



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV

**OPTIMALIZACE PŘÍSTUPU K DETEKCI SENTINELOVÉ UZLINY
U KARCINOMU ENDOMETRIA**

Disertační práce

*OPTIMIZATION APPROACH TO THE DETECTION OF SENTINEL NODE
IN ENDOMETRIAL CANCER*

Petr Valha

Školitel: doc. MUDr. Eduard Kučera, CSc.

Praha / České Budějovice

2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Českých Budějovicích, dne 31. října 2015

MUDr. Petr Valha

Identifikační záznam:

VALHA, P. *Optimalizace přístupu k detekci sentinelové uzliny u karcinomu endometria*. [Optimization approach to the detection of sentinel node in endometrial cancer]. Praha, 2015. 112 s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV. Školitel a vedoucí disertační práce doc. MUDr. Eduard Kučera, CSc.

Klíčová slova: karcinom endometria, sentinelová uzlina, lymfadenektomie

Key words: endometrial cancer, sentinel node, lymphadenectomy

Poděkování:

Chtěl bych touto cestou poděkovat doc. MUDr. Eduardu Kučerovi, CSc. za jeho vedení v průběhu studia, dále Ústavu pro péči o matku a dítě, kde jsem se začal zabývat onkogynekologií, Nemocnici České Budějovice a.s., kde mám nyní možnost pokračovat v onkogynekologické problematice, panu prof. F. Anderhuberovi z Anatomického ústavu Univerzity Graz za cenné poznatky z oblasti lymfatické drenáže gynekologických orgánů, prof. A. Schneiderovi z Univerzity Charite – Berlin za cenné kritické připomínky, dále bych rád poděkoval patologům Nemocnice České Budějovice a.s. v čele s prim. MUDr. Vítkovou a panu MUDr. Václavu Hejdovi, CSc. z patologického oddělení Ústavu pro péči o matku a dítě za odborné rady v problematice histopatologického zpracování. A velké poděkování patří zejména mé rodině.

OBSAH

Prohlášení	2
Identifikační záznam	3
Seznam zkratk	6
1. Souhrn / Abstract	7
2. Úvod / Introduction	11
3. Karcinom endometria	13
3.1 Epidemiologie	13
3.2 Rizikové faktory	13
3.3 Prognostické faktory	17
3.4 Klinické projevy onemocnění	20
3.5 Staging onemocnění	21
3.6 Management léčby	26
3.7 Význam lymfadenektomie	31
3.8 Role lymfadenektomie ve vybraných klinických studiích	33
4. Sentinelová uzlina a lymfatické mapování	36
4.1 Princip konceptu detekce sentinelového mapování	36
4.2 Historie	36
4.3 Současný stav mapování sentinelové uzliny u ostatních gynekologických malignit	37
4.4 Přínos detekce sentinelové uzliny	40
4.5 Faktory selhání detekce sentinelové uzliny	41
4.6 Benigní patologie dělohy a vliv na lymfatickou drenáž	41
4.7 Detekční látky	42
4.8 Aplikační schémata	44
4.9 Histopatologie a ultramikrostaging	48
5. Vlastní práce	50
5.1 Úvod.....	50
5.2 Hypotéza.....	50
5.3 Cíl studie	53
5.4 Charakteristika souboru	54
5.5 Technika detekce sentinelové uzliny	57
5.6 Histopatologické zpracování	60
5.7 Výsledky	61
6. Diskuze	70
7. Závěr	77

8. Literatura	79
9. Publikace autora	100
10. Příloha	102

Seznam zkratek

ASTE	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
BMI	Body Mass Index
BRCA	Breast Cancer Antigen
CT	počítačová tomografie
EC	endometroidní karcinom
ERT	estrogenová substituční terapie
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
HAs/PCO	hyperandrogení syndrom/syndrom polycystických vaječníků
H&E	hematoxilin-eosin
HE4	lidský epidydimální protein
HNPCC	hereditární non-polypózní kolorektální karcinom
HS	hysteroskopie
IDDM	inzulin dependentní diabetes mellitus
IG	indocyaninová zeleň
IMH	imunohistochemie
LAP	lymfadenektomie pánevní
LAPA	lymfadenektomie paraaortální
LAVH	laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie
MRI	magnetická rezonance
NIDDM	non-inzulin dependentní diabetes mellitus
Obr.	obrázek
PB	Patent Blau
PC	probatorní kyretáž
PET/CT	pozitronová emisní tomografie v kombinaci s CT
RR	relativní riziko
SERM	selektivní modulátory estrogenových receptorů
SLN	sentinelová uzlina (Sentinel Lymph Node)
Tab.	tabulka
TLH	totální laparoskopická hysterektomie
TNM	klasifikace zhoubných novotvarů
USG	ultrasonografie
UMS	ultramicrostaging

1. SOUHRN

Název disertační 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) a ověřit modifikovanou metodu subserózní aplikace detekční látky, patentní modři. Látka je aplikována subserózně k uteriním hranám mezi ligamentum teres uteri a ligamentum ovarii proprium a subserózně v blízkosti cévních uteriních svazků v isthmické části dělohy. 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 třicet jedna pacientek, rozdělených do dvou skupin. Skupina A s intermediálním a high risk endometroidním karcinomem stádia I podstoupila stagingovou laparotomii s peroperační detekcí sentinelové uzliny (SLN). Po detekci SLN byla dokončena adekvátní radikalita včetně pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Získané SLN byly vyšetřeny klasickým barvením hematoxylin-eosinem a v případě negativity byla aplikována imunohistochemie s antikeratinovými protilátkami AE1/AE3. Non-sentinelové uzliny byly vyšetřeny pouze hematoxylin-eosinem. Skupina B s low riskovým endometroidním karcinomem podstoupila stejné schéma detekce SLN a laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii s bilaterální adnexectomií, bez lymfadenektomie. Všechny děložní preparáty byly vyšetřeny stran přítomnosti adenomyózy.

Výsledky: Ve skupině A bylo u 18 pacientek odstraněno 773 lymfatických uzlin, 420 (54 %) pánevních a 353 (46 %) paraaortálních. 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%). Nebyla detekována žádná falešně negativní SLN. Ve skupině B byla u 13 pacientek detekována SLN u 6 z 13 pacientek s celkovou detekční schopností - detection rate 46 %. Celkem jako SLN bylo vizualizováno 9 uzlin. Všechny SLN byly nalezeny v oblasti pánve. V paraaortální oblasti se nám nepodařilo detekovat žádnou SLN, detection rate 0%. 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, která je obtížně dosažitelná u pacientek s typickým habitem. 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

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 and verify a modified method of the application of subserosal blue dye by laparotomy versus laparoscopy approach. Detection substance is applied subserosally in the uterine edges vicinity the round ligament of uterus and uterine vessels in the isthmic portion of the uterus. 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 endometrial cancer stages I were subjected to staging laparotomy with intraoperative detection of SLN and subsequent completion of the pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Harvested SLN was routinely examined by classical haematoxylin eosin staining and in case of negativity, immunohistochemistry with antikeratine antibodies AE1/AE3 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 : pelvic 420 (54%) and paraaortic 353 (46%). 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. One of the reason is difficult to visualize the surgical field due to poor accessibility to the area in obese patients. 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

2. ÚVOD

Detekce sentinelové uzliny (SLN) a lymfatické mapování hraje v posledním desetiletí zásadní roli v onkogynekologické péči. Jako osvědčená metoda se užívá u karcinomu vulvy, mammy a děložního čípku. Optimalizace SLN u karcinomu endometria je v současné době stále předmětem intenzivního výzkumu.

Karcinom endometria (EC) je jednou z nejčastějších malignit u žen v rozvinutých zemích. Přežití obecně závisí na metastatickém postižení lymfatických uzlin. Pětileté přežití okolo 90 % je v případě metastaticky negativních lymfatických uzlin, zatímco již jen 75 % při metastaticky pozitivních pánevních uzlinách a 38 % přežití u postižených paraaortálních uzlin. Hlavní prognostické faktory u EC jsou postižení lymfatických uzlin, hloubka myometrální invaze a grade tumoru.

Sentinelová uzlina je definována jako první lymfatická uzlina, do které je odváděna lymfa z primárního tumoru. Koncept SLN předpokládá, že v případě metastatické negativity sentinelové uzliny jsou ostatní regionální uzliny také negativní. V ideálním případě SLN měla přinést stejnou informaci o stavu lymfatických uzlin jako kompletní lymfadenektomie, a to při současném snížení morbidit, která je spojená s rozsáhlým chirurgickým výkonem.

INTRODUCTION

Sentinel lymph node (SLN) mapping has become a cornerstone of oncologic surgery since it is a proven method of nodal disease identification. The SLN concept is frequently used in carcinoma of the cervix, vulva and breast. Optimization of sentinel lymph nodes detection in endometrial cancer is currently still subjected to ongoing research.

Endometrial cancer is one of the most common malignancies among women in developed countries. Survival rate generally depends on metastatic lymph nodes. Survival rate of 90 % has been reported in case of lymph node metastatic negativity, whereas survival was 75% and 38% in those with the involvement of pelvic and para-aortic lymph nodes. Prognostic factors in patients with endometrial cancer include lymph node positivity, depth of myometrial invasion and tumor grade.

The SLN is defined as the first lymph node into which the primary tumor is drained. It is assumed that in case of metastatic SLN negativity the other nodes are also negative. SLN mapping should be as good as a systematic lymphadenectomy in the identification of patients with lymph node dissemination, while reducing the morbidity associated with an extensive surgical procedure.

3. KARCINOM ENDOMETRIA

3.1 Epidemiologie

Karcinom endometria (EC) je jednou z nejčastějších malignit u žen v rozvinutých zemích a v České republice se incidence pohybuje okolo 33/100 000 žen (1, 2). 75 % pacientek je diagnostikováno v I. stádiu s maximem výskytu okolo 6. a 7. decénia. Věkový medián výskytu je 61 let, ale 20–25 % karcinomů endometria je diagnostikováno premenopauzálně. Často postihuje ženy polymorbidní s diabetem, hypertenzí a obezitou. Ačkoliv je vznik karcinomu nejasný, je 80 % karcinomů endometria tvořeno tzv. typem I, který je hormonálně dependentní, vznikající v terénu hyperplastického endometria s nejčastějším zastoupením endometroidního a mucinózního histotypu. Zbývajících 20 % tvoří typ II vznikající v terénu atrofického endometria s častějším zastoupením high riskových histotypů, jako je serózně papilární a světlobuněčný karcinom. Celkové přežití se odvíjí od metastatického postižení lymfatických uzlin, kdy při negativě je přežití 90 %, při pozitivě pánevních uzlin 75 % a při postižení paraaortálních uzlin jen 38 % (3, 4). Mortalita je nízká, a to díky časně symptomatologii onemocnění a příznivému biologickému chování v časných stádiích. Nejdůležitějšími prognostickými faktory jsou pozitivita lymfatických uzlin, hloubka myometriální invaze a grade tumoru.

3.2 Rizikové faktory

Existují určité rizikové faktory, které se spolupodílejí na možném vzniku karcinomu endometria. Mezi typické rizika patří věk, časná menarché, pozdní menopauza a u karcinomů typu I zvýšená nabídka neoponovaných estrogenů. Další rizikové faktory jsou popsány jednotlivě (Tab. č. 1).

3.2.1 Hyperandrogenní syndrom/PCO syndrom

O možném vztahu HAS/PCO a karcinomu endometria jsou první zmínky již v roce 1949 (5).

Hlavním patofyziologickým mechanismem jsou anovulační cykly s následnou progesteronem neoponovanou estrogení stimulací endometria. Dalším významným faktorem je samotný inzulin a růstový faktor IGF-1 (insulin-like growth factor I).

Hyperinzulinémie a periferní inzulinová rezistence zvyšují aktivitu aromatázového enzymatického systému, a tím navyšují endogenní estrogenní produkci (6). Relativní riziko (RR) je RR-3.

3.2.2 Diabetes mellitus

U žen s karcinomem endometria jsou ve stromatu endometria zvýšeně exprimována vazebná místa pro inzulin. Následek hyperinzulinémie a inzulinové rezistence byl popsán u HAs/PCO syndromu. Dle literatury není jasné, který druh diabetu, IDDM či NIDDM, má vyšší relativní riziko (7, 8). RR je 2-4.

3.2.3 Obezita

Obezita je rizikovým faktorem u všech věkových kategorií, neboť tyto ženy mají vyšší endogenní hladinu estrogenů vzhledem k aromatizaci androgenů na estradiol a konverze androstendionu na estron v periferní tukové tkáni (9). RR 2-4,5; zejména ve spojení s obezitou v horní části těla.

3.2.4 Estrogeny produkující tumory

Estrogen secernující ovariální nádory, a to především nádory gonádostromální, jako jsou nádory z buněk granulózy a thekomy, může vést ke stimulaci růstu a následné hyperplazii endometria (10).

3.2.5 Tamoxifen

Tamoxifen je lék patřící do skupiny selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). Užívá se v adjuvantní léčbě karcinomu prsu. Jde o nesteroidní substanci, která má afinitu k estrogenovému receptoru s odlišným účinkem v různých tkáních těla. V prsní žláze má účinek antiestrogenní, naopak v endometriu vnitřní estrogenní aktivitu. Stimulační efekt na endometrium se projevuje při nízkých hladinách estrogenů v období postmenopauzy.

Tamoxifen zvyšuje riziko karcinomu endometria dvou- až trojnásobně (11). Vliv tamoxifenu na endometrium není vidět dříve, než po dvou letech užívání (12). Nicméně absolutní riziko vzniku karcinomu endometria během užívání tamoxifenu je 1,2/1000

ročně nebo 6/1000 po pěti letech (13). V současné době American College of Obstetrician Gynecologists (ACOG) nedoporučuje screening u asymptomatických žen užívajících tamoxifen (14).

RR-2,5 při užívání nad 5 let.

3.2.6 Hereditární syndromy

Nositelky autozomálně dominantně dědičného syndromu, hereditární non-polypózní kolorektální karcinom (HNPCC), nebo také Lynchův syndrom II, má celoživotní riziko 40-60 % vzniku karcinomu endometria (15). Ženy s diagnostikovaným HNPCC, které podstupují operaci pro kolorektální karcinom, by měly být poučeny o možných výhodách současného provedení hysterektomie a oboustranné adnexektomie (16). Ženy, u kterých je diagnostikován karcinom endometria před 50. rokem a které mají v rodině přímého příbuzného s kolorektálním karcinomem, nebo ženy s duplicitou kolorektálního karcinomu a karcinomu endometria, by měly být zhodnoceny, splňují-li indikační kritéria k vyšetření mutační analýzy genů. K provedení mutační analýzy genů by měla být použita tzv. Amsterdamská kritéria II a Revised Bethesda Guidelines.

Genová mutace BRCA1, kromě známého zvýšeného rizika karcinomu prsu a ovarií, je také spojena se zvýšeným rizikem karcinomu endometria (17).

3.2.7 Estrogenová substituční léčba

Užívání neoponovaných estrogenů u žen s dělohou vede k nárůstu incidence karcinomu endometria až pětinasobně s RR 2,3-9,5 (18). Tyto hodnoty byly revidovány a potvrzeny v reanalýze 30 studií zabývajících se touto problematikou. Vyplynulo také, že riziko se zvyšuje s dobou užívání. Přidání progestinu k ERT vede ke snížení rizika až pod hodnoty u neuživatelék RR 0,81 (19).

3.2.8 Hyperplázie endometria

Jako prekanceróza karcinomu endometria má stejný patofyziologický základ, a to absolutní či relativní nadbytek neoponovaných estrogenů. Maligní potenciál atypických hyperplázií je 8-82 % a častá je i koexistence s již přítomným karcinomem.

3.2.9 Cirhóza jater

U žen s jaterním onemocněním, např. cirhózou jater, které nemohou dostatečně metabolizovat endogenní nebo exogenní estrogeny, je riziko možného rozvoje karcinomu endometria (20).

3.2.10 Radioterapie pánve

Pánevní ozařování pro jiné malignity, jako je karcinom cervixu nebo rekta, zvyšuje následné riziko vzniku karcinomu endometria. Nečastější poradiační pánevní malignita je adenokarcinom endometria (21).

3.2.11 Hyperprolaktinémie

Ženy s vysokými hladinami prolaktinu trpí anovulačními cykly s následnou zvýšenou hladinou neoponovaných estrogenů. V endometrium jsou obsaženy prolaktinové receptory, které po stimulaci zvýšenou nabídkou prolaktinu způsobují proliferační efekt endometria. Hyperprolaktinémii způsobuje nejen prolaktinom, ale je též ve spojení s obezitou, inzulinovou rezistencí a chronickou léčbou psychofarmaky.

Tab. č. 1 Rizikové faktory vzniku karcinomu endometria

Endogenní estrogenová expozice: anovulační cykly, hyperandrogení syndrom / PCO syndrom, hypothyreóza, hyperprolaktinémie
Estrogeny produkující nádory: Ovariální nádory z buněk granulózy, tekomy
Diabetes melitus
Obezita, dieta s živočišnými tuky
Hereditární non-polypózní kolorektální karcinom, BRCA 1
Pozdní menopauza, časná menarche, věk, kavkazská rasa
Cirhóza jater
Exogenní estrogenová expozice: Estrogení substituční léčba
Tamoxifen
Radiace pánve

3.3 Prognostické faktory

Zásadními prognostickými faktory jsou TNM a FIGO staging s vyjádřením hloubky invaze do myometria a lymfovaskulárního šíření, dále histologický typ nádoru a grading. Kromě výše zmíněných hlavních prognostických faktorů by do plánování léčby měly být zahrnuty další prognostické faktory, jako je celkový objem tumoru, multifokalita, lokalizace (vyšší riziko při postižení isthmu dělohy), dopplerovská perfúze tumoru, pozitivita či negativita estrogenových a progesteronových receptorů, overexprese HER2/neu onkogenu, elevace CA 125, předchozí radioterapie pánve a věk.

3.3.1 Stádia onemocnění

Karcinom endometria (C 54)

Hodnocení primárního nádoru:

TX - primární nádor nelze hodnotit

T0 - bez známek primárního nádoru

Tis - karcinom in situ (CIS)

T1 - nádor omezen na tělo dělohy¹

- T1a - nádor omezen na endometrium nebo invaze do méně než 1/2 tloušťky myometria
- T1b - nádor postihuje 1/2 tloušťky myometria a více

T2 - nádor infiltruje stroma děložní hrdla, ale nešíří se mimo dělohu

T3 a/nebo N1 - lokální a/nebo regionální šíření uvedená níže pod T3a, b, N1 a FIGO IIIA, B, C

- T3a - nádor infiltruje serózu a/nebo adnexa (přímým šířením či metastázami)
- T3b - postižení pochvy nebo parametrií (přímé šíření nebo metastázy)
- N1 - metastázy v regionálních mízních uzlinách (pánevních, paraaortálních)

FIGO IIIC – metastázy v pánevních nebo paraaortálních uzlinách²

IIIC1 – metastázy v pánevních uzlinách

IIIC2 - metastázy v paraaortálních uzlinách s nebo bez postižení pánevních uzlin

T4 - nádor postihuje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva³

- Pozn.: 1. postižení jen endocervikálních žlázek je klasifikováno jako stádium I
2. pozitivní cytologie nemění stádium onemocnění
3. přítomnost bulózního edému není dostačující pro klasifikaci stádia T4

Hodnocení regionálních mízních uzlin:

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny pánevní (paracervikální, parametriální, hypogastrické (vnitřní ilické a obturatorní), společné a zevní ilické, presakrální a laterální sakrální) a uzliny paraaortální (horní a dolní paraaortální a preaaortální, horní a dolní parakavální a prekavální a horní a dolní interaaortokavální).

NX - regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 - v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy

N1 - metastázy v regionálních mízních uzlinách

Kritérium kategorie pN0:

Pro stanovení pN je potřeba vyšetření vzorků z pánevní a / nebo paraaortální lymfadenektomie, které má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pNX.

Hodnocení vzdálených metastáz:

MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 – nejsou vzdálené metastázy

M1 - vzdálené metastázy

Nejčastějším místem vzdálených metastáz u karcinomu endometria jsou pochva a plíce (22).

Tab. č. 2 Souhrn klasifikací TNM a FIGO

Tis	nádor in situ	0
T1	nádor ohraničený na endometrium (včetně endocervikálních žlázek)	I
T1a	nádor ohraničený na endometrium nebo invaze do < ½ myometria	IA
T1b	invaze do ≥ ½ myometria	IB
T2	infiltrace cervikálního stromatu	II
T3 a/nebo N1	lokoregionální šíření – viz níže	III
T3a	infiltrace serózy / adnex	IIIA
T3b	pochva/parametria	IIIB
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách	IIIC1, 2
T4	infiltrace sliznice moč. měchýře / střeva	IVA
M1	vzdálené metastázy	IVB

3.3.2 Histologické typy endometriálního karcinomu

Histologické rozdělení nádorů děložního těla je podle výchozí tkáně, a to na epitelové, mezenchymální, smíšené epitelové a mezenchymální, lymfoidní a hematopoetické a dále vzácné tumory nespádající do žádné z výše zmíněných kategorií. Vzhledem k tomu, že práce je zaměřena na detekci sentinelové uzliny, a její aplikace se týká pouze nejčastějších variant, je zde uveden přehled histologických variant pro epitelové nádory (Tab. č. 3).

Z etiopatogenetického hlediska dělíme karcinomy endometria na karcinom endometria typ I a typ II. 80 % karcinomů endometria je tvořeno typem I, který je estrogen dependentní, vznikající v terénu hyperplastického endometria s nejčastějším zastoupením endometroidního a mucinózního histotypu, a jedná se o low grade tumory. Zbývajících 20 % tvoří typ II, vznikající v terénu atrofického endometria s častějším zastoupením high riskových histotypů, jako je serózně papilární a světlobuněčný karcinom. U těchto nádorů nejsou dobře známé rizikové faktory a liší se od typu I molekulárně genetickými vlastnostmi. Typ II má horší prognózu s agresivnějším průběhem onemocnění. V tisku je někdy zmiňován i typ III tzv. tamoxifenového typu a typ IV tzv. hereditární u pacientek s genetickými alteracemi mismatch-repair genů (HNPCC).

Tab. č. 3 Histologické typy endometroidního karcinomu

Endometroidní - viloglandulární - sekreční - s ciliárními buňkami - se skvamózní diferenciací	75-80 %
Serózní	do 10 %
Světlobuněčný	do 5 %
Mucinózní	do 5 %
Dlaždicobuněčný, malobuněčný, uroteliální, nediferencovaný, jiné.	

3.3.3 Grading

V roce 1988 FIGO schválila současné hodnocení gradingu v reakci na nálezy GOG (Gynecologic Oncology Group) protokolu 33. Grading je založen na hodnocení architektury buněk a je významným prognostickým faktorem se senzitivním indikátorem přežití. S rostoucí hodnotou gradingu stoupá riziko recidivy onemocnění a klesá pětileté přežití. Pětileté přežití u pacientek s G1 se pohybuje okolo 92 %, u G3 je to pouze 64 % (23). Vyšší grade tumoru zvyšuje riziko hluboké myometriální invaze a lymfatických uzlin.

3.4 Klinické projevy onemocnění

Karcinom endometria se vyskytuje ze 75-80 % u postmenopauzální ženy a zbývajících 25 % u žen v premenopauze, 5 % před 40. rokem. Všechny tyto věkové kategorie mají společné, že nejčastějším klinickým projevem onemocnění je abnormální děložní krvácení, a to až v 80-90 % (24). Dalšími příznaky jsou hnísavý fluor, pelvipathie anebo může být průběh zcela asymptomatický, například u karcinomů vznikajících v terénu atrofického endometria. Díky časným klinickým projevům je onemocnění ze 75 % zachyceno v I. stádiu s dobrou prognózou pro pacientky. Nicméně abnormální děložní krvácení může být zastřeno anatomickými změnami, jako je cervikální stenóza v

atrofickém terénu postmenopauzálních žen nebo předchozími výkony na čípku jako je konizace, dříve kryoterapie. Dalšími změnami mohou být postradiační fibróza pochvy po léčbě karcinomu cervixu, kongenitální vaginální septa. Z děložních atypií, které mohou zastřít klinické projevy, dominují intrauteriní synechie, Aschermanův syndrom a prodělaná ablace endometria.

3.5 Staging onemocnění

Podezření na onemocnění karcinomem endometria je stanoveno na základě klinických symptomů nebo při abnormálním ultrazvukového obraze. Diagnóza je potvrzena histologickým vyšetřením. Dominantní metodou k zisku reprezentativní histologie je hysteroskopie s cílenou biopsií, dále frakcionová kyretáž nebo pipellou. Jednoznačná výhoda hysteroskopie oproti dalším metodám je v přímé vizualizaci dutiny děložní s posouzením velikosti, lokalizace, multifokality nádoru, a v cílené biopsii pod vizuální kontrolou.

Z biopsie patolog určí histotyp tumoru a grading. Dále jsou dodatečná vyšetření rozdělena na obligatorní a fakultativní stagingová vyšetření. Obligatorní vyšetření jsou anamnéza, komplexní gynekologické bimanuální vyšetření včetně vyšetření per rektum, expertní onkogynekologický ultrazvuk, RTG hrudníku. Fakultativní zahrnují CT pánve a retroperitonea, eventuálně PET/CT, MRI, nádorové markery CA 125 a eventuálně HE4, uretrocystoskopie, rekto-/kolonoskopie.

3.5.1 Ultrasonografie

Onkogynekologický expertní ultrazvuk jako neinvazivní, rozšířená, ekonomicky únosná stagingová metoda s minimální zátěží pro pacientku hraje spolu s histologií zásadní roli v managementu léčby. Onkogynekologický ultrazvuk zahrnuje vyšetření jak transvaginální sondou, tak transrektálně a transabdominálně. Jak ukazují studie, ultrazvukové vyšetření v rukou školeného onkotronografisty se v diagnostické přesnosti vyrovná MRI (25, 26, 27).

Biopsie má tendenci nádory podhodnocovat až ve 20 % případů, proto byly identifikovány sonomorfologické a dopplerovské charakteristiky, které nás mohou předoperačně upozornit na přítomnost nádorů s nízkým a vysokým rizikem metastázování. V případech

nesouhlasu mezi předoperačními ultrazukovými charakteristikami nádoru a výsledkem předoperační biopsie je doporučeno doplnit peroperační vyšetření preparátu peroperační histologií.

Byl navržen a externě otestován efektivní postup předoperační selekce pacientek k adekvátnímu chirurgickému výkonu, který je založen na kombinaci výsledku předoperační biopsie a ultrazvuku (Tab. č. 4). Tento jednodušší postup dosahuje srovnatelné přesnosti jako komplikovanější přístup s využitím magnetické rezonance a cílené hysteroskopické biopsie hrdla a těla děložního (28).

Tab č. 4 Protokol stagingového ultrazukového vyšetření

ULTRAZUKOVÉ VYŠETŘENÍ	
hmotnost....kg,	výška.....cm
kvalita zobrazení	Dobrá, střední, špatná
TRANSVAGINÁLNĚ/TRANSREKTÁLNĚ	
pozice dělohy	AVF / RVF / nepřimená
velikost dělohyx.....x.....mm (CCxAPxLL)
šíře endometriamm (AP)
velikost nádorux.....x.....mm (CCxAPaLL)
lokalizace nádoru	isthmus, děložní tělo, fundus, přední/zadní stěna, levá/pravá hrana
fokální léze	ano-ne
difúzní léze	ano-ne
echogenita	uniformní/ non-uniformní (nehomogéní) popsat dominantní složku (hyper-, izo-, hypoechogéní)
intrauterinní tekutina	anechogenní, hypoechogenní, vzhled mléčného skla, smíšená, nepřítomna
středová linie	rovná, nerovná, nepravidelná, nepřítomná
vaskularizace nádoru (subjektivní škála)	1- není vaskularizace 2- minimální 3- střední 4- vysoká
cévní morfologie	1- jedna céva vstupující z myometria do endometria bez větvení 2- jedná céva s větvením 3- více cév se vstupem v jednom místě 4- mnohočetné cévy s různým vstupem 5- rozptýlené cévy bez patrného vstupu
endometrium-myometriální junkce	pravidelná, nepravidelná, přerušená, nedefinovaná

lokalizace místa nejhlubší invaze	isthmus, děložní tělo, fundus Orientace podle ciferníku s číslem 12 na přední stěně.....
subjektivní hodnocení myometriální invaze	Superficiální (< 50% šíře myometria), hluboká (≥ 50% šíře myometria)
nejmenší vzdálenost tumor-serózamm
šíře nepostiženého myometriamm (měřeno nejbliže k místu nejhlubší myometriální invaze)
poměr tumor-seróza/šíře nepostiženého myometriasuperficiální (poměr > 0,5), hluboká (poměr ≤ 0,5)
poměr AP rozměr tumoru/ AP rozměr dělohysuperficiální (poměr < 0,5), hluboká (poměr ≥ 0,5)
porušení děložní serózy	ano-ne
subjektivní hodnocení postiženého stromatu hrdla	ano-ne, v případě postižení parametrií uvést grading 1- vyklenutí do pericervikální fascie 2- incipientní infiltrace parametrií ≤ 5 mm 3- nodulární infiltrace parametrií 4- diskontinuální šíření do parametrií – skip metastázy
nejmenší vzdálenost tumor - zevní brankamm
benigní děložní patologie (myom, adenomyóza)	ano-ne
postižení levých adnex	ano-ne
postižení pravých adnex	ano-ne
volná tekutina v pánvi	ano-ne při přítomnosti uvést šíři tekutiny v Douglasově prostoru.....mm
postižení pánevního peritonea	ano-ne
pánevní lymfatické uzliny	nezbrazeny reaktivní (zachovaná architektura uzliny) infiltrované (lokalizace.....+ velikostmm)
TRANSABDOMINÁLNĚ	
jaterní parenchym	homogenní, nehomogenní (fokální léze-typ....)
dilatace kalichopánvičkového systému ledvin	ano-ne, v případě dilatace uvést grading 1- dilatace pánvičky 2- dilatace pánvičky a kalichů 3- dilatace systému s redukcí renálního parenchymu
slezina	homogenní, nehomogenní (fokální léze-typ....)
postižení peritonea vč. omenta	ano-ne
lymfatické uzliny v retroperitoneu	nezbrazeny reaktivní (zachovaná architektura uzliny) infiltrované (lokalizace.....+velikost.....mm)
lymfatické uzliny v tříselech	nezbrazeny normální (fazolovitý tvar, normální

	architektura) reaktivní (hypoechogenní hypertrofie parakortexu) postreaktivní (degenerativní hyperechogenní změny v dřeni) infiltrované (zakulacené, hypoechogenní, s periferní anebo smíšenou perfuzí), lokalizace+velikost.....mm
ascites (tekutina v dutině břišní)	ano-ne
jiné abnormální nálezy	
ZÁVĚR	
nádor děložního těla v.s. T...N...M... low risk – high risk nádor (dle sonomorfologických charakteristik)	

Převzato z:

Frühauf F., Dvořák M., Haaková L., Hašík L., Herboltová P., Chaloupková B., Kožnarová J., Kubešová B., Lukáčová I., Marek R., Neumannová H., Peschout R., Přibyl V., Sedláková I., Smažinka M., Svobodová P., Vančo M., Vlasák P., Weinberger V., Zikán M., Fischerová D.
Ultrasound staging of endometrial cancer - recommended methodology of examination.
Čes. Gynek.,2014;79(6):466-476.

3.5.2 Magnetická rezonance MRI

Magnetická rezonance umožňuje zhodnocení hloubky myometrální invaze, infiltrace čípku děložního, přerůstání tumoru přes serózu a extrauterinní šíření, postižení adnex, pochvy, močového měchýře nebo rekta. Magnetická rezonance vykazuje 74% specificitu v detekci metastatického postižení pánevních lymfatických uzlin. Ve stagingu karcinomu endometria časných stádií je jasná preference ultrazvukového hodnocení, viz výše (25, 26, 27).

3.5.3 CT

Pro časná stádia karcinomu endometria není CT metodou volby. Jeho místo je však u pokročilých stádií a recidiv onemocnění ke zhodnocení postižení lymfatických uzlin a metastáz parenchymatózních orgánů.

3.5.4 PET/CT

Positronová emisní tomografie dnes využívá především izotop fluoru nesený molekulou glukózy FDG (2-(18)-fluoro-2-deoxy-D-glukóza). Konzumpce značené glukózy nádorem pak umožňuje detekci maligní tkáně. U karcinomu endometria vykazuje PET vyšší senzitivitu v oblasti primárního tumoru ve srovnání s CT nebo MRI. Je však nevhodná k posouzení hloubky myometriální invaze. Rozlišovací schopnost kombinace PET/CT je udávána v současné době na úrovni 4 mm a umožňuje zhodnocení nálezu stran přesné anatomické lokalizace a metabolické aktivity tumoru. Obdobně jako u dalších gynekologických malignit je hlavní přínos vyšetření v detekci vzdálených metastáz a u recidiv, kdy dosahuje vysoké senzitivity a specifity 96-100 %. Vyšetření je využíváno též v monitoringu pacienta po ukončení léčby nebo při elevaci hodnot nádorových markerů s negativním ultrazvukovým nálezem.

3.5.5 Tumor markery

Karcinomy endometria jsou ze 75 % diagnostikovány v I. stádiu onemocnění. Uplatnění onkomarkerů v diagnostice časných stádií je malé, nicméně využívají se v monitoraci pacientek po ukončení léčby nebo při suspekci na recidivu onemocnění.

CA125

Onkomarker CA 125 je v 80 % elevován v séru u karcinomu ovaria. Původně elevace CA 125 byla popsána u pacientek s rekurentním a pokročilým stádiem karcinomu endometria (29). Podle recentních studií CA 125 \geq 35 je pouze u 10-20 % pacientek s časným karcinomem endometria a u 25 % bezpříznakových pacientek s rekurentním onemocněním (30, 31).

Kombinace CA 125 a HE4 zvyšuje senzitivitu a specifitu v diagnostice ovariálního karcinomu (32, 33). Pro endometroidní karcinom je málo studií s užitím kombinace obou markerů a srovnání s kontrolní skupinou zdravých žen. Není žádná studie kombinující oba markery v předoperačním managementu.

HE4

Lidská epididymální bílkovina (Human epididymis protein) HE4 byla prvně identifikována v roce 1991. Protein je produkován epiteliálními buňkami karcinomu ovaria, plic, prsu, gastrointestinálního a uropoetického traktu. Zvýšené hladiny jsou popsány u serózního, endometroidního karcinomu ovaria a u karcinomu dělohy (34, 35). Předpokládá se určitý přínos kombinace markeru CA 125 a HE4 v predikci maligních versus benigních patologií dělohy s korelací k současným prognostickým faktorům. (36, 37). V současné době je využití HE4 spíše založeno na zvyklosti konkrétního pracoviště.

3.6 Management léčby

3.6.1 Operační léčba

Management léčby byl doporučen a schválen v roce 2013 Onkogynekologickou sekcí ČGPS ČLS JEP, Českou onkologickou společností ČLS JEP a Společností radiační onkologie a biofyziky ČLS JEP.

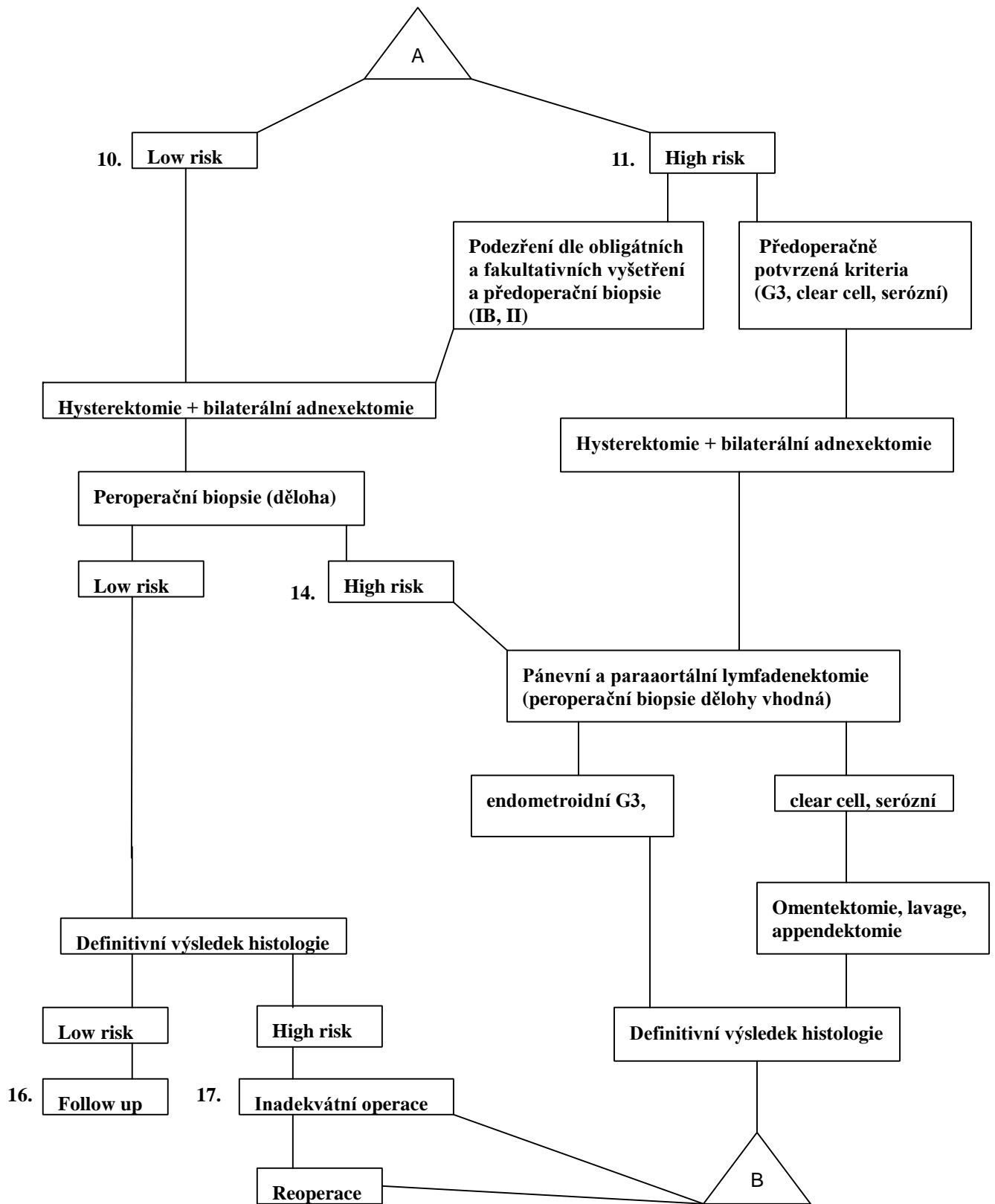
U pacientek s operabilním karcinomem endometria je považován za základní chirurgický výkon extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnexektomií (Graf č.1). Tento výkon je dostačující u nádorů nízkého rizika. Ve skupině low risk lze doporučit kromě abdominálního přístupu i minimálně invazivní laparoskopické techniky, jako je LAVH nebo TLH s bilaterální adnexektomií. U high risk karcinomů s rizikem postižení lymfatických uzlin je adekvátní kompletní chirurgický staging v rozsahu pánevní a paraaortální lymfadenektomie až do úrovně levostranné renální žíly. High riskové histotypy, jako je clear cell karcinom a serózní papilární karcinom, vyžadují operační přístup jako ovariální karcinom. To znamená rozšíření výkonu o infrakolickou omentektomii a appendektomii. U případů, kdy je nejasný předoperační staging, zdali se jedná o low risk či high riskový karcinom, je vhodné doplnit peroperační zmrazovací histologií. Z pochopitelných důvodů jsou nepřijatelné jakékoliv morcelerační techniky. Z hlediska operační léčby je dostatečné dělení na low risk a high risk karcinomy s výše zmíněným rozsahem intervence (Tab. č.5). Nicméně karcinomy tzv. středního rizika (FIGO IA-G3; IB-G1,G2) spadají do kategorie s

individualizací rozsahu operace s ohledem na přítomnost rizikových faktorů. U vyšších stádií III a IV je rovněž snaha o provedení maximálního cytoreduktivního výkonu, pokud je nález zhodnocen jako operabilní. Pokud takový výkon nelze provést, je pacientka indikována k primární radioterapii, případně chemoterapii, nebo hormonální léčbě. Po ukončení primární onkologické léčby u pokročilých stádií by mělo být znovu zváženo chirurgické řešení. Solitární metastáza není vždy kontraindikací k operačnímu řešení a je nutno postupovat individuálně.

Tab. č. 5 Karcinom endometria podle rizika

LOW RISK	HIGH RISK
T1a G1-2, T1b G1	T1b G2-3, všechny G3
Histotyp – endometroidní, mucinózní	sezónní, světlobuněčný, ostatní

Střední riziko : T1a G3, T1b G1,2



3.6.2 Adjuvantní léčba

Radioterapie

Aplikace adjuvantní radioterapie i chemoterapie se zakládá na znalosti definitivního patologického stagingu onemocnění, peroperačního chirurgického nálezu a přítomnosti rizikových faktorů (Tab. č. 6). Radioterapie je indikována vždy při postižení lymfatických uzlin a dále u časných stádií při kumulaci rizikových faktorů, jako je vyšší grading, infiltrace přes polovinu myometria, velký objem tumoru, postižení dolního děložního segmentu, lymfovaskulární invaze.

Primární radikální radioterapie samotná nebo v kombinaci s chemoterapií je metodou volby u pacientek s kontraindikací chirurgické léčby nebo u inoperabilních stádií T3b, T4.

Tab. č. 6 Systém pooperační léčby v závislosti na rozsahu onemocnění, typu operace a diferenciaci tumoru

(převzato z Guideline C54 2013 - www.onkogynekologie.com)

STADIUM	G1	G2	G3
IA	dispenzarizace	dispenzarizace	brachyradioterapie
IB kompletní staging	brachyradioterapie nebo dispenzarizace	brachyradioterapie	brachyradioterapie
IB nekompletní staging	brachyradioterapie + teleradioterapie	brachyradioterapie ± teleradioterapie	teleradioterapie a brachyradioterapie
II kompletní staging	brachyradioterapie	brachyradioterapie	brachyradioterapie ± teleradioterapie
II nekompletní staging	teleradioterapie a brachyradioterapie	teleradioterapie a brachyradioterapie	teleradioterapie a brachyradioterapie
III	teleradioterapie, +/- brachyradioterapie ± chemoterapie	teleradioterapie, +/- brachyradioterapie +/- chemoterapie,	+/- chemoterapie, teleradioterapie, +/- brachyradioterapie

Chemoterapie

Chemoterapie je součástí primární léčby u inoperabilních karcinomů stádia T3 a N1. Kurativní chemoterapie předpokládána délku života více než 6 měsíců a stav onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku chemoterapie. Užívá se karboplatina 5-6 AUC + paklitaxel 175 mg/m² po 21 dnech 3-6 serií nebo cisplatina 50 mg/m² + doxorubicin 60 mg/m² po 24 dnech 3-6 serií, karboplatina 2 AUC + paklitaxel 80 mg/m² týdně 3+1 nebo monoterapie karboplatinou, cisplatinou, doxorubicinem, paklitaxelem.

Dále je používána jako paliativní – nekurativní léčba u metastazujícího nebo recidivujícího onemocnění. Chemoterapie se podává u hůře diferencovaných, rychle progredujících, symptomatických nebo velkoobjemových onemocnění.

Hormonoterapie

Pokud se jedná o dobře diferencovaný nádor s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivními steroidními receptory (zejména progesteronovými receptory) je metodou volby lépe tolerována a stejně účinná hormonoterapie. V rámci hormonoterapie lze použít gestageny (megestrol acetát, medroxyprogesteron acetát) nebo tamoxifen a výjimečně inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

3.6.3. Follow-up

Doporučené schéma dispenzárních kontrol je první dva roky každé 3 měsíce, další tři roky každých 6 měsíců, dále 1x ročně. Součástí kontroly je objektivní vyšetření včetně gynekologického ultrazvuku, eventuálně expertního onkogynekologického UZ při suspektním nález, RTG plic 1x ročně, Ca 125 eventuelně v kombinaci s HE4 podle zvyklosti. CT a MRI vyšetření podle uvážení lékaře. Pacientky by měly být poučeny o klinických příznacích relapsu. U pacientek s výskytem onemocněním před 50. rokem s pozitivní rodinnou anamnézou je možné zvážit genetickou konzultaci k vyloučení HNPCC.

3.6.4 Recidiva onemocnění

Jedná-li se o lokoregionální recidivu onemocnění bez vzdálených metastáz a v případě již prodělané radioterapie pánve v primární léčbě, je ke zvážení pánevní exenterace. Jinak je užita paliativní chemoterapie, paliativní hormonální léčba, nebo léčba symptomatická.

U pacientek bez předchozí radioterapie přichází v úvahu chirurgická explorace pánve s plánem sekundární cytoreduktivní operace s odstraněním resekabilní recidivy a s následnou radioterapií, eventuálně chemoterapií. Při inoperabilním nálezu recidivy je preferována cílená radioterapie a s odstupem opětovné přehodnocení možnosti chirurgické léčby.

U izolovaných vzdálených metastáz připadá v úvahu chirurgická resekce, případně radioterapie. U neresekabilních metastáz nebo v případě diseminovaného onemocnění je podána paliativní chemoterapie, paliativní radioterapie, paliativní hormonální terapie, nebo symptomatická léčba.

3.6.5 Screening

Endometroidní karcinom je onemocnění s vysokou incidencí, avšak neexistuje systematický celoplošný screening z důvodu, že současné metody diagnostiky nesplňují podmínky efektivity screeningového vyšetření. Je užíván pouze oportunní, selektivní screening pro pacientky s kumulací rizikových faktorů (např. HNPCC). Jedná se o pravidelné ultrazvukové kontroly s eventuálním bioptickým ověřením a odběrem tumor markerů.

3.7 Význam lymfadenektomie

Přítomnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách je hlavním z prognostických faktorů u velké většiny nádorových onemocnění včetně karcinomu endometria (EC). U EC je většinou postižení uzlin mikroskopické, a proto nemůže být přesně diagnostikováno současnými diagnostickými zobrazovacími metodami. Operační odstranění regionálních lymfatických uzlin a jejich histopatologické zhodnocení s přesným stagingem lymfatických uzlin reflektuje doporučení FIGO.

Kompletní lymfadenektomie z diagnostického hlediska umožňuje následnou selekci pacientek s rizikem časně recidivy a též rozhoduje o adjuvantní léčbě.

Z terapeutického hlediska komplexní lymfadenektomie snižuje riziko možného relapsu onemocnění.

Od dob doporučení komplexních výkonů je lymfadenektomie u časných stádií a její prognostický význam stále předmětem diskuzí a kritiky ať ve smyslu pozitivním, kdy je lymfadenektomie doporučována pro všechna stadia invazivních karcinomů ACOG/SOG, tak ve smyslu negativním, kdy studie ASTEC považuje lymfadenektomii vhodnou pouze pro klinické studie (38). Podle velkých souborů je metastatické postižení u časných stádií 9-12 % (39, 40, 41). Pokud se hovoří o lymfadenektomii u karcinomu endometria, jedná se o komplexní pánevní a paraaortální lymfadenektomii. Nevhodný je sampling uzlin nebo pouze pánevní lymfadenektomie. Při metastaticky postižených pánevních uzlinách je 60% riziko postižení paraaortálních uzlin. Izolované postižení paraaortálních uzlin je 1-9 % (42).

Kompletní chirurgický staging má svá negativa v peroperačním a v časném pooperačním období, a to prodloužení operačního času, větší krevní ztráty, technická náročnost operace u obézních s možným poraněním okolních struktur, ileus, imobilita, trombotické příhody, poruchy imunity, delší hospitalizační pobyt, socio-ekonomický dopad atd. V dlouhodobých pooperačních komplikacích dominují lymfedémy dolních končetin, lymfocysty a kýly v jizvě po laparotomických operacích (43, 44, 45, 46) (Obr. č. 1).

Dle většiny autorů je obecně morbidita spojená s chirurgickým stagingem u pacientek s karcinomem endometria závislá na erudici a schopnostech konkrétního chirurga (47).

Obr. č. 1 vlevo - *Lymfocysta v ultrazvukovém obraze (vlastní zdroj)*
vpravo - *Lymfedémy dolních končetin (vlastní zdroj)*



3.8 Role lymfadenektomie ve vybraných klinických studiích:

Studie GOG 33, Cresman et al. v roce 1987, významně přispěla k důvěryhodnosti preference primárního operačního stagingu a byla zásadní pro změny ve FIGO systému a pro následné doporučení léčby v roce 1988 (48). V souboru 621 pacientek stádia I karcinomu endometria prokázali u 22 % pacientek šíření onemocnění mimo dělohu (lymfatické uzliny, postižení adnex, intraperitoneální šíření, pozitivní laváž). V této práci byl jasně vysloven zásadní význam prognostických faktorů, jako je grading a hloubka invaze nádoru do myometria ve vztahu k postižení lymfatického aparátu. Jasně dané prognostické faktory umožnily rozdělení karcinomu endometria I. stádia na nízké, středně a vysoce rizikové pro postižení lymfatických uzlin (3).

ASTEC (A Study in the Treatment of endometrial Cancer) Kitchner et al. z roku 2009. Studie z 85 center čtyř zemí s 1408 pacientkami s histologicky potvrzeným karcinomem endometria I. stádia. Byly zrandomizované dvě skupiny. První s provedením hysterektomie, adnexectomie, laváže, a palpce paraaortálních lymfatických uzlin (n-704). Druhá skupina s lymfadenektomií (n-704). Měřeným parametrem bylo celkové přežití s follow up 37 měsíců. Karcinomy středního a vysokého rizika byly randomizovány do ASTEC radiotherapy trial nezávisle na stavu lymfatických uzlin. Absolutní rozdíl v pětiletém přežívání byl mezi oběma skupinami pouze 1 %. Ve studii nebyl prokázán benefit pánevní lymfadenektomie u žen s karcinomem endometria v overall survival ani recurrence free survival. Dle autorů nelze pánevní lymfadenektomii doporučit jako rutinní proceduru pro terapeutické cíle mimo klinické studie (49).

Tato studie vyvolala kritickou debatu s řadou kontroverzí. Hlavním nedostatkem studie bylo neprovedení paraaortální lymfadenektomie, zařazení pacientek nízkého rizika ve 43 %, rozdíly v počtu získaných uzlin z jednotlivých center (u 12% se rovnají samplingu), operační přístup podle zvyku pracoviště (laparoskopie, laparotomie). Na základě této kritiky se zřejmě nedá spolehlivě doporučit neprovádět lymfadenektomii, a to zvláště pro karcinomy středního a vysokého rizika.

Chan et al. v roce 2007 retrospektivně hodnotil 12 333 případů karcinomu endometria s provedeným chirurgickým stagingem. Low riskové karcinomy nevykazují benefit z provedené lymfadenektomie, naopak skupina intermediate a high risk karcinomů vykazuje příznivější pětileté přežití 90 % versus 85 % (50, 51).

Benedetti-Panici et al. v roce 2009, 514 pacientek I. stádia karcinomu endometria bylo zrandomizováno na pacientky s kompletní pánevní lymfadenektomií (n- 264) a na pacientky bez lymfadenektomie (n-250). Závěrem studie bylo, že systematická pánevní lymfadenektomie statisticky zpřesňuje staging onemocnění, ale neprodlužuje období bez nemoci ani celkové přežití (52). Studie vyvolává též kritické ohlasy jako ASTEC. Ve studii byl analyzován význam pouze pánevní lymfadenektomie, ačkoliv do studie byly zařazeny pacientky se sampligem nebo kompletní paraaortální lymfadenektomií, a to podle zvážení operátéra či provedení samplingu nebo pánevní lymfadenektomie v ramenu bez plánované pánevní lymfadenektomie. Ve výsledku bylo 22 % pacientek v rameni bez

lymfadenektomie s provedeným pánevním samplingem nebo systematickou lymfadenektomií. Paraaortální lymfadenektomie byla provedena v 26 % v rameni s lymfadenektomií a ve 2 % v rameni bez lymfadenektomie. Adjuvantní radioterapie pánve byla indikována ve skupině bez lymfadenektomie ve 25 %, zatímco ve skupině s lymfadenektomií pouze v 16 %. Adjuvantní radioterapie, která ve studii neměla dána jasná indikační kritéria, způsobuje, že nelze hodnotit benefit a prognostický význam lymfadenektomie.

SEPAL studie Todo et al. z roku 2010. Soubor 671 pacientek s karcinomem endometria byl randomizován v rameno s pánevní lymfadenektomií (n-325) a v rameno s kompletní pánevní a paraaortální lymfadenektomií (n-346). U středního a vysokého rizika byla aplikována adjuvantní radioterapie. Primárním cílem bylo hodnocení celkového přežití.

Celkové přežití bylo signifikantně delší ve skupině s provedenou pánevní a paraaortální lymfadenektomií u karcinomu středního a vysokého rizika. Lymfadenektomie u nízké rizikových karcinomů neměla na celkové přežití vliv (53).

Cragun et al. v roce 2005 retrospektivně prokázaly na souboru 509 pacientek s karcinomem endometria stádia I až IIA, že celkové přežívání je lepší po lymfadenektomii pouze u špatně diferencovaných tumorů. Sledovaným faktorem bylo riziko recidivy a celkové přežití.

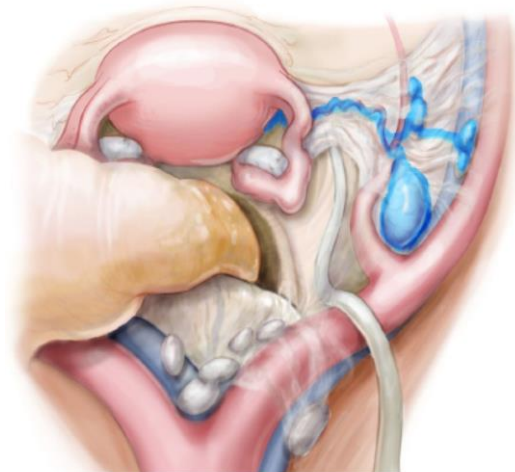
Pacientky s průkazem špatně diferencovaných tumorů, u kterých bylo odstraněno více než 11 pánevních lymfatických uzlin, měly statisticky významně lepší celkové přežití i čas do progresu ve srovnání se skupinou s odstraněným menším počtem lymfatických uzlin. Vliv počtu odstraněných lymfatických uzlin na přežití nebyl prokázán u pacientek s karcinomem grade 1 a 2. Odstranění paraaortálních uzlin nebylo dle závěrů studie spojeno se zlepšením přežití. Dle autorů práce prokazuje potencionální terapeutický význam selektivní lymfadenektomie u pacientek s časným stádiem karcinomu endometria (54).

4. SENTINELOVÁ UZLINA A LYMFATICKÉ MAPOVÁNÍ

4.1 Princip konceptu sentinelového mapování

Sentinelová uzlina je definována jako první lymfatická uzlina, do níž je drénován primární tumor a která v ideálním případě je jako první metastaticky postižena v případě lymfogenní propagace nádoru (Obr. č. 2). Koncept sentinelového mapování předpokládá, že odráží stav všech regionálních lymfatických uzlin.

Cílem detekce sentinelové uzliny u pacientek je snížení morbidity spojené s rozsáhlými výkony kompletní regionální lymfadenektomie.



Obr. č. 2 Ilustrace zobrazení sentinelové uzliny - převzato z:

Abu-Rustum NR, Levine DA, Barakat RR, eds. Atlas of Procedures in Gynecologic Oncology, 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2013. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

4.2 Historie

První zmínky a možném šíření nádorů lymfatickými cévami a lymfou jsou ze 17. století, Valsalva. V 19. století byly první pokusy o zobrazení lymfatických cév na dobrovolnících, a to lymfatické kůže, Hudack a Mc Master. Na počátku 20. století Wiliam Halsted postuloval, karcinom prsu jako lokoregionální chorobu, která při invazivním růstu metastazuje do regionálních uzlin. Na tomto principu byla založena z dnešního hlediska vysoká radikalita léčby. Postupem času se na maligní onemocnění nahlíží jako na

systemové onemocnění s důrazem i na kvalitu života pacienta. Prvním, kdo popsal koncept sentinelové uzliny, byl Ernst Gould v roce 1960, a to u karcinomu příštítných tělísek (55). První klinické použití s mapováním sentinelové uzliny a následné minimalizace radikality operace, jak ho známe dnes, je popsáno u karcinomu penisu, Cabanas v roce 1967 (56). Následné velké úspěchy sentinelové detekce jsou u melanomu, a karcinomu mammy Morton, Fisher s potvrzením vysoké senzitivity, specificity (57, 58). První detekce u karcinomu vulvy je z roku 1994 (59) a detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria byla popsána v roce 1996 Burkem (60) a Echt v roce 1999 u karcinomu cervixu (61). V dnešní době je v klinické praxi rutinně používáno sentinelové mapování u karcinomu mammy, vulvy, cervixu a experimentálně u karcinomu endometria. (přehledový článek 9.1 b1)

4.3 Současný stav mapování sentinelové uzliny u ostatních gynekologických malignit

4.3.1 Karcinom vulvy

Karcinom vulvy má v České republice incidenci 1,8/100 000, data z roku 2011 (62).

V současnosti je v aplikačním schématu detekce SLN doporučena kombinace radiokoloidu spolu s patentní modří (63). Karcinom vulvy je výhodný zejména ve snadném přístupu k aplikaci detekčních substancí a v dobré znalosti lymfatické drenáže vulvy. Pro koncept lymfatického mapování jsou vhodné nádory, které jsou dlaždicobuněčného histotypu, s invazí větší než 1 mm, stádium Ib-II. Tumor menší než 4 cm s možností peritumorózní aplikace a nefixované lymfatické uzliny v inquinách.

Výhodu v méně radikální operativě regionálních uzlin s eventuálním užitím konceptu lymfatického mapování pro povrchové inquitofemorální uzliny popsal poprvé v roce 1979 DiSaisa (64). Omezení radikality pouze na povrchové tříselné uzliny vedlo k nižší incidenci rozpadu ran a lymfedémů dolních končetin. Nicméně v roce 1992 GOG (Gynecologic Oncology Group) protokol 74 publikovala výsledky observační studie mezi skupinou pacientek s povrchovou tříselnou lymfadenektomií versus pacientky s kompletní

inguinofemorální lymfadenektomií. Závěr s vyšším výskytem relapsu onemocnění u méně radikálního výkonu vedl ke zpětnému návratu k radikálním výkonům (65).

U karcinomu vulvy první detekci sentinelové uzliny s užitím patentní modří provedl v roce 1994 Levenback (59). Po detekci modře zbarvené sentinelové uzliny byla dokončena kompletní inguinofemorální lymfadenektomie ze samostatných řezů. Blue node sentinelová uzlina byla identifikována v 7 z 12 třísel. Následovalo rozšíření souboru na 21 pacientek v roce 1995 a 52 pacientek v roce 2001 (66, 67).

Následující studie u karcinomu vulvy, ve kterých po detekci sentinelové uzliny byla dokončena inguinofemorální lymfadenektomie, ukázaly, že SLN mapování je přesné v detekci metastáz s negativní prediktivní hodnotou blíží se 100 % (66, 68–81).

V roce 2007 Rob et al. v souboru 43 pacientek prokázal lokalizaci sentinelové uzliny v 16 % i v hlubokých inguinálních uzlinách. Autoři zaznamenali 100 % úspěšnost v detekci sentinelové uzliny a žádnou falešnou negativitu (82).

V roce 1999 byla zahájena rozsáhlá studie GOG 173 k určení senzitivity a falešné negativity detekce SLN. Do studie jsou zařazeny pacientky s dlaždicobuněčným karcinomem pod 2 cm. SLN je značena radiokoloidem a patentní modří s následnou kompletní inguinofemorální lymfadenektomií. Sentinelová uzlina byla úspěšně detekována v 78,8 % ve skupině značené pouze patentní modří a v 96,2 % ve skupině značené kombinovanou technikou s radionavigací. Metastázy v uzlinách byly detekovány u 117 pacientek (31,4 %). Studie hodnotí riziko recidivy v třísle i kvalitu života pacientek. Z dosavadních závěrů studie prezentovaných v r. 2009 vyplývá nadřazenost kombinované techniky značení sentinelové uzliny (83). V roce 2013 byl GOG 173 publikován závěr práce, kdy při lateralizovaných lézích je jednostranná lymfadenektomie při pozitivě sentinelové uzliny dostatečná (84).

V roce 2010 byly publikovány výsledky studie GROINSS-V (Groiningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer) u 403 pacientek se dlaždicovým karcinomem stádia T1-2 o velikosti do 4 cm. Autoři se zaměřili na riziko metastatického postižení non-sentinelových uzlin podle velikosti metastázy v sentinelové uzlině. Ačkoliv riziko postižení non-sentinelové uzliny narůstá s rostoucí velikostí metastázy v SLN, závěr studie doporučuje při jakémkoli meta postižení sentinelové uzliny doplňující léčbu v oblasti třísel (63).

4.3.2 Karcinom děložního hrdla

Karcinom cervixu má v České republice incidenci 12,96/100 000, data z roku 2011 (85).

Čípek děložní jako snadno přístupný, za fyziologických podmínek nepárový orgán, je ideálním cílem konceptu lymfatického mapování. K SLN mapování je vhodné zařadit pacientky u stádií IA1, IA2, IB1 a u stádia IIA < 2 cm, nádor menší než 4 cm. Výhodný je laparoskopický přístup a hodnocení sentinelové uzliny peroperačně. V případě negativity je dokončen výkon minimálně invazivní technikou.

U karcinomu cervixu poprvé koncept SLN mapování užil v roce 1999 Echt (61). Užil patentní modř a operace byla provedena z laparotomického přístupu v souboru 13 pacientek, detection rate dosáhl 15,4 %. Od této doby proběhlo mnoho studií s hodnocením úspěšnosti techniky a v současnosti je dosažena detekční schopnost 78-100 % (86-96).

Všeobecně je detekční látka injektována přímo do cervixu ve čtyřech kvadrantech nejlépe peritumorózně. Alternativně je možná aplikace u čísla 3 a 9 podle ciferníku hodin. Injekce je aplikována do stromatu hrdla a u pacientek, které prodělaly konizaci je injekce dána do spodiny konizovaného čípku (97).

Pro větší přehlednost zde budou zmíněny pouze studie s velkými soubory pacientek (nad 100 pacientek). V roce 2005 provedl Rob et al. na souboru 183 pacientek detekci SLN pomocí kombinace patentní modři a nanokoloidu značeným techneciem, detection rate dosáhl 87 %, senzitivity 97 % a negativní prediktivní hodnoty 99,3 % (89). Obdobných výsledků dosáhl Wydra et al v roce 2006 na souboru 100 pacientek (94). Největšího souboru dosáhl Altgassen et al. v roce 2008 se souborem 590 pacientek. K detekci užil pouze radionanokoloidem značený techneciem s detection rate 89 %, senzitivitou 77 % a negativní prediktivní hodnotou 99 % (98). Ve všech třech zmíněných studiích byly sentinelové uzliny zpracovány ultramikrostagingem.

V současné době podle guidelineů z roku 2012 Onkogynekologické sekce ČGPS JEP je možné u časných stádií cervikálních karcinomů provést identifikaci sentinelové uzliny patentní modři a radiokoloidem technecia, s jejím peroperačním vyšetřením. Pozitivita sentinelové uzliny má vést k indikaci radikální hysterektomie v rozsahu C2 nebo k ukončení operace a indikaci primární radikální chemoradioterapie nebo k stagingové

operaci s lymfadenektomií v oblasti pánevní a paraaortální. Detekce sentinelové uzliny v současné době nenahrazuje provedení pánevní lymfadenektomie.

4.3.3 Karcinom ovaria

Pro zajímavost a komplexnost problematiky bych rád zmínil holandskou práci z roku 2014, Kleppe et al. (99). Byla prezentována technika detekce SLN za použití patentní modři a radiokolidu technecia s aplikací do ligamentum ovarii proprium a ligamentum infundibulopelvicum. Soubor zahrnoval 21 pacientek s nejméně jedna sentinelová uzlina byla detekována u všech pacientek. Dle autorky injekce radiokolidu technecia vedla k detekci u všech pacientek, a tak tato technika skýtá potenciál k zařazení techniky do rutinní praxe u pacientek s časnými stádii karcinomu ovaria. V současnosti je vytvořen protokol prospektivní studie Phase 1.

Ovariální karcinom je bohužel ze 70 % zachycen v pozdních stádiích a je nečastější příčinou úmrtí z gynekologických malignit. Je pochopitelné, že uplatnění SLN mapování u karcinomu ovaria je omezené, pokud se nepodaří zvýšit záchyt onemocnění v časných stádiích.

4.4 Přínos detekce sentinelové uzliny

Cílem lymfatického mapování sentinelové uzliny je snížení morbiditý spojené s rozsáhlými výkony kompletní regionální lymfadenektomie. Snížení radikality operace poskytuje možnost aplikace chirurgie šité na míru se zohledněním věku a kvality života onkologického pacienta. Dále zapojení minimálně invazivních technik chirurgie jako je 2D/3D laparoskopie, robotická chirurgie a v neposlední řadě aplikace moderních histologických a imunohistochemických metod tzv. ultramikrostagingu lymfatické uzliny s možností záchytu mikrometastáz (0,2-2 mm). Tato metoda zpracování se pochopitelně nedá z časových a ekonomických důvodů aplikovat na všechny kompletně odstraněné uzliny jednoho pacienta. Výše popsaná pozitiva jsou všeobecně chápána jako aplikace pro časná stádia karcinomu endometria.

4.5 Faktory selhání detekce sentinelové uzliny

Na druhou stranu důvodem, proč detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria je stále experimentální metodou, je částečné selhávání detekce. K selhání metody dochází při parciální či kompletní okluzi lymfatických uzlin vlastním tumorem, dále vytvořené lymfatické kolaterály, které v důsledku umožňují zobrazovat non-sentinelové uzliny, předchozí operační léčba jako je kyretáž, hysteroskopie, radioterapie pánve, benigní patologie těla děložního, myomy, adenomyóza ovlivňující lymfatickou drenáž těla děložního, jizvy po operacích, adheze. Významným důvodem je nedostatek studií s velkými soubory, používání různých aplikačních schémat a detekčních látek a též poměrně náročný tzv. learning curve.

4.6 Benigní patologie dělohy a vliv na lymfatickou drenáž

O změněné lymfatické drenáži u benigních patologií děložní těla nebyla publikována dosud žádná práce. Nabízí se předpoklad, že při postižení dělohy těmito patologiemi dochází k ovlivnění toku lymfy například novotvořeným kolaterálním řečištěm, či okluzí nebo útlakem stávajících lymfatických cév.

Mezi tyto benigní patologie patří adenomyóza dělohy s prevalencí 14-66 % s maximem výskytu mezi 40-50 rokem. Vyskytuje se ve formě hypertrofického nodulu v myometriu, ale také se může projevit jako polyp endometria. Zde odkazujeme na naši práci o karcinomu endometria v ložiscích adenomyózy, Kučera et al. (100, 9.1 a2) – viz příloha. Z operačních zákroků na děloze a následné hojení, které mohou ovlivnit lymfatickou drenáž, je to například císařský řez, myomektomie, ablace myometria atd.

V ideálním případě lymfatická drenáž těla děložního probíhá z oblasti cervixu laterálně skrz parametrium do externích iliackých uzlin, posterolaterálně do vnitřních iliackých uzlin a posteriorně podél sakrouteriních ligament do presakrálních uzlin. Některé eferentní lymfatické cévy mohou být drénovány do uzlin v obturatorní fosse. Cévy z dolních partií těla děložního vedou do oblasti zevních iliackých uzlin podobně jako drenáž hrdla děložního. Z těla děložního a fundu vedou lymfatické cévy podél infundibulopelvickeho vazy do paraaortální oblasti a také drobné cévy do zevních

iliackých uzlin. Část isthmické části dělohy je drénována podél oblého vazů do povrchových inkuinálních uzlin. Toto schéma lymfatické drenáže je dobře známé a bylo potvrzeno i ve studiích na čerstvých kadáverech (101, 102). Nicméně pro problematiku zobrazení sentinelové uzliny a jejího ovlivnění připadá kromě výše zmíněných i technika aplikace detekční látky, počet vpichů, hloubka, užitá detekční substance a též zkušenost aplikujícího lékaře. Tento fakt je zásadní pro reprodukovatelnost dané techniky (103).

4.7 Detekční látky

Sentinelová uzlina je v současnosti nejčastěji značena dvěma detekčními látkami, a to barvením lymfotropní látkou, nebo pomocí radiokoloidu, případně oběma metodami současně.

4.7.1 Patentní modř

V Evropě se nejčastěji používá Patent Blau, což je trifenylmethan. Byly také vyzkoušeny i jiné preparáty jako např. methylenová modř, indigokarmin. Pro různé nepříznivé účinky se však nerozšířily. Patent Blau je po peritumorózní aplikaci odváděn lymfatickým systémem dané oblasti. Preparát se v 50 % váže na albumin intersticiálního prostoru, který je vycytáván lymfou, a tím dochází k procesu zobrazení lymfatických cest a uzlin. V průběhu několika minut lze pozorovat obarvení aferentních lymfatických kanálků a sentinelové uzliny. Doba, po kterou zůstává sentinelová uzlina nabarvená, se udává v rozmezí 30-45 minut. Do 30 minut je absorbována jedna třetina látky. Dále je transportována do žil a způsobuje cyanotickou barvu pacienta. Asi v 10 % se vylučuje nezměněna močí.

Nejvhodnějším místem k aplikaci je peritumorózně hranice mezi tumorem a makroskopicky zdravou tkání. Metoda barvením je levnější, ale je zde delší tzv. learning curve v technice aplikace a registruje se větší počet falešně negativních uzlin. Nevýhodou barviva je též možnost alergické reakce a dočasná změna koloritu kůže pacienta.

Detekovaná sentinelová uzlina pomocí patentní modři se nazývá tzv. Blue node.

4.7.2 Radiokoloid

Druhá detekční látka je radiokoloid. V Evropě je nejčastěji používaný radionuklidem technecia značený koloidní roztok lidského albuminu, Nanocoll. Dalším dostupným preparátem je Sentiscint. Rovněž se jedná o radiokoloid založený na bázi lidského sérového albuminu a třetím používaným preparátem je Nanocis, což je ^{99m}Tc nanokoloid rhenium sulfid.

Radionuklid technecia ^{99m}Tc je gama zářič s poločasem rozpadu 6 hodin. Nosič radiofarmaka je fagocytován makrofágy a transportován do uzliny. Biokinetika je závislá na velikosti částic. Velikost částic je ve velkém rozsahu 1–2000 nm. Malé částice (1-2 nm) pronikají rovnou do venózního řečiště, (5–25 nm) prostupují mezibuněčnými mezerami s snadno pronikají do non- sentinelových uzlin, (75 nm) se dostávají do lymfatik pinocytózou. Absorpce velkých částic je pomalá stejně jako transport a největší částice mohou zůstat nevstřebány (500–2000 nm). Dávka radiofarmaka a velikost užitých částic je předmětem neustálé diskuse.

Po aplikaci radiofarmaka se provádí předoperační detekce scintigrafií, a to buď statickou, či dynamickou. Statická lymfoscintigrafie se provádí za 0,5–2 hodiny po aplikaci radiokoloidu se zaměřením na oblast lymfatického spádu. Dynamická lymfoscintigrafie umožňuje díky sekvenčním snímkům vizualizaci šíření látky lymfatickými cévami.

Peroperačně jsou uzliny detekovány pomocí gama kamery. Gama kamera může být přenosná, ruční, pro laparoskopickou nebo laparotomickou operativu, která má výhodu v přesné radionavigaci uzliny, anebo statická kamera, stojící například v jiné místnosti, umožňující zhodnocení aktivity extirpované tkáně. Detekovaná sentinelová uzlina pomocí radionuklidu se nazývá tzv. Hot node. Měla by vykazovat 6–10x vyšší aktivitu oproti svému okolí, anebo desetinu hodnoty primárního nádoru.

Výhodou značení pomocí radiokoloidu je možnost detekce sentinelových uzlin v méně častých anatomických lokalizacích, kde značení pomocí Patent Blau selhává. Snižuje tím pádem falešnou negativitu. Nevýhodou radiokoloidu je, že se jedná o látku radioaktivní, podléhající přísným pravidlům radiační ochrany, nutnost kooperace a načasování s oddělením nukleární medicíny a v neposlední řadě jistý strach ze strany pacientů.

4.7.3 Indocyaninová zeleň

V posledních letech získává na významu další detekční látka, a to indocyaninová zeleň. Jedná se o fluorescenční barvivo, které po ozáření ne-termálním světlem vyvolává záření o vyšší vlnové délce (700-900nm) tzv. NIR – near infrared, které je zachyceno díky speciálním filtrům v optikách dnešních laparoskopických kamer. V klinické medicíně byla indocyaninová zeleň užita k zobrazení cévního systému srdce v roce 1957, dále v angiografii oční sítnice 1973 a velkého uplatnění dosáhla v neurochirurgii a rekonstrukční chirurgii. V roce 1993 byla tato detekční látka poprvé užita v onkochirurgii. Dosud není toto barvivo schváleno pro detekci lymfatických uzlin, nicméně na toto téma je dodnes publikováno více jak 160 prací, včetně prací u karcinomu endometria (104-106). Výhodou tohoto barviva jsou minimální alergické reakce, vyšší kontrast a hloubka prostupu do tkání s následnou snadnější vizualizací hranic extirpované uzliny, dále snadná manipulace, minimální barevná kontaminace operačního pole a také menší ekonomická náročnost (107).

4.8 Aplikační schémata

Nejpoužívanější protokoly pro aplikaci radiofarmaka či patentní modři jsou za prvé pomocí hysteroskopie s peritumorózní aplikací detekční látky. Druhým způsobem je aplikace látky do těla děložního subserózně a to laparoskopicky, laparotomicky nebo injekce skrze zavaděč na transvaginální ultrazvukové sondě. Třetí technikou je instilace detekční látky do čípku děložního. Optimalizace přístupu k aplikaci detekčních látek je stále tématem studií, bohužel zatím z nich jasně nevyplývá ideální metoda. Dosud bylo na toto téma publikováno přes 25 studií (Tab. č. 7). Obecným závěrem je, že nejlepší detection rate je dosažen v kombinaci aplikace patentní modři a radiokoloidu. Každá z technik má svá pro a proti, jak vyplývá z následujícího textu.

4.8.1 Hysteroskopická injekce

Hysteroskopická aplikace má pozitivum ve vizualizaci tumoru a v možnosti peritumorózní aplikace. Celý výkon se může odehrát v analgosedaci. Naopak nevýhodou je poměrně obtížná technika s dlouhým tzv. learning curve, nemožnost použití u velkých plošných

tumorů a u multifokálních tumorů. Detekci předcházející diagnostické zákroky jako např. kyretáž, kdy je po výkonu stržené lůžko tumoru, znemožňují přesnou peritumorózní aplikaci. Dále je zmiňován tzv. peritoneal seeding (rozsev maligních buněk vejcovody) při zvýšení intrauteriního tlaku médiem během hysteroskopie, i když pozitivita laváže nemá prognostický význam. Všechny studie s hysteroskopickou aplikací mají společné, že je u nich aplikován radionanokoloid, dvě studie kombinují nanokoloid s patentní modří, Maccauro et al. (109), Delaloye et al. (110). Všechny práce využívají lymfoscintigrafii a téměř všechny jednodenní protokol aplikace. Detection rate studií je v rozptylu 50 % Robová et al. - 100 % Solima et al. Nižší hodnoty detection rate jsou u studií s menším počtem zařazených pacientek. Jako důvod je udáván learning curve s doporučením okolo 30 aplikací (108-113).

4.8.2 Subserózní injekce

Subserózní aplikace má výhodu v snadné peroperační přístupnosti k děloze. Detekční látka aplikovaná z několika vpichů umožňuje pokrytí maxima povrchových lymfatických sítí děložního těla. Naopak negativem je, že odpadá cílená peritumorózní aplikace, dále možná kontaminace operačního pole s následným zhoršením detekčních podmínek. Nedodržení subserózní aplikace a instilace látky do myometrální vrstvy vede k rychlému odtoku látky žilním systémem do jater a sleziny. Subserózní injekce byla první technikou užitou k detekci u karcinomu endometria (Burke et al.). Pouze čtyři studie mají kombinaci patentní modří a radiokoloidu. Z hlediska radiokoloidu je peroperační aplikace problematická v tom, že časový interval od injekce radiokoloidu do vlastního chirurgického výkonu je krátký a na dostatečné vstřebání koloidu nedostatečný na rozdíl od hysteroskopické injekce. Například u karcinomu vulvy, mammy, melanomu je interval od aplikace radiokoloidu i několik hodin. Jednotlivé práce se liší počtem a lokací aplikovaných injekcí k pokrytí děložního těla. Detection rate je v rozpětí 45 % Frumovitz et al. - 92 % Altgasen et al. (60, 114-118). Zajímavá je práce španělských autorů (Torné et al) s aplikací radiokoloidu transvaginalně pod ultrazvukovou kontrolou den před operací, detection rate 74 % (119).

4.8.3 Cervikální injekce

Cervikální aplikace je nejpřístupnější a nejlehčí technika dobře známá z techniky u karcinomu cervixu. Umožňuje snadnou kombinaci aplikace patentní modři a radiokoloidu a načasování dle potřeby. Užívají se jak jednodenní tak dvoudenní protokoly pro nanokoloid. Tato technika je v posledních letech populární. Lymfatická drenáž cervixu je však odlišná od děložního těla. Týká se to zejména detekce paraaortálních uzlin. Toto je hlavní argument kritiky této techniky. Sentinelová uzlina v paraaortální oblasti byla detekována pouze v jedné studii, a to kombinovala cervikální a subserózní aplikaci detekční látky, Barlin et al. (125). Detection rate se pohybuje od 62 % Mais et al. – 89 % Ballester et al. (120-126).

Cervikální aplikace je užívána ve studiích s užitím indocyaninové zeleně a následné robotické operativy s velmi optimistickými výsledky s dosahem detection rate 100 %, Holloway et al. (104-106).

Tab. č. 7: Sentinelová uzlina karcinomu endometria v klinických studiích

PB- patentní modř

Tc- radionanokoloid ^{99m}Tc

IndoGr- indocyaninová zeleň

SubS- subserózní aplikace

Cerv- cervikální aplikace

HSK- hysteroskopická aplikace

Studie + rok	počet pacientek	detekční látka	aplikační schéma	detection rate	pánenní lymfadenektomie	paraaortální lymfadenektomie	počet falešně negativních uzlin
Burke et al. (1996)	15	PB	SubS	67 %	+	+	1
Pelosi et al. (2003)	16	PB+Tc	Cerv	100 %	+	-	
Fersis et al. (2003)	10	Tc	HSK	80 %	+	-	
Holub et al. (2004)	25	PB	Cerv	84 %	+	-	0
Niikura et al. (2004)	28	Tc	HSK	82 %	+	+	0
Raspagliesi et al. (2004)	18	PB+Tc	HSK	100 %	+	-	
Barranger et al. (2004)	17	PB+Tc	Cerv	94 %	+	-	
Maccauro et al. (2005)	26	Pb+Tc	HSK	100 %	+	+/-	
Dzvinčuk et al. (2006)	33	Pb+Tc	SubS(UZ)	79 %	+	+/-	0
Frumowitz et al. (2007)	18	PB+Tc	SubS	45 %	+	+	-
Lopes et al. (2007)	40	PB	SubS	78 %	+	+	1
Delaloye et al (2007)	60	PB+Tc	HSK	82 %			
Delpech et al. (2007)	23	PB+Tc	Cerv	83 %	+	-	0
Li et al (2007)	20	PB	SubS	75 %	+	+/-	0
Altgassen et al. (2007)	25	PB	SubS	92 %	+	+/-	1
Bats et al. (2008)	45	PB+ Tc	Cerv	70 %	+	+/-	0
Perrone et al (2008)	17	Tc	HSK	65 %	+	-	0
Robová et al (2009)	67	PB+Tc	SubS	73 %	+	+	0
Robovaá et al (2009)	24	Tc	HSK	50 %	+	+	0
Abu-Rustum et al. (2009)	42	PB+Tc	Cerv	86 %			
Mais et al. (2010)	34	PB	Cerv	62 %	+	-	0
Feranec et al (2010)	21	Tc	HSK	81 %	+	+/-	
Ballester et al. (2011)	133	PB+Tc	Cerv	89 %	+	+/-	0
Barlin et al. (2012)	498	PB+Tc	Cerv+SubS	81 %	+/-	+/-	7
Solima et a (2012)	59	Tc	HSK	100 %	+	+	1
Holloway et al (2012)	35	IndoGr	Cerv	100 %	+	+/-	
Rossi et al. (2013)	17 12	IndoGr	Cerv HSK	82 % 33 %	+	+/-	

4.9 Histopatologie a ultramikrostaging

Základní hodnocení lymfatických uzlin na základě chirurgického stagingu karcinomu endometria zahrnuje krájení uzliny v podélné ose s následným barvením pomocí hematoxilin-eosin (H&E) a určení, zdali obsahuje metastatické nádorové buňky.

Toto základní vyšetření je snadno dostupné, levné, avšak je zatíženo 20-30% falešnou negativitou. V konceptu sentinelového mapování se předpokládá, že v případě metastatické negativity uzliny klasickým zpracováním, je aplikován protokol ultrasekce sentinelové uzliny s užitím imunohistochemie k detekci mikrometastáz. Omezený počet sentinelových uzlin od jedné pacientky umožňuje věnovat větší pozornost vyšetření ze strany patologů. Senzitivita záchytu metastatického postižení je závislá na velikosti shluku nádorových buněk.

V roce 2005 byl výborem Společnosti českých patologů ČLS JEP doporučen způsob zpracování sentinelové uzliny, kdy jasně označená sentinelová uzlina je přikrojena v longitudinální ose na bloky 3-4 mm silné. Z každého bloku se následně zhotoví čtyři řezy s rozestupem 5-10 μm . Tři ze čtyř řezů jsou barveny H&E a zbývající řez imunohistochemicky. Následuje další řez po 200 μm .

Podle stagingu lymfatických uzlin z 6. vydání American Joint Committee on Cancer (127), zjištěné metastázy rozlišujeme jako: – makrometastázy >2 mm – pN1, – mikrometastázy 0,2 mm až 2mm – pN1mi, – izolované nádorové buňky (ITC) a buněčné klastry $<0,2\text{mm}$ – pN0 (i+)(sn) (90).

4.9.1 Peroperační vyšetření

Peroperační hodnocení sentinelové uzliny zmrazeným řezem má výhodu, že v případě positivity uzlin je možnost provést systematickou lymfadenektomii v jedné operační době. Toto peroperační hodnocení se v gynekologii používá u karcinomu mammy a vulvy (128-130). Nevýhodou je, že v peroperační době se z časových důvodů nepoužívá imunohistochemické vyšetření. Zmrazovací peroperační histologie uzlin má celkovou senzitivitu 60 %, pro makrometastázy 83 % a pro mikrometastázy 20 %.

Otisková cytologie vnitřního povrchu uzliny po podélném rozpůlení má 78% senzitivitu pro makrometastázy, ale pouze 9% pro mikrometastázy (131).

4.9.2 Pooperační vyšetření.

Výhodou pooperačního hodnocení je dostatečný časový prostor pro patologa, možnost dokrajování bločků a aplikace několika typů detekčních metod. Imunohistochemické zpracování sentinelové uzliny je v současné době preferovaným vyšetřením se záchytem metastáz o 2-20 % vyšším, průměrně o 11 % oproti klasickému barvení (132-134). K detekci nádorových buněk jsou využívány protilátky podle typu nádorů, nejznámějšími jsou protilátky AE1/AE3, CAM 5.2 atd.

Molekulárně biologické metody zpracování sentinelové uzliny např. pomocí RT-PCR (real time - polymerázová řetězová reakce) reakce umožňuje detekovat i jedinou nádorovou buňku. V literatuře není k dispozici porovnání této techniky s imunohistochemií. Tyto techniky mají v současné době největší užití u melanomu (135). Novinkou je tzv. OSNA (One-step Nucleic Acid Amplification). Tato technologie umožňuje rychlou amplifikaci genů (mRNA) s vysokou senzitivitou téměř 100% v záchytu nádorových buněk. Detekce trvá okolo 30 minut. K průkazu se užívá cytokeratin 19. Tato metoda byla popsána u karcinomu endometria v roce 2014, kdy bylo dosaženo senzitivity 93,3 % a specificity 99,5 % v souboru 70 pacientek Nagai et al. (136).

5. VLASTNÍ PRÁCE

5.1. Úvod

Koncept detekce sentinelové uzliny (SLN) je v onkogynekologii standardně zařazen u časných stádií (I. a II.) karcinomu vulvy, prsu a čím dále častěji u karcinomu cervixu. Vzhledem k poměrně komplikované drenáži děložního těla je technika SLN detekce u karcinomu endometria stále předmětem studií. Cílem je nalezení optimálního aplikačního postupu s nejlepší detekční schopností při minimální zátěži pacientky. Dalším požadavkem na tento postup je, aby navržená technika byla snadná pro operátora s co možná nejmenšími nároky na dodatečný komplement.

V současné době se operační léčba karcinomu endometria (EC) časného stádia navrhuje podle zařazení do skupin vysokého, středního a nízkého rizika.

5.2 Hypotéza

Karcinom endometria (EC) středního rizika (T1a G3, T1b G 1 a 2) se řeší radikálním operačním výkonem včetně systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie, ačkoliv metastatické postižení lymfatických uzlin je méně jak 9-12% (39-42).

Podle naší úvahy by hypoteticky tyto pacientky profitovaly z minimálně invazivního výkonu – laparoskopicky asistované vaginální hysterektomie s adnexectomií a detekcí SLN a jejím ultramikrostagingovým vyšetřením. Tento výkon by nebyl protipólem kompletních onkochirurgických výkonů, ale nabídl by kompromis mezi rizikem radikálního výkonu a rizikem falešné negativity metastatického poškození uzlin při standardním histopatologickém vyšetření (hematoxilin-eosin). Pro experimentální model modifikované detekce SLN jsme formulovali tzv. alternativní hypotézu č.1 :

H₁ = Modifikovaná subserózní aplikace patentní modři poskytuje srovnatelnou detekční schopnost SLN s dosud publikovanými pracemi využívajícími subserózní injekci k SLN detekci. Jako nulová hypotéza H₀ je chápán opak významu alternativní hypotézy.

Takto formulovanou hypotézu jsme se snažili aplikovat na dvě skupiny pacientek. První skupina jsou pacientky s EC vysokého a středního rizika, které podstoupily radikální výkon s detekcí SLN a následně lymfadenektomií laparotomickým přístupem. Druhá skupina jsou pacientky s EC nízkého rizika, které prodělaly minimálně invazivní výkon, laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií se stejným aplikačním schématem k detekci sentinelové uzliny. Mezi těmito dvěma skupinami je sledovaným prvkem detekční schopnost laparotomickým versus laparoskopickým přístupem.

Pokud by se potvrdila platnost alternativní hypotézy, navrhli jsme pro karcinomy středního rizika graf léčebného algoritmu (Graf. č.2).

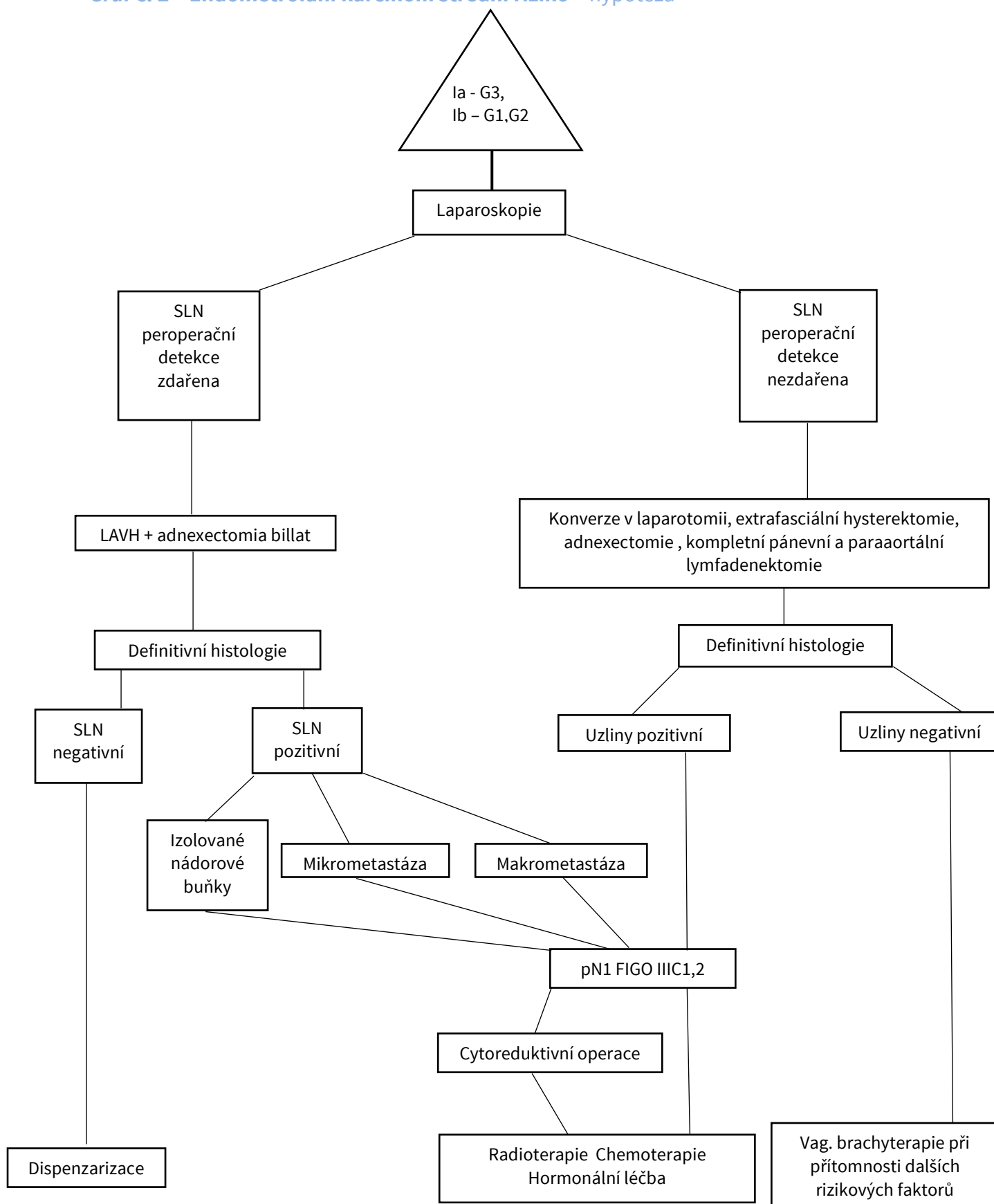
Druhá hypotéza této práce se týkala problematiky předoperačního stagingu se stanovením hloubky myometrální invaze. Stanovení myometrální invaze a histologického gradingu karcinomu určuje zařazení pacientky do skupiny rizika (nízké, střední, vysoké) a následné radikality operace. V našem případě hodnotíme předoperačně myometrální invazi pomocí ultrazvuku viz. Tab.č.4. Toto hodnocení je ovlivněno i benigními estrogen dependentními onemocněními dělohy, např. adenomyóza.

Návazali jsme na naši předchozí retrospektivní práci o výskytu EC spolu s adenomyózou. V závěrech této práce se předpokládá, že koexistence EC a adenomyózy nezhoršují prognózu onemocnění a je spojena s nízkým gradem tumoru, ale pacientka je častěji 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.

Alternativní hypotézu č.2 jsme formulovali takto:

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

Graf č. 2 – Endometroidní karcinom střední riziko – hypotéza



5.3. Cíl studie

Cíle práce jsou formulovány do čtyř bodů :

1. Hodnotit detekční schopnost modifikované subserózní techniky in vivo sentinelového mapování patentní modří u pacientek s karcinomem endometria. Výsledky metody porovnat se subserózní technikou aplikace z recentní literatury.
2. Využít histopatologický ultramikrostaging s užitím imunohistochemie k záchytu mikrometastáz v sentinelových uzlinách, které byly vyhodnoceny jako metastaticky negativní při užití klasického barvení.
3. Zhodnotit detekční schopnost sentinelové uzliny ve skupině s peroperační detekcí laparotomickým versus laparoskopickým přístupem.
4. Sledovat výskyt adenomyózy v děložních preparátech s karcinomem endometria 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) (9.1 a2).

Závěry práce jsme publikovali pod názvem „Intraoperative subserosal approach to label sentinel nodes in intermediate and high-risk endometrial cancer.“ *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015 (9.1 a1)

5.4 Charakteristika souboru

Celkem bylo do studie zařazeno 31 pacientek. Soubor obsahoval dvě skupiny. Skupina A : v období od června 2012 do října 2014, celkem 18 pacientek s intermediálním (T1a G3, T1b G2) a high risk (T1b G2-3, všechny G3) endometroidním karcinomem stádia I podstoupilo chirurgickou intervenci v rozsahu extrafasciální hysterektomie, bilaterální adnexektomie, detekce sentinelové uzliny, kompletní pánevní a paraaortální lymfadnektomie a laváže. Skupina B: v období únor 2014 do února 2015 celkem 13 pacientek s endometroidním karcinomem nízkého rizika T1a G1-2, T1b G1, které podstoupily minimálně invazivní laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii s adnexektomií, laváží a detekcí sentinelové uzliny.

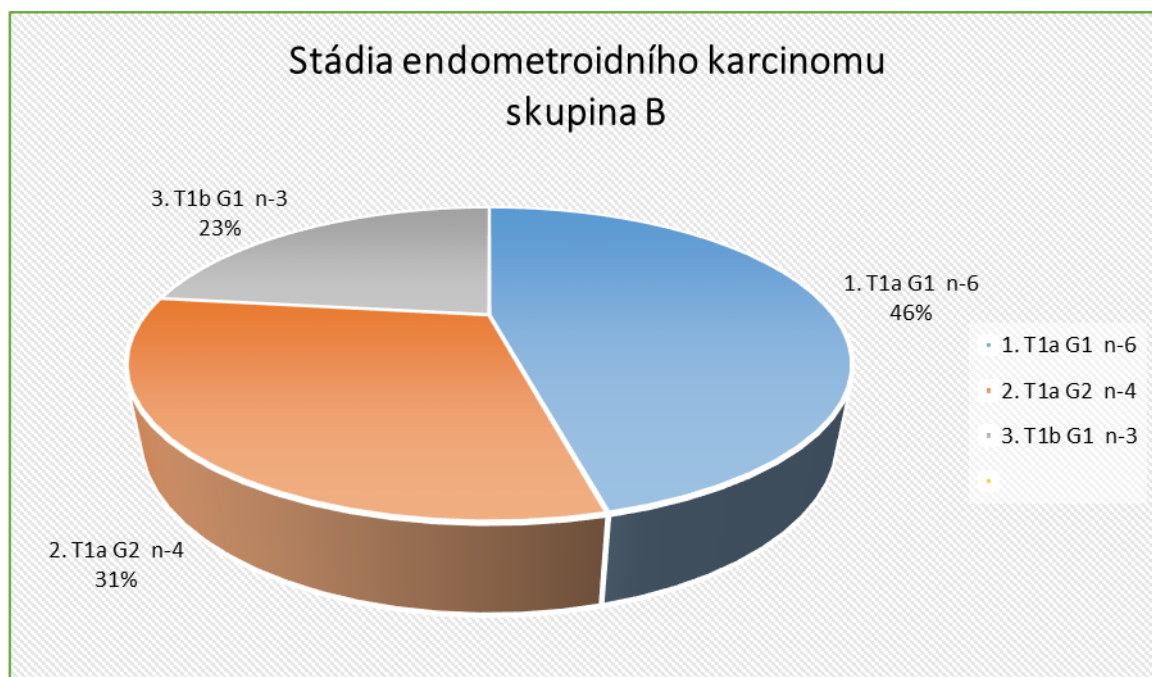
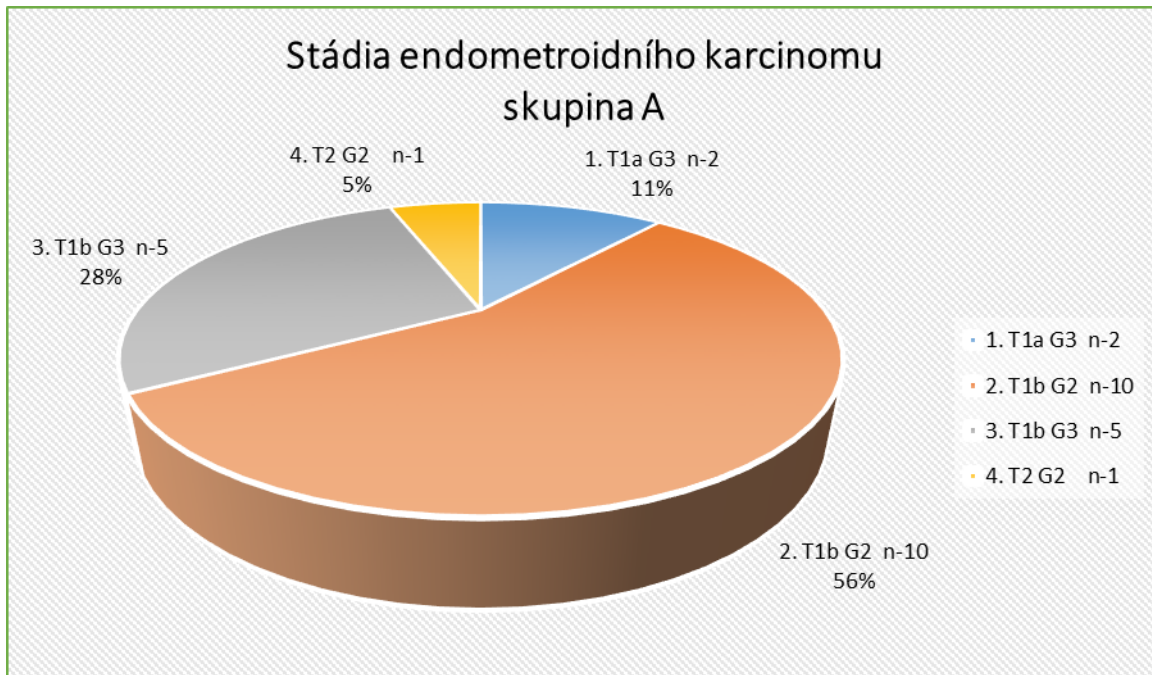
Všechny pacientky musely splňovat vstupní kritéria, která byla schválena etickou komisí Nemocnice České Budějovice a.s. a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3.LFUK (Tab. č. 8). Pacientky byly vybírány na základě histologického výsledku diagnostického vyšetření (hysteroskopie, kyretáž), kdy do experimentu byly zařazeny ženy pouze s histotypem endometroidní adenokarcinom (Graf č. 2). Následně podstoupily ultrazvukové vyšetření abdominální a vaginální sondou, v některých případech i transrektálně, ke zhodnocení myometrální invaze a k posouzení stavu abdominální dutiny a jejích orgánů. Pacientky byly zevrubně informovány den před operací, musely si přečíst, a pokud souhlasily, tak i podepsat informovaný souhlas. Všechny pacientky musely být schopny podstoupit chirurgický výkon v celkové anestezii.

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

Tab. č. 8 Zařazující a vylučující kritéria skupiny A, B

Zařazující kritéria:	Vylučující kritéria:
1. Endometroidní karcinom biopticky ověřený – hysteroskopie, kyretáž	1. FIGO III-IV endometroidní karcinom a ostatní histotypy
2. Onkogynekologický stagingový ultrazvuk s hodnocením hloubky myometrální invaze a zhodnocení orgánů dutiny břišní	2. vzdálené metastázy
3. RTG S+P negativní	3. kontraindikace chirurgické léčby
4. Stadium Ia - G3, Ib - G2, G3 (skupina A)	
5. Stadium T1a - G1,2, T1b - G1 (skupina B)	
6. Informovaný souhlas	

Graf č. 2 Skupina A (střední a vysoké riziko), Skupina B (nízké riziko)



5.5. Technika detekce sentinelové uzliny

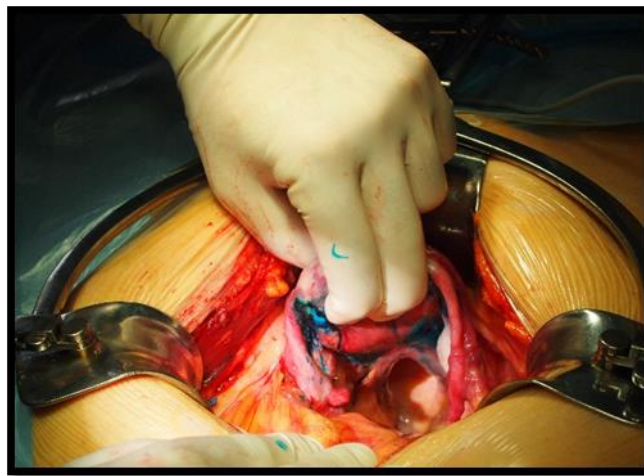
Skupina A: pacientky podstoupily dolní střední laparotomii s následným rozšířením nad pupek v celkové anestezii. Po exploraci dutiny břišní byla provedena laváž. Děloha nebyla fixována žádnými nástroji a během aplikace detekční látky byla pouze přidržena dvěma prsty. Na každou polovinu dělohy bylo užito 2 ml Patent Blau naředěno fyziologickým roztokem do celkových 4 ml (Patent BLEU 2,5 % - Guerbert[®]). K instilaci detekční látky byla použita subkutánní jehla (Obr. č. 3).

Skupina B: pacientky v celkové anestezii podstoupily intraumbilikálně založené kapnoperitoneum s dalšími třemi pracovními porty v břišní stěně. 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 (Obr. č. 4). Použili jsme laparoskopickou jehlu o síle 22 Ga/35cm (Echotip Disposable Needle, Cook Medical[®]).

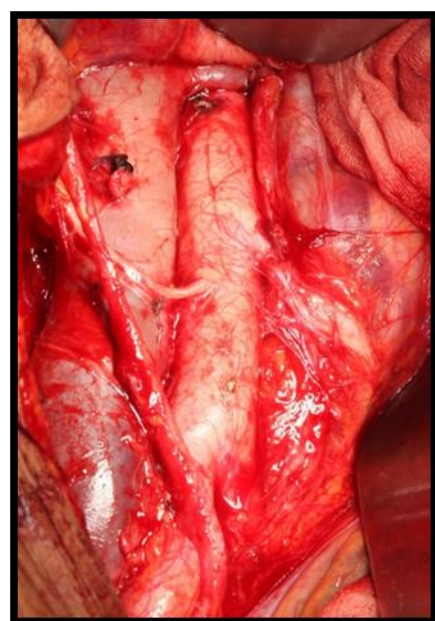
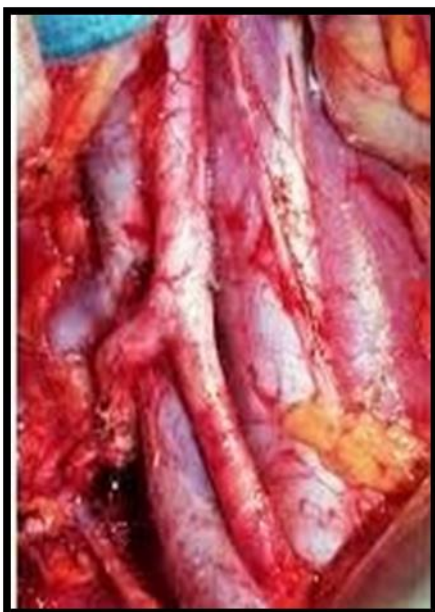
Místo aplikace látky bylo subserózně z dorzální strany dělohy v oblasti hrany děložní mezi ligamentum teres uteri a ligamentum ovarii proprium a subserózně v blízkosti cévních uteriních svazků v isthmické části dělohy, nikdy však intravazální (Obr. č. 3). U všech pacientek probíhalo pořadí vpichů ve směru hodinových ručiček, kdy první aplikační místo bylo u čísla 1. Ihned po vpichu bylo místo povrchově a velmi krátkodobě bodově zkoagulováno, aby se zabránilo zpětnému výtoky detekční látky a následné kontaminaci operačního pole. Stejně aplikační schéma bylo provedeno na druhé polovině dělohy. Celkem byl tedy vpich do dělohy aplikován čtyřikrát. Následně jsme čekali 10 minut k dostatečnému vychytání lymfotropní látky. Po této době je ve skupině A zpřístupněno retroperitoneum pánve směrem od ligamentum teres uteri dále nad průběhem zevních ilických cév směrem kraniolaterálně a poté v oblasti radixu mesenteria retroperitoneum paraaortální oblasti. Pokud byla nalezena Blue node uzlina, byla následně odstraněna a označena jako sentinelová s popisem anatomické oblasti jejího uložení a laterality. Po detekci sentinelových uzlin byla dokončena extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnexectomií a kompletní pánevní a paraaortální lymfadenektomií do úrovně renálních žil (Obr. č. 4). Ve skupině B je aplikační schéma obdobné, také se zpřístupněním retroperitonea v pánevní oblasti na obou stranách 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. (Obr. č. 5). Náš experimentální model byl publikován v tisku (9.1 a1)

Obr. č. 3 Subserózní aplikace patentní modři do dělohy laparotomicky (vlastní zdroj)



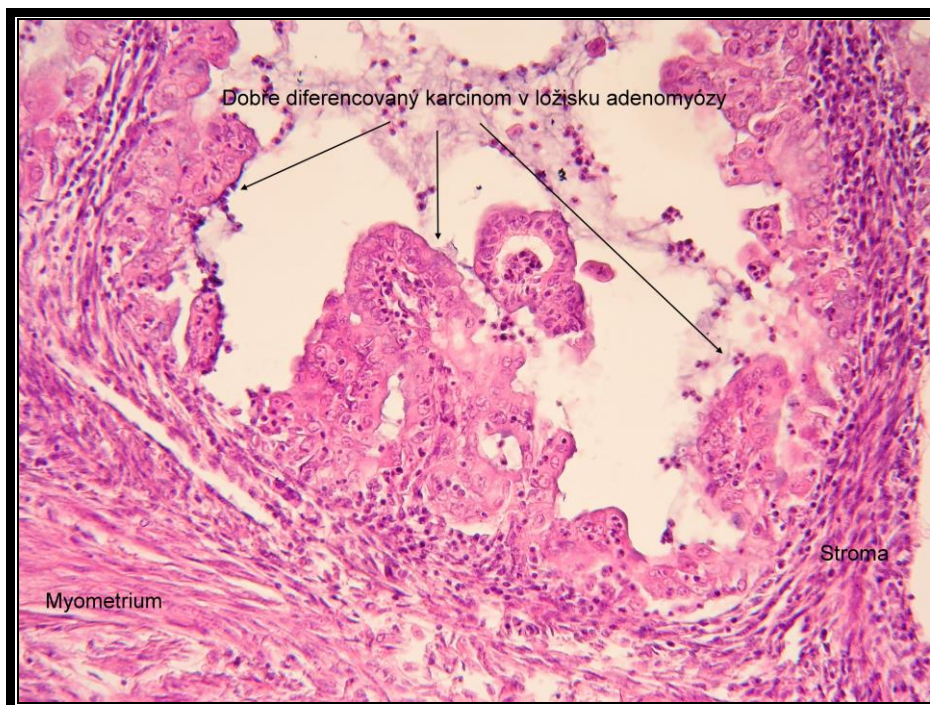
Obr. č. 4 vlevo – stav po lymfadenektomii pohled na paraaortální oblast (vlastní zdroj)
vpravo – stav po lymfadenektomii pohled na interaorto a parakavální oblast



Obr.č.5 Subserózní aplikace patentní modři do dělohy laparoskopicky (1.vpich) s následným zpřístupněním retroperitonea pánve vpravo (vlastní zdroj)



Obr.č.6 Karcinom v ložisku adenomyózy – (vlastní zdroj, ÚPMD)



5.6 Histologické zpracování sentinelové uzliny

Sentinelové uzliny byly hodnoceny patologem nejprve klasickým barvením hematoxilin eosin a všechny negativní sentinelové uzliny ultramikrostagingovou technikou s užitím imunohistochemie. Na jednu sentinelovou uzlinu bylo provedeno 6 řezů po 200µm 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-sentinelových uzlin byl zpracován klasicky rozpůlením uzliny a standardním barvením hematoxilinem eosinem.

Cytokeratiny jsou proteiny keratinových vláken obsažených v intracytoplazmatickém skeletu buňky u epitelálních tkání. Termín cytokeratin byl poprvé užit na konci sedmdesátých let 20. století. Vyskytují se dva typy cytokeratinů a to tzv. základní cytokeratiny typ I a kyselé nebo neutrální cytokeratiny typ II. Cytokeratiny se obvykle nacházejí v párech, které obsahují jak typ I tak i typ II. Exprese jednotlivých cytokeratinů je orgánově specifická, závisí na typu epitelu a diferenciaci. Cytokeratinový vzorec skeletu zůstává stejný i při maligní transformaci buňky a to znamená velký klinický přínos v detekci metastáz a určení primárního původu nádorového onemocnění.

V tomto souboru použita protilátka AE1/AE3 je směs dvou různých klonů anti-cytokeratinových monoklonálních protilátek. Mají schopnost detekovat oba typy cytokeratinů typ I, II. Kombinace obou klonů AE1/AE3 ,někdy je uváděna jako “koktejl protilátek nebo pancytokeratin”, má schopnost širokého záběru detekce většiny lidských epitelů a následně jako detekční marker u lidských karcinomů.

Detekce antigenu ve tkáních a buňkách je vícestupňový imunohistochemický proces. V prvním kroku se primární protilátka váže na svůj specifický epitop (oblast antigenu na kterou se váží protilátka), po označení antigenu primární protilátkou je přidána druhá protilátka, která se naváže na primární protilátku. Následně přidaný enzym, který se naváže k druhé protilátce provede kolometrickou reakci.

5.7 Výsledky

Laparotomický přístup - skupina A: celkem 18 pacientek s průměrným věkem $66 \pm 7,68$ let (rozsah min. 52 – max. 77 let) s endometroidním karcinomem středního a vysokého rizika podstoupilo výše popsanou chirurgickou intervenci. Průměrný BMI byl $32,5 \pm 5,4$ (rozsah min. 23 - max. 44).

Celkem bylo odstraněno 773 lymfatických uzlin, a to 420 (54 %) pánevních a 353 (46 %) paraaortálních. Průměrný zisk pánevních uzlin na jednu pacientku byl $23 \pm 3,6$ (rozsah min. 16 - max. 32), medián činil 24. Průměrný zisk paraaortálních uzlin byl $19,6 \pm 4,5$ (rozsah min. 11 - max. 32), medián byl 20 (Tab. č. 9, 10).

Modře zbarvená sentinelová uzlina, tzv. Blue node, byla detekována u 16 z 18 pacientek s celkovou detekční schopností - detection rate 88 %. Celkem bylo jako sentinelová uzlina označeno 59 uzlin (7,6 % všech uzlin).

V oblasti pánve bylo detekováno 48 sentinelových uzlin (81 % všech sentinelových uzlin). Se zpřístupněním 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, medián 1,5. Maximální zisk byl zde u jedné pacientky 4 SLN uzliny. U dvou pacientek se nezdařila detekce SLN v pánvi vpravo. Na levé straně pánve byl zisk celkem 20 SLN uzlin, průměrně $1,1 \pm 0,83$ SLN na pacientku, medián 1. Maximální zisk byl u jedné pacientky 3 SLN uzliny. 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 %.

Lokalizace pánevních sentinelových uzlin byla: externí iliacké cévy n-12 (25 %), interní iliacká artérie n-18 (37 %), obturatorní fossa n-15 (31 %), presakrální oblast n-3 (6 %) (Graf č. 3).

V paraaortální oblasti bylo ve skupině A získáno 11 sentinelových uzlin celkem u 9 pacientek (19 % všech sentinelových uzlin) - (detection rate 50 %). Průměrný zisk SLN v paraaortálních oblasti na jednu pacientku činil $0,6 \pm 0,69$ SLN uzliny, medián 0,5.

Maximální zisk byl 2 SLN uzliny u jedné pacientky. Paraaortální sentinelové uzliny byly vždy nalezeny v kombinaci se zbarvenou sentinelovou uzlinou pánve. Žádná izolovaná paraaortální sentinelová uzlina nebyla detekována.

Paraaortální sentinelové uzliny byly lokalizovány: parakavální prostor n-2 (18 %), interaortokavální prostor n-2 (18 %), paraaortální oblast nad arteria mesenterica inferior n-4 (36 %), paraaortální oblast pod arteria mesenterica inferior n-3 (27 %) (Graf č. 4).

Celkem byly nalezeny tři metastaticky postižené sentinelové uzliny, a to u dvou pacientek (11,1 % metastatické postižení v souboru). U první pacientky byla nalezena metastáza v pánvi vpravo u vnitřní ilické artérie. U druhé pacientky bylo metastatické postižení jak v oblasti pánve, tak i paraaortální oblasti. V pánvi byla lokalizována meta SLN uzlina v regionu vnitřní ilické artérie a v paraaortální oblasti byla lokalizována paraaortálně v regionu pod arteria mesenterica inferior. Metastaticky postižené uzliny byly potvrzeny klasickým barvením hematoxylin-eosin. Všechny negativní sentinelové uzliny byly ještě vyšetřeny ultramikrostagingem s aplikací imunohistochemie. Nebyla nalezena žádná mikrometastáza, tudíž nebyla detekována žádná falešně negativní sentinelová uzlina. Nebyla nalezena žádná metastaticky postižená non-sentinelová uzlina. Histologické vyšetření takto vykazuje 100 % senzitivitu a specificitu metastaticky postižených uzlin, avšak vzhledem k velikosti souboru je tento výsledek diskutabilní.

Detekce sentinelové uzliny se nepodařila u dvou pacientek. U první pacientky byla nejprve nutná adheziolýza pánve a po následné aplikaci detekční látky došlo ke kontaminaci operačního pole modří. U druhé pacientky se aplikace zdařila, ale sentinelovou uzlinu se nepodařilo vizualizovat. Důvod je nejasný. U obou byly hodnoceny uzliny pouze hematoxylinem - eosinem.

U čtyř pacientek byl nález myomatozní dělohy, 22 % pacientek v souboru. Dvě pacientky měly lokalizovaný myom v oblasti fundu o velikosti cca 4 cm intramurálně. Dvě pacientky měly několik drobných myomů na zadní i přední stěně s lokalizací subserózní i intramurální. Žádná neměla myom lokalizovaný do hran děložních, do oblasti místa aplikace detekční látky. U všech pacientek s myomatózou se detekce zdařila.

Dvě pacientky měly v anamnéze císařský řez, 11 % pacientek v souboru. U jedné z těchto pacientek bylo nutné po zpřístupnění dutiny břišní provést adheziolýzu. U této pacientky se nezdařila detekce. Došlo ke kontaminaci operačního pole patentní modří. U této pacientky byla též potvrzena přítomnost nodulární adenomyózy.

Nodulární adenomyóza se našla u dalších dvou pacientek, 16% pacientek v laparotomické skupině. U všech byla myometrální invaze hodnocena jako T1b, přes polovinu endometria, 1krát grade 1, 2krát grade 2. U žádné pacientky jsme nenašli karcinom v ložisku adenomyózy, který by splňoval kritéria dle Colmana a Rosenthala viz dále v diskuzi (obr.č.6). 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%. V tomto souboru však byly zařazeny karcinomy endometria se zastoupením všech histotypů, včetně světlobuněčného a serózně-papilárního. Karcinom v ložisku adenomyózy v tomto retrospektivním souboru jsme našli u 6 pacientek, 6,8% a jednalo se vždy o endometroidní adenokarcinomy (9.1 a2).

Myometrální invaze přes polovinu tloušťky byla u 15 pacientek, 83 % v souboru. Méně jak polovina myometria byla u dvou pacientek, 11 %. Jedna pacientka měla v definitivní histologii postižení stromatu hrdla, stádium T2. Předoperačním ultrazvukovým vyšetřením byla zařazena do stádia T1b, postižení více jak polovina myometria.

Tab. č. 9 Počet lymfatických uzlin skupina A

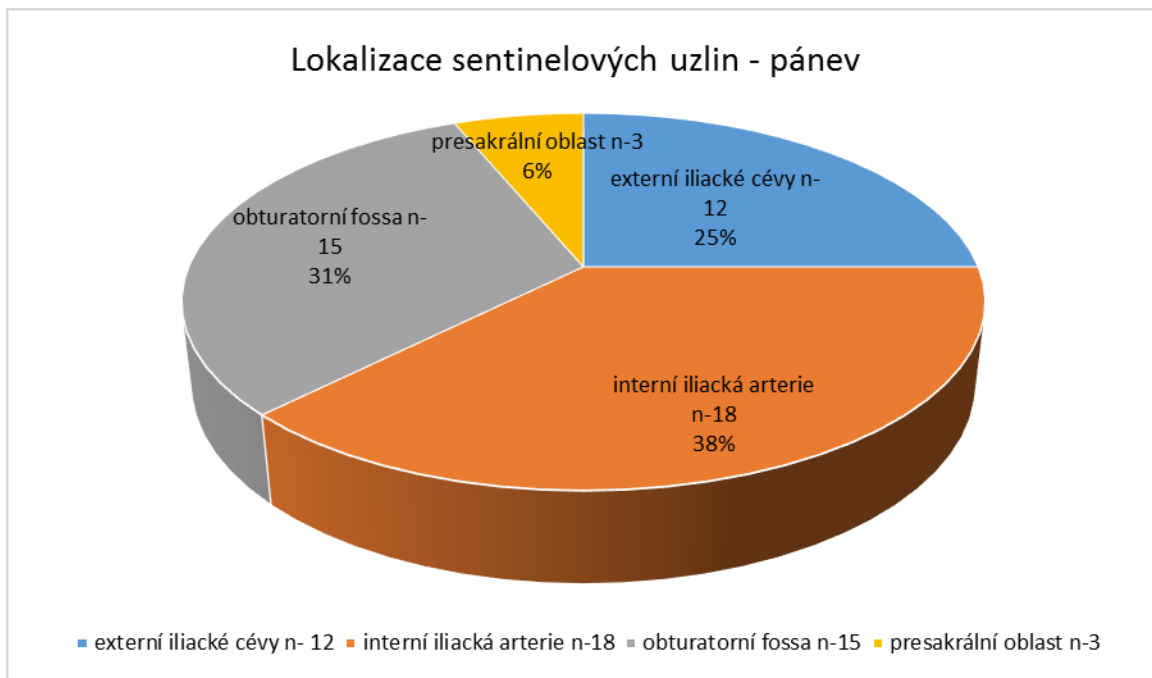
Počet pacientů s kompletní pánevní a paraaortální lymfadenektomií	n – 18
Celkový počet získaných uzlin	773
Pánevní uzliny	420 (54 %)
Paraaortální uzliny	353 (46 %)
Pánevní SLN uzliny l.dx.	28
Pánevní SLN uzliny l.sin	20
Paraaortální SLN uzliny	11
Metastaticky postižené SLN uzliny	3 (11 %)
Falešně negativní SLN uzliny	0

Tab. č. 10 Charakteristika pacientek ve skupině A

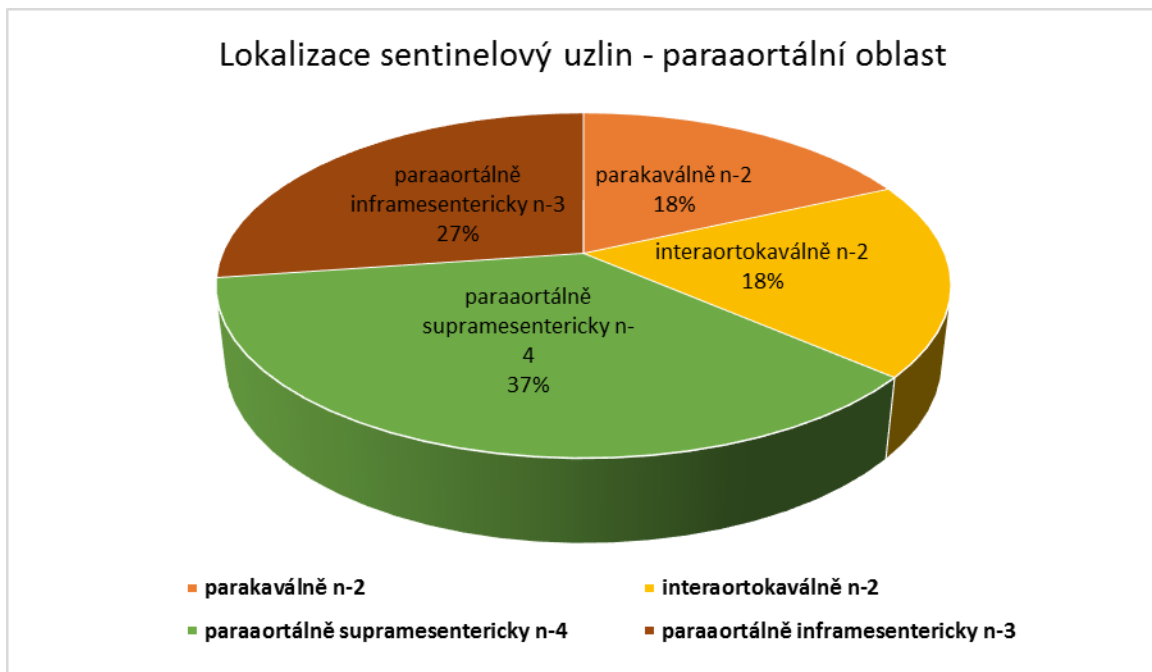
Pacientka číslo	Stádium	Grading	Počet uzlin celkem	Pánevní uzliny	Paraaortální uzliny	SLN pánev l.dx	SLN pánev l.sin	SLN paraaort.
1	T1b	G3	45	24	21	3	0	0
2	T1b	G2	37	22	15	0	0	0
3	T1b	G2	39	18	21	2	1	0
4	T1b	G2	46	24	22	1	1	0
5	T1b	G2	37	19	18	1+	2	1
6	T1b	G3	41	20	21	0	0	0
7	T1a	G3	33	16	17	2	1	1
8	T1a	G3	38	22	16	4	2	1
9	T2	G2	41	26	15	2	1	2
10	T1b	G3	49	26	23	1+	1	1+
11	T1b	G2	34	23	11	2	1	1
12	T1b	G2	38	22	16	1	2	0
13	T1b	G3	43	25	18	1	1	0
14	T1b	G2	48	26	22	2	3	2
15	T1b	G2	54	32	22	1	1	1
16	T1b	G2	49	26	23	2	1	0
17	T1b	G3	57	25	32	2	2	0
18	T1b	G3	44	24	20	1	0	1
celkem			773	420	353	28	20	11

Pozn.: +.....metastaticky postižená uzlina

Graf č. 3 skupina A



Graf č. 4 skupina A



Laparoskopický přístup - skupina B: celkem 13 pacientek s průměrným věkem $68 \pm 4,32$ let (rozsah min. 59 – max.75 let) s endometroidním karcinomem nízkého rizika prodělalo výše popsanou minimálně invazivní laparoskopickou intervenci. Průměrný BMI byl $28,8 \pm 5,2$ (rozsah min. 22 – max.39).

Modře zbarvená sentinelová uzlina, tzv. Blue node, byla detekována u 6 z 13 pacientek celkovou detekční schopností - detection rate 46 %. Celkem jako sentinelová uzlina bylo vizualizováno 9 uzlin. Všechny sentinelové uzliny byly nalezeny v oblasti pánve. V retroperitoneu pánve vpravo byla modře zbarvená uzlina viditelná 5x a v retroperitoneu pánve vlevo 4x. Bilaterální vizualizace byla u tří pacientek, senzitivita 23%. Při lateralizaci detekce na hemipelvis , byla senzitivita na pravou hemipelvis 38%, na levou hemipelvis 30% (Tab č.11).

Lokalizace vizualizovaných sentinelových uzlin v pánvi byla: externí iliacké cévy n-4 (44%), interní iliacká artérie n-4 (44%), obturatorní fossa n-1 (11%).

V paraaortální oblasti se nám nepodařilo zdetekovat žádnou zbarvenou uzlinu, detection rate 0%. Zpřístupnit paraaortální oblast v definovaných prostorech tak jako v laparotomickém rameni se nám podařilo pouze u jedné pacientky. U zbylých pacientek bylo zpřístupnění paraaortální oblasti pouze částečné. Situaci komplikoval fakt, že střevní kličky a jejich manipulace u habitu pacientek typických pro karcinom endometria byl velmi obtížný.

Dvě pacientky, 15% v souboru, měly v anamnéze císařský řez, u jedné se detekce nepodařila. Myomatóza v této skupině byla pouze u dvou pacientek, 15% v souboru, a to pouze solitární myomy subserózně do 3 cm. Nemuseli jsme provádět adheziolýzu.

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.

U třech pacientek bylo předoperačním ultrazvukovým a histologickým vyšetřením onemocnění klasifikováno jako T1a, s postižením méně jak poloviny tloušťky myometria. U těchto pacientek v definitivní histologii bylo postižení více jak polovina tzn. T1b, nicméně při stávajícím gradingu G1. Jedna pacientka T1b G1 bylo hodnocena v definitivním preparátu s vysokým gradingem, G3.

Tab. č. 11 Charakteristika pacientek ve skupině B

Pacientka číslo	Stádium	Grading	SLN pánev l.dx detekce	SLN pánev l.sin detekce	SLN paraaort. detekce
1	T1a	G1	-	-	-
2	T1a	G1	-	-	-
3	T1a	G1	+	-	-
4	T1a	G1	-	+	-
5	T1a	G2	+	+	-
6	T1a	G1	+	+	-
7	T1b	G1	+	-	-
8	T1b	G1	-	-	-
9	T1a	G2	-	-	-
10	T1b	G1	-	-	-
11	T1a	G2	-	-	-
12	T1a	G1	-	-	-
13	T1a	G2	+	+	-
celkem detekce			5x	4x	0x

+ vizualizovaná sentinelová uzlina

- nezdařená vizualizace sentinelové uzliny

Srovnáme-li obě ramena vychází celková detekční schopnost ve prospěch laparotomického přístupu, 88% versus 46% laparoskopickým přístupem. Rozdíl je o 42%. Tento rozdíl je nejvíce markantní v detekční schopnosti paraaortální oblasti, který je 50%. V laparoskopickém rameni se nám nepodařilo detekovat žádnou SLN. Po analýze této skutečnosti považujeme za největší limitaci nemožnost zpřístupnit definované paraaortální oblasti (para a preakavální, interaortokavální, paraaortální) 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 sentinelové uzliny vyžaduje delší dobu učení tzv. learning curve jak správně aplikovat substanci. Obě skupiny se statisticky významně nelišily co do věku, BMI, zastoupení benigních patologií dělohy (Tab. č.12). Prezentace výsledků srovnání laparoskopického a laparotomického přístupu je přijata na 19.kongres ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) v Nice.

Tab. č. 12 Srovnání detekční schopnosti skupiny A versus B

	Skupina A Laparotomie	Skupina B Laparoskopie
Počet pacientek	n - 18	n - 13
Endometriální karcinom stádia	T1a G3, T1b G2-3, všechny G3	T1a G1,2 T1b G1
Detekční schopnost celková	88%	46%
Detekční schopnost hemipelvis l.dx.	58%	38%
Detekční schopnost hemipelvis l.sin	41%	30%
Detekční schopnost paraaortálně	50%	0%
SLN pelvis	n - 48	n - 6
SLN paraaortalis	n - 11	n - 0
BMI \emptyset	32	29
Věk \emptyset	66	68

Statistické hodnocení:

Prezentovaná data souboru a jeho všechny proměnné byly hodnoceny deskriptivní statistikou. Pro kvantitativní proměnné byl užit průměr, standardní odchylka, medián, sledování minima a maxima. Užili jsme statistický kalkulátor se softwarem MedCalc®. Lymfatické uzliny a jejich stav byly hodnoceny výpočtem senzitivity a specificity, negativní prediktivní hodnoty.

Navrhli jsme vývojový algoritmus alternativní a nulové hypotézy (graf č.2), který by vyjadřoval léčebný algoritmus pro karcinomy středního rizika. Pro stávající vzorkovou množinu však nerespektuje dynamiku learning curve a jsou zde přítomny vstupní poruchové veličiny jako je - BMI, věk, benigní patologie dělohy, předchozí operace. Nulová hypotéza může být prověřena na základě binárních vzorků (tj. platný x neplatný) při množině vzorků > 66.6 . Podle současného počtu zařazených pacientek v této práci – vzorkové množiny, tak nemůže být nulová hypotéza plně vyvrácena. Tento problém se ovšem týká většiny prací na toto téma.

6. DISKUZE

Navzdory tomu, že SLN mapování u karcinomu endometria prochází intenzivním studiem, každá z publikovaných aplikačních metod má své limitace a tak zůstává nadále otevřená otázka optimalizace detekce. Detekce sentinelové uzliny se jeví jako perspektivní metoda a celkově s kombinací minimálně invazivních operačních technik odpovídá pojetí chirurgie 21. století. Tento koncept je dobře akceptován v medicíně u melanomu, karcinomu prsu a v gynekologii u karcinomu vulvy. Zohledňuje kvalitu života onkologického pacienta s možností chirurgie šité na míru. Typický habitus, obezita, polymorbidita a vyšší věkový průměr u pacientek s karcinomem endometria jasně ukazuje na možná rizika.

Sentinelové mapování není protipólem kompletních onkochirurgických výkonů, ale nabízí rovnováhu mezi rizikem radikálních výkonů a rizikem falešné negativity metastatického postižení uzliny při vyšetření standardními histologickými technikami. Problematiku významu systematické lymfadenektomie odkazují na kapitolu 3.8.

V naší práci prezentujeme data u modifikované subserózní aplikace patentní modři u endometroidního karcinomu těla děložního středního a vysokého rizika, řešené laparotomickým přístupem s následným radikálním výkonem. Tuto skupinu jsme se snažili porovnat v detekční schopnosti subserózní injekce se skupinou s karcinomem nízkého rizika řešených minimálně invazivním přístupem, laparoskopii. V ideálním případě by nejpřínosnějším výstupem byla aplikovatelnost pro karcinomy středního rizika (T1a G3, T1b G1-2), kdy by byl proveden laparoskopický výkon se SLN detekcí. V současnosti tyto pacientky podstupují radikální výkon, kdy více jak 90% těchto žen má metastaticky negativní spádové uzlin.

SLN detekce se subserózní aplikací detekční látky do těla děložního byly popsány v šesti studiích. Detection rate je v rozpětí 45-92 %.

Burke et al. v roce 1996 první prezentoval SLN protokol u karcinomu endometria a využil techniku subserózní aplikace Patent Blau (12). U 15 pacientek byla látka aplikována ze třech vpichů v sagitální rovině děložního těla v celkové dávce 3 ml barviva.

Před aplikací byly podvázány vejcovody. Po 10 minutách byla detekována SLN a následně byla dokončena kompletní pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Detection rate byl 67 %. Postižení uzlin dosáhlo 27 % pacientek. U dvou pacientek byly zachyceny falešně negativní sentinelové uzliny.

Lopes et al. v roce 2007 aplikoval 3 ml patentní modři u 40 pacientek (21). Detection rate byl 78 %. Byl proveden kompletní výkon včetně pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Metastatické postižení uzlin bylo u 27,5 % pacientek. Byla zachycena jedna falešně negativní sentinelová uzlina.

Altgassen et al. v roce 2007 aplikoval 4 ml patentní modři u 25 pacientek, a to z osmi vpichů do děložního těla. Nejvyšší počet vpichů na pacientku ze všech dosavadních prací (22). Detection rate byl 92 %, a je tedy nevyšší ze všech prací. Avšak paraaortální lymfadenektomie byla provedena pouze u některých pacientek. Metastatické postižení uzlin bylo 12 % a jedna falešně negativní sentinelová uzlina.

Li et al. v roce 2007 u 20 pacientek aplikoval 4 ml patentní modři z pěti vpichů (23). Detection rate byl 75 %. Paraaortální lymfadenektomie byla také provedena pouze u některých pacientek. Metastatické postižení uzlin bylo 10% a nebyla detekována falešně negativní sentinelová uzlina.

Frumovitz et al. v roce 2007 u 18 pacientek popsal kombinaci užití jak patentní modři 1 ml, tak radiokoloidu ^{99m}Tc , a to celkem ze 3 vpichů (24). Byla provedena kompletní lymfadenektomie. Detection rate byl pouze 45 %, je to nejnižší hodnota z popsáných technik subserózní aplikace a důvod je nejasný. Nezachytili žádnou metastaticky postiženou uzlinu.

Robová et al. v roce 2009 u 67 pacientek užíli kombinaci patentní modři a radiokoloidu ^{99m}Tc (25). Byl získán vyšší detection rate 73 % než u Frumovitze při užití stejné techniky. Metastatické postižení uzlin bylo v 5,5 % a nebyla detekována žádná falešně negativní uzlina.

Nenašli jsme v dostupné literatuře žádnou práci, která by se zbývala laparoskopicky aplikovanou subserózní injekcí detekční látky k SLN identifikaci. Dostupné jsou práce s provedenou laparoskopickou lymfadenektomií, ale po cervikální nebo hysteroskopické aplikaci detekční látky. Recentní práce s cervikální aplikací indocyaninové zeleně a následné robotické operativy včetně detekce SLN v paraaortální oblasti, poskytují

optimistické výsledky s dosahem detection rate 100 %, Holloway et al. (104-106). Nicméně z našeho hlediska je cervikální aplikace diskutabilní.

V naší práci jsme v laparotomické skupině detekovali SLN u 16 z 18 pacientek – detection rate 88 %, který je srovnatelný s ostatními pracemi. Paraaortální SLN byly detekovány u 9 pacientek, a to vždy v kombinaci s detekcí pánevní SLN, detection rate 50%. U dvou pacientek byly nalezeny metastaticky postižené SLN, to tvoří 11,1 % postižených v souboru.

Pozitivum práce vidíme v tom, že sentinelové uzliny skupiny A, které vyšly metastaticky negativní klasickým barvením hematoxylinem-eosinem, byly dále dovyšetřeny pomocí ultramikrostagingu. Senzitivita a specificita histologického vyšetření metastaticky postižených uzlin dosáhla 100 %. Tato hodnota však nemá reálnou výpovědní hodnotu, jelikož soubor je početně malý.

Pacientky po detekci sentinelové uzliny podstoupily dokončení adekvátně radikálního výkonu v rozsahu pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Kompletní zisk uzlin umožnil komparaci metastatického postižení sentinelových versus non-sentinelových uzlin. Nebyla nalezena žádná metastaticky postižená non sentinelová uzlina.

Do těla děložního jsme aplikovali celkem 4 vpichy k uterinním hranám z dorzální strany dělohy. Považujeme tuto aplikaci za snadnou v tom smyslu, že místo vpichu je lehce anatomicky lokalizovatelné a že v této oblasti se nachází méně benigních patologií dělohy jako je např. myomatóza, adenomyóza, jizvy po operacích, a odpadá tak otázka jak hluboko a kde aplikovat při výše zmíněných patologiích. Rozmístění vpichů pokrývá lymfatickou síť drénující děložní tělo a umožňuje se vyhnout intratumorózní aplikaci, která je v konceptu SLN nežádoucí.

Další výhodou vidíme v tom, že při aplikaci z dorzální strany dělohy odpadá manipulace s vpichy v oblasti vesikouteriní plíky v isthmické části dělohy, které způsobují difúzní modré zbarvení vesikouteriní plíky a následně peritonea a snižují přehlednost operačního pole. Ze zkušeností z předchozích aplikací vidíme výhodu v krátkodobé koagulaci místa vpichu detekční látky, což zabraňuje zpětnému výtoku modři do operačního pole.

Výhodou laparotomické skupiny s peroperační subserózní aplikací je jednoduchost, zřejmě i nejkratší doba učení aplikace a též odstranění nutnosti užití dalších semiinvazivních a invazivních metod jako je lymfoscintigrafie či hysteroskopie. Užitá metoda se jeví jako ekonomicky únosná. Poznatky z laparotomické skupiny jsme publikovali v tisku (viz. 10.1)

Naopak laparoskopicky aplikovaná injekce se z našeho hlediska jeví jako metoda s daleko 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 zdetekovat žádnou SLN v této oblasti.

Předoperační ultrazvukové zhodnocení hloubky myometrální invaze karcinomu hodnotíme jako velmi přínosný 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. Předoperační ultrazvukové vyšetření považujeme jako jeden ze zásadních markerů v managementu péče o pacientky.

Limitaci práce vidíme v malém počtu zařazených pacientů do souboru, který by byl statisticky hodnotný pro objektivní hodnocení experimentální metody. Metastatické postižení lymfatických uzlin je v časném stádiu karcinomu endometria minimální a to v kombinaci s malým počtem zařazených pacientek znemožňuje hodnotit specificitu a negativní prediktivní hodnotu. Toto je bohužel problém většiny prací s touto problematikou. Počet zařazených pacientek do souboru odpovídá ještě době tzv. learning curve, i když na pracovišti máme zkušenosti s aplikací u karcinomů vulvy a cervixu.

Byly provedeny pouze dvě studie zabývající se subserózní aplikací s užitím dvojkombinace detekčních látek (radiokoloid a patentní modř), nicméně závěr s detection rate 45 %, Frumovitz et al. (24) a detection rate 73 % Robová et al. (25) není jednoznačně povzbudivý. V této práci jsme se rozhodli nevyužít kombinaci patentní modři a radiokoloidu. Domníváme se, že užití detekční látky patentní modř a radiokoloid mají

odlišné dynamiky vstřebávání. Při peroperační subserózní injekci by byl u radiokoloidu nutný delší časový interval od aplikace k detekci. Pro dvojkombinace detekčních látek budou nutné další práce. Je však z literatury zřejmé, že například u karcinomu vulvy a mammy kombinace s radiokoloidem nebo užití nové atraktivní látky indocyaninové zeleně by mohla zvýšit detekční schopnost.

Vzhledem k tomu, že jsme v práci použili techniku subserózní aplikace detekční látky, nebyla detekční látka aplikována peritumorózně. Peritumorózní aplikace byla považována za jeden ze zásadních parametrů konceptu sentinelového mapování a tuto podmínku splňuje pouze hysteroskopická aplikace. Domníváme se však, že přesná peritumorózní hysteroskopická aplikace k lůžku nádoru je u karcinomu endometria nesnadná a to již z důvodu buď multifokálního postižení endometria, ale hlavně v podstoupení diagnostického výkonu jako je kyretáž nebo hysteroskopie. Ze zkušenosti našeho pracoviště víme, že většina referovaných pacientek sice podstoupí šetrnou hysteroskopii s odebráním reprezentativního vzorku, ale je ve většině případů připojena i kyretáž. Tato technika bohužel strhá sliznici dutiny děložní a následná hysteroskopická peritumorózní aplikace je velmi nesnadná. Z toho důvodu jsme hysteroskopickou aplikaci neužili. Intracervikální aplikaci detekční substance jsme neužili, neboť lymfatická drenáž děložního čípku neodpovídá lymfatické drenáži těla děložního, a to zejména z oblasti těla a fundu dělohy. Nicméně po zpětném zhodnocení uvažujeme do budoucna pokračovat v kombinované technice, a to aplikace do čípku děložního spolu se subserózní aplikací do těla dělohy.

Z multicentrických studií Khoury-Collado et al. (103) SENTI-ENDO (124) vyplývá, že SLN ultramikrostaging je více senzitivní metoda než kompletní lymfadenektomie se standardním histologickým vyšetřením uzlin.

V celé problematice SLN detekce tak zůstávají nezodpovězené otázky, které vyvolávají dilema, jak pokračovat v budoucnosti. První otázkou je, že jestliže se díky ultramikrostagingu prokáže přítomnost mikrometastáz onemocnění nebo izolovaných tumorozních buněk, doposud není jasné, o jak významný prognostický faktor se jedná a jakou zvolit adjuvantní léčbu. Druhá otázka je, jakou detekční látku použít, zdali jednotlivě

patentní modř, techneciem značený radiokoloid, indocyaninovou zeleň anebo užít jejich kombinace. Třetí otázka je místo aplikace, zdali cervikálně, hysteroskopicky s peritumorózní aplikací, subserózně anebo jejich kombinací.

Je stále malý počet validních studií, na které by navazovala standardizace postupů. Většina autorů se zabývá jednou z výše zmíněných technik detekce. Je málo studií, které byly provedeny kromě detekce sentinelové uzliny spolu s kompletní lymfadenektomií, a je tak nemožné hodnotit pravou falešnou negativitu užití metody. K hodnocení použitelnosti konceptu sentinelového mapování je zapotřebí provedení velkých multicentrických studií se stejně nastaveným a jasně definovaným stagingovým a terapeutickým algoritmem. Data z těchto studií by pak mohla nastavit management léčby u pacientek s metastaticky postiženými uzlinovým aparátem.

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

Rizikové faktory pro maligní transformaci v adenomyóze nejsou přesně definovány (137-139). Nejvíce je diskutován exogení a endogení hyperestrogenismus, p53 mutace a zvýšená aktivita cyklooxygenázy-2 (139-142). Z histologického hlediska a následného stagingu karcinomu endometria je obtížné rozlišit myometrální invazi karcinomu od karcinomu de novo v ložisku adenomyózy a to zejména v kornuální oblasti dělohy (140,143,144).

Nejčastěji jsou používána kritéria podle Colmana a Rosenthala (145) a to 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. U 5 pacientek s endometroidním karcinomem a potvrzenou adenomyózou byl staging T1b, u 2 pacientek

byla nalezena adenomyóza v polypu endometria a karcinom byl přítomen ve stádiu T1a. Všechny pacientky splňovaly kritéria pro karcinom nízkého nebo středního rizika. Nebyla nalezena adenomyóza u žádné pacientky spadající do skupiny s vysokým rizikem.

V retrospektivním souboru, 219 pacientek, jsme měli 6 případů s karcinomem v adenomyóze, zastoupení 6,8% souboru. Tento nepoměr v nálezech obou prací je způsoben rozdílnými velikostmi souboru. Nicméně zajímavým shledáním u těchto šesti pacientek byl, že se v 85% jednalo o karcinom dobře a středně diferencovaný s hlubokou myometrální invazí, stádia T1b, spadající do kategorie středního rizika. Tento obdobný výsledek publikoval Ismiil (138). Prací na toto téma je ale velmi málo. Byly publikovány kazuistiky de novo vzniklého adenokarcinomu v ložisku adenomyózy (140,141,146,147). Tyto izolované ektopické léze, které mají endometrium dutiny děložní bez maligního postižení, jsou pravděpodobně spojeny s horší prognózou podobně jako karcinomy endometria II.typu. Takový případ jsme zatím nenalezli.

Souhrnem, adenomyóza je benigní onemocnění, avšak může obsahovat maligně změněné buňky endometria. Tento nález je vzácný, pravděpodobně se stejnou patogenezí vzniku jako u endometroidního karcinomu I.typu a nezhoršuje prognózu onemocnění (148). V diagnostickém algoritmu může nodulární adenomyóza způsobit nejasnost stran hodnocení myometrální invaze vlastního karcinomu endometria.

Zajímavá je otázka jak hodnotit nález karcinomu v ložisku adenomyózy při simultánním karcinomu endometria T1a, zdali přehodnotiti stádium na T1b s následnou radikálnější léčbou , nebo považovat ložisko adenomyózy s karcinomem jako nález nepropagujícím 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 porchových lymfatik dělohy. Nicméně toto je naše úvaha a vzhledem k nedostatku dat na toto téma nemůžeme tuto hypotézu potvrdit.

7. ZÁVĚR

V naší práci jsme se věnovali problematice lymfatického mapování a detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria. Chtěli jsme ověřit použitelnost metody s určitou experimentální modifikací subserózní aplikace do těla děložního. Srovnávali jsme detekční schopnost při laparotomické versus laparoskopické peroperační aplikaci. Dále jsme se věnovali problematice zhodnocení myometrální invaze a následné radikality léčby při přítomnosti adenomyózy a výsledky jsme porovnali s naší retrospektivní prací týkající se karcinomu endometria a adenomyózy. 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 laparotomickém rameni 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 laparoskopickém rameni jsme dosáhli celkový detection rate 46% a v paraaortální oblasti se nám nepodařila žádná SLN detekce. Z těchto výsledků prozatím hodnotíme laparoskopickou subserózní aplikaci, která je technicky obtížnější, skepticky.
3. Ultramikrostaginové vyšetření SLN uzlin je 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%, což je o polovinu méně nežli retrospektivní soubor 219 patientek 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 karcinomu endometria je stále experimentální metodou, která vyžaduje další systematickou práci a hodnocení.

Chtěli jsme přispět do problematiky lymfatické drenáže děložního těla a také do individualizace onkogynekologické péče tzv. "tailored surgery" u onemocnění, jehož incidence v České republice narůstá. Koncept sentinelového mapování předpokládá přínos kromě medicínské i v oblasti socioekonomické s nižšími nároky na dobu hospitalizace, rekonvalescence, rehabilitace a nižších nákladů na doléčení.

Jako výhled do budoucna bychom rádi zařadili novou detekční látku – indocyaninovou zeleň a dále pracovat na zdokonalení v minimálně invazivních laparoskopických technikách.

8. LITERATURA

1. SIEGEL, R. – NAISHADHAM, D. – JEMAL, A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, Jan-Feb 2012, vol. 62, no. 1, s. 10-29, ISSN 0007-9235, doi: 10.3322/caac.20138. Epub 2012 Jan 4.
2. CIBULA, D. – PETRUŽELKA, L. a kolektiv. *Onkogynekologie*, 1.vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009. 616 s. ISBN 978-80-247-2665-6. Kapitola 34, Nádory děložního těla, s. 457-497.
3. CREASMAN, W.T. – MORROW, C.P. – BUNDY, BN. et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, Oct 1987, vol. 60, no. 8, s. 2035-2041, ISSN 0008-543X.
4. MORROW, C.P. – BUNDY, B.N. – KURMAN, R.J. et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, Jan 1991, vol. 40, no.1, s. 55-65, ISSN 0090-8258.
5. SPEERT, H. Carcinoma of the endometrium in young women. *Surg Gynaecol Obstet*. Mar 1949, vol. 88, no. 3, s. 332-336, ISSN 0039-6087.
6. GIUDICE, L.C. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, Jun 2006, vol. 20, no. 2, s. 235-244, ISSN 1521-690X
7. PARAZZINI, F. – LA VECCHIA, C. – NEGRI, E. et al.. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer*, May 1999, vol. 81, no. 4, s. 539-542, ISSN 0020-7136
8. WEIDERPASS, E. – GRIDLEY, G. – PERSSON, I. et al. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer*, May 1997, vol. 71, no. 3, s. 360-363, ISSN 0020-7136.

9. SIITERI, PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*, Jan 1987, vol. 45, no. 1, s. 277-282, ISSN 0002-9165.
10. OUTWATER, E.K. – WAGNER, B.J. – MANNION, C. et al. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics*, Nov-Dec 1998, vol. 18, no. 6, s. 1523-1546, ISSN 0271-5333.
11. COHEN, I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol*, Aug 2004, vol. 94, no. 2, s. 256-266, ISSN 0090-8258.
12. SUH-BURGMANN, E.J. – GOODMAN, A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med*, Jul 1999, vol. 131, no. 2, s. 127-135, ISSN 0003-4819.
13. FISHER, B. – CONSTANTINO, J.P. – REDMOND, C.K. et al. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*, Apr 1994, vol. 86, no. 7, s. 527–537, ISSN 0027-8874.
14. ACOG Committee on Ethics. ACOG Committee Opinion No.232: Tamoxifen and endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, Apr 2000, vol. 95, no. 4, suppl 1-3, ISSN 0029-7844.
15. OLLIKAINEN, M. – ABDEL-RAHMAN, W.M. – MOISIO, A.L. et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol*, Jul 2005, vol.23, no. 21, s. 4609-4616, ISSN 0732-183X.
16. SCHMELER, K.M. – LYNCH, H.T. – CHEN, L.M. et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch Syndrome. *N Eng J Med*, Jan 2006, vol. 354, no. 3, s. 261–269, ISSN 0028-4793.

17. LEVINE, D.A. – LIN, O. – BARAKAT, R.R. et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol*, Mar 2001, vol. 80, no. 3, s. 395-398, ISSN 0090-8258.
18. SMITH, D.C. – PRENTICE, R. – THOMPSON, D.J. et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl Med*, Dec 1975, vol. 293, no. 23, s. 1164-1167, ISSN 0028-4793.
19. GRADY, D. – GEBRETSADIK, T. – KERLIKOWSKA, K. et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gynecol*, Feb 1995, vol. 85, no. 2, s. 304-313, ISSN 0029-7844.
20. ZUMOFF, B. – FISHMAN, J. – GALLAGHER, T.F. et al. Estradiol metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest*, Jan 1968, vol. 47, no. 1, s. 20-25, ISSN 0021-9738.
21. KLEINERMAN, R.A. – BOICE, J.D. – STORM, H.H. et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. *Cancer*, Aug 1995, vol. 76, no. 3, s. 442-452, ISSN 0008-543X.
22. SOBIN, L.H.. – GOSPODAROWICZ, M.K. – WITTEKIND, CH. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání 2009, česká verze 2011, Wiley-Blackwell, A John Wiley and Sons, Ltd., Publication, ISBN 978-80-904259-6-5. Kapitola nádory gynekologické, děloha-endometrium, s. 172-175.
23. BUCY, G.S. - MENDENHALL, W.M. – MORGAN, L.S. et al. Clinical stage I and II endometrial carcinoma treated with surgery and / or radiation therapy: analysis of prognostic and treatment related factors. *Gynecol Oncol*, Jun 1989, vol.33, no. 3, s. 290-295,ISSN 0090-8258.
24. PELLERIN, G.P. – FINAN, M.A. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol*, Nov 2005, vol. 193, no.5, s. 1640-1644, ISSN 0002-9378.

25. ANTONSEN, S.L. – JENSEN, L.N. – LOFT, A. et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer – A multicenter prospective comparative stud. *Gynecol Oncol*, Feb 2013, vol. 128, no. 2, s. 300-308, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.025. Epub 2012 Nov 28.
26. HALDORSEN, I.S. – BERG, A. – WERNER, H.M. et al. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*, Sep 2012, vol. 126, no. 3, s. 413-418, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.05.009. Epub 2012 May 15.
27. SAVELLI, L. – CECCARINI, M. – LUDOVISI, M. et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonanace imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, May 2008, vol. 31, no. 5, s. 560-566, ISSN 0960-7692, doi: 10.1002/uog.5295.
28. FISCHEROVÁ, D. Endometrial cancer - preoperative identification of low and high risk endometrial cancer a review of the most recent ultrasound studies. *Ceska Gynekol*, Dec 2014, vol. 79, no. 6, s. 456-465, ISSN 1210-7832
29. NILOFF, J.M. - KLUG, T.L. – SCHAETZL, E. et al. Elevation of serum CA 125 in carcinoma of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. *Am J Obstet Gynecol*, Apr 1984, vol. 148, no. 8, s. 1057-1058, ISSN 0002-9378.
30. DUK, J.M. – AALDERS, J.G. – FLEUREN, G.J. et al. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, Nov 1986, vol.155, no. 5, s. 1097-1102, ISSN 0002-9378.
31. POWELL, J.L. – HILL, K.A. - SHIRO B.C. et al. Preoperative serum CA125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med*, Aug 2005, vol. 50, no. 8, s. 585-590, ISSN 0024-7758.

32. MOORE, R.G. – MCMEEKIN, D.S. – BROWN, A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, Jan 2009, vol. 112, no.1, s. 40-46, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031. Epub 2008 Oct 12.
33. MOORE, R.G. – BROWN, A.K. – MILLER, M.C. et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, Feb 2008, vol. 108, no.2, s. 402-408, ISSN 0090-8258.
34. DRAPKIN, R. - VON HORSTEN, H.H. – LIN, Y. et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*, Mar 2005, vol. 65, no. 6, s 2162-2169, ISSN 0008-5472.
35. MOORE, R.G. – BROWN, A.K. – MILLER, M.C. et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*, Aug 2008, vol. 110, no.2, s. 196-201,ISSN 0090-8258,doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.002. Epub 2008 May 21.
36. BIGNOTTI, E. – RAGNOLI, M. – ZANOTTI, L. et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE 4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer* Apr 2011, vol. 104, no. 9, s. 1418-1425, ISSN 0007-0920, doi: 10.1038/bjc.2011.109. Epub 2011 Apr 5.
37. MOORE, R.G. – MILLER, C.M. – BROWN, A.K. et al. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer*, Oct 2011, vol. 21, no. 7, s. 1185-1190, ISSN 1048-891X, doi: 10.1097/IGC.0b013e3182229ad8.
38. KITCHENER, H. – SWART, A.M. – QIAN, Q. ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, Jan 2009, vol. 373, no. 9658, s. 125-126, ISSN 0140-6736, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3. Epub 2008 Dec 16.

39. BENEDETTI-PANICI, P. – MANESCHI, F. – SCAMBIA, G. et al. Anatomic abnormalities of the retroperitoneum encountered during aortic and pelvic lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol*, Jan 1994, vol. 170, no. 1, s. 111-116, ISSN 0002-9378.
40. CREASMAN, W.T. – MORROW, C.P. – BUNDY, B.N. et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, Oct 1987, vol. 15, no. 60, s. 2035-2041, ISSN 0008-543X.
41. CHAN, J.K. – CHEUNG, M.K. – HUH, W.K. et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrial corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*, Oct 2006, vol. 107, no. 8, s. 1823-1830, ISSN 0008-543X.
42. ABU RUSTUM, N.R. – GOMEZ, J.D. – ALEKTIAR, K.M. et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*, Nov2009, vol. 115, no. 2, s. 236-238, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2009.07.016. Epub 2009 Aug 9.
43. LARSON, D.M. – JOHNSON, K. – OLSON, K.A. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstet Gynecol*. Jun 1992, vol. 79, no. 6, s. 998-1001, ISSN 0029-7844.
44. MOORE, D.H. – FOWLER, W.C. JR. – WALTON, L.A. et al. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol*, Aug 1989, vol. 74, no. 2, s. 180-184, ISSN 0029-7844.
45. CRAGUN, J.M. – HAVRILESKY, L.J. – CALINGAERT, B. et al. A Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*, Jun 2005, vol. 23, no. 16, s. 3668-3675, ISSN 0732-183X.

46. GUNDERSON, C.C. – JAVA, J. – MOORE, K.N. et al. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol*, Apr 2014, vol. 133, no. 1, s. 23-27, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.041.
47. BONNEAU, C. – BRICOU, A. – BARRANGER, E. Current position of the sentinel lymph node procedure in endometrial cancer. *Bull Cancer*, Feb 2011, vol. 98, no. 2, s. 133-145, ISSN 0007-4551, doi: 10.1684/bdc.2011.1304.
48. “Announcement: Figo stages-1988 revisio“. *Gynecol.Oncol.* 1989, vol. 35, s. 125-126.
49. ASTEC study group, KITCHENER, H. – SWART, A.M. – QIAN, Q. – AMOS, C. – PARMAR, M.K. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, Jan 2009, vol. 10;373, no. 9658, s. 125-136, ISSN 0140-6736, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3. Epub 2008 Dec 16.
50. CHAN, J.K. – CHEUNG, M.K. – HUH, W.K. et al.: Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*, Oct 2006, vol. 107, no. 8, s. 1823-1830, ISSN 0008-543X.
51. CHAN, J.K. – WU, H. – CHEUNG, M.K. et al.: The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*, Aug 2007, vol. 106, no. 2, s. 282-288, ISSN 0090-8258.
52. BENEDETTI-PANICI, P. – BASILE, S. – MANESCHI, F. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J National Cancer Institute*, Dec 2008, vol. 100, no. 23, s. 1707-1716, ISSN 0002-9378.

53. TODO, Y. – KATO, H. – KANEUCHI, M. et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, Apr 2010, vol. 375, no. 9721, s. 1165-1172, ISSN 0140-6736, doi: 10.1016/S0140-6736(09)62002-X. Epub 2010 Feb 24.
54. CRAGUN, J.M. – HAVRILESKY, L.J. – CALINGAERT, B. et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*, Jun 2005, vol. 23, no. 16, s. 3668-3675, ISSN 0732-183X.
55. GOULD, E.A. – WINSHIP, T. – PHILBIN, P.H. et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*, Jan-Feb 1960, vol. 13, s. 77-78, ISSN 0008-543X.
56. CABANAS, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, Feb 1977, vol. 39, no. 2, s. 456-466, ISSN 0008-543X.
57. MORTON, D.L. – WEN, D.R. – WONG, J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127 :392-399, ISSN 0004-0010.
58. FISHER, B. – FISHER, E.R. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. *Surg Gynecol Obstet*, Apr 1966, vol. 127, no. 4, s. 791-798, ISSN 0039-6087
59. LEVENBACK, C. – BURKE, T.W. – MORRIS, M. et al. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*, Nov 1995, vol. 59, no. 2, s. 216-220, ISSN 0090-8258.
60. 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*, Aug 1996, vol. 62, no. 2, s. 169-173, ISSN 0090-8258.

61. ECHT, M.L. – FINAN, M.A. – HOFFMAN, M.S. et al. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J*, Feb 1999, vol. 92, no. 2, s. 204-208, ISSN 0038-4348.

62. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice.

URL: <<http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>>[cit. 2015-2-10] ISSN 1802-8861

63. OONK, M.H. - VAN HEMEL, B.M. – HOLLEMA, H. et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*, Jul 2010, vol. 11, no. 7, s. 607-608, ISSN 1470-2045, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70104-2. Epub 2010 May 25.

64. DISAIA, P.J. – CREASEMAN, W.T. – RICH, W.M. et al. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*, Apr 1979, vol. 133, no. 7, s. 825-832, ISSN 0002-9378.

65. STEHMAN, F.B. - BUNDY B.N. - DVORETSKY P.M. et al. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol*, Apr 1992, vol. 79, no. 4, s. 490-497, ISSN 0029-7844.

66. LEVENBACK, C. – BURKE, T.W. – MORRIS, M. Potential application of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*, Nov 1995, vol. 59, no. 2, s. 216-220, ISSN 0090-8258.

67. LEVENBACK, C. – COLEMAN, R.L. – BURKE, T.W. et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol*, Nov 2001, vol. 83, no. 2, s. 276-281, ISSN 0090-8258.

68. ANSINK, A.C. - SIE-GO, D.M. - VAN DER VELDEN, J. et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: A multicenter study. *Cancer*, Aug 1999, vol. 86, no. 4, s. 652-656, ISSN 0008-543X.
69. SLIUTZ, G. – REINTHALLER, A. – LANTZSCH, T. et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol*, Mar 2002, vol. 84, no. 3, s. 449–452, ISSN 0090-8258.
70. DE HULLU, J.A. – HOLLEMA, H. – PIERS, D.A. et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* Aug 2000, vol. 18, no. 15, s. 2811-2816, ISSN 0732-183X.
71. PUIG-TINTORE, L.M. – ORDI, J. - VIDAL-SICART, S. et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*, Jan 2003, vol. 88, no. 1, s. 29-34, ISSN 0090-8258.
72. MOORE, R.G. – GRANAI, C.O. – GAJEWSKI, W. et al. Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients: A comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxylin and eosin staining. *Gynecol Oncol*, Nov 2003, vol. 91, no. 2, s. 378-382, ISSN 0090-8258.
73. DE CICCO, C. – SIDERI, M. – BARTOLOMEI, M. et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* Jan 2000, vol. 82, no. 2, s. 295-299, ISSN 0007-0920.
74. RAMIREZ, P.T. – LEVENBACK, C. Sentinel nodes in gynecologic malignancies. *Curr Opin Oncol* Sep 2001, vol. 13, no. 5, s. 403-407, ISSN 1040-8746.
75. MOORE, R.G. – DEPASQUALE, S.E. – STEINHOFF, M.M. et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* Jun 2003, vol.89, no. 3, s. 475-479, ISSN 0090-8258.

76. DE HULLU, J.A. – DOTING, E. – PIERS, D.A. et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* Aug 1998, vol. 39, no. 8, s. 1381-1385, ISSN 0161-5505.
77. VIDAL-SICART, S. - PUIG-TINTORÉ, L.M. – LEJÁRCEGUI, J.A. et al. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* Mar 2007, vol. 34, no. 3, s. 384-391, ISSN 1619-7070.
78. NYBERG, R.H. – IIVONEN, M. – PARKKINEN, J. et al. Sentinel node and vulvar cancer: A series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007, vol. 86, no. 5, s. 615-619, ISSN 0001-6349.
79. HAKIM, A.A. – TERADA, K.Y. Sentinel node dissection in vulvar cancer. *Curr Treat Options Oncol*, Mar 2006, vol. 7, no. 2, s. 85-91, ISSN 1534-6277.
80. TERADA, K.Y. – SHIMIZU, D.M. – JIANG, C.S. et al. Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecol Oncol*, Aug 2006, vol. 102, no. 2, s. 200-203, ISSN 0090-8258.
81. HAMPL, M. – HANTSCHMANN, P. – MICHELS, W. et al. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: Results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol*, Nov 2008, vol. 111, no. 2, s. 282-288, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.007. Epub 2008 Sep 19.
82. ROB, L. – ROBOVA, H. – PLUTA, M. et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer*, Jan-Feb 2007, vol. 17, no. 1, s. 147-153, ISSN 1048-891X.

83. LEVENBACK, C.F. – ALI, S. – COLEMAN, R.L. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, Nov 2012, vol. 30, no. 31, s. 3786-3791, ISSN 0732-183X, doi: 10.1200/JCO.2011.41.2528. Epub 2012 Jul 2.

84. COLEMAN, R.L. – ALI, S. – LEVENBACK, C.F. et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol*, Feb 2013, vol. 128, no. 2, s. 155-159, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.034. Epub 2012 Nov 29.

85. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice.

URL: <<http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>>[cit. 2015-2-10] ISSN 1802-8861

86. PLANTE, M. – RENAUD, M.C. – TÊTU, B. et al. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, Dec 2003, vol. 91, no. 3, s. 494-503, ISSN 0090-8258.

87. LEVENBACK, C. – COLEMAN, R.L. – BURKE, T.W. et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*, Feb 2002, vol.20, no. 3, s. 688-693, ISSN 0732-183X.

88. DARGENT, D. – MARTIN, X. – MATHEVET, P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, Dec 2000, vol 79, no. 3, s. 411-415, ISSN 0090-8258.

89. ROB, L. – STRNAD, P. – ROBOVA, H. et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, Aug 2005, vol. 98, no.2, s. 281-288, ISSN 0090-8258.

90. DI STEFANO, A.B. – ACQUAVIVA, G. – GAROZZO, G. et al. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: A 2-year experience. *Gynecol Oncol*, Dec 2005, vol. 99, no. 3, s. 671-679, ISSN 0090-8258.
91. NIIKURA, H. – OKAMURA, C. – UTSUNOMIYA, H. et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, Feb 2004, vol. 92, no. 2, s. 669-674, ISSN 0090-8258.
92. MALUR, S. – KRAUSE, N. – KÖHLER, C. et al. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*, Feb 2001, vol. 80, no. 2, s. 254-257, ISSN 0090-8258.
93. LAMBAUDIE, E. – COLLINET, P. – NARDUCCI, F. et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: Prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol*, Apr 2003, vol. 89, no. 1, s. 84-87, ISSN 0090-8258.
94. WYDRA, D. – SAWICKI, S. – WOJTYLAK, S. et al. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: A study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer*, Mar-Apr 2006, vol. 16, no. 2, s. 649-654, ISSN 1048-891X.
95. HAUSPY, J. – BEINER, M. – HARLEY, I. et al. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, May 2007, vol. 105, no. 2, s. 285-290, ISSN 0090-8258.
96. VAN DE LANDE, J. – TORRENGA, B. – RAIJMAKERS, P.G. et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol*, Sep 2007, vol. 106, no. 3, s. 604-613, ISSN 0090-8258.
97. ABU-RUSTUM, N.R. – KHOURY-COLLADO, F. – GEMIGNANI, M.L. Techniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer. *Gynecol Oncol*, Nov 2008, vol. 111, no. 2 suppl, s. S44-S50, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.027. Epub 2008 Aug 28.

98. ALTGASSEN, C. – HERTEL, H. – BRANDSTÄDT, A. et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*, Jun 2008, vol. 26, no. 18, s. 2943-2951, ISSN 0732-183X, doi: 10.1200/JCO.2007.13.8933.
99. KLEPPE, M. – BRANS, B – VAN GORP, T et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med*, Nov 2014, vol. 55, no. 11, s. 1799-1804, ISSN 0161-5505, doi: 10.2967/jnumed.114.144329. Epub 2014 Oct 20.
100. KUCERA, E. – HEJDA, V. – DANKOVCIK, R. et al. Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, vol. 32, no. 2, s. 182-184, ISSN 0392-2936.
101. ERCOLI, A. – DELMAS, V. – IANNONE, V. et al. The lymphatic drainage of the uterine cervix in adult fresh cadavers: anatomy and surgical implications. *Eur J Surg Oncol*, Mar 2010, vol. 36, no. 3, s. 298-303, ISSN 0748-7983, doi: 10.1016/j.ejso.2009.06.009. Epub 2009 Jul 22.
102. WILLIAMS, P.L. – WARWICK, R. – DYSON, M. et al. Gray s Anatomy Thirty-Seventh Edition. London: Churchill Livingston, 1989, s. 855-856.
103. 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*, Aug 2011, vol. 122, no. 2, s. 251-254, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.030. Epub 2011 May 12.
104. HOLLOWAY, R.W. – BRAVO, R.A. – RAKOWSKI, J.A. et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol*, Jul 2012, vol. 126, no. 1, s. 25-29, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.009. Epub 2012 Apr 13.

105. SINNO, A.K. – FADER, A.N. – ROCHE, K.L. et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, Aug 2014, vol. 134, no. 2, s. 281-286, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.022. Epub 2014 Jun 2.
106. DITTO, A. – MARTINELLI, F. – BOGANI, G. et al. Sentinel node mapping using hysteroscopic injection of indocyanine green and laparoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer staging. *J Minim Invasive Gynecol*, Jan 2015, vol. 22, no. 1, s. 132-133, ISSN 1553-4650, doi: 10.1016/j.jmig.2014.08.009. Epub 2014 Aug 15.
107. VAHRMEIJER, A.L. – HUTTEMAN, M. – VAN DER VORST, J.R. et al. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat Rev Clin Oncol*, Sep 2013, vol. 10, no. 9, s. 507-518, ISSN 1759-4774, doi:10.1038/nrclinonc.2013.123. Epub 2013 Jul 23.
108. NIIKURA, H. – OKAMURA, C. – UTSUNOMIYA, H. et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, Feb 2004, vol. 92, no. 2, s. 669-674, ISSN 0090-8258.
109. MACCAURO, M. – LUCIGNANI, G. – ALIBERTI, G. et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of ^{99m}Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, May 2005, vol. 32, no. 5, s. 569-574, ISSN 1619-7070.
110. DELALOYE, J.F. – PAMPALLONA, S. – CHARDONNENS, E. et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, Jul 2007, vol. 106, no. 1, s. 89-93, ISSN 0090-8258.
111. PERRONE, A.M. – CASADIO, P. – FORMELLI, G. et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, Oct 2008, vol. 111, no. 1, s. 62-67, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2008.05.032. Epub 2008 Jul 14.

112. 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*, Apr 2009, vol. 19, no. 3, s. 391-394, ISSN 1048-891X, doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a1c0b1.

113. 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*, Sep 2012, vol. 126, no. 3, s. 419-423, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.05.025. Epub 2012 May 30.

114. LOPES, L.A. – NICOLAU, S.M. – BARACAT, F.F. et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, Sep-Oct 2007, vol. 17, no.5, s. 1113-1117, ISSN 1048-891X.

115. ALTGASSEN, C. – PAGENSTECHE, J. – HORNING, D. et al. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, May 2007, vol. 105, no. 2, s. 457-461, ISSN 0090-8258.

116. 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*, Jan 2007, vol. 94, no.1, s. E1-E4, ISSN 0007-4551.

117. 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*, Jan 2007, vol. 104, no.1, s. 100-103, ISSN 0090-8258

118. ROBOVA, H. – CHARVAT, M. – STRNAD, P. et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*, Apr 2009, vol. 19, no. 3, s. 391-394, ISSN 1048-891X, doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a1c0b1.

119. TORNÉ, A. – PAHISA, J. – VIDAL-SICART, S. et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, Jan 2013, vol. 128, no.1, s. 88-94, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.008. Epub 2012 Oct 17.

120. HOLUB, Z. – JABOR, A. – LUKAC, J. et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph node using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit*, Oct 2004, vol. 10, no. 10, s. 587-591, ISSN 1234-1010.

121. DELPECH, Y. – CORTEZ, A. – COUTANT, C. et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol*, Nov 2007, vol. 18, no. 11, s. 1799-1803, ISSN 0923-7534.

122. BATS, A.S. – CLEMENT, D. – LAROUSSERIE, F. et al. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *J Surg Oncol*, Feb 2008, vol. 97, no. 2, s. 141-145, ISSN 0022-4790.

123. 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*, Apr 2010, vol. 101, no. 5, s. 408-412, ISSN 0022-4790, doi: 10.1002/jso.21496.

124. 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*, May 2011, vol.12, no. 5, s. 469-476, ISSN 1470-2045, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70070-5. Epub 2011 Apr 12.

125. BARLIN, J.N. – KHOURY-COLLADO, F. – KIM, C.H. et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol*, Jun 2012, vol. 125, no. 3, s. 531-535, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.021. Epub 2012 Feb 22.

126. LEVENBACK, C.F. – VAN DER ZEE, A.G. – ROB, L. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers : expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting , February 21,2008. *Gynecol Oncol*, Aug 2009, vol. 14, no. 2, s. 151-156, ISSN 0090-8258, doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.035.

127. GREENE, F.L. – PAGE, D.L. – FLEMING, I.D. et al.: AJCC Cancer staging manual, 6th ed. New York: Springer, 2002.

128. VAN DIEST, P.J. – TORRENGA, H. – BORHSTEIN, P.J. et al. Reliability of intra-operative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology*, Jul 1999, vol. 35, no. 1, s. 14-18, ISSN 0309-0167.

129. VERONESI, U. – ZURRIDA, S. – GALIMBERTI, V. Consequences of sentinel lymph node in clinical decision making in breast cancer ad prospects for future studies. *Eur J Surg Oncol*, Apr 1998, vol. 25, no. 2, s. 806-808, ISSN 0748-7983.

130. ZURRIDA, S. – MAZZAROL, G. – GALIMBERTI, V. et al. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol*, Dec 2001, vol. 8, no. 10, s. 817-820, ISSN 1068-9265.

131. MENES, T.S. – TARTTER, P.I. – MIZRACHI, H. et al. Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol*, Dec 2003, vol. 10, no. 10, s. 1166-1170, ISSN 1068-9265.

132. DE HULLU, J.A. – HOLLEMA, H. – PIERS, D.A. et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol*, Aug 2000, vol. 18, no. 15, s. 2811-2816, ISSN 0732-183X.

133. TERADA, K.Y. – SCHIMIZU, D.M. – WONG, J.H. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*, Jan 2000, vol. 76, no. 1, s. 40-44, ISSN 0090-8258.
134. MOLPUS, K.L. – KELLEY, M.C. – JOHNOSON, J.E. et al. Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma. *J Reprod Med*, Oct 2001, vol. 46, no. 10, s. 863-869, ISSN 0024-7758.
135. HOON, D.S. – BERNET, L. – CANO, R. et al. Molecular analysis of sentinel lymph nodes and search for molecular signatures of the metastatic potential of breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, Jun 2014, vol 58, no. 2, s. 180-192, ISSN 1824-4785.
136. NAGAI, T. – NIIKURA, H. – OKAMOTO, S. et al. A New Diagnostic Method for Rapid Detection of Lymph Node Metastases Using a One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) Assay in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*, Mar 2015, vol. 22, no. 3, s. 980-986, ISSN 1068-9265, doi: 10.1245/s10434-014-4038-2. Epub 2014 Sep 5.
137. ISMIIL, N. – RASTY, G. – GHORAB, Z. et al. Adenomyosis is associated with myometrial invasion by FIGO 1 endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, Jul 2007, vol. 26, no. 3, s. 278-283, ISSN 0277-1691.
138. ISMIIL, N. – RASTY, G. – GHORAB, Z. et al. Adenomyosis involved by endometrial adenocarcinoma is significant risk factor for deep myometrial invasion. *Ann Diagn Pathol*, Aug 2007, vol. 11, no. 4, s. 252-257, ISSN 1092-9134.
139. KOSHIYAMA, M. – OKAMOTO, T. – UETA, M. The relationship between endometrial carcinoma and coexistent adenomyosis uteri, endometriosis externa and myoma uteri. *Cancer Detect Prev*, 2004, vol. 28, no. 2, s. 94-98, ISSN 0361-090X.

140. MOTOHARA, K. – TASHIRO, H. – OHTAKE, H. Endometroid adenocarcinoma arising in adenomyosis: elucidation by periodic magnetic resonance imaging evaluations. *Int J Clin Oncol*, Jun 2008, vol. 13, no. 3, s. 266-270, ISSN 1341-9625, doi: 10.1007/s10147-007-0725-3. Epub 2008 Jun 14.

141. PUPPA, G. – SHOZU, M. – PERIN, T. Small primary adenocarcinoma in adenomyosis with nodal metastasis: a case report. *BMC Cancer*, Jun 2007, vol. 20, no. 7, s. 103, ISSN 1471-2407

142. TASKIN, M. – LALLAS, T.A. – SHEVCHUK, M. P53 expression in adenomyosis in endometrial carcinoma patients. *Gynecol Oncol*, Aug 1996, vol. 63, no. 2, s. 241-246, ISSN 0090-8258.

143. RONNET, B.M. – ZAINO, R.J. – ELLENSON L.H. Blaustein Pathology of the Female Genital Tract, 5.vyd. New York: Springer-Verlag, 2002. Kapitola, Endometrial Carcinoma, s. 501.

144. KIR, G. – KIR, M. – CETINER, H et al. Diagnostic problems on frozen section examination of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma with special emphasis on the pitfalls of deep adenomyosis with carcinomatous involvement. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2004, vol. 25, no. 2, s. 211-214, ISSN 0392-2936.

145. COLMAN, H.I. – ROSENTHAL, A.H. Carcinoma developing in areas of adenomyosis. *Obstet Gynecol*, Sep 1959, vol. 14, s. 342-348, ISSN 0029-7844.

146. HSU, M.I. – CHOU, S.Y. – LIN, S.E. et al. Very early stage adenocarcinoma arising from adenomyosis in the uterus. *Taiwan J Obstet Gynecol*, Dec 2006, vol. 45, no. 4, s. 346-349, ISSN 1875-6263.

147. SASAKI, T. – SUGIYAMA, T. – NANJO, H. Endometroid adenocarcinoma arising from adenomyosis: report and immunohistochemical analysis of an unusual case. *Pathol Int*, Apr 2001, vol. 51, no. 4, s. 308-313, ISSN 1320-5463.

148. MITTAL, K.R. – BARWICK, K.W. Endometrial adenocarcinoma involving adenomyosis without true myometrial invasion in characterized by frequent preceding estrogen therapy, low histologic grades, and excellent prognosis. *Gynecol Oncol*, May 1993, vol. 49, no. 2, s. 197-201, ISSN 0090-8258.

9. PUBLIKACE AUTORA

9.1 Vztah k tématu disertace

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, p. 643-646, ISSN 0392-2936. **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

9.2 Ostatní publikace

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 fertilním 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.

9.3 Vybrané postery a přednášky k tématu disertace

VALHA, P. – KUČERA, E. – MICHAL, M. – SÁK, P. Sentinel node detection using subserosal injection of blue dye in endometrial cancer – comparison of laparotomy and laparoscopy approaches. E-poster, 19th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2015), ESGO-0493, přijato do tisku v Supplementu, *Int J Gynecol Cancer*, IF 1,958

KUČERA, E. – VALHA, P. Pathological changes of adenomyosis in patients with endometrial cancer. Poster, 16th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2009), Bělehrad.

VALHA, P. – KUČERA, E. Lymfatické mapování u karcinomu endometria – přednáška. XXXIV. Kaňkův pražský onkologický den, 2014, pořádaný ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou 3. LF UK a FN Královské Vinohrady.

TIKOVSKÝ, K. – KUČERA, E. – VALHA, P. Sentinelová uzlina u karcinomu endometria – přednáška. XXXII. Kaňkův pražský onkologický den, 2012, pořádaný ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou 3. LF UK a FN Královské Vinohrady.

VALHA, P. Endometrióza a malignity – přednáška. SSGČR – Poděbrady, 2010.

VALHA, P. Endometrióza a vztah k maligním onemocněním reprodukčních orgánů ženy – přednáška, Endoskopická sekce ČGPS – Jeseník 2009.

10. PŘÍLOHA

Kopie publikací se vztahem k dizertační práci

Intraoperative subserosal approach to label sentinel nodes in intermediate and high-risk endometrial cancer

P. Valha^{1,2}, E. Kucera¹, P. Sak², O. Stepanek², M. Michal²

¹ 3rd Medical Faculty Charles University, Prague; ² Hospital Ceske, Budejovice a.s. (Czech Republic)

Summary

Design: prospective experimental study. **Purpose of investigation:** The purpose of this study was to evaluate feasibility and reliability of in vivo sentinel lymph node (SLN) mapping in patients with endometrial cancer and to verify a modified method of application of subserosal blue dye. Detection substance was applied subserosally in the uterine edges vicinity the round ligament of uterus and uterine vessels in the isthmus portion of the uterus. **Materials and Methods:** Eighteen patients with intermediate and high-risk endometrial cancer Stages I- II were subjected to staging laparotomy with intraoperative detection of SLNs and subsequent completion of the pelvic and para-aortic lymphadenectomies. Harvested SLN was routinely examined by classical haematoxylin eosin staining and in case of negativity, immunohistochemistry with anti-keratin antibodies AE1/AE3 was applied. **Results:** Total of 773 lymph nodes were removed in 18 patients: pelvic 420 (54%) and para-aortic 353 (46%). SLNs were detected in 16 of 18 patients totalling 59 nodes (7.6% of all nodes). Forty-eight were identified in the pelvic area (81%) and 11 nodes (19%) in the para-aortic area. Three metastatic SLNs were found in two patients (11%). No false negative nodes were demonstrated. **Conclusion:** Experimental study results indicate that the proposed modified approach to label SLNs is applicable. The presented modified approach brings the highest added value namely in women with a myomatous uterus and scars from previous surgical procedures on the uterus.

Key words: Endometrial cancer; Sentinel node; Blue dye; Lymphadenectomy; Staging; Laparotomy.

Introduction

Sentinel lymph node (SLN) mapping has become a cornerstone of oncologic surgery since it is a proven method of nodal disease identification. The SLN concept is frequently used in carcinoma of the cervix, vulva, and breast. Optimization of sentinel lymph nodes detection in endometrial cancer is currently still subjected to ongoing research.

Endometrial cancer is one of the most common malignancies among women in developed countries [1]. Survival rate generally depends on metastatic lymph nodes. Survival rate of 90% has been reported in case of lymph node metastatic negativity, whereas survival was 75% and 38% in those with the involvement of pelvic and para-aortic lymph nodes [2, 3]. Prognostic factors in patients with endometrial cancer include lymph node positivity, depth of myometrial invasion, and tumor grade. Hysterectomy, bilateral adnexectomy, and pelvic and para-aortic lymphadenectomies were recommended as a well proven standard by FIGO in 1988 [4]. Complete surgical staging has its well-known disadvantages in both intraoperative and early postoperative period.

The SLN is defined as the first lymph node into which the primary tumor is drained. It is assumed that in case of metastatic SLN negativity the other nodes are also negative. SLN mapping should be as good as a systematic lymphadenectomy in the identification of patients with lymph

node dissemination, while reducing the morbidity associated with an extensive surgical procedure. SLN biopsy can be considered a compromise between comprehensive surgical staging and the complete omission of lymphadenectomy. The positive impact of lymphadenectomy is the diagnostic value of lymph nodes histological examination, and selection of patients with the benefit from subsequent adjuvant therapy. Staging the procedure according to FIGO cannot be reliably determined without the knowledge of lymph node status [5]. Surgical lymph node staging is more accurate compared to pre-surgical staging based on imaging methods [6]. From a therapeutic point of view, the efficacy of lymphadenectomy is controversial as demonstrated by the ASTEC study [7].

The aim of the present study was a feasibility test of modified application method of detection subserosally injected substance. The authors present the success of this application schema especially in women with uterine body pathologies such as fibroids and scars from previous surgeries.

Materials and Methods

All consecutive patients with intermediate and high-risk endometrial carcinoma Stages I-II who were operated from June, 2012 through February, 2014 and met inclusion and exclusion criteria (Table 1) were recruited in the study. Methodology of the study was approved by local ethical committee. Basic clinical

Revised manuscript accepted for publication July 15, 2014

Table 1. — Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
1. Endometrial carcinoma proven by biopsy - hysteroscopy and curettage.	1. FIGO III- IV endometrial carcinomas and other histological subtypes of adenocarcinoma with the exception of endometrial
2. Expert oncogynaecological staging ultrasonic and clinical examination with preoperative evaluation of the depth of invasion into the myometrium.	2. Distant metastases
3. Stage Ia - G3, Ib - G2, G3 II- G1 2.3	3. Contraindications to surgery
4. Informed consent	

Table 2. — Number of removed lymph nodes and sentinel node count.

Number of patients with complete pelvic and para-aortic lymphadenectomy	n=18
Total number of harvested lymph nodes	773
Number of pelvic nodes	420 (54 %)
Number of para-aortic nodes	353 (46 %)
Total number of sentinel nodes	59 (7.6 %)
Number of sentinel nodes right side of pelvis	28
Number of sentinel nodes left side of pelvis	20
Number of para-aortic sentinel nodes	11
Number of metastatic sentinel nodes	3 (11% patients)
Number of falsely negative sentinel nodes	0

cal data were obtained in all patients and all patients underwent experimental modelling in the detection of Slants. The patients were operated on by two surgeons. Patients underwent low mid-line incision with extension above navel under general anaesthesia. After exploration of the abdominal cavity, lavage was performed by default. The uterus was fixed neither by fundus nor by the uterine edges and it was only supported by two fingers during the application of the detection substance (Figure 1). Four ml of Patent Blau (2.5%) was used as a detection agent. It was split into two syringes- one per each half of the uterus. Subcutaneous needle was used for substernal application. Application location was subserosally in the uterine edges from dorsal side of uterus body in the level of ligamentum ovarii proprium and uterine vascular bundles in the isthmic part of the uterus. Injection depth was approximately one mm and the substance was inserted gradually. The location was spot coagulated immediately after the injection to prevent the leakage of detection substance and subsequent contamination of the surgical field. Same application scheme was used for the second half of the uterus. Only four punctures to the uterus were applied. A ten-minute delay aimed to allow for sufficient uptake of lymphotropic agents followed. The procedure then continued by the dissection of pelvic peritoneum to inspect retroperitoneal spaces like pararectal, paravesical, and obturator fossa. Subsequently the retroperitoneum in the radix of mesentery was digested to visualize para-aortic space. Blue node was removed and identified as sentinel describing the anatomical area of location and laterality. Standard extrafascial hysterectomy with bilateral adnexectomy and systematic pelvic and para-aortal lymphadenectomies to the level of the renal veins was completed.

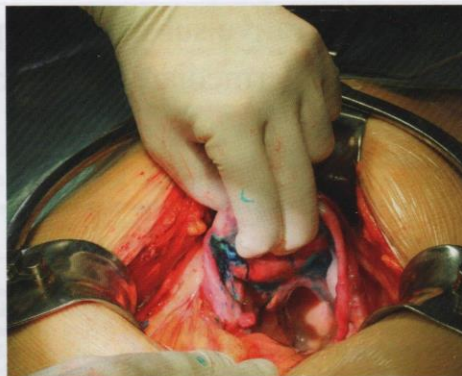


Figure 1. — Subserosal application of blue dye in the uterine edges from dorsal side of uterus body.

Histological processing

A pathologist evaluated SLNs at first with haematoxylin eosin staining and then all negative sentinel nodes were processed by sentinel node ultra-section technique. Six sections in one node at 200 µm intervals were performed. An additional cut was amanded between the third and fourth section upon which immunohistochemistry examinations were applied; it was namely a mouse monoclonal antibody anti AE 1/AE 3 cytokeratine. Non SLNs were stained only by haematoxylin eosin.

Results

Altogether 18 patients (mean age 66 ± 7.68 years (range 52 - 77) with intermediate and high-grade endometrial cancer Stage I-II underwent surgical intervention ranging hysterectomy, bilateral adnexectomy, detection of SLNs and subsequent complete pelvic and para-aortic lymphadenectomy during the period from June 2012 through February 2014.

Average BMI 32.5 ± 5.4 (min 23 - max 44). Total of 773 lymph nodes were removed, out of which 420 were pelvic lymph nodes (54%) and 353 (46%) were para-aortic lymph nodes. The average harvest of the pelvic lymph nodes was $28.4 \pm$ (min 15 -max 34) and para-aortic lymph nodes was 24.5 (min 11 - max 28) (Table 2).

SLNs were detected in 16 of 18 patients (detection rate 88%). In total there were 48 pelvic SLNs. Eleven para-aortic SLNs were removed in nine patients (detection rate 50%), two para-aortic nodes were detected in one patient. Para-aortic SLNs were always detected in combination with pelvic SLNs; no isolated para-aortic SLNs were found. Three metastatic involvements of lymph nodes, two pelvic, and one para-aortic, were found in two patients (11.1%). Metastases to one pelvic and one para-aortic SLNs were found in one patient. Metastatic lymph nodes were confirmed by classical staining haematoxylin eosin and all negative sentinel nodes also proven by immunohistochem-

istry. None of the patients had false-negative SLNs. Detection of SLN failed in two patients. Bowel adhesion to the uterine fundus was present in one patient. After adhesiolysis subsequent application of detecting substance had contaminated the surgical field. In the second patient, the application was successful, but no blue node was detected, and the reason for this failure was not determined.

Localization of pelvic SLNs were: external iliac vessels n=12 (25%), internal iliac vessels n=18 (37%), obturator fossa n=15 (31%), and presacral space n=3 (6%). Para-aortic SLNs were located as in the following: two nodes in paracaval space, two nodes interaortocaval space, four nodes in supramesenteric para-aortal space, and three nodes in inframesenteric para-aortal space.

Discussion

Despite the fact that SLN mapping in endometrial cancer recently underwent intensive development, each of the currently used methods has some limitations moreover patient sample set was small and therefore a question of SLN detection optimisation approach still remains. SLN labelling approach techniques in endometrial cancer according to recent publications are: hysteroscopic application [8-13], subserosal application to the uterine body [14-18], cervical application [19-25], and combination of subserosal and cervical applications.

The authors present their data on a modified method of subserosal application of blue dye in 18 women who underwent surgery for intermediate and high-risk patients. SLNs were detected in 16 of 18 patients (detection rate 88%). Para-aortic SLNs were detected always together with pelvic nodes and detection rate for sentinel para-aortic lymph nodes was 50%. After SLN detection, complete pelvic and para-aortic lymphadenectomies were performed. In two patients positive lymph nodes were found (11.1%).

SLN identification with subserosal injection into the uterine body had been researched in six studies. The detection rate ranged from 45-92%.

Burke *et al.* in 1996 first presented SLN detection protocol with subserosal blue dye application in endometrial cancer [14]. In 15 patients blue dye was applied subserosally in three sites in the sagittal line of the uterine body in total amount of three millilitres. Fallopian tubes were occluded. After ten minutes of dye uptake, SLNs were detected and complete pelvic and para-aortic lymphadenectomies were performed. Detection rates of SLNs were 67% and 27% lymph nodes were positive.

Lopes *et al.* in 2007 applied three ml of blue dye in 40 women [15]. Detection rate of SLNs was 78%. Complete surgical staging, including pelvic and para-aortic lymphadenectomy were performed.

Altgassen *et al.* in 25 patients used four ml of blue dye subserosally by applying eight injections into the uterine body, four from the ventral and four from the dorsal site,

with minimal manipulation with uterine body and any occlusion of the fallopian tubes were performed [16]. Detection rate was 92% which is the highest achieved and 12% of positive nodes were diagnosed. Only in selected patients para-aortic lymphadenectomy was performed.

Li *et al.* in 20 patients administered four ml of blue dye subserosally in five sites [17]. SLNs detection rate was 75% and 10% of nodes were involved. Para-aortic lymphadenectomy was also only performed in selected patients.

Frumovitz *et al.* in 18 patients described combination of subserosally applied blue dye and ^{99m}Tc [18]. Injections were applied in three sites. Detection rate of SLNs was 45%. This is the lowest detection rate in the subserosal technique and the reason is unclear. Positive lymphatic nodes were not diagnosed.

Robova *et al.* in 67 patients also used a combination of blue dye and ^{99m}Tc [12]. Higher detection rate of 73% was achieved by using same technique as Frumovitz *et al.* Positive lymphatic nodes were diagnosed in 5.5%.

In the present study, the authors achieved a detection rate of 88% which is comparable with other studies. They consider a benefit that this study included only patients with intermediate and high-risk endometrial cancer and that negative sentinel nodes were examined by immunohistochemistry. After detection of sentinel nodes, pelvic and para-aortic lymphadenectomies were completed.

Four injections were administered from the dorsal side of uterus body close to the uterine edges. This technique of application eliminates the question of how deeply and where to subserosally inject detection substance at various thicknesses of the myometrium, especially in myomatous uterus, adenomyosis, previous surgical interventions on the uterus, and the adhesive process in the pelvis. In the present authors' application scheme, the detection substance is injected from the dorsal side of the uterus, and they see an advantage in that it eliminates handling and application through vesicouterine fold in the isthmic portion of the uterus and subsequently diffuse blue stain, which reduces the clarity of the surgery field.

From the experience of the previous application of blue dye, short term coagulation at the place after application it appears to be practical, which leads to minimize backflow of detection substance and prevents contamination of the surgical field. The advantages include the simplicity of the method without the need for other associated methods like lymphoscintigraphy, hysteroscopy, and is a technique with the shortest learning curve.

The limitation of this study is that the presented method is based only on blue dye detection and small number of patients. Application with usage of another dye for example indocyanine-green or combination with ^{99m}Tc nanocolloid should increase the detection rate [22, 24, 25]. Based on the multicenters prospective studies SENTI_ENDO [26] and the study Khoury Collado *et al.* [27] show that immunohistochemistry evaluation of the SLN and ultra-staging of the SLN may be even more sensitive than a full lymphadenectomy,

with lymph nodes evaluated by conventional pathology. However, the clinical importance of isolated tumor cells discovered in a lymph node that is negative by traditional histological analysis is still not known.

Conclusion

The present experimental study offers an alternative to the already published application schemas. It appears particularly advantageous for patients with myomatous uterus with scars after surgical procedures and during the adhesive process in the pelvis. Recent literature survey indicates that pathologist and immunohistochemical processing play a crucial role in SLNs examination.

Acknowledgments

The study was supported by the Research Project, Charles University, Prague, PRVOUK 27/LF3, with the support of the Hospital Ceske Budejovice a.s., 3rd. Medical Faculty Charles University Prague, and also with the approval of the local ethics committee.

References

- [1] Siegel R., Naishadham D., Jemal A.: "Cancer statistics, 2012". *CA Cancer J. Clin.*, 2012, 62, 10.
- [2] Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N., Homesley H.D., Graham J.E., Heller P.B.: "Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study". *Cancer*, 1987, 60, 2035.
- [3] Morrow C.P., Bundy B.N., Kurman R.J., Creasman W.T., Heller P.B., Homesley H.D., Graham J.E.: "Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study". *Gynecol. Oncol.*, 1991, 40, 55.
- [4] "Announcement: FIGO stages-1988 revision". *Gynecol. Oncol.* 1989, 35, 125.
- [5] Abu Rustum N.R., Gomez J.D., Alektiar K.M., Soslow R.A., Hensley M.L., Leitao M.M. Jr., et al.: "The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes". *Gynecol. Oncol.*, 2009, 115, 236.
- [6] Frumowitz M., Singh D.K., Meyer L., Smith D.H., Wertheim I., Resnik E., Bodurka D.C.: "Predictors of final histology in patients with endometrial cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2004, 95, 463.
- [7] Kitchener H., Swart A.M., Qian Q., ASTEC study group: "Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study". *Lancet*, 2009, 373, 125.
- [8] Niikura H., Okamura C., Utsunomiya H., Yoshinaga K., Akahira J., Ito K., Yaegashi N.: "Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2004, 92, 669.
- [9] Maccauro M., Lucignani G., Aliberti G., Villano C., Castellani M.R., Solima E., Bombardieri E.: "Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of ^{99m}Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer". *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2005, 32, 569.
- [10] Delaloye J.F., Pampallona S., Chardonnes E., Fiche M., Lehr H.A., De Grandi P., Delaloye A.B.: "Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2007, 106, 89.
- [11] Perrone A.M., Casadio P., Formelli G., Levorato M., Ghi T., Costa S., et al.: "Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2008, 111, 62.
- [12] Robova H., Charvat M., Strnad P., Hrehorcak M., Taborska K., Skapa P., Rob L.: "Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and distribution of sentinel lymph nodes". *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2009, 19, 391.
- [13] Solima E., Martinelli F., Ditto A., Maccauro M., Carcangiu M., Mariani L., et al.: "Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer". *Gynecol. Oncol.*, 2012, 126, 419.
- [14] Burke T.W., Levenback C., Tornos C., Morris M., Wharton J.T., Gershenson D.M.: "Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: result of pilot study". *Gynecol. Oncol.*, 1996, 62, 169.
- [15] Lopes L.A., Nicolau S.M., Baracat F.F., Baracat E.C., Goncalves W.J., Santos H.V., et al.: "Sentinel lymph node in endometrial cancer". *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2007, 17, 1113.
- [16] Altgassen C., Pagenstecher J., Hornung D., Diedrich K., Hornemann A.: "A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2007, 105, 457.
- [17] Li B., Li X.G., Wu L.Y., Zhang W.H., Li S.M., Min C., Gao J.Z.: "A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer". *Bull. Cancer*, 2007, 94, E1.
- [18] Frumovitz M., Bodurka D.C., Broaddus R.R., Coleman R.L., Sood A.K., Gershenson D.M., et al.: "Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2007, 104, 100.
- [19] Holub Z., Jabor A., Lukac J., Kliment L.: "Laparoscopic detection of sentinel lymph node using blue dye in women with cervical and endometrial cancer". *Med. Sci. Monit.*, 2004, 10, 587.
- [20] Delpech Y., Cortez A., Coutant C., Callard P., Uzan S., Darai E., Barranger E.: "The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section by serial section and immunohistochemistry". *Ann. Oncol.*, 2007, 18, 1799.
- [21] Bats A.S., Clement D., Larousserie F., Le-Frere-Belda M.A., Pierguet-Ghazzar N., Hignette C., Lecuru F.: "Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients". *J. Surg. Oncol.*, 2008, 97, 141.
- [22] Mais V., Peiretti M., Gargiulo T., Parodo G., Cirrouis M.G., Melis G.B.: "Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer". *J. Surg. Oncol.*, 2010, 101, 408.
- [23] Ballester M., Koskas M., Coutant C., Chereau E., Seror J., Rouzier R., Darai E.: "Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy?" *BMC Cancer*, 2010, 10, 465.
- [24] Barlin J.N., Khoury-Collado F., Kim C.H., Leitao M.M. Jr., Chi D.S., Sonoda Y., et al.: "The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes". *Gynecol. Oncol.*, 2012, 125, 531.
- [25] Levenback C.F., van der Zee A.G., Rob L., Plante M., Covens A., Schneider A., et al.: "Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers: expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008". *Gynecol. Oncol.*, 2009, 14, 151.
- [26] Ballester M., Dubernaud G., Lecuru F., Heitz D., Mathevet P., Marret H., et al.: "Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO)". *Lancet Oncol.*, 2011, 12, 469.
- [27] Khoury Collado F., Murray M.P., Hensley M.L., Sonoda Y., Alektiar K.M., Levine D.A., et al.: "Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes". *Gynecol. Oncol.*, 2011, 122, 251.

Address reprint requests to:
 P. VALHA, M.D.
 Hospital Ceske Budejovice a.s.
 3rd Medical Faculty of Charles University Prague
 Dept. of Oncogynecology
 B.Nemcove 585/54, 370 01 (Czech Republic)
 e-mail: petrvalha@seznam.cz

Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma

E. Kucera^{1,2}, V. Hejda², R. Dankovcik³, P. Valha¹, M. Dudas³, J. Feyereisl^{1,2}

¹Institute for the Care of Mother and Child, Prague (Czech Republic)

^{2,3}Medical Faculty, Charles University, Prague (Czech Republic)

³P. J. Safarik University, Kosice (Slovak Republic)

Summary

Objective: The aim of our retrospective study was to evaluate pathological changes in adenomyotic foci in hysterectomy specimens, and point out a possible mechanism of carcinogenesis in adenomyotic foci inside the myometrium. **Methods:** Retrospective analysis of clinical data; 219 patients were operated at our departments from 2003-2008 with the diagnosis of early endometrial cancer. Standard staging operation was used in all cases and all hysterectomy specimens were afterwards routinely analyzed. **Results:** Adenomyosis was found in 88 of a total of 219 hysterectomy specimens, while 205 of these 219 were affected by endometrioid adenocarcinoma, ten with clear cell carcinoma and four with papillary serous carcinoma. Within these subgroups adenomyosis was documented in 87 of 205 specimens with endometrioid adenocarcinoma (42.4%) and in one specimen of ten with clear cell carcinoma (2.2%), all found in the eutopic endometrium. All cases of malignant changes (n = 6) in adenomyosis were found exclusively with coexisting endometrioid adenocarcinoma: adenocarcinoma in adenomyosis was well or moderately differentiated in five cases, and poorly differentiated in just one case. Differentiation of the tumor in adenomyosis correlated with differentiation of the eutopic endometrial cancer in 50%. Hyperplastic changes like benign glandular hyperplasia, or atypical complex hyperplasia (ACH) were identified simultaneously in all cancer-positive adenomyotic foci. **Conclusion:** Malignant changes in adenomyosis were present in 6.8% of patients with endometrial cancer. All malignancy-positive cases of adenomyosis were associated with endometrioid adenocarcinoma of the eutopic endometrium. Interestingly, in all these cases, different stages of hyperplastic changes were also simultaneously identified. This observation suggests a similar pathway of carcinogenesis in adenomyosis as is known in estrogen-responsive endometrial cancer type I.

Key words: Hysterectomy; Myometrium; Adenomyosis; Endometrial cancer; Adenocarcinoma; Carcinogenesis.

Introduction

Endometrial adenocarcinoma and adenomyosis are hormone-dependent uterine lesions affecting the uterine corpus with increased frequency today [1-4]. The precise etiology of adenomyosis is still unknown while endometrial cancer shows two elucidated pathways of carcinogenesis [2, 3, 5, 6]. Case reports describe *de novo* malignant transformation inside adenomyotic foci while the eutopic endometrium was unaffected [7-11]. On the other hand, simultaneous malignant changes of the eutopic endometrium and adenomyosis have been described as well [12-15]. Adenocarcinomas involving adenomyosis are characterized by frequent preceding estrogen use, low histological grades, and excellent prognosis [15]. According to some studies coexisting adenocarcinoma arising from adenomyosis did not worsen the prognosis of the disease [6, 16], but is more often connected with deep myometrial invasion [13]. The distinction between true myoinvasion and malignant changes inside adenomyosis is very difficult, however crucial since the patient can be upstaged and inappropriately treated [17].

Materials and Methods

A total of 219 patients were operated in our department between the years 2003 and 2008 with the diagnosis of early endometrial cancer. The average age was 61.4 years (45-85) and the average body mass index (BMI) 31.4 (17.1-57.3). Standard staging operation was used and all hysterectomy specimens were afterwards routinely analyzed in the Department of Pathology. The formalin-fixed uterus was cut in a standard manner and the whole specimen was histologically analyzed. Isolated malignant changes in adenomyosis were strictly distinguished from the secondary invasion of endometrial cancer. Adenomyosis was defined as the presence of endometrial glands and stroma in the myometrium, disconnected from the native endometrium and fulfilling the criteria of Colman and Rosenthal [18].

Results

Of the 219 patients operated for early endometrial cancer, endometrioid adenocarcinoma was confirmed in 205 cases, clear cell carcinoma in ten cases, and papillary serous carcinoma in four cases. Adenomyosis was found in 88 cases of 219 specimens (40.2%); in 87 cases it coexisted with endometrioid adenocarcinoma, in one case with clear cell carcinoma, and it was not found in the hysterectomy specimen affected by papillary serous carcinoma (Table 1).

The histopathological changes in adenomyosis in our cases were as follows: common structure - 17 patients

Revised manuscript accepted for publication June 8, 2010

Table 1. — Presence of adenomyosis in different types of endometrial cancer (n = 88).

Endometrial cancer	Adenomyosis
Endometrioid adenocarcinoma	87 (97.8%)
Clear cell carcinoma	1 (2.2%)
Papillary serous carcinoma	0

Table 2. — Histopathological changes of adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma (n = 87).

Glandular hyperplasia without atypia	25 (28.7%)
Atrophy	21 (24.1%)
Atypical complex hyperplasia (ACH)	18 (20.7%)
Malignant changes	6 (6.8%)
No pathological changes	17 (19.5%)

Table 3. — Correlation between the final staging of endometrial cancer and malignant changes in adenomyosis (n = 6).

Endometrioid adenocarcinoma final staging	Malignant changes in adenomyosis
IcG2	moderately differentiated
IcG2	well differentiated
IcG3	poorly differentiated
IcG2	well differentiated
IcG1	well differentiated
IbG2	well differentiated

Table 4. — Correlation between the final staging of endometrial cancer and malignant changes in adenomyosis (n = 6).

n	Age	BMI	HRT	Myometrial invasion > 50%	Final staging	Hyperplastic changes in adenomyosis
1	76	25.2	—	+	IcG2	+
2	55	32.8	—	+	IcG2	+
3	63	25.4	+	+	IcG3	+
4	72	28.2	—	+	IcG2	+
5	54	33.4	—	+	IcG1	+
6	61	33.5	—	—	IbG2	+

(19.5%), atrophy – 21 patients (24.1%), glandular hyperplasia without atypia – 25 patients (28.7%), ACH – 18 patients (20.7%), and malignant changes in adenomyosis were found in patients with estrogen-dependent type I endometrioid adenocarcinoma (Table 3). The average age of this group of six patients was 63.5 (55–76) and average BMI was 29.8 (25.2–33.4). Only one patient with cancer-positive adenomyosis had a history of hormone replacement therapy (HRT). The malignant changes in adenomyosis were in four well differentiated cases, in one moderately differentiated case, and in one poorly differentiated case. No stromal invasion into the adjacent myometrium was found. In the group with malignant changes in adenomyosis there were five cases where deep myometrial invasion of the tumor into the eutopic endometrium was proven (Table 4). In all cancer-positive adenomyotic lesions, other hyperplastic changes like benign glandular hyperplasia or atypical complex hyperplasia (ACH) were simultaneously identified.

Discussion

The risk factors for malignant transformation in adenomyosis are poorly defined [12, 13, 19, 20]. Systemic exogenous or endogenous hyperestrogenism, local overproduction of estrogens and other conditions, such as p53 mutation and increased activity of cyclooxygenase-2 are mostly discussed [9, 10, 20, 21]. In several studies, the usual findings are concomitant malignant changes of the endometrial epithelium located inside the myometrium and in normally located endometrium [9, 12, 15, 20]. We observed such findings in six cases (6.8%) of our study group (n = 87) (Tables 2 and 3). All patients in our study with cancer-positive adenomyosis were overweight or obese with possible endogenous hyperestrogenism as a risk factor. However one patient did have a history of increased systemic exogenous hyperestrogenism by HRT.

It is often difficult to distinguish myometrial invasion from the extension of carcinoma into adenomyosis, especially in the cornual area of the uterus [6, 9, 22, 23]. The presence of carcinoma in adenomyosis deeper than the maximum depth of the true tumor invasion does not worsen the prognosis [6]. Colman and Rosenthal proposed criteria for the diagnosis of carcinoma arising within adenomyosis [18]. These were: a) the carcinoma must be absent from the normal surrounding endometrium, b) the carcinoma must be seen to arise from the adenomyotic epithelium without invasion from another source, and c) endometrial stromal cells supporting a diagnosis of adenomyosis must be present. All our six cases of malignancy inside adenomyosis fulfilled the above-mentioned criteria. Since no myoinvasion of the tumor into the adenomyotic foci was observed, no correlation with stromal invasion of the intrauterine malignancy was proved (Table 3). In all cases of malignant findings in adenomyosis, we observed an increased stromal reaction around afflicted adenomyotic lesions. This reaction probably protects against myoinvasion into the surrounding myometrium [19].

Malignant changes of adenomyosis were confirmed only in the group with endometrioid adenocarcinoma, and they correlated with the tumor grading of the eutopic endometrium – in three cases (50%) (Table 3). In the other three cases the differentiation of the tumor located in the uterine cavity was lower than in the adenomyotic foci. Five of six tumors in adenomyosis were well or moderately differentiated and only one had poor differentiation. In our study the presence of adenocarcinoma in adenomyosis was connected with deep myometrial invasion of the tumor located inside the eutopic endometrium in five of six cases. This is almost the same result as that published by Ismiil [13].

Case reports also present adenocarcinoma arising de novo in an isolated adenomyotic lesion inside the myometrium [7–11]. These isolated ectopic changes are probably more aggressive like type II endometrial cancer [9]. In these specimens no malignancy of the normally located endometrium was observed. There was no such case in our series. In ten patients with clear cell carci-

noma of the eutopic endometrium, adenomyosis was found only in one case, and interestingly, featured an atrophic appearance.

In summary, we evaluated malignant changes in adenomyosis in patients with concomitant endometrial cancer. Adenomyosis is not a malignant disease, but it can undergo malignant changes. We observed different forms of hyperplasia in adenomyotic foci including ACH. Interestingly ACH as a premalignant lesion was confirmed in 18 hysterectomy specimens (20.7%) and it was present also in already malignant adenomyotic foci in 100%. All cancer-positive cases of adenomyosis in our study were found in the group with endometrioid adenocarcinoma, which is the same observation as published by Mittal and Barwick [15]. This fact may partially explain a better prognosis of these carcinomas. Our results also show malignant changes in adenomyosis with various differentiation (well, moderate, poor). These changes did not correlate with the tumor differentiation inside eutopic endometrium. However, there is no clear study demonstrating the natural transformation of adenomyosis to adenocarcinoma, and the mutual relationship of these two diseases is still speculative. According to published literature and our results, it can arise de novo or copy the model of carcinogenesis of type I endometrial cancer. Therefore it can also possess different biological features with different impact on the prognosis of the disease. Further studies are necessary to elucidate the clinical relevance of distinguishing the two possible pathways of malignant changes in adenomyosis.

References

- [1] Bergeron C., Amant F., Ferenczy A.: "Pathology and physiopathology of adenomyosis". *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2006, 20, 511.
- [2] Hever A., Roth R.B., Hevezi P.A., Lee J., Willhite D., White E.C. et al.: "Molecular characterization of human adenomyosis". *Mol. Hum. Reprod.*, 2006, 12, 737.
- [3] Kairi-Vassilatou E., Kontogianni K., Salamalekis M., Sykiotis K., Kondi-Pafitis A.: "A clinicopathological study of the relationship between adenomyosis and other hormone-dependent uterine lesions". *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2004, 25, 222.
- [4] Matalliotakis I.M., Kourtis A.I., Panidis D.K.: "Adenomyosis". *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 2003, 30, 63.
- [5] Kitawaki J.: "Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease". *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2006, 20, 493.
- [6] Ronnett B.M., Zaino R.J., Ellenson L.H., Kurman R.J.: "Endometrial carcinoma". In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th edition, Kurman R.J. (ed.), New York, Springer-Verlag, 2002, 501.
- [7] Akahane T., Sekizawa A., Purwosunu Y., Nagatsuka M., Okai T.: "The role of p53 mutation in the carcinomas arising from endometriosis". *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2007, 26, 345.
- [8] Hsu M.I., Chou S.Y., Lin S.E., Liang S.J., Chiu H.C., Hsu C.S.: "Very early stage adenocarcinoma arising from adenomyosis in the uterus". *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 2006, 45, 346.
- [9] Motohara K., Tashiro H., Ohtake H., Saito F., Ohba T., Katabuchi H.: "Endometrioid adenocarcinoma arising in adenomyosis: elucidation by periodic magnetic resonance imaging evaluations". *Int. J. Clin. Oncol.*, 2008, 13, 266.
- [10] Puppa G., Shozu M., Perin T., Nomura K., Gloghini A., Campagnutta E. et al.: "Small adenocarcinoma in adenomyosis with nodal metastasis: a case report". *BMC Cancer*, 2007, 7, 103.
- [11] Sasaki T., Sugiyama T., Nanjo H., Hoshi N., Murakami M., Sugita A. et al.: "Endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis: report and immunohistochemical analysis of an unusual case". *Pathol. Int.*, 2001, 51, 318.
- [12] Ismil N., Rasty G., Ghorab Z., Nofech-Mozes S., Bernardini M., Thomas G. et al.: "Adenomyosis is associated with myometrial invasion by FIGO I endometrial adenocarcinoma". *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2007, 26, 278.
- [13] Ismil N., Rasty G., Ghorab Z., Nofech-Mozes S., Bernardini M., Ackerman I. et al.: "Adenomyosis involved by endometrial adenocarcinoma is a significant risk factor for deep myometrial invasion". *Ann. Diagn. Pathol.*, 2007, 11, 252.
- [14] Koshiyama M., Suzuki A., Ozawa M., Fujita K., Sakakibara A., Kawamura M. et al.: "Adenocarcinoma arising from uterine adenomyosis: a report of four cases". *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2002, 21, 239.
- [15] Mittal K.R., Barwick K.W.: "Endometrial adenocarcinoma involving adenomyosis without true myometrial invasion is characterized by frequent preceding estrogen therapy, low histologic grades, and excellent prognosis". *Gynecol. Oncol.*, 1993, 49, 197.
- [16] Hall J.B., Young R.H., Nelson J.H.: "The prognostic significance of adenomyosis in endometrial carcinoma". *Gynecol. Oncol.*, 1984, 17, 32.
- [17] McCluggage W.G., Robboy S.J.: "Mesenchymal uterine tumors, other than pure smooth muscle neoplasm, and adenomyosis". In: Robboy S.J. (ed.) *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd edition. London, Churchill Livingstone Elsevier, 2009, 427.
- [18] Colman H.I., Rosenthal A.H.: "Carcinoma developing in area of adenomyosis". *Obstet. Gynecol.*, 1959, 14, 342.
- [19] Fujiwara H., Nishisaka T., Urabe T., Miyoshi H., Kudo Y.: "Stromal reaction of adenomyosis protects from uterine endometrial cancer invasion to myometrium". *J. Clin. Oncol.*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, 25, 16064.
- [20] Koshiyama M., Okamoto T., Ueta M.: "The relationship between endometrial carcinoma and coexistent adenomyosis uteri, endometriosis externa and myoma uteri". *Cancer Detect. Prev.*, 2004, 28, 94.
- [21] Taskin M., Lallas T.A., Shevcuk M., Barber H.R.K.: "P53 expression in adenomyosis in endometrial carcinoma patients". *Gynecol. Oncol.*, 1996, 62, 241.
- [22] Kucera E., Hejda V., Turyna R., Otcenasek M., Drahonovsky J., Feyereisl J.: "Accuracy of intraoperative frozen section during laparoscopic management of early endometrial cancer". *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2009, 30, 408.
- [23] Kir G., Kir M., Cetiner H., Karateke A., Gurbuz A.: "Diagnostic problems on frozen section examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer with special emphasis on the pitfalls of deep adenomyosis with cancerous involvement". *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2004, 25, 211.

Address reprint requests to:
E. KUCERA, M.D., Ph.D.
Institute for the Care of Mother and Child
Podolské nábřeží 157
Prague 4, 147 00 (Czech Republic)
e-mail: ekucera@seznam.cz

Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria

MUDr. Petr Valha^{1,2}, doc. MUDr. Eduard Kučera, CSc.², MUDr. Petr Sák, Ph.D.¹

¹Nemocnice České Budějovice a. s.

²3. lékařská fakulta Karlovy Univerzity v Praze

Detekce sentinelové uzliny, původně vyvinutá pro maligní melanom, se postupně rozšířila do celé oblasti onkochirurgie. Standardní metodou se stala u melanomu, v gynekologii u karcinomu prsu, karcinomu vulvy a karcinomu cervixu. První zpráva o biopsii sentinelové uzliny u karcinomu endometria je z roku 1996 – Burke, o 3 roky dříve než u karcinomu cervixu (1). První laparoskopická lymfadenektomie byla provedena v roce 1989 Dargentem u karcinomu cervixu (2).

Klíčová slova: karcinom endometria, sentinelová uzlina, mapování lymfatických uzlin.

Detection of sentinel nodes in endometrial carcinoma

Detection of sentinel nodes, originally developed for malignant melanoma, has gradually spread throughout the oncological surgery. It became a standard method for melanoma, breast cancer, carcinoma of the cervix and vulva. The first report of the sentinel lymph node biopsy in endometrial carcinoma is 1996 – Burke, 3 years earlier than cervical carcinoma (1). The first laparoscopic lymphadenectomy was performed in 1989 for cancer of the cervix – Dargent (2).

Key words: endometrial cancer, sentinel lymph node, lymphatic mapping.

Endoskopie 2011; 20(2): 54–56

Úvod do problematiky

Karcinom endometria je nejčastějším gynekologickým karcinomem u žen s incidencí v ČR 32/100 000 (3). Rostoucí počet tohoto onemocnění je též asociován s nárůstem obezity v populaci a s hyperestrogenizací prostředí a je přezdívan karcinomem vyspělého světa. Mezi další rizikové faktory patří diabetes mellitus, pozdní menopauza, nulliparita, ovariální poruchy s následnou estrogenovou dysbalancí, imunosuprese. Jedná se o maligní tumor typický pro období mezi 50.–65. rokem. Ženy ve věku do 40 let jsou postiženy pouze ve 4–5%.

Endometroidní karcinom představuje 96–98% všech nádorů postihujících tělo děložní. Výhodou je, že je většinou zachycen v časném stadiu a má dobrou prognózu. V časném stadiu se pětileté přežití pohybuje kolem 97% (4).

Prognostickým faktorem u karcinomu endometria je staging, což znamená histologický typ, hloubka myometrální invaze, velikost nádoru, lymfo-vaskulární invaze, invaze endocervikálního stromatu a věk pacienta.

Asi 75% pacientů s onemocněním je ve stadiu I a lze je rozdělit do tří kategorií s určením rizika relapsu onemocnění a délky přežití (zde uvedeno ve staré FIGO klasifikaci): I. nízké riziko – Ia/Ib, grade 1, 2, II. střední riziko – Ic, grade 1, 2, Ia/Ib grade 3, III. vysoké riziko – Ic grade 3 viz tabulka 1 – porovnání stará versus nová FIGO klasifikace. Od roku 1988 FIGO určilo jako zlatý

chirurgický standard léčby u pacientek s karcinomem endometria odstranění dělohy, adnex, laváž a ve vybraných případech zvýšeného rizika i pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Postižení pánevního uzlinového aparátu ve stadiu I je do 10%. Problémem je, že až 30% pacientek v tomto stadiu má též postižení paraaortálních uzlin (5). Z jiných literárních pramenů vyplývá při Ic grade 3 postižení pánevních uzlin ve 34% a paraaortální uzliny v 23%. Z toho plyne, že u 66% pacientek se postrádá benefit spojený se systematickou lymfadenektomií (6, 7).

Vzhledem k typickému habitu pacientek (vysoké BMI, polymorbidita) je kompletní radikální výkon často technicky nemožný, a proto v posledním desetiletí s rozvojem konceptu chirurgie šité na míru svítá naděje na snížení radikality operací a tím pádem snížení morbidit pacientek. Laparoskopický přístup u těchto žen je výhodný. Jde především o eliminaci komplikací spojených s provedením dolní střední laparotomie a následných komplikací ve smyslu krevních ztrát, pooperační imobility, sekundárního hojení rány, pooperační dehiscence a vzniku kýly v jivě (8). Srovnávací studie v operační technice laparotomická versus laparoskopická lymfadenektomie udávají podobná čísla v zisku počtu odstraněných uzlin, operační čas je ve prospěch laparotomického přístupu, avšak laparoskopický přístup se v celkovém kontextu zdá výhodnějším z hlediska pooperačních morbidit, délky

hospitalizace atd. (9). Zajímavá je práce italských autorů (Mais), kde srovnávají získ sentinelových uzlin laparoskopickým versus laparotomickým přístupem při aplikaci Patent – Blau do cervixu. Výsledky jednoznačně vycházejí pozitivně pro laparoskopický přístup, kdy detection rate u laparoskopie je 82% a u laparotomie 41% (10).

Problematika techniky detekce sentinelové uzliny

Sentinelová uzlina je značena v zásadě dvěma způsoby, a to barvením lymfotropní látkou, nebo pomocí radiokoloidu, případně oběma metodami současně. V Evropě se nejčastěji používá Patent blau, což je trifenyl metan. Byly také vyzkoušeny i jiné preparáty jako např. methylenová modř, indigokarmin. Pro různé nepříznivé účinky se nerozšířily. Patent blau je po peritumorální aplikaci odváděn lymfatickým systémem dané oblasti. Preparát se v 50% váže na albumin intersticiálního prostoru, který je vychytáván lymfou a tím dochází k procesu zobrazení lymfatických cest a uzlin. Do 30 minut je absorbována jedna třetina látky. Dále je transportována do žil a způsobuje cyanotickou barvu pacienta. Asi v 10% se vylučuje nezměněna močí. Metoda barvením je levnější, ale je zde delší „learning curve“ v technice aplikace a registruje se větší počet falešně negativních uzlin.

Druhý způsob detekce je pomocí radiokoloidu. Nosič radiofarmaka je fagocytován mak-

Tabulka 1. Karcinom endometria – klasifikace

STAGING KARCINOMU ENDOMETRIA – STARÁ x NOVÁ KLASIFIKACE FIGO		
FIGO I	IA Tumor limitovaný na endometrium IB Invaze do myometria < 50 % IC Invaze do myometria > 50 %	I A Tumor omezen na endometrium nebo postihuje < 1/2 myometria I B Tumor postihuje > 1/2 myometria, nebo i postižení endocervikálních žlázek
FIGO II	II A Prorůstání tumoru do endocervikálních žláz II B Invaze do stromatu cervixu	II Stromální invaze cervixu, ale nešíří se mimo dělohu
FIGO III	III A Tumor prorůstá na serózu nebo adnexa či pozitivní peritoneální cytologie III B Tumor prorůstá do pochvy III C Metastázy v malé pánvi nebo v paraaortálních uzlinách	III A Tumor prorůstá na serózu nebo adnexa (přímé šíření či metastázy) III B Tumor prorůstá do pochvy a/nebo do parametrií (přímé šíření či metastázy) III C1 Postiženy pánevní uzliny III C2 Postiženy paraaortální uzliny s nebo bez postižení pánevních uzlin
FIGO IV	IV A Invaze nádoru do močového měchýře nebo na serózu stěva IV B Vzdálené metastázy	IV A Invaze nádoru do močového měchýře nebo sliznice stěva IV B Vzdálené metastázy

rofégy a transportován do uzliny. Biokinetika je závislá na velikosti částic. Absorpce velkých částic je pomalejší stejně jako transport a menší vychytávání může způsobit selhání metody. Menší částice jsou rychleji vychytávány a transportovány, ale hrozí průnik uzlinou do uzlin následujících. Dochází tak k exstirpaci i nonsentinelových uzlin. V počátečních studiích byly používány částice od 10 do 200 nm. V Evropě je často využíván Nanocoll 99mTc-colloidal albumin.

Dávka radiofarmaka je také předmětem neustálé diskuse a kolísá od 7 do 370 MBq. Do protokolů detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria mnoho pracovišť řadí i lymfoscintigrafii, jejíž přínos spočívá v nápovědě v jaké oblasti se zaměřit na pátrání sentinelové uzliny pomocí gama kamery. Negativní nález při lymfoscintigrafii však nevylučuje detekci uzlin při chirurgickém výkonu. Čas operačního výkonu od doby aplikace radiokoloidu se liší podle pracovišť a jimi používaných aplikačních protokolů.

Nejpoužívanější protokoly pro aplikaci radiofarmaka či Patent Blau jsou za prvé pomocí hysteroskopie s peritumorální aplikací detekční látky. Druhým způsobem je aplikace látky do těla děložního subserózně, a to laparoskopicky, laparotomicky či pomocí vaginálního ultrazvuku s cíleným navedením aplikační jehly. Třetí technikou je instilace detekční látky do oblasti děložního cervixu. Optimalizace přístupu k aplikaci detekčních látek je stále tématem studií, bohužel zatím z nich jasně nevyplyvá ideální metoda (11–27). Dosud bylo na toto téma publikováno 19 studií. Obecným závěrem je, že nejlepší detection rate je dosažen v kombinaci aplikace jak Patent Blau, tak radiokoloidu. Každá z technik má své limity, kdy například hysteroskopická aplikace

je zpochybňována pro možný tzv. peritoneal seeding (rozsev maligních buněk vejcovody) při zvýšení intrauteriního tlaku a také proto, že vizualizace tumoru může být ztížena v důsledku předchozí diagnostiky, například kyretáže, kdy tumor již byl částečně odstraněn.

Subserózní aplikace do těla děložního podléhá kritice pro komplikovanou lymfatickou drenáž děložního těla. Tato technika postrádá cílenou aplikaci peritumorálně, což mnoho autorů považuje za zásadní pro přesnost detekce. Drenáž děložního těla je ovlivněna faktory, jako je například přítomnost adenomyózy, myomatózy, kalcifikací, anatomických odchylek těla děložního nebo provedených výkonů na děloze. Myometrální aplikace detekčních látek vede k rychlému odtoku látky do jater a sleziny.

Cervix a jeho lymfatická drenáž je odlišná od těla děložního. To se týká zejména v detekci paraaortálních uzlin. Proto se používají kombinace hluboké cervikální aplikace s aplikací do těla děložního subserózně (16).

K optimalizací vyšetření uzlin se uplatňují techniky, které zvyšují rychlost a přesnost detekce postižené uzliny, např. histopatologický ultrastaging, imunohistochemie nebo PCR testy (21, 22).

Závěr

Detekce sentinelové uzliny se jeví jako perspektivní metoda k optimalizaci operačních výkonů u pacientek s endometroidním karcinomem. Problémem zůstává stále malý počet validních studií, ze kterých by vyplynula standardizace postupů v detekci sentinelové uzliny a zavedení zlatého operačního standardu. Většina autorů se zabývá jednou z výše zmíněných technik detekce. Důležitým krokem bude najít

optimální aplikační protokol, optimalizaci přístupu k aplikaci detekční látky a ideální velikost částic radiofarmaka. Benefit u pacientek, které ve velké většině spadají do kategorie obtížně operovatelných s možnými riziky operačních a pooperačních morbidit, je nezpochybnitelný. Detekce sentinelové uzliny spolu v kombinaci s laparoskopickým operačním přístupem plně spadá do spektra operativy 21. století.

Literatura

- Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Berel. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: result of pilot study. *Gynecol Oncol* 1996; 62(2): 169–173.
- Dargent D, Salvat J. Envahissement ganglionnaire pelvien: place de la pelviscopie retroperitoneale. *Meds, McGraw-Hill, Paris* 1989.
- Cibula D, Petruželka L, et al. *Onkogynekologie, Grada Publishing, a. s., 2009.*
- Ries YJ, Gloeckler LA, LAG, Keel GE, Eisner MP, LinYD, Horner MJ, editors. SEER survival monograph: cancer survival among adults: U.S. SEER program, 1988–2001, patient and tumor characteristics. Bethesda, MD: 2007.
- Feranec R, Otevel P, Frigala T, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patient with Endometrial Cancer. *Klin Onkol* 2007; 20(2): 199–204. Review Czech.
- Hacker NF. Surgery for gynaecological cancer: results since the introduction of radical operations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990 Feb; 30(1): 24–28.
- Berek JS, Hacker NF, Hatch KD, Young RC. Uterine corpus and cervical cancer *Curr Probl Cancer* 1988; 12(2): 61–131.
- Panici PB, Plotti F, Zullo MA, et al. Pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: laparotomy extraperitoneal, transperitoneal or laparoscopic approach? A randomized study. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 859.
- Walker J, Manel R, Piedmonte M, Schlaerth J, Spiratos N, Spiegel G. Phase III trial of laparoscopy versus laparotomy for surgical resection and comprehensive surgical staging of uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group study funded by the National Cancer Institute. *Gynecol Oncol* 2006; 101(Suppl 1): 10.
- Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, Parodo G, Cirroni MG. Melis GB Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010 Apr 1; 101(5): 408–12.
- Robová H, Charvat M, Strnad P, et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(3): 391–394.
- Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in woman with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 100–103.
- Dzvincuk P, Pilka R, Kudela M, et al. Sentinel lymph node detection using 99mTc-nanocolloid in endometrial cancer. *Ceska Gynekol* 2006; 71(3): 231–236.
- Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2): 435–439.
- Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit*. 2004 Oct; 10(10): CRS87–91. Epub 2004 Sep 23.
- Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 53.

17. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bellò M, Gargiulo T, Giusti M, Bottero A, Leo L, Armellino F, Palladin D, Bisi G. Preliminary study of sentinel node identification with ^{99m}Tc colloid and blue dye in patients with endometrial cancer. *Tumori*. 2002 May-Jun; 88(3): 59–10.
18. Barranger E, Cortez A, Grahek D, Callard P, Uzan S, Darai E. Laparoscopic Sentinel Node Procedure Using a Combination of Patent Blue and Radiocolloid in Women With Endometrial Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 11(3): 344–349, DOI: 10.1245/ASO.2004.07.005.
19. Niikura H, Okanuta Ch, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 92(2): 669–674.
20. Pilka R, Kudela M, Koranda P, et al. Possible approaches to sentinel node detection in women with endometrial cancer: pilot study. *Ceska Gynecol* 2001; 66(6): 427–431.
21. Pilka R, Marková I, Dusková M, Procházková M, Tozzi M, Kudela M. Immunohistochemical evaluation and lymph node metastasis in surgically staged endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31(5): 530–535.
22. Bézu C, Coutant C, Ballester M, Feron JG, Rouzier R, Uzan S, Darai E. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 5.
23. Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23(1): 8–12.
24. Mais V, Cirronis MG, Piras B, Silveti E, Cossu E, Melis GB. Intraoperative lymphatic mapping techniques for endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(1): 83–93.
25. Huchon C, Bats AS, Achouri A, Lefrère-Belda MA, Buñerud A, Bensaid C, Farragi M, Mathevet P, Lécuru F. Sentinel lymph node procedure and uterine cancers. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38(12): 760–766.
26. Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, Parodo G, Cirronis MG, Melis GB. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101(5): 408–412.
27. Ballester M, Koskas M, Coutant C, Chéreau E, Seror J, Rouzier R, Darai E. Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *EBMC Cancer* 2010; 30(10): 465.
28. Magrina JF. Outcomes of laparoscopic treatment for endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17(4): 343–346.
29. Magrina JF. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2009; 114(Suppl 2): S22–23.
30. Magrina JF, Weaver AL. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(4): 439–441.
31. Magrina JF, Mutone NF, Weaver AL, Magtibay PM, Fowler RS, Cornella JL. Laparoscopic lymphadenectomy and vaginal or laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy for endometrial cancer: morbidity and survival. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2): 376–381.

MUDr. Petr Valha

Nemocnice České Budějovice a. s.
B. Němcové 528
370 01 České Budějovice
petrvalha@seznam.cz

