

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. lékařská fakulta



Autoreferát dizertační práce

**Optimalizace přístupu k detekci sentinelové uzliny
u karcinomu endometria**

Petr Valha

Praha 2015

Doktorské studijní programy v Biomedicíně
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice
Královské Vinohrady, Gynekologicko-porodnická klinika

Autor: MUDr. Petr Valha

Školitel: doc. MUDr. Eduard Kučera, CSc.
Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:.....

Obhajoba se koná dne: v..... hod.
kde

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy v Praze

1. Obsah

1. Obsah.....	3
2. Souhrn.....	4
3. Summary.....	6
4. Úvod do problematiky	8
4.1. Karcinom endometria	8
4.2. Současný stav léčby	8
4.3. Koncept mapování sentinelové uzliny	8
4.4 Detekční látky.....	9
4.5 Aplikační schémata.....	9
5. Hypotéza a cíl dizertační práce.....	10
6. Materiál a metodika.....	11
6.1 Charakteristika souboru	11
6.2. Technika detekce sentinelové uzliny.....	11
6.3 Histologické zpracování sentinelové uzliny.....	12
7. Výsledky	13
8. Diskuze.....	15
9. Závěr.....	18
10. Literatura.....	19
11. Seznam publikací autora	20
11.1 Publikace s podkladem k dizertaci	20
11.2 Publikace bez vztahu k tématu dizertace	20

2. Souhrn

Název dizertační práce: „Optimalizace přístupu k detekci sentinelové uzliny u karcinomu endometria“.

Design práce: prospektivní experimentální studie

Cíl práce: Ověřit použitelnost in vivo sentinelového mapování (SLN) u pacientek s karcinomem endometria (EC) s využitím modifikované experimentální metody subserózní aplikace detekční látky – patentní modří. Sledovaným parametrem byla detekční schopnost laparotomickým versus laparoskopickým přístupem a aplikace SLN ultramikrostagingu. Dalším sledovaným prvkem byl výskyt nodulární adenomyózy (NA) v děložních preparátech s EC. Hledali jsme souvislost mezi nálezem adenomyózy a zařazením do stádia karcinomu s hlubokou myometrální invazí. Nálezy byly porovnány s naší retrospektivní prací týkající se maligních změn v adenomyóze u žen s EC.

Metoda: Soubor obsahoval celkem 31 pacientek, rozdělených do dvou skupin. Skupina A s intermediálním a high risk EC stadia I podstoupilo stagingovou laparotomii s peroperační detekcí SLN a následným dokončením radikality operace. Získané SLN byly vyšetřeny klasickým barvením hematoxilin-eosinem a v případě negativity byly vyšetřeny ultramikrostagingem. Skupina B s low riskovým EC podstoupila stejné schéma detekce SLN a laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii s bilaterální adnexektomií, bez lymfadenektomie. Všechny děložní preparáty byly vyšetřeny stran přítomnosti NA.

Výsledky: Ve skupině A bylo u 18 pacientek odstraněno 773 lymfatických uzlin. SLN byla detekována u 16 z 18 pacientek, celkový detection rate - 88%. Jako SLN bylo označeno 59 uzlin (7,6 % všech uzlin). 48 SLN bylo detekováno v oblasti pánve (81 %) a 11 SLN v oblasti paraaortální. Byly nalezeny tři metastaticky postižené SLN a to u dvou pacientek (11,1 % metastatické postižení v souboru). Nebyla detekována žádná falešně negativní SLN. Ve skupině B byla u 13 pacientek detekována SLN u 6 z 13 pacientek s celkovým detection rate 46 %. Celkem jako SLN bylo vizualizováno 9 uzlin. Všechny SLN byly nalezeny v oblasti pánve. V paraaortální oblasti se nám nepodařila detekce žádné SLN. Adenomyóza byla nalezena u 7 pacientek (22 %), to je o polovinu

méně než v retrospektivním souboru s 219 pacientkami (40,2 %). Nediagnostikovali jsme žádný EC přítomný v ložisku adenomyózy oproti retrospektivnímu souboru, kde bylo 6 případů (6,8 %).

Shrnutí: Experimentální práce ukazuje, že modifikované aplikační schéma je použitelné ve srovnání s výsledky recentních dat publikovaných prací. Laparoskopická aplikace vyžaduje delší dobu učení a její limitaci vidíme v SLN detekci v paraaortální oblasti. Práce je chápána jako experimentální a je zapotřebí multicentrických studií pro stanovení zlatého standardu metodiky. Předpokládá se, že benigní patologie dělohy mohou ovlivnit lymfatický tok z děložního těla a zhoršit detekční schopnost SLN konceptu.

Klíčová slova: karcinom endometria, sentinelová uzlina, lymfadenektomie, adenomyóza

3. Summary

Title: „Optimization Approach to the Detection of Sentinel Node in Endometrial Cancer.“

Design: prospective experimental study

Aim of thesis: The purpose of this study was to evaluate predictive value of the in vivo sentinel lymph node (SLN) mapping in patients with endometrial cancer (EC) and verify a modified experimental method of the application of subserosal blue dye by laparotomy versus laparoscopy approach. Detection rate of the SLN was endpoint of this study. Presence of nodular adenomyosis in uterine specimens with endometrial cancer was another endpoint. The findings were compared with our retrospective study on malignant changes in adenomyosis in women with endometrial cancer.

Materials and methods: Altogether thirty-one patients were divided into two groups. Group A – patients with intermediate and high risk EC stages I were subjected to staging laparotomy with intraoperative detection of SLN and subsequent completion of radicality. Harvested SLN was routinely examined by classical haematoxylin eosin staining and in case of negativity, ultramicrostaging examination was applied. Group B underwent the same SLN detection scheme and laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy with bilateral adnexectomy without lymphadenectomy. All hysterectomy specimens were analyzed for the presence of adenomyosis.

Results: In group A, total of 773 lymph nodes were removed in 18 patients. SLNs were detected in 16 of 18 patients with totalling 59 nodes (7,6 % of all nodes), detection rate 88 %. Forty-eight were identified in the pelvis area (81%) and 11 nodes (19%) in the paraaortic area. Three metastatic SLNs were found in two patients (11 %). No falsely negative nodes have been demonstrated. In group B, the detection was successfully in 6 of 13 patients – detection rate 46 %. Total of nine SLNs were detected. We have not succeeded with detection of SLN in para aortic region. Adenomyosis was found in 7 patients (22 %), it is about half less than in the retrospective group of 219 patients (40,2 %). We did not find even one case the presence of malignant changes in adenomyotic foci compared to retrospective trial where six positive cases (6,8 %) were analyzed.

Conclusion: Experimental study results show that the proposed modified approach to label SLNs is applicable. SLN detection comes with hopeful results in laparotomy group. The laparoscopic approach seems as a method with a longer learning curve. By laparoscopy, we were unable to detect any node in the para-aortic region. It is believed that benign uterine pathology may affect the lymphatic flow from the uterine body and impair SLN detection capability.

Keywords: endometrial cancer, sentinel node, lymphadenectomy, adenomyosis

4. Úvod do problematiky

4.1. Karcinom endometria

Karcinom endometria (EC) je jedna z nejčastějších malignit u žen v rozvinutých zemích s incidencí 32/100 000 žen. Hlavními prognostickými faktory jsou pozitivita lymfatických uzlin, hloubka myometrální invaze a grade tumoru. Koncept SLN je aplikován pro časná stádia EC.

4.2. Současný stav léčby

Od roku 1988 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) preferuje chirurgický staging oproti klinickému. Z hlediska chirurgické léčby se dělí I. stádium na nízko (T1a G1-2), středně (T1a G3, T1b G 1-2) a vysoce rizikové (T1b G2-3, všechny rizikové histotypy). U EC s nízkým rizikem je standardním výkonem extrafasciální hysterektomie, adnexektomie, lavage. U středně a vysoce rizikových tumorů navíc pánevní a paraaortální lymfadenektomie, u rizikových histotypů omentektomie, appendektomie. Chirurgický staging má negativa v peroperačním a v časném pooperačním období a to prodloužení operačního času, větší krevní ztráty, kýly po laparotomiích, ileus, imobilita, trombotické příhody, delší hospitalizace atd. V dlouhodobých pooperačních komplikacích dominují lymfedémy dolních končetin a lymfocysty.

4.3. Koncept mapování sentinelové uzliny

SLN je definována jako první lymfatická uzlina, do níž je drénován primární tumor. V ideálním případě je jako první metastaticky postižena v případě lymfogení propagace nádoru. Koncept SLN mapování předpokládá, že odráží stav všech regionálních lymfatických uzlin. V onkochirurgii je používán u melanomu, karcinomu prsu, vulvy, cervixu. První protokol detekce SLN u EC byl popsán v roce 1996 Burkem (1). Cílem detekce SLN u pacientek s EC je snížení morbidity spojené s rozsáhlým výkonem, aplikace chirurgie tzv. šité na míru (tailored surgery) s ohledem na věk a kvalitu života onkologického pacienta, zapojení minimálně invazivních technik chirurgie jako je 2D/3D laparoskopie, robotická chirurgie a moderních histologických a imunohistochemických

metod, tzv. ultramikrostaging lymfatické uzliny s možností záchytu mikrometastáz (0,2–2 mm) (11.1 b1).

4.4 Detekční látky

SLN je v současnosti nejčastěji značena dvěma detekčními látkami a to barvením lymfotropní látkou nebo pomocí radiokoloidu, případně oběma metodami současně. V Evropě se nejčastěji používá patentní modř, což je trifenylmethan. Druhá detekční látka je radiokoloid. V Evropě je nejčastěji používaný radionuklidem technecia značený koloidní roztok lidského albuminu, Nanocoll. Radionuklid technecia ^{99m}Tc je gama zářič s poločasem rozpadu 6 hodin. Detekovaná sentinelová uzlina pomocí patentní modři se nazývá tzv. Blue node a pomocí radionuklidu tzv. Hot node.

4.5 Aplikační schémata

SLN detekční schéma je za prvé pomocí hysteroskopie s peritumorózní aplikací. Druhým způsobem jsou subserózní vpichy do těla děložního a to laparoskopicky, laparotomicky. Třetí technikou je instilace do cervixu.

Hysteroskopická aplikace má pozitivum ve vizualizaci tumoru a možnosti peritumorózní aplikace. Naopak nevýhodou je poměrně obtížná technika s dlouhým tzv. learning curve, nemožnost použít u velkých plošných tumorů, multifokálních tumorů a též předchozí zákroky jako např. kyretáž, kdy je po výkonu stržené lůžko tumoru. Detection rate studií je v rozptylu 50 % Robová et al. - 100 % Solima et al. (2,3).

Subserózní aplikace má pozitivum ve snadné perooperační přístupnosti k děloze. Naopak negativem je, že odpadá cílená peritumorózní aplikace. Při instilaci látky do hlubší myometrální vrstvy vede k rychlému odtoku látky do jater a sleziny. Detection rate ve studiích je v rozptylu 45 % Frumovitz et al. – 92 % Altgasen et al. (4,5).

Cervikální aplikace je nejpřístupnější a nejlehčí technika, avšak lymfatická drenáž cervixu je odlišná od děložního těla a to zejména v detekci paraaortálních uzlin. Detection rate ve studiích se pohybuje v rozptylu 62 % Mais et al – 89 % Ballester et al. (6,7).

5. Hypotéza a cíl dizertační práce

Hypotéza č.1: V současnosti se karcinom endometria (EC) středního rizika (T1a G3, T1b G 1 a G2) řeší radikálním operačním výkonem, ačkoliv metastatické postižení lymfatických uzlin je méně jak 10 %. Hypoteticky by tyto pacientky profitovaly z minimálně invazivního výkonu – laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie s adnexektomií a detekcí SLN a jejím ultramikrostagingovým vyšetřením.

H₁ = Modifikovaná subserózní aplikace patentní modří umožňuje detekci SLN ve srovnání s recentními daty z tisku.

Hypotéza č.2: Předoperační stanovení myometrální invaze EC je ovlivněno i benigními estrogen dependentními onemocněními dělohy. Sledovaným prvkem byl výskyt nodulární adenomyózy (NA) v děložních preparátech s EC a maligní transformace v ložisku NA. Předpokládá se, že koexistence EC a adenomyózy nezhoršují prognózu onemocnění a je spojena s nízkým gradem tumoru, ale pacientka je na základě předoperačních vyšetření zařazena do skupiny s hlubokou myometrální invazí. Dochází tak k tzv. upstagingu s následnou radikální operační léčbou a přeléčením tzv. overtreatment.

H₁ = Výskyt nodulární adenomyózy u karcinomu endometria zařazuje pacientky do skupiny s hlubokou myometrální invazí, stádium T1b.

Cíle práce jsou shrnuty do těchto bodů:

1. Hodnotit detekční schopnost modifikované subserózní techniky SLN mapování patentní modří u pacientek s EC. Výsledky metody porovnat se subserózní technikou aplikace z recentní literatury (11.1.a1).
2. Využít techniku ultramikrostagingu k záchytu mikrometastáz v SLN, které byly vyhodnoceny jako metastaticky negativní při užití klasického barvení.
3. Zhodnotit detekční schopnost SLN ve skupině s peroperační detekcí laparotomickým versus laparoskopickým přístupem.
4. Sledovat výskyt adenomyózy v děložních preparátech s EC a porovnat je se souborem pacientek z naší předchozí retrospektivní práce („Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma.“ *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011) (11.1a2).

6. Materiál a metodika

6.1 Charakteristika souboru

Celkem bylo do studie zařazeno 31 pacientek. Soubor obsahoval dvě skupiny.

Skupina A: celkem 18 pacientek s EC intermediálním (T1a G3, T1b G2) a high risk (T1b G2-3, všechny G3) I. stádia podstoupilo chirurgickou intervenci v rozsahu extrafasciální hysterektomie, bilaterální adnexektomie, detekce SLN, kompletní pánevní a paraaortální lymfadenektomie a laváže.

Skupina B: celkem 13 pacientek s EC nízkého rizika T1a G1-2, T1b G1, které podstoupily minimálně invazivní laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii s adnexektomií, laváží a detekcí SLN.

Všechny pacientky musely splňovat vstupní kritéria, která byla schválena etickou komisí Nemocnice České Budějovice, a. s., a FNKV. Do experimentu byly zařazeny ženy pouze s histotypem endometroidní adenokarcinom, ověřeným předchozím diagnostickým výkonem (kyretáž, hysteroskopie) a zařazením do stádia na základě obligatorních předoperačních vyšetření.

U všech 31 pacientek byla v děložních preparátech sledovaným parametrem nodulární adenomyóza s hodnocením eventuálního výskytu karcinomu v ložisku adenomyózy a hloubky myometrální invaze.

6.2. Technika detekce sentinelové uzliny

Skupina A: V celkové anestezii, z dolní střední laparotomie s následným rozšířením nad pupek a po exploraci dutiny břišní byla provedena laváž. Děloha nebyla fixována žádnými nástroji a během aplikace detekční látky byla pouze přidržena dvěma prsty. Na každou polovinu dělohy bylo užit 2 ml Patent Blau naředěno fyziologickým roztokem do celkových 4 ml (Patent BLEU 2,5 % – Guerbert, France®). K instilaci detekční látky byla použita subkutánní jehla.

Skupina B: pacientky v celkové anestezii podstoupily intraumbilikálně založené kapnoperitoneum. Postup instilace detekční látky je stejný jako u skupiny A s tím rozdílem, že s dělohou je pohybováno manipulátorem aplikovaným na začátku operace nebo je děloha fixována pouze opřením celé délky atraumatických kleští o tělo děložní. Pro instilaci detekční látky jsme

použili laparoskopickou jehlu (22Ga/35cm Echotip Disposable Needle, Cook Medical®).

Místo aplikace látky je subserózně z dorzální strany dělohy v oblasti hrany mezi ligamentum teres uteri a ligamentum ovarii proprium a subserózně v blízkosti cévních uteriních svazků v isthmické části dělohy. Stejně aplikační schéma bylo provedeno na druhé polovině dělohy. Celkem jsou aplikovány čtyři vpichy. Následně jsme čekali 10 minut k vychytání lymfotropní látky. Je zpřístupněno retroperitoneum pánve a v radixu mesenteria retroperitoneum paraaortální oblasti. Ve skupině A je Blue node uzlina odstraněna a označena jako SLN s popisem anatomické oblasti jejího uložení a laterality. Je dokončena adekvátní radikalita operace. Ve skupině B je aplikační schéma obdobné, také se zpřístupněním retroperitonea v pánevní oblasti a pokusem o nalezení Blue node uzliny a popisem lokalizace. Pokud to bylo technicky možné, zpřístupnili jsme retroperitoneum v paraaortální oblasti. Blue node uzlina byla pouze vizualizována. Exstirpaci jsme neprováděli, vzhledem k tomu, že se jedná o experimentální srovnávací model a nechtěli jsme zvyšovat operační zátěž u pacientek s low riskovým tumorem (11.1 a 1).

6.3 Histologické zpracování sentinelové uzliny

SLN ze skupiny A byly hodnoceny nejprve klasickým barvením hematoxilin-eosin a všechny negativní SLN ultramikrostagingovou technikou. U SLN uzliny bylo provedeno 6 řezů po 200 µm intervalech. Mezi třetím a čtvrtým řezem byl doplněn řez s aplikací myších monoklonálních protilátek anti AE 1/AE 3 cytokeratine (Dako, Carpentaria, USA®). Zbytek non-SLN uzlin je zpracován klasicky s rozpůlením uzliny a standardním barvením hematoxilin-eosin.

7. Výsledky

Laparotomický přístup – skupina A: 18 pacientek s průměrným věkem $66 \pm 7,68$ let s EC středního a vysokého rizika. Průměrný BMI byl $32,5 \pm 5,4$. Bylo odstraněno 773 lymfatických uzlin (LU) a to 420 (54 %) pánevních a 353 (46 %) paraaortálních. Průměrný zisk pánevních LU byl $23 \pm 3,6$ (min 16 – max 32) a paraaortálních LU byl 19,6 (min 11 – max 32).

SLN byla detekována u 16 z 18 pacientek s celkovým detection rate 88 %. Jako SLN bylo označeno 59 uzlin (7,6 % všech uzlin). 48 SLN bylo detekováno v oblasti pánve (81 % SLN). Zpřístupnění retroperitonea pánve jsme u všech případů zahajovali na pravé straně. Zde byl celkový zisk 28 SLN uzlin, průměrně $1,55 \pm 0,9$ SLN uzliny na pacientku. U dvou pacientek se v pánvi vpravo detekce SLN nezdařila. Na levé straně pánve byl zisk celkem 20 SLN uzlin, průměrně $1,1 \pm 0,83$ SLN na pacientku. U čtyř pacientek se detekce v pánvi vlevo nezdařila. Bilaterální zisk SLN uzlin byl u 15 pacientek, senzitivita dosáhla 83 %. Pokud však lateralizujeme zisky uzlin, senzitivita na pravou hemipelvis je 58 %, na levou hemipelvis je 41 %.

V paraaortální oblasti bylo v souboru získáno 11 SLN celkem u 9 pacientek (19 % SLN všech) – (detection rate 50 %). Průměrný zisk SLN v paraaortální oblasti na jednu pacientku činil $0,6 \pm 0,69$ SLN uzliny. Paraaortální SLN byly vždy nalezeny v kombinaci se zbarvenou SLN pánve. Žádná izolovaná paraaortální SLN nebyla detekována.

Celkem byly nalezeny tři metastaticky postižené SLN a to u dvou pacientek (11,1 % metastatické postižení v souboru). Metastaticky postižené uzliny byly potvrzeny klasickým barvením hematoxylin-eosin. Všechny negativní SLN byly vyšetřeny ultramikrostagingem. V souboru takto nebyla nalezena žádná mikrometastáza. Klasickým barvením nebyla nalezena žádná metastaticky postižená non-sentinelová uzlina.

Nodulární adenomyóza v laparotomické skupině byla nalezena u třech pacientek, 16 % pacientek. U všech byla myometrální invaze hodnocena jako T1b, přes polovinu endometria, 1krát grade 1, 2krát grade 2. U žádné pacientky jsme nenalezli karcinom v ložisku adenomyózy, který by splňoval kritéria dle Colmana a Rosenthala viz dále. Detekce SLN se u těchto pacientek zdařila.

Tento nález jsme porovnali se souborem retrospektivního hodnocení 219 pacientek s karcinomem endometria, kde byl výskyt adenomyózy 40,2 %. Karcinom v ložisku adenomyózy v tomto retrospektivním souboru jsme našli u 6 pacientek, 6,8 % a jednalo se vždy o endometroidní adenokarcinomy (lit. 11.1 a 2).

Laparoskopický přístup – skupina B: 13 pacientek s průměrným věkem $68 \pm 4,32$ let s EC nízkého rizika prodělalo výše popsanou laparoskopickou intervenci. Průměrný BMI byl 28,8.

Blue node, byla detekována u 6 z 13 pacientek s celkovým detection rate - 46 %. Celkem jako SLN bylo vizualizováno 9 uzlin. Všechny SLN byly nalezeny v oblasti pánve. V retroperitoneu pánve vpravo byla SLN viditelná 5krát a v retroperitoneu pánve vlevo 4krát. Bilaterální vizualizace byla u tří pacientek, senzitivita 23 %. Při lateralizaci detekce na hemipelvis, byla senzitivita na pravou hemipelvis 38 %, na levou hemipelvis 30 %.

V paraaortální oblasti se nám nepodařilo detekovat žádnou SLN detekční schopnost 0 %. Zpřístupnit paraaortální oblast v definovaných prostorech tak jako v laparotomickém rameni se nám podařilo pouze u jedné pacientky. U ostatních pacientek bylo zpřístupnění této oblasti pouze částečné. Nodulární adenomyóza byla nalezena v děložních preparátech u čtyř pacientek, 30 % v souboru. U dvou pacientek byla lokalizována do polypu endometria. V žádném preparátu nebyl nalezen karcinom v ložisku adenomyózy.

Celková detekční schopnost vychází ve prospěch laparotomického přístupu, 88 % versus 46 % laparoskopickým přístupem. Rozdíl je 42 %. Tento výsledek je nejvíce markantní v detekční schopnosti paraaortální oblasti, který je 50 %. V laparoskopickém rameni se nám nepodařilo detekovat žádnou SLN. Po zhodnocení považujeme za největší limitaci nemožnost zpřístupnit definované oblasti, zejména para a prekavální, z důvodu velmi obtížné manipulace se střevními kličkami. Dalším důvodem je omezená manipulace nastavení úhlu jehly, kterou aplikujeme detekční barvivo. Je zřejmé, že laparoskopický přístup k detekci SLN vyžaduje delší dobu učení tzv. learning curve. Obě skupiny se statisticky významně nelišily co do věku, BMI, zastoupení benigních patologií dělohy.

8. Diskuze

V naší práci prezentujeme data u modifikované subserózní aplikace patentní modři u EC středního a vysokého rizika řešené laparotomickým přístupem s následným radikálním výkonem (11.1 a 1). Tuto skupinu jsme se snažili porovnat v detekční schopnosti subserózní injekce se skupinou s EC nízkého rizika řešených minimálně invazivním přístupem, laparoskopii.

SLN detekce se subserózní aplikací detekční látky do těla děložního bylo popsáno v šesti studiích. Detection rate je v rozpětí 45 – 92%.

Burke et al. v roce 1996 první prezentoval SLN protokol u EC a využil techniku subserózní aplikace Patent Blau (1). U 15 pacientek dosáhl detection rate 67 %.

Lopes et al. v roce 2007 u 40 pacientek dosáhl detection rate 78 % (8).

Altgassen et al. v roce 2007 u 25 dosáhl detection rate 92 %, který je nevyšším ze všech prací (5).

Li et al. v roce 2007 u 20 pacientek dosáhl detection rate 75 % (9).

Frumovitz et al. v roce 2007 u 18 pacientek popsal kombinaci užití jak patentní modři tak radiokoloidu ^{99m}Tc (4). Detection rate byl pouze 45 % a je to nejnižší hodnota z popsaných technik subserózní aplikace a důvod je nejasný.

Robová et al. v roce 2009 u 67 pacientek užili kombinaci patentní modři a radiokoloidu ^{99m}Tc (2). Byl získán vyšší detection rate 73 % než u Frumovitze při užití stejné techniky.

Nenašli jsme v dostupné literatuře žádnou práci, která by se zabývala laparoskopicky aplikovanou subserózní injekcí detekční látky k SLN identifikaci. Dostupné jsou práce s provedenou laparoskopickou lymfadenektomií, ale po cervikální nebo hysteroskopické aplikaci detekční látky. Nicméně z našeho hlediska je cervikální aplikace diskutabilní z hlediska odlišnosti lymfatické drenáže.

V práci jsme dosáhli ve skupině A detection rate 88 %, který je srovnatelný s ostatními pracemi. Pozitivum vidíme v tom, že SLN skupiny A, které vyšly metastaticky negativní klasickým barvením hematoxylinem-eosinem, byly dále vyšetřeny pomocí ultramikrostagingu. Další výhodou je, že do výsledků této skupiny se nezapočítávaly nálezy z low-riskových EC. Výhodou laparotomické skupiny s peroperační subserózní aplikací je jednoduchost a kratší doba učení aplikace. Naopak skupina B s laparoskopicky aplikovanou injekcí se z našeho hlediska jeví jako metoda s delším tzv. learning curve, v současnosti tento přístup hodnotíme skepticky. Celkový detection rate jsme dosáhli pouze 46%.

Paraaortální oblast je z tohoto přístupu hůře přístupná vzhledem k obtížné manipulaci se střevními kličkami. Nepodařilo se nám detekovat žádnou SLN v této oblasti.

Aplikovali jsme celkem 4 vpichy k uteriním hranám z dorzální strany dělohy. Považujeme tuto aplikaci za snadnou v tom smyslu, že místo vpichu je snadno anatomicky lokalizovatelné a že v této oblasti se nachází méně benigních patologií dělohy, jako jsou např. jizvy po operacích a odpadá tak otázka, jak hluboko a kde aplikovat při výše zmíněných patologiích. Jako další výhodu vidíme v tom, že při aplikaci z dorzální strany dělohy odpadá manipulace s vpichy v oblasti vesikouteriní pliky v isthmické části dělohy, které jinak způsobuje difúzní modré zbarvení a snižuje přehlednost operačního pole. Popsaná metoda nevyžaduje přidružené vyšetření jako je lymfoscintigrafie, hysteroskopie.

Předoperační ultrazvukové zhodnocení hloubky myometrální invaze karcinomu hodnotíme jako zásadní marker vykazující vysokou senzitivitu i specificitu. Na našem pracovišti předoperační ultrazvukový staging v dlouhodobém sledování dosahuje senzitivity 86% a specificity 89%. Toto vyšetření a zjednodušení TNM klasifikace stádia I, u nás zcela vytěsnilo dříve prováděnou peroperační frozen section dělohy.

Limitaci práce vidíme v malém počtu zařazených pacientů, který by byl statisticky hodnotný pro objektivní hodnocení experimentální metody. Metastatické postižení lymfatických uzlin je v časném stádiu karcinomu endometria minimální. To, v kombinaci s malým počtem zařazených pacientek, znemožňuje hodnotit specificitu a negativní prediktivní hodnotu. Toto je bohužel problém většiny prací s touto problematikou. Na základě multicentrických studií SENTI-ENDO (7) a studie Khoury-Collado et al. (10) vyplývá SLN ultramikrostaging jako více senzitivní než kompletní lymfadenektomie se standardním histologickým vyšetřením uzlin. Dosud není shoda jak hodnotit nález izolovaných tumorózních buněk nebo mikrometastáz, které by v případě konvenčního zpracování byly negativní.

Ve všech děložních preparátech jsme hledali přítomnost adenomyózy a výsledky jsme porovnali s výše zmíněnou vlastní retrospektivní prací stran procentuálního zastoupení adenomyózy, stádia onemocnění a eventuální přítomnosti karcinomu v ložisku adenomyózy.

Z histologického hlediska a následného stagingu EC je obtížné rozlišit myometrální invazi EC od ložiska karcinomu de novo v adenomyóze a to zejména v kornuální oblasti dělohy. Kritéria jsou stanovena podle Colmana a Rosenthala a jsou: 1. karcinom musí být vzdálen od normálního endometria; 2.

karcinom musí viditelně vycházet z ložiska adenomyózy bez patrné invaze z okolí; 3. musí být přítomny endometriální stromální buňky v ložisku, aby byla potvrzena diagnóza adenomyózy.

V nynějším souboru 31 pacientek jsme našli adenomyózu u 7 pacientek, 22 % zastoupení. Toto zastoupení je takřka o polovinu menší než v retrospektivním souboru s 219 pacientkami s přítomnou adenomyózou ve 40,2 %. Nediagnostikovali jsme ani v jednom případě přítomnost ložiska karcinomu v adenomyóze. V retrospektivním souboru jsme měli 6 případů s karcinomem v adenomyóze, zastoupení 6,8 % souboru. Tento nepoměr v nálezech obou prací je způsoben rozdílnými velikostmi souboru.

Zajímavá je otázka, jak hodnotit nález karcinomu v ložisku adenomyózy při simultánním karcinomu endometria T1a, zdali přehodnotit stádium na T1b s následnou radikálnější léčbou, nebo považovat ložisko adenomyózy s karcinomem jako nález nepropagující se do myometria, pouze heterotopický nález.

Předpokládáme, že počet a velikost ložisek adenomyózy by mohl ovlivnit lymfatický tok v děložním těle, a tak u pacientek s SLN detekcí ovlivnit nález. Z tohoto hlediska by subserózní aplikace detekční látky k SLN detekci mohla být s výhodou, jelikož u této techniky je drenáž zejména z povrchových lymfatik dělohy. Nicméně toto je naše úvaha a vzhledem k nedostatku dat na toto téma nemůžeme tuto hypotézu potvrdit.

9. Závěr

V práci jsme se věnovali problematice lymfatického mapování a detekce SLN u karcinomu endometria. Srovnávali jsme detekční schopnost při laparotomické versus laparoskopické peroperační aplikaci modifikovanou, experimentální, subserózní injekcí. Cíl práce a závěry jsou shrnuty do těchto stručných bodů.

1. Modifikovaná subserózní peroperační aplikace k detekci SLN je použitelná metoda, která je zejména při laparotomickém přístupu poměrně snadná a nenáročná na dodatečná vyšetření. Subserózní aplikací v laparotomické skupině jsme dosáhli detekce 88 %.

2. Minimálně invazivní laparoskopický výkon (LAVH) se SLN detekcí by byl ideální pro karcinomy středního rizika, které v současnosti podstupují radikální výkony. V laparoskopické skupině jsme dosáhli celkové detection rate 46 %. V paraaortální oblasti se nám nepodařila žádná SLN detekce. Z těchto výsledků prozatím hodnotíme laparoskopickou subserózní aplikaci, která je technicky obtížnější, skepticky.

3. Ultramikrostagingové vyšetření SLN je v konceptu zásadní. SLN koncept není protipólem kompletních onkochirurgických výkonů, ale nabízí rovnováhu mezi rizikem radikálních výkonů a rizikem falešné negativity metastatického poškození uzliny při vyšetření standardními histologickými technikami.

4. Nodulární adenomyóza se v souboru vyskytla u 22 %, to je o polovinu méně než v retrospektivní soubor 219 pacientek se zastoupením ve 40,2 %. Nepodařilo se nám dokázat, že by výskyt adenomyózy předoperačně zařazoval pacientky do skupiny s hlubší myometrální invazí. Karcinom endometria v ložisku adenomyózy jsme v této skupině nenašli. Úvaha, že by adenomyóza mohla ovlivňovat lymfatický tok těla děložního, zůstává otevřená, jelikož na toto téma je minimum prací.

Výsledky této práce ukazují, že SLN detekce u EC je stále experimentální metodou, která vyžaduje další multicentrické hodnocení.

10. Literatura

1. BURKE, T. W. – LEVENBACK, C. – TORNOS, C. et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol*, 1996, vol. 62, no. 2, p. 169–173, ISSN 0090-8258.
2. ROBOVA, H. – CHARVAT, M. – STRNAD, P. et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, vol. 19, no. 3, p. 391–394, ISSN 1048-891X, doi: 10.1111/IJC.ob013e3181a1cob1.
3. SOLIMA, E. – MARTINELLI, F. – DITTO, A. et al. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer. *Gynecol Oncol*, 2012, vol. 126, no. 3, p. 419–423, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.05.025.
4. FRUMOVITZ, M. – BODURKA, D. C. – BROADDUS, R. R. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2007, vol. 104, no. 1, p. 100–103, ISSN 0090-8258.
5. ALTGASSEN, C. – PAGENSTECHE, J. – HORNUNG, D. et al. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2007, vol. 105, no. 2, p. 457–461, ISSN 0090-8258.
6. MAIS, V. – PEIRETTI, M. – GARGIULO, T. et al. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol*, 2010, vol. 101, no. 5, p. 408–412, ISSN 0022-4790, doi: 10.1002/jso.21496.
7. BALLESTER, M. – DUBERNAUD, G. – LECURU, F. et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) *Lancet Oncology*, 2011, vol. 12, no. 5, p. 469–476, ISSN 1470-2045, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70070-5.
8. LOPES, L. A. – NICOLAU, S. M. – BARACAT, F. F. et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, vol. 17, no. 5, p. 1113–1117, ISSN 1048-891X.
9. LI, B. – LI, X. G. – WU, L. Y. et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer*, 2007, vol. 94, no. 1, p. E1-E4, ISSN 0007-4551.
10. KHOURY-COLLADO, F. – MURRAY, M. P. – HENSLEY, M. L. et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol*, 2011, vol. 122, no. 2, p. 251–254, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.030.

11. Seznam publikací autora

11.1 Publikace s podkladem k dizertaci

a) in extenso s IF

a1) VALHA, P. – KUČERA, E. – SÁK, P. – ŠTĚPÁNEK, O. – MICHAL, M. Intraoperative subserosal approach to label sentinel nodes in intermediate and high-risk endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015, vol. 36, no. 6, v tisku.

Aktuální IF časopisu: 0.611/2014

a2) KUČERA, E. – HEJDA, V. – DANKOVČÍK, R. – VALHA, P. – DUDÁŠ, M. – FEYEREISL, J. Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, vol. 32, no. 2, p. 182–184, ISSN 0392-2936.

IF: 0.474/2011; Aktuální IF časopisu: 0.611/2014

b) bez IF

b1) VALHA, P. – KUČERA, E. – SÁK, P. Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria *Endoskopie*, 2011, roč. 20, č. 2, s. 54–56, ISSN 1211-1074

11.2 Publikace bez vztahu k tématu dizertace

1) VALHA, P. – KUČERA, E. Endometrióza a vztah k malignitám. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2012, roč. 21, č. 221 (Endometrióza), s. 213–216, ISSN 1211-1058

2) KUČERA, E. – VALHA, P. Extrakce tumorů z dutiny břišní při laparoskopii. *Endoskopie*, 2012, roč. 21, č. 1, s. 12–14. ISSN 1211-1074.

3) KUČERA, E. – VALHA, P. – TIKOVSKÝ, K. – ZÁHUMENSKÝ, J. – DANKOVČÍK, R. Laparoskopické řešení borderline tumorů ovaria u žen ve fertlním věku. *Čes. Gynek*, 2013, roč. 78, č. 4, s. 329–332, ISSN 1210-7832.

4) TURÝNA, R. – KACHLÍK, D. – VALHA, P. Topografická anatomie retroperitonea ve vztahu k cévnímu a lymfatickému aparátu, *Čes. Gynek*, 2010, roč. 75, č. 4, s. 384. ISSN 1210-7832

- 5) VALHA, P. – ZMRHAL, J. – FEYEREISL, J. Nesteroidní protizánětlivé léky v graviditě – plicní hypertenze u novorozence. *Čes. Gynek*, 2010, roč. 75, č. 1, s. 69–72, ISSN 1210-7832.
- 6) VALHA, P. Vulvovaginitis. *Postgraduální medicína*, 2010, roč. 12, č. 2, s. 222–224, ISSN 1212-4184.
- 7) VALHA, P. – KUČERA, E. NOTES (Natural orifice transluminal endoscopic surgery) v gynekologii. *Endoskopie*, 2009, roč. 18, č. 2, s. 61–62, ISSN 1211-1074.
- 8) KUČERA, E. – VALHA, P. – BALÍČKOVÁ, M. – DANKOVČÍK, R. Bezpečná laparoskopie v gynekologii – prevence komplikací. *Endoskopie*, 2009, roč. 18, č. 2, s. 54–57, ISSN 1211-1074
- 9) FEYEREISL, J. – KROFTA, L. – OTČENÁŠEK, M. – KAŠÍKOVÁ, E. – VALHA, P. – KRČMÁŘ, M. TVT versus TVT-O – výsledky prospektivní randomizované studie. *Praktická gynekologie*, 2008, č. 1, s. 42, ISSN 1211-6645.