

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni



Obor: Gynekologie a porodnictví

Vliv snížení radikality onkochirurgické léčby karcinomu děložního hrdla
na snížení morbidity urogenitálního traktu.

Dizertační práce

MUDr. Roman Chmel

Plzeň 2012

Předseda Oborové rady gyn.-por. kliniky LF UK a FN Plzeň:

doc. MUDr. Zdeněk Novotný, CSc.

Školitel:

prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Adresa pracoviště:

Gynekologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

přednosta prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Poděkování.

Rád bych poděkoval zejména prof. MUDr. Lukáši Robovi, CSc. za metodické vedení, cenné rady a podporu a MUDr. Martě Nováčkové za pomoc při urogynekologickém vyšetřování pacientek souboru.

Obsah.

1.	Úvod.....	5
2.	Cíle práce.....	9
3.	Popis současného stavu řešeného tématu včetně literaturní rešerše.....	9
3.1	Kvalita života a redukce radikality chirurgické léčby karcinomu děložního hrdla....	9
3.2	Anatomické souvislosti u radikální hysterektomie a pánevní lymfadenektomie.....	13
3.3	Operace „ušíťá na míru“.....	17
3.4	Poznámky k nerve-sparing radikální hysterektomii typu C (III).....	23
3.5	Neuroanatomie ženského urogenitálního traktu.....	24
3.6	Fysiologie a patofysiologie mikce a kontinence.....	33
3.7	Radikální hysterektomie a pooperační dysfunkce dolního močového traktu.....	35
4.	Popis řešení a výsledky výzkumu.....	39
4.1	Soubor a metodika.....	39
4.1.1	Charakteristika souboru, demografická data.....	39
4.1.2	Urogynekologické vyšetření a urodynamická studie.....	40
4.1.3	Pooperační management kontroly mikce a evakuace močového měchýře.....	41
4.1.4	Poranění ureteru.....	42
4.1.5	Statistické zpracování.....	43
4.2	Výsledky výzkumu.....	44
5.	Hodnocení a závěr.....	50
5.1	Diskuze a hodnocení výsledků.....	50
5.2.	Závěr.....	56
6.	Soupis bibliografických citací	59

1. Úvod.

V České republice představuje karcinom děložního hrdla čtvrtou nejčastější gynekologickou malignitu. Incidence tohoto onemocnění je ve srovnání s většinou evropských zemí i dvacet let po změně politického klimatu v naší zemi stále vysoká. Ani zkvalitnění léčebně-preventivní péče tedy nepřineslo na tomto poli kýženého cíle – redukce incidence a mortality. Například ještě v roce 2008 dosahovala incidence karcinomu děložního hrdla 19,2/100 000 (1021 žen) s úmrtností 6/100 000 žen. Alarmující je rovněž věková distribuce pacientek, protože až 25 % žen s karcinomem děložního hrdla je ve věku do 39 let a 50 % do věku 49 let. V 27 evropských zemích, v nichž je dlouhodobě zaveden skrínink karcinomu děložního hrdla, se ročně zachytí okolo 34000 nových případů a v souvislosti s onemocněním zemře více než 16000 žen [Arbyn et al.]. Přestože má radioterapie i chirurgická léčba časných stádií karcinomu děložního hrdla (do stadia IIA) srovnatelné výsledky, radikální chirurgická terapie zůstává preferovanou modalitou, a to zejména u mladých žen. Primární léčba karcinomu děložního hrdla radioterapií se volí například podle japonských statistik i pro stadium IIB jen ve 4 % případů [Todo et al.].

Velmi úspěšná léčitelnost časných stádií tohoto onemocnění (88-97 %) [Rob et al. 2010] na podkladě individualizované terapie vede v současnosti k akcentaci zvyšování kvality života léčených žen. S léčbou spojená morbidita souvisí zejména s radikalitou chirurgické léčby.

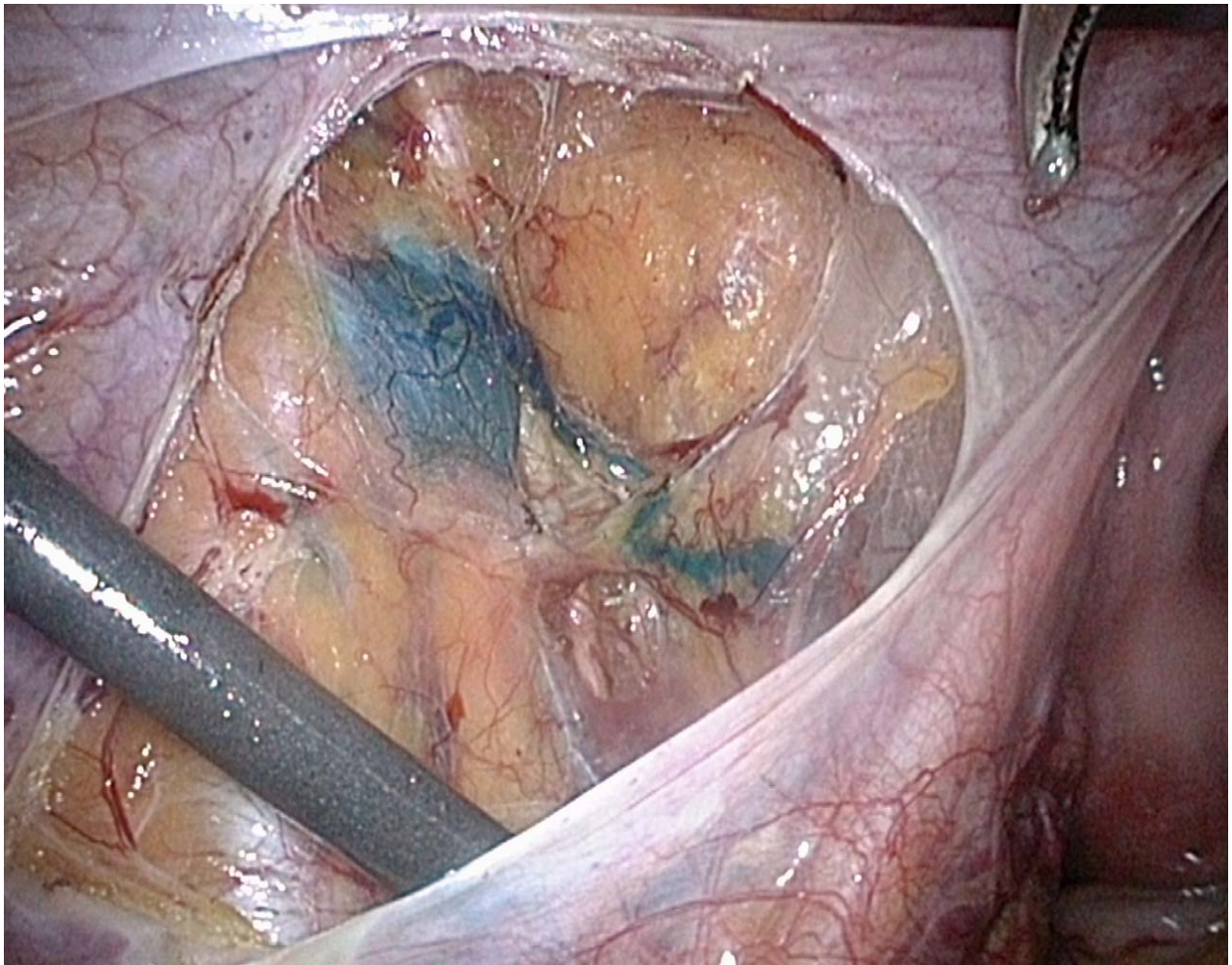
Poruchy evakuace a kontinence moči po radikální hysterektomii mají významný vliv na snížení kvality života, která je Světovou zdravotnickou organizací definována jako pocit nejen fyzického, ale rovněž i psychického a sociálního zdraví. Nejdůležitějším konečným cílem jakékoli léčby, a tím pádem i obhajoby či diskreditace konkrétní chirurgické léčebné modality, je zachování (nezpůsobení sekundárních komplikací při léčbě primární nemoci) či

zvýšení kvality života (vyléčení primárně léčené choroby). Historicky se u nás problematikou mikčních potíží po radikálních hysterektomiích zabývali Halaška et al., kteří na toto téma i publikovali [Halaska et al.]. Aktuálně se mikčními problémy po radikální hysterektomii u nás zabývají a své výsledky publikují Cibula et al. [Cibula et al.].

Technika abdominální radikální hysterektomie pro karcinom děložního hrdla se od první publikace Wertheima [Wertheim] před 100 lety vyvíjela po celé minulé století. Pro velkou mortalitu spojenou s operací byla v následujících desetiletích favorizována radioterapie a radikální hysterektomie se vrátila na výsluní až s rozvojem operační anestézie a zlepšením perioperační péče. Se znovuzrozením radikální hysterektomie v padesátých letech 20. století Meigs navrhnul provést spolu s radikální hysterektomií i pánevní lymfadenektomii [Meigs]. Od sedmdesátých let 20. století se používala klasifikace radikality publikovaná Piverem et al. [Piver et al.]. Nové principy klasifikace s ohledem na zachování nervového zásobení a paracervikální lymfadenektomii byly prezentovány teprve v roce 2008 [Querleu et al. 2008] a jsou v ní popsány čtyři typy (A-D) včetně subtypů radikální abdominální hysterektomie.

Cílem optimalizace chirurgické terapie je redukce časně i pozdní morbiditu při zachování onkologických výsledků. Redukce radikality chirurgické léčby úzce souvisí s konceptem detekce sentinelových („strážních“) lymfatických uzlin. Aktuálně používané diagnostické metody (NMR, CT, PET-CT, lymfografie) nejsou pro detekci uzlinových metastáz do 10 mm dostatečně senzitivní. Nejsenzitivnější metodu zjištění postižení regionálních lymfatických uzlin proto dnes představuje peroperační detekce sentinelových uzlin s použitím radiokoloidu technecia a patentové modři [obrázek 1, 2]. Pomocí této metody si můžeme dovolit rozdělit pacientky s časným stadiem karcinomu děložního hrdla do podskupin s ohledem na rozdílnost chirurgického přístupu, a to jak u žen plánujících další těhotenství (s použitím fertilitu zachovávajících postupů), tak i těch neplánujících.

Obrázek 1 - Laparoskopická identifikace sentinelové uzliny po zbarvení patentovou modří



Obrázek 2 - Detekce radioaktivity po aplikaci radiokoloidu technecia v laparoskopicky odstraněné sentinelové lymfatické uzlině mimo operační pole



2. Cíle práce.

1. Prospektivní detekce předoperačního a pooperačního stavu kontroly mikce a kontinence moči u žen, které podstoupily „nervy šetřící“ abdominální radikální hysterektomii – typ C1 (NSRH typ C1), méně radikální operaci - pánevní laparoskopickou lymfadenektomii a laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii typ A (LAP + LAVH) a méně radikální fertilitu zachovávající operaci - pánevní laparoskopickou lymfadenektomii a simplexní trachelektomii (LAP + TR). Vyhodnocení de novo vzniklých potíží s evakuací a kontinencí moči za 12 měsíců po uvedených třech typech operací pro časně stadium karcinomu děložního hrdla. Do hodnocení nebyly zařazeny ženy, u kterých byla indikována pooperační adjuvantní radioterapie.

2. Zhodnocení výskytu iatrogenního poranění močového měchýře a ureterů po třech typech operací - NSRH typ C1, LAP + LAVH a LAP + TR - v prospektivním souboru pacientek operovaných pro časně stadium karcinomu děložního hrdla.

3. Současný stav řešeného tématu a literaturní rešerše.

3.1 Kvalita života a redukce radikality chirurgické léčby karcinomu děložního hrdla.

Většina gynekologických karcinomů metastazuje v časných stádiích dominantně cestou lymfogenní (v případě spinocelulárních karcinomů a adenokarcinomů děložního hrdla to platí téměř výhradně) a šíří se per continuitatem do okolních tkání a orgánů. V této souvislosti je třeba zmínit, že v TNM-FIGO klasifikaci publikované v roce 1988 [Sobin et al.]

byla zdůrazněna koncepce chirurgické terapie gynekologické malignity spočívající v odstranění primárního nádoru a spádových lymfatických uzlin. Na základě této klasifikace a dominance lymfogenních metastáz se v dalších letech stále více akcentovala důležitost operační léčby. V zájmu adekvátnosti chirurgického stagingu stanovila TNM-FIGO klasifikace i minimální počty odstraněných regionálních mízních uzlin. Od roku 1988 byla tato klasifikace několikrát upravena, přičemž podle doporučení Onkogynekologické sekce ČGPS JEP byly u nás zvýšeny počty exstirpovaných lymfatických uzlin u jednotlivých gynekologických nádorů s výjimkou karcinomu vulvy. Pro chirurgickou léčbu karcinomu děložního hrdla požaduje FIGO 10 a v ČR bylo stanoveno 20 odstraněných lymfatických uzlin, protože celosvětová klasifikace stanovila poněkud nižší standardy i s ohledem na terapii zhoubných gynekologických nádorů v rozvojových zemích.

Následkem zavedené standardizace terapie se zvýšila doba přežití u většiny gynekologických malignit. Do léčebných plánů byly v průběhu let přijaty další terapeutické modality, a to chemoterapie, radioterapie a chemoradioterapie. V souvislosti se zdokonalováním chirurgických postupů a zaváděním nových metod (laparoskopie, robotická chirurgie) se postupně ukázalo, že zvyšování radikality lymfadenektomie nemá většinou vliv na prodloužení celkového přežití, ale jen na zlepšení lokální kontroly, ovšem za významného nárůstu pooperační morbidit [obrázek 3].

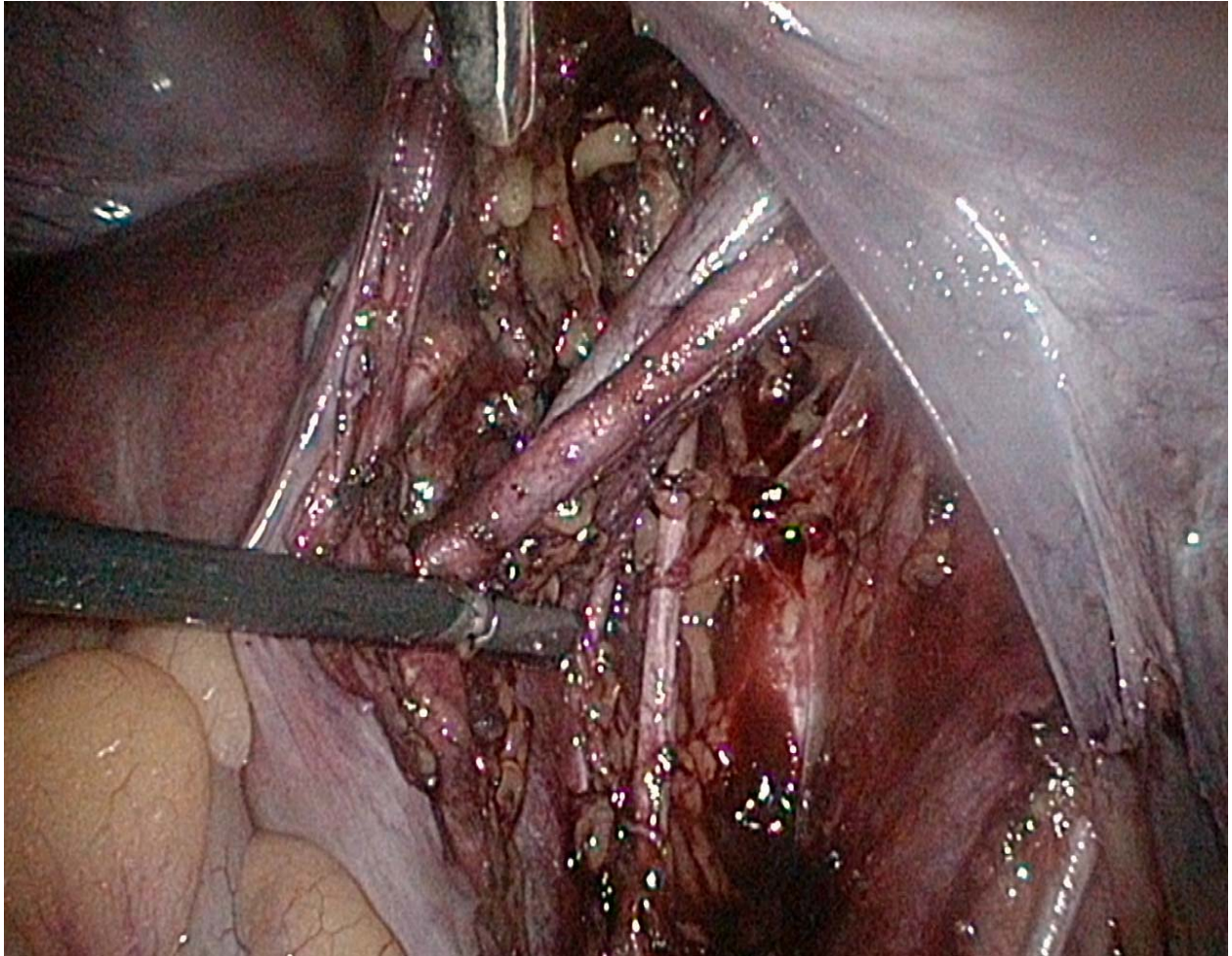
Standardy léčby byly stanoveny, maximální možná radikalita chirurgické terapie byla dosažena, doba přežití se významně zvýšila a s tím se začala stále více odhalovat negativní stránka léčebného postupu – dopad na kvalitu života po úspěšné léčbě karcinomu děložního hrdla. Zájem odborníků se proto minimálně v posledním desetiletí intenzivně soustřeďuje na kvalitu života žen po onkologické resp. onkochirurgické terapii. Na hodnocení kvality života mají vliv jak „běžné“ postterapeutické orgánové a funkční změny (např. znemožnění fertility, chirurgická či postiradiační kastrace, sexuální dysfunkce, poruchy kontinence či evakuace

moči a stolice, lymfedémy, digestivní či urologické konsekvence po radioterapii, následky toxicity chemoterapie - např. typická neurotoxicita), tak i nečekané komplikace s léčbou související (iatrogenní poranění orgánů břišní dutiny, záněty, hluboká žilní trombóza).

Pro verifikaci potíží a hodnocení kvality života se používají metody objektivní (např. urogynekologem prováděné urodynamické vyšetření v případě poruchy kontinence či evakuace moči) nebo subjektivní (např. různé dotazníky). Pro objektivizaci subjektivních potíží slouží standardizované dotazníky vytvořené Evropskou organizací pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění (EORTC). Pro hodnocení kvality života po léčbě karcinomu děložního hrdla se kromě obecného dotazníku QLQ-C30 používá dotazník EORTC QLQ-CX24. Českou verzi dotazníku EORTC QLQ – CX24 pro pacientky s karcinomem děložního hrdla publikovali v našem písemnictví v roce 2010 Halaška et al. [Halaška et al.].

Při hodnocení kvality života se v souvislosti s komplexní onkogynekologickou (a zejména chirurgickou) léčbou karcinomu děložního hrdla stále více mluví o dříve relativně tabuizovaných tématech, zejména o poruchách držení či vyprazdňování moči, sexuálních dysfunkcích a lymfedémech.

Obrázek 3 - Fossa obturatoria po laparoskopické lymfadenektomii a selektivní extirpaci lymfatického kanálu z parametria



3.2 Anatomické souvislosti u radikální hysterektomie a pánevní lymfadenektomie.

Primární terapeutickou modalitou časného stádia karcinomu děložního hrdla je chirurgická léčba. Pro stádium IA1 je dostačující konizace nebo prostá hysterektomie. Od stádia IA2 do stádia IIA se provádí radikální operace zahrnující odstranění dělohy a poševní manžety, různě radikální resekce parametrií a exstirpace regionálních lymfatických uzlin s nebo bez adnexektomie [Rob et al. 2004]. V současnosti se za účelem minimalizace pooperační zátěže a redukce pooperační morbiditý snaží onkogynekologové využívat různé individualizované léčebné postupy. Týká se to zejména zavedení neoadjuvantní chemoterapie a operačních postupů, které modifikují (redukují) radikalitu výkonu při zachování onkologické efektivity a bezpečnosti, a to včetně konceptu detekce sentinelové lymfatické uzliny.

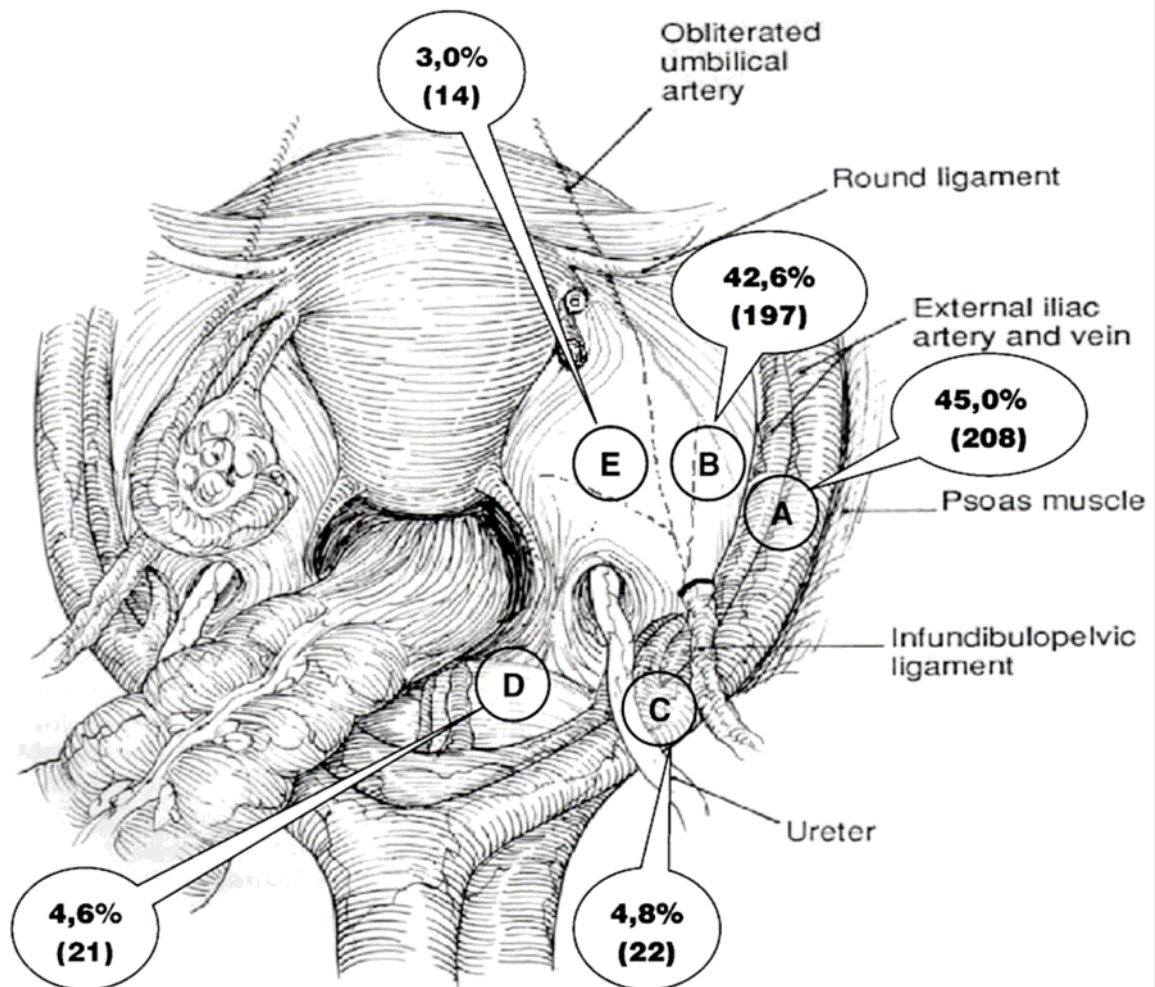
Pooperační morbidita u žen s karcinomem děložního hrdla souvisí jak s prováděnou pánevní lymfadenektomií, tak i s resekci parametrií a horní části pochvy. Oba tyto kroky mají stejné následky – vznik lymfocyt, lymfedémů a poruchu inervace pánevních orgánů. Ženám s poruchami vznikajícími pooperačně následkem poškození inervace pánevních orgánů nebyla dlouho věnována adekvátní pozornost. Příkladem pro gynekology mohou být v tomto ohledu urologové, kteří se snaží o redukci více alarmujících potíží můžou po prostatektomii již dlouhodobě intenzivně věnují.

1. Pánevní lymfadenektomie. Pro naši chirurgickou praxi používáme následující terminologii dělení lokalizace lymfatických uzlin (LU) v pánvi: A. LU okolo vasa iliaca externa, B. LU supraobturatorové mezi vasa iliaca interna, obturatorním nervem, pánevní stěnou, obliterovanou chordou umbilicalis a vstupem do femorálního kanálu, C. LU podél vasa iliaca communis, D. LU presakrální oblasti mezi vasa iliaca communis, E. LU mediální

části paracervixu, mediálně od obliterované chordy umbilicalis, F. LU infraobturatorní pod obturatorním nervem u pánevní stěny, G. LU paraaortální dolní. Z dolní končetiny přichází hlavní lymfatický kanál (zevní) podél vasa iliaca externa, druhý kanál probíhá mezi zevní ilickou vénou, obturatorním nervem a pánevní stěnou v tzv. supraobturátorovém prostoru. Z pánevních orgánů se tvoří kanál (vnitřní) podél vasa iliaca interna, který se v oblasti bifurkace ilických arterií spojuje se zevním trunkem. Mezi těmito kanály jsou již v jejich průběhu přítomné kolaterály. Rob et al. popisují několik dominantních cest lymfatické drenáže z děložního hrdla: 1. do oblasti vasa iliaca externa, 2. do oblasti obturátorové, 3. do oblasti vasa iliaca communis a 4. do presakrální oblasti podél ligamentum sacrouterinum. Výsledky studie distribuce sentinelových mízních uzlin v pánvi u žen s časným stadiem karcinomu děložního hrdla prokazují na jejich největší výskyt v oblasti vasa iliaca externa (45 %) a v regionu vasa iliaca interna v supraobturátorové fosse (42,6 %) [Rob et al. 2005]. Radikálně provedená lymfadenektomie bez respektování průběhu sympatické a parasympatické inervace pánve vede k porušení integrity nervového plexus hypogastricus inferior, větví hypogastrického nervu nebo i k poškození plexus hypogastricus superior [obrázek 4].

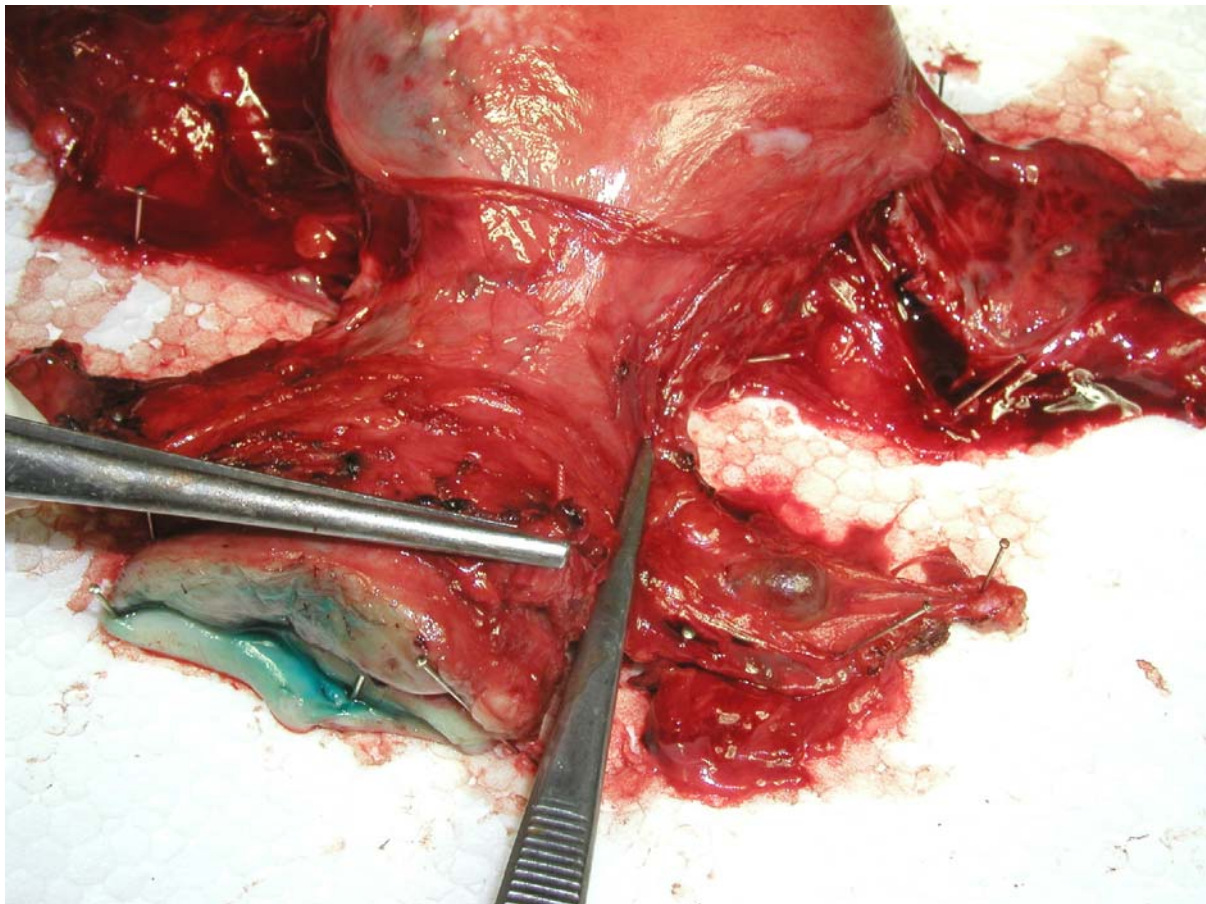
2. Resekce parametrií. Radikalita resekce parametrií se podílí na pooperační poruše držení a evakuace moči, sexuálních dysfunkcích a poruchách spojených s defekací a udržením stolice a plynů. Resekce zadní části paracervixu může vést k poškození nervus hypogastricus a resekce horní třetiny pochvy a laterálního paracervixu je spojena s porušením plexus hypogastricus inferior [obrázek 5].

Obrázek 4 – Distribuce sentinelových lymfatických uzlin u pacientek v časném stadiu karcinomu děložního hrdla



Převzato se svolením z Rob, L. et al., Gynecol. Oncol., 2005

Obrázek 5 - Resekce parametrií při radikální hysterektomii



3.3 Operace „ušíta na míru“.

Rozsah operace pro karcinom děložního hrdla by měl být individuálně posouzen a rozhodnutí by mělo záviset na faktorech onkologických (tumor-related) a individuálních (patient-related). První skupinu vhodnou pro individualizovanou péči představují ženy s nízkým rizikem postižení paracervixu a pánevních lymfatických uzlin, tedy ženy s karcinomy děložního hrdla v časných stádiích [Benedetti-Panici et al. 2005, Kinney et al., Steed et al.]. Selekcí žen vhodných pro méně radikální a nerve-sparing operace velmi pomáhá, kromě bioptického ověření, zejména ultrasonografie a nukleární magnetická rezonance (NMR), pomocí nichž se měří hloubka infiltrace stromatu děložního hrdla [Fiserova et al., Sahdev et al.]. Nádorová volumetrie je významným prognostickým faktorem onemocnění [Rob et al. 2010].

Redukce resekce parametrií by měla logicky vést ke snížení výskytu pooperačních komplikací majících negativní vliv na hodnocení kvality života po léčbě karcinomu děložního hrdla. Strnad et al. publikovali zatím jedinou prospektivní studii hodnotící metastatické nádorové postižení parametrií na souboru 158 pacientek s nádorem do průměru 2 cm a invazí stromatu děložního hrdla ne více než do jeho poloviny [Strnad et al.]. Při negativě sentinelových mízních uzlin se v souboru operovaných žen nevyskytlo žádné postižení parametrií. Tato studie potvrdila výsledky předchozích publikovaných retrospektivních studií na toto téma [Covens et al., Steed et al.]. Na našem pracovišti jsme provedli a následně i publikovali pilotní studii zaměřenou na další redukci resekce parametrií u pacientek s velikostí nádoru do 2 cm a postižením stromatu maximálně do poloviny tloušťky stěny děložního hrdla [Pluta et al.]. V souboru těchto žen byla provedena laparoskopická pánevní lymfadenektomie s detekcí sentinelové uzliny a laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie (LAP+SLNM+LAVH). Tento postup je možné hodnotit jako efektivní a

bezpečný, v mediánu 49 měsíců po operaci nebyla zaznamenána recidiva onemocnění. Tento prospektivně sledovaný soubor se postupně rozrůstá a k březnu 2012 je v něm již 120 žen, přičemž u žádné z nich dosud nebyla zjištěna recidiva onemocnění po operaci (nepublikovaná data). V případě negativy histopatologického vyšetření sentinelové mízní uzliny je tedy možné u vybraných pacientek redukovat v průběhu operace její radikalitu [Rob et al. 2010].

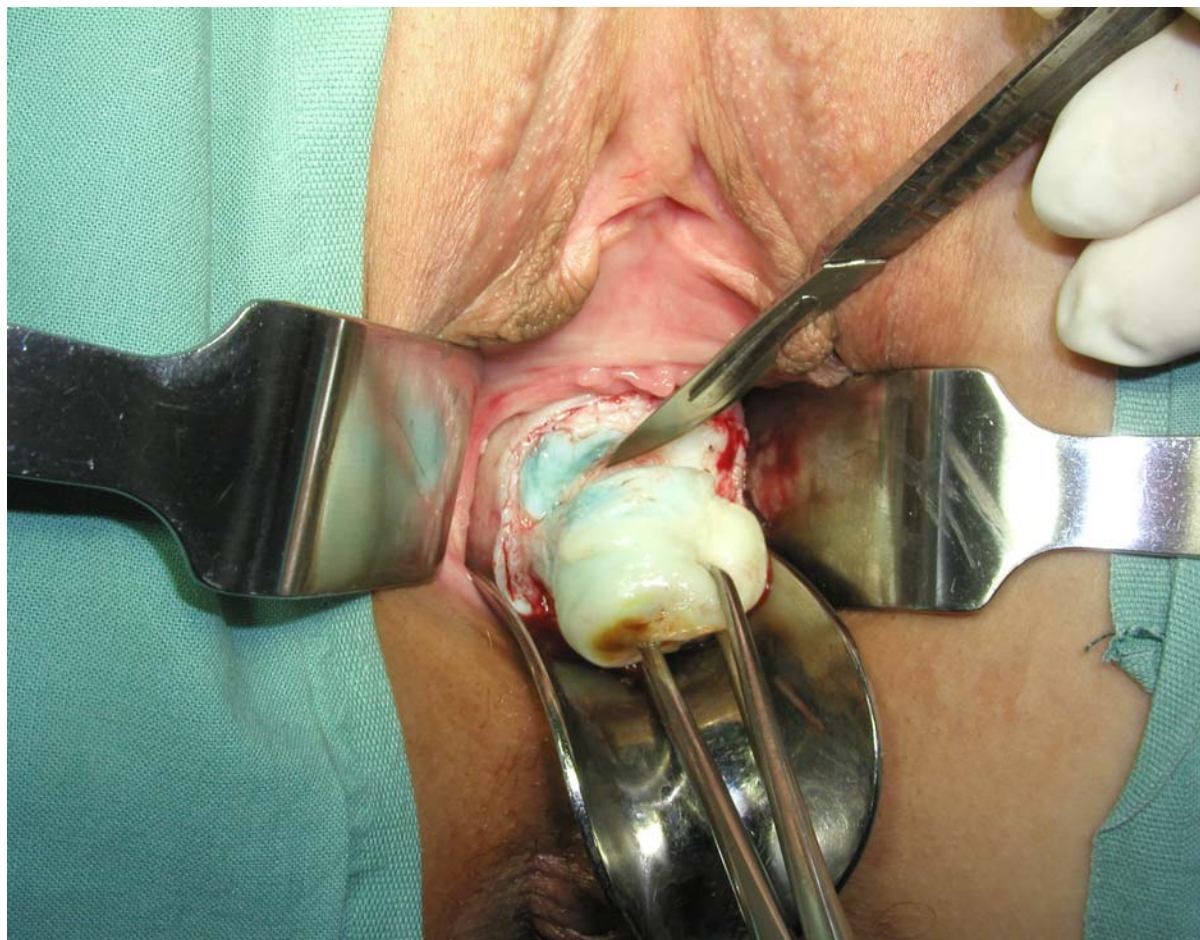
Podobný koncept redukující radikalitu resekce parametrií u nádorů do 2 cm a infiltrací méně než polovinu stromatu děložního hrdla je na našem pracovišti využíván v případě fertilitu zachovávajících operací u žen plánujících těhotenství a splňujících výše uvedená kritéria rozsahu nádoru děložního hrdla. Autory z našeho pracoviště byla publikována studie souboru 40 žen, které byly léčeny pomocí detekce sentinelových uzlin a systematické laparoskopické pánevní lymfadenektomie a v případě negativy histopatologického vyšetření mízních uzlin byla ve druhé době provedena ve stadiu IA konizace nebo ve stadiu IB1 simplexní vaginální trachelektomie [obrázek 6, 7, 8]. Po léčbě otěhotnělo 71 % operovaných žen [Rob et al. 2008]. Právě tato metoda dokumentuje ve srovnání s dříve prováděnou vaginální [Dargent et al.] či abdominální radikální trachelektomií [Saso et al.] nejlepší těhotenské výsledky [Rob et al. 2010]. Jedná se o nejméně radikální chirurgický postup, ale jeho onkologické výsledky a bezpečnost je třeba ověřit na větších souborech.

Další velkou skupinou žen, u kterých se nabízí několik léčebných modalit, jsou pacientky s lokálně pokročilými karcinomy stadia IB2 (tzv. bulky nádory). Primární operace je u těchto žen ve více než 90 % následována adjuvantní radioterapií. Kombinace radikální operace a radioterapie výrazně zvyšuje krátkodobou i dlouhodobou pooperační morbiditu a právě proto je alternativní metodou léčby samotná chemoradioterapie bez operace. Tento postup je, zejména u mladších žen, spojen s výraznou časnou i pozdní morbiditou a snížením kvality života. Nový trend individualizované terapie představuje předoperační využití

neoadjuvantní chemoterapie s následným chirurgickým zákrokem. Cílem neoadjuvantní chemoterapie není jen redukce objemu primárního nádoru a zlepšení operability, ale i snížení výskytu metastáz v regionálních mízních uzlinách. V souboru 141 žen léčených na našem pracovišti pro karcinom děložního hrdla ve stádiích IB1 a IB2 byla po podání neoadjuvantní chemoterapie provedena radikální hysterektomie. Vzhledem k „předlčení“ pomocí neoadjuvantní chemoterapie byla adjuvantní radioterapie využita jen ve 25 % případů a pětiletého přežití bylo dosaženo v 85 % [Robova et al.]. Tyto povzbudivé závěry studie jsou srovnatelné s nejlepšími publikovanými výsledky u žen po chemoradioterapii. Významnou příčinou morbidit žen po radikální chirurgické léčbě karcinomu děložního hrdla je právě adjuvantní radioterapie [Andreyev]. Terapeutická koncepce s využitím neoadjuvantní chemoterapie by proto měla vést u „bulky nádorů“ ke zlepšení kvality života všech léčených a z dlouhodobého hlediska i velkého procenta vyléčených žen.

Po prokázání onkologické efektivity a bezpečnosti uvedených léčebných postupů s omezením radikality resekce parametrií, ověřením koncepce detekce sentinelové uzliny a neoadjuvantní chemoterapie si můžeme dovolit hodnotit i kvalitu života žen po operaci z pohledu funkce dolních močových cest, která je náplní předkládané dizertační práce.

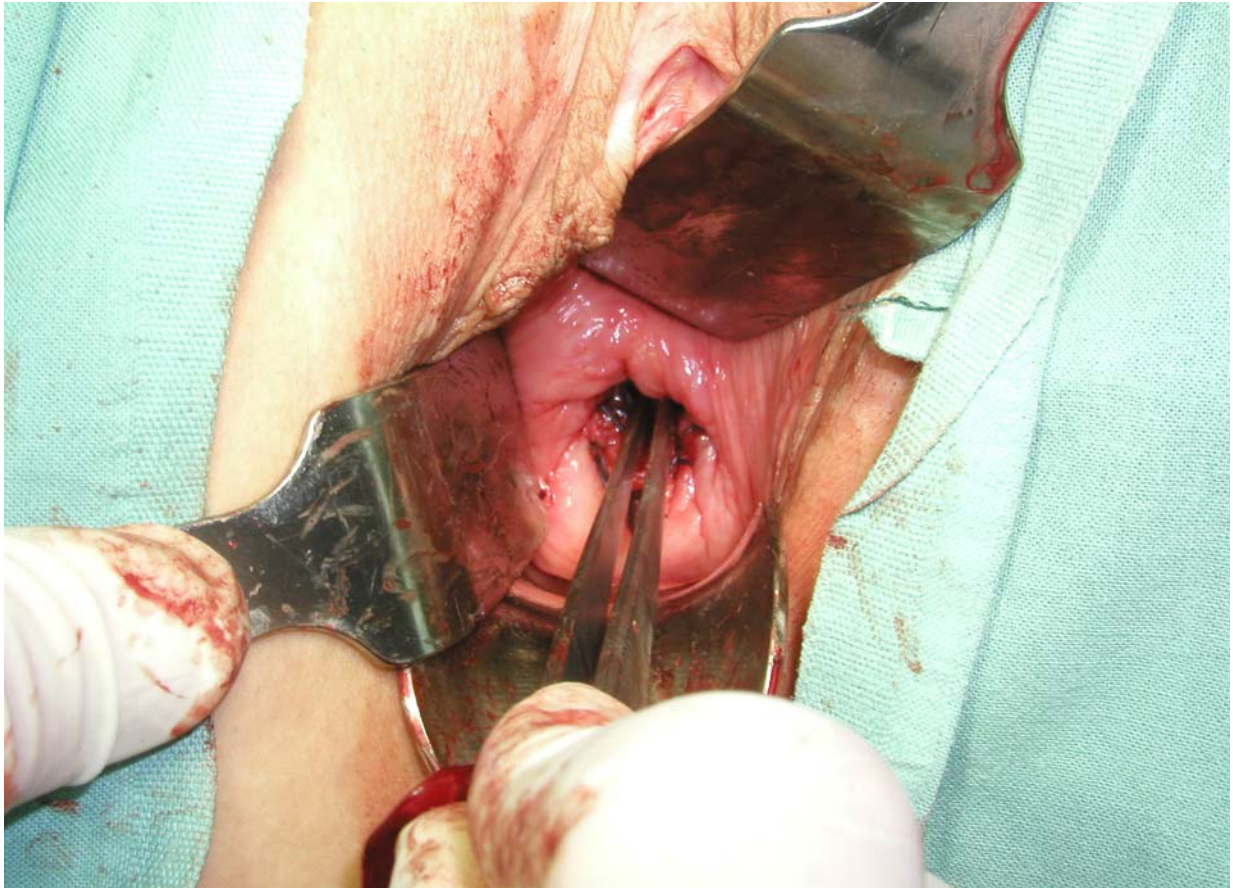
Obrázek 6 - Simplexní trachelektomie I – resekce děložního hrdla



Obrázek 7 - Simplexní trachelektomie II – LOOP excize kanálu hrdla



Obrázek 8 - Simplexní trachelektomie III – definitivní vzhled děložního hrdla po adaptaci poševních okrajů k zbytku hrdla



3.4 Poznámky k nerve-sparing radikální hysterektomii typu C 1 (III)

Hlavní problémy spojené s radikální abdominální hysterektomií představují poranění hypogastrického nervu při resekci dorsálního paracervixu a porušení nervových vláken pod močovodem pocházejících z plexus hypogastricus inferior v průběhu resekce hlubokých vesikouterinních vazů. Nerve-sparing technika operace pro časně stadium karcinomu děložního hrdla je úzce spojená s japonskými autory. V devadesátých letech 20. století se systematicky věnovali technice zachování nervů při radikální hysterektomii kromě jiných i Yabuki et al. [Yabuki et al. 1991, 1996, 2000]. Fujii et al. publikovali historický přehled této techniky s odkazem na Kobayashiho modifikaci Okabayashiho techniky radikální hysterektomie z roku 1961, v níž popsali koncept postoperačního zlepšení funkce močového měchýře, který byl postaven na zachování splachnických nervů při separaci vaskulární a neurální části v průběhu preparace tkáně parametria [Fujii et al.]. Po publikaci dalších inovativních článků japonských autorů [Katahira et al., Kato et al., Sakuragi et al.] podrobně popsali ve výše citovaném článku Fujii et al. techniku nerve-sparing radikální hysterektomie, přičemž velký důraz byl kladen na identifikaci vesikální větve plexus hypogastricus inferior v předním paracervixu. Nervové zásobení močového měchýře však přesto nebylo kompletně zachováno. K podobným závěrům dospěli již dříve i Höckel et al. studií na kadaverech [Höckel et al.]. Později i další autoři potvrdili (rovněž studií na kadaverech), že nerve-sparing technika umožní ochránit autonomní nervy s výjimkou jemných nervových vláken ve vesikouterinních ligamentech [Maas et al.]. V roce 2000 publikovali Possover et al. studii souboru žen po laparoskopické nerve-sparing radikální hysterektomii, v němž se soustředili více na zachování splachnických nervů než nervu hypogastrického a zdůraznili možnost lepší identifikace nervů díky zvětšení obrazu při laparoskopii [Possover et al.]. Výhody

laparoskopie u nervy šetřících operací pro časně stadium karcinomu děložního hrdla popisují i další autoři [Querleau et al. 2002, Zakashansky et al.].

3.5 Neuroanatomie ženského urogenitálního traktu.

Znalost anatomických struktur v pánvi (zejména nervů, protože jejich topografická variabilita je rozmanitá) je při provádění radikální hysterektomie základním předpokladem provedení nerve-sparing operace [obrázek 9].

Plexus hypogastricus superior.

Tento plexus začíná v oblasti bifurkace aorty a pokračuje presakrální oblastí do pánve. Obsahuje převážně sympatická nervová vlákna z plexus aorticus abdominalis a lumbálních ganglií truncus sympaticus (Th12-L2), ale i vlákna z prvního a druhého splachnického nervu. Plexus hypogastricus superior vede do pravého a levého nervus hypogastricus. Do presakrálního prostoru se chirurg dostává po otevření retroperitonea mediálně od ureteru a společné ilické arterie. Nervová vlákna je třeba identifikovat v průběhu lymfadenektomie [obrázek 10]. V presakrálním prostoru se nachází zpravidla 2-4 lymfatické uzliny a celkem asi 4-6 % sentinelových mizních uzlin karcinomu děložního hrdla [Rob et al. 2005].

Nervus hypogastricus.

Vzniká z plexus hypogastricus superior a běží kraniokaudálně v laterální vrstvě sakrouterinního ligamenta k dorsálnímu paracervixu a začleňuje se bilaterálně do plexus hypogastricus inferior. Presakrálně běží nervus hypogastricus mezi ligamentum sacrouterinum a mesoureterem. Než se hypogastrický nerv spojí s vlákny plexus hypogastricus inferior, nachází se dorsálně od ureteru [obrázek 11]. Identifikace a lateralizace obou nervů brání jejich porušení při resekci dorsální části paracervixu (lig. sacrouterinum a lig. rectovaginale). Mapování sentinelových uzlin pomocí patentové modři při operaci odhaluje lymfatický kanál,

který leží blízko plexus hypogastricus a pokračuje do presakrálních lymfatických uzlin [obrázek 12]. Identifikace hypogastrického nervu je jednodušší při laparoskopické lymfadenektomii než při operaci na otevřeném břiše. Další cestu identifikace hypogastrického nervu představuje otevření retroperitonea v Douglasově prostoru, mobilizace rekta, mobilizace ureteru a vytvoření pararektálního prostoru. Mezi prarektálním a pararektálním prostorem se ligamenta sactouterina a rectovaginalia dělí na silnější mediální a malou laterální část. Vlákná nervus hypogastricus a proximální části plexus hypogastricus inferior se nachází v laterální části sakrouterinního ligamenta. Tento postup uvolnění hypogastrického nervu je však ve srovnání s prvním popsáním přístupem méně přesný a na našem pracovišti je preferována jeho identifikace z presakrální oblasti.

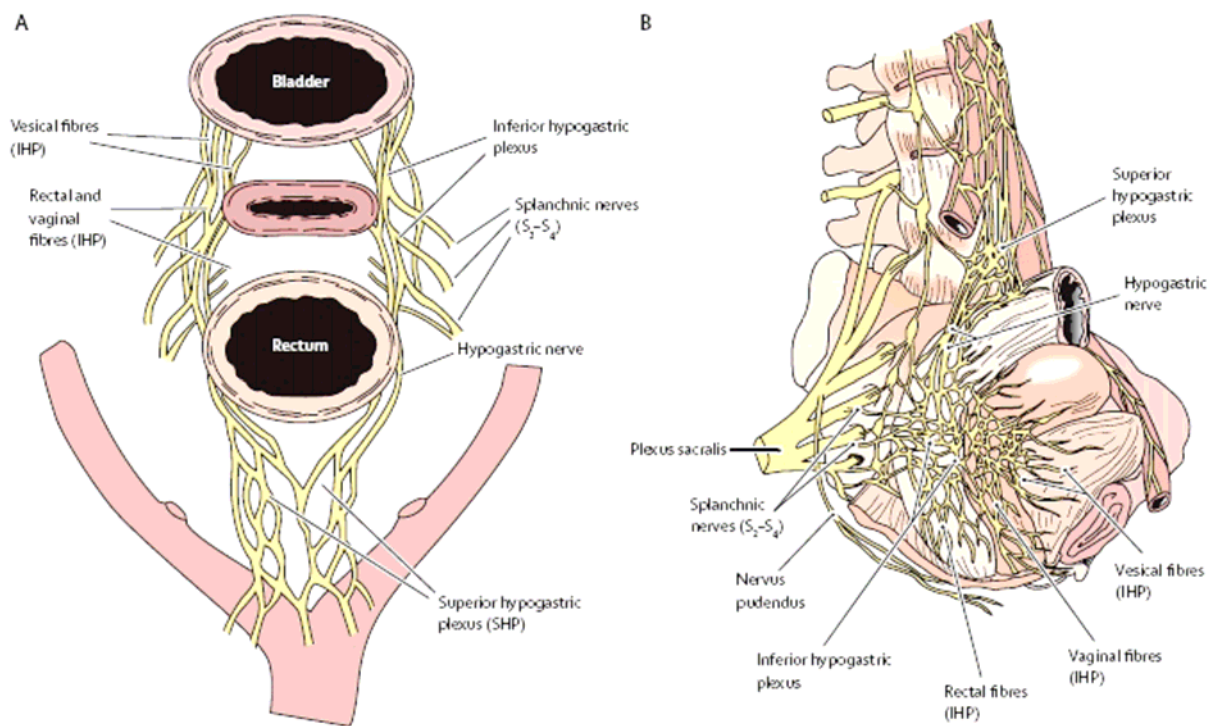
Plexus hypogastricus inferior.

Tento plexus představuje kondenzaci nervových buněk, vláken a ganglií skládající se ze sympatických i parasympatických nervů a jejich anastomóz. Parasympatická vlákna vychází jako pánevní splachnické nervy z oblasti S2-S4. Tato vlákna se spojují do plexus hypogastricus inferior, který představuje nejdůležitější hlubokou nervovou síť v laterální části paracervixu (ligamentum cardinale, laterální parametrium) [obrázek 13]. Eferentní vlákna plexu pokračují k rektu, k děloze, do lig. rectovaginale a do lig. vesicouterinum k močovému měchýři. Vlákná dolního hypogastrického plexu se dělí na tři další plexy: 1. mediální rektovaginální (ve vztahu ke křížení ureteru a uterinní arterie) vytváří vlákna rektální a vaginální, 2. laterální vesikální dělící se na vesikální a trigonální větve a 3. dolní rektální [obrázek 14].

Pro peroperační identifikaci dolního hypogastrického plexu je nutná preparace paravesikálního prostoru se systematickou pánevní lymfadenektomií (podél ilických cév a v supraobturátorové fosse). Po přerušení uterinní arterie je připraven pararektální prostor, vasa iliaca interna jsou odtlačeny laterálně a pod cévami se nachází fúzující jemná vlákna

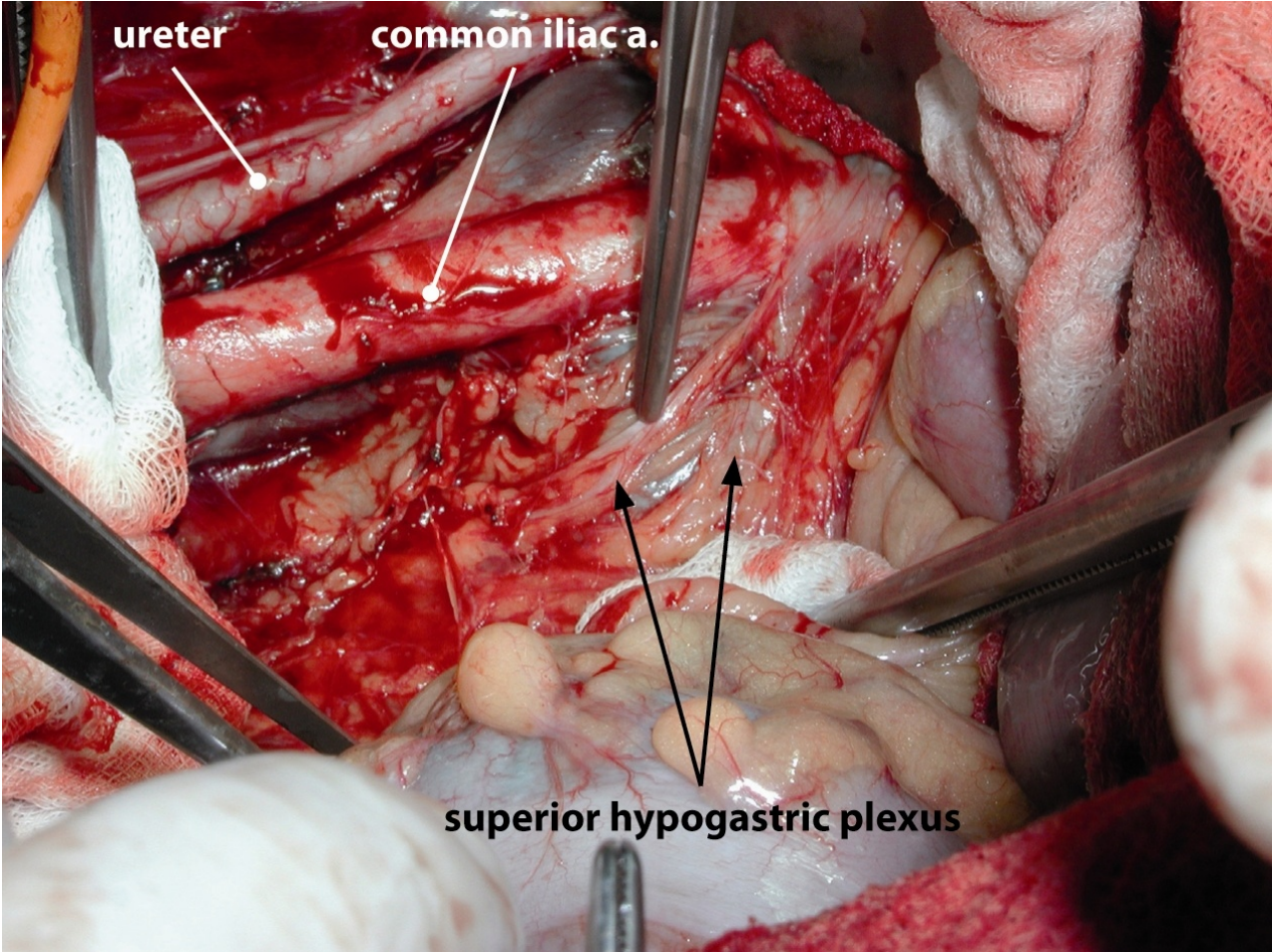
hypogastrického a pánevních splachnických nervů. Horní vaskulární část laterálního paracervixu obsahuje cévní struktury, tukovou tkáň, lymfatické kanály, malé uzliny a jemnou pojivovou tkáň. Hranici mezi horní vaskulární a hlubokou neurální částí představuje hluboká vena uterina. V některých případech je lepší hranicí arteria rectalis media. U více než 30 % žen je nalezena modifikace cévního zásobení, což ztěžuje standardní průběh operace. Neporanění distální části plexus hypogastricus inferior minimalizuje pooperační morbiditu, zejména se to týká jemných vesikálních vláken lokalizovaných v hluboké vrstvě vesikouterinního ligamenta laterálně a kaudálně od ureteru. Jakákoli dissekce prováděná pod močovodem v této části paracervixu zvyšuje riziko parciálního poranění nervových struktur. Vážné poškození nervových vláken (s následným vznikem dysfunkce dolního močového traktu) hrozí při úplné mobilizaci močovodů, radikální resekci předního paracervixu a v případě provedení rozsáhlejší kolpektomie s širokou resekci paracervixu [Rob et al. 2010].

Obrázek 9 - Inervace pánevních orgánů

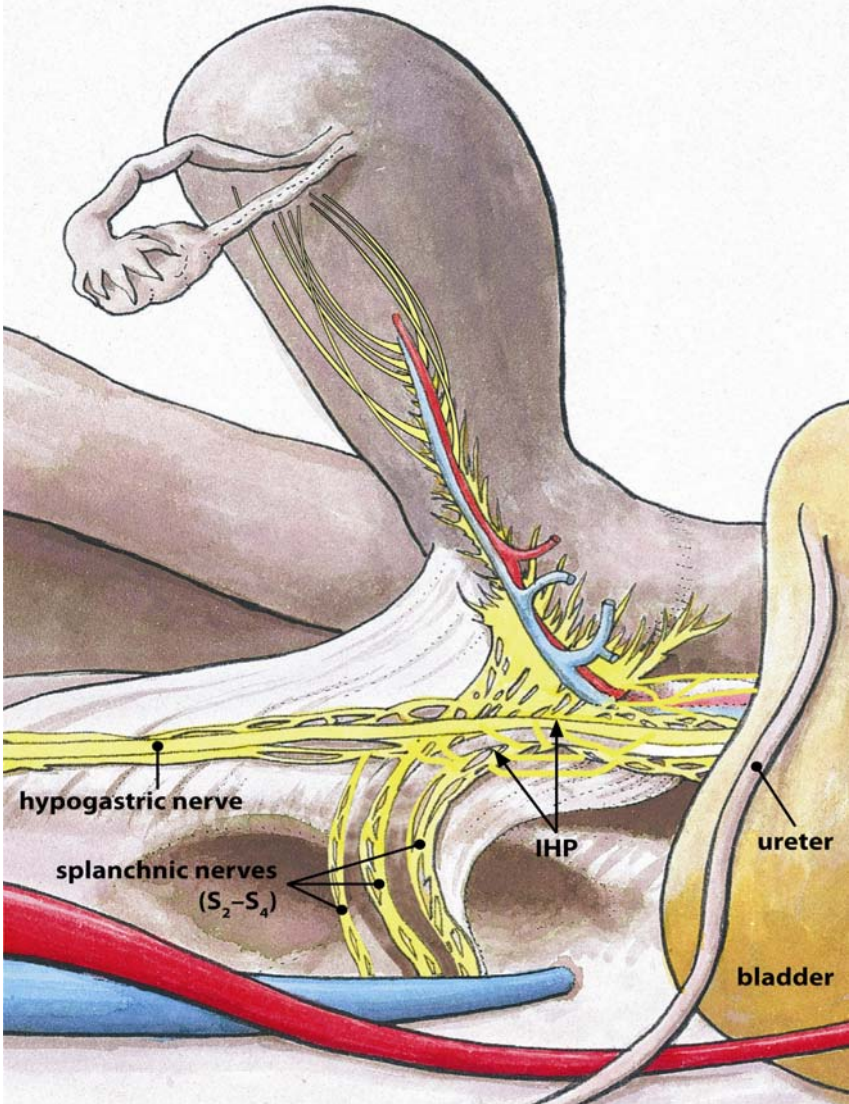


Převzato se svolením z Rob,L. et al., Lancet Oncol., 2010

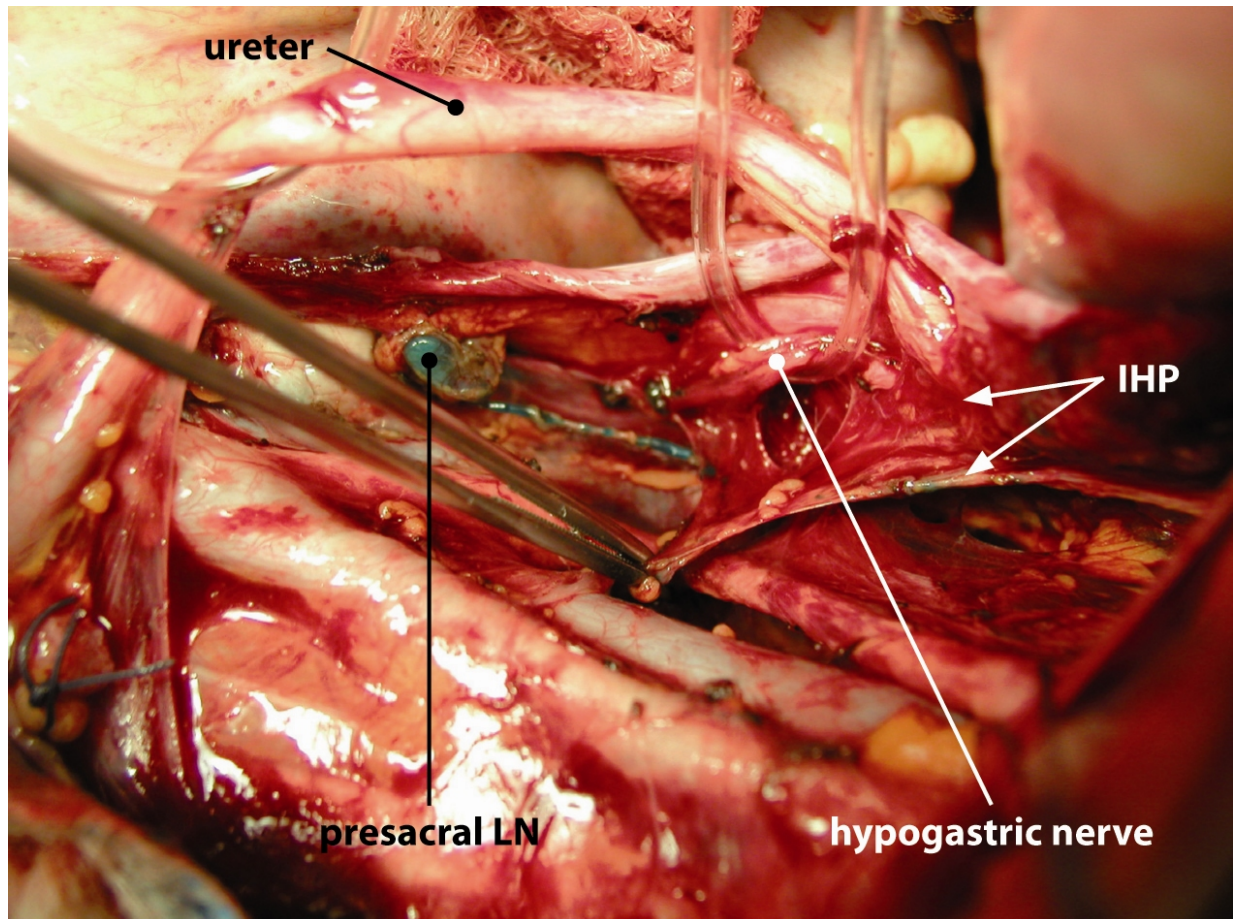
Obrázek 10 - Plexus hypogastricus superior



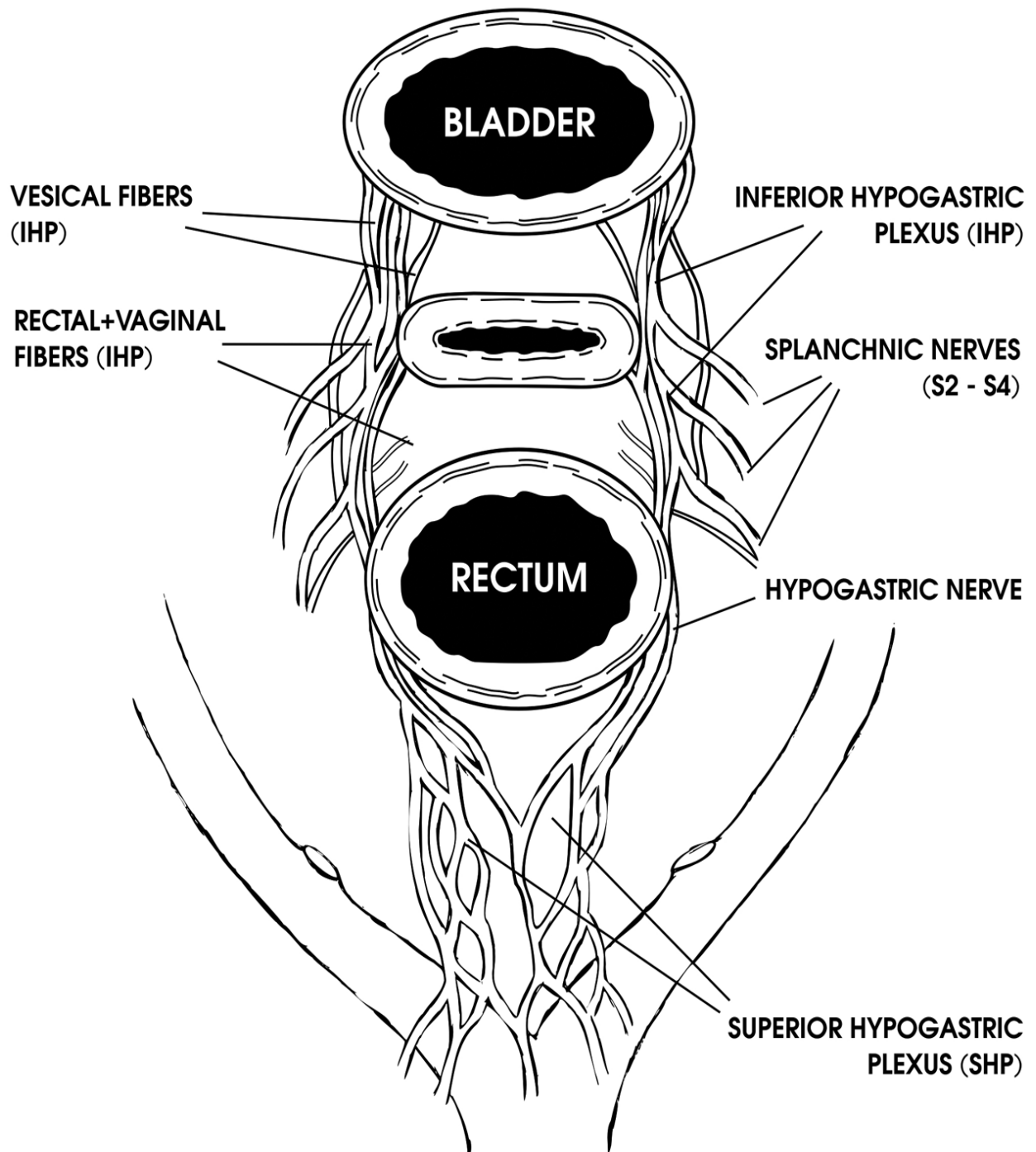
Obrázek 11 - Vegetativní inervace v parametriích



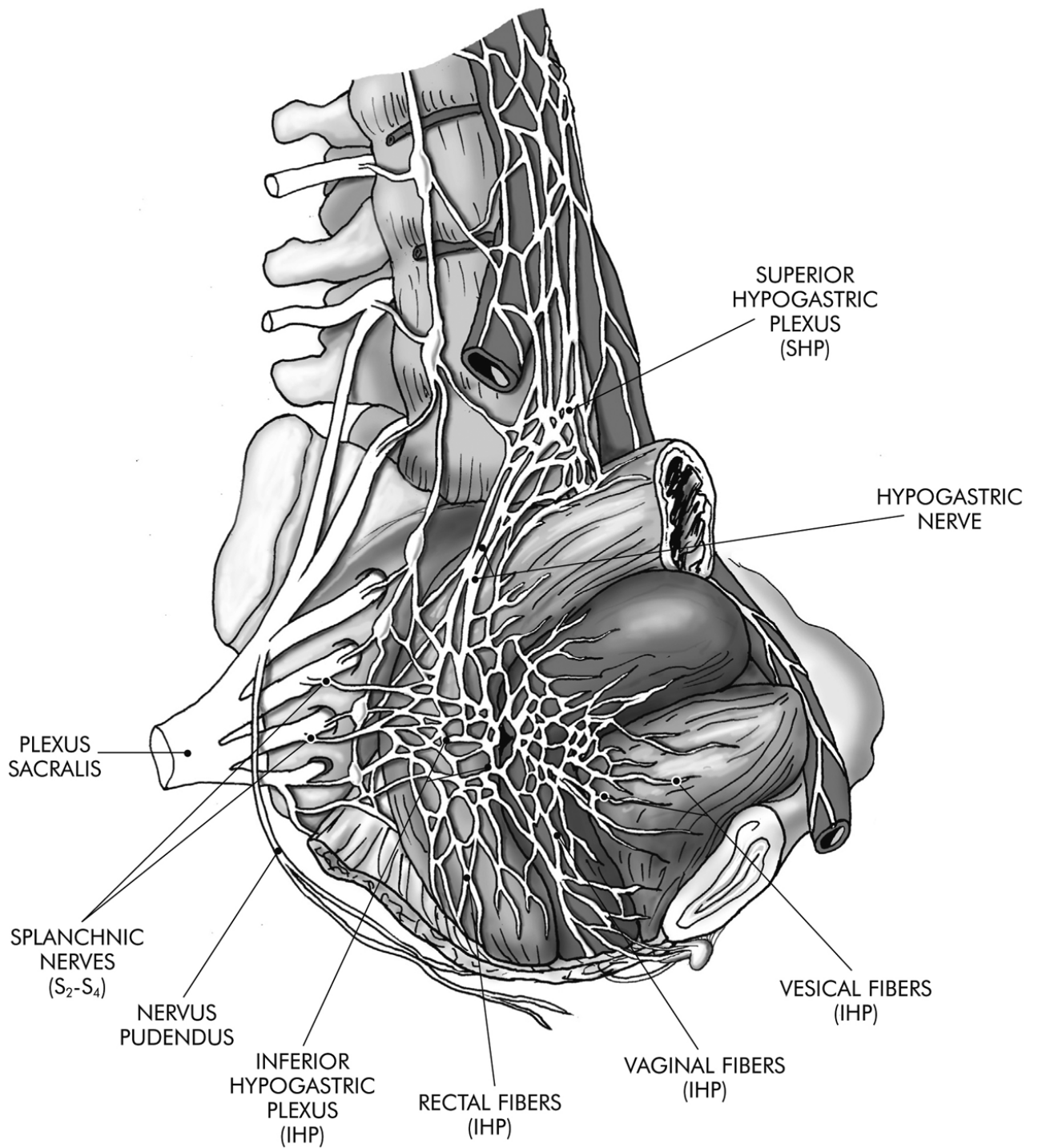
Obrázek 12 - Sentinelová uzlina v presakrální oblasti po zbarvení patentovou modří s průběhem n. hypogastricus a plexus hypogastricus inferior



Obrázek 13 - Vegetativní inervace malé pánve – transversální průřez



Obrázek 14 - Vegetativní inervace malé pánve a větve plexus hypogastricus inferior.



3.6 Fysiologie a patofysiologie mikce a kontinence.

Dolní močové cesty se vyvíjejí z Wolfových vývodů a základem převážné části ženských pohlavních orgánů jsou vývody Müllerovy. Oba tyto vývody probíhají v těsné souvislosti, a proto je jejich společné postižení časté (včetně vrozených vývojových vad či urogenitální atrofie v postmenopauze). Močový měchýř je dutý orgán zajišťující dvě základní funkce: shromažďování a vyprazdňování moči. Jeho svalovina je tvořena třemi vrstvami hladké svaloviny orientovanými cirkulárně a longitudinálně. Svalovina je inervována parasymptickým nervovým systémem cestou nn. splanchnici z míšních segmentů S2-S4. Parasympatikus přivádí do svaloviny detruzoru excitační signály způsobující vypuzování moči. Oblast trigona resp. hrdla močového měchýře je inervována převážně sympatickými nervovými vlákny ze segmentů Th11-L2 cestou plexus hypogastricus superior. Sympatická postgangliová vlákna mají excitační, tedy tonizační efekt na hrdlo měchýře. Mikce a kontinence moči jsou závislé na dokonalé koordinaci detruzoru a hrdla močového měchýře, což je podmíněno anatomickou integritou a neporušeným nervovým zásobením orgánů dolního močového traktu. Shromažďování i vyprazdňování moči jsou dvě zdánlivě protichůdné, vůlí ovladatelné a koordinované funkce řízené centrální nervovou soustavou. Kontrola vyprazdňování je podmíněna intaktními kortikálními centry ve frontálních lalocích ve spojení s thalamem, limbickým systémem, mozečkem a periferií. Poškození nervových drah suprasakrálně způsobuje hyperreflexii detruzoru, infrasakrální porušení nervových vláken vede k izolaci dolního močového traktu od vlivu centrálního nervového systému a k hyporeflexii až areflexii detruzoru s retencí moči a velkým postmikčním reziduem (např. u žen po radikální hysterektomii). Porušení inervace pánevního dna může vést k jeho postupnému ochabování a rozvoji stresové inkontinence moči.

Močová inkontinence je definována jako jakýkoli únik moči způsobující sociální nebo hygienický problém. Uretrální inkontinence se dělí na: stresovou, paradoxní, reflexní a hyperaktivní měchýř. Pro potřeby předkládané práce je potřebné podrobněji popsat hyperaktivní měchýř a stresovou inkontinenci, protože na základě níže popsaných definicí těchto potíží s kontinencí moči byl hodnocen předoperační stav i pooperační morbidita dolního močového traktu. Hyperaktivní měchýř (anglicky overactive bladder, ve zkratce i v našem písemnictví jen OAB) charakterizuje zejména pocit urgency (obtížně potlačitelné náhlé a silné nucení na močení, které je důsledkem abnormálního chování měchýře v průběhu shromažďovací fáze), s inkontinencí či bez (proto se mluví o hyperaktivním měchýři suchém nebo mokřím), zpravidla s vyšší frekvencí močení (více než 8x za 24 hodin) či nykturií (noční močení způsobující přerušovaný spánek). Stresová inkontinence se projevuje únikem zpravidla malého množství moči při fyzických aktivitách spojených s náhlým zvýšením intrabdominálního tlaku (při kašli, kýchnutí, smíchu, běhu, skákání, zvedání břemen), kdy tlak intravesikální převyší tlak intrauretrální. Stresová inkontinence vzniká následkem hypermobility hrdla měchýře a proximální části močové trubice nebo v důsledku poruchy vnitřního sfinkteru uretry. Tato forma inkontinence postihuje jak mladší ženy, zpravidla po několika porodech, tak i starší ženy po menopauze. Pro určení závažnosti stresové inkontinence se používá dělení podle Ingelmann-Sundberga na tři stupně – lehká, středně závažná a těžká forma (I., II. a III. stupeň). Na rozvoji stresové inkontinence se podílí celá řada rizikových faktorů. Vrozená dispozice je obvykle základním stavebním kamenem, na který nasedají další rizikové faktory, jejichž působením se inkontinence teprve projeví (např. multiparita, spontánní porod plodu o hmotnosti vyšší než 4000 gramů, postmenopauza, podstoupená pánevní operace).

Močovou inkontinenci lze zejména u žen v mladém a středním věku považovat více za dynamický než trvalý symptom [Samuelsson et al.]. Porucha kontinence v postmenopauze

však zpravidla spontánně neregreduje [Holtedahl et al.]. Asi v 10 % případů ovšem může i u žen nad 60 let věku nastat spontánní vymizení symptomů. V odborné literatuře je prezentováno mnoho studií hodnotících prevalenci močové inkontinence v populaci dospělých žen. Výsledky se pohybují mezi 22 a 40 % [Burgio et al., Holding et al., Chmel et al. 2004, Iosif et al.]. Symptomatologie samotného hyperaktivního měchýře se ve srovnání se stresovou inkontinencí vyskytuje v absolutní většině epidemiologických studií, až na výjimky [Iosif et al.], v podstatně nižším procentu (okolo 15 %).

3.7 Radikální hysterektomie a pooperační dysfunkce dolního močového traktu.

Porucha kontinence a evakuace moči je po radikální abdominální hysterektomii způsobená zejména parciálním porušením autonomních nervových vláken v paracervikální oblasti, která inervují močový měchýř [obrázek 15]. Menší roli sehrává i peroperační porušení podpůrných struktur a pooperační perivesikální fibróza. Příčina dysfunkce dolního močového traktu po radikální hysterektomii je nepochybně multifaktoriální, přičemž ale stále zůstává ne zcela jasná. Pooperační dysfunkce se obvykle vyskytuje ve dvou fázích. Iniciální fáze je hypertonická, charakterizovaná přechodně spastickým měchýřem malého objemu. Příčinou je selektivní denervace vedoucí k dominanci parasymptiku a zvýšenému napětí hladké svaloviny detruzoru. Druhá fáze je hypotonická s overdistendovaným močovým měchýřem. Hypotonický až atonický měchýř vzniká zpravidla v důsledku špatného pooperačního managementu a opomenutí pravidelného kontrolování charakteru mikce a postmikčního rezidua (měřeného ultrasonograficky). Klíčový aspekt vzniku overdistenze spočívá v tom, že pacientka po operaci poměrně dlouho nevnímá hypotonii a „přeplnění“ močového měchýře. Správná pooperační péče o močení může v mnoha případech vyloučit vznik retence moči. Pro pooperační derivaci po radikální hysterektomii proto někteří používají peroperačně zavedenou

suprapubickou punkční epicystostomií s možností exaktního měření postmikčního rezidua a umožnění dlouhodobé drenáže měchýře s minimálním rizikem vzniku infekce dolního močového traktu, k čemuž běžně dochází při dlouhodobé derivaci moči permanentním uretrálním katétrem.

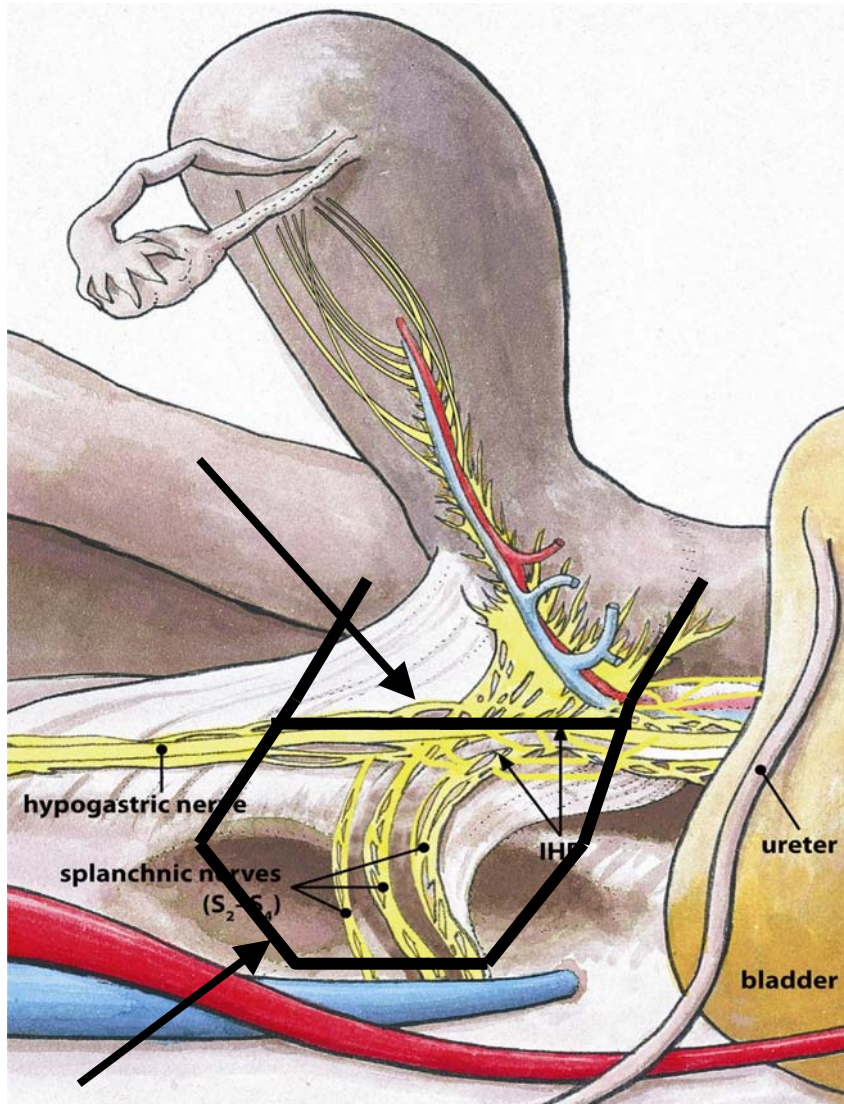
Pro pooperační management kontroly mikce u žen po radikální hysterektomii je nezbytná znalost funkce dolního močového traktu před operací. Je zřejmé, že předoperační klinické dysfunkce a abnormality ve výsledcích urodynamického vyšetření představují rizikové faktory pro pooperační potíže s evakuací či kontinencí moči [Todo et al.]. Hodnocení poruch funkce dolního močového traktu po radikální hysterektomii má význam po minimálně 6 měsících od operace, protože nemalé procento dysfunkcí během této doby spontánně vymizí [Naik et al.].

Dysfunkce dolního močového traktu patří mezi nejčastější dlouhodobé komplikace po radikální hysterektomii, přičemž procento postižených žen je v publikovaných studiích velmi rozmanité a kolísá mezi 5 a 76 % [Benedetti-Panici et al. 2004, Jackson et al., Zullo et al.]. Tyto velké procentuální rozdíly souvisí jak s rozdílnými stupni chirurgické radikality resekce parametrií, tak i s různými metodami objektivizace závažnosti a charakteru dysfunkce. Podstatou redukce urologické morbidity je vypracování chirurgické techniky, která dosáhne maximální onkologické efektivity za cenu minimální pooperační morbidity. Efektivní cestu představuje nervy šetřící (nerve-sparing) technika používaná na našem pracovišti nebo výrazná redukce radikality resekce paracervixu. V odborném tisku bylo prezentováno několik studií poukazujících na nižší výskyt dysfunkcí dolních močových cest po nervy šetřících radikálních hysterektomiích typu III ve srovnání se standardní radikální hysterektomií typu III [Fujii et al., Sakuragi et al., Trimbos et al. 2001, Trimbos et al. 2008].

Autonomní nervová vlákna inervující močový měchýř mohou být v průběhu radikální hysterektomie porušena na několika místech: při odstraňování preesakrálních mízních uzlin, během disekce pochvy a mobilizace měchýře a při resekci paracervixu.

Poruchy evakuace močového měchýře nejsou jen problémem onkogynekologů, ale stávají se stále aktuálnějším problémem odborníků mnoha specializací. Akutní prolongovanou overdistenzí močového měchýře (zejména terminologií, prevalencí, patofysiologií, profylaxí a terapií) se v roce 2011 zabývala skupina renomovaných expertů International Consultation on Incontinence – Research Society (ICI-RS), která své závěry aktuálně i publikovala [Madersbacher et al.]. Akutní prolongovaná overdistenze měchýře je podle této interdisciplinární společnosti zpravidla následkem nepoznané a inadekvátně řešené akutní retence moči způsobené zejména regionální anestézií, prolongovaným porodem a rozsáhlým chirurgickým zákrokem v pánvi s následnou poruchou vnímání náplně močového měchýře. ICI-RS doporučila stanovit terminologii, akcentovala potřebu provedení studií dokladujících incidenci různých typů overdistenze měchýře a stanovení léčebných a profylaktických strategií, které by měly být zavzaty do chirurgických metod léčby (obdobně jako v našem postupu terapie žen s časným stadiem karcinomu děložního hrdla).

Obrázek 15 - Rozsah resekce parametrií při radikální hysterektomii C1 (horní šipka) a C2 (dolní šipka)



4. Popis řešení a výsledky výzkumu

4.1 Soubor a metodika

4.1.1 Charakteristika souboru, demografická data.

Prezentovaný soubor tvořilo původně 189 pacientek Gynekologicko-porodnické kliniky UK 2. LF a FN Motol v Praze operovaných pro časně stadium karcinomu děložního hrdla (IA1-IB2) mezi lednem 2004 a prosincem 2009. Jednalo se o soubor žen, které nepodstoupily pooperační adjuvantní radioterapii a podepsaly informovaný souhlas s provedením předoperačního a kontrolního pooperačního urodynamického vyšetření za účelem detekce zejména pozdních urogynekologických konsekvencí souvisejících s chirurgickou terapií karcinomu děložního hrdla. Do předkládané studie byly cíleně zařazeny pouze ženy bez pooperační radioterapie, která by mohla ovlivnit výsledky srovnání různé radikality chirurgické léčby.

Soubor byl rozdělen na tři skupiny. Ve 141 případech byla provedena nerve-sparing radikální hysterektomie typ C1 (NSRH) s bilaterální adnexektomií, u 22 žen laparoskopická pánevní lymfadenektomie s laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií (LAP+LAVH) a ve 26 případech laparoskopická pánevní lymfadenektomie s následnou simplexní vaginální trachelektomií (LAP+TR). V těchto posledních dvou skupinách byly operovány ženy s nádorem šíře menší než 2 cm, invazí stromatu děložního hrdla maximálně do poloviny jeho objemu – zjištěno nukleární magnetickou rezonancí a ultrazvukovým vyšetřením - a histopatologicky negativními lymfatickými uzlinami. Skupinu s provednou

simplexní trachelektomií představovaly ženy (5 žen po jednom porodu, 21 nulligravid) s přáním provedení fertilitu zachovávající operace.

K pooperační urodynamické kontrole se za 12 měsíců po operaci dostavilo ze 189 operovaných celkem 142 (75,13 %) žen, u nichž bylo provedeno zhodnocení funkce dolního močového traktu. 110 žen (z celkového počtu 141 se jednalo o 78,01 %) bylo po nerve-sparing radikální hysterektomii typ C 1 (NSRH), 15 žen (z celkového počtu 22 to bylo 68,18 %) bylo po laparoskopické pánevní lymfadenektomii a laparoskopicky asistované hysterektomii (LAP+LAVH) a 17 pacientek (z celkového počtu 26 se dostavilo ke kontrole 65,38 % žen) bylo po laparoskopické pánevní lymfadenektomii a následné vaginální trachelektomii (LAP+TR) [tabulka 1]. Pacientky, které se na objednanou plánovanou urogynekologickou kontrolu po 12 měsících nedostavily, byly následně opakovaně kontaktovány telefonicky a dopisem s pozváním, avšak přestože nadále docházely na dispenzarizační kontroly do onkogynekologické ambulance kliniky a neudávaly potíže s močením, nebyly již ochotny podstoupit kontrolní urodynamické vyšetření v rámci studie nebo otěhotněly po trachelektomiích.

Demografické hodnoty soubory (průměrný: věk, hmotnost, výška, BMI - body mass index, parita, dále typ nádoru, TNM stadium, grading nádoru, počet odstraněných uzlin, neoadjuvantní chemoterapie) jsou zaznamenány v tabulce 2. V postmenopauze bylo celkem 41 žen (28,9 %) celého souboru (38 NSRH a 3 LAP+LAVH). Je samozřejmé, že v podskupině LAP+TR byly jen ženy ve fertilním věku. Všechny ženy z hodnoceného souboru byly rok po operaci bez známek recidivy onemocnění.

4.1.2 Urogynekologické vyšetření a urodynamická studie

Urodynamické vyšetření bylo provedeno v době maximálně týden před zákrokem a poté za 12 měsíců po operaci na urodynamickém přístroji Solar Silver 4T MMS s vodními snímači tlaku (Medical Measurement Systems B.V., Enschede, Holandsko). Vyšetření bylo provedeno obvyklým způsobem a skládalo se z plnicí cystometrie, měření uretrálního tlakového profilu a uroflowmetrie. Po vycévkování močového měchýře byl v gynekologické poloze zaveden třicestný uretrální katétr (9 French). Jeden kanál katétru byl určen k měření intravesikálního tlaku, druhý k plnění močového měchýře a třetí k snímání uretrálního tlaku. Vyšetření začalo cystometrií s plněním měchýře roztokem sterilní vody rychlostí 50 ml/min se zaznamenáváním jednotlivých parametrů. Poté bylo během vytahování katétru z močových cest provedeno standardní měření parametrů uretrálního tlakového profilu. Vyšetření končilo vymočením naplněného objemu močového měchýře do uroflowmetru.

Objektivizace úniku moči při stresové inkontinenci byla provedena pomocí stresového testu obvyklým způsobem vstoje se standardní náplní močového měchýře 300 ml. Při vstupním i kontrolním vyšetření byly pacientky gynekologicky vyšetřeny a byly dotazovány na přítomnost subjektivních mikčních potíží. Přítomnost stresové inkontinence byla zjišťována dotazem na únik moči při kašli, pohybu či námaze a symptomatologie hyperaktivního měchýře (OAB) dotazem na časté náhle vzniklé nezadržitelné nucení na močení s únikem moči (mokrý OAB) či bez (suchý OAB) a na výskyt nykturií. Porucha evakuace močového měchýře byla hodnocena podle dotazu na subjektivní pocit prodloužené mikce a potřebu tlačení v průběhu močení.

4.1.3 Pooperační management kontroly mikce a evakuace močového měchýře

Péče o evakuaci moči z močového měchýře po operaci byla standardně prováděna následovně: u skupiny žen po radikální hysterektomii technikou nerve-sparing (typ C1) byl Foleyův uretrální katétr odstraněn druhý pooperační den a pacientky byly poučeny o potřebě močení každé 2-3 hodiny. V případě opakovaného postmikčního rezidua nad 100 ml (měřeno ultrazvukem nebo cévkováním po vymočení) byla zavedena další drenáž měchýře uretrálním katétrem na 48 hodin (ze 142 žen celého souboru ve 20 případech, tj. 14,1 %). Následně opět spontánní mikce každé 2-3 hodiny. Pokud byly postmikční rezidua i poté vyšší než 100 ml, tak byla zavedena punkční epicystostomie (jen u 5 žen skupiny NSRH, tj. 3,5 % celého souboru a 4,5 % skupiny NSRH) k zajištění sterilní drenáže měchýře s možností kontroly rezidua po mikci samotnou pacientkou. Do 14 dnů po operaci byla mikce s reziduem do maximálně 50 ml restituována u všech operovaných žen. V případě prodloužené restituce evakuace močového měchýře po operaci byla vždy vyšetřena moč mikrobiologicky. U žen po méně radikálních operacích – LAP+LAVH (22 žen) a LAP+TR (26 žen) byl standardně Foleyův uretrální katétr odstraněn za 24 hodin od operace, tedy první pooperační den a pacientky byly poučeny o potřebě močení každé 2-3 hodiny. V těchto dvou skupinách bylo pouze u jedné z 48 žen (2,1 %) zjištěno postmikční reziduum nad 100 ml. To přesvědčivě dokladuje minimální rozsah poškození pánevní inervace u žen po provedené pánevní lymfadenektomii bez resekce paracervixu.

4.1.4 Poranění ureteru.

V celém souboru byla zaznamenána jen jedna (0,7 %) pooperační urologická komplikace – poranění ureteru (M. B., 45 let). Za 10 dnů po nerve-sparing radikální hysterektomii ve stadiu pT1b byla při standardně prováděné vylučovací urografii za 15 minut

po aplikaci kontrastní látky nad močovým měchýřem nalezena oválná ohraničená kolekce kontrastu v rozsahu 6x5 cm. V boční skiaskopické projekci se kolekce kontrastní látky promítala mezi močový měchýř a kost křížovou a po mikci zůstávala beze změny. Byla vyjádřena suspekce na malou lézi ureteru. Ve spolupráci s urologem byla následně provedena relaparotomie s nálezem tangenciálního poranění levého ureteru v oblasti nad arteria iliaca communis způsobené kovovým klipem. Tento byl odstraněn, močovod následně uvolněn, provedena jeho resekce a konce sešity bez napětí lege artis na pig-tailu CH 7. U pacientky nebyly dále zaznamenány jakékoli negativní pooperační konsekvence týkající se funkce močovodu či přítomnosti uroinfekcí. Tato komplikace byla podrobně analyzována. Příčina spočívala v naložení klipu na „drobné krvácení“ ve stěně rektosigmatu. Nedostatečná mobilizace závěsu rektosigmatu a nedostatečná identifikace průběhu ureteru vedla k zachycení části stěny ureteru do titanového klipu a následnému poškození.

Poranění ureteru v oblasti společných ilických cév má většinou příčinu v inadekvátní mobilizaci coeca (vpravo) a rektosigmoidea (vlevo). Při jakémkoli krvácení v průběhu operace je v této oblasti nutno nejdříve lépe uvolnit coecum nebo rektosigmoideum a následně i ureter a až poté cíleně stavět krvácení. Častější poranění ureterů jsou popisovány v juxtavesikální části, ale v našem souboru nebylo takové poranění zaznamenáno. Nízkou frekvenci této komplikace připisuje naše onkologická skupina technice uvolnění ureteru s využitím koagulačních možností 5 mm LigaSure (Covidien, Tullamore, Irsko).

4.1.5 Statistické zpracování.

Získané předoperační i pooperační výsledky urodynamického vyšetření a některá demografická data souboru byly statisticky zhodnoceny pomocí t-testu. Jako statisticky signifikantní byl hodnocen výsledek p-value menší než 0,05.

4.2 Výsledky výzkumu.

Hodnoty urodynamických parametrů naměřené před operací a za 12 měsíců po chirurgickém zákroku u pacientek, které podstoupily jednotlivé typy zákroků jsou uvedeny v tabulkách 3, 4 a 5.

U operovaných žen nebyl zjištěn statisticky významný vzestup počtu případů stresové inkontinence nebo symptomatologie hyperaktivního měchýře po chirurgickém zákroku. Před operací udávalo přítomnost stresové inkontinence 17 pacientek operovaných nerve-sparing radikální hysterektomií (NSRH) a po operaci trpělo stresovou inkontinencí 16 žen (poměr 17/16). Ve skupině pánevní lymfadenektomie a laparoskopicky asistované vaginální hysterektomie (LAP+LAVH) byl tento poměr 2/0. V případě provedené laparoskopické pánevní lymfadenektomie a simplexní trachelektomie (LAP+TR) byl poměr před a pooperační stresové inkontinence 0/1. Předoperační a pooperační symptomatologie hyperaktivního měchýře se vyskytovala ve výše popsaných skupinách v menší míře, a to postupně v následujících poměrech: 4/4, 1/3 a 0/0.

Ve skupině LAP a TR byla po operaci zachycena jedna pacientka s de novo vzniklou stresovou inkontinencí. Ve skupině LAP a LAVH vymizely dvě stresové inkontinence a de novo vznikly dva nové případy symptomatologie OAB. V nejpočetnější skupině NSRH vymizela stresová inkontinence u 7 žen a de novo vznikly tyto mikční potíže u 6 pacientek.

Hyperaktivní měchýř byl v této skupině přítomen před operací i za rok po zákroku u stejných žen [tabulka 6].

Celková prevalence symptomů močové inkontinence byla v prezentovaném souboru žen před i po operaci nižší než běžně udávaná prevalence v populaci dospělých žen, v níž nejčastěji kolísá okolo 30 %. Lze to jednoduše vysvětlit věkem pacientek, většina z nich byla v době zákroku v premenopauze (věk resp. postmenopauza je považována za rizikový faktor vzniku močové inkontinence). Po operaci navíc všechny mladé premenopauzální pacientky souboru užívaly po provedené bilaterální ovariectomii estrogenní substituční terapii.

Věkový rozdíl mezi NSRH a LAP+LAVH nebyl statisticky významný (p-value 0,74), očekávaný statisticky významný však byl rozdíl věku mezi skupinami NSRH a LAP+TR (p-value 0,001) a mezi LAP+LAVH a LAP+TR (p-value 0,0001).

Rozdíl v BMI mezi skupinami nebyl statisticky významný. Průměrný BMI u pacientek s močovými obtížemi po operaci (stresová inkontinence a hyperaktivní měchýř) byl 27,1 (SD 5,61). BMI u žen se stresovou inkontinencí byl 24,8 (SD 4,33). BMI v případě žen se symptomy hyperaktivního měchýře byl 29,2 (SD 4,76) – hraničně statisticky významné v porovnání s průměrným BMI celého souboru (p-value 0,05).

V celém souboru operovaných pacientek nebyl v průběhu pravidelných kontrol po třech měsících až do roku po operaci zaznamenán případ ženy s recidivujícími infekcemi dolního močového traktu (dvě a více uroinfekcí v průběhu 6 měsíců resp. tři a více uroinfekcí v průběhu 12 měsíců). Průměrná doba mikce se za rok po operacích neprodloužila a nebyl ani zachycen nálezný patologického postmikčního rezidua.

Předoperační i pooperační parametry urodynamického vyšetření v jednotlivých skupinách jsou detailně zaznamenány v tabulkách 3, 4, 5. Ve skupině NSRH byla zachycena jen jedna statisticky významná změna, a to mírné zvýšení maximální cystometrické kapacity

močového měchýře z 420 na 443 ml (p-value 0,009) bez prodloužení doby mikce. Ve skupině LAP+LAVH nebyla za 12 měsíců po operaci nalezena žádná statisticky významná změna a ve skupině LAP+TR byla zaznamenána jen jedna statisticky významná změna, a to v prvním nucení na močení v průběhu plnicí cystometrie s poklesem objemu z 239 na 189 ml (p-value 0,04), přičemž maximální kapacita močového měchýře zůstala po operaci beze změny. Hlavní sledované uroflowmetrické parametry – doba mikce, rychlost proudu a objem tekutiny vymočený při uroflowmetrii se po operaci nezměnily v žádné skupině.

Tabulka 1 – Počet žen souboru

	Soubor celkem	NSRH	LAP+LAVH	LAP+TR
Počet operovaných	189	141	22	26
Počet kontrol	142	110	15	17
Procento kontrol	75,13 %	78,01 %	68,18 %	65,38 %

Tabulka 2 – Demografická data hodnoceného souboru

		NSRH		LAP+LAVH		LAP+TR	
Počet pacientek		110		15		17	
Věk, průměr (SD), roky		44,9 (11,1)		45,9 (6,7)		31,1 (3,7)	
Věkové rozmezí		21-74		29-66		24-36	
Hmotnost, průměr (SD), kg		70,1 (15,2)		68,4 (14,1)		66,4 (17,7)	
Výška, průměr, (SD), cm		165,7 (6,2)		165,2 (6,2)		166,7 (5,8)	
BMI, průměr (SD)		25,3 (5,4)		25,0 (4,4)		23,8 (5,7)	
Parita, průměr (SD)		2,1 (0,86)		1,9 (0,74)		0,3 (0,46)	
Histologický typ	Spinocelulární	81	73,6 %	13	86,7 %	12	70,6 %
	Adenokarcinom	29	26,4 %	2	13,3 %	5	29,4 %
Grade	1	20	18,2 %	4	26,7 %	3	17,6 %
	2	53	48,2 %	11	73,3 %	10	58,9 %
	3	37	33,6 %	0	0 %	4	23,5 %
TNM stadium	IA1	2	1,8 %	2	13,3 %	2	11,8 %
	IA2	2	1,8 %	1	6,7 %	5	29,4 %
	IB1	66	60 %	12	80 %	9	52,9 %
	IB2	40	36,4 %	0	0 %	1	5,9 %
Počet odstraněných LU (SD)		26,2 (8,78)		14,2 (7,67)		17,9 (7,36)	
NAC		12	10,9 %	0	0 %	6	35,3 %

Tabulka 3 – Urodynamické vyšetření – nerve-sparing radikální hysterektomie (NSRH)

	Před operací	SD	Po operaci	SD	P-value
První nucení (ml)	244,33	81,69	243,83	84,98	0,963
Silné nucení (ml)	420,32	88,66	443,45	78,75	0,009
MUCP	58,75	28,16	59,97	25,72	0,684
Funkční délka uretry	28,37	11,70	27,39	11,79	0,524
Max. průtoková rychlost	25,71	11,31	27,29	11,14	0,111
Čas k max. průtoku	18,22	39,72	18,52	52,21	0,964
Mikční objem	443,53	118,41	444,96	104,68	0,917
Doba mikce	44,10	24,39	41,31	21,53	0,288
Průměrný průtok	13,69	7,19	14,41	6,28	0,239

Tabulka 4 - Urodynamické vyšetření – pánevní laparoskopická lymfadenektomie a laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie (LAP+LAVH)

	Před operací	SD	Po operaci	SD	P-value
První nucení (ml)	218,09	44,58	271,36	101,44	0,174
Silné nucení (ml)	409,10	66,01	416,20	88,36	0,823
MUCP	50,80	32,10	57,80	29,84	0,440
Funkční délka uretry	28,80	13,38	29,70	12,83	0,866
Max. průtoková rychlost	29,73	18,33	31,00	8,66	0,817
Čas k max. průtoku	13,55	8,42	10,82	5,33	0,180
Mikční objem	451,00	76,14	456,27	103,58	0,865
Doba mikce	36,09	18,40	30,36	10,08	0,129
Průměrný průtok	17,73	14,20	17,55	4,59	0,969

Tabulka 5 - Urodynamické vyšetření – pánevní laparoskopická lymfadenektomie a simplexní trachelektomie (LAP+TR)

	Před operací	SD	Po operaci	SD	P-value
První nucení (ml)	239,44	58,27	188,69	70,29	0,040
Silné nucení (ml)	428,12	66,59	436,82	64,37	0,684
MUCP	77,06	24,12	66,06	19,16	0,142
Funkční délka uretry	27,81	5,82	26,06	9,10	0,379
Max. průtoková rychlost	18,63	6,68	21,00	9,21	0,114
Čas k max. průtoku	21,25	15,30	19,13	16,13	0,592
Mikční objem	413,24	104,28	436,71	127,79	0,449
Doba mikce	59,13	34,96	47,06	20,44	0,250
Průměrný průtok	10,25	4,06	11,38	5,18	0,407

Tabulka 6 – Předoperační a pooperační SI a OAB ve skupinách.

		NSRH		LAP+LAVH		LAP+TR	
SI	Předoperačně	17	15,5 %	2	13,3 %	0	0 %
	Pooperačně	16	14,5 %	0	0 %	1	5,9 %
	Vymizelé	7	6,4 %	2	13,3 %	0	0 %
	De novo vzniklé	6	5,5 %	0	0 %	1	5,9 %
OAB	Předoperačně	4	3,6 %	1	6,7 %	0	0 %
	Pooperačně	4	3,6 %	3	20 %	0	0 %
	Vymizelé	0	0 %	0	0 %	0	0 %
	De novo vzniklé	0	0 %	2	13,3 %	0	0 %

SD - směrodatná odchylka

BMI - body mass index

LU - lymfatické uzliny

NAC - neoadjuvantní chemoterapie

MUCP – maximální uzavírací uretrální tlak

SI – stresová inkontinence

OAB – hyperaktivní měchýř

5. Hodnocení a závěr.

5.1 Diskuze a hodnocení výsledků.

Naše práce splnila skóre pro správnou metodologii prováděné studie – jednalo se o prospektivní studii, soubor pacientek byl větší než 100, pooperační sledování bylo za jeden rok a více a bylo provedeno objektivní předoperační i pooperační urodynamické vyšetření funkce dolního močového traktu [Plotti et al.].

Prezentovaný soubor pacientek operovaných pro časně stadium karcinomu děložního hrdla je i přes svou určitou nesourodost (tři typy operací - charakteru nerve-sparing, méně radikálních a méně radikálních fertilitu zachovávajících) jedním z největších prospektivně hodnocených souborů na světě, v němž byla objektivizována funkce dolního močového traktu před operací i pooperačně v intervalu jednoho roku od chirurgického zákroku (v souladu s výše citovanými publikacemi upozorňujícími na možnost spontánní pozvolné normalizace evakuační funkce močového měchýře do 12 měsíců po operaci). V souvislosti s rozsahem souboru je třeba upozornit zejména na velkou skupinu 110 žen léčených nerve-sparing radikální hysterektomií a pánevní lymfadenektomií (NSRH). Zbývající dvě skupiny (LAP+LAVH a LAP+TR) byly sice rozsahem menší, ale vzhledem k inovativnosti těchto dvou šetrných chirurgických postupů se jedná o první výsledky pacientek z pilotních souborů,

kteře byly ochotné podstoupit předoperační a i pooperační urogynekologické a urodynamické vyšetřeni.

Průměrný index tělesné hmotnosti našeho souboru se v jednotlivých skupinách operovaných žen pohyboval v normálních hodnotách (okolo BMI 25), ale ani hodnoty BMI nad 35 v pásmu významné obezity nejsou pro naše rozhodování o provedení nerve-sparing či méně radikální operace limitní. Souhlasíme s tvrzením některých autorů [Cohn et al.], že radikální hysterektomie a pánevní lymfadenektomie je spolehlivě proveditelná i u obézních žen v adekvátním rozsahu, s akceptovatelnou morbiditou a zároveň i vynikajícími onkologickými výsledky.

Samotná prostá hysterektomie je obecně považována za jeden z potenciálních rizikových faktorů rozvoje stresové inkontinence moči, ale její role zůstává stále kontroverzní [Brown et al., Thakar et al.]. Milsom et al. ve svém rozsáhlém souboru poukázali na to, že ženy po hysterektomii ve srovnání s neoperovanými udávaly symptomy inkontinence častěji (21 % vs. 16 %) [Milsom et al.]. Také další autoři [Peyrat et al.] tvrdí, že hysterektomie je, spolu s věkem nad 40 let a vaginálním porodem, rizikovým faktorem vzniku stresové inkontinence. Demirci et al. ve své práci ovšem deklarují, že hysterektomie nezpůsobuje oslabení uretrální podpory a tím nezvyšuje riziko rozvoje stresové inkontinence [Demirci et al.]. V kontrastu se závěry této studie však jiní autoři [Morgan et al.] upozorňují na to, že inkompetence vnitřního svěrače uretry je u inkontinentních žen po hysterektomii důsledkem a komplikací této operace.

Močová inkontinence je zejména u žen v mladém a středním věku považována více za dynamický než statický příznak. V tomto kontextu lze souhlasit s tvrzením, že jsou časté jak nově vzniklé symptomy inkontinence po operaci, tak je možné i „vyléčení“ inkontinence hysterektomií (jako v našem souboru žen po NSRH), přičemž kvalitu mikce a kontinenci po

hysterektomii je nutné hodnotit v časovém odstupu [Neumann et al.]. Nově vzniklá močová inkontinence byla v našem pracovišti publikované dotazníkové studii s cílem posouzení výskytu nových symptomů močové inkontinence po odnětí dělohy pro benigní onemocnění zaznamenána za dva roky po samotné abdominální hysterektomii v 15,8 % případů [Chmel et al. 2005]. Výsledky korespondují se závěry studie [Kjerulff et al.], v níž autoři hodnotili inkontinenci za jeden a dva roky po hysterektomii a v jejich souboru trpělo inkontinencí 16,7 % resp. 14,4 % operovaných žen. Vierhout upozornil na významný rozdíl v datech publikovaných v epidemiologických studiích (zvýšení rizika vzniku dysfunkcí dolního močového traktu) a prospektivních studiích, přičemž prospektivní kontrolované studie používající urodynamické vyšetření před a po operaci negativní vliv neradikální hysterektomie na kvalitu funkce dolního močového traktu nepopisují [Vierhout]. Tato Vierhourtova publikace potvrzuje správnost provedení předkládané prospektivní studie s objektivizací funkce dolního močového traktu po operaci pro karcinom děložního hrdla pomocí předoperační a za rok po operaci provedené urodynamické studie.

Většina studií týkajících se močení po hysterektomii se zabývala vlivem odnětí dělohy na schopnost udržet moč. Jen minimum autorů však sledovalo změny charakteru evakuace močového měchýře po prosté hysterektomii. Podle z tohoto pohledu výjimečné studie Vervesta et al. nebyly po operaci zaznamenány změny v kontraktilitě detruzoru s nutností tlačení během mikce, operací nebyly ovlivněny uroflowmetrické parametry a rovněž nebylo přítomné ani postmikční reziduum [Vervest et al.].

V odborné literatuře jsou hodnoceny poruchy kontinence a zejména evakuace moči v souvislosti s radikální hysterektomií pro karcinom děložního hrdla pomocí subjektivních i objektivních metod. V publikovaných studiích kromě jiného (většina studií je retrospektivních) nezdědka chybí přesný popis radikality operace (včetně počtu odstraněných mizních uzlin), není použito objektivní posouzení funkce dolních močových cest (v našem

případě zejména vyšetření urodynamické), studované soubory obsahují malé počty pacientek, je rozdílná pooperační drenáž močového měchýře a v neposlední řadě je v indikovaných případech použita i rozdílná adjuvantní radioterapie. Těmto často se opakujícím metodickým nedostatkům se naše prospektivní studie vyhnula.

Je obecně akceptováno, že uroinfekce vzniká po zavedení permanentního močového katétru v závislosti na době jeho ponechání v močovém měchýři [Johnson et al.]. Jednorázová katetrizace je spojená s infekcí dolního močového traktu v méně než 1 % případů a již letitá studie [Turck et al.] prokázala, že inserce uretrálního katétru v měchýři po dobu více než 4 dnů má za následek téměř 100% riziko vzniku uroinfekce. Patogeny migrují do měchýře při zavedení, po povrchu nebo vnitřním průsvitem katétru. Prevence infekce spočívá v aseptickém zavedení a ponechání drenáže jen na nejnutnější a nejkratší možnou dobu. Po odstranění dlouhodobě zavedeného katétru je vhodné kultivační vyšetření moči. V situacích, kdy se předpokládá nutnost dlouhodobé derivace močového měchýře (např. v případě rozsáhlé operace), je metodou volby suprapubická drenáž. Nelze zapomínat, že většinu nosokomiálních infekcí u operovaných gynekologických pacientek představují infekce dolního močového traktu. V našem souboru jsme v souladu s předoperačními výsledky urodynamického vyšetření (nebyla přítomna pacientka s předoperačním problémem s evakuací měchýře) prováděli standardní drenáž močového měchýře po operaci uretrálním katétrem. Epicystostomie byla využita jen v případech prodloužené restituce mikce. Primárně tuto formu derivace moči využíváme jen tehdy, kdy předoperační vyšetření predikuje pooperační poruchu evakuace močového měchýře a u plánovitě provedených radikálních abdominálních hysterektomií typu C2.

V našem souboru nebyl zaznamenán případ ženy s pooperačními recidivujícími infekcemi dolního močového traktu, urologové však v tomto kontextu upozorňují na možnost asymptomatického průběhu recidiv infekce v důsledku částečné ztráty inervace a poruchy cití

dolních močových cest po radikální operaci [Fishman et al.]. Riziko recidivujících uroinfekcí je v případě přítomnosti postmikčního rezidua zvýšené, přičemž podmínka vyléčení močových infekcí spočívá v normalizaci vyprazdňovací funkce močového měchýře bez ponechání reziduální moči [Minardi et al.]. Studie amerických autorů [Cardosi et al.] popsala u 12 ze 102 žen (11 %) po radikální hysterektomii s prolongovanou drenáží měchýře uretrálním katétrek výskyt uroinfekce v pooperačním období (z toho byla jen jedna infekce horních močových cest) a autoři zdůrazňují nepodávání antibiotické profylaxe z důvodu prevence uroinfekce.

Historické publikace hodnotící dysfunkce dolního močového traktu po standardní radikální hysterektomii [Ralph et al., Scotti et al., Seski and Diokno] se shodují na tom, že porucha vnímání náplně měchýře a postmikční residuum se zvyšují s radikalitou chirurgického zákroku. Seski a Diokno [Seski and Diokno] již v roce 1977 upozornili na potřebu předoperačního urologického posouzení funkce močového měchýře před radikální operací, ale zejména zdůraznili nezbytnost prevence overdistenze (přílišného roztažení) močového měchýře v časném pooperačním období. Urodynamické parametry jsou po standardní radikální hysterektomii ve srovnání s předoperačním nálezem, obdobně jako v naší studii, hodnoceny jen některými autory, přičemž jedni zaznamenali ve svém souboru pokles maximálního uretrálního uzavíracího tlaku a snížení compliance detruzoru po operaci [Chen et al.], jiní ovšem takové změny v urodynamických parametrech po radikální operaci nepopisují [Lin et al.].

Hodnocení vlivu nerve-sparing radikální hysterektomie a méně radikálních chirurgických postupů v léčbě časného stadia karcinomu děložního hrdla na funkce dolního močového traktu není v odborné literatuře časté. První práce japonských autorů posuzující nerve-sparing techniku na malých souborech pacientek se objevily po roce 2005 [Sakuragi et al., Todo et al.]. Nervy šetřící technika se v chirurgické léčbě časného stadia karcinomu

děložního hrdla dnes považuje za účinnou a bezpečnou, a proto je provedení prospektivní randomizované komparativní studie srovnávající standardní a nerve-sparing radikální hysterektomii v současnosti velmi obtížně proveditelné. Onkogynekologové se shodují na tom, že pokud se má u pacientky s časným stadiem karcinomu děložního hrdla provést radikální hysterektomie, vždy se má vzhledem k prokázané bezpečnosti a účinnosti nerve-sparing techniky vzít v úvahu provedení tohoto šetrného postupu [de Kroon et al.]. V kontextu s tím není překvapující, že komparativní studie klasické radikální hysterektomie a nerve-sparing radikální hysterektomie jsou dosud dostupné jen od čínských autorů [Liang et al., Wu et al.], kteří v roce 2010 publikovali výsledky podporující dosavadní názory, a to že nerve-sparing technika je spojena s rychlejší a lepší restitucí funkce dolního močového traktu po operaci.

Podle dostupné odborné literatury se na prospektivní hodnocení urodynamických parametrů po nerve-sparing radikální hysterektomii jako v naší studii aktuálně soustředili jen Oda et al., kteří provedli radikální operaci pro časné stadium karcinomu děložního hrdla se zachováním autonomních nervových vláken u celkem 95 z původně plánovaných 113 žen (84 %) [Oda et al.]. V 18 (16 %) případech nebylo možno doržet nerve-sparing postup a ve 14 případech byla použita adjuvantní radioterapie. Autoři deklarují, že rizikovými faktory nízké pooperační compliance detruzoru (a poruchy evakuace) jsou non-nerve-sparing operace, adjuvantní radioterapie a evakuace měchýře za pomoci vysokého intraabdominálního tlaku za 3 měsíce po operaci. Snížení rizika poruchy evakuace měchýře bylo v souboru spojené s nerve-sparing technikou a včasnou prevencí overdistenze a s vyloučením břišního lisu při mikci časně po operaci.

Není pochyb o tom, že v parametrech krevní ztráty, doby hospitalizace či návratu do pracovní schopnosti je z námi provedených operací jednoznačně lepší laparoskopický přístup před laparotomií. Podstatný rozdíl je, samozřejmě, v kosmetickém hodnocení jizvy po dlouhé dolní střední laparotomii. Možnost individualizace chirurgické léčby u pacientek

s karcinomem děložního hrdla je aktuální výzvou pro důkladné zvážení laparotomického, laparoskopického či rozvíjejícího se robotického chirurgického přístupu.

5.2 Závěr.

Chirurgická léčba karcinomu děložního hrdla pomocí radikální hysterektomie byla v době jejího zavedení před více než 100 lety do praxe spojena se značnou mortalitou a poměrně vysokou morbiditou. Se zdokonalováním její techniky, stále sofistikovanějšími možnostmi operační anestézie a v souvislosti s uvedením nových léků problém mortality vymizel, ale nadále zůstávala pooperační morbidita, a to zejména lymfedémy, dysfunkce dolního močového traktu, poruchy defekace a sexuální dysfunkce.

V souvislosti s jakoukoli prováděnou terapií je přelom tisíciletí spojen v medicíně s akcentací kvality života a výzkumníci se stále více soustřeďují na negativní konsekvence onkochirurgické léčby a možnosti jejich prevence. Koncepce nerve-sparing, tedy nervy šetřících postupů v chirurgické terapii karcinomu děložního hrdla je systematictěji studována v posledních dvou desetiletích a její efektivita byla ověřena jen na relativně malých souborech operovaných žen v širokém spektru stádií tohoto onemocnění. Tradice onkochirurgické terapie je na našem pracovišti letitá, a proto jsme se v roce 2004 rozhodli provést prospektivní studii, jejíž výsledky jsou předkládané, abychom na dostatečně reprezentativním souboru pacientek operovaných v časném stadiu onemocnění potvrdili či vyvrátili smysluplnost koncepce nerve-sparing techniky radikální hysterektomie a méně radikálních operací z pohledu urologických pooperačních konsekvencí.

Parametrektomie a systematická pánevní lymfadenektomie je při radikální hysterektomii zatížena signifikantní časnou, ale zejména pozdní pooperační morbiditou. Dysfunkce dolního močového traktu by měly být po radikální operaci významně redukovány, kromě adekvátní chirurgické nervy šetřící techniky, i správnou časnou pooperační péčí o vyprazdňování močového měchýře a pravidelnou kontrolou charakteru mikce a postmikčního rezidua při dispenzarizačních kontrolách (nejlépe v intervalu tří měsíců) na pracovišti, kde byla pacientka operována. Za významný prvek prevence podcenění či přehlédnutí problémů a komplikací vznikajících v souvislosti s léčbou považujeme centralizaci celého terapeutického procesu do jednoho místa (předléčebná diagnostika, operace, adjuvantní terapie, dispenzarizace i léčba negativních konsekvencí onkologické terapie).

Výsledky prezentované prospektivní studie prokázaly, že naše technika nerve-sparing radikální abdominální hysterektomie dodržující neuroanatomická hlediska neovlivnila shromažďovací a vyprazdňovací funkci dolního močového traktu a ani ve skupinách méně radikálních operací LAP+LAVH a LAP+TR nebyla zaznamenána závažná porucha držení a evakuace moči. Cíle studie, tedy minimalizace vlivu radikální operace na dysfunkce dolního močového traktu a iatrogenního poranění močovodů, byly dosaženy. Za 12 měsíců po operacích zůstala mikce i evakuace močového měchýře u operovaných žen po cíleně nervy šetřícím postupu i po méně radikálních operacích normální.

Výsledky naší skupiny žen operovaných nerve-sparing radikální abdominální hysterektomií prokazují ve srovnání s publikovanými soubory po standardní non-nerve-sparing radikální hysterektomii významně nižší urologickou pooperační morbiditu. Dosud však žádná randomizovaná prospektivní studie tyto metody přímo nesrovnávala. V kontextu s velmi dobrými prvními literárně publikovanými i aktuálně v práci prezentovanými výsledky nerve-sparing operace je však více než pravděpodobné, že takováto komparativní studie není v současnosti a ani v budoucnu reálně proveditelná.

Pro potvrzení našich příznivých závěrů je však nezbytné provedení dalších prospektivních studií na obdobně rozsáhlých souborech pacientek. Výsledky studie vnímáme jako pilotní důkaz, že individuálně cílená chirurgická terapie karcinomu děložního hrdla s minimální invazivitou je důležitá pro minimalizaci poléčebné morbidity. To je však možné jen při splnění komplexu důležitých podmínek spočívajících zejména v bezchybném předoperačním posouzení lokálního nálezu i celkového stavu pacientky, dokonalé orientaci onkogynekologa v pánevní neuroanatomii a cévním zásobení, adekvátní chirurgické erudici a ve využití konceptu detekce sentinelových lymfatických uzlin. Onkologické výsledky všech sledovaných typů operací je třeba samozřejmě dlouhodobě sledovat, ale i přesto je možné již dnes tvrdit, že v léčbě časných stadií cervikálních karcinomů s negativním nálezem v sentinelových a ostatních pánevních uzlinách mají méně radikální postupy srovnatelné onkologické výsledky jako standardně prováděné radikální hysterektomie.

6. Bibliografické citace.

1. Andreyev, J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol.*, 2007, 8, p. 1007-1017.
2. Arbyn, M., Aurtier, P., Ferlay, J. Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann. Oncol.*, 2007, 18, p. 1423-1425.
3. Benedetti-Panici, P., Zullo, M.A., Plotti, F. et al. Long-term bladder function in patients with locally advanced cervical carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and type 3-4 radical hysterectomy. *Cancer*, 2004, 100, p. 2110-2117.
4. Benedetti-Panici, P., Angioli, R., Palaia, I. et al. Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol. Oncol.*, 2005, 96, p. 792-798.
5. Brown, J.S., Seeley, D.G., Fong, J. et al. Urinary incontinence in older women: Who is at risk? Study of osteoporotic fractures research group. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, p. 715 – 721.
6. Burgio, K.L., Matthews, K.A., Engel, B.T. Prevalence, incidence and correlates of urinary incontinence in healthy, middle-aged women. *J. Urol.*, 1991, 146, p. 1255-1259.
7. Cardosi, R.J., Cardosi, R.P., Grendys, E.C.Jr. et al. Infectious urinary tract morbidity with prolonged bladder catheterization after radical hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 189, p. 380-383.
8. Cibula, D., Slama, J., Velechovska, P. et al. Factors affecting spontaneous voiding recovery after radical hysterectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2010, 20, p. 685-690.

9. Cohn, D.E., Swisher, E.M., Herzog, T.J. et al. Radical hysterectomy for cervical cancer in obese women. *Obstet. Gynecol.*, 2000, 96, p. 727-731.
10. Covens, A., Rosen, B., Murphy, J. et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.*, 2002, 84, p.145-149.
11. Dargent, D., Martin, X., Sacchetoni, A., Mathevet, P. Laparoscopic vaginal radical hysterectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*, 2000, 88, p. 1877-1882.
12. Demirci, F., Ozden, S., Alpay, Z., Demirci, E.T. The effects of abdominal hysterectomy on bladder neck and urinary incontinence. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 1999, 39, p. 239-242.
13. de Kroon, C.D., Gaarenstroom, K.N., van Poelgeest, M.I. et al. Nerve sparing in radical surgery for early-stage cervical cancer: yes we should. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2010, 20(11 Suppl 2), p. S39-S41.
14. Fiserova, D., Cibula, D., Stehnova, H. et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2008, 18, p. 766-772.
15. Fishman, I.J., Shabsigh, R., Kaplan, A.L. Lower urinary tract dysfunction after radical hysterectomy for carcinoma of cervix. *Urology*, 1986, 28, p. 462-468.
16. Fujii, S., Takakura, K., Matsumura, N. et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.*, 2007, 107, p. 4-13.
17. Halaska, M., Voigt, R., Bauer, J. et al. Urogynakologische Befunde bei Patientinnen nach abdominaler Radikaloperation wegen Zervixkarzinom. *Zentralbl. Gynakol.*, 1988, 110, p. 1117-1123.

18. Halaška, M.J., Brtnický T., Nováčková, M. et al. Česká verze dotazníku EORTC QLQ – CX24 pro pacientky s karcinomem děložního hrdla. *Čes. Gynek.*, 2010, 75, p. 529-534.
19. Holtedahl, K. and Hunskaar, S. Prevalence, 1-year incidence and factors associated with urinary incontinence: a population based study of women 50-74 years of age in primary care. *Maturitas*, 1998, 28, p. 205-211.
20. Hording, U., Pedersen, K.H., Sidenius, K., Hedegaard, L. Urinary incontinence in 45-year-old women. An epidemiological survey. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1986, 20, p. 183-186.
21. Höckel, M., Konerding, M., Heussel, C.P. Liposuction-assisted nerve-sparing extended radical hysterectomy: oncologic rationale, surgical anatomy, and feasibility study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, p. 971-976.
22. Chen, G.D., Lin, L.Y., Wang, P.H., Lee, H.S. Urinary tract dysfunction after radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2002, 85, p. 292-297.
23. Chmel, R., Rob, L., Vlk, R. et al. Prevalence ženské močové inkontinence. Výsledky dotazníkové studie. *Čes. Gynek.* 2004, 69, p. 339-344.
24. Chmel, R., Nováčková, M., Pastor, Z. et al. Abdominální hysterektomie – rizikový faktor vzniku močové inkontinence. Výsledky dotazníkové studie. *Čes. Gynek.*, 2005, 70, p. 53-56.
25. Iosif, S., Hendriksson, L., Ulmsten, U. The frequency of disorders of the lower urinary tract, urinary incontinence in particular, as evaluated by questionnaire survey in a gynecological health control population. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1981, 60, p. 71-76.
26. Jackson, K.S. and Naik, R. Pelvic floor dysfunction and radical hysterectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2006, 16, p. 354-363.

27. Johnson, J.R., Roberts, P.L., Olsen, R.J. et al. Prevention of catheter-associated urinary tract infection with a silver oxide-coated urinary catheter: clinical and microbiologic correlates. *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, p. 1145-50.
28. Katahira, A., Niikura, H., Kaiho, Y. et al. Intraoperative electrical stimulation of the pelvic splanchnic nerves during nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.*, 2005, 98, p. 462-466.
29. Kato, T., Murakami, G., Yabuki, Y. A new prospective on nerve-sparing radical hysterectomy: nerve topography and over-preservation of the cardinal ligament. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2003, 33, p. 589-591.
30. Kinney, M.M., Hodge, D.O., Egorshin, E.V. et al. Identification of low risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol. Oncol.*, 1995, 57, p. 3-6.
31. Kjerulff, K.H., Langenberg, P.W., Greenaway, L. et al. Urinary incontinence and hysterectomy in a large prospective cohort study in American women. *J. Urol.*, 2002, 167, p. 2088-2092.
32. Liang, Z., Chen, Y., Xu, H. et al. Laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy with fascia space dissection technique for cervical cancer: description of technique and outcomes. *Gynecol. Oncol.*, 2010, 119, p. 202-207.
33. Lin, H.H., Sheu, B.C., Lo, M.C. et al. Abnormal urodynamic findings after radical hysterectomy or pelvic irradiation for cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1998, 63, p. 169-174.
34. Maas, C.P., Kenter, G.G., Trimbos, J.B., Deruiter, M.C. Anatomical basis for nerve-sparing radical hysterectomy: immunohistochemical study of the pelvic autonomic nerves. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005, 84, p. 868-874.

35. Madersbacher, H., Cardozo, L., Chapple, C. et al. What are the causes and consequences of bladder overdistension?: ICI-RS 2011. *Neurourol. Urodyn.*, 2012, 31, p. 317-321.
36. Meigs, J.V. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1951, 62, p. 854-870.
37. Milsom, I., Ekelund, P., Molander, U. et al. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J. Urol.*, 1993, 149, p. 1459-1462.
38. Minardi, D., d'Anzeo, G., Parri, G. et al. The role of uroflowmetry biofeedback and biofeedback training of the pelvic floor muscles in the treatment of recurrent urinary tract infections in women with dysfunctional voiding: a randomized controlled prospective study. *Urology*, 2010, 75, p. 1299-1304.
39. Morgan, J.L., O'Connell H.E., McGuire, E.J. Is intrinsic sphincter deficiency a complication of simple hysterectomy? *J. Urol.*, 2000, 164, p. 767-769.
40. Naik, R., Nwabinelli, J., Mayne, C. et al. Prevalence and management of (non-fistulous) urinary incontinence in women following radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2001, 22, p. 26-30.
41. Neumann, G., Olesen, P.G., Hansen, V. et al. The short-term prevalence of de novo urinary symptoms after different modes of hysterectomy. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, 2004, 15, p. 14-19.
42. Oda, Y., Todo, Y., Hanley, S. et al. Risk factors for persistent low bladder compliance after radical hysterectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011, 21, p. 167-172.
43. Piver, M.S., Rulledge, S., Smith, J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet. Gynecol.*, 1974, 44, p. 265-272.

44. Peyrat, L., Haillet, O., Bruyere, F. et al. Prevalence and risk factors of urinary incontinence in young and middle-aged women. *BJU Int.*, 2002, 89, p. 61-66.
45. Plotti, F., Angioli, R., Zullo, M.A. et al. Update on urodynamic bladder dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2011, 80, p. 323-329.
46. Pluta, M., Rob, L., Charvat, M. et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer - A pilot study. *Gynecol. Oncol.*, 2010, 113, p. 181-184.
47. Possover, M., Stöber, S., Plaul, K., Schneider, A. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 79, p. 154-157.
48. Querleau, D., Marducci, F., Poulard, V. et al. Modified radical vaginal hysterectomy with or without laparoscopic nerve-sparing dissection: a comparative study- *Gynecol. Oncol.*, 2002, 85, p. 154-158.
49. Querleu, D. and Morrow, C.P. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.*, 2008, 9, p. 297-303.
50. Ralph, G., Winter, R., Michelitsch, L., Tamussino, K. Radicality of parametrial resection and dysfunction of the lower urinary tract after radical hysterectomy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 1991, 12, p. 27-30.
51. Rob, L., Svoboda, B., Robová, H. et al.: Guideline gynekologických zhoubných nádorů 2004 - Primární komplexní léčba operabilních stadií zhoubných nádorů děložního hrdla. *Čes. Gynek.*, 2004, 69, p. 376-383.
52. Rob, L., Strnad, P., Robova, H. et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2005, 98, p. 281-288.

53. Rob, L., Charvat, M., Robova, H. et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2007, 17, p. 304-310.
54. Rob, L., Pluta, M., Strnad, P. et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 111(2 Suppl), p. S116-S120.
55. Rob, L., Halaska, M., Robova, H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol.*, 2010, 11, p. 292-301.
56. Robova, H., Halaska, M., Pluta, M. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Oncol.*, 2010, 20(Suppl 2), p. S42-S46.
57. Sahdev, A., Sohaib, S.A., Wenaden, A.E. et al. The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long term experience. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2007, 17, p. 629-636.
58. Sakuragi, N., Todo, Y., Kudo, M. et al. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2005, 15, p. 389-397.
59. Samuelsson, E.C., Victor, A.F.T., Svärdsudd, K.F. Five-year incidence and remission rates of female urinary incontinence in Swedish population less than 65 years old. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 183, p. 568-574.
60. Saso, S., Ghaem-Maghami, S., Chatterjee, J. et al. Abdominal radical trachelectomy in West London. *BJOG*, 2012, 119, p. 187-193.

61. Scotti, R.J., Bergman, A., Bhatia, N.N., Ostergard, D.R. Urodynamic changes in urethrovesical function after radical hysterectomy. *Obstet. Gynecol.*, 1986, 68, p. 111-120.
62. Seski, J.C. and Diokno, A.C. Bladder dysfunction after radical abdominal hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, p. 643-651.
63. Sobin, R.H., Hermanek, P., Rutter, L.V. TNM classification of malignant tumors. A comparison between new (1987) and the old editions. *Cancer*, 1988, 61, p. 2310-2314.
64. Steed, H., Capstick, V., Schepansky, A. et al. Early cervical cancer and parametria involvement: is it significant? *Gynecol. Oncol.*, 2006, 103, p. 53-57.
65. Strnad, P., Robova, H., Skapa, P. et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumor volume cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 109, p. 280-284.
66. Thakar, R., Manyonda, I., Stanton, S.L. et al. Bladder, bowel and sexual function after hysterectomy for benign conditions. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997, 104, p. 983-987.
67. Trimbos, J.B., Maas, C.P., Deruiter, M.C. et al. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in western patients. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2001, 11, p. 180-186.
68. Trimbos, J.B., van den Tillaart, H.M., Mass, C.P. et al. The shift operation: a modification of the Leiden nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol. Surg.*, 2008, 5, p. 193-198.

69. Todo, Y., Kuwabara, M., Watari, H. et al. Urodynamic study on postsurgical bladder function in cervical cancer treated with systematic nerve-sparing radical hysterectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2006, 16, p. 369-375.
70. Turck, M., Goffe, B., Petersdorf, R.G. The uretral catheter and urinary tract infection. *J. Urol.*, 1962, 88, p. 834-837.
71. Vervest, H.A., van Venrooij, G.E., Barents, J.W. et al. Non-radical hysterectomy and the function of the lower urinary tract. II. Urodynamic quantification of changes in evacuation function. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1989, 68, p. 231-235.
72. Vierhout, M.E. Influence of non radical hysterectomy on the function of the lower urinary tract. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2001, 56, p. 381-386.
73. Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri. *Am. J. Obstet.*, 1912, 66, p. 169-232.
74. Wu, J., Liu, X., Hua, K. et al. Efekt of nerve-sparing radical hysterectomy on bladder function recovery and quality of life in patients with cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2010, 20, p. 905-909.
75. Yabuki, Y., Asamoto, A., Hoshiba, T. et al. Dissection of the cardinal ligament in radical hysterectomy for cervical cancer with emphasis on the lateral ligament. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 164, p. 7-14.
76. Yabuki, Y., Asamoto, A., Hoshiba, T. et al. A new propasal for radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.*, 1996, 62, p. 370-378.
77. Yabuki, Y., Asamoto, A., Hoshiba, T. et al. Radical hysterectomy: An anatomic evaluation of parametria dissection. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 77, p. 155-163.
78. Zakashansky, K., Chuang, L., Gretz, H. et al. A case controlled study of total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy versus radical abdominal

hysterectomy in a fellowship training program. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2007, 17, p. 1075-1082.

79. Zullo, M.A., Mancini, N., Angioli, R. et al. Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2003, 48, p. 287-293.