANO), nad 40 let – $p = 0,2254$ (ANO)
- Statistický test: Kruskal-Wallis (vícevýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p -hodnota testu: $p = 0,1506$

Na obrázku 5.18 jsou znázorněny objemy konizátů všech třech porovnávaných skupin pacientek podle věku.



Obr. 5.18: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů pacientek různých věkových skupin: pod 30 let (15), mezi 30 a 40 let (21), nad 40 let (37); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

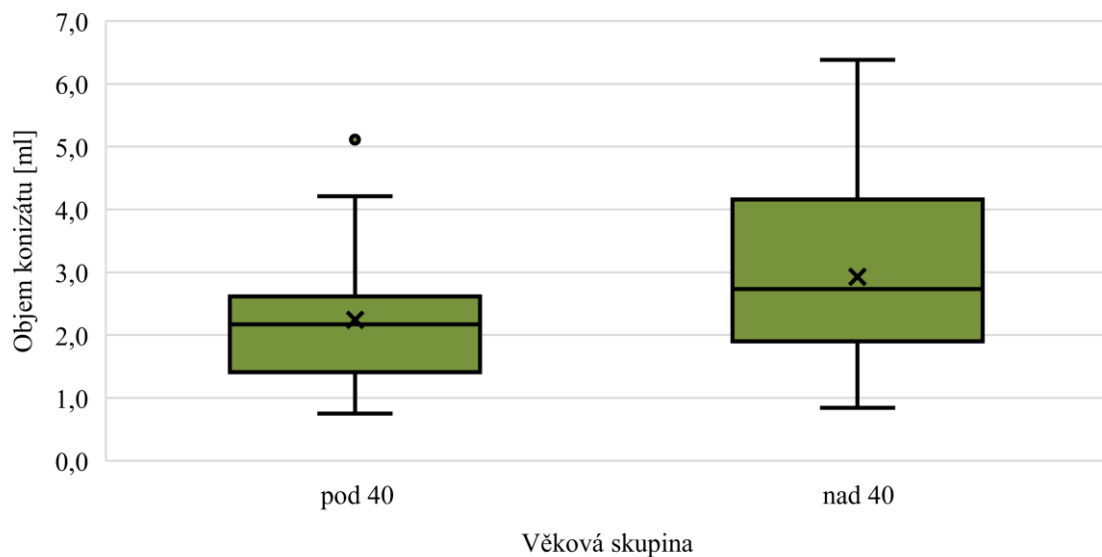
Hypotéza 27: Objemy konizátů se ve věkových skupinách statisticky významně liší (bez pacientky č. 97).

- Normalita dat: pod 30 let – $p > 0,5$ (ANO), mezi 30 a 40 lety – $p = 0,2878$ (ANO), nad 40 let – $p = 0,2254$ (ANO)
- Test homoskedasticity: Bartlett – $p = 0,0077$ (odmítá homoskedasticitu), LeveneQuadratic – $p = 0,0527$ (neodmítá homoskedasticitu)
- Statistický test: Kruskal-Wallis (vícevýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p-hodnota testu: $p = 0,0668$
- Statistický test: ANOVA (vícevýběrový, parametrický)
- Výsledek testu: $h = 1$ (zamítáme nulovou hypotézu, potvrzujeme hypotézu 27)
- p-hodnota testu: $p = 0,0472$
- post hoc analýza: Liší se objemy konizátů mezi skupinami pod 30 let a nad 40 let

Hypotéza 28: Objemy konizátů se ve věkových skupinách pod 40 let a nad 40 let statisticky významně liší.

- Normalita dat: pod 40 let – $p = 0,0875$ (ANO), nad 40 let – $p = 0,2254$ (ANO)
- Statistický test: oboustranný t-test (dvouvýběrový, parametrický)
- Výsledek testu: $h = 1$ (zamítáme nulovou hypotézu, potvrzujeme hypotézu 28)
- p-hodnota testu: $p = 0,0145$

Na obrázku 5.19 jsou znázorněny objemy konizátů obou porovnávaných skupin pacientek podle věku.



Obr. 5.19: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů pacientek dvou věkových skupin: pod 40 let (35), nad 40 let (37); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

Hypotéza 29: Existuje korelace mezi věkem pacientky o objemem konizátu.

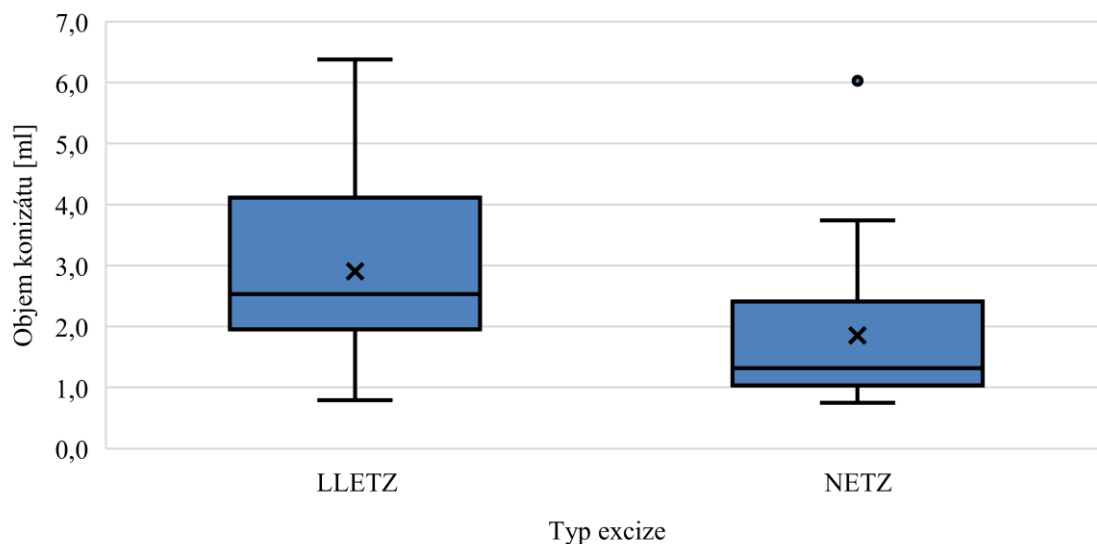
- Normalita dat: věk – $p = 0,3356$ (ANO), objem – $p = 0,0042$ (NE)
- Statistický test: Spearmanův korelační koeficient (neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p -hodnota testu: $p = 0,1162$
- korelační koeficient: $R = 0,1855$

5.8.3 Objem – typ excize

Hypotéza 30: Objemy konizátů u metody LLETZ jsou větší než u metody NETZ.

- Normalita dat: LLETZ – $p = 0,0253$ (NE), NETZ – $p = 0,0091$ (NE)
- Statistický test: jednostranný Mann-Whitney (dvouvýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 1$ (zamítáme nulovou hypotézu, potvrzujeme hypotézu 30)
- p -hodnota testu: $p = 0,0005$

Na obrázku 5.20 jsou znázorněny objemy konizátů obou porovnávaných skupin excizí – LLETZ a NETZ.

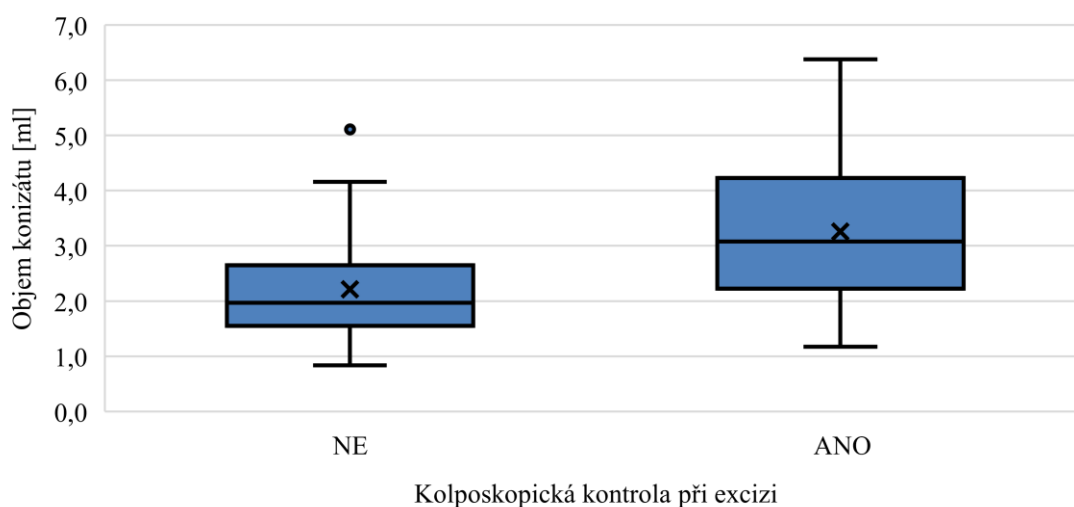


Obr. 5.20: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů pacientek podle typu excize: LLETZ (54), NETZ (19); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

Hypotéza 31: Objemy konizátů u metody LLETZ prováděné pod kolposkopickou kontrolou jsou větší než konizáty u metody LLETZ bez kolposkopické kontroly.

- Normalita dat: LLETZ s kolposkopickou kontrolou – $p = 0,2462$ (ANO), LLETZ bez kolposkopické kontroly – $p = 0,1058$ (ANO)
- Statistický test: jednostranný t-test (dvouvýběrový, parametrický)
- Výsledek testu: $h = 1$ (zamítáme nulovou hypotézu, potvrzujeme hypotézu 31)
- p-hodnota testu: $p = 0,0025$

Na obrázku 5.21 jsou znázorněny objemy konizátů obou porovnávaných skupin excizi – LLETZ s kolposkopickou kontrolou a LLETZ bez kolposkopické kontroly.

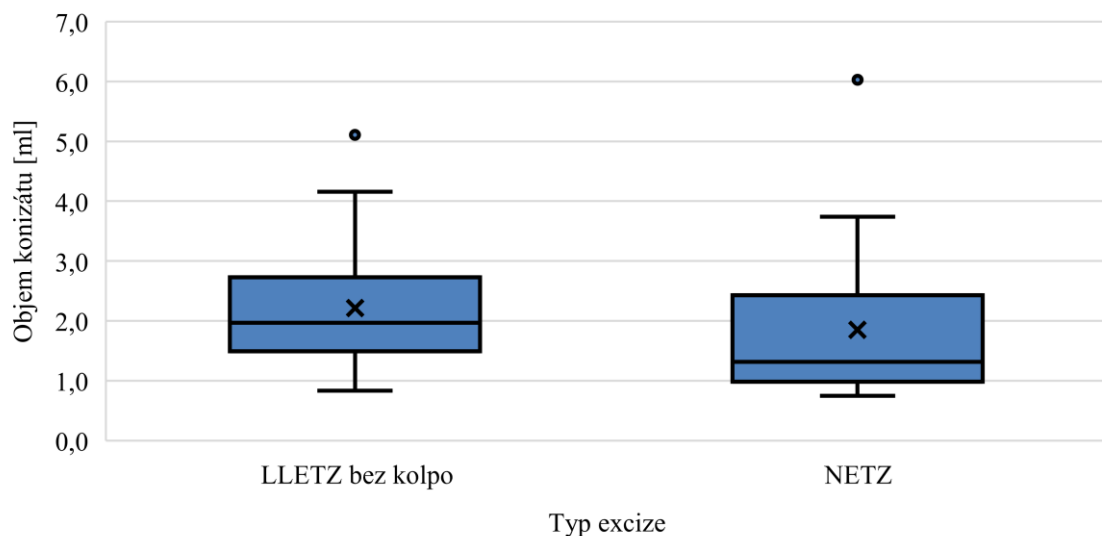


Obr. 5.21: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů pacientek podle typu excize: LLETZ s kolposkopickou kontrolou (28), LLETZ bez kolposkopické kontroly (18); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

Hypotéza 32: Objemy konizátů u metody LLETZ prováděné bez kolposkopické kontroly se statisticky významně liší od objemů konizátů u metody NETZ.

- Normalita dat: LLETZ bez kolposkopické kontroly – $p = 0,1058$ (ANO), NETZ – $p = 0,0091$ (NE)
- Statistický test: oboustranný Mann-Whitney (dvouvýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p-hodnota testu: $p = 0,1176$

Na obrázku 5.22 jsou znázorněny objemy konizátů obou porovnávaných skupin excízi – LLETZ bez kolposkopické kontroly a NETZ.



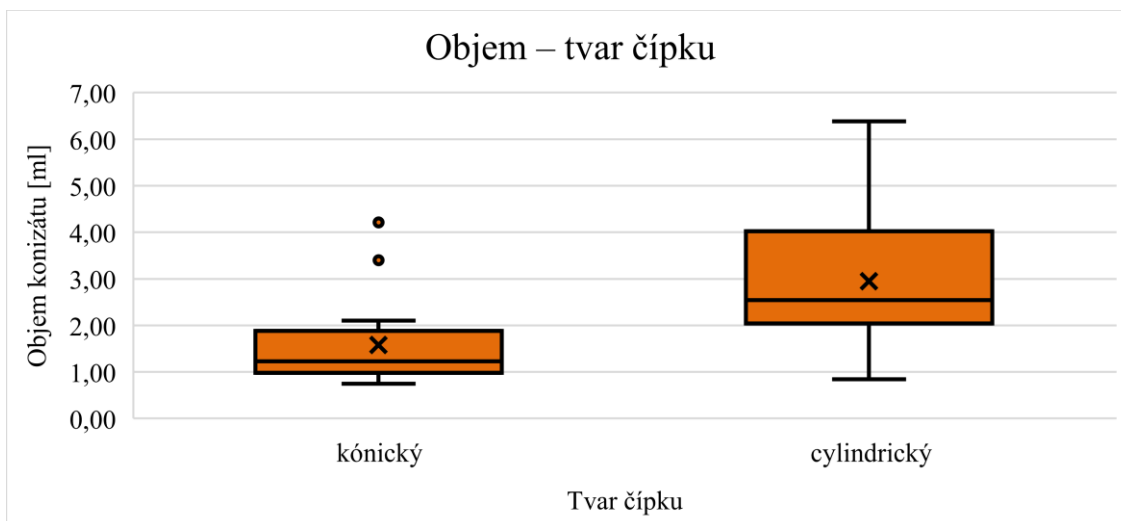
Obr. 5.22: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů pacientek podle typu excize: LLETZ bez kolposkopické kontroly (18), NETZ (19); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

5.8.4 Objem – tvar čípku

Hypotéza 33: Objemy konizátů z cylindrických čípků jsou větší než objemy konizátů z kónických čípků.

- Normalita dat: cylindrické čípky – $p = 0,0085$ (NE), kónické čípky – $p = 0,0506$ (ANO)
- Statistický test: jednostranný Mann-Whitney (dvouvýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 1$ (zamítáme nulovou hypotézu, potvrzujeme hypotézu 33)
- p-hodnota testu: $p = 0,0002$

Na obrázku 5.23 jsou znázorněny objemy konizátů obou porovnávaných skupin – kónických a cylindrických čípků.



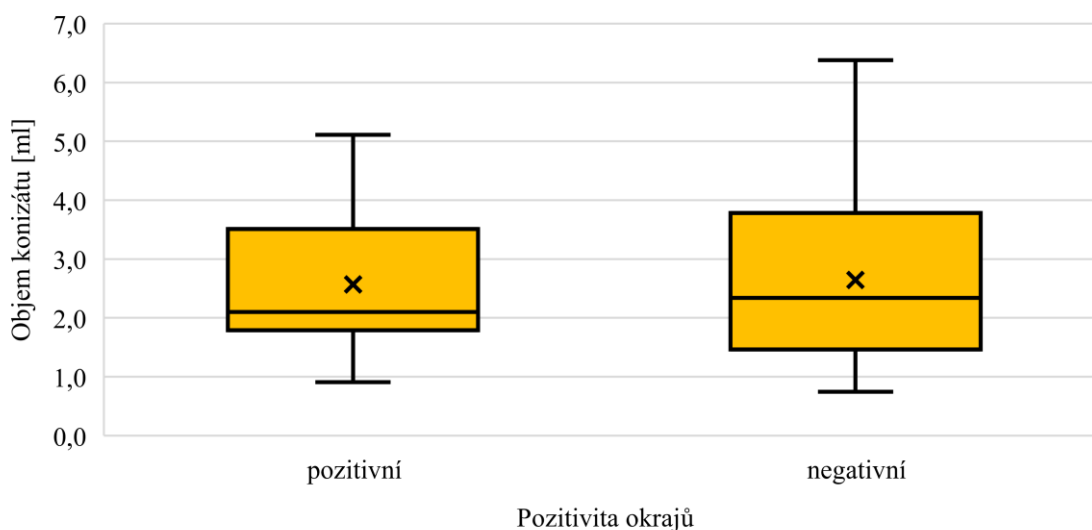
Obr. 5.23: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů podle tvaru děložního čípku: kónický (17), cylindrický (56); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

5.8.5 Objem/délka – pozitivita okrajů

Hypotéza 34: Objemy konizátů s pozitivními okraji se liší od objemů konizátů s negativními okraji.

- Normalita dat: pozitivní okraje – $p = 0,1571$ (ANO), negativní okraje – $p = 0,0357$ (NE)
- Statistický test: oboustranný Mann-Whitney (dvouvýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p -hodnota testu: $p = 0,9025$

Na obrázku 5.24 jsou znázorněny objemy konizátů obou porovnávaných skupin – konizáty s pozitivními okraji a s negativními okraji.

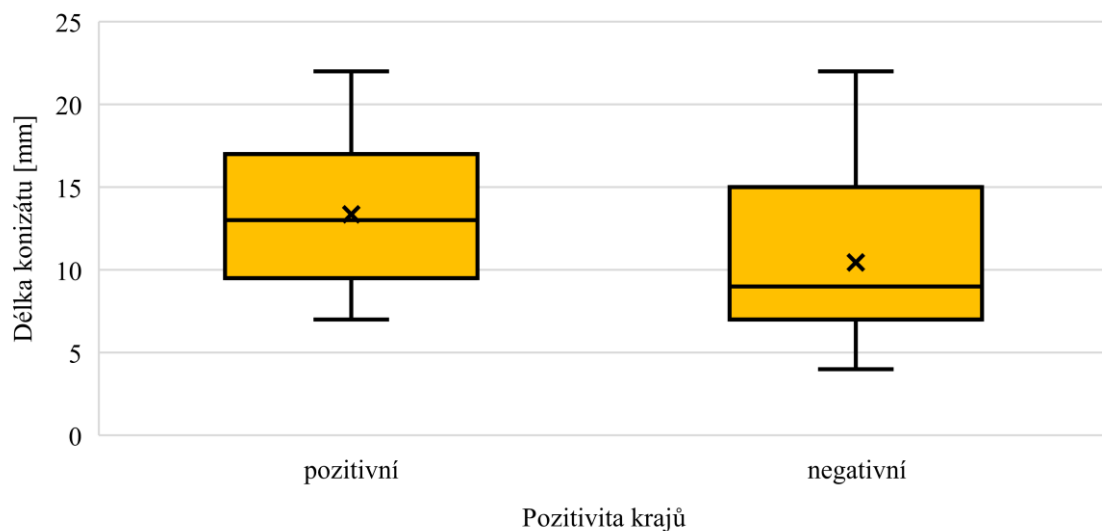


Obr. 5.24: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů podle positivity okrajů konizátu: pozitivní (13), negativní (60); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum a maximum [zdroj: autor]

Hypotéza 35: Délky konizátů s pozitivními okraji se liší od délek konizátů s negativními okraji.

- Normalita dat: pozitivní okraje – $p = 0,2377$ (ANO), negativní okraje – $p = 0,0001$ (NE)
- Statistický test: oboustranný Mann-Whitney (dvouvýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p-hodnota testu: $p = 0,0602$

Na obrázku 5.25 jsou znázorněny délky konizátů obou porovnávaných skupin – konizátů s pozitivními okraji a s negativními okraji.

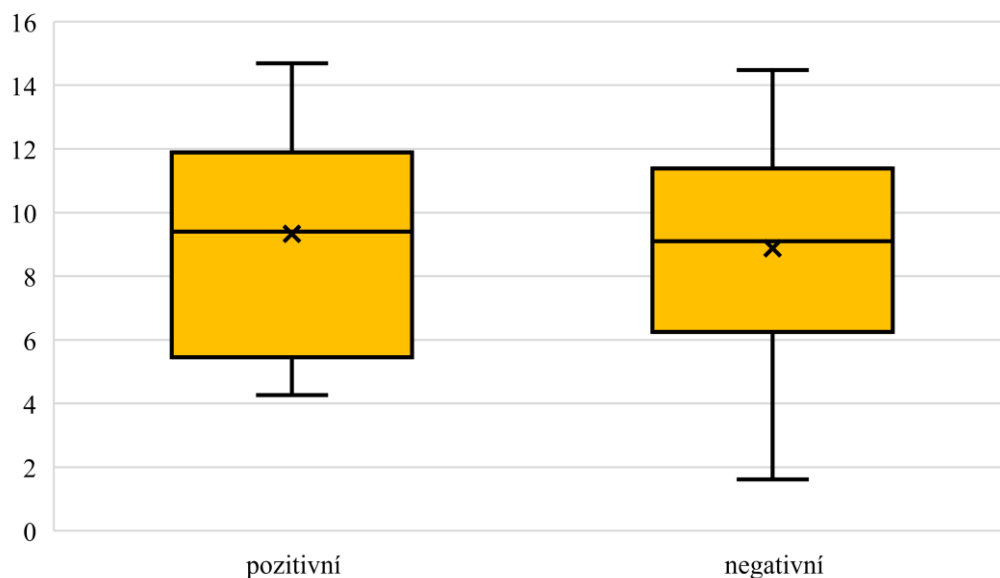


Obr. 5.25: Krabicový graf zobrazující délky konizátů podle positivity okrajů konizátu: pozitivní (11), negativní (55); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum a maximum [zdroj: autor]

Hypotéza 36: Délka endocervikálního kanálu A konizátů s pozitivními okraji se liší od délek konizátů s negativními okraji.

- Normalita dat: pozitivní okraje – $p > 0,5$ (ANO), negativní okraje – $p > 0,5$ (ANO)
- Statistický test: oboustranný t-test (dvouvýběrový, parametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p-hodnota testu: $p = 0,6840$

Na obrázku 5.26 jsou znázorněny délky endocervikálního kanálu A konizátů obou porovnávaných skupin – konizátů s pozitivními okraji a s negativními okraji.



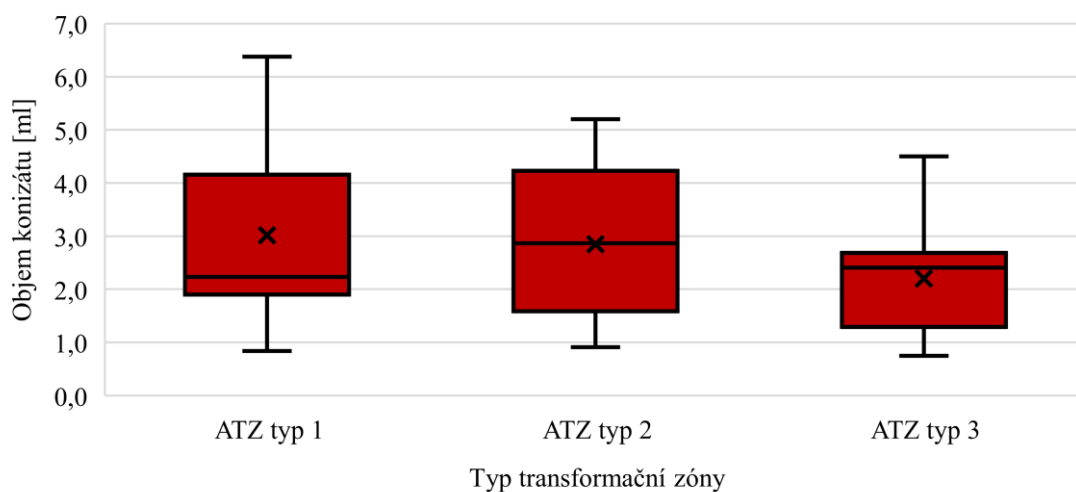
Obr. 5.26: Krabicový graf zobrazující délky endocervikálního kanálu A konizátů podle positivity okrajů konizátu: pozitivní (11), negativní (51); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum a maximum [zdroj: autor]

5.8.6 Objem/délka – typ transformační zóny

Hypotéza 37: Objemy konizátů se ve skupinách podle typu transformační zóny liší.

- Normalita dat: ATZ 1 – $p = 0,0001$ (NE), ATZ 2 – $p = 0,2270$ (ANO), ATZ 3 – $p > 0,5$ (ANO)
- Statistický test: Kruskal-Wallis (vícevýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p -hodnota testu: $p = 0,2458$

Na obrázku 5.27 jsou znázorněny objemy konizátů všech třech porovnávaných skupin – ATZ 1, ATZ 2, ATZ 3

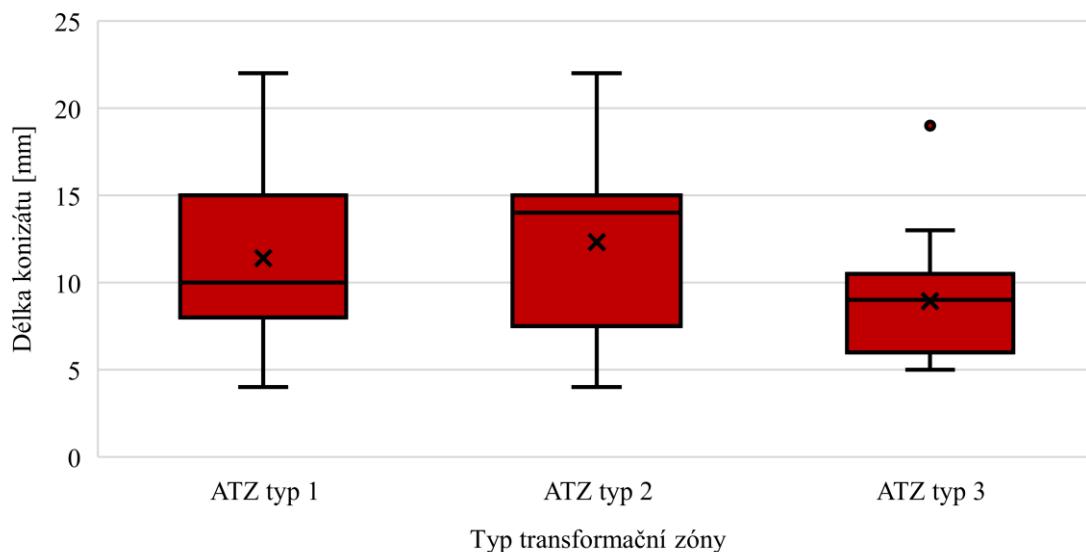


Obr. 5.27: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů podle typů transformační zóny: ATZ 1 (25), ATZ 2 (19), ATZ 3 (18); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum a maximum [zdroj: autor]

Hypotéza 38: Délky konizátů se ve skupinách podle typu transformační zóny liší.

- Normalita dat: ATZ 1 – $p = 0,0001$ (NE), ATZ 2 – $p = 0,1204$ (ANO), ATZ 3 – $p = 0,3624$ (ANO)
- Statistický test: Kruskal-Wallis (vícevýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p -hodnota testu: $p = 0,1434$

Na obrázku 5.28 jsou znázorněny délky konizátů všech třech porovnávaných skupin – ATZ 1, ATZ 2, ATZ 3.



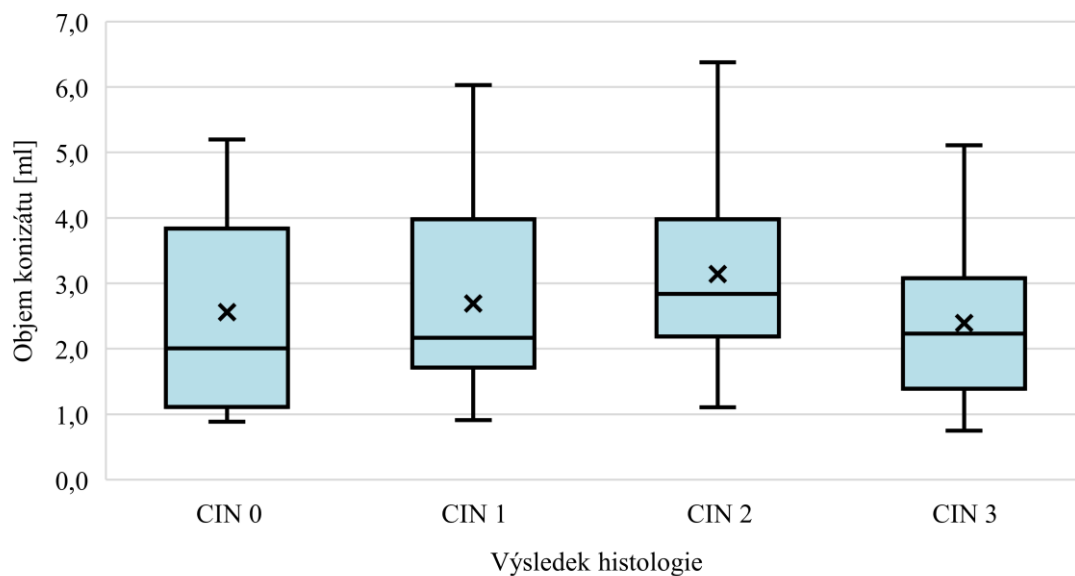
Obr. 5.28: Krabicový graf zobrazující délky konizátů podle typů transformační zóny: ATZ 1 (25), ATZ 2 (19), ATZ 3 (15); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

5.8.7 Objem/délka – výsledek histologie

Hypotéza 39: Objemy konizátů se ve skupinách podle výsledku histologie liší.

- Normalita dat: CIN 1 – $p = 0,0352$ (NE), CIN 2 – $p = 0,2526$ (ANO), CIN 3 – $p = 0,3643$ (ANO), CIN 0 – $p = 0,4785$ (ANO)
- Statistický test: Kruskal-Wallis (vícevýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p -hodnota testu: $p = 0,4188$

Na obrázku 5.29 jsou znázorněny objemy konizátů všech čtyřech porovnávaných skupin – CIN 0, CIN 1, CIN 2, CIN 3.

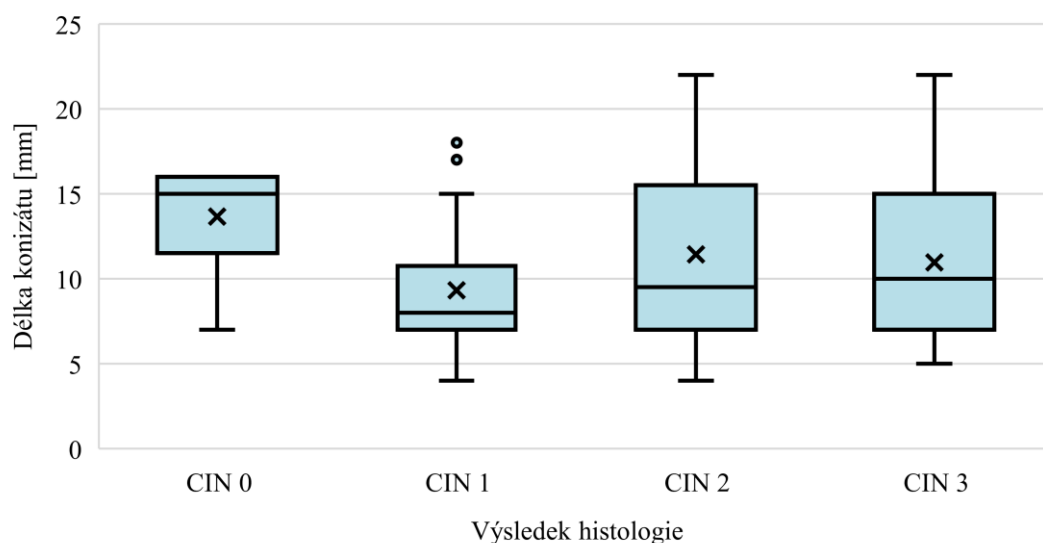


Obr. 5.29: Krabicový graf zobrazující objemy konizátů podle výsledků histologie: CIN 0 (6), CIN 1 (17), CIN 2 (15), CIN 3 (35); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum a maximum [zdroj: autor]

Hypotéza 40: Délky konizátů se ve skupinách podle výsledku histologie liší.

- Normalita dat: CIN 1 – $p = 0,1371$ (ANO), CIN 2 – $p = 0,2847$ (ANO), CIN 3 – $p = 0,0010$ (NE), CIN 0 – $p = 0,0596$ (ANO)
- Statistický test: Kruskal-Wallis (vícevýběrový, neparametrický)
- Výsledek testu: $h = 0$ (nezamítáme nulovou hypotézu)
- p -hodnota testu: $p = 0,2707$

Na obrázku 5.30 jsou znázorněny délky konizátů všech čtyřech porovnávaných skupin – CIN 0, CIN 1, CIN 2, CIN 3.



Obr. 5.30: Krabicový graf zobrazující délky konizátů podle výsledků histologie: CIN 0 (6), CIN 1 (16), CIN 2 (14), CIN 3 (30); vyznačeny jsou střední hodnota, medián, horní a dolní kvartil, minimum, maximum a odlehlé hodnoty [zdroj: autor]

5.8.8 Tvar čípku – (ne)rodivší

Hypotéza 41: Tvar čípku závisí na tom, zda žena rodila.

- Statistický test: chí kvadrát test v kontingenční tabulce
- Výsledek testu: $h = 1$ (zamítáme nulovou hypotézu, potvrzujeme hypotézu 41)
- p-hodnota testu: $p = 0,005$

Tabulka 5.12: Tvar čípku v závislosti na tom, zda žena rodila

	kónický	cylindrický
rodivší	9	48
nerodivší	8	5

6 Diskuse

Hlavním zjištěním diplomové práce je, že používání rozměrů konizátu změřených patologem pro výpočty objemů je velice nepřesná metoda určování objemu, která v žádném případě neposkytuje relevantní výsledky. Relativní odchylky objemů (kolem 135 %) mnohonásobně převyšují odchylky všech ostatních metod měření objemu, včetně nejběžněji používané metody měření objemu pomocí odměrného válce.

Diplomová práce se skládá z pěti hlavních částí, které budou postupně rozebírány. Patří mezi ně: statistické porovnání metody měření délky konizátu, nalezení vztahu mezi délkou konizátu a jeho objemem, porovnání přesných objemů z váhy a vypočítaných objemů podle matematických vzorců z údajů od patologa, analýza tvaru konizátu a statistické porovnání objemů a délek konizátů v závislosti na různých klinických údajích.

V rámci statistického porovnání různých metod měření délky konizátu, bylo postupně provedeno hodnocení různých minimálních délek změřených na rozstřiženém konizátu, různých průměrných délek změřených na rozstřiženém konizátu a různých délek změřených na konizátu vcelku. Byl vytvořen skript, pomocí kterého se stanovovaly délky endocervikálního kanálu na CT datech. U měření minimálních délek rozstřižených konizátů bylo prokázáno, že se statisticky významně liší hodnoty od patologa a hodnoty změřené na 3D modelu konizátu posuvným měřítkem. Naopak pro dvojici hodnoty od patologa a výšky 3D modelu nulová hypotéza zamítnuta nebyla. Naprosto stejné výsledky vyšly pro měření průměrných délek rozstřižených konizátů. Zajímavostí je, že při pohledu na rozložení hodnot délek na grafech (Obr. 5.5 a Obr. 5.6) pozorujeme v obou případech větší hodnoty délek z histologie než délek změřených na 3D modelech. Z důvodu ponoření vzorku do formaldehydu by se očekávalo, že histologické délky budou menší. Možnou příčinou by mohlo být napnutí a roztažení konizátu na polystyrenovou destičku, které by mohlo mít větší efekt než smršťování tkáně ve formaldehydu. Při porovnání délek konizátu vcelku vyšlo, že se liší všechny dvojice naměřených hodnot. Pro porovnání se testovala i shoda délek změřených patologem se čtyřmi různými délkami konizátu vcelku. Ukázalo se, že nemůžeme prokázat statisticky významný rozdíl mezi délkami od patologa a délkami změřených endocervikálních kanálů na 3D modelech a výškami těchto modelů (Obr. 5.7).

Další část práce se zabývala nalezením vztahu mezi délkou konizátu a jeho objemem. Pomocí lineárních rovnic byly vyjádřeny vztahy objemu konizátu s jeho délkou pro různé způsoby jejího měření a určily se korelační koeficienty (Tabulka 5.3). Nejvyšší korelace (korelační koeficient = 0,81) byla zjištěna pro délku endocervikálního kanálu B, která je měřena z CT dat a měla by odpovídat reálné délce endocervikálního kanálu. Pro výšky 3D modelů byla korelace s objemem také poměrně velká (0,75 pro rozstřižený konizát

a 0,79 pro konizát vcelku). Podstatně slabší výsledky vyšly pro délky konizátů změřené patologem, a to jak průměrné (0,47), tak minimální (0,40). Navíc tyto hodnoty byly zkresleny čtyřmi odlehlými hodnotami, u kterých zřejmě došlo k hrubé chybě měření. Při vynechání těchto hodnot se korelační koeficient sníží na 0,30.

Část porovnání přesných objemů a vypočítaných objemů podle matematických vzorců z rozměrů od patologa byla řešena v několika dílčích krocích. Nejprve byly vypočteny absolutní a relativní odchylky jednotlivých rozměrů od patologa a rozměrů změřených z CT dat na konizátech vcelku. Metoda měření rozměrů z CT je považována za přesnější, protože dosahuje větší přesnosti a pracuje se při ní s nativním konizátem. Relativní odchylky měření rozměrů patologem od hodnot změřených z CT dat se pohybují v řádech desítek procent. Průměrné hodnoty pro jednotlivé rozměry se pohybují mezi 20–80 % (Tabulka 5.4 a 5.5). V dalším kroku se hodnoty těchto relativních odchylek využily pro výpočet relativních odchylek objemu, který se počítá z rozměrů od patologa. Průměrná relativní odchylka vypočtené hodnoty objemu je 135 %. Z toho plyne, že vypočtené objemy jsou zatíženy takovou chybou, že je nemá smysl počítat. V posledním kroku této analýzy byly statisticky porovnány vypočtené objemy s přesným objemem na váze. Vypočtené hodnoty objemů z dat od patologa se statisticky významně liší při použití jakéhokoli vzorce z nabídky hemielipsoid, válec, kužel, rovnoběžnostěn (Tabulka 5.7). Jedinou výjimku tvoří soubor objemů vypočtených z průměrných hodnot od patologa podle vzorce pro válec, kde nulová hypotéza zamítnuta nebyla. Vzhledem k menšímu souboru dat pro testování této hypotézy a koeficientu spolehlivosti $R^2 = 0,43$ (Obr. A.11) je však možné, že tento výsledek je spíše náhodný.

V rámci analýzy tvaru byly nejprve porovnány objemy z váhy s objemy získanými vypočtením z rozměrů z CT pro různé vzorce (hemielipsoid, válec s různými podstavami, komolý kužel). I v tomto případě byly potvrzeny všechny hypotézy, že takto vypočtené objemy se významně liší od správných objemů. Hemielipsoid objem podhodnocuje, kdežto ostatní vzorce objem nadhodnocují (Obr. 5.11). Zároveň ale vychází velmi vysoké korelační koeficienty (kolem 0,96) mezi vypočtenými objemy a objemy z váhy (Tabulka 5.9). Díky tomu se naskytuje příležitost pro vytvoření a využití kalibračních rovnic (Tabulka 5.10), které by korigovaly hodnoty vypočtených objemů. Jejich funkčnost se ověřila výpočtem absolutních a relativních odchylek přepočtených i nepřepočtených objemů získaných výpočtem z rozměrů od objemů z váhy. U vypočtených objemů z rozměrů se relativní odchylky pohybovaly mezi 14 % a 52 %. Při použití kalibračních rovnic se relativní odchylka pro všechny vzorce dostala do přijatelných hodnot 10 % až 12% (Tabulka 5.11). Součástí analýzy tvaru bylo i fitování elipsoidu a koule na konizáty. Byla potvrzena hypotéza, že sumy čtverců odchylek jsou pro elipsoid menší než pro kouli. Tento výsledek se dal předpokládat, protože na rozdíl od koule, která má pouze jeden parametr, má elipsoid parametry tři a lépe tak vystihuje nepravidelnost konizátu. Dále byla potvrzena hypotéza o rozdílnosti sumy čtverců odchylek nafitovaného elipsoidu pro konizáty z kónických čípků a z čípků

cyklindrických. Konizáty z kónických čípků svým tvarem více připomínají elipsoid. Hypotéza o různě velkých sumách odchylek pro konizáty po LLETZ s kolposkopickou kontrolou a bez kolposkopické kontroly potvrzena nebyla.

Poslední část diplomové práce se zabývala hledáním souvislostí mezi objemy nebo délkami konizátů s různými klinickými daty.

Pro tři věkové skupiny pacientek nebylo prokázáno, že by se jejich objemy konizátů statisticky významně lišily. Ovšem je patrné (Obr. 5.18), že ve skupině pacientek nad 40 let je mnohem větší variabilita v objemech konizátů. Při vytvoření pouze dvou věkových skupin pacientek (nad 40 a pod 40 let) už statisticky významný rozdíl v objemech jejich konizátů prokázán byl. Objemy konizátů pacientek pod 40 let jsou menší než u pacientek nad 40 let. Také byla testována hypotéza o korelaci mezi věkem pacientky a objemem odebraného konizátu. Tato hypotéza prokázána nebyla.

V rámci analýzy objemů podle typu excize byly stanoveny tři hypotézy, které spolu souvisely. Byla prokázána hypotéza, že objemy konizátů po zákroku LLETZ jsou větší než po NETZ. V práci [31] byly výsledky přesně opačné, možnou příčinou je, že se v ÚPMD začaly provádět zákroky LLETZ pod přímou kolposkopickou kontrolou. Proto byla testována hypotéza, zda se liší objemy konizátů po LLETZ s kolposkopickou kontrolou a bez kolposkopické kontroly. Vyšlo, že metoda LLETZ pod přímou kolposkopickou kontrolou poskytuje větší objemy konizátů, což je v rozporu s [25, 26, 27]. Odlišné výsledky na pracovišti ÚPMD by mohly být způsobeny ne samotnou kolposkopickou kontrolou, ale tím, že při LLETZ bez kolposkopické kontroly se používají chirurgické kleště (amerikány) na uchycení a roztažení čípku. Klička pak při samotném zákroku nezajede tak hluboko do tkáně. Použití kleští při přímé kolposkopické kontrole je z důvodů nedostatku místa nemožné. Pro ověření, že právě zákroky LLETZ s kolposkopickou kontrolou navyšují průměrný objem LLETZ zákroku, byla testována hypotéza, že se objemy konizátů po konizaci NETZ a LLETZ bez kolposkopické kontroly významně liší. Tato hypotéza nebyla prokázána.

Nebyly prokázány žádné hypotézy o rozdílnosti objemů či délek skupin konizátů určených podle typu transformační zóny. Taktéž nebyly prokázány žádné hypotézy o rozdílnosti objemů či délek skupin konizátů určených podle výsledku histologie.

Analýzou dvojice kategoriálních dat v kontingenční tabulce bylo prokázáno, že tvar děložního čípku závisí na tom, zda žena rodila. Rodivší ženy mají mnohonásobně vyšší procentuální zastoupení cyklindrických čípků než ženy nerodivší. To by mohlo souviset s další prokázanou hypotézou, že objemy konizátů z cyklindrických čípků jsou větší než objemy konizátů z kónických čípků. Vzhledem k tomu, že kónické čípky mají převážně nerodivší ženy, tak by mohl vzniknout rozdíl v objemu konizátů nerodivších a rodivších žen. Testovaná hypotéza ovšem nebyla prokázána, i když p-hodnota je poměrně nízká. Navíc při vynechání nerodivší pacientky, u které byly komplikace při zákroku a vznikl tak velký konizát, už statisticky významný rozdíl mezi objemy konizátů rodivších

a nerodivších vznikl. Výsledek ovšem není prokazatelný, protože při vynechání všech problematických konizací p-hodnota opět vzrostla nad hodnotu 0,05.

Poslední testované hypotézy dávající do souvislosti objem nebo délku konizátu s pozitivitou okrajů potvrzeny nebyly. Nemůžeme zamítnout, že objemy a délky konizátů s pozitivními a negativními okraji se statisticky významně neliší.

Limitací této práce je z hlediska analýzy rozměrů určitě fakt, že rozměry byly měřeny na CT datech konizátů vcelku, kdežto rozměry patologa byly změřeny na konizátech již rozstřížených. Další podstatnou limitací je zajisté kvalita a forma dat z histologických zpráv. Bohužel někteří patologové nedodržují nomenklaturu a uvádějí rozměry pod jinými názvy nebo dokonce některé rozměry neuvádějí vůbec. U jednoho patologa byla pozorována tendence používat pro hodnoty rozměrů pouze násobky 5 mm. Otázkou je, zda se mohou taková data považovat za validní.

Důležitým souhrnným výsledkem celé práce je, že metoda měření rozměrů patologem není příliš přesná. S tím je nutno počítat při vyvozování jakýchkoli závěrů pro klinickou praxi. V žádném případě by neměl být z těchto orientačně změřených rozměrů počítán objem, protože pro měření objemu existují mnohem přesnější metody. V ideálním případě by se měl objem měřit metodou pomocí váhy a rozměry konizátu určovat na nativním vzorku.

7 Závěr

V rámci diplomové práce byla vytvořena metodika měření objemu a rozměrů konizátu pro stanovování hodnot rozměrů, objemu vzorku a určování tvaru konizátu v klinické praxi. Pro měření objemu je nejvhodnější jednoduchá a snadno proveditelná metoda měření objemu pomocí váhy. Pro stanovení rozměrů konizátu je nejvýhodnější použití CT systému, díky kterému se dají dobře určit různé délky endocervikálního kanálu (za použití skleněné kapiláry), příčné řezy 12–6 a 9–3, různé obvody konizátu a další rozměry. Hlavně se dá díky CT uchovat tvar konizátů v elektronické podobě. Je zřejmé, že v běžné klinické praxi se kvůli finanční a časové náročnosti CT systém používat nebude. Pro získání přesnějších hodnot rozměrů konizátu než z patologie by mělo sloužit měření nativních konizátů měřítkem a to jak v podobě vcelku, tak v podobě rozstříženě, čímž by se zabránilo deformaci tkáně formaldehydem.

Postupně byly plněny dílčí cíle práce. Byl vytvořen postup, jak měřit několika způsoby délku konizátu. Následně byly údaje o délce konizátu mezi sebou statisticky porovnány. Byly stanoveny vztahy mezi různými délkami konizátů a objemem konizátu. Jako délka konizátu, která nejvíce koreluje s objemem konizátu, byla určena délka endocervikálního kanálu B měřená z CT dat nasnímaných konizát vcelku s kapilárou uvnitř endocervikálního kanálu.

Následovalo porovnání přesných objemů z váhy a vypočítaných objemů podle matematických vzorců z dat od patologa. Bylo dokázáno, že měření rozměrů patologem není přesné. Navíc při použití těchto nepřesných rozměrů pro výpočty objemů podle různých matematických vzorců dochází k opravdu velkým chybám a použití těchto objemů v rámci klinických studií nemůže být relevantní.

V rámci analýzy tvaru bylo zjištěno, že při použití rozměrů konizátu vcelku získaných z CT dat se pomocí matematických vzorců pro hemielipsoid, válec s různými podstavami, komolý kužel a příslušných kalibračních rovnic, se dá určit objem konizátu s relativní chybou okolo 10 %. I bez použití kalibrační rovnice poskytuje relativně dobré výsledky vzorec pro hemielipsoid, který výsledné objemy lehce podhodnocuje.

Dále byly testovány různé hypotézy dávající do souvislosti objem nebo délku konizátu s různými klinickými údaji.

Bylo dosaženo všech stanovených cílů.

Seznam použité literatury

- [1] ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ. Moderní gynekologie. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2.
- [2] TURÝNA, Radovan, Jiří SLÁMA a Václav HEJDA. Kolposkopie děložního hrdla. Praha: Galén, c2010. ISBN 978-80-7262-679-3.
- [3] NOEHR, Bugge, et al. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery [online]. *Obstetrics & Gynecology*, 2009, 114.6: 1232-1238 [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1155/2013/686027. Dostupné z: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2009/12000/Depth_of_Cervical_Cone_Removed_by_Loop.12.aspx.
- [4] KHALID, S., et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity [online]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2012, 119.6: 685-691 [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03252.x. Dostupné z: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2011.03252.x?casa_token=UHQ_QqImv2YAAAAA%3AR0eA6Wp85BvP9xLbpQjyi5CLu7ioamQgYwn-xlWy0UpI_jhO5Bp7IH3VNtdJ7BDtoy8kFiXVaBRlXgw.
- [5] CASTANON, Alejandra, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study [online]. *Bmj*, 2014, 349: g6223 [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1136/bmj.g6223. Dostupné z: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g6223>.
- [6] ČIHÁK, Radomír a Miloš GRIM. Anatomie. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-247-0143-x.
- [7] NĚMEJCOVÁ, Kristýna. Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla: DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ. Společnost českých patologů, b.r.
- [8] LINHARTOVÁ, Alena. Ektopie děložního čípku a její vývoj s přihlédnutím ke kolposkopicko-histologické korelaci. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1977.
- [9] PRENDIVILLE, Walter. Colposcopy: Management Options. Ilustrované vydání. W.B. Saunders, 2003. ISBN 9780702024917.

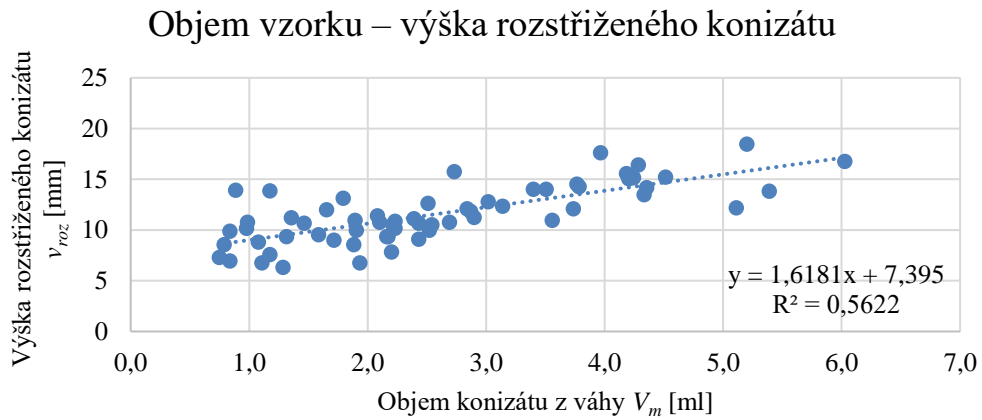
- [10] CANCER COUNCIL AUSTRALIA. 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) nomenclature [online]. [cit. 2022-04-05]. Dostupné z: <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening/colposcopy/colposcopy-terminology>.
- [11] Autorský kolektiv ÚZIS. Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice [online]. 2020, [cit. 2021-06-17]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
- [12] HPV COLLEGE. Vymýcení rakoviny děložního čípku se stává realitou [online]. 2019 [cit. 2021-06-17]. Dostupné z: https://www.hpv-college.cz/files/uploads/TK_HPVC_30.1.2019/TZ_HPVC_TK-30.1.19.pdf.
- [13] Autorský kolektiv ÚZIS. Stručný přehled činnosti oboru gynekologie a porodnictví za období 2007–2019 [online]. 2020, [cit. 2021-06-17]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008326/nzis-rep-2020-k08-a018-gynekologie-porodnictvi-2019.pdf>.
- [14] ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Pavel VENTRUBA. Gynekologie. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, [2019]. ISBN 978-80-7492-426-2.
- [15] VOKURKA, Martin a Jan HUGO. Velký lékařský slovník. 10. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2015. Jessenius. ISBN 978-80-7345-456-2.
- [16] CSCPC. Konsensus pro řešení abnormálních nálezů ve skríningu cervikálních karcinomů I a II [online]. [cit. 2022-04-06]. Dostupné z: http://www.kolposkopie.eu/files/files/LSIL,_H_SIL_verze_II.pdf.
- [17] SAIDI, Mo H., et al. Comparison of office loop electrosurgical conization and cold knife conization [online]. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 1994, 1.2: 135-139 [cit. 2021-10-27]. DOI: 10.1016/S1074-3804(05)80777-7. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1074380405807777>.
- [18] MATHEVET, Patrice, et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP [online]. Gynecologic oncology, 1994, 54.2: 175-179 [cit. 2021-10-27]. DOI: 10.1006/gyno.1994.1189. Dostupné z: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(84\)71189-9/abstract](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(84)71189-9/abstract).
- [19] BORNSTEIN, J., et al. 2011 IFCPC Nomenclature [online]. 2020, [cit. 2022-04-06]. Dostupné z: <http://www.ifcpcdev.net/newWP/wp-content/uploads/2017/10/nomenclature7-11.pdf>.

- [20] PAPOUTSIS, Dimitrios, et al. Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia [online]. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2013, 75.3: 163-168 [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1159/000345864. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/Abstract/345864>.
- [21] KYRGIU, Maria, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis [online]. *bmj*, 2016, 354. [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1136/bmj.i3633. Dostupné z: <https://www.bmj.com/content/354/bmj.i3633>.
- [22] SRIJARUSITH, Noppames; RODPENPEAR, Nopporn. The Appropriate of Cone Depth in Loop Electrical Excision Procedure (LEEP) for Negative Pathological Margin from High Grade Precancerous Lesion of Cervix, Retrospective Study [online]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2022, 23.2: 659-664 [cit. 2022-04-27]. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.2.659. Dostupné z: http://journal.waocp.org/article_89990.html.
- [23] KAWANO, Kouichiro, et al. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia [online]. *Journal of Gynecologic Oncology*, 2016, 27(5) [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e54. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/articles/1093779>.
- [24] SASIENI, P., et al. Risk of preterm birth following surgical treatment for cervical disease: executive summary of a recent symposium [online]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2016, 123.9: 1426-1429. [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1111/1471-0528.13839. Dostupné z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.13839>.
- [25] PREAUBERT, Lise, et al. Benefits of direct colposcopic vision for optimal LLETZ procedure: a prospective multicenter study [online]. *Journal of lower genital tract disease*. 2016, 20.1: 15-21. [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1097/LGT.000000000000156. Dostupné z: https://journals.lww.com/jlgt/Abstract/2016/01000/Benefits_of_Direct_Colposcopic_Vision_for_Optimal.4.aspx.
- [26] GRISOT, C., Mancini, J., Giusiano, S. et al. How to optimize excisional procedures for the treatment of CIN? The role of colposcopy [online]. *Arch Gynecol Obstet*. 2012, 285, 1383–1390. [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1007/s00404-011-2162-9. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-011-2162-9#citeas>.

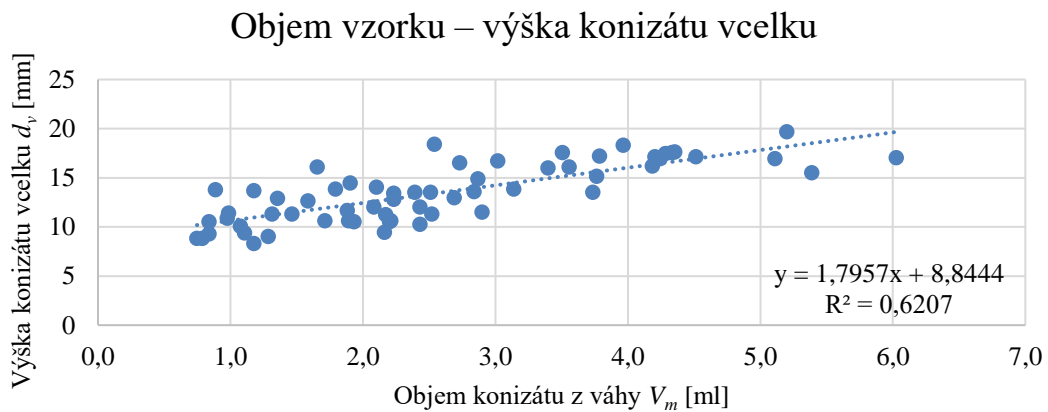
- [27] HILAL, Ziad, et al. Loop electrosurgical excision procedure with or without intraoperative colposcopy: a randomized trial [online]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, 219(4). [cit. 2022-04-17]. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.07.023. Dostupné z: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937818306100?casa_token=kqhLVocPVfUAAAAA:3RahjJU6Cr59L3v_364bZH9s962QZrzqz1-6dQZuVn2bEpe0VelYMeEfz_VDiOa-8awZfqumjc4.
- [28] PHADNIS, S. V., et al. The volume perspective: a comparison of two excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia (laser versus LLETZ) [online]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2010, 117.5: 615-619 [cit. 2022-04-17]. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02501.x. Dostupné z: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.2010.02501.x?casa_token=RYLUXXKjRoQAAAAA:YHIW2YAtNdf8O8TI_euIeOxPHzbzCMFmpgWuuz8jQzbfG-nYE08_GwmUgjo2BvyTgRO2c6Tdt8uJ4PI.
- [29] CARCOPINO, Xavier, et al. The accuracy of large loop excision of the transformation zone specimen dimensions in determining volume: a multicentric prospective observational study [online]. *Journal of lower genital tract disease*, 2017, 21.2: 120-124 [cit. 2021-06-17]. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000283. Dostupné z: https://journals.lww.com/jlgt/Abstract/2017/04000/The_Accuracy_of_Large_Loop_Excision_of_the.7.aspx.
- [30] KISLINGEROVÁ, Tereza. Úprava metodiky měření objemu a tvaru konizátu po operaci děložního hrdla. 2020. Bakalářská práce. České vysoké učení technické – Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří HOZMAN.
- [31] SEIDLOVÁ, Kateřina. Analýza konizátu po operaci děložního hrdla z hlediska objemu, tvaru a rozměrů in vitro. 2019. Diplomová práce. České vysoké učení technické – Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří HOZMAN.
- [32] PHYWE SYSTEME GMBH & CO. KG. *XR 4.0 expert unit, X-ray unit, 35 kV* [online]. Germany: PHYWE Systeme GmbH & Co [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <https://repository.curriculab.net/files/bedanl.pdf/09057.99/0905799e.pdf>.
- [33] SÚJB. Používání rentgenů – lékařské ozáření [online]. [cit. 2019-12-30]. Dostupné z: <https://www.sujb.cz/radiacni-ochrana/oznameni-a-informace/pouzivani-rentgenu-lekarske-ozareni/>.
- [34] SÖHNEL, Otakar a Petr NOVOTNÝ. *Tabulky hustot vodných roztoků anorganických látek*. Praha: Academia, 1983.

- [35] OTSU, Nobuyuki. A threshold selection method from gray-level histograms [online]. *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, 1979, 9.1: 62-66 [cit. 2022-05-10]. Dostupné z: https://cw.fel.cvut.cz/b201/_media/courses/a6m33bio/otsu.pdf.
- [36] RUEDEN, Curtis T., et al. ImageJ2: ImageJ for the next generation of scientific image data [online]. *BMC bioinformatics*, 2017, 18.1: 1-26 [cit. 2022-05-10]. DOI: 10.1186/s12859-017-1934-z. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12859-017-1934-z#citeas>
- [37] SCHINDELIN, Johannes, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis [online]. *Nature methods*, 2012, 9.7: 676-682 [cit. 2022-05-10]. DOI: 10.1038/nmeth.2019. Dostupné z: https://publications.mpi-cbg.de/Schindelin_2012_4875.pdf.
- [38] DOUBE, Michael, et al. BoneJ: free and extensible bone image analysis in ImageJ [online]. *Bone*, 2010, 47.6: 1076-1079 [cit. 2022-05-10]. DOI: 10.1016/j.bone.2010.08.023. Dostupné z: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328210014419?casa_token=rH8Q__fez78AAAAA:1h8GR6lDgECdiB3KMZIVkYk7lAZ53Y9SkxKQm8Cy2507Nc3Bwmagpj7Hl2zX8P1MWGd9gnSs8NM
- [39] Ellipsoid fit. *MathWorks* [online]. 2015 [cit. 2022-04-17]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/24693-ellipsoid-fit>.

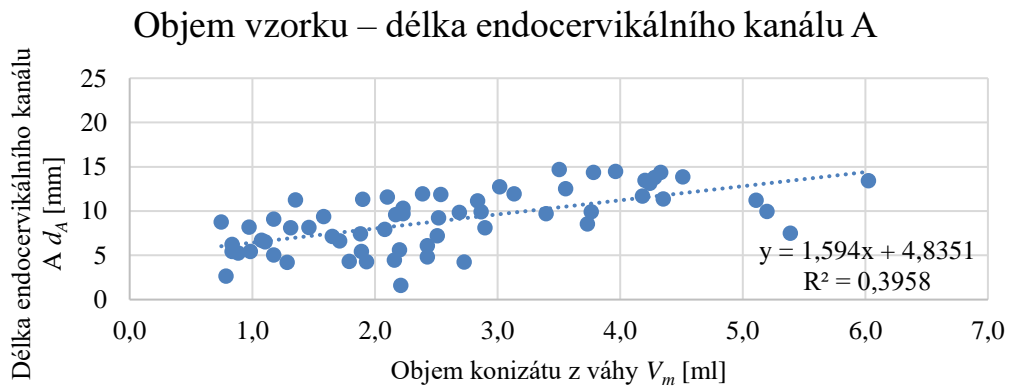
Příloha A: Doplnující data k výsledkům



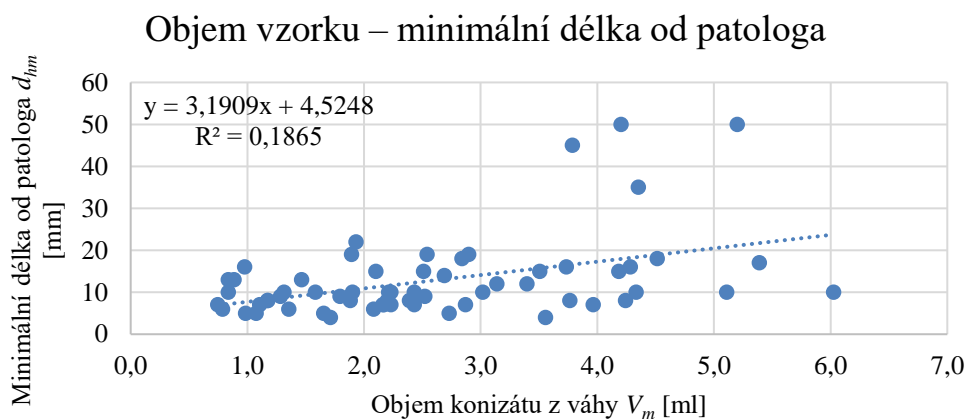
Obr. A.1: Závislost výšky rozstříženého konizátu a objemu konizátu z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,5622$ [zdroj: autor]



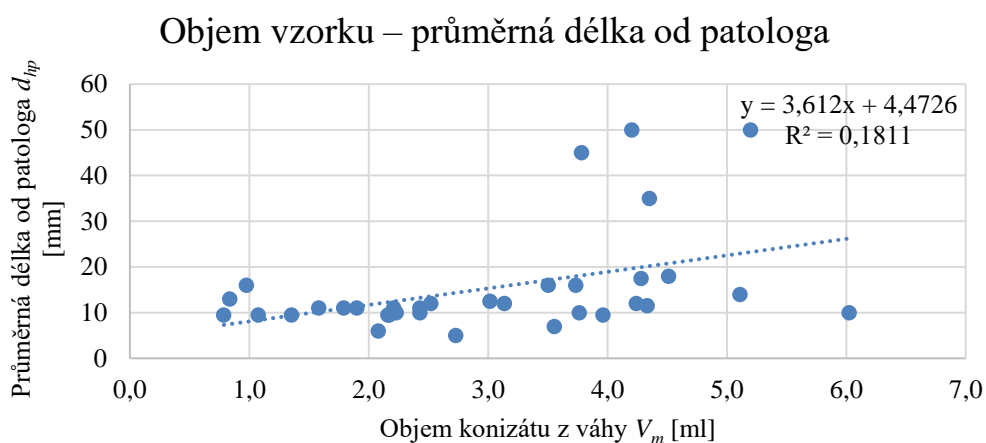
Obr. A.2: Závislost výšky konizátu vcelku a objemu konizátu z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,6207$ [zdroj: autor]



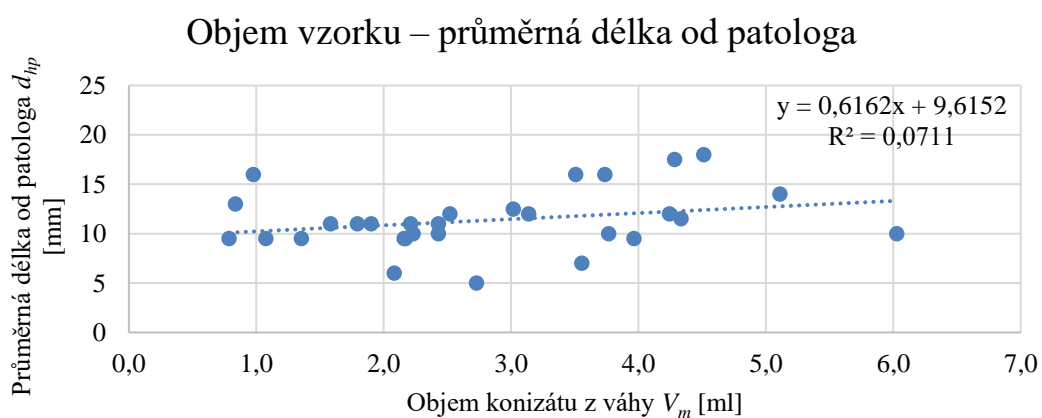
Obr. A.3: Závislost délky endocervikálního kanálu A a objemu konizátu z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,3958$ [zdroj: autor]



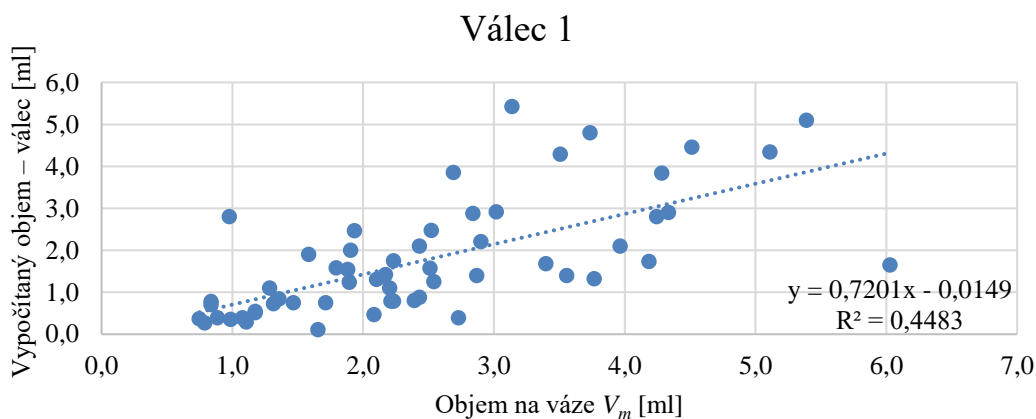
Obr. A.4: Závislost minimální délky změřené patologem a objemu konizátu z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,1865$ [zdroj: autor]



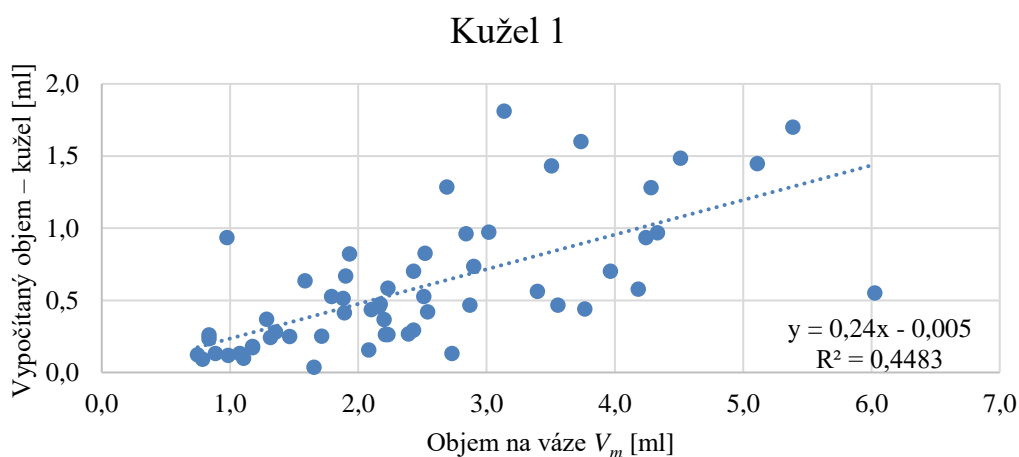
Obr. A.5: Závislost průměrné délky změřené patologem a objemu konizátu z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,1811$ [zdroj: autor]



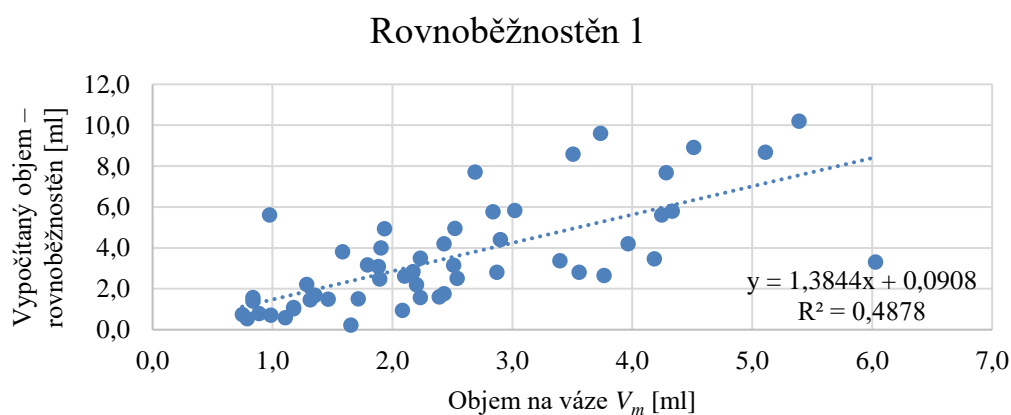
Obr. A.6: Závislost průměrné délky změřené patologem (vynechány 4 odlehle hodnoty) a objemu konizátu z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,0711$ [zdroj: autor]



Obr. A.7: Závislost objemů vypočítaných z minimálních dat od patologa podle vzorce pro válec a objemů konizátů z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,4483$ [zdroj: autor]

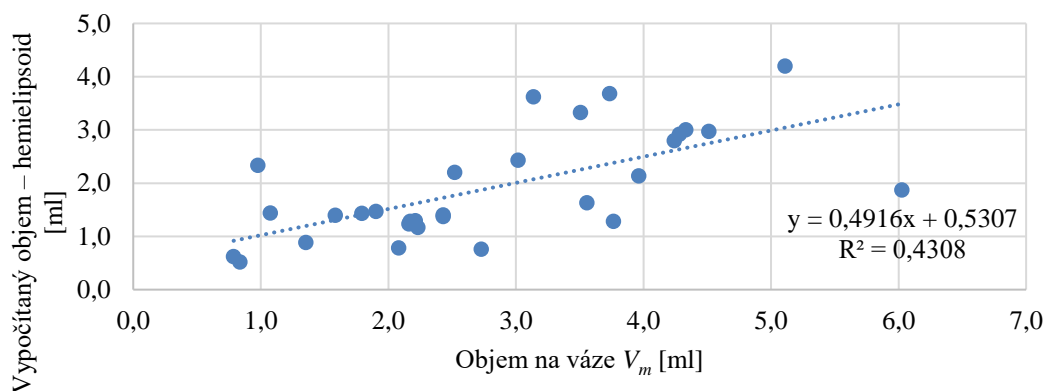


Obr. A.8: Závislost objemů vypočítaných z minimálních dat od patologa podle vzorce pro kužel a objemů konizátů z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,4483$ [zdroj: autor]



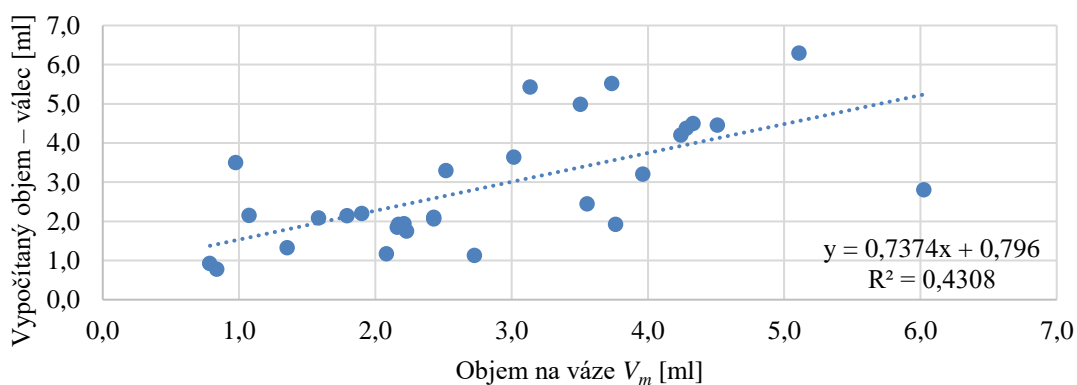
Obr. A.9: Závislost objemů vypočítaných z minimálních dat od patologa podle vzorce pro rovnoběžnostěn a objemů konizátů z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,4878$ [zdroj: autor]

Hemiipipsoid 2



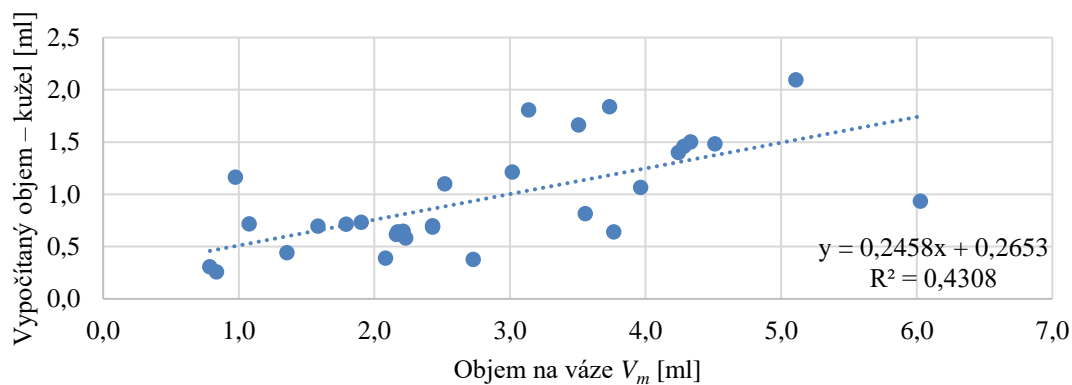
Obr. A.10: Závislost objemů vypočítaných z průměrných dat od patologa podle vzorce pro hemiiploid a objemů konizátů z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,4308$ [zdroj: autor]

Válec 2



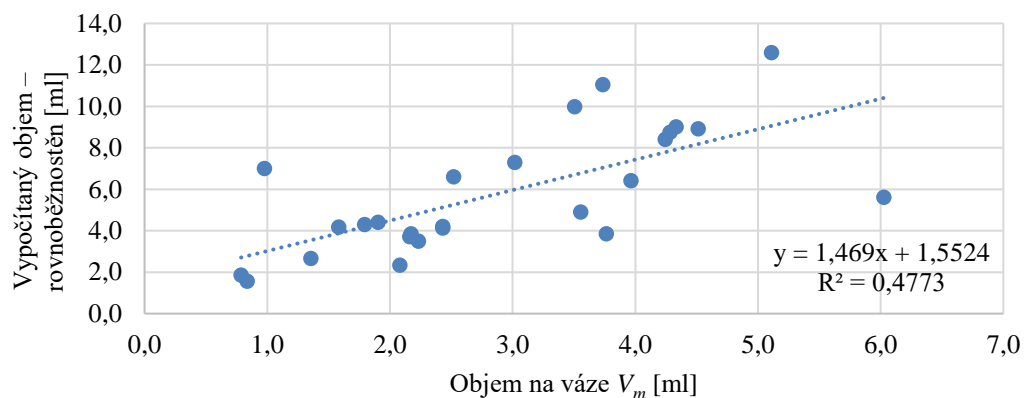
Obr. A.11: Závislost objemů vypočítaných z průměrných dat od patologa podle vzorce pro válec a objemů konizátů z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,4308$ [zdroj: autor]

Kužel 2



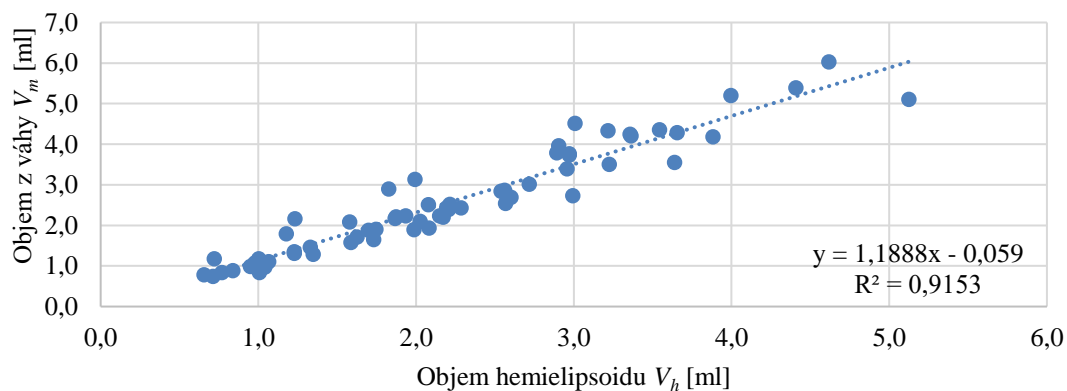
Obr. A.12: Závislost objemů vypočítaných z průměrných dat od patologa podle vzorce pro kužel a objemů konizátů z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,4308$ [zdroj: autor]

Rovnoběžnostěn 2



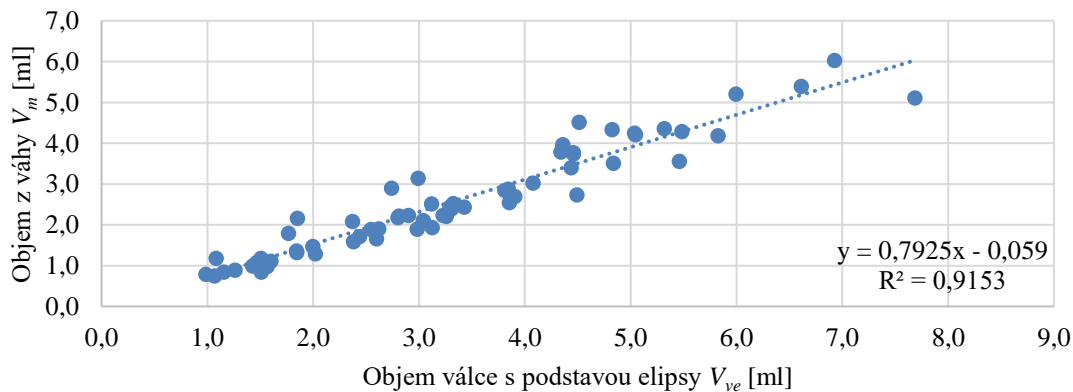
Obr. A.13: Závislost objemů vypočítaných z průměrných dat od patologa podle vzorce pro rovnoběžnostěn a objemů konizátů z váhy s proloženou lineární spojnicí trendu s koeficientem spolehlivosti $R^2 = 0,4773$ [zdroj: autor]

Objem hemielipsoid – váha



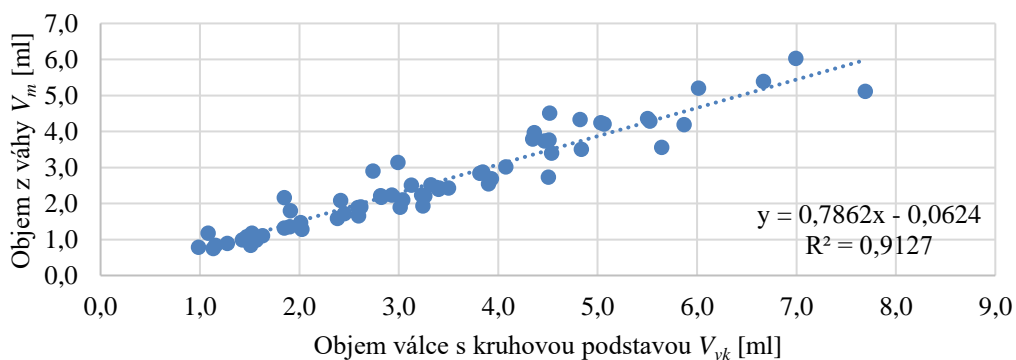
Obr. A.14: Kalibrační rovnice pro výpočet přesnějšího objemu pomocí vzorce pro hemielipsoid [zdroj: autor]

Objem válce s podstavou elipsy – váha



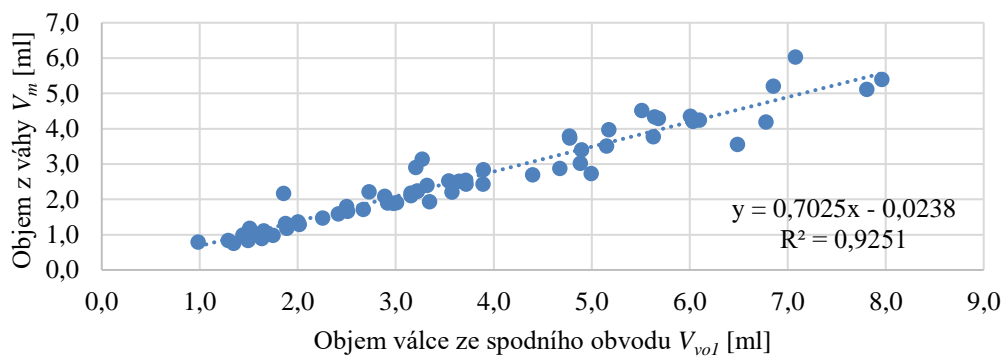
Obr. A.15: Kalibrační rovnice pro výpočet přesnějšího objemu pomocí vzorce pro válec s podstavou elipsy [zdroj: autor]

Objem válce kruhovou podstavou – váha



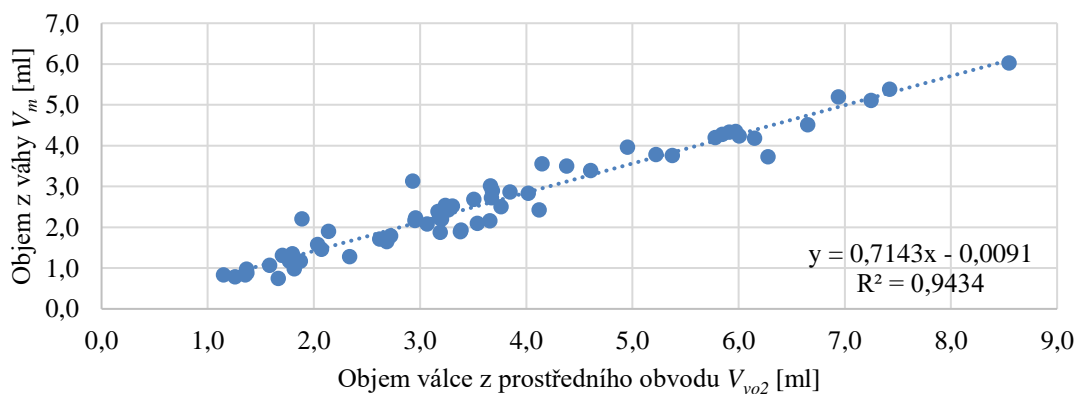
Obr. A.16: Kalibrační rovnice pro výpočet přesnějšího objemu pomocí vzorce pro válec s kruhovou podstavou [zdroj: autor]

Objem válce ze spodního obvodu – váha



Obr. A.17: Kalibrační rovnice pro výpočet přesnějšího objemu pomocí vzorce pro objem válce ze známého spodního (11.) obvodu [zdroj: autor]

Objem válce z prostředního obvodu – váha



Obr. A.18: Kalibrační rovnice pro výpočet přesnějšího objemu pomocí vzorce pro objem válce ze známého prostředního obvodu [zdroj: autor]

Příloha B: Informovaný souhlas a stanovisko etické komise

Informovaný souhlas:

Vážená pacientko,

v Ústavu pro péči o matku a dítě právě probíhá studie, která zkoumá velikost a tvar odebraného vzorku (konizátu) při konizaci.

Po provedení chirurgického zákroku se vzorek tkáně změří v přístroji, který je přímo na operačních sálech, a poté se ihned standardně odešle na histopatologické vyšetření.

Toto měření nijak neovlivní postup ani délku celého výkonu, neznehodnotí vzorek ani neovlivní následný pooperační průběh. Dále Vás prosím o souhlas k nahlížení do Vaší dokumentace a s uveřejněním výsledků v rámci disertační práce a publikací. Osobní data v této studii nebudou uvedena.

Dnešního dne jsem byla odborným pracovníkem poučena o plánovaném měření. Prohlašuji a svým dále uvedeným vlastnoručním podpisem potvrzuji, že odborný pracovník, který mi poskytl poučení, mi osobně vysvětlil vše, co je obsahem tohoto písemného informovaného souhlasu, a měla jsem možnost klást mu otázky, na které mi řádně odpověděl. Prohlašuji, že jsem výše uvedenému poučení plně porozuměla a výslovně souhlasím s provedením vyšetření. Souhlasím s nahlížením níže jmenované osoby do mé dokumentace a s uveřejněním výsledků v rámci studie a publikací.

Datum:.....

Osoba, která provedla poučení:.....

Podpis osoby, která provedla poučení:.....

Vlastnoruční podpis pacienta:.....

Stanovisko etické komise:

Etická komise, ÚPMD, Podolské nábřeží 157, 147 00 Praha 4
Letterhead of the Ethics Committee (hereafter EC) including address

STANOVISKO ETICKÉ KOMISE KE KLINICKÉMU HODNOCENÍ LÉČIV

Opinion of the Ethics Committee on Clinical Trial on Human Medicinal Products

- Multicentrické KH, je požadováno stanovisko multicentrické EK pro všechna centra/*Multi-centric clinical trial, opinion issued by Ethics Committee for Multi-Centric Clinical Trials is required*
- Multicentrické KH, je požadováno stanovisko EK pro místní centrum (centra)/ *Multi-centric clinical trial, opinion issued by local Ethics Committee(s) is required*
- KH prováděné v jednom centru, požadováno stanovisko EK pro místní centrum (centra)/ *Clinical trial conducted in a single site, opinion of a local EC is required*

Číslo jednací/*Reference number:*

Identifikační číslo KH/*EudraCT number:*

Zadavatel/*Sponsor:* 3. lékařská fakulta UK, a Ústav pro péči o matku a dítě, Podolí
Žadatel/*Applicant:* Ústav pro péči o matku a dítě, Podolí

Název KH/*Full Title of Clinical Trial:*
Význam typologie transformační zóny pro excizní a ablační výkony na děložním hrdle

Číslo protokolu/*Protocol Code Number:*

Datum doručení žádosti/*Date of submission of the Application Form:* 5.3.2018

Datum jednání EK + čas/*Date and time of Ethics Committee's session :* 12.3.2018 13:00

U multicentrického KH adresa multicentrické EK, ke které bylo KH předloženo/ *For multi-centric clinical trials give address of the Multi-Centric Ethics Committee to which the application was submitted :*

Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska / *Reimbursement of costs related to assessment and issue of the EC opinion:*

Ano/Yes

Ne, zdůvodnění/ *No, reasons: Kys. Bunc*

Vyjádření EK/ *Ethics Committee's opinion:*

EK vydává / *EC issues*

Souhlasné stanovisko/*Favourable opinion*

Nesouhlasné stanovisko/*Unfavourable opinion*

Zdůvodnění stanoviska EK/ *Reasons for EC opinion:*

Lhůta pro podání písemné zprávy o průběhu KH od jeho zahájení/ *Time schedule for submission of the written Annual Report from the CT commencement:*

1x ročně/*Once a year*

Jiná lhůta/ *Other*

Vyjádření k zařazení subjektů hodnocení, kdy nelze získat jejich souhlas k zařazení do KH (např. akutní stavy, bezvědomí)/ *Position on inclusion of CT subjects whose consent with inclusion in CT cannot be obtained (e.g. acute condition, unconsciousness):*

Název dokumentu, verze, datum <i>Document title, version, date</i>	Schváleno <i>/Approved</i>		Vzato na vědomí / <i>Taken into account</i>	
	ANO <i>Yes</i>	NE <i>No</i>	ANO <i>Yes</i>	NE <i>No</i>
Informovaný souhlas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

Jméno a příjmení <i>First name and surname</i>	Muž/ Žena <i>Male/ Female</i>	Odbornost <i>Specialism</i>	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK <i>Role in EC</i>	Přítomen <i>Attendance</i>		Hlasoval <i>Voted</i>	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
Křepelka Petr, MUDr.	M	Lékař	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	předseda	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Straňák Zbyněk, doc.,MUDr., CSc.	M	Lékař	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	místopředseda	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jirásek Jan Evangelista, prof.MUDr.,DrSc.	M	Vědecký pracovník	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Velebil Petr,MUDr.,CSc.	M	Lékař	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klusáková Margita PharmDr.	Ž	Farmaceut	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kalousková Gabriela	Ž	Hlavní sestra	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jedličková Blanka Ing.	M	Zástupce ekonomického náměstka	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hromadníková Ilona, prof.MUDr.Ph.D.	Ž	Vědecká pracovnice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sobotková Jitka, Mgr.	Ž	Asistentka ředitele	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RNDr.Jan Staněk	M	Člen představenstva	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

(pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacího řádu v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy/The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with Good Clinical Practice and valid legal regulations:

Ano/Yes Ne/No

Komentář/Comments:

SCHVÁLENO ETICKOU KOMISÍ

Datum/Date:

of the EC: 17. 05. 2018

Podpis předsedy EK nebo zástupce
Signature of Chairperson or Vice-Chairperson

ÚSTAV PRO VĚCI O MATKU A DÍTĚ
Podolské nábřeží 157
PSČ 147 00 Praha 4 - Podolí
etická komise

Poučení o povinnostech zkoušejícího/zadavatele:

Responsibility of Sponsor/Investigator:

1. Zkoušející a zadavatel berou na vědomí, že klinické hodnocení nemůže být zahájeno dříve, než bude vydáno souhlasné stanovisko etické komise (v případě multicentrických klinických hodnocení, stanovisko etické komise pro multicentrická klinická hodnocení, a pokud je v místě hodnocení ustavena etická komise, pak i souhlas této etické komise) a povolení/ohlášení SÚKL */The investigator and sponsor accept that the clinical trial cannot commence prior to obtaining a favourable opinion of the ethics committee (in the case of a multi-centric clinical trial an opinion of a multi-centric ethics committee and, where applicable a favourable opinion of a local ethics committee) and approval/notification of SUKL.*
2. Zkoušející/zadavatel umožní inspektorovi etické komise kontrolu nad průběhem a prováděním klinického hodnocení v souladu s platnou legislativou a směrnicí Komise. */The investigator/sponsor shall enable the ethics committee inspector to perform supervision over the course and conduct of clinical trial in compliance with valid regulations and the European Commission directive.*
3. Zadavatel/zkoušející poskytne etické komisi hlášení o výskytu závažných neočekávaných nežádoucích účinků hodnocených léčivých přípravků, ke kterým došlo v průběhu daného klinického hodnocení, v souladu s platnou legislativou a pokynem SÚKL KLH-21. */The sponsor/investigator shall report to the ethics committee the incidence of serious unexpected adverse reactions that have occurred during the given clinical trial, pursuant to valid regulations and SUKL guideline KLH-21.*
4. Zadavatel poskytne etické komisi (jde-li o multicentrické klinické hodnocení, pak je informace poskytnuta etické komisi pro multicentrická klinická hodnocení) každých 12 měsíců v průběhu provádění klinického hodnocení „Zprávu o průběhu klinického hodnocení“ a „Roční zprávu o bezpečnosti léčivého přípravku“ v souladu s platnou legislativou a požadavky uvedenými v pokynech SÚKL a Komise. Jsou-li subjekty klinického hodnocení tzv. zranitelné subjekty (např. nezletilí nebo zletilí zbavení právní způsobilosti) nebo subjekty, u nichž nelze získat informovaný souhlas vzhledem k aktuálnímu zdravotnímu stavu, předkládá zadavatel etické komisi „Zprávu o průběhu klinického hodnocení“ každých 6 měsíců, není-li v rozhodnutí etické komise stanoveno jinak. */ Every 12 months during conduct of the clinical trial the sponsor shall submit to the ethics committee (where a multi-centric clinical trial is concerned, to the multi-centric ethics committee) a “Annual Report“ and “Annual safety report of the medicinal product” in accordance with valid regulations and requirements laid down by the SUKL and Commission guidelines. Where so called vulnerable subjects (e.g. minors or incapacitated adults) or subjects unable to give informed consent due to their current health condition are concerned, the sponsor shall submit to the ethics committee the “Annual Report” every six months, unless otherwise specified in the ethics committee decision.*
5. Zadavatel/zkoušející neprodleně poskytne etické komisi (jde-li o multicentrické klinické hodnocení, pak je informace poskytnuta etické komisi pro multicentrická klinická hodnocení) informaci

Příloha C: Karta probanda a Protokol měření

Karta probanda

Výzkumný projekt:

Analýza prekancerózní tkáně po operaci děložního hrdla z hlediska jejího tvaru a rozměrů in vitro

ID probanda:	
Základní údaje	
Příjmení:	Rodné číslo:
Jméno:	Datum narození:
Číslo ve studii:	Věk:

Údaje o konizaci	Počet získaných fragmentů: <input type="text"/>
Datum konizace: <input type="text"/>	Adrenalin: <input type="text"/>
Typ konizace: <input type="text"/>	Přístroj a výkon: <input type="text"/>
Rekonizace: <input type="text"/>	Anestezie: <input type="text"/>
Použitá klička: <input type="checkbox"/> Bowa 15x20 mm <input type="checkbox"/> Bowa 20x20 mm <input type="checkbox"/> Sutter 25x20 mm <input type="checkbox"/> Sutter 32x32 mm	Operatér: <input type="text"/>
Směr tahu kličkou: <input type="text"/>	Objem konizátu (ml): <input type="text"/>
	Konizát rozstřížen na čísle: <input type="text"/>
Tvar čípku: <input type="text"/>	Makrofotografie konizátu na sále: <input type="text"/>

Poznámky:

Zaznamenal:

Dne:

Protokol měření

Výzkumný projekt: Analýza prekancerózní tkáně po operaci děložního hrdla z hlediska jejího objemu, tvaru a rozměrů in vitro

(Význam typologie transformační zóny pro excizní a ablační výkony na děložním hrdle)

ID probanda	
Datum	
Čas	
Místo	

Personální zajištění:

Pozice	Funkce	Jméno
Zkoušející Obsluha Phywe	Vede měření Vyplňuje protokol, obsluhuje zařízení Phywe XR 4.0 a software Measure CT	
Lékař	Připravuje vzorky tkáně pro snímání	

Technické zajištění:

Přístroj	Název	Výrobní číslo	Připraven
CT systém	Phywe XR 4.0		<input type="checkbox"/>
Fotoaparát mobilního telefonu	Xiaomi Redmi 7	M1810F6LG	<input type="checkbox"/>
Notebook	ASUS X555L	F3N0CV25860012H	<input type="checkbox"/>

Potřebné vybavení:

Vybavení	Připraveno	Vybavení	Připraveno
Latexové rukavice	<input type="checkbox"/>	Dezinfekce na ruce	<input type="checkbox"/>
Měrka výšky stolečku	<input type="checkbox"/>	Plastové podložky pod vzorky tkáně (i s kapilárou)	<input type="checkbox"/>
Kapiláry	<input type="checkbox"/>	Měřítko	<input type="checkbox"/>
Váha	<input type="checkbox"/>	Kádinka na měření na váze	<input type="checkbox"/>
Nit	<input type="checkbox"/>	Fyziologický roztok	<input type="checkbox"/>
Nůžky	<input type="checkbox"/>	Odpadní nádoba na infekční odpad	<input type="checkbox"/>

1. Příprava měření

(Provádí se před měřením prvního probanda v daný den)

- Upevnění krokového motoru a detektoru do experimentálního prostoru CT systému
 - Připojení krokového motoru do konektoru *Motor* na vnitřním propojovacím panelu
 - Nastavení levého okraje krokového motoru na vzdálenost SOD = 310 mm
 - Zapojení kabelu (USB mini) do detektoru, prostrčení přístupovým kanálem
 - Nastavení levého okraje detektoru na vzdálenost SDD = 360 mm
 - Připevnění stolečku do krokového motoru pomocí speciální měřky (kovová na výšku)
- Propojení detektoru s počítačem kabelem (USB A)
- Propojení jednotky CT s počítačem kabelem (USB B do PC na vnějším propojovacím panelu, USB A do počítače)
- Připojení napájecího kabelu k CT systému, připojení do zdroje
- Zapnutí přístroje
- Uzavření a uzamčení dvířek CT systému
- Nastavení anodového napětí na 25 kV a proudu na 1 mA, spuštění RTG záření na 10 minut
- Spuštění softwaru Measure CT
- Vyplnění vzdáleností SOD = 310 mm a SDD = 360 mm
- Nastavení anodového napětí na 35 kV a proudu na 1 mA
- Kalibrace detektoru při spuštěném RTG záření

2. Měření právě odebrané tkáně orientované endocervixem nahoru

(Měření nového vzorku tkáně nesmí být započato dříve, než je předchozí vzorek vložen do nádoby, ve které se odesílá na patologii, a je odnesen pryč – z důvodu zamezení záměny vzorků dvou pacientek)

- Vytištění indikace a anamnézy (lékař)
- Vytvoření nového experimentu v softwaru Measure CT a vyplnění údajů
 - Experiment name: UPMD_ddmmrrrr_4_pořadové číslo pacientky daný den
 - Author, Institute, Lecture ID
- Znovu nastavení parametrů SOD = 310 mm a SDD = 360 mm
- Položení tkáně doprostřed plastové podložky s připevněnou kapilárou endocervixem nahoru
- Natočení pozice 12 h směrem ke kapiláře
- Vytvoření fotografie vzorku společně s měřítkem
- Umístění podložky se vzorkem na stoleček do experimentálního prostoru CT
- Rovnoměrné přitlačení podložky ke stolečku a přeměření výšky stolečku měrkou (kovová na výšku)
- Zavření a zamčení dvířek CT systému
- Provedení skenování (*CT scanning page*), počet projekcí 200, úhel 360°, tlačítko *SCAN*
- Odemčení, otevření dvířek a vyjmutí vzorku tkáně na plastové podložce
- Provedení rekonstrukce (*Data reconstruction page*), tlačítko *RECONSTRUCT*, COS = 250
- Zobrazení 3D struktury (*Volume viewer page*), tlačítko *VOLVIEW*
- Uložení vytvořených snímků, tlačítko *SAVE IMAGE*

3. Měření právě odebrané tkáně orientované endocervixem nahoru s kapilárou uvnitř endocervikálního kanálu

- Vytvoření nového experimentu v softwaru Measure CT a vyplnění údajů
 - Experiment name: UPMD_ddmmrrrr_4_ číslo pacientky daný den_kapilara
 - Author, Institute, Lecture ID
- Znovu nastavení parametrů SOD = 310 mm a SDD = 360 mm
- Umístění vzorku a natočení pozice 12 h směrem ke kapiláře zůstává
- Umístění kapiláry do endocervikálního kanálu analyzovaného vzorku tkáně
- Vytvoření fotografie vzorku společně s měřítkem
- Umístění podložky se vzorkem na stoleček do experimentálního prostoru CT
- Rovnoměrné přitlačení podložky ke stolečku a přeměření výšky stolečku měrkou (kovová na výšku)
- Zavření a zamčení dvířek CT systému
- Provedení skenování (*CT scanning page*), počet projekcí 200, úhel 360°, tlačítko *SCAN*
- Odemčení, otevření dvířek a vyjmutí vzorku tkáně na plastové podložce
- Odstranění kapiláry z endocervikálního kanálu
- Provedení rekonstrukce (*Data reconstruction page*), tlačítko *RECONSTRUCT*, COS = 250
- Zobrazení 3D struktury (*Volume viewer page*), tlačítko *VOLVIEW*
- Uložení vytvořených snímků, tlačítko *SAVE IMAGE*

4. Měření rozstříženého vzorku tkáně

- Vytvoření nového experimentu v softwaru Measure CT a vyplnění údajů
 - Experiment name: UPMD_ddmmrrrr_4_ pořadové číslo pacientky daný den_ roz
 - Author, Institute, Lecture ID
- Znovu nastavení parametrů SOD = 310 mm a SDD = 360 mm
- Rozstřížení konizátu na pozici 12 h
- Položení tkáně doprostřed plastové podložky (neoznačené kapilárou) endocervixem nahoru
- Vytvoření fotografie vzorku společně s měřítkem (shora a šikmo)
- Umístění podložky se vzorkem na stoleček do experimentálního prostoru CT
- Rovnoměrné přitlačení podložky ke stolečku a přeměření výšky stolečku měrkou (kovová na výšku)
- Zavření a zamčení dvířek CT systému
- Provedení skenování (*CT scanning page*), počet projekcí 200, úhel 360°, tlačítko *SCAN*
- Odemčení, otevření dvířek a vyjmutí vzorku tkáně na plastové podložce
- Provedení rekonstrukce (*Data reconstruction page*), tlačítko *RECONSTRUCT*, COS = 250
- Zobrazení 3D struktury (*Volume viewer page*), tlačítko *VOLVIEW*
- Uložení vytvořených snímků, tlačítko *SAVE IMAGE*

5. Měření pomocí váhy

- Zapnutí váhy
- Umístění kádinky s fyziologickým roztokem na váhu
- Vynulování hodnoty na displeji tlačítkem *TARE*
- Uvázání vzorku na nit pomocí liščí smyčky
- Ponoření vzorku na niti do kádinky takovým způsobem, aby byl celý ponořen a aby se nedotýkal ani dna, ani stěny kádinky
- Odečtení hodnoty na váze a provedení fotografie
- Upevnění vzorku tkáně na polystyren a vložení do nádoby pro patologa

6. Ukončení měření

(Provádí se po ukončení měření posledního probanda daný den)

- Vypnutí CT systému a odpojení napájecího kabelu
- Odpojení USB kabelů CT systému a detektoru od počítače
- Vyjmutí detektoru a krokového motoru z experimentálního prostoru
- Zavření dvířek CT systému
- Zálohování dat na externí úložiště
- Očištění použitých pomůcek
- Úklid pracoviště

Poznámky:

Příloha D: Obsah příloh v elektronické podobě

Adresáře:

- data_statistika – obsahuje soubor v Excelu s daty, 2 skripty v Matlabu a příslušné tabulky s daty v Matlabu
 - XLSX soubor *statistika.xlsx* se všemi daty
 - *statistika.m*
 - *statistika_objem.m*
- skripty_matlab_fitovani – obsahuje 2 skripty v Matlabu, funkci v Matlabu, příslušné tabulky s daty v Matlabu a ukázková data pro jeden konizát
 - *tvorba_povrchu*
 - *fitting.m*
 - funkce *ellipsoid_fit.m*
- skripty_matlab_zpracovani_dat – obsahuje čtyři následující skripty
 - *konizaty_odecteni_kapilary.m*
 - *konizaty_roz.m*
 - *upravy_rezu_roz.m*
 - *vsechna_mereni.m*