

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni



Obor: Gynekologie a porodnictví

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

Autoreferát dizertační práce

MUDr. Roman Chmel

Plzeň 2012

Dizertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorandského studia na Gynekologicko-porodnické klinice LF UK v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Roman Chmel
Gynekologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Školitel: prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.
Gynekologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Oponenti:

Stanovisko k dizertační práci vypracovalo vedení Gynekologicko-porodnické kliniky LF UK a FN v Plzni.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce před komisí pro obhajobu dizertačních prací v oboru Gynekologie a porodnictví se koná dne:

Místo obhajoby:

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

doc. MUDr. Zdeněk Novotný, CSc.
předseda komise pro obhajobu disertačních prací
v oboru gynekologie a porodnictví

Obsah.

1. Současný stav řešeného tématu a literaturní rešerše.....	4
1.1 Kvalita života a redukce radikality chirurgické léčby karcinomu děložního hrdla.....	5
1.2 Anatomické souvislosti u radikální hysterektomie a pánevní lymfadenektomie.....	5
1.3 Operace „ušíta na míru“.....	6
1.4 Poznámky k nerve-sparing radikální hysterektomii typu C (III).....	7
1.5 Neuroanatomie ženského urogenitálního traktu.....	8
1.6 Fysiologie a patofysiologie mikce a kontinence.....	9
1.7 Radikální hysterektomie a pooperační dysfunkce dolního močového traktu.....	9
2. Cíle práce.....	10
3. Soubor a metodika.....	11
3.1. Charakteristika souboru, demografická data.....	11
3.2. Urogynekologické vyšetření a urodynamická studie.....	12
3.3. Pooperační management kontroly mikce a evakuace močového měchýře.....	12
3.4. Poranění ureteru.....	13
3.5. Statistické zpracování.....	13
4. Výsledky výzkumu.....	13
5. Závěry pro praxi.....	19
6. Publikace se vztahem k dizertační práci.....	21
7. Seznam použité literatury.....	22
8. Souhrn.....	25
9. Summary.....	26

1. Současný stav řešeného tématu a literaturní rešerše.

V České republice představuje karcinom děložního hrdla čtvrtou nejčastější gynekologickou malignitu. Incidence tohoto onemocnění je ve srovnání s většinou evropských zemí stále vysoká. Ani zkvalitnění léčebně-preventivní péče tedy nepřineslo redukci 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. 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 terapie. Poruchy evakuace a kontinence moči po radikální hysterektomii mají významný vliv na snížení kvality života, která je definována jako pocit nejen fyzického, ale rovněž i psychického a sociálního zdraví.

Technika abdominální radikální hysterektomie pro karcinom děložního hrdla se od první publikace Wertheima před 100 lety vyvíjela po celé minulé století. 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 v roce 2008 [Querleu et al.] a jsou v ní popsány čtyři typy (A-D) včetně subtypů radikální hysterektomie.

Cílem optimalizace chirurgické terapie je redukce časně i pozdní morbidity při zachování onkologických výsledků. Redukce radikality chirurgické léčby úzce souvisí s konceptem detekce sentinelových („strážních“) lymfatických uzlin. 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.

1.1 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. V průběhu let byly do léčebných postupů přijaty další terapeutické modalitty, 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 morbidity.

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

1.2 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]. Pooperační morbidita u žen s karcinomem děložního hrdla souvisí jak s prováděnou pánevní lymfadenektomií, tak i s resekci parametrií a horní části pochvy.

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 supraobturátorové, C. LU podél vasa iliaca communis, D. LU presakrální oblasti mezi vasa iliaca communis, E. LU mediální části paracervixu, F. LU infraobturatorní pod obturatorním nervem u pánevní stěny, G. LU paraaortální dolní. 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 [Rob et al. 2005]. Radikálně lymfadenektomie bez respektování průběhu inervace pánve vede k porušení integrity nerovového plexus hypogastricus inferior, větví hypogastrického nervu nebo i k poškození plexus hypogastricus superior .

2. Resekce parametrií. Radikalita resekce parametrií se přímo 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 vláken plexus hypogastricus inferior.

1.3 Operace „ušitá 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 stadiích. Strnad et al. publikovali zatím jedinou prospektivní studii hodnotící metastatické nádorové postižení parametrií u 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. Na našem pracovišti jsme provedli a následně i

publikovali pilotní studii zaměřenou na redukci resekcce parametrií u pacientek s velikostí nádoru do 2 cm a postižením stromatu maximálně do poloviny tloušťky stěny děložního hrdla [Pluta et al.]. Podobný koncept redukující radikalitu resekcce 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 pilotní studie souboru 40 žen, které byly léčeny pomocí detekce sentinelových uzlin a systematické laparoskopické pánevní lymfadenektomie a v případě negativity histopatologického vyšetření mízních uzlin byla ve druhé době provedena ve stadiu IA konizace nebo ve stadiu IB1 simplexní vaginální trachelektomie [Rob et al. 2008]. Po prokázání onkologické efektivity a bezpečnosti uvedených léčebných postupů s omezením radicality resekcce 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.

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

Hlavním problémem spojeným s radikální hysterektomií je poranění hypogastrického nervu při resekcce dorsálního paracervixu a porušení nervových vláken pod močovodem pocházejících z plexus hypogastricus inferior v průběhu resekcce 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. 1996, 2000]. Fujii et al. publikovali historický přehled této techniky s odkazem na Kobayashiho modifikaci Okabayashiho techniky radikální hysterektomie, 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.

1.5 Neuroanatomie ženského urogenitálního traktu.

Při provádění radikální hysterektomie je znalost anatomických struktur v pánvi (zejména nervů, protože jejich topografická variabilita je rozmanitá) základním předpokladem provedení nerve-sparing operace.

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.

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. Identifikace a lateralizace obou nervů brání jejich porušení při resekcii dorsální části paracervixu. Vlákna nervus hypogastricus a proximální části plexus hypogastricus inferior se nachází v laterální části sakrouterinního ligamenta.

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. Eferentní vlákna plexu pokračují k rektu, k děloze, do lig. rectovaginale a do lig.

vesicouterinum k močovému měchýři. 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.

1.6 Fysiologie a patofysiologie mikce a kontinence.

Močový měchýř je dutý orgán zajišťující dvě základní funkce: shromažďování a vyprazdňování moči. Parasympatikus přivádí do svaloviny detruzoru excitační signály způsobující vypuzování moči. Sympatická postgangliová vlákna mají tonizační efekt na hrdlo měchýře. 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 hyporeflexii detruzoru (např. u žen po radikální hysterektomii).

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. Hyperaktivní měchýř (anglicky overactive bladder, ve zkratce 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 (hyperaktivní měchýř suchý a mokrý), s vyšší frekvencí močení (více než 8x za 24 hodin) či nykturií (noční močení rušící spánek). Stresová inkontinence se projevuje únikem moči při fyzických aktivitách spojených s náhlým zvýšením intrabdominálního tlaku, kdy tlak intravesikální převyší tlak intrauretrální.

1.7 Radikální hysterektomie a pooperační dysfunkce dolního močového traktu.

Porucha kontinence a evakuace moči po radikální abdominální hysterektomii je způsobená zejména parciálním porušením autonomních nervových vláken v paracervikální oblasti, která inervují močový měchýř. Menší roli sehrává i pooperační porušení podpůrných

struktur a pooperační perivesikální fibróza. 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. 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 %. 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].

2. Cíle práce.

1. Prospektivní detekce předoperačního a pooperačního stavu kontroly mikce a kontinence moči u žen, které podstoupily „nervy šetřící“ (nerve-sparing) 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). Zhodnocení de novo vzniklých potíží s evakuací a kontinencí moči za 12 měsíců po uvedených třech typech operací pro časné stadium karcinomu děložního hrdla. Do hodnocení nebyly zařazeny ženy s pooperační adjuvantní radioterapií.

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. Soubor a metodika

3.1 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.

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 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. Skupinu se simplexní vaginální 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]. 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 ve skupině LAP+TR byly jen ženy ve fertilním věku.

3.2 Urogynekologické vyšetření a urodynamická studie

Urodynamické vyšetření bylo provedeno v době maximálně týden před zákrokem a poté za 12 měsíců po operaci a bylo provedeno 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 parametrů uretrálního tlakového profilu a uroflowmetrie. Objektivizace úniku moči při stresové inkontinenci byla provedena pomocí stresového testu obvyklým způsobem vstoje se standardní náplní močového měchýře 300 ml.

3.3 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 byla zavedena další drenáž měchýře na 48 hodin (ve 20 případech, tj. 14,1 %). 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. 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. V těchto dvou skupinách bylo pouze u jedné z 48 žen (2,1 %) zjištěno postmikční reziduum nad 100 ml.

3.4 Poranění ureteru.

V celém souboru byla zaznamenána jen jedna (0,7 %) peroperační 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 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 pooperační konsekvence týkající se funkce močovodu či uroinfekcí.

3.5 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. 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 pochopitelně 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 patientek 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 nález 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	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	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. Závěry pro praxi

Předkládaná práce splnila skóre pro správnou metodologii prováděné studie - prospektivní studie, soubor s počtem pacientek více než 100, pooperační sledování jeden rok a více a 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) 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 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 menší, ale vzhledem k inovativnosti těchto dvou šetrných chirurgických postupů se jedná o první výsledky pacientek z pilotních souborů.

Močová inkontinence je zejména u žen v mladém a středním věku považována více za dynamický než statický příznak. V naší studii bylo potvrzeno, že jsou možné 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.].

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 nezřídka chybí přesný popis radikality operace (včetně počtu odstraněných mízních 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 a její výsledky lze považovat za reprezentativní.

Hodnocení nerve-sparing radikální hysterektomie a méně radikálních chirurgických postupů v léčbě časného stadia karcinomu děložního hrdla na funkce dolního močového traktu není v literatuře časté. První práce posuzující nerve-sparing techniku na malých souborech pacientek se objevily po roce 2005 [Sakuragi et al., Todo et al.]. 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. [Oda et al.]. Soubor těchto autorů byl menší než náš, ale jedná se o zatím jedinou dohledanou studii, která spolu s námi posuzovala nervy šetřící techniku podle objektivních kritérií.

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. Pro potvrzení našich příznivých závěrů je však nezbytné provedení dalších prospektivních studií na obdobně rozsáhlých souborech. Výsledky studie vnímáme jako pilotní důkaz, že individuálně cílená chirurgická terapie karcinomu děložního hrdla s minimální invazivitou je základním předpokladem minimalizace poléčebné morbidity.

6. Publikace se vztahem k dizertační práci

Publikace k tématu práce v recenzovaných časopisech s IF

Rob, L., Robova, H., **Chmel, R.**, Komar, M., Halaska, M.J., Skapa, P. Surgical options in early cervical cancer. Int. J. Hyperthermia 2012, přijato do tisku. IF 2,93

Halaska, M.J., Novackova, M., Mala, I., Pluta, M., **Chmel, R.**, Stankusova, H., Robova, H., Rob, L. A Prospective study of postoperative lymphoedema after surgery for cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer 2010, 20, p. 900-904. IF 1,56

Pluta, M., Rob, L., Charvat, M., **Chmel, R.**, Halaska, M.jr., Skapa, P., Robova, H. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer - A pilot study. Gynecol. Oncol. 2009, 113, p. 181-184. IF 3,73

Rob, L., Pluta, M., Strnad, P., Hrehorecak, M., **Chmel, R.**, Skapa, P., Robova, H. 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. IF 2,32

Publikace k tématu práce v recenzovaných časopisech bez IF

Robová, H., Rob, L., Pluta, M., Halaška, M., **Chmel, R.**, Škapa, P. Fertilitu zachovávající postupy v onkogynekologii. Postgraduální medicína, 2012, 14, 3, p. 261-266.

Halaška, M.J., Brtnický, T., Nováčková, M., Pluta, M., Stankušová, H., **Chmel, R.**, Hrehorčák, M., Robová, H., Rob, L. Česká verze dotazníku EORTC QLQ – CX24 pro pacientky s karcinomem děložního hrdla. Čes. Gynek. 2010, 75, 6, p. 529-534.

Nováčková M., Halaška M.J., **Chmel R.**, Rob L. Lymfedémy dolních končetin po chirurgické léčbě gynekologických nádorů. Gynekolog 2009, 18, 6, p. 211-213

Rob, L., Charvát, M., Robová, H., Pluta, M., Strnad, P., Hrehorčák, M., Kačírek, J., **Chmel, R.**, Škapa, P., Táborská, K. Fertilitu zachovávající operace u časného stadia karcinomu děložního hrdla dnes a zítra. Čes. Gynek. 2006, 71, 4, p. 302-307.

Chmel, R., Nováčková, M., Pastor, Z., Vlk, R., Horčíčka, L., Pluta, M., Rob, L. Abdominální hysterektomie – rizikový faktor vzniku močové inkontinence. Výsledky dotazníkové studie. Čes. Gynek. 2005, 70, 1, p. 53-56.

Chmel, R., Rob, L. Kolposuspenze podle Burche v léčbě stresové inkontinence - kazuistika. Čes. Gynek. 2001, 66, 6, p. 441-444.

7. Seznam použité literatury.

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. Querleu, D. and Morrow, C.P. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.*, 2008, 9, p. 297-303.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Rob, L., Halaska, M., Robova, H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol.*, 2010, 11, p. 292-301.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Yabuki, Y., Asamoto, A., Hoshihara, T. et al. A new proposal for radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.*, 1996, 62, p. 370-378.
22. Yabuki, Y., Asamoto, A., Hoshihara, T. et al. Radical hysterectomy: An anatomic evaluation of parametria dissection. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 77, p. 155-163.

8. Souhrn.

Karcinom děložního hrdla představuje v České republice čtvrtou nejčastější gynekologickou malignitu. V roce 2008 dosahovala incidence karcinomu děložního hrdla 19,2/100 000 (1021 žen) s úmrtností 6/100 000 žen. Radioterapie i chirurgická léčba časného stádia karcinomu děložního hrdla má srovnatelné výsledky, ale radikální operace zůstává preferovanou modalitou, a to zejména u mladých žen. Velmi úspěšná léčitelnost časných stádií tohoto onemocnění (88-97 %) na podkladě individualizované terapie vede v současnosti k akcentaci zvyšování kvality života léčených žen. S léčbou spojená morbidita souvisí zejména s radikalitou operace. Dominantním cílem předkládané práce byla prospektivní detekce předoperačního a pooperačního stavu kontroly mikce a kontinence moči u 142 hodnocených žen, které podstoupily „nervy šetřící“ abdominální radikální hysterektomii – typ C1, méně radikální operaci - pánevní laparoskopickou lymfadenektomii a laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii typ A a méně radikální fertilitu zachovávající operaci - pánevní laparoskopickou lymfadenektomii a simplexní trachelektomii. Pooperační morbidita souvisí jak s pánevní lymfadenektomií, tak i s resekci parametrií a horní části pochvy s poraněním nervus hypogastricus a plexus hypogastricus inferior. Funkce dolního močového traktu byla před i po operaci zhodnocena urodynamickým vyšetřením. Iatrogenní poranění ureteru bylo zaznamenáno jen u jedné pacientky. Výsledky prezentované prospektivní studie prokázaly, že naše technika nerve-sparing radikální abdominální hysterektomie dodržující neuroanatomická hlediska neovlivnila shromažďovací a vyprazdňovací funkci močového měchýře a ani ve skupinách méně radikálních operací nebyla zaznamenána závažná porucha kontinence 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 chirurgických zákrocích zůstala mikce i evakuace močového měchýře u operovaných žen po nervy šetřícím postupu i po méně radikálních operacích normální.

9. Summary.

Cervical cancer is the fourth most common gynecological malignancy in Czech Republic. The incidence of cervical cancer in 2008 was 19.2/100000 (1021 women) and mortality reached 6/100000. Both radiotherapy and surgery have comparable results in the treatment of early stage cervical cancer but surgical treatment is still the favoured modality, especially in young female. Very successful curability of early stages of this disease (88-97 %) based on individualized therapy currently leads to emphasize the quality of life increasing of treated women. Morbidity related to the treatment is connected with radicality of surgery. The dominant objective of the submitted study was prospective detection of preoperative and postoperative control over the micturition and urinary continence in 142 evaluated women who underwent nerve-sparing radical abdominal hysterectomy type C1, less radical surgery – laparoscopic pelvic lymphadenectomy and laparoscopic assisted vaginal hysterectomy type A or less radical fertility sparing surgery - laparoscopic pelvic lymphadenectomy and simple trachelectomy. Postoperative morbidity is connected with both pelvic lymphadenectomy and resection of the paracervix and proximal part of vagina with hypogastric nerve and inferior hypogastric plexus injury. The lower urinary tract function before and after the surgery was evaluated by urodynamic examination. Iatrogenic injury to the ureter was detected in only one patient. The results of submitted prospective study demonstrate that our technique of nerve-sparing radical abdominal hysterectomy keeping neuroanatomical point of view did not affect collecting and evacuation of the urinary bladder and not even in the groups of less radical surgeries was detected serious disorder in urinary continence and evacuation. The aims of the study which means the minimal influence of radical surgery on the lower urinary tract dysfunctions and iatrogenic injury to the ureter were achieved. In 12 months after the surgical procedures micturition and evacuation of the urinary bladder in women operated on by both nerve-sparing technique and less radical surgeries remained normal.