

**UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

**Rizika a limity laparoskopie v léčbě gynekologických  
zhoubných nádorů**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**MUDr. Martin Charvát**

**Školitel: Doc. MUDr. Helena Robová, PhD.**

**2016**

**UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Rizika a limity laparoskopie v léčbě gynekologických  
zhoubných nádorů**

MUDr. Martin Charvát  
Školitel: Doc. MUDr. Helena Robová, PhD.

Praha 2016

**Postgraduální doktorské studium**

**Obor - Gynekologie a porodnictví**

**Předseda oborové rady:**

**Doc. MUDr. Novotný Zdeněk, CSc.**

**Pracoviště:**

**Gynekologicko -porodnická klinika,**

**Universita Karlova v Praze, 2. LF UK a FN v Motole**

**Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a použil jen výsledků vlastní práce a pramenů uvedených v seznamu literatury.**

**Dne 20.4.2016**

.....

**Martin Charvát**

## **Souhrn**

V práci jsou vyhodnoceny výsledky experimentálního protokolu fertilitu zachovávajícího postupu léčby u časných stadií cervikálních karcinomů (LAP I protokol). Detekce sentinelových uzlin a experimentální exstirpace aferentních kanálů využívající laparoskopii a její technické aspekty jsou analyzovány na prospektivním souboru 85 žen. Onkologické výsledky i časná a pozdní morbidita ukazují, že při dodržení indikačních zásad a námi zavedených operačních postupů lze řešení považovat za bezpečné s minimální morbiditou. V druhé části jsou analyzovány výsledky 148 žen s nádory děložního hrdla do 2 cm s invazí do poloviny stromatu u žen již neplánujících těhotenství (LAP II protokol). Onkologické výsledky jsou u námi definované skupiny velice dobré a zcela srovnatelné se "standardním" postupem modifikované radikální nebo radikální hysterektomie typ B nebo C, při nižší morbiditě. V samostatné části jsou analyzovány možnosti využití laparoskopie u karcinomů endometria včetně možnosti využití detekce sentinelových uzlin a technických aspektů využití laparoskopie u obézních žen. V současnosti největší kontroverzí je využití laparoskopie u zhoubných nádorů ovarií. Škola onkogynekologické skupiny FN Motol preferuje otevřený přístup a do práce jsme vybrali soubor pokročilých ovariálních nádorů, kde předoperační odhad nesignalizuje možnost kompletní cytoredukce. Jsou popsány indikace a laparoskopický přístup technikou "open laparoscopy". Tato technika při správné indikaci umožňuje bezpečný a reprezentativní odběr tkáně na biopsii a umožňuje včasné zahájení neoadjuvantní chemoterapie před IDS ("interval debulking surgery"). V závěrečné části práce jsou popsány postupy, indikace u jednotlivých typů laparoskopických transpozic ovarií.

## **Summary**

The thesis evaluates the results of experimental protocol involving the fertility sparing treatment procedure in early stage cervical carcinoma (LAP I protocol). Sentinel lymph node detection and experimental extirpation of afferent channels using laparoscopy and its technical aspects were analysed in prospective group of 85 women. The oncologic results and early/late morbidity show that established surgical procedures can be considered safe with minimal morbidity, provided that the indication criteria are met. The second part analyses the results of 148 women with no further pregnancy plans suffering from cervical tumors less than 2 cm in size with invasion less than half of the stroma (LAP II protocol). The oncological results in our defined group are very good and comparable to 'standard' procedure of modified radical hysterectomy type B or C with lower morbidity. In the separate section the thesis analyses the possibilities of laparoscopy in endometrial cancer treatment including the potentials of use of sentinel lymph node detection and technical aspects of laparoscopy in obese women. Currently the biggest controversy is the use of laparoscopy in malignant ovarian tumors. Our oncogynaecological study group at FN Motol prefers the laparotomic approach and we chose to include the set of advanced stage ovarian tumors, where preoperative estimate doubts the possibility of complete cytoreduction. The thesis describes the indications and laparoscopic approach known as 'open laparoscopy'. Given the right indication, this technique enables safe and representative tissue biopsy and early initiation of neoadjuvant chemotherapy before interval debulking surgery (IDS). The final section of the thesis describes the procedures and indications for each type of laparoscopic transposition of the ovaries.

## **Obsah**

1. Úvod
2. Cíle práce
3. Karcinomy děložního hrdla
  - 3.1. Laparoskopie v léčbě karcinomů děložního hrdla - LAP I protokol - fertilitu zachovávající postupy
    - 3.1.1. Soubor a metodika
    - 3.1.2. Výsledky
    - 3.1.3. Závěr
  - 3.2. Laparoskopie v léčbě karcinomů děložního hrdla - LAP II protokol - méně radikální postupy
    - 3.2.1. Soubor a metodika
    - 3.2.2. Výsledky
    - 3.2.3. Závěr
4. ZN dělohy
  - 4.1.1. Soubor a metodika
  - 4.1.2. Výsledky
  - 4.1.3. Závěr
5. ZN vaječníků
  - 5.1.1. Soubor a metodika
  - 5.1.2. Výsledky
  - 5.1.3. Závěr
6. Laparoskopické transpozice vaječníků
  - 6.1. Úvod
  - 6.2. Operační postup
    - 6.2.1. Mediokaudální transpozice

- 6.2.2. Laterokraniální transpozice
- 6.3. Soubor a výsledky
- 6.4. Závěr - diskuze
- 7. Závěr
- 8. Seznam použité literatury
- 9. Seznam publikací, prezentací se vztahem k tématu práce

## Seznam použitých zkratek

BMI	body mass index
CT	computed tomography, výpočetní tomografie
DR	detection rate
FS	frozen section , zmražený řez
FSH	folikuly stimulující hormon
GnRH	gonadotropin releasing hormon
HSK	hysteroskopie
ICG	indocyanine green
IF	impact factor
ITC	isolated tumor cells , izolované tumorózní buňky
LVSI	lymph vascular space invasion
NMR	nuclear magnet resonance
PB	Patent-blau (BLEU PATENTÉ)
PET-CT	Positron emission tomography - computed tomography
POF	premature ovarian failure
SLNM	sentinel lymph node mapping
SSDR	side specific detection rate
Tc	radiokoloid <sup>99m</sup> Tc
US,UZ	ultrasonography, ultrazvuk
VSI	vascular space invasion
ZN	zhoubný nádor



## 1 Úvod

Onkogynekologická chirurgická léčba zaznamenala v posledních třech dekadách výrazný posun díky využívání nových technologií. Vstup minimálně invazivních technik - laparoskopie a v poslední dekádě robotické chirurgie - umožňuje rozšířit přístupy k chirurgickému řešení u většiny gynekologických malignit. Technický pokrok též zaznamenaly zejména koagulační systémy, které umožňují výrazné zkrácení operací a současně minimalizují krevní ztráty, a zdokonalující se optické systémy. Přestože je nástup těchto technologií nezadržitelný, jsou zde i určitá rizika a limity. Ve vlastní práci jsem zpracoval prospektivně vedené protokoly, které využívají laparoskopický přístup. Jednotlivé protokoly byly vedeny v prospektivně vytvářené databázi u jednotlivých ZN. Protokoly u cervikálních karcinomů jsou originálními výstupy onkogynekologické skupiny FN Motol pod vedením prof. MUDr. Lukáše Roba, CSc.. Většina laparoskopických operací byla provedena vyčleněnými operátory onkogynekologické skupiny Doc. MUDr. Robovou, MUDr. Plutou a mnou. Práce je výstupem mnohaleté spolupráce této skupiny, vzájemné podpory a předávání zkušeností.

Všem spolupracovníkům z onkogynekologického centra patří můj velký dík. Zejména děkuji svému školiteli Doc.MUDr. Heleně Robové, PhD za podněty, které vedly k usměrnění mé práce a prof. MUDr. Lukáši Robovi, CSc. za dlouholetou podporu a motivující spolupráci.

## **2 Cíle práce**

**2.1 Analyzovat a vyhodnotit využití laparoskopie u fertilitu zachovávajících postupů u časných stadií karcinomů děložního hrdla (LAP I protokol)**

**2.2 Analyzovat a vyhodnotit experimentální laparoskopické méně radikální postupy u časných stadií karcinomů děložního hrdla (LAP II protokol)**

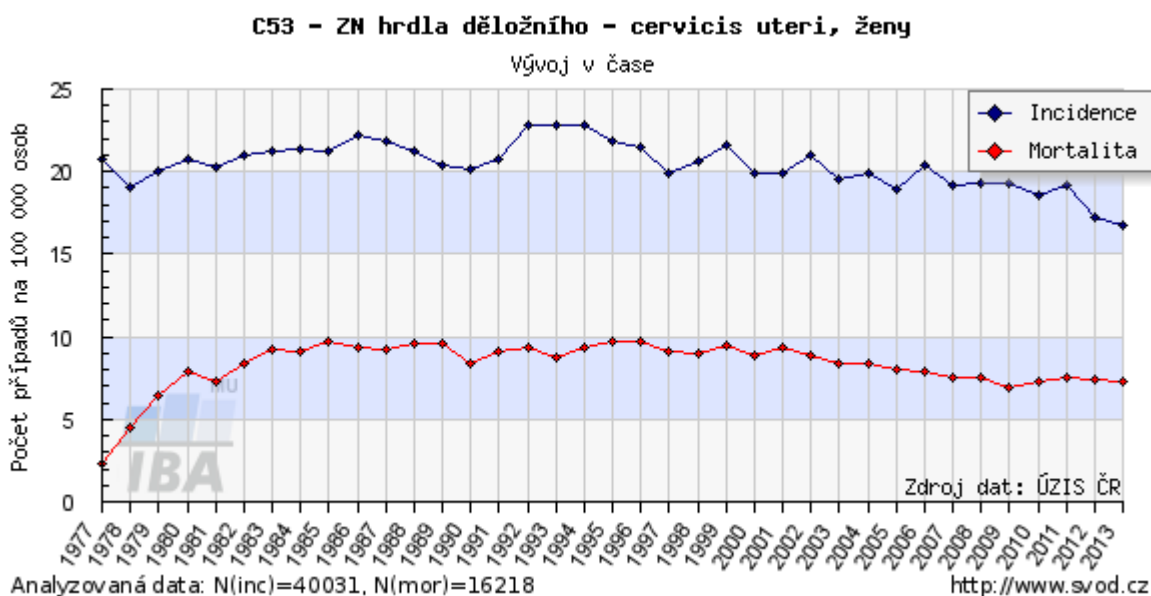
**2.3 Analyzovat a vyhodnotit využití laparoskopie u ZN dělohy**

**2.4 Analyzovat a vyhodnotit využití laparoskopie u ZN vaječníků**

**2.5 Analyzovat a vyhodnotit laparoskopické transpozice vaječníků**

### 3 Karcinomy děložního hrdla

Karcinomy děložního hrdla mají v České republice i přes snahu o organizovaný cytologický skrínig stále vysokou incidenci a představují velmi aktuální problém. Incidence a mortalita má přes mírně klesající trend v posledních 20 letech stále vysoké hodnoty a ze 40 zemí Evropy máme třináctou nejvyšší incidenci, osmnáctou nejvyšší mortalitu. (Globocan 2012). Srovnání s vyspělými Evropskými zeměmi pro nás tedy není lichotivé. Poslední oficiální statistická data za rok 2013 ukazují, že bylo zachyceno 895 nových invazivních karcinomů (incidence 16,73/100 000 žen) a bohužel zemřelo 388 žen (mortalita 7.25/100 000 žen) - viz tabulka 1. Dlouhodobý trend je na obrázku 1.



Obrázek 1 – Karcinom hrdla - incidence, mortalita - Česká republika (SVOD)

Pokud analyzujeme počty nových případů a zemřelých ve věkových kohortách, celospolečenský význam těchto zhoubných nádorů ještě více stoupá, neboť vzestupná incidence začíná v kohortě nad 30 let a prudce stoupá v kohortě 35 let a vyšších. V tabulce 1 je analýza po věkových kohortách. Z podrobnější analýzy dostupné statistiky za poslední roky (2008 - 2013) jasně vyplývá, že v České republice je současný skrínig založený na cytologickém vyšetření je efektivní u žen do 30 let. Je zde diagnostikováno 4.31% (254/5894) ze všech zhoubných nádorů děložního hrdla a mortalita v této skupině je raritní a podílí se pouze 0.51% (12/2346) ze všech zhoubných nádorů děložního hrdla. Bohužel již ve věkové kohortě žen 30 - 39 let dochází k prudkému nárůstu jak nově diagnostikovaných tak i zemřelých na tyto nádory a je zde ročně hlášeno přes 200 nových

zhoubných nádorů. Tento trend pokračuje i v dalších pětiletých kohortách. Zhoubné nádory do 49 let tvoří 45 - 47% celkové incidence, tedy přes 400 nových případů. Naštěstí v těchto věkových kategoriích se daří zachytit častěji karcinomy v časných, operabilních stadiích a na celkové mortalitě se podílejí 17,5% (411/2346).

Tabulka 1 - Incidence a mortalita věkové kohorty - absolutní čísla – ČR 2008 - 2013

**C53 (incidence/mortalita – absolutní počty ve věkových kohortách)**

	0-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-	Σ	
2008	0	9	34	83	118	121	96	95	117	100	77	53	66	52	1023	
	0	1	0	6	7	27	15	37	34	44	39	28	33	40	400	
2009	1	11	42	85	122	103	94	85	105	115	84	53	48	77	1031	
	0	0	0	9	7	16	26	30	42	43	36	33	24	45	371	
2010	0	6	32	96	113	120	89	108	87	112	81	56	33	61	994	
	0	1	1	9	13	22	34	25	46	44	32	30	27	58	391	
2011	1	6	38	105	94	118	88	94	98	128	80	59	49	65	1027	
	0	0	2	3	18	24	26	39	43	56	45	30	36	77	401	
2012	2	6	30	64	102	105	85	65	87	89	96	55	55	83	924	
	0	0	2	4	18	18	35	25	39	44	52	46	36	76	395	
2013	0	9	27	64	115	86	87	61	94	105	87	54	43	63	895	
	0	0	5	8	10	15	29	29	33	52	60	31	44	72	388	
															NOVÉ PŘÍPADY	5894
															ZEMŘELÉ	2346

Vysoká léčitelnost operabilních časných stadií nás nutí soustředit pozornost na kvalitu života námi léčených žen. Využití laparoskopie jako minimálně invazivní techniky u časných stadií je jasným trendem posledních 25 let. Důležitou součástí managementu chirurgické léčby je snaha o individualizaci léčby, která vychází z pečlivého zhodnocení

předoperačních, peroperačních a pooperačních nálezů. Optimální chirurgický management časných stadií má redukovat časnou a pozdní morbiditu bez zhoršení onkologických výsledků. Dnes je diskutována řada prognostických předoperačních faktorů [1]. Prvním jsou histopatologické parametry - typ nádoru, lymfangioinvaze (LVSI) a angioinvaze (VSI) a perineurální šíření. Za nejvýznamnější, jak u spinocelulárních karcinomů, tak i adenokarcinomů stadia I, dnes považujeme nádorovou volumometrii popisující rozměry nádoru a vztah nádoru k zdravému nepostiženému stromatu hrdla. Volumetrii považujeme za klinicky významnější prognostický faktor než hloubku invaze nebo největší rozměr nádoru. V dnešní době lze nádorovou volumetrii s vysokou spolehlivostí určit pomocí NMR nebo ultrasonografie. Dalším velice významným rizikovým faktorem je stav spádových lymfatických uzlin. Dnes dostupné zobrazovací metody (lymfografie, CT, NMR), které máme v předléčebné rozvaze k dispozici, (včetně PET – CT) postrádají senzitivitu pro metastatická ložiska menší než 10 mm a tak je dnes nejperspektivnější cestou peroperační identifikace sentinelových uzlin [2]. Současná data jasně ukazují, že detekce sentinelových uzlin s použitím kombinace radiokoloidu technetia a patentové modři je nejsenzitivnější metodou detekce metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin. Anotované cíle naší práce pro cervikální karcinomy analyzují dlouhodobé výsledky využití minimálně invazivních technik u časných stadií cervikálních karcinomů ve dvou experimentálních protokolech LAP I - u fertilitu zachovávajících postupů a LAP II u žen neplánujících těhotenství, u kterých byl využit koncept redukce radikality chirurgické léčby.

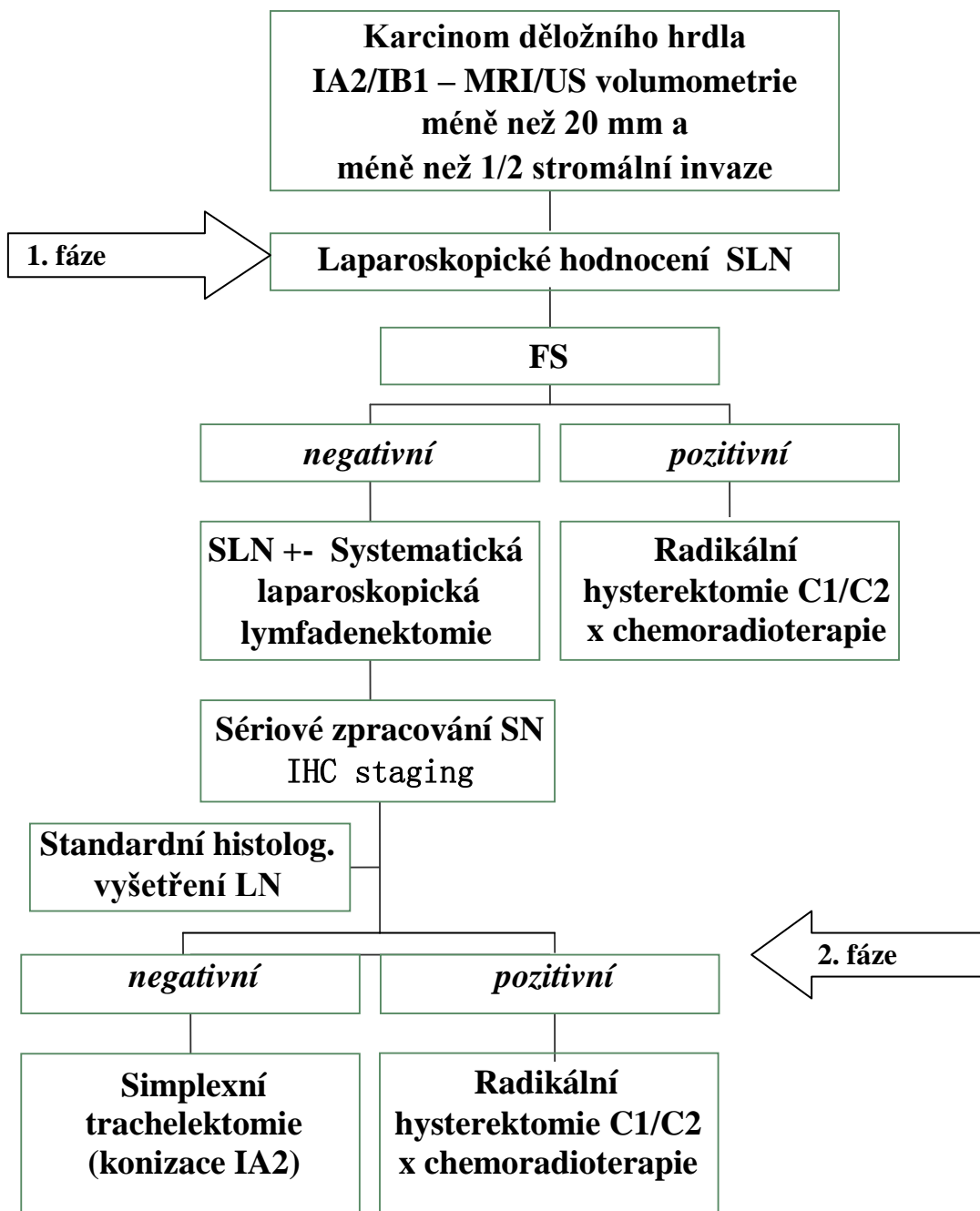
### **3.1 Laparoskopie v léčbě karcinomů děložního hrdla - LAP I protokol - fertilitu zachovávající postupy**

#### **3.1.1 Soubor a metodika**

Tento protokol "Konzervativní fertilitu zachovávající operace LAP I protokol" byl schválen jako nový léčebný postup etickou komisí FN v Motole a vědeckou radou FN v Motole v roce 1999. Pilotní zkušenosti jsme publikovali v roce 2006 v českém písemnictví [3] a v roce 2007 v časopisu s IF [4]. V roce 2006 byly schváleny úpravy v protokolu LAP I a od roku 2007 až do současnosti je používána jednotná metodika pro diagnostiku, indikačně byl posunut věk z hranice 35 let na fertilitní věk s přáním těhotenství, což umožňuje v trendu současné doby zařazovat i ženy se silnou touhou po těhotenství i po 35 roce věku. V operační části byla sjednocena technika "ultrakrátkého protokolu" detekce

sentinelových uzlin, bez provádění lymfoscintigrafií. V technické části chirurgického výkonu byla používána jednotná terminologie spádových oblastí, popisu lymfatických kanálů a byla vypracována technika selektivní exstirpace aferentních lymfatických kanálů k sentinelovým uzlinám. Současně byla sjednocena technika histopatologického peroperačního zpracování sentinelových uzlin a technika histopatologického zpracování exstirpovaných lymfatických kanálů. Další změnou je, že protokol umožňuje u prognosticky příznivých případů provádět výkon v jedné době (laparoskopickou + vaginální část operace). Schéma protokolu LAP I je na obrázku 2.

## SLNM a konzervativní fertilitu zachovávající operace



SLNM = mapování sentinelových uzlin, SLN = sentinelové uzliny, MRI = magnetická rezonance, UZ = ultrazvuk, IHC = imunohistochemie

Obrázek 2 - Schéma protokolu LAP I

**Vstupní kritéria** - žena plánující těhotenství ve fertlím věku, nádor do největšího rozměru 20mm s invazí dle volumetrie (UZ -ultrazvukem) nebo MR (magnetickou rezonancí) méně než polovina stromatu. Normální hodnota SCC u spinocelulárních karcinomů. Do protokolu lze zařadit spinocelulární karcinomy, adenokarcinomy, adenosquamózní karcinomy. Do protokolu nelze zařadit nádory s neuroendokrinní komponentou a neuroendokrinní nádory. Požadujeme plné poučení ženy a podepsaný informovaný souhlas včetně poučení o nutnosti provedení radikální operace v případě zjištění peroperační pozitivity v detekovaných sentinelových uzlinách. Alternativním postupem radikální operace je ukončení operace a následná primární chemoradioterapie.

**I. fáze protokolu** - detekce sentinelových uzlin je prováděna "ultrakrátkým protokolem". K detekci sentinelových uzlin je používána kombinace radiokoloidu  $^{99m}\text{Tc}$  v dávce 20MBq (SENTISCINT, Mediradiopharma LTD, Fodor Jozsef, Maďarsko) - naředěn do 2 ml fyziologického roztoku a 2 ml patentové modři (BLEU PATENTÉ V 2.5% Guebert, Francie). Radiokoloid i modř jsou standardně aplikovány do 4 kvadrantů peritumorosně nebo do okraje po předchozí konizaci v úvodu celkové anestezie. První fáze spočívá v laparoskopické identifikaci a vizualizaci modrých kanálů a uzlin, je provedena kontrola Tc aktivity ve všech oblastech včetně presakrální oblasti. Poté je otevřeno retroperitoneum - jsou vytvořeny tupou preparací prostory obturátorové fosy, identifikována obliterated chorda arterie umbilicalis a následně vytvořena paravesikální fosa. Je vizualizován ureter a je identifikována sentinelová uzlina. V této fázi je používána pouze bipolární koagulace, je exstirpována sentinelová uzlina a je disekován a následně exstirpován aferentní lymfatický kanál s ev. uzlinami v jeho průběhu mediální části paracervixu. V této fázi je důležitá jasná orientace o průběhu ureteru, obliterated chordy arterie umbilicalis a uterinní arterie a vény. Variabilita průběhu a odstupů uterinních a vesikálních cév je ve více než třetině případů. Modré aferentní lymfatické kanály exstirpujeme s maximální snahou o neporušení uterinních cév a inervace tvořící dolní hypogastický plexus. Identicky je postupováno na druhé straně pánve. V případě Tc aktivity v presakrální oblasti je třeba provést vizualizaci celého průběhu ureteru a vizualizace nervových vláken v oblasti horního hypogastrického plexu. Ureter s infundibulopelvickým ligamentem je po uvolnění céka odsunut mediálně, což umožní bezpečnou vizualizaci společné ilické vény, arterie a presakrální oblasti. Tento krok bývá obtížnější u žen s vyšším BMI, kdy je nutno někdy ureter a infundibulopelvikum lateralizovat. Po exstirpaci sentinelových uzlin jsou odeslány na peroperační



histopatologické vyšetření a následně je provedena kontrola "reziduální" radioaktivity v malé pánvi. V případech uzlin s menší aktivitou jsou ještě tyto odstraněny a odeslány na definitivní histopatologické vyšetření. V případech, kdy je indikována lymfadenektomie pánevní, je pokračováno standardním způsobem v systematickém odstranění lymfatik ve všech oblastech.

### **FS sentinelových uzlin - Histopatologické zpracování sentinelových lymfatických uzlin**

Po vypreparování z okolní tukové tkáně je zaslaná lymfatická uzlina, označená jako sentinelová, změřena v podélné ose. Uzliny menší než 8 mm jsou zpracovány vcelku, větší lymfatické uzliny jsou podélně rozpůleny a každá část je zpracována samostatně. Peroperační vyšetření materiálu probíhá standardizovaným protokolem, který sestává ze zamražení tkáně v tekutém dusíku a zhotovení 3 – 6 sériových řezů o tloušťce 4 µm, všechny v jedné úrovni řezu. Tkáňové řezy jsou k histopatologické analýze barveny Harrisovým hematoxylinem. Výsledek FS je sdělen operatérovi za 15-20 minut. Existuje řada kontroverzí, které provázejí peroperační zpracování sentinelových uzlin. Námi předloženou technikou jsme schopni identifikovat metastatická ložiska nad 2 mm s vysokou spolehlivostí, což považujeme v klinické praxi za klíčové. Detekovaná metastáza mění klinický postup a v našem protokolu kontraindikuje pokračování fertilitu zachovávající operace. Nezpochybnitelnou limitací FS je detekce mikrometastáz a ITC (izolovaných nádorových buněk), kde sériové zpracování případně imunohistochemické vyšetření v rámci definitivní histologie přináší další a konečnou informaci o stavu sentinelových uzlin.

**Definitivní zpracování sentinelových uzlin.** Po peroperačním vyšetření je materiál rozmražen a fixován po dobu 24 hodin ve 4% pufrovaném formaldehydu (pH 7,2). Následně jsou lymfatické uzliny zpracovány běžnými histologickými technikami a zality do parafinových bloků, které jsou sériově prokrajovány v intervalu 250 µm a z každé úrovně je zhotoven jeden řez barvený hematoxylin-eozinem a další řez k imunohistochemickému zpracování. Imunohistochemicky vyšetřované řezy jsou deparafinizovány v xylenu a rehydratovány v sestupné řadě alkoholů. Endogenní peroxidázová aktivita je blokována standardním postupem po dobu 20 min při pokojové teplotě. Následně jsou tkáňové řezy inkubovány přes noc při teplotě 4°C s primární širokospektrou protilátkou proti cytokeratinu (klon KL1, Immunotech, Marseille, Francie, kat.č. 1918) v ředění 1:100. Imunokomplexy antigenu a primární protilátky jsou

vizualizovány univerzálním imunoperoxidázovým polymerním detekčním kitem N-Histofine, Simple Stain MAX PO (Multi) (Nichirei Biosciences, Inc., Tokio, Japonsko, kat. č. 414154F) s využitím 3,3'-diaminobenzidin tetrahydrochlorid dihydrátu (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Švýcarsko, kat.č. 32750) jako chromogenu.

**Pozitivní FS sentinelových uzlin.** Již před operací jsou ženy podrobně seznámeny s riziky operace a následnými postupy. Pozitivita metastatického postižení v sentinelové lymfatické uzlině kontraindikuje pokračování fertilitu zachovávající operace, indikuje ukončení laparoskopické operace a konverzi na radikální hysterektomii v rozsahu C1/C2 na postižené straně nebo ukončení laparoskopie a indikaci chemoradioterapie. Obě možnosti jsou s těmito mladými ženami probírány. Naší preferencí je radikalizace operace. Z pohledu dlouhodobé morbidity a zejména pro zachování dlouhodobé kvality sexuálního života považujeme v současné době u těchto mladých žen za méně zatěžující adekvátně provést radikální operaci s ev. teleterapií na oblast malé pánve. Tento postup upřednostňujeme před standardní kurativní chemoradioterapií využívající jak brachyterapii tak teleterapii s konkomitantní chemoterapií. Zásadní pro kvalitu života mladých žen je radiační kastrace a fibrosa proximální pochvy a parakolpií po kombinované radioterapii, která neumožňuje v dlouhodobém horizontu kvalitní pohlavní život.

**Negativní FS sentinelových uzlin.** V souladu s informovaným souhlasem plně poučené ženy v indikovaných případech časných stadií bez angioinvaze ukončujeme laparoskopickou část po exstirpaci sentinelových uzlin. V ostatních případech je dokončena pánevní lymfadenektomie.

**Exstirpované lymfatické kanály z paracercixu.** Preparáty jsou odeslány samostatně na definitivní histopatologické zpracování. Tyto excize tukově vazivové tkáně s lymfatickými kanály jsou k histopatologickému vyšetření orientovány v podélné ose, následně sériově prokrájeny v intervalu 5 mm a kompletně zpracovány běžnými histologickými technikami.

**II. fáze protokolu.** Definitivní histopatologické zpracování lymfatických uzlin je k dispozici v managementu pracoviště do týdne. V současnosti doplněk LAP I protokolu umožňuje provést již vaginální část - trachelektomii v jedné době. Trachelektomie „sec. Motol“ je prováděna jednotnou technikou, výkon byl v celém období prováděn pouze dvěma operátory (LR, HR). Detailní popis techniky je v publikaci [5]. Za bezpečnější jsme považovali provedení trachelektomie až v odstupe týdne, kdy je k dispozici definitivní histopatologické zpracování uzlin, které vyloučí přítomnost metastáz nebo mikrometastáz,

keré nezachytí FS. Po zkušenostech s technikou FS s více než 700 případy invazivních karcinomů děložního hrdla, je výše popsanou technikou riziko přehlédnutí metastázy nad 2 mm na úrovni kazuistického sdělení (jedna žena s ložiskem 2.8 mm z celého souboru cervikálních karcinomů 2002-2015). Přehlédnutí mikrometastázy je sice realitou, zásadní však zůstává klinický význam zjištění jedné mikrometastázy v sentinelové uzlině nebo ITC, při negativitě ostatních uzlin. Pozitivitu mikrometastatického postižení v definitivní histologii je nutno řešit individuálně dle domluvy s klientkou. Radikalizace operace je navrhována jako první volba u žen, které již mají dítě. U žen se silnou touhou po těhotenství a žen, které dosud nerodily, je alternativním postupem podání adjuvantní chemoterapie, která snižuje jejich schopnost těhotenství. Postup s adjuvantní chemoterapií je však experimentální a akceptovatelný pouze u plně informované ženy.

### 3.1.2 Výsledky

Do protokolu **LAP I (fertilitu zachovávající protokol)** bylo zařazeno **85 žen**, v souboru nebyla zjištěna falešně negativní sentinelová uzlina. U 7 žen byla detekována pozitivita sentinelové uzliny peroperační histologií, u jedné byla FS falešně negativní a seriové zpracování prokázalo mikrometastátu v sentinelové uzlině (celkem tedy 9.4% N1). Ve dvou případech byly detekovány ITC, které nejsou zařazeny do pozitivních uzlin. Detekce sentinelových uzlin na pacientku byla - DR = 100%, u 5 žen byla detekce jednostranná - SDDR 94.1%. V souboru bylo 7 žen stadia IA1 - 100% angioinvasí, 19 žen IA2 - 35.3% s angioinvasí, 59 žen IB1 -38.8% s angioinvasí. Fertilita byla zachována u 75 žen. Follow-up (3 - 192 měsíce) - 2x recidiva v oblasti istmu 14 a 18 měsíců po trachelektomii (2.7% souboru). Jedna žena zemřela (1.3%). V jednom případě byl primární nádor spinocelulární karcinom, s normálním nálezem bez adenoatypií v endocervixu v době trachelektomie. Při follow-up po 28měsících byl zjištěn v oblasti istmu adenokarcinom - duplicitní karcinom. Nebyla zjištěna pánevní či vzdálená recidiva prokazující selhání detekce sentinelových uzlin. V souboru 10 žen, které byly radikalizovány v 8 případech pro pozitivní sentinelovou uzlinu a ve dvou případech pro "těsný okraj v trachelektomii" je v dlouhodobé remisi 9 žen, jedna žena s histologií viloglandulárního karcinomu odmítla adjuvantní radioterapii a zemřela na recidivu (10% souboru). Tyto onkologické výsledky jsou zcela identické jako v souborech radikálně prováděných trachelektomií nebo radikálních hysterektomií.

### 3.1.3 Diskuze - závěr

Miniinvazivní laparoskopický přístup je dnes metodou volby u fertilitu zachovávajících postupů [6]. V rukou zkušených operátorů, při zachování námi popsané techniky operace je riziko závažnějších komplikací raritní. Fertilitu zachovávající operace by měl provádět pouze zkušený onkogynekolog s endoskopickou erudicí [7]. V celém období všechny laparoskopické fáze operace byly provedeny 3 operátory (MCH, HR, MP).

Experimentální a světově prioritní exstirpace aferentních kanálů je technicky možná a minimalizuje riziko "ponechání" nádorových buněk v průběhu aferentního kanálu k sentinelové uzlině. Ve vlastním souboru 85 žen bylo nutno provést konverzi na otevřený přístup pouze u jedné ženy, kde došlo ke krvácení z nedostatečně koagulované aberantní uterinní vény u jejího odstupu z vnitřní iliky. U žádné ženy souboru nedošlo k poranění ureteru či močového měchýře. Močový katetr (Foley) byl standardně odstraňován do 24 hodin. Pouze u jedné ženy souboru bylo nutno pro pooperační retenci moči opakovat zavedení katetru s farmakologickou tonizací měchýře. Úpravy bylo dosaženo 5 pooperační den. Laparoskopický přístup v současnosti minimalizuje krevní ztráty, v druhé části (2007-2015) s výjimkou ženy vyžadující konverzi (1200ml ztráta), nebyla krevní ztráta u žádné ženy větší než 100ml a u žádné ženy nebylo nutno pooperačně provést transfuzi. Do 48 hodin nebyla u žádné ženy provedena reoperace pro komplikace. V současnosti jedinou komplikací, je problematika lymfocyst a lymfedémů u žen po systematických lymfadenektomiích [8] (obrázek 3). V případě, že bylo odstraněno více než 20 lymfatických uzlin byly lymfocysty diagnostikovány u 19% žen, symptomatické v 8% žen. Asymptomatické lymfedémy zjištěny v 23%, perzistující lymfedémy vyžadující péči lymfologa v 12%. Exstirpace samotných sentinelových a Tc aktivních uzlin snižuje výskyt lymfedémů v této skupině na 6%, pouze u jedné ženy byla nutná péče lymfologů.



Obrázek 3 - Noha s lymfedémem

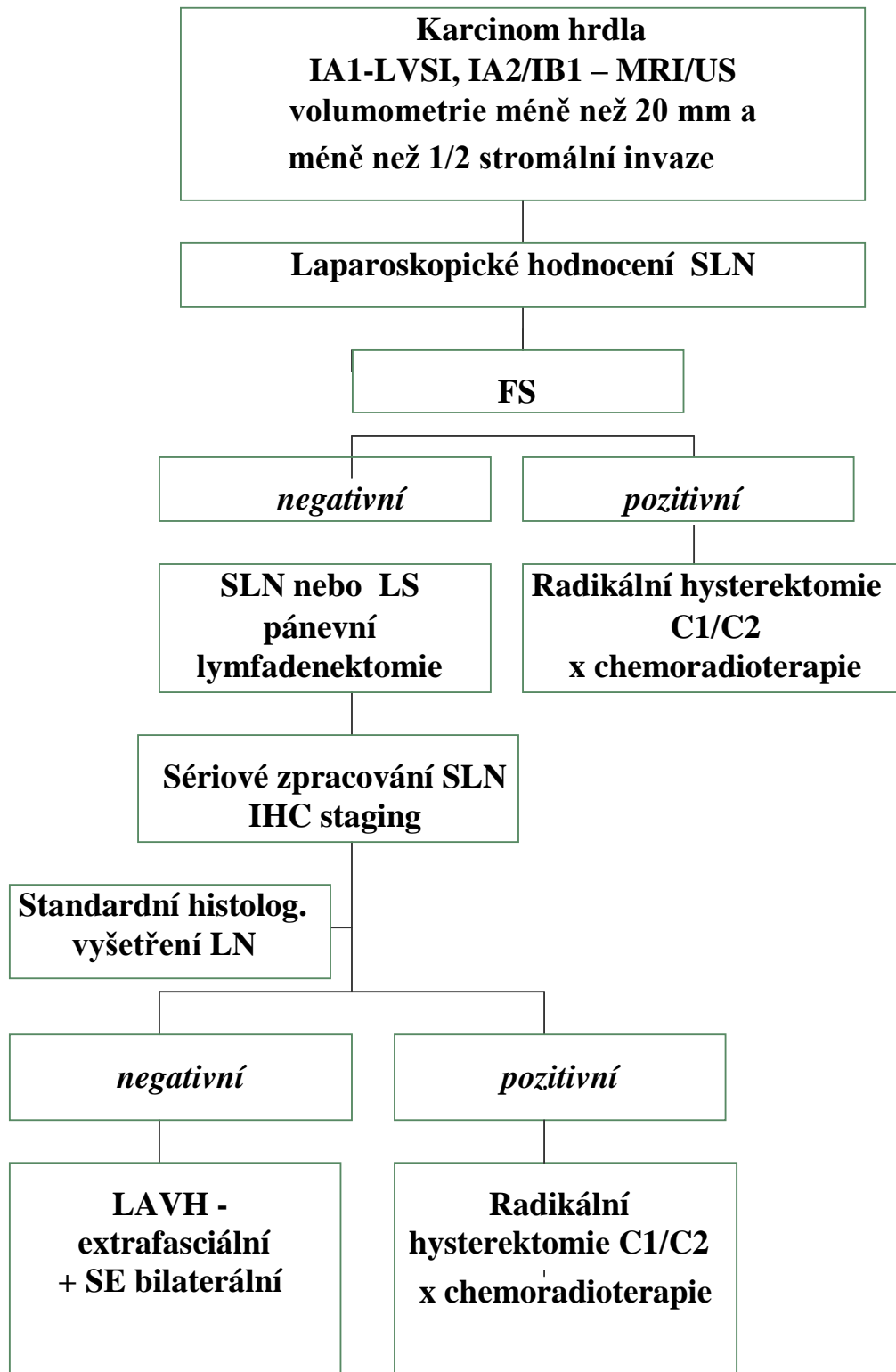
## **3.2 Laparoskopie v léčbě cervikálních karcinomů - LAP II protokol - méně radikální postupy**

### **3.2.1 Soubor a metodika**

Protokol "LAP II - SLNM + LAP + laparoskopicky asistovaná extrafasciální hysterektomie" byl schválen etickou komisí FN Motol a vědeckou radou FN v Motole jako nový léčebný postup v roce 2002 po pilotním projektu, který byl schválen etickou komisí FN Motol a vědeckou radou FN v Motole schválen v roce 2000. Pilotní zkušenosti jsme publikovali v roce 2009 v časopisu s IF [9]. Indikací jsou nádory děložního hrdla - spinocelulární, adenokarcinomy i adenosquamózní karcinomy stadia IA1 s angioinvasí, IA2 a IB1 do 2 cm v ploše a invazí do poloviny stromatu ne více než 10 mm invaze. Věk žen bez omezení, s interním stavem umožňujícím laparoskopické operační řešení s předpokládaným časem minimálně 60 minut výkonu. V operačním managementu byla použita podobně jako u LAP I protokolu jednotná technika "ultrakrátkého protokolu" detekce sentinelových uzlin, bez provádění lymfoscintigrafií. V technické části chirurgického výkonu byla užita jednotná terminologie spádových oblastí, popisu lymfatických kanálů. Identicky jako u LAP I protokolu byla použita technika selektivní

exstirpace aferentních lymfatických kanálů k sentinelovým uzlinám v oblasti paracervixu. Histopatologické zpracování bylo identické jako u LAP I. protokolu (kap. 3.1.1). Zásadní odlišností protokolu LAP II od LAP I bylo, že od začátku byl tento protokol prováděn v jedné době tedy po laparoskopické identifikaci sentinelových uzlin a negativní peroperační histologii exstirpovaných uzlin následovala vaginální část tedy extrafasciální hysterektomie. Schéma protokolu LAP II je na obrázku 4.

## SLNM a konzervativní méně radikální hysterektomie



Obrázek 4 - Schéma protokolu LAP II

### 3.2.2 Výsledky

Do protokolu **LAP II (konzervativní - méně radikální hysterektomie)** bylo **zařazeno 148 žen**. Věk byl od 29 do 76 let s průměrem 43.1 let a mediánem 41 let. Zastoupení jednotlivých stadií bylo IA1 - 12x (8.1%) - 100% s angioinvasí, IA2 26x (17.6%) - 31.8% s angioinvasí a IB1 - 110 (74.3%) - 32.3% s angioinvasí. V souboru byla detekována pozitivita nádorových buněk v uzlinách u 9 žen (6.1% - N1). U všech žen byla tato pozitivita detekována v sentinelových uzlinách, v 6 případech šlo o metastázy, které byly vždy detekovány peroperační histologií. Ve třech případech byly detekovány mikrometastázy, pouze jedna mikrometastáza byla identifikována peroperačně. Ve třech případech sériové zpracování odhalilo přítomnost izolovaných nádorových buněk (ITC), které nepočítáme do pozitivních uzlinových nálezů.

Nebyla zjištěna žádná falešně negativní sentinelová uzlina. Detekce sentinelových uzlin na pacientku (DR) kombinací Tc a modři byla 100%, SSDR (detekce na stranu) byla 95.9% ve 12 případech byla detekována sentinelová uzlina pouze na jedné straně. U 35 žen souboru byla provedena pouze detekce sentinelových uzlin (23.6%). Během follow-up (3 - 168 měsíce) u žen 139 žen s negativními uzlinami jsme detekovali pouze u dvou žen VaIN III. U jedné řešeno parciální kolpektomií a je 50 měsíců v kompletní remisi. U druhé ženy, která nesouhlasila s kolpektomií ani radioterapií nález po 3 biopsiích VaIN III po 19 měsících progredoval v invazivní karcinom řešený chemoradioterapií. Nyní je 24 měsíců v kompletní remisi. V souboru jsme nedetekovali recidivu v pánvi ani vzdálenou. U 9 žen s pozitivními uzlinami jsou všechny ženy v kompletní remisi (7x radikální hysterektomie + radiace, 2x adjuvantní radioterapie).

U žádné ženy souboru nedošlo k poranění ureteru nebo močového měchýře. Močový katetr (Foley) byl podobně jako v LAP I protokolu standardně odstraňován do 24 hodin. Pooperační retenci moči jsme zaznamenali u dvou žen s úpravou do 7 dnů. Krevní transfúze byla podána u jedné ženy souboru, u které byla do 48 hodin provedena reoperace pro hemoperitoneum. Podobně jako u LAP I protokolu, v případě, že bylo odstraněno více než 20 lymfatických uzlin (62 žen) byly lymfocysty diagnostikovány u 9 žen (14.5%), symptomatické u 5 žen (8.1%). U žen, kde byly odstraněny pouze sentinelové uzliny (35 žen) byla lymfocysta diagnostikována ve dvou případech (5.7%), v jednom symptomatická (2.9%).

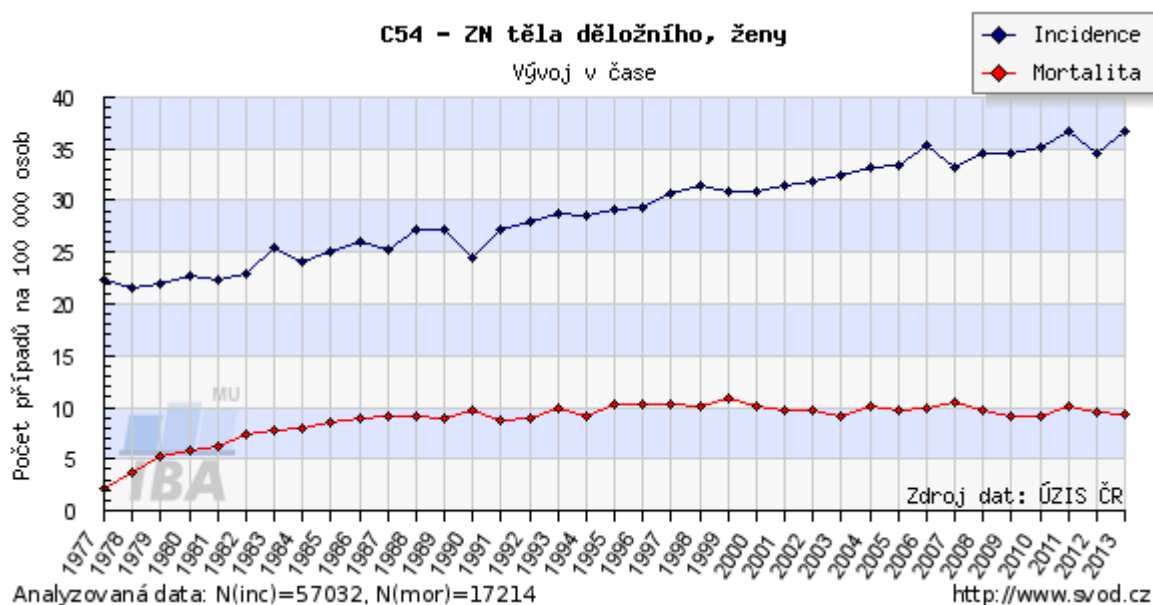


### 3.2.3 Diskuze - závěr

Tento soubor prokazuje, že minimálně invazivní přístup s redukcí resekce paracervixu při negativních sentinelových uzlinách u žen s nádory do 2 cm v největším plošném rozměru a s invazí do poloviny stromatu (méně než 10mm invaze) je akceptovatelnou alternativou radikálních hysterektomií. Laparoskopicky provedená detekce sentinelových uzlin se selektivní exstirpací aferentních kanálů s následnou extrafasciální vaginální hysterektomií minimalizuje peroperační i pooperační komplikace. Minimálně invazivní přístup by dnes měl být metodou volby u těchto časných stadií cervikálních karcinomů. V současnosti bude třeba ověřit v prospektivní multicentrické studii zda-li v této skupině můžeme redukovat radikalitu lymfadenektomie na pouhou exstirpaci sentinelových uzlin. Tento přístup by pomohl minimalizovat časně i pozdní komplikace související s lymfadenektomií.

#### 4 ZN dělohy

Zhoubné nádory děložního těla jsou v 97% tvořeny karcinomy endometria a zbylá tři procenta tvoří sarkomy a vzácné nádory děložního těla. ZN děložního těla mají stále stoupající incidenci a v současné době již ročně diagnostikujeme přes 2000 nových malignit. Karcinomy endometria jsou tedy ve většině onkogynekologických center nejčastějšími nádory. Poměr incidence a mortality je naštěstí nejpříznivější ze všech gynekologických malignit. V celosvětové statistice jsme na prvním místě s nejvyšší incidencí na světě a až na 15 místě v mortalitě. (Globocan 2008 - UZIS). Srovnání s vyspělými Evropskými zeměmi pro nás tedy není lichotivé, prodlužující se věk a obezita naší postmenopauzální populace jsou asi nejvýznamnějšími faktory (obrázek 6). Poslední oficiální statistická data za rok 2013 ukazují, že bylo zachyceno s diagnózou C54 1963 žen (incidence 36,7/100 000 žen), s diagnózou C55 je to již v roce 2013 celkem 2013 nových zhoubných onemocnění. I přes příznivý poměr incidence a mortality, na tuto diagnózu zemřelo 500 žen (mortalita 9,35/100 000 žen). Dlouhodobý trend je na obrázku 5.

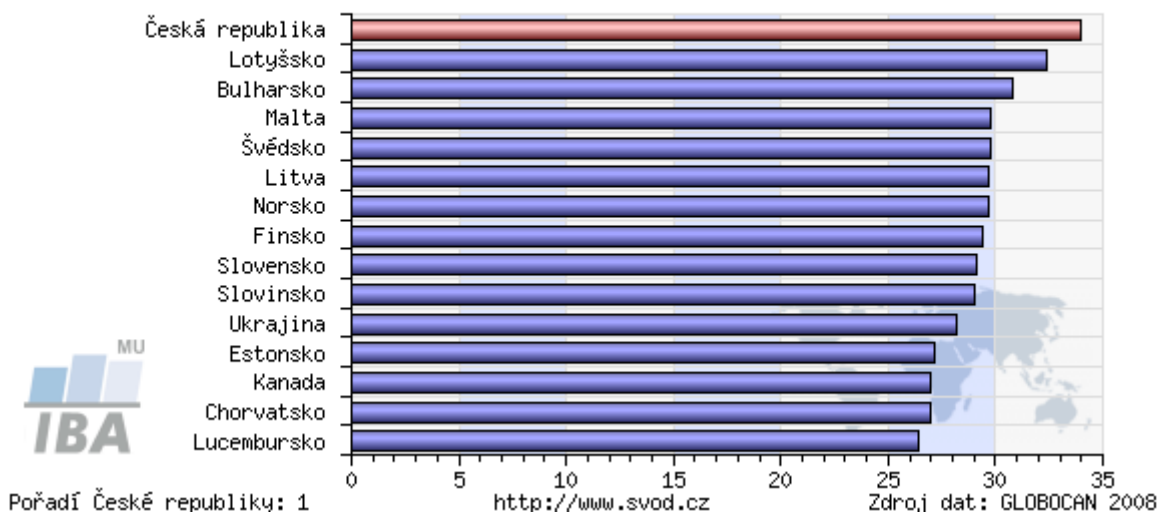


Obrázek 5 - Karcinom endometria - incidence, mortalita - Česká republika (SVOD)

## Incidence C 54 / 100 000 žen

### C54 - Tělo děložní - corpus uteri, ženy

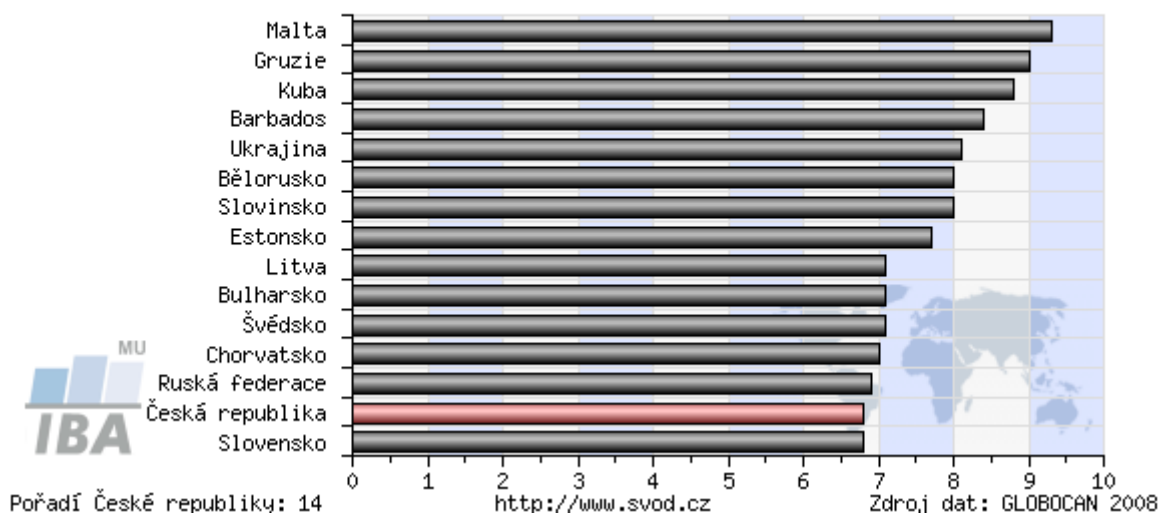
srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočet na 100 000 osob



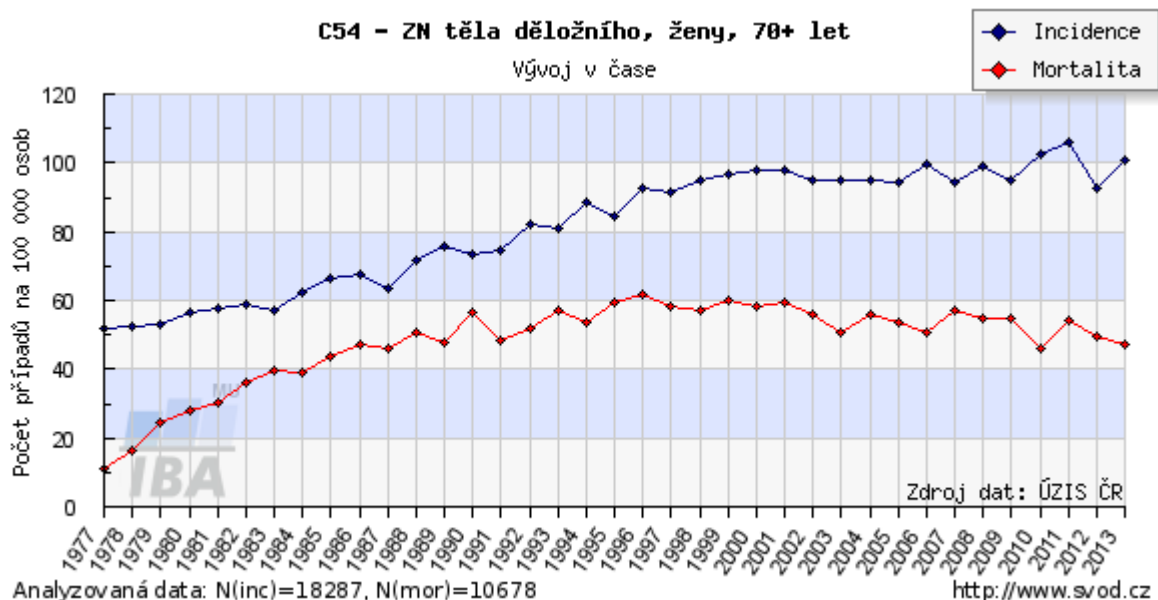
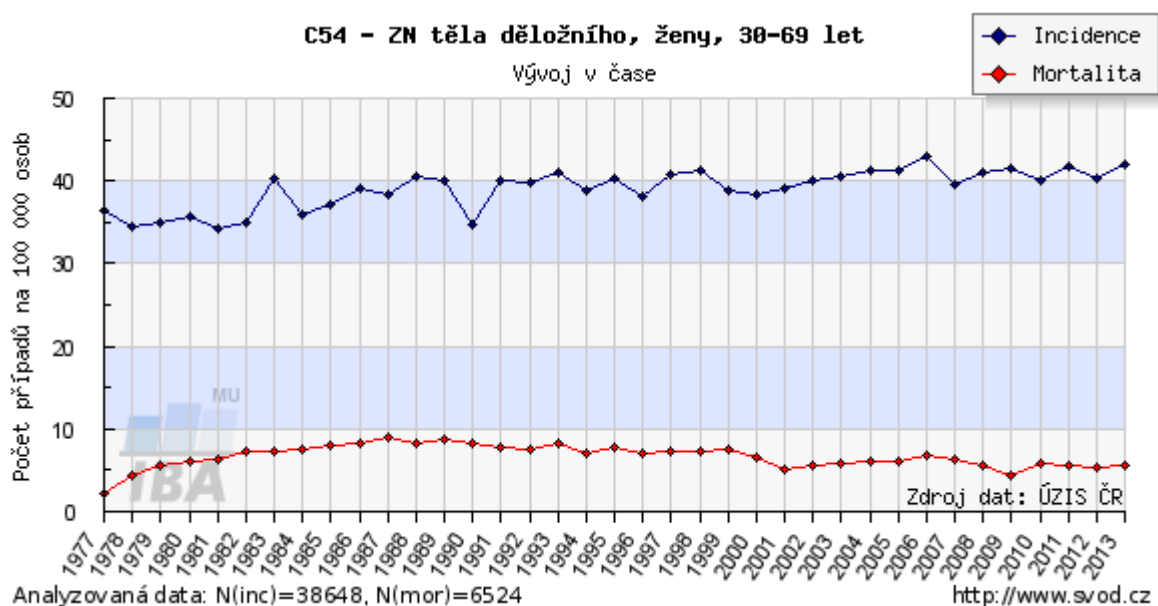
## Mortalita C 54 / 100 000 žen

### C54 - Tělo děložní - corpus uteri, ženy

srovnání mortality v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočet na 100 000 osob



Obrázek 6 - Srovnání incidence a mortality karcinomu endometria v různých zemích



Obrázek 7 – Karcinom endometria podle věkových skupin - incidence, mortalita - Česká republika (SVOD)

Pokud analyzujeme počty nových případů a zemřelých ve věkových kohortách, je jasné, že největším problémem jsou nádory u žen nad 70 let věku.

# 2008-2012 Česká Republika

Věk	25-49	50-69	70-85+
Incidence- počty pacientek / (%)	<b>692 (7.4%)</b>	<b>5340 (57.1%)</b>	<b>3320 (35.5%)</b>
Mortalita – počty pacientek / (%)	<b>50 (1.9%)</b>	<b>743 (29.4%)</b>	<b>1736 (68.7%)</b>
Incidence/ mortalita	692/50 = 7.2%	5340/743 = 13.9%	3320/1736 = 52.3%

**70+** vzrůstající poměr typu II  
vzrůstající poměr pokročilých stadií  
otázky chirurgické léčby

Obrázek 8 Věkové kohorty karcinomu endometria v ČR

## 4.1.1 Soubor a metodika

V letech 2008 - 2014 jsme laparoskopicky řešili 102 karcinomů endometria laparoskopicky (17.1% souboru všech karcinomů endometria), z toho s detekcí sentinelových uzlin a +- lymfadenektomií pánevní 21 žen (20.6%). Tato data byla vyhodnocena retrospektivně. Poměrně malé procento žen s karcinomy endometria mělo na Gynekologicko porodnické klinice několik důvodů. V letech 2006 až 2014 byly řešeny dva grantové projekty na detekci sentinelových uzlin, které ve svých anotacích měli za hlavní cíl detekci sentinelových uzlin, validizaci a nalezení optimálních aplikačních protokolů. V anotacích projektu byla vždy laparotomie jako operační přístup. Největším úskalím pro laparoskopickou detekci sentinelových uzlin bylo nalezení optimální aplikační cesty a technická obtížnost subserózní aplikace. Hlavní výhrady a příčiny méně spolehlivé detekce u karcinomů endometria shrnula Doc. Robová [10]. Není pochyb, že u většiny žen

zejména obezita s BMI nad 30 snižuje schopnost vizualizace a detekce zejména patentovou modří. Z tohoto pohledu se zdá, že nová technologie pro laparoskopickou nebo robotickou detekci sentinelových uzlin pomocí fluorescence využívající ICG (indocyanine green) by zejména u obézních žen mohla být výhodnější a stát se metodou volby. Zůstává tedy poslední kontroverze, kterou je aplikační cesta. Hysteroskopická aplikace je možná a vhodná pouze u menších a fokálních lézí [11], nejperspektivnější se zdá kombinace sebserózní aplikace ze 4 vpichů do těla v kombinaci s intracervikální aplikací. Vlastní soubor je tedy velice limitovaný a vyhodnotili jsme 81 žen řešených laparoskopicky bez chirurgického stagingu a 21 žen s použitím různých technik aplikace radiokoloidu technetia a modří.

#### **4.1.2. Výsledky**

Laparoskopicky bylo řešeno bez chirurgického stagingu celkem 81 žen s věkem 38 - 78 let (medián 59 let). BMI na laparoskopicky léčených žen bylo od 24 - 48 (medián 32). Všechny indikované ženy na laparoskopii bez chirurgického stagingu splňovaly odhad pro skupinu nízkého rizika (histologický typ I., gr. 1 - invaze IA/IB, gr. 2 invaze IA) dle současné TNM klasifikace. Tab. 2. V definitivní histologii pouze u čtyř žen (4.9%) bylo nutno dle definitivní klasifikace přesunout ženy do středního rizika. U jedné (1.2%) do vysokého pro serózní papilární karcinom v definitivní histologii. Ve všech případech byla operace provedena laparoskopicky bez nutnosti konverze. Komplikace - peroperační v jednom případě poranění močového měchýře bylo vyřešeno laparoskopickou suturou, v pooperačním průběhu do 24 hodin byla provedena jedna revize pro krvácení z poševního pahýlu, v jednom případě 44 hodin po operaci byla provedena laparotomická revize pro intraabdominální krvácení - řešen hematoma v parakolpiu. Nebyla zjištěna pozdní komplikace. Během follow-up z 81 žen jedna zemřela bez známek onemocnění u dvou žen byla zjištěna recidiva. První žena s endometroidním karcinomem gr. 1, v definitivní histologii bez prokázané invaze do myometria po předchozí HS a curr.. Po 4 letech byla detekována rezistence v oblasti pravé inquiny, suspektní lymfatická uzlina a PET-CT aktivita pozitivní. Hodnoceno jako v.s. recidiva v oblasti pravé inkuinofemorální oblasti, bez jiných známek disseminace. Cílená biopsie rezistence prokázala maligní buňky endometroidního typu v.s. shodné s primárním nádorem. Provedena pánevní pravostranná lymfadenektomie od společné iliky s následnou kompletní inkuinofemorální lymfadenektomií s protěním tříselného vazů. Exstirpována rezistence imitující paket uzlin

4x3 cm - v definitivní histologii potvrzena lokalizovaná recidiva, uzliny lymfatické pánevní i inquinfemorální byly negativní. Nyní 8 měsíců u této ženy je kompletní remise. V druhém případě zjištěna pánevní recidiva v oblasti pahýlu a po následné chemoradiaci došlo k rychlé progresi s exitem. V souboru tedy byly detekovány dvě recidivy (2.5%), jedna žena zemřela (1.3%). Tyto onkologické výsledky u této rizikové skupiny jsou zcela identické jako u abdominálně prováděných operací. Průměrná doba hospitalizace 4.3 dne je výrazně kratší, než u žen po abdominálních operacích.

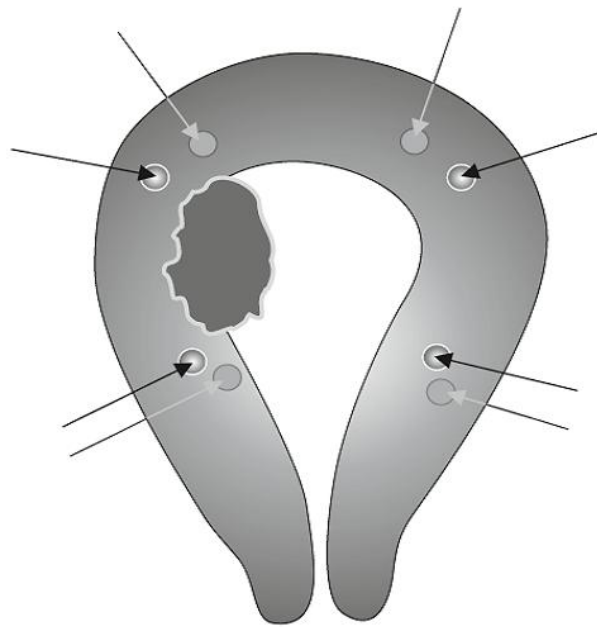
Tabulka 2 – Rizikové skupiny karcinomu endometria

	Grade I	Grade II	Grade III
IA	low	low	intermediate
IB	low	intermediate	high
II	high	high	high

Druhá skupina 21 žen s indikací detekce sentinelových uzlin měla věk 34 - 72 let (medián 57 let). BMI u laparoskopicky léčených žen bylo od 24 - 32 (medián 28). Všechny indikované ženy pro laparoskopickou operaci s detekcí sentinelových uzlin podepisovaly informovaný souhlas protokolu sentinelových uzlin. Histologicky i podle rizikových skupin šlo v 10 případech o ženy skupiny "low risk", 6 případy "intermediate risk" gr. 2 invaze IB a 4 ženy vysokého rizika gr. 3 a histopatologického typu 2 – viz tabulka 2. Detekce sentinelových uzlin byla postupně prováděna třemi technickými postupy. S ohledem na malý soubor nelze výsledky srovnávat. V současnosti byl zaveden prospektivní soubor využívající k aplikaci speciálně vytvořený vodič s nasazenou tenkou 24G jehlou - obrázek 9. Aplikaci provádíme technikou 4 subserózních vpichů a 0.5 ml Tc a patent a intracervikální vaginální aplikací do 4 kvadrantů a 0.5ml do každého - obrázek 10. Z 10 takto provedených aplikací byly sentinelové uzliny detekovány ve všech deseti případech u 3 žen však jen jednostranně. Ve všech případech byla operace provedena laparoskopicky bez nutnosti konverze. Komplikace v tomto souboru nebyla žádná. Je třeba objektivně říci, že operatér byl vždy s erudicí onkogynekologické laparoskopie, což neplatí pro soubor bez chirurgického stagingu.



Obrázek 9 - Laparoskopická aplikační jehla pro detekci SN



Obrázek 10 - Schéma aplikace Tc + patentové modři u karcinomu endometria



#### 4.1.3 Diskuze - závěr

V současnosti není pochyb o tom, že v indikovaných případech u interně a anesthesiologicky únosných žen, je laparoskopický přístup u žen s karcinomem endometria z pohledu časné a střednědobé morbidity jednoznačně výhodnější než laparotomický přístup [12,13].

Jedním z významných faktorů, který ale souvisí se vznikem a výskytem endometriálního karcinomu, je obezita. Stoupající počty obézních ve společnosti v rozvinutých zemích na sebe soustředí pozornost nejen z pohledu etiologie některých onemocnění ale také z pohledu problematiky chirurgické léčby. Obézní pacient představuje vyšší riziko pro anestézii i pro vlastní chirurgický výkon. S obezitou souvisí rostoucí počet perioperačních komplikací. Obezita ovlivňuje schopnost operátora provést kompletní chirurgický staging a to i v případech nejzkušenějších operátorů [14].

Z onkologického hlediska je laparoskopická operační léčba karcinomu endometria je považována za adekvátní a srovnatelnou se standardním abdominálním přístupem [12,15,16].

Laparoskopie je jako metoda minimálně invazivního přístupu spojena s nižším výskytem zejména časných pooperačních komplikací, kratší doby hospitalizace a výrazně zkracuje dobu pracovní neschopnosti.

Extrémní obezita je relativní kontraindikací laparoskopie pro sílu a hmotnost tukové vrstvy břišní stěny, která vyžaduje vyšší intraabdominální tlak kapnopneumoperitonea i pro zmnožení viscerálního tuku. To vyžaduje vyšší náklon pacienta do Trendelenburgovy polohy, aby bylo možno zajistit přehled v oblasti malé pánve.

Síla břišní stěny zvyšuje obtížnost založení kapnopneumoperitonea a prvního vstupu do břišní dutiny. Síla břišní stěny je nejmenší v pupeční jizvě, proto při obezitě je vedení Veressovy jehly a následně prvního portu nejbezpečnější právě zde. Trokary je vhodné používat se zajišťovacím šroubením na trokarovém dřívku, protože snižují riziko nechtěného vytažení v kluzké tukové tkáni. V minulosti byla zmiňována přínosnost gasless laparoskopie při elevaci břišní stěny zevním elevátorem [17]. Jak jsme se sami přesvědčili, na jednu stranu byla odstraněna potřeba přetlaku CO<sub>2</sub> v břišní dutině, na druhou stranu se významně zhoršila asistence oxidu uhličitého při dissekci v retroperitonálním prostoru. Navíc přehlednost malé pánve byla významně horší. Tuto techniku jsme opustili. Množství viscerálního tuku v malé pánvi snižuje přístupnost

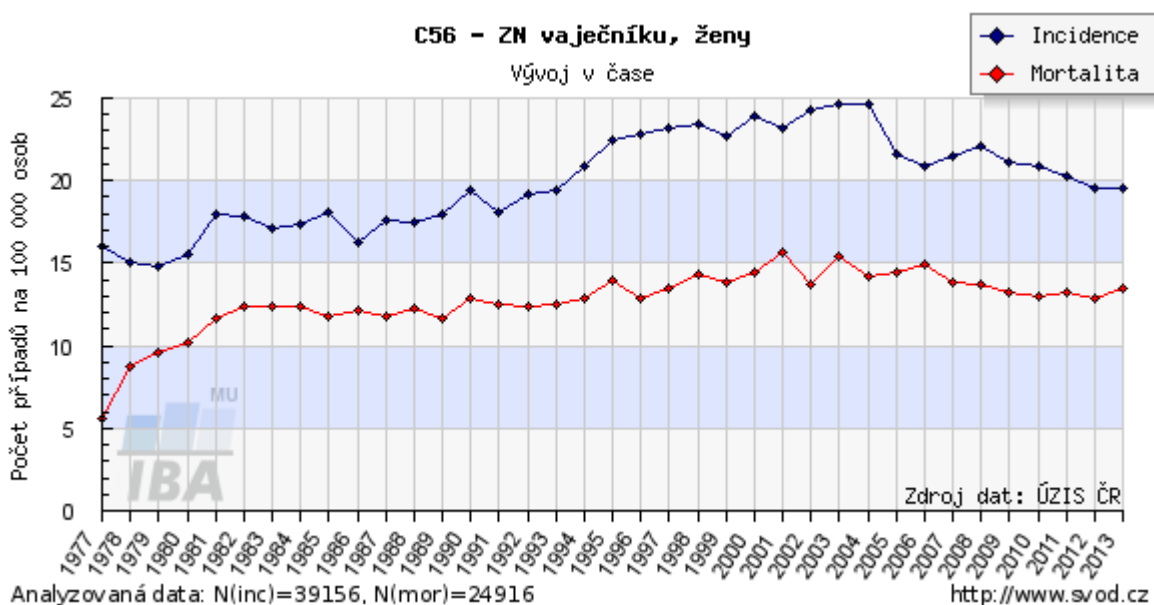
zejména v levé polovině prostoru, kterou překrývá sigma. Situace se dá do jisté míry řešit jednak náklonem pacientky vlevo, jednak laparoskopickým závěsem pomocí plikačního stehu za epiploiky nebo provlečenou bužicí v mesosigmatu a jejím vytažením do postranního portu. V omezené míře se uplatní další port zavedený v levém podžebří asi 2 cm subkostálně v medioklavikulární čáře, a jeho cestou inzerovaný nástroj s vějířovitými lamelami, kterými může asistence odtlačovat kličky. Částečně tak lze kompenzovat absenci efektu rozvěrače a rouškování z otevřené operace. Subanalýza v jedné z RCT zmiňuje zvýšení nákladů na laparoskopický přístup u obézních pacientek [15], ale hodnocení napříč světem v oceňování práce i materiálu a v různých systémech úhrad zdravotní péče a je velmi obtížné. Operační přístup u extrémně obezity je spojen s dalšími faktory zátěže pro operační tým: vyšší únava chirurga a obtížnější vytvoření anatomických prostorů pro lymfadenektomii. Navíc pooperační průběh je častěji komplikován rannými komplikacemi a žilním tromboembolizmem [18].

Analýza dat ze studie LAP 2 GOG ukazuje nižší výskyt metastatického rozsevu ve skupině velmi obézních žen a proto je diskutabilní, zda lymfadenektomie přináší v této skupině benefit [19,20]. Navíc většina těchto obezních žen patří do histologického typu I s výrazně lepší prognózou. Obézní pacientky mívají řadu komorbidit a s tím i medikací, které mohou ztížit průběh anestezie. To může mít vliv na rozhodování chirurga při volbě méně zatěžujícího postupu. Různé faktory a různé podmínky na konkrétním pracovišti mohou významně ovlivnit protokol léčby pacientek s endometrálním karcinomem a to i v rámci jedné země [21].

Laparoskopický přístup u obézních a extrémně obezních pacientek může být výhodnější i z pohledu rychlejšího hojení a tím i časnějšího zahájení adjuvantní léčby [18]. Detekce sentinelových uzlin se stává důležitou součástí managementu zejména u skupiny nízkého a středního rizika. V současnosti bude třeba na větších souborech ověřit senzitivitu a výtěžnost nových postupů využívajících fluorescenci s dnes asi nejperspektivnější technikou kombinace radiokoloidu technetia a modří pomocí kombinované subserózní a intracervikální aplikace [22,23].

## 5 ZN vaječníků

Zhoubné nádory ovarií jsou ve více než 85% tvořeny epiteliálními ZN. Nové poznatky v patogenezi ukazují, že lze dělit tyto nádory na typ I. s relativně příznivější prognózou a typ II. zastoupený většinou high-grade serózními karcinomy. Bohužel i přes pokroky se stále nedaří najít model efektivního skríningu a tak diagnostikujeme více než 80% epiteliálních ovariálních karcinomů ve stadiu III a IV. V současnosti dochází k poklesu incidence zhoubných nádorů ovarií, což je důsledkem masivního užívání hormonální antikoncepce druhé generace od 90. let minulého století. Dlouhodobý trend incidence a mortality je na obrázku 11.



Obrázek 11 - Karcinom ovaria - incidence, mortalita - Česká republika (SVOD)

Význam a úloha minimálně invazivních metod v komplexní chirurgické léčbě ovariálních karcinomů je široce diskutovaným tématem. Preference školy naší gynekologicko-porodnické kliniky jednoznačně považuje za standardní postup laparotomický přístup. Laparoskopie je naší školou využívána pouze ve výjimečných indikacích reoperací u časných stadií. Častější je využití u pokročilých generalizovaných stadií III. a IV. stupně, kde stav ženy nedovoluje radikální operační léčbu nebo předoperační vyšetření signalizuje s vysokou pravděpodobností nemožnost optimální redukce při primární operaci. V této části práce jsem se zaměřil na možnost a technické aspekty diagnostické laparoskopie u těchto onemocnění.

### 5.1.1 Soubor a metodika

V letech 2008 - 2014 použili techniku otevřené laparoskopie celkem u 46 žen s pokročilým suspektním ovariálním karcinomem. Věk žen byl 48 - 76 let, s průměrným věkem 62 let (medián 60 let). Pouze v jednom případě byla po laparoskopickém zhodnocení nálezu indikována konverze na laparotomii s následným chirurgickým debulkingem a radikální operací. Základní zobrazovací metodou je pro nás expertní ultrazvukové vyšetření. V některých případech je vhodné doplnit ultrazvukové vyšetření CT nebo MR vyšetřením, zejména pro zhodnocení oblasti jater, porty hepatis, sleziny.

Operaci provádíme technikou otevřené laparoskopie ("open laparoscopy"). Při tomto postupu je inciální řez proveden 1-1,5 cm pod pupkem, podkožní tuk je disekován. Pod kontrolou zraku je protřata aponeuróza břišního přímého svalu a poté peritoneum. Každá z těchto vrstev je zachycena do stehu - obrázek 12. Incize jsou velikostí přiměřené pro zavedení trokaru. Trokar je poté zaveden bez bodce a zahájena insuflace. Incize musí respektovat velikost trokaru aby pln neunikal podél trokaru. Na závěr operace jsou incize uzavřeny v anatomických vrstvách s použitím dříve založených stehů.



Obrázek 12 „Open laparoscopy“

### 5.1.2 Výsledky

Z 45 žen indikovaných na laparoskopickou verifikaci nálezu jsme ve třech případech (6.7%) verifikovali neovariální malignitu (2x generalizovaný ca GIT, 1x generalisovaný ca prsu). Ve dvou případech bylo nutno k získání histologie použít minilaparotomie. Odběr LS tkáně umožnil diagnózu ve všech 40 případech. Průměrná

doba hospitalizace po LS diagnostické operaci byla 4 dny (2-12 dnů), chemoterapii bylo možno zahájit po histologii 6-14 den. U 38 žen byla indikována IDS (interval debulking surgery) po 3 seriích chemoterapie. U dvou žen pro zhoršení stavu nebyla IDS indikována.

### **5.1.3 Závěr - diskuse**

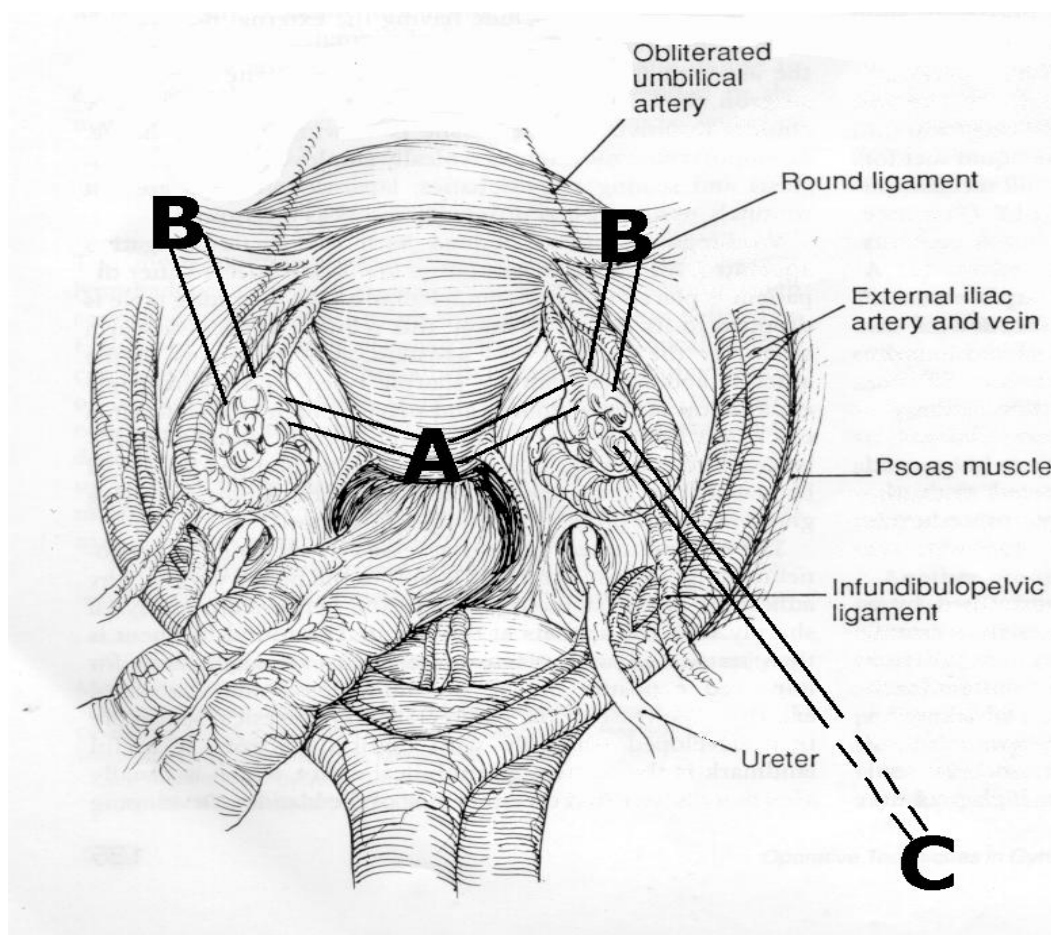
Techniku otevřené laparoskopie poprvé popsal Hasson [24] a pro část chirurgů se stala favorizovanou technikou. Metoda umožňuje bezpečné založení kapnopneumoperitonea a snižuje riziko závažných komplikací spojených s prvním vstupem do břicha. Riziko komplikací je zvýšeno s přítomností adhezí a distenzí břišní dutiny tumorem [25]. Další výhodou je bezproblémové a těsné uzavření jednotlivých vrstev břišní stěny na konci operace, což snižuje riziko úniku ascitu. Využití laparoskopie u žen s předoperačním odhadem primárně inoperabilních nádorů je zatíženo minimem komplikací[26]. Laparotomie snižuje komfort a kvalitu života, přináší zejména riziko dehiscence laparotomie a oddálení zahájení chemoterapie. Laparoskopie v rukách zkušených onkogynekologů umožňuje s vysokou přesností odhad operability, zajišťuje adekvátní histopatologický odběr tkáně [27]. Užití otevřené techniky minimalizuje komplikace a mělo by být metodou volby.

## 6 Laparoskopické transpozice vaječníků

### 6.1 Úvod

Transpozice vaječníků laparotomickým způsobem je běžným výkonem po několik desetiletí a její účinnost v ochraně před ovariálním selháním byla dostatečně ověřena [28,29]. V posledních 20-ti letech nahradila tento postup ovariopexe provedená laparoskopickou cestou [30]. Tento postup je upřednostňován, protože je jednoduchý, bezpečný a efektivní. Nejčastějšími technikami jsou:

- mediokaudální transpozice, při které jsou vaječníky skryty za dělohou ,
- laterokraniální transpozice, přesouvající vaječníky do parakolického gutteru.



A= mediokaudální, B= anterolaterální, C= laterokraniální

Obrázek 13 - Nejčastější oblasti pro ovariální transpozici

Další techniky a místa ovariopexe jsou méně častá. Aby bylo možno ovaria transponovat dostatečně daleko mimo ozařované pole, je nutno přerušit část cévního zásobení v oblasti ligament. Při dostatečné vzdálenosti a správném výběru místa mimo ozařované pole je

možno dosáhnout snížení dávky záření na 5-10% [31] . Malá část sekundárního záření je generována odrazem primárního záření v tkáních ale jeho intenzita klesá se čtvercem vzdálenosti. Malý vliv záření se nedá vyloučit a přesné dozimetrické stanovení je obtížné. Ke stanovení vhodného způsobu a místa ovariopexe je třeba zvažovat tvar a velikost ozařovaného pole, rozsah a lokalizaci onemocnění a druh nádoru. U určitých malignit, kdy je ozařován zejména zadní pánevní kompartment, může být výhodné transponovat ovaria anterolaterálně obdobným způsobem, jakým jsou fixována při a po operaci těžké pánevní endometriózy. Tento postup tak může být jednak velmi výhodný a jednak nevede ani k tvorbě pooperačních adhezí ani není nutno přerušovat jiné anatomické struktury [32].

## **6.2 Operační postup**

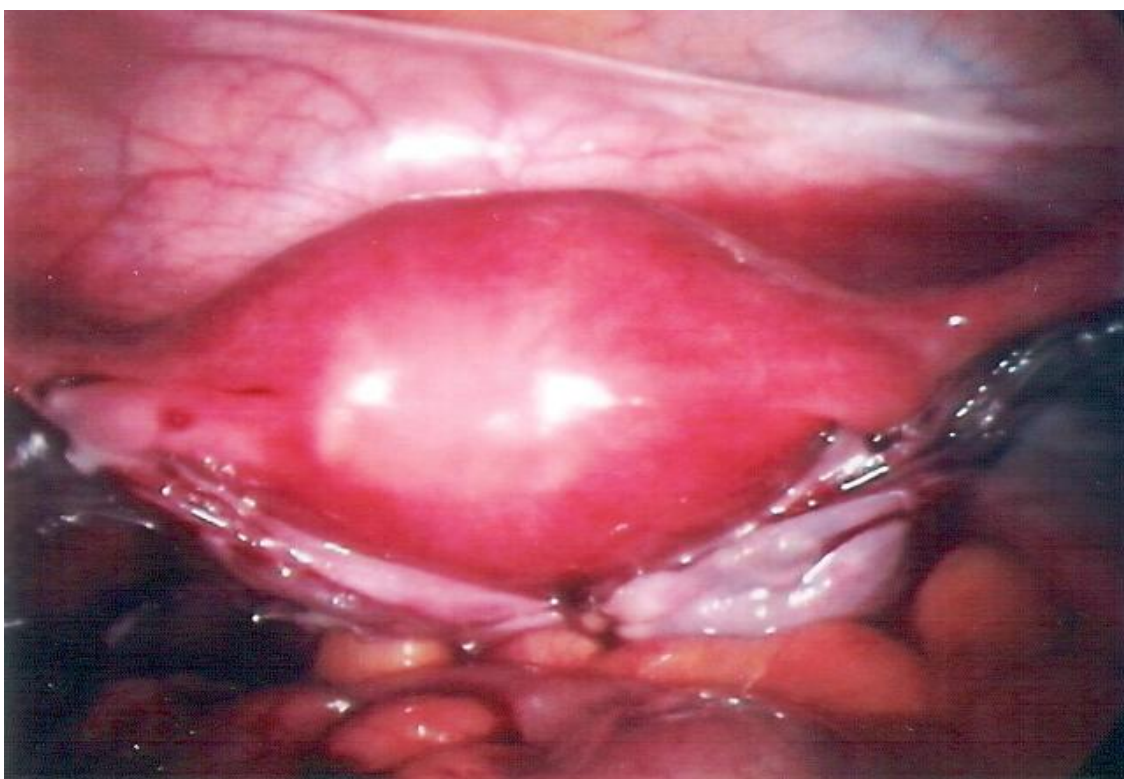
Pacientky byly k operaci připraveny vylučněním minimálně 7 hodin před začátkem operace, den před výkonem bylo podáno malé očistné klysmo. Perioperačně byl podán nízkomolekulární heparin enoxaparin (Clexane) s.c. nebo nadroparin (Fraxiparin) s.c. 12 hodin před plánovaným výkonem. Všechny výkony byly provedeny v celkové anestezii s relaxací a endotracheální intubací. Močový měchýř byl na začátku operace vyprázdňen jednorázovým katetrem. Po přípravě operačního pole bylo Veressovou jehlou transumbilikálně založeno kapnopneumoperitoneum a to u dívek do 10-ti let s maximální tlakem 10 mm Hg a u starších do 12 mm Hg. Transumbilikálně byl poté založen 10 mm trokar pro laparoskop. U dívek pod 100 cm vzrůstu byly používány trokary se sklopením zorného pole 30°, u ostatních 0°. Břišní dutina byla prohlédnuta , a založeny dva postranní trokary 5 a 10mm v interilické čáře asi 2 cm mediálně od spina ilica anterior superior. Pokud byly nalezeny adheze v oblasti malé pánve nebo v oblasti gutterů, byla ostře dissekovány. Byla identifikovány orgány v malé pánvi, průběh ureteru a velkých cév a aktivně hledána případná lymfadenopatie v oblasti pánve.

Peritoneum širokého vazy bylo oboustranně prostřiženo vpředu laterálně až nad průběhem zevních ilických cév a dále podél chordy uteroingvinální, na zadním listu paralelně s průběhem ureteru. Dále bylo peritoneum prostřiženo kraniálně podél infundibulopelvickeho ligamenta až do vzdálenosti , která byla přehledná pro dissekcii, případně bylo mobilizováno cékum nebo sigma. Adnexa byla mobilizována od pánevní stěny a to tak, aby nebyla porušena tuboovariální cévní struktura ale současně aby na adnexech nezůstala tuková a lymfatická tkáň z oblasti ilických cév. Koagulace byla v této fázi použita jen případně krvácení, nikoliv před dissekcí.

Dále bylo pokračováno podle typu transpozice.

### **6.2.1 Mediokaudální transpozice**

Adnexa byla rotována o 90° na cévních stopkách směrem dovnitř., tzn. vpravo doleva a vlevo doprava. Poté byla sešita 2-3-mi stehy (Vicryl coated 3-0) za vypreparované peritoneální listy. Tubární ani ovariální tkáň ani cévní řečiště nebylo zachyceno. Pokud se tímto manévrem nedařilo adnexa dostatečně umístit za dělohu a oddálit od ilických cév, byla oboustranně přerušena ligamenta infundibulopelvica. Laterální okraj ovariální tkáně v místě nejbližší ilickým cévám byl poté označen naložením titanového klipu.



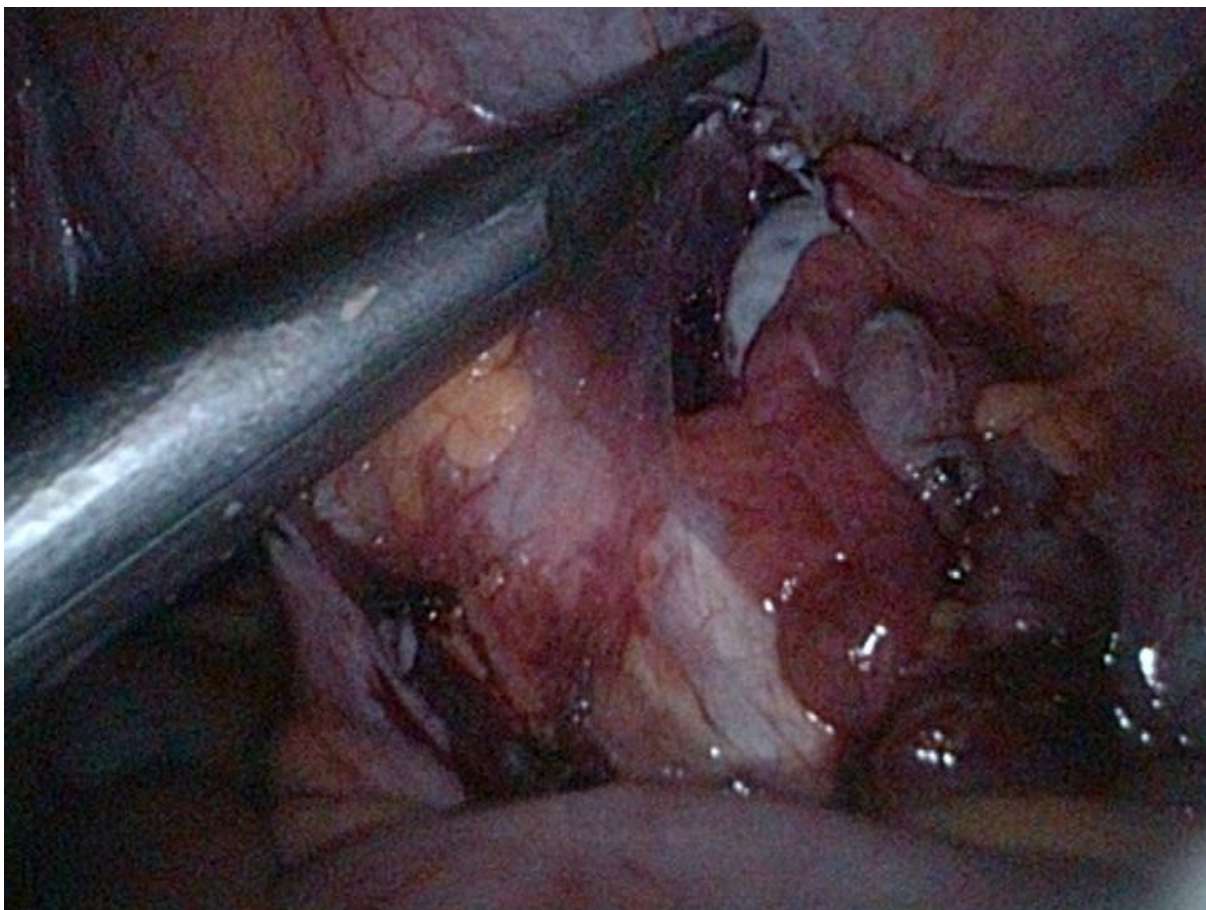
Obrázek 14 - Mediokaudální transpozice vaječnicků

### **6.2.3 Laterokraniální transpozice**

Tuba a ligamentum ovarii proprium bylo koagulováno bipolárně a poté prostříženo. Peritonem v kraniálním polu dissekovaného ligamenta infundibulopelvica bylo prostříženo laterokraniálně až k fascii musculus transversus abdominis. Délka prostřížení byla stanovena tak aby odpovídala délce vytvořené cévní stopky s adnexy. Ureter byl disekován od stopky, bylo-li to nutné pro její mobilitu. Adnexa byla rotována o 90°. směrem ven, tzn. vpravo doprava a vlevo doleva. Poté byla přišita a to jedním stehem za okraj ligamentum



ovarii proprium a fascii musculus transversus abdominis, dále dvěma stehy za vypreparované peritoneální listy k nástěnnému peritoneu (Vicryl coated 3-0). Mediální okraj ovariální tkáně v místě nejbližší ilickým cévám byl poté označen naložením titanového klipu, jak je patrné na obrázku 15.



Obrázek 15 - Laterokraniální transpozice vpravo

Na závěr operací byl kontrolován zejména vzhled adnex, neporušenost cévní stopky, její volnost a pulzace. Pacientky byly rutinně pooperačně monitorovány po dobu 24 hodin, vstát mohly v případě dobrého stavu po 4 hodinách. Analgetika byla podána v případě požadavku, obvykle diclofenac nebo tramadol. Anodyna nemusela být podávána.

Radioterapeutické plánování bylo provedeno po 72-96 hodinách od operace a radioterapie byla zahájena 5-7 dní od operace.

### **6.3 Soubor a výsledky**

V letech 1997- 2004 byla laparoskopická transpozice provedena celkem u 25 pacientek. Indikací byla plánovaná radioterapie pánve indikovaná v terapeutickém protokolu

onkologického onemocnění . V souboru bylo 21 pacientek léčeno pro M. Hodgkin ( 2x II. stádium, 17x III.stádium, 1x IV.stádium), 2x sarkom pánve , 1x meduloblastom a 1x karcinom anu. Průměrný věk v celé skupině byl 16,1 roku. Sedm pacientek bylo premenarchálních (průměrný věk 10,2, 4-13) a 18 postmenarchálních ( průměrný věk 18,5 ,14-33). Pacientky v rámci protokolu před operací byly léčeny chemoterapií v různých chemoterapeutických režimech. U sedmi pacientek v postmenarchálním období byla podána analoga GnRH .

Bylo provedeno 18 mediokaudálních transpozic a 7 laterokraniálních transpozic vaječníků. Pooperačně nebyly zjištěny komplikace ani v jednom případě a nedošlo k oddálení začátku následné radioterapie.

Pacientky byly v následujících letech sledovány jak hematologicky, tak gynekologicky. Dvě pacientky zemřely z důvodu základního onemocnění. Z ostatních 25-ti pacientek byly kontrolní výsledky získány u 22 z nich. Byl monitorován sonografický nálezn ovárií a výška endometria a hladiny FSH, pokud neužívaly hormonální léčbu nebo antikoncepci.

U 7 pacientek byly nalezeny hodnoty odpovídající selhání endokrinní funkce ovárií ( POF) . Dalších 6 pacientek užívalo hormonální antikoncepci z důvodu buď nepravidelné menstruace nebo jako ochranu před otěhotněním. Ostatní pacientky pravidelně menstruovaly nebo byly po porodu.

#### **6.4 Diskuze - závěr**

Laparoskopická transpozice vaječníků je možnou formou chirurgické ochrany gonády, proveditelnou bez komplikací. Nenarušuje terapeutický protokol a nevede k oddálení plánované radioterapie.

Narušení endokrinní funkce není významné, pokud nedojde k poškození cévního zásobení a pokud je možno transponovaná ovaria dobře odclonit při radioterapii. Je pravděpodobné, že se na následném selhání endokrinní funkce podílí chemoterapeutická léčba s cytotoxickým účinkem na primordiální folikuly [33]. Reprodukční funkce byla ale u řady pacientek zachována. U jednotlivých pacientek byly použity chemoterapeutické režimy s rozdílnou gonadotoxicitou. Proto je obtížné objektivně analyzovat potenciálně nepříznivý vliv chirurgické transpozice. V budoucnu je možnou cestou kryoprezervace oocytů, resp. ovariální tkáň ale dosud není dosaženo spolehlivých výsledků při následném rozmrazení a maturaci oocytů i když výsledky několika světových pracovišť jsou slibné.

## 7 Závěr

Úloha a limity laparoskopie v hodnocených souborech byly diskutovány v jednotlivých podkapitolách.

Je potvrzováno, že rizika a limity laparoskopie jsou závislá jednak na technickém vybavení pracoviště jednak na kvalitě operátora a celého operačního týmu. Pokročilé systémy koagulace a 3D zobrazení patří k posledním pokrokům laparoskopického vybavení. S pomocí špičkového vybavení je možno dosáhnout bezpečnějšího a rychlejšího průběhu operačního výkonu. Na druhou stranu stoupají náklady na zejména spotřební materiál.

Vývoj laparoskopického operátora je mnoholetý, což představuje další skryté náklady. Zkrácení „learning curve“ pro náročné laparoskopické onkogynekologické výkony přinesla robotická laparoskopie, která zpřístupnila laparoskopii i operátorům, kteří dříve operovali pouze otevřenou břišní technikou [34]. Dá se předpokládat, že pokud bude robotická laparoskopie v dalších letech ekonomicky srovnatelná s konvenční laparoskopií, bude dominovat právě v onkogynekologických výkonech [35].

## 8 Seznam použité literatury

1. Rob L, Robova H, Halaska MJ, Hrudá M, Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.*2013,13(7):861-870
2. Rob L, Strnad P, Robová H, Charvát M, Pluta M, Schlegerová D, Hrehorčák M: Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 98, 2, 2005, p. 281-288
3. Rob L, Charvát M, Robová H, Pluta M, Strnad P, Hrehorčák M, Kačírek J, Chmel R, Teslík L, Škapa P, Táborská K: Fertilitu zachovávající operace u časného stadia karcinomu děložního hrdla dnes a zítra. *Česká gynekologie*, 71, 2006, č. 4, s.302-307 (ISSN 1210-7832)
4. Rob L, Charvát M, Robová H, Pluta M, Strnad P, Hrehorčák M, Škapa P: Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007, 17, p. 304-10
5. Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorčák M, Chmel R, Škapa P, Robová H: A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008, 111, p. 116-S120
6. Rob L, Škapa P, Robová H: Fertility- sparing surgery in patients with cervical cancer . *The Lancet Oncol* 2011; 12, 192-200
7. Rob L, Charvát M, Robová H, Pluta M, Strnad P, Hrehorčák M, Kačírek J, Chmel R, Teslík L, Škapa P, Táborská K: Fertilitu zachovávající operace u časného stadia karcinomu děložního hrdla dnes a zítra. *Česká gynekologie*, 71, 2006, č. 4, s.302-307
8. Halaška M J, Nováčková M, Malá I, Pluta M, Chmel R, Stankušová H, Robová H, Rob L: A prospective study of postoperative lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(5): 900-904
9. Pluta M, Rob L, Charvát M, Chmel R, Halaška M Jr., Škapa P, Robová H: Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer - A pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113, 181-84
10. Robová H, Rob L, Pluta M, Škapa P, Strnad P, Táborská K: The feasibility of sentinel lymph node identification in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2008, (2), 15, Suppl. 1: 69-70
11. Robova H, Rob L, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.*2013, 13(1):55-61
12. Zullo F, Palomba S, Russo T, Falbo A, Costantino M, Tolino A, Zupi E, Tagliaferri P, Venuta S. A prospective randomized comparison between

laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: a focus on the quality of life. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1344–52.

13. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Spiegel G, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK.: Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10;27(32):5331-6.
14. McMahon MD, Scott DM, Saks E, Tower A, Raker CA, Matteson KA.: Impact of obesity on outcomes of hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Mar-Apr;21(2):259-65.
15. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, Wijma J, Bongers MY, Post WJ, van der Zee AG, de Bock GH.: Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):763-71.
16. Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, McCartney A, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Walsh T, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Obermair A.: Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):772-80.
17. Li SH, Deng J, Huang FT, Gan XW, Cao YG.: Impact of gasless laparoscopy on circulation, respiration, stress response, and other complications in gynecological geriatrics. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Sep 15;7(9):2877-82.
18. Uccella S, Bonzini M, Palomba S, Fanfani F, Ceccaroni M, Seracchioli R, Vizza E, Ferrero A, Roviglione G, Casadio P, Corrado G, Scambia G, Ghezzi F.: Impact of Obesity on Surgical Treatment for Endometrial Cancer: A Multicenter Study Comparing Laparoscopy vs Open Surgery, with Propensity-Matched Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Jan 1;23(1):53-61.
19. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL.: The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol.* 2014 Apr;133(1):23-7.
20. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK.: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009 Jan 10;373(9658):125-36.

21. Gregg S, Franchi M, Aletti G, Biglia N, Ditto A, Fagotti A, Giorda G, Mangili G, Odicino F, Salerno MG, Vizza E, Scaffa C, Scollo P.: Management of endometrial cancer in Italy: a national survey endorsed by the Italian Society of Gynecologic Oncology. *Int J Surg.* 2014 Oct;12(10):1038-44.
22. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC).: Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol.* 2015 Aug;138(2):478-85.
23. Robová H, Charvát M, Strnad P, Hrehorčák M, Táborská K, Škapa P, Rob L: Lymphatic mapping in endometrial cancer – comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19, 391-394
24. Hasson HM. A modified instrument and method for laparoscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1971;110(6):886–87.
25. Krishnakumar S, Tambe P. Entry complications in laparoscopic surgery. *Journal of Gynaecological Endoscopy and Surgery.* 2009;1(1):4–11.
26. Rutten MJ, Leeflang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M.: Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 21;2:CD009786.
27. Gómez-Hidalgo NR, Martinez-Cannon BA, Nick AM, Lu KH, Sood AK, Coleman RL, Ramirez PT.: Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun;137(3):553-8.
28. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M.: Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):935.e15-6.
29. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K, American Society of Clinical Oncology : American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20; 24(18):2917-31.
30. Bisharah M1, Tulandi T.: Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Feb;188(2):367-70.
31. Solà V, Ricci P, Baeza MR, Lema R, Pardo J.: Preservation of ovarian function in young woman with hodgkin disease by laparoscopic

medial transposition before abdominal irradiation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008 Aug;18(4):423-5.

32. Visvanathan DK, Cutner AS, Cassoni AM, Gaze M, Davies MC. A new technique of laparoscopic ovariopexy before irradiation. *Fertil Steril.* 2003 May;79(5):1204-6.
33. Chuai Y, Xu X, Wang A.: Preservation of fertility in females treated for cancer. *Int J Biol Sci.* 2012;8(7):1005-12.
34. Frumovitz M, Ramirez PT, Greer M, Gregurich MA, Wolf J, Bodurka DC, Levenback C. Laparoscopic training and practice in gynecologic oncology among Society of Gynecologic Oncologists members and fellows-in-training. *Gynecol Oncol.* 2004;94:746–53.
35. Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, Montero RP, Magtibay PM. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol.*2008;109:86–91.

## 9 Seznam publikací se vztahem k tématu práce

### **Publikace s IF**

Rob L, Strnad P, Robová H, **Charvát M**, Pluta M, Schlegerová D, Hrehorčák M: Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2005; 98 (2): 281-288 (ISSN 0090-8258) **IF 2.251**

Rob L, **Charvát M**, Robová H, Strnad P, Pluta M, Halaška M, Hrehorčák M, Schlegerová D, Táborská K: Sentinel lymph node identification (SLNI) in the management of conservative surgery in early cervical cancer: Is it acceptable ? Gynecol Oncol 2005; 99 (3): 47-48 (ISSN 0090-8258) **IF 2.251**

Rob L, **Charvát M**, Robová H, Pluta M, Strnad P, Hrehorčák M, Škapa P: Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer Int J Gynecol Cancer 2007; 17, 304-10 (ISSN 1048-891X) **IF 1.469**

Pluta M, Rob L, **Charvát M**, Chmel R, Halaška M Jr., Škapa P, Robová H: Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer - A pilot study. Gynecol Oncol 2009; 113, 181-84 (ISSN 0090-8258) **IF 2.919**

Robová H, **Charvát M**, Strnad P, Hrehorčák M, Táborská K, Škapa P, Rob L: Lymphatic mapping in endometrial cancer – comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. Int J Gynecol Cancer 2009;19, 391-394 (ISSN 1048-891X) **IF 1.932**

### **PUBLIKACE bez IF**

Rob L, **Charvát M**, Robová H, Pluta M, Strnad P, Hrehorčák M, Kačírek J, Chmel R, Teslík L, Škapa P, Táborská K: Fertilitu zachovávající operace u časného stadia karcinomu děložního hrdla dnes a zítra Česká gynekologie, 71, 2006, č. 4, s.302-307 (ISSN 1210-7832)

**Charvát M**, Hořejší J, Teslík L.: Laparoskopická neovaginoplastika - modifikace Vecchiettiho operace. Česká gynekologie 2001 Jul;66(4):247-51.

### **Kapitoly v monografiích**

Holub Z, Kužel D, a kol. : Minimálně invazivní operace v gynekologii. 1. vydání Praha: Grada , 2005, 232 stran, ISBN 80-247-0834-5. Kapitola 20, Postavení laparoskopie v řešení adnexálních tumorů, s.151-8