



Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

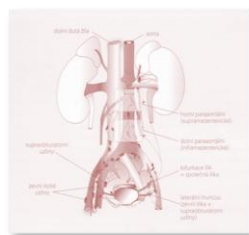
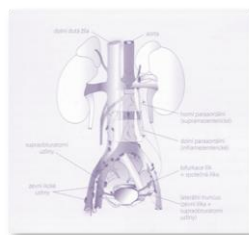
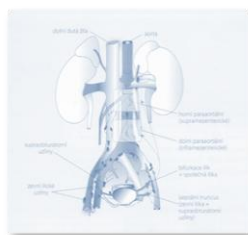
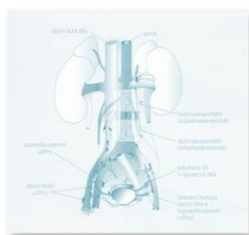
Význam a možnosti detekce sentinelových uzlin u karcinomu endometria

Dizertační práce

Autor: MUDr. Martin Hrehorčák
Školitel: Prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.
Oborová rada: Gynekologie a porodnictví

Plzeň

2012



PROHLÁŠENÍ O AUTORSTVÍ

Předkládám tímto k posouzení a obhajobě dizertační práci, zpracovanou na závěr doktorandského studia na Lékařské Fakultě v Plzni, Karlovy univerzity.

Prohlašuji, že jsem se při psaní této dizertační práce opíral o pravdivé údaje získané jednak vlastním pozorováním a jednak z uvedené použité literatury. Práci jsem vypracoval pod vedením školitele samostatně a za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne

podpis

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych touto cestou vyjádřil poděkování prof. MUDr. Lukáši Robovi, CSc, za jeho cenné rady, odborné vedení, všestrannou pomoc a trpělivost při vedení mé disertační práce. Rovněž bych chtěl poděkovat Doc. MUDr.Heleně Robové, PhD. za vstřícnost a pomoc při získání potřebných informací a podkladů a také celému týmu lékařů a sester onkogynekologického oddělení, kteří se účastnili péče o pacientky, zejména pak Doc. MUDr. Michaelovi J. Halaškovi, PhD a as. MUDr Marku Plutovi, PhD.

Obsah

1.	Úvod do problematiky:	1
1.1.	Karcinom endometria-incidence a epidemiologie	1
1.2.	Etiologie a Prekancerózy	4
1.3.	Faktory ovlivňující karcinomy endometria	6
1.1.1.	Faktory spojené se snížením rizika:	6
1.1.1.1.	Hormonální kontracepce	6
1.1.1.2.	Fyzická aktivita	7
1.1.1.3.	Dietetické faktory	7
1.1.1.4.	Parita a laktace	7
1.1.2.	Rizikové faktory	8
1.1.2.1.	Hormonální faktory	8
1.1.2.1.1.	endogenní estrogeny	8
1.1.2.1.2.	Exogenní estrogeny	8
1.1.2.1.3.	SERM	9
1.1.2.2.	Obezita	9
1.1.2.3.	Vyšší věk	9
1.1.2.4.	Genetické predispozice	10
1.4.	Zhoubné nádory děložního těla	10
1.1.3.	Histopathologie	10
1.1.3.1.	Epiteliální zhoubné nádory - karcinomy	10
1.1.4.	Cesty šíření	11
1.1.4.1.	Lokální šíření	11
1.1.4.2.	Lymfogenní šíření	12
1.1.4.3.	Hematogenní šíření	12
1.1.5.	Symptomatologie, screening a diagnostika	12
1.1.5.1.	Ultrazvuková diagnostika u žen s vaginálním krvácením:	13
1.1.5.2.	Předoperační vyšetření, staging a stanovení prognostických faktorů	14
1.5.	Terapie	19
1.1.6.	Chirurgická léčba	19
1.1.6.1.	Chirurgická léčba u stage I	20
1.1.6.2.	Chirurgická léčba u stage II	20
1.1.6.3.	Chirurgická léčba u stage III až IV	21
1.1.7.	Adjuvantní terapie	21
1.1.7.1.	Adjuvantní radioterapie	21
1.1.7.2.	Adjuvantní chemoterapie	23
1.6.	Prognóza a dispenzarizace	24
1.7.	Význam lymfadenektomie u karcinomu endometria:	25
1.8.	Význam sentinelové uzliny	29
1.1.8.	Historie	29
1.1.9.	Technika detekce sentinelové uzliny	30
1.1.10.	Histologie detekce sentinelové uzliny	31
1.1.11.	Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria	32
2.	Cíle studie	40
3.	Soubor a Metodika	41
3.1.	Metodika aplikace lymfotropních látek	41
3.1.1.	subserózní (4 vpichy peritumorosně)	41
3.1.2.	hysteroskopická	42
3.1.3.	Subserózní z „8 vpichů“	43
3.2.	Souhlas	44
3.3.	Popis anatomických oblastí	44

3.4.	Histologie	45
3.5.	Statistické vyhodnocení:	46
4.	Výsledky	47
4.1.	soubor	47
4.2.	Detekce sentinelové uzliny	49
4.3.	Pozitivita lymfatických uzlin:	52
4.4.	Srovnání metod detekce sentinelových uzlin dle aplikace lymfotropních látek:	54
5.	Diskuse	59
6.	Závěr.....	63
7.	Literatura.....	64

STRUKTUROVANÝ SOUHRN

Cíl studie: Zhodnocení výsledků tří různých protokolů detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria a posouzení jejich efektivity a použitelnosti pro praxi.

Typ studie: Prospektivní observační klinická studie.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko – Porodnická klinika, UK 2LF a FN Motol, Praha

Soubor a metodika: Do studie bylo zařazeno 141 žen s histologicky potvrzeným adenokarcinomem endometria. 10 žen bylo ze studie vyloučeno pro duplicitu s jiným nádorem, extrauterinní šíření anebo neendometroidní typ nádoru. Byly srovnávány tři různé protokoly pro detekci sentinelové uzliny. Aplikovali jsme Tc99 hysteroskopicky, peritumorosně u 22 žen. Subserosně peritumorosně jsme aplikovali kombinaci radiokoidu a patentní modři u 66 žen. Subserosně difusně z osmi vpichů jsme a aplikovali tuto kombinaci u 43 žen.

Výsledky: Celkem bylo u 131 žen odstraněno 2220 lymfatických uzlin, což představuje průměrně 16.9 na pacientku. Celkem bylo detekováno 215 sentinelových uzlin u 91 ze 131 pacientek (2.36 na pacientku). Bylo také zjištěno, že distribuce sentinelových uzlin u karcinomu endometria je odlišná od karcinomu hrdla děložního. Celkový detection rate byl 69.46%. V oblasti zevních ilických cév byly sentinelové uzliny nalezeny v 63.4%, v supraobturatorní 17.8%, v oblasti společných ilik v 8.9%, v mediální části laterálního parametria ve 4.25%, v oblasti nesakrální 3.3% a v oblasti paraaortální ve 3.3%.

Tři skupiny s rozdílnou aplikací lymfotropních látek se statisticky významně nelišily co do věku, BMI, míry invaze do myometri, počtu získaných lymfatických uzlin, zastoupení pT stadia nádorů nebo grade. ($p > 0.05$) U hysteroskopické aplikace byla sentinelová uzlina detekována aspoň na jedné straně u 10 žen (45.5%). Ve skupině se subserosní peritumorosní u 48 žen (72.7%), Ve skupině se subserosní aplikací z osmi vpichů ve 33 případech (76.7%).

Závěr: Koncept detekce sentinelových uzlin u karcinomu endometria je v současnosti stále ještě nutno považovat za experimentální metodu. Distribuce je při aplikaci do děložního těla odlišná od intracervikální aplikace u karcinomu děložního hrdla. Subserosní aplikace se vyznačuje vyšší detekční schopností a vyšší senzitivitou. Pro stanovení přesné metodiky a role detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria je zapotřebí provést další prospektivní multicentrické studie.

Klíčová slova: karcinom endometria, sentinelová uzlina, hysteroskopická aplikace, subserosní aplikace.

STRUCTURED ABSTRAKT

Title: Importance and methods of Sentinel Nodes Identification in Endometrial Cancer.

Objective: To evaluate the results of three different protocols of sentinel node identification in endometrial cancer.

Design: Prospective observational study.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University, 2nd Medical Faculty, University Hospital Motol, Prague, Czech republic.

Methods: 141 women with verified endometrial cancer were included into the study. 10 subjects were excluded due to the duplicity with another malignant tumour, extrauterine spread and non-endometrioid type of the tumour. Three different protocols for sentinel lymph node detection were described: Tc99 was applied hysteroscopically peritumorous in 22 women. Subserous peritumorous application of the radiocolloid and patent blue dye was performed in 66 women. Subserous diffuse injection of this combination to eight sites was performed in 43 subjects.

Results: 2220 lymph nodes were harvested in 131 women, average 16.9 per subject. 215 sentinel lymph nodes in 91 women were obtained, average 2.36 per subject. Detection rate was 69.46. 63.4% sentinel nodes were identified in the external iliac area, 17.8% in supraobturator area, 8.9% in common iliac area, 4.25% in medial part of lateral parametrium, 3.3% in praesacral and 3.3% in lower paraaortal area. The three subgroups with different route of tracer application were homogenous regarding age, BMI, myometrial invasion, number of lymph nodes harvested, stage or grade ($p > 0.05$). In hysteroscopy group the detection rate was 45.5%. In subserous peritumorous subgroup the detection was successful in 48 out of 66 cases (72.7%). In the subserous diffuse subgroup the detection rate reached 76.7%.

Conclusion: The concept of sentinel node identification in endometrial cancer remains yet experimental. If the tracer is applied into the uterine corpus, the distribution of sentinel nodes differs from the intracervical application in cervical cancer. Subserous application is superior to hysteroscopic. Further prospective multicentric trials are necessary to find the best method for sentinel nodes identification and to establish the role of this procedure in patients treatment.

Key word: endometrial cancer, sentinel lymph nodes, hysteroscopic administration, subserous administration.

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

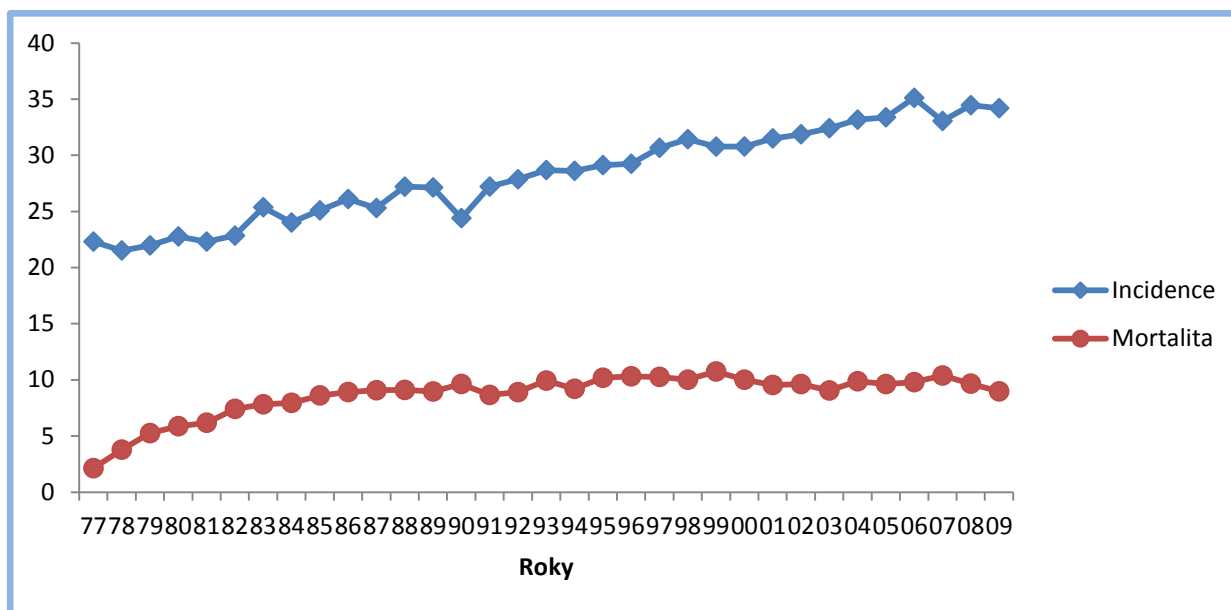
1.1. KARCINOM ENDOMETRIA INCIDENCE A EPIDEMIOLOGIE

Karcinom endometria je nejčastější gynekologickou malignitou (Greer et al. 2006). V České republice jakož i v ostatních vyspělých zemích má jejich incidence stupající tendenci (Ballester et al. 2011). Poslední statistické údaje z roku 2006 hovoří v ČR o incidenci 34.44/100 000 žen (2008), což znamená, že ročně je u nás s tímto onemocněním diagnostikováno více než 1800 nových případů. V Evropské unii je to 88068 nových případů ročně a 40102 v Severní Americe. Na druhou stranu, mortalita je v porovnání s incidencí relativně nízká, dlouhodobě se udržuje na hladině 9.55/100 000 žen. V absolutních číslech to znamená, že s touto diagnózou ročně v ČR umírá zhruba 350-380 žen.

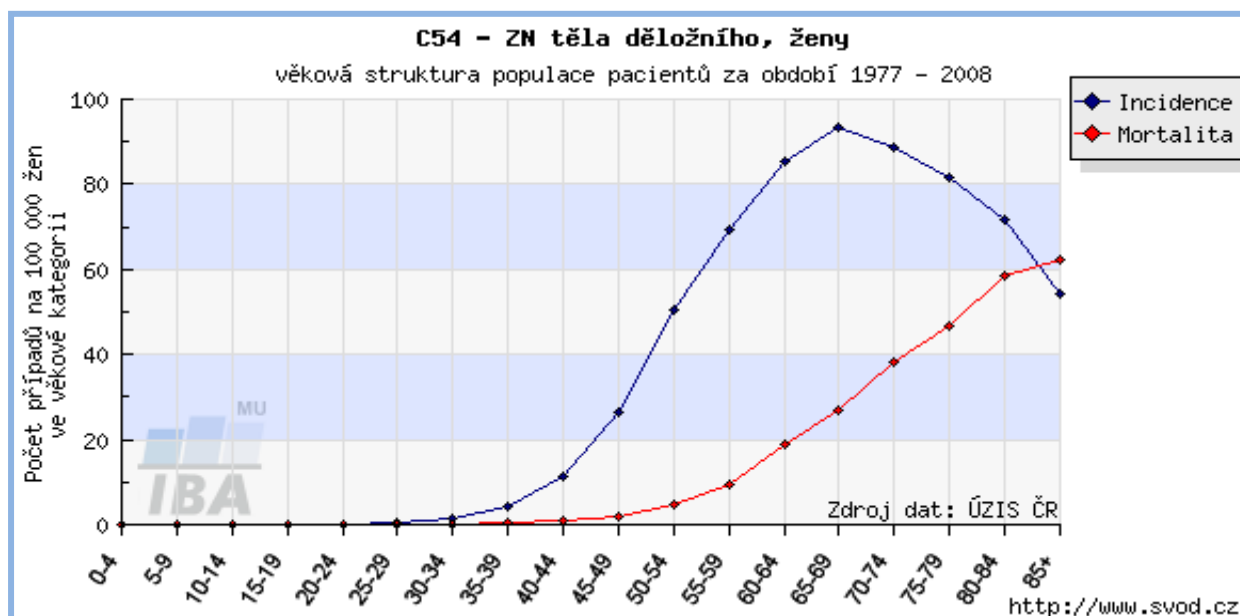
Maximum výskytu invazivních nádorů děložního těla je v 6. a 7. decéniu (Graf 2). Více než 90% případů vzniká u žen starších 50ti let. V posledních 20ti letech byl zaznamenán nárůst incidence u starších žen (mezi 60-79 lety) o více než 40%. Nejčastěji jsou zastoupeny nádory epiteliální, představují cca 98% všech případů. Přibližně 2% nádorů jsou nádory mezenchymální: sarkomy. Bylo identifikováno několik rizikových faktorů: některé souvisí s dlouhodobou expozicí estrogenům: časný nástup menarche, obezita, nulliparita, pozdní menopauza, podávání neoponovaných estrogenů, nebo jiné komorbidity jako: diabetes melitus, hypertenze, expozice tamoxifenu.

Navíc asi 5% karcinomů endometria je spojených s genetickou predispozicí: jedná se o Lynchův syndrom typ II (Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC)). Ti, kteří tímto syndromem trpí, mají celoživotní riziko vzniku karcinomu endometria 30-60%. Na druhou stranu v poslední době narůstá množství důkazů, že užívání hormonální kontracepce má dlouhodobě projektivní účinek pro vznik karcinomu endometria.

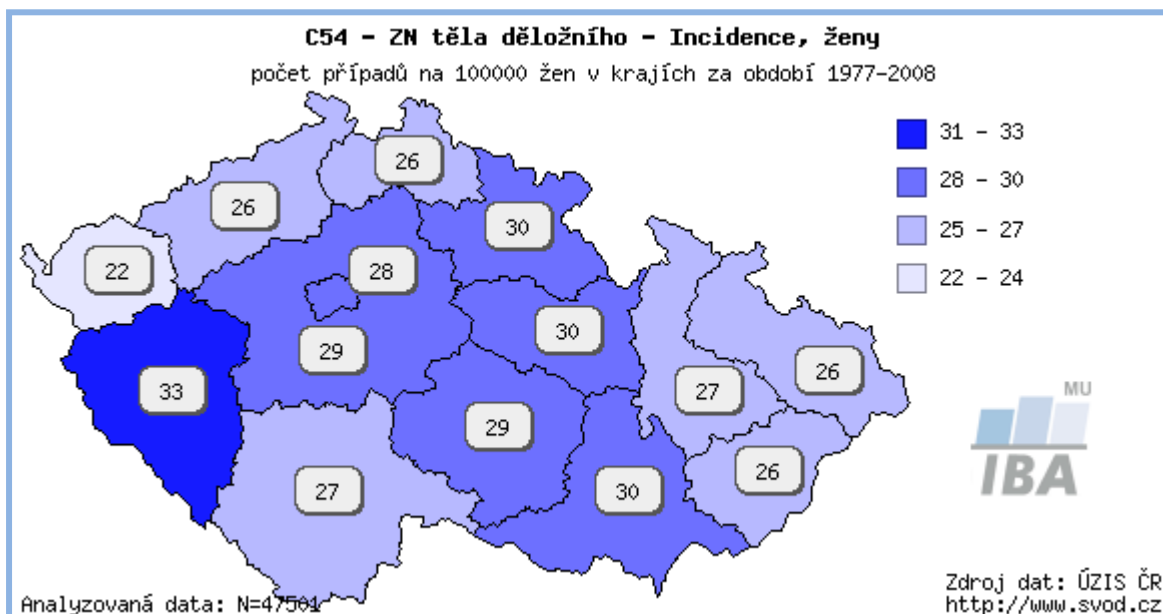
Graf 1 - Vývoj incidence a mortality (svod.cz)



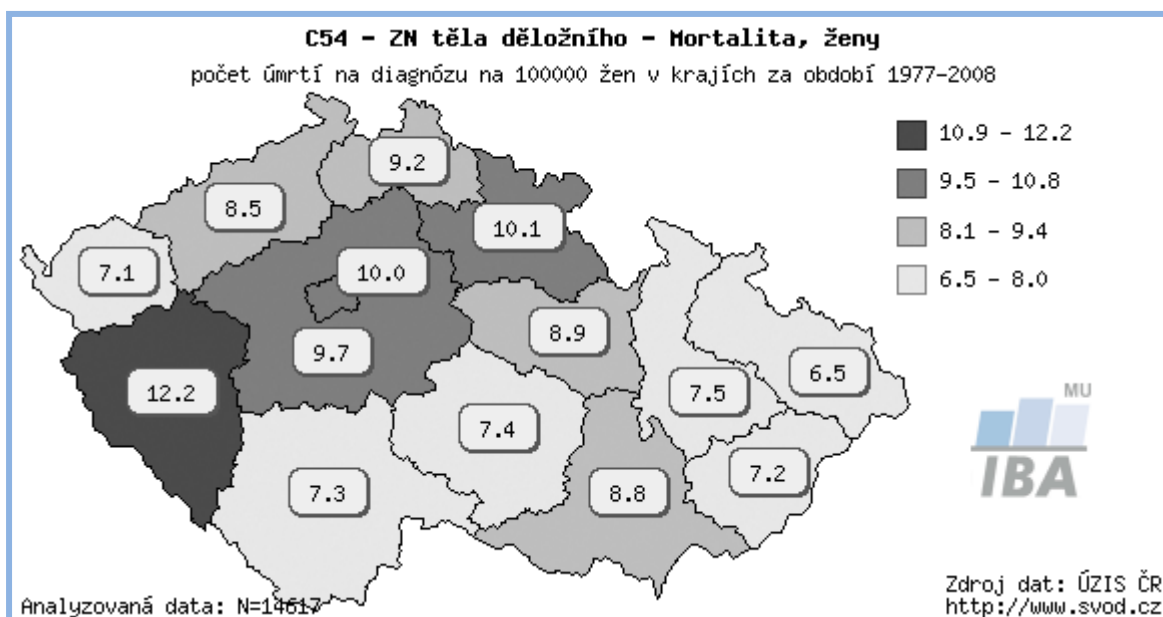
Graf 2 - Vývoj incidence vzhledem k věku



Obr. 1- Incidence nádorů děložního těla na kraje v ČR



Obr. 2 – Mortalita u nádorů děložního těla na kraje v ČR



1.2. ETIOLOGIE A PREKANCERÓZY

Karcinomy endometria můžeme dělit na podkladě etiopatogenetických, klinických a molekulárně genetických charakteristik. Dělí do dvou hlavních skupin.

Typ I, endometrioidní adenokarcinom představuje 80% endometrioidních karcinomů. Vzniká hlavně vlivem dlouhodobé stimulace endometria estrogeny a jeho prekurzorem je hyperplázie endometria. Druhá skupina, **typ II**, jsou karcinomy bez zjevného kausálního činitele (Tab. 1). Vznikají na podkladě atrofického endometria, bez prokazatelného působení estrogenů. Typickým příkladem jsou serosní karcinomy.

Tabulka 1 - Patogeneze karcinomů endometria (Rob et al. 2010b)

KARCINOM ENDOMETRIA	
TYP I	TYP II
Atypická hyperplazie	Atrofické endometrium
Hyperestrinismus	Normální nebo nižší hladina estrogenů
Diferencovaný adenoca	Méně diferencované typy než adenoca
Často malá invaze	Hlubší invaze
Časnější diagnóza	Pozdější diagnóza
PROGNÓZA RELATIVNĚ DOBRÁ	HORŠÍ PROGNÓZA

Karcinomy endometria jsou v dobře diferencované podobě tvořeny žlázkami, které se podobají těm v normálním endometriu a můžou se vázat na hyperplasii endometria anebo jim ta předchází. Současná klasifikace WHO/ISGP rozlišuje tři typy hyperplázií – jednoduchá, komplexní a atypická (Tab. 2). Jsou makroskopicky charakterizovány zvýšenou silou endometria. Na vzniku hyperplázie se podílí nejen složka glandulární, ale i stromální.

Tabulka 2 - Klasifikace hyperplasií endometria (Rob et al. 2010b)

TYP HYPERPLAZIE	VLASTNOSTI
Jednoduchá (simplexní)	Těsně související malé, uniformní žlázy, některé cysticky dilatované, zvětšená jádra, prominující jádérka, stratifikace, mitotická aktivita je srovnatelná s endometriem v časně proliferativní fázi. Častější u premenopauzálních žen
Komplexní (bez atypií)	Vedoucím ukazatelem je ztráta architektury s velkou variabilitou žlázek, ty jsou více „nabity“, minimum cytologických atypií. Nejčastější u peri- a postmenopausálních žen
Atypická	Cytologické atypie (ztráta polarity jader, anisonukleóza, bizarní jádra, deskvamace buněk), často se zvýšenou eosinofilií cytoplasmy. Vzácné u mladých pacientek, nejčastěji v postmenopauze

Každá podskupina endometriální hyperplázie má svojí klinickopatologickou charakteristiku. Jednoduchá (simplexní) hyperplázie je poměrně častá u premenopauzálních žen s anovulačními cykly, většinou se jedná o lokalizovaný proces, dochází k němu v důsledku nedostatku progesteronu, riziko progresu na zhoubný nádor je u léčených žen relativně nízké. Komplexní a atypická hyperplázie postihuje zejména starší ženy v perimenopauzálním období a v postmenopauze. Progresu na karcinom není definitivně objasněna. Variační šíře v dostupných studiích je poměrně velká, nicméně uvažuje se, že neléčená komplexní hyperplázie může přecházet v karcinom od 3 do 27% a atypická v 29 až v 82%. (Rob et al. 2010b) Riziko přechodu hyperplázie v karcinom závisí na mnoha činitelích. Jedná se především o histologický typ, ale důležitý je i rozsah postižení, věk pacientky, její hormonální stav (exogenní nebo endogenní původ estrogenů). Tyto faktory musíme mít a zřeteli při následné terapii prekancerózy endometria.

U tzv. typu II se v současnosti předpokládá o prekursor známý jako *endometrální karcinom in situ*. Tento typ karcinomu je obvykle diagnostikován na podkladě atrofického endometria spolu s nálezem serózního, papilárního karcinomu endometria (a ostatních agresivních typů). Žlázový epitel je nahrazen jednou nebo více vrstvami proliferujících obrovských buněk s výraznými jadernými atypii. V těchto lézích můžeme poměrně často demonstrovat overexpresi antionkogenu p53. Pravděpodobně právě chyba na úrovni buněčné ochrany může být klíčem k porozumění změnám tohoto typu.

Nejčastěji používaný systém pro grading dělí jednotlivé nádory s ohledem na zastoupení solidní a glandulární složky. (<5% u grade I, 6%-50% grade II, >50% u grade III). Zvláštní roli hraje pak serosní a clear cell karcinomy, jež jsou vysoce rizikové. Serosní karcinomy připomínají serosní karcinomy ovaria a vejcovodu. Karcinom z jasných buněk (clear cell) je raritní a tvoří méně než 1% adenokarcinomů endometria.

Z molekulárně genetického hlediska endometroidní adenokarcinomy často vykazují mikrosatelitovou nestabilitu a mutace PTEN, PIK3CA, k-ras a genu β -catenin. Mikrosatelitová nestabilita se typicky vyskytuje u pacientů s HNPCC. Gen β -catenin je častěji mutovaný u karcinomů se skvamocelulární diferenciací. Serosní karcinomy jsou charakterizované mutaci p53 a chromozomovou nestabilitou. Clear cell karcinomy nemají hormonální receptory pro estrogeny a progesteron a vyznačují se nízkou imunoreaktivitou pro p53.

1.3. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ KARCINOMY ENDOMETRIA

1.1.1. FAKTORY SPOJENÉ SE SNÍŽENÍM RIZIKA

1.1.1.1. HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE

Alespoň jeden rok užívání kombinované kontracepce má ochranný efekt. Tento účinek je přímo úměrný délce užívání a trvá nejméně 15 let po skončení. Užívání hormonální kontracepce po dobu čtyř let redukuje riziko o 56%, 8 let 67% a 12 let 72%. (Schlesselman 1997)

Švédská populační studie potvrzuje tyto výsledky (Weiderpass et al. 1999). Ženy, které užívaly jakýkoli typ hormonální kontracepce, měli riziko snížené o 30% a ty, které užívali jen progestagenní kontracepci měli toto riziko snížené o 60%.

1.1.1.2. FYZICKÁ AKTIVITA

V literatuře je dostatek údajů o tom, že zvýšená fyzická aktivita je spojena se snížením rizika vzniku karcinomu endometria. Pravidelné cvičení může vést ke snížení rizika o 38-46%. (Schouten et al. 2006)

1.1.1.3. DIETETICKÉ FAKTORY

Vliv charakteru stravování, zejména příjmu ovoce a zeleniny byl studován také ve spojení s karcinomem endometria. Byl proveden systematický přehled studií zabývajících se touto problematikou. Spojením výsledků deseti case control studií srovnávajících vysoký a nízký příjem zeleniny bylo dosaženo OR 0,71 (95% CI, 0.55-0.91) (Riboli and Norat 2003) (Intl agency for research on cancer). Některé studie zaznamenaly projektivní účinek při pravidelném konzumování sojových produktů. Příjem multivitaminů neměl vliv na výskyt běžných nádorových onemocnění včetně karcinomu endometria.

1.1.1.4. PARITA A LAKTACE

Počet gravidit a délka laktace jsou nepřímo úměrné riziku vzniku karcinomu endometria pravděpodobně v důsledku potlačení ovulace. (Trentham-Dietz et al. 2006). Ženy, které rodily, mají o 35% snížené riziko karcinomu endometria ve srovnání s nulipary. Kojení po dobu delší než 18 měsíců vede ke snížení pravděpodobnosti vzniku karcinomu endometria o 23%.

1.1.2. RIZIKOVÉ FAKTORY

Rizikové faktory pro vznik prekanceróz a samotných zhoubných nádorů endometria jsou identické. Více méně známé rizikové faktory velmi úzce souvisí s nadprodukcí estrogenů v organismu ženy a souvisí se vznikem typu I endometrálního karcinomu. U typu II rizikové faktory nejsou zatím známy.

1.1.2.1. HORMONÁLNÍ FAKTORY

1.1.2.1.1. ENDOGENNÍ ESTROGENY

Faktory vedoucí ke zvýšené expozici estrogenům jakými je časná menarche, pozdní menopauza a nuliparita jsou spojené se zvýšením rizika. Další faktory jakými je obezita a syndrom polycystických ovarií mohou vést také ke zvýšení rizika. Bylo prokázáno, že riziko je sníženo při vyšším poměru estrogenů vázaných na SHBG. Vyšší BMI souvisí se vzrůstajícím poměrem volných estrogenů, což naznačuje, že nadváha může být rizikovým faktorem na hormonální úrovni.

Samozřejmě zvýšené riziko představují také patologie, které vedou k vyšší produkci estrogenů. Takovým příkladem mohou být estrogen produkující ovariální tumory (například nádor z granulózových buněk), které vedou k hyperplasii endometria.

1.1.2.1.2. EXOGENNÍ ESTROGENY

Spojení estrogenní substituční terapie v postmenopauze se zvýšením rizika karcinomu endometria bylo prokázáno již v roce 1975. Bylo prokázáno 10ti až 30ti násobné zvýšení rizika. Trvání tohoto rizika bylo prokázáno i po 10ti-letém vysazení jednoleté léčby. (Gray, Sr. et al. 1977) (Rebbeck et al. 2006) Po těchto zjištěních byla estrogenní substituce menopauzálních symptomů opuštěna. Byla navržena kombinace estrogenů s gestageny, kde je toto riziko potlačeno. (Crosbie et al. 2010)

1.1.2.1.3. SERM

Užívání selektivních modulátorů estrogenních receptorů (například tamoxifenu) je spojeno s 2.3-7.5 násobným zvýšením rizika karcinomu endometria. U druhé generace SERM jaký je raloxifen se toto spojení nepodařilo prokázat. (Demichele et al. 2008)

1.1.2.2. OBEZITA

Nadváha je přímo spojena se zvýšeným rizikem a je také jednou z nevýznamnějších komorbidit u těchto pacientů. Jedním z možných mechanismů je zvýšení hladin endogenních volných estrogenů v důsledku aromatizace androstendionu v tukové tkáni. Zároveň je obezita spojena se snížením hladin SHBG, který může mít ochranný účinek vyvázáním volných hormonů. Riziko karcinomu endometria vzrůstá 1.59 násobně na každých 5kg/m² vzrůstu v BMI. Obezita je spojena s několika dalšími rizikovými faktory, jakými je ukládání tuku v horní části těla a centrálně, syndromem polycystických vaječnicků, nedostatkem fyzické aktivity a dietou bohatou na saturevané tuky. Odhaduje se, že 26-47% případů karcinomu endometria může být spojeno s nadváhou. (Trentham-Dietz et al. 2006) Diskuse se vede o tom, zda snížení váhy v průběhu života má projektivní účinek. Cílené snížení o nejméně 10kg znamená relativní riziko 0.93 (95% CI, 0.6-1.44). (Anderson et al. 1996)

1.1.2.3. VYŠŠÍ VĚK

Věk je jedním z nejvýznamnějších prognostických faktorů. Více než 95% endometrálních karcinomů je diagnostikováno u žen starších 40 let. Mladší pacientky mají spíše dobře diferencované nádory spojené s obezitou a chronickou anovulací. Starší pacienti mají bez ohledu na stage a grade nádoru horší šance na přežití.

1.1.2.4. GENETICKÉ PREDISPOZICE

Jak již bylo zmíněno výše, ženy s hereditárním Lynch II syndromem, Cowdenovým syndromem, a syndromem polycystických vaječníků mají zvýšený výskyt karcinomu endometria. Ti, kteří Lynchův syndrom mají, je jejich celoživotní riziko vzniku karcinomu endometria 30-60%. (Walsh et al. 2010)

1.4. ZHOUBNÉ NÁDORY DĚLOŽNÍHO TĚLA

Zhoubné nádory děložního těla jsou tvořeny relativně širokým spektrem různých histopatologických subtypů. 98 % zhoubných nádorů děložního těla jsou nádory epiteliální: karcinomy, cca 2% jsou nádory mesenchymální : sarkomy.

1.1.3. HISTOPATHOLOGIE

1.1.3.1. EPITELIÁLNÍ ZHOUBNÉ NÁDORY - KARCINOMY

Karcinom endometria má několik podtypů, mezi nimi převládá adenokarcinom a jeho varianty. Epiteliální zhoubné nádory tvoří více než 98% všech nádorů těla děložního.

Adenokarcinom endometroidní (60-75%) je složen z relativně vysokých cylindrických buněk s kompaktní cytoplasmou. Je tvořen jednořadým epitelem s atypiami, s různým počtem mitóz. Poměrně často je přítomna tendence k vícevrstevnatosti. U méně diferencovaných forem buňky ztrácejí tubulární charakter a polaritu a glandulární formy jsou méně patrné. Jde o nejčastější variantu v různých stupních diferenciaci.

Adenokarcinom s dlaždicovou složkou (10-20%) je varianta, která je tvořena především dvěma složkami: dlaždicovou a žlázovou. Pro grading je nejdůležitější glandulární složka. Dřívější koncept a rozlišování na *adenoakantom* a *adenoskvamozního karcinomu* byl opuštěn.

Adenokarcinom villoglandulární, sekreční, z vlasových buněk: tyto varianty se v biologických vlastnostech neodlišují.

Mucinózní adenokarcinom: patří do skupiny prognosticky příznivějších nádorů, typu I.

Clear cell karcinom (2-5%) je agresivní variantou zhoubného nádoru děložního těla, řadíme ji do typu II., častější je u žen vyššího věku.

Serózní papilární karcinom (2-5%) je variantou velmi agresivního endometriálního karcinomu, řadíme je do typu II. Jsou poměrně často diagnostikovány již s extrauterinním šířením. Jeho biologický charakter se podobá primárně ovariálnímu nádoru a poměrně často je s ním zaměňován. V chirurgické léčbě je indikován chirurgický staging a omentectomie.

Spinocelulární karcinom ve skvamózní podobě je v této lokalizaci velmi vzácný, podobně jako další typy, které se vyskytují kasuisticky. Z nich vyniká agresivitou **malobuněčná varianta**, která se chová podobně jako jiné nádory neuroendokrinního typu.

Z hlediska makroskopického dělíme karcinomy děložního těla především na tyto dvě základní formy: *Forma polypózní*, kdy se vytváří na malém okrsku stěny dutiny děložní polyp, který následně roste intraluminárně a zvětšuje dutinu děložní a *forma difúzní*, kdy je postižena větší plocha dutiny děložní. Druhá forma je rizikovější s větším maligním potenciálem.

1.1.4. CESTY ŠÍŘENÍ

1.1.4.1. LOKÁLNÍ ŠÍŘENÍ

Význam invaze do myometria je vyjádřen v klasifikaci TNM, stejně tak i šíření do tkáně cervixu. Několik studií také potvrdilo, že hloubka invaze do myometria koresponduje s recurrence free survival. (Mariani et al. 2009) Postižení pochvy není časté a jedná se o příznak pokročilejšího onemocnění. Stejně tak per continuitatem může nádor endometria prorůst do vejcovodů, na povrch dělohy (subserosně) a metastazovat na peritoneum malé pánve nebo do ovarií.

Počáteční růst je do stěny děložní (patolog by měl udávat poměr šíře stěny a invaze). Za prognosticky významný faktor se považuje plocha postižení v rámci dutiny děložní. Plošné šíření do 2 cm je prognosticky výhodnější než plocha nad 2 cm.

1.1.4.2. LYMFOGENNÍ ŠÍŘENÍ

Jde o druhý nejčastější způsob šíření těchto novotvarů. Lymfogenní šíření se uskutečňuje především do pánevních uzlin nebo podél ovarických cév v ligg. suspensorium ovarii do paraaortální oblasti pod renálními cévami. (Jobo et al. 2005) Koncept sentinelových uzlin je prozatím u karcinomu děložního těla sporný. Na rozdíl od karcinomů vulvy a hrdla je technika aplikace a časování daleko obtížnější. Navíc na rozdíl od těchto nádorů se agresivní varianty šíří daleko častěji hematogenně a implantační cestou.

1.1.4.3. HEMATOGENNÍ ŠÍŘENÍ

U karcinomu endometria je tento způsob šíření častější než u karcinomů vulvy a hrdla. Hematogenně se predilekčně metastázy tvoří v plicích, játrech, méně často ve skeletu.

1.1.5. SYMPTOMATOLOGIE, SKRINING A DIAGNOSTIKA

Jak u prekanceróz, tak u karcinomů děložního těla je nejčastějším příznakem gynekologické krvácení. Ultrazvukový nález tloušťky endometria vyšší než 3-4 mm u postmenopauzální ženy velmi spolehlivě predikuje endometrální patologii. V minulosti bylo publikováno více než 100 studií na toto téma. (Timmermans et al. 2010) Typ II je většinou diagnostikován v pokročilejších stádiích, krvácení je velmi často příznakem hlubší myometrální invaze. Při suspekci na endometrální patologii se doporučuje ultrazvukové vyšetření, včetně ultrazvuku adnex a následně biptická verifikace. Standardem je frakcionovaná kyretáž. Při hraničních nálezech, nízkém endometriu, podezření na polyp se doporučují endoskopické vyšetřovací metody: hysteroskopie, mikrohysteroskopie s cíleným odběrem biopsie. Ambulantní sukční pipely mají pravděpodobně jen omezenou vypovídací hodnotu. Popisuje se jejich 100% sensitivita při

postižení více jak 50% děložní dutiny, ale u nálezů s nižším rozsahem je sensitivita této metody výrazně nižší. Odběr endometrální cytologie nepřinesl očekávaný efekt a nedoporučuje se v primární diagnostice.

Skríningová metoda pro zhoubné nádory děložního těla zatím neexistuje. V souvislosti se skríníngem karcinomu hrdla děložního by ženy v 5. decénium a vyšším věku při nálezu žlázových atypií měly být vyšetřovány i na přítomnost endometrálních atypií a nález v dutině děložní by měl být histologicky verifikován. Existuje relativně vágní doporučení pro ženy s přítomností rizikových faktorů k častějšímu vyšetřování ultrazvukem a kontrole výšky endometria.

1.1.5.1. ULTRAZVUKOVÁ DIAGNOSTIKA U ŽEN S VAGINÁLNÍM KRVÁCENÍM

Transvaginální ultrasonografie je považována za standard pro zhodnocení nálezu u symptomatických pacientek. Více než 96% krvácejících pacientek s karcinomem endometria má zvýšenou tloušťku endometria (více jak 6mm). Jestliže pacientka neužívá hormonální substituci je specifická až 96%. V případě, že se použije 4mm hranice u postmoneopauzálních žen je senzitivita 100%, ale specifická klesne na 60%. (Timmermans et al. 2010)

Nejasný je význam transvaginální sonografie u asymptomatických pacientek. Byla studována kohorta postmenopauzálních asymptomatických žen před nasazením hormonální substituční léčby. Podstoupily transvaginální ultrazvuk a biopsii endometria. Při hranici 5mm byla senzitivita ultrazvuku byla 90% a specifická 48%. Jen 4% žen, které podstoupily biopsii na základě těchto parametrů mělo závažné onemocnění. I když může být sonografie použita ke zhodnocení asymptomatických a okultních patologií, nebyl zatím prokázán její přínos jako skríningové metody. (Ballester et al. 1994)

1.1.5.2. PŘEDOPERAČNÍ VYŠETŘENÍ, STAGING A STANOVENÍ PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ

Při nálezu zhoubného nádoru děložní dutiny je nutno doplnit další vyšetření ke stanovení rozsahu onemocnění aby bylo možno kompetentně rozhodnout o terapii. V případě, že nebyla provedena frakcionovaná kyretáž, je zapotřebí doplnit endocervikální kyretáž k posouzení postižení endocervixu. Celkový stav se pacientky je nutno detailně zhodnotit. Je zapotřebí provést somatické vyšetření a komplexní gynekologické, včetně vyšetření per rektum. K posouzení míry invaze do myometria, eventuelně šíření do hrdla děložního a na adnexa lze využít transvaginální ultrazvukové vyšetření včetně ultrazvuku ledvin k posouzení dilatace kalichopánvičkového systému. K vyloučení přítomnosti vzdálených metastáz je zapotřebí provést zado-přední RTG snímek plic, fakultativně provádíme cystoskopii. K posouzení celkového stavu pacientky a rizik spojených s dalšími diagnosticko-terapeutickými úkony je zapotřebí vyšetřit krevní obraz, vyšetření funkce ledvin a jater, stanovit krevní cukr a také provést EKG.

V případě, že tato vyšetření nejsou dostatečná ke stanovení diagnosticko-terapeutické postupu připojujeme, s přihlédnutím k pravděpodobnosti získání relevantní informace, další vyšetření: NMR (Nukleární magnetická rezonance) se považuje za přesnější (Hardesty et al. 2000) než ultrazvuk k odhadu invaze. Ultrazvuk jater provádíme v případě klinického podezření na hepatomegalii, dále intravenózní vylučovací urografii /IVU/ v případě podezření na obstrukci vývodných cest močových, rektoskopii, kolonoskopii ev. irrigografii v případě klinické suspekce na šíření do střeva. Někdy se také doporučuje lymfografie. Sérovou hladinu CA 125 stanovujeme jen při podezření na metastatický proces.

Význam co možná nejpřesnějšího předoperačního zhodnocení rozsahu postižení je obrovský. Test, který by měl dostatečnou senzitivitu, by umožnil obejít lymfadenektomii spojenou s vysokou komorbiditou u těch pacientek, kde nepřináší žádný benefit. Nejvýznamnějšími prognostickými faktory pro pacienty s časnými nádory endometria (stage I), které korespondují s výši rizika rekurence jsou především: histologický typ, histologický grade, hloubka invaze do myometria, invaze do lymfovaskulárního prostoru (LVSI), stav lymfatických uzlin a velikost

nádoru nad 2cm. Zobrazovací technika, která by přesně stanovila míru invaze do myometria by pomohla vyselektovat pacientky s rizikem lymfatických metastáz a pomohla by tak indikovat u nich lymfadenektomii.

Connor et. al. (Connor et al. 2000) publikoval skupinu pacientek, u kterých bylo provedeno CT vyšetření před plánovanou lymfadenektomií. Toto vyšetření identifikovalo 8 pacientek s podezřením na postižení lymfatických uzlin, ale skutečně zasaženy byly jen u 4. To znamená, že senzitivita vyšetření u této studie byla jen 50%, negativní prediktivní hodnota byla ale vysoká: 94%. Další studie (Hardesty et al. 2001) hodnotila uterinní faktory u karcinomu endometria a dosáhla senzitivity 83% a specificitu 42% pro invazi do svaloviny. Pro postižení cervixu dosahovala senzitivita 25% a specificita 70%. Nehodnotili ale postižení lymfatických uzlin.

Využití magnetické rezonance (NMR) bylo primárně směřováno na stanovení rozsahu orgánového postižení (dělohy). Vzhledem k vysoké přesnosti zobrazování měkkých tkání se jedná o nejpřesnější metodu k detekci invaze nádoru do myometria. Vzhledem ke korelaci hloubky invaze a postižení lymfatických uzlin je toto vyšetření velmi přínosné. Senzitivita dosahuje mezi 64.7 až 100% a specificita 60 až 100% pro stanovení hloubky invaze (Sanjuan et al. 2006), (Nakao et al. 2006), (Akin et al. 2007). Přesnost stagingu dosahovala 62.1% a s pomocí kontrastu až 73.2%. Pro zhodnocení postižení lymfatických uzlin dosahovala senzitivita u NMR senzitivitu 50% a specificitu 95%, podobně jako CT.

Další možnosti jak pooperačně zhodnotit míru invaze do myometria je peroperační prokrájení dělohy, kdy operatér makroskopicky zhodnotí míru invaze do myometria, anebo odešle preparát na peroperační biopsii (frozen section). U nás na toto téma publikoval Kučera et al. Bylo dosaženo senzitivity 77.8%, specificity 98.1%, pozitivní predikce byla (PPV) 87.5% a negativní predikce (NPV) 96.4%. (Kucera et al. 2009).

Některé studie se snažily využívat PET k předoperačnímu zhodnocení postižení lymfatického aparátu. Horowitz (Horowitz et al. 2004) vyhodnotil PET u 20 ti pacientek; u třech bylo zjištěno extrauterinní šíření. Senzitivita byla 67% (2/3) a specificita 94%. V další studii (Suzuki et al. 2007) zahrnující 30 pacientek byla senzitivita velmi limitovaná. Z pěti pacientek s postiženými lymfatickými uzlinami jich nebyla pomocí PETu identifikována ani jedna.

Novější metody zahrnují například SPECT-CT (single photon emission computed tomography) (Pandit-Taskar et al. 2010). Jde o metodu nukleární medicíny odpovídající prostorové lymfoscintigrafii. Sentinelové uzliny bylo s použitím této metody možno identifikovat ve 100% případech.

Staging karcinomu endometria se provádí podle definice FIGO. Staging začal jako čistě klinický, po revizi v roce 1988 FIGO systém byl v podstatě klinicko-patologický a stavěl na pooperačním nálezu a počítal s pánevní a paraaortální lymfadenektomií. Další vývoj vedl k revizi tohoto systému, ke které došlo v roce 2009. (viz tab. 4) Tento již byl komplexnější a vznikl na podkladě řady studií, které naznačovali, že při invazi méně než do poloviny myometria je pravděpodobnost postižení lymfatických uzlin nízké. Tento systém je založen na posouzení invaze do myometria, invaze do hrdla děložního a samozřejmě na postižení lymfatických uzlin. Tím bylo možné zlepšit stratifikaci rizikových skupin a zlepšit tak šití dalších terapeutických úkonů na míru. (Abu-Rustum et al. 2011)

Jak již bylo uvedeno výše, byly identifikovány některé významné faktory ovlivňující relativní riziko rekurence u zjevně časných nádorů: viz tabulka 3

- histologický typ (neendometroidní nádory jsou zařazeny do skupiny „high risk“)
- grade (grade 3),
- invaze do myometria více než 50%
- invaze do lymfovaskulárního prostoru (LVSI)
- metastázy do lymfatických uzlin
- velikost nádor větší než 2cm

Tabulka 3 - Rizikové skupiny (Rob et al. 2010b)

	GRADE I	GRADE II	GRADE III
IA	<i>low</i>	<i>low</i>	<i>intermediate</i>
IB	<i>intermediate</i>	<i>intermediate</i>	<i>high</i>
II	<i>high</i>	<i>high</i>	<i>high</i>

Tabulka 4 - FIGO klasifikace (po revizi 2009)

TNM kategorie	FIGO stadium	Popis
T – tumor		
T1	I*	tumor ohraničený na tělo děložní
T1a	IA*	invaze nepřítomna, invaze zasahující maximálně do ½ tloušťky myometria
T1b	IB	invaze rovná nebo více než ½ tloušťky endometria
T2	II*	nádor zasahuje do stromatu hrdla děložního, ale nešíří se mimo dělohu**
T3	III*	lokální a/nebo regionální šíření nádoru
T3a	IIIA*	nádor prorůstá na serosu dělohy a/nebo na adnexa ***
T3b	IIIB*	prorůstání na pochvu a/nebo do parametří ***
T3c	IIIC*	metastatické postižení pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin ***
T3c1	IIIC1*	postižení pánevních lymfatických uzlin
T3c2	IIIC2*	postižení paraaortálních uzlin
T4	IV*	nádor postihuje močový měchýř a/nebo střevo, a/nebo jsou přítomné vzdálené metastázy
T4a	IVA*	postižení mukózy močového měchýře a/nebo střeva
T4b	IVB*	vzdálené metastázy, včetně intraabdominálních metastáz a/nebo postižení inguinálních lymfatických uzlin
N – regionální mízní uzliny		
NX		regionální mízní uzliny nelze posoudit
N0		regionální mízní uzliny bez metastáz
N1		metastázy v regionálních pánevních mízních uzlinách
N2		metastázy v regionálních paraaortálních uzlinách
M – vzdálené metastázy		
MX		přítomnost vzdálených metastáz nelze určit
M0		bez vzdálených metastáz
M1		vzdálené metastázy
pTNM – patologická klasifikace		
pTNM		patologická klasifikace odpovídá kategoriím TNM
pN0		histologické vyšetření preparátu z pánevní lymfadenektomie musí obsahovat 10 nebo více uzlin

* zahrnující G1, G2, G3

** postižení endocervikálních žlázek je podle nové klasifikace zařazeno do stádia I na rozdíl od předchozího systému, kde se řadilo do stádia II

*** pozitivní výsledek laváže se uvádí jako separátní údaj a nemění staging.

1.5.TERAPIE

1.1.6. CHIRURGICKÁ LÉČBA

Základní modalitou léčby karcinomu endometria je chirurgická léčba. FIGO TNM klasifikace počítá s provedením tzv. chirurgického stagingu. V závislosti na předoperačním vyhodnocení rizikových faktorů a předoperačního stagingu se rozhodujeme o typu operačního postupu. Základním výkonem je hysterektomie s bilaterální adnexetomií, laváž peritoneální dutiny a systematická lymfadenektomie. (Hernandez 2006) Někteří autoři a některé guidelines doporučují pánevní a paraaortální lymfadenektomii, některé evropské školy ale preferují pouze provádění pánevních lymfadenektomií. Jak již bylo uvedeno dříve, předoperační rozvaha zhodnocuje následující faktory: histologický typ nádoru (typ I nebo typ II a subvarianty), stupeň histopatologické diferenciacie (grade), míra invaze do myometria (UZ eventuelně NMR případně peroperační vyhodnocení makro či FS), LVSI, rozměr primárního nádoru v dutině děložní nad 2 cm, postižení cervikální tkáně, extrauterinní šíření, performance status pacienta.

Vzhledem ke komplexnosti problematiky je v indikační rozvaze potřeba vždy respektovat, že předoperační rozhodování je velmi obtížné. Spolehlivost stanovení předoperačního grade z biopsie je také limitovaná a podobně i definitivní rozsah invaze, angioinvaze a plocha postižení nádoru není spolehlivá. U karcinomů endometria vstupuje v řadě případů do algoritmu i polymorbidita a velice často věk žen v 7. a 8. decenniu. Pouze odpovědná individualizace každého případu může vést k optimálnímu postupu pro konkrétní ženu. (Creasman et al. 2006; Jeong et al. 2010)

Adekvátní chirurgická léčba, zejména u karcinomů v časných stádiích je v současné době nadále předmětem probíhající diskuse. Nejvýznamnějším zdrojem kontroverzí je role lymfadenektomie v celkovém přežití a v riziku rekurence. (Kitchener 2001; Kitchener 2010; Kitchener 2011)

1.1.6.1. CHIRURGICKÁ LÉČBA U STAGE I

Jak již bylo uvedeno, karcinomy endometria se manifestují časně a tak naštěstí raná stádia tvoří velkou část pacientek s tímto onemocněním. Časná stádia se také vyznačují velmi dobrou prognózou. U karcinomů IA je pětileté přežití 96%, u stadia IB je to 87%. (Werner et al. 2011). U těchto nádorů s velmi dobrou prognózou je otázkou kontroverze nutnost provedení lymfadenektomie. Ve studii ASTEC byly randomizované pacientky s časnými karcinomy endometria. Systematická pánevní lymfadenektomie nezvýšila celkové přežití. (Barton et al. 2009; Benedetti et al. 2008; Kitchener et al. 2009) Lymfadenektomie je obecně spojená s vysokým rizikem komplikací, zejména u pacientek s další komorbiditou, která je u těchto pacientek častá. U nádorů s nízkým rizikem případně u ostatních pacientů s vysokým interním rizikem vystačíme s hysterektomií a oboustrannou adnexektomií a peritoneální laváží. U pacientů s nádory se středním a vysokým rizikem provádíme operaci v rozsahu chirurgického stagingu tedy včetně pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Minimum získaných uzlin z operace doporučeným FIGO je 10 pro stanovení pN0 statusu. Nicméně pro praxi a pro správnou indikaci event. adjuvantní terapie vyžadujeme vyšší počet. (Lutman et al. 2006)

Tradiční přístup je provedení laparotomie, ale v posledních 15ti letech je znát příklon k minimálně invazivním technikám. (Holub et al. 1999a; Holub et al. 2000; Holub et al. 2003; Holub et al. 1999b). GOG LAP2 studie ukázala srovnatelné výsledky. Bylo srovnáno téměř 2000 laparskopií s téměř 1000 laparotomií a relativní riziko spojeno s laparoskopii bylo jen 1.14 (Walker et al. 2012; Walker et al. 2009). Laparoskopické řešení poskytuje ale výrazný benefit ve smyslu kratší doby rekonvalescence, užívání menšího množství léků na bolest, nižší počet komplikací a vyšší kvalita života. (Holub et al. 2003; Holub et al. 2001)

1.1.6.2. CHIRURGICKÁ LÉČBA U STAGE II

Chirurgická léčba u stage II většinou spočívá v radikální hysterektomii dle Wertheima spolu se systematickou pánevní lymfadenektomii. Vzhledem k postižení stromatu děložního hrdla se

postupuje stejně jakou u primárního zhoubného nádoru. Bohužel přesné předoperační definování stádia II je většinou obtížné. Ve druhém stádiu je lymfadenektomie podkladem pro chirurgický staging a adjuvantní terapii.

1.1.6.3. CHIRURGICKÁ LÉČBA U STAGE III AŽ IV.

Ve III. stádiu poskytuje maximální chirurgický debulking u pacientek s dobrým celkovým stavem nejlepší výsledky. U těch pacientů, u kterých je kontraindikovaná operační léčba je alternativou zevní radioterapie která ale nemá paliativní efekt. Z těchto důvodů raději i u žen s přidruženými rizikovými faktory indikujeme chirurgický debulking.

Zvláštní variantou je serózní papilární karcinom, u kterého se většinou doporučuje stejná léčba jako u primárního ovariálního karcinomu. Tím je hysterektomie s bilaterální adnexetomií, omentektomie, appendektomie, pánevní a suprapelvicá lymfadenektomie, biopsie peritoneálních povrchů a v případě extrauterinního postižení maximální debulking.

1.1.7. ADJUVANTNÍ TERAPIE

1.1.7.1. ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE

Adjuvantní terapie je také předmětem kontroverzí. (Mariani et al. 2006) Není jasné, zda pravděpodobnost rekurence a délka přežití je u lokalizovaných nádorů endometria adjuvantní terapii ovlivnitelná. (DeCruze and Guthrie 1999) Po roce 2009 byla provedená randomizovaná studie srovnávající vaginální brachyterapii s expektačním managementem ve stádiu IA G1-2 s obdobnou celkovou délkou přežití, pravděpodobnosti rekurence a pozdní toxicitou v obou skupinách. Zevní radioterapie se zdá být přínosem ve snížení pravděpodobnosti lokoregionálních rekurencí u skupiny pacientek se středním rizikem.

Studie PORTEC (Creutzberg et al. 2011; Creutzberg et al. 2000) a studie GOG 99 (Creutzberg 2004) neprokázaly, že by radiační terapie zlepšovala celkové přežití.

Tabulka 5 - Indikace radioterapie u žen s neprovedených chirurgickým stagingem (bez lymfadenektomie) (Rob et al. 2010b)

STAV PO HYSTEREKTOMII S BILATERÁLNÍ ADNEXEKTOMIÍ (NEPROVEDEN CHIRURGICKÝ STAGING – NX)			
Stádium/grade	Gr. I	Gr. II	Gr. III
IA	0	B	B event. B/T
IB	B	B/T	B+T
IA/B x	Chemo/B	Chemo/B	Chemo/B+T

x seriózní papilární ca

B – brachyterapie, T – teleterapie, 0 – bez adjuvantní léčby, chemo - chemoterapie

Tabulka 6 - Indikace radioterapie u žen s provedených chirurgickým stagingem (s lymfadenektomií)(Rob et al. 2010b)

STAV PO HYSTEREKTOMII S BILATERÁLNÍ ADNEXEKTOMIÍ (PROVEDEN CHIRURGICKÝ STAGING – PNO)			
Stádium/grade	Gr. I	Gr. II	Gr. III
IA	0	0	0/B
IB	B/0	B/0	B
IA/B x	Chemo/B	Chemo/B	Chemo B+T

x seriózní papilární ca

B – brachyterapie, T – teleterapie, 0 – bez adjuvantní léčby, chemo – chemoterapie

Tabulka 7 - Zhoubné nádory endometria s šířením do děložního hrdla (Rob et al. 2010b)

STAV PO HYSTEREKTOMII S BILATERÁLNÍ ADNEXEKTOMIÍ SEC. WERTHEIM (PROVEDEN CHIRURGICKÝ STAGING – PNO)	
Stádium	Radioterapie
II	O event. B
II - x	Chemo + B event. T

x seriózní papilární ca

B – brachyterapie, T – teleterapie, O – bez adjuvantní léčby, chemo - chemoterapie

1.1.7.2. ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

Význam chemoterapie v případech s extrauterinním šířením je dnes hojně diskutován. Základem terapie je použití platinového derivátu s paclitaxelem nebo anthracykliny. Tento druh léčby by měl být zvažován v případech časných s vysokým rizikem (věk, invaze lymfovaskulárního prostoru, velký objem primárního nádoru), a v případech, kdy došlo k extrauterinnímu šíření (stadia II-III). Dvě randomizované studie vykazovaly lepší rezpozivitu na dvojkombinaci doxorubicin-cisplatinu versus doxorubicin u pokročilého karcinomu endometria. Nebyl ale prokázán efekt ve smyslu větší délky přežití. Především vzhledem na předpokládanou superioritu v odpovědi byla kombinace doxorubicin-cisplatin považována za standard. GOG-177 byla první studií hodnotící chemoterapii u pokročilého karcinomu endometria, která ukázala zlepšení v přežití. (Fleming et al. 2004). Kombinace Paclitaxel-doxorubicin-cisplatinu byla efektivnější, ale s vyšší toxicitou a tudíž nebyla obecně přijata jako standard léčby. Užití kombinace Paclitaxel-carboplatinu vykazuje vysokou účinnost a je široce používána. GOG-122 byla zásadní randomizovanou studií srovnávající doxorubicin-cisplatinu s celobřišním ozářením (WART) u pokročilých, optimálně odoperovaných nádorů (Bruner et al. 2007). Tato studie prokázala, že chemoterapie v této kombinaci prodlužuje délku přežití. Obě studie ukázaly vysokou efektivitu, bohužel ale krátkodobou. Response rate se pohybuje

v rozsahu 31-81%, medián přežití je v těchto kombinacích 1 rok. Dvě pozdější studie srovnávaly adjuvantní chemoterapii (cyclophosphamid-doxorubicin-cisplatina) s adjuvantní radioterapií u časných karcinomů endometria. (Hogberg 2008) Neprokázaly ale rozdíl ve výsledcích. Další studie jako NSGO-EC-9501/EORTC-55991 srovnávaly adjuvantní radioterapii a chemoterapii s radioterapií a tato dvojkombinace vykazovala lepší výsledky. Kombinace těchto modalit přináší 36% pokles rizika relapsu a úmrtí. Také byl zaznamenán pokles úmrtnosti spojenou s nádorovým onemocněním (cancer specific survival rate) (Hogberg et al. 2010). Aktuálně se jako nejslibnější jeví studie III. Fáze GOG 209 sledující efekt carboplatina + paclitaxel versus doxorubicin + cisplatina + paclitaxel + filgrastim (G-CSF). Indikace adjuvantní chemoterapie musí být velmi pečlivá, beroucí v potaz vysokou toxicitu léčby u vysoce rizikových a většinou polymorbidních pacientek. Je nutno zvážit efekt a výhody versus rizika.

Na našem pracovišti používáme kombinaci platinový derivát s antracyklinem (cisplatina 75 mg/m² a doxorubicin 50 mg/m² nebo carboplatina 5-7 AUC a doxorubicin 50 mg/m²) s alternativou carboplatina + paclitaxel v identických schématech a dávkování používaných k standardní léčbě ovariálních epiteliálních karcinomů.

1.6. PROGNÓZA A DISPENZARIZACE

Celkově se pětileté přežití pohybuje někde kolem 85%. Významným faktorem, který se na tom podílí je skutečnost, že většina případů je diagnostikována časně. Jak již bylo uvedeno, nejvýznamnějšími prognostickými faktory jsou: stage, grade, hloubka invaze, histologický typ a invaze do lymfovaskulárního prostoru (LVSI). Nádory z jasných buněk mají pětileté přežití kolem 62% a u serosně papilárních nádorů je to kolem 53%. LVSI je přítomná v přibližně 25%. V případě, že je zjištěna LVSI, klesá celkové přežití u endometroidních karcinomů na 64%.

Z hlediska stage je u stadia IA přežití 89.6%, IB 77.6, u IIIC1 stadia 57%, u IIIC2 je to jen 49%.

Nejvíce rekurencí je zaznamenáno v prvních třech letech. Pacientky by měly být sledované každé 3-4 měsíce po dobu dvou let a poté každých 6 měsíců po dobu 5ti let.

Tabulka 8 - Úmrtnost na karcinom endometria dle věkových skupin. (Rob et al. 2010b)

VĚK	POČET PŘÍPADŮ	ÚMRTNOST	ÚMRTNOST V %
25 - 49 let	120 ca	8 úmrtí	6.7%
50 - 59 let	400 ca	30 úmrtí	7.5%
60 - 69 let	550 ca	70 úmrtí	12.7%
70 - 79 let	450 ca	120 úmrtí	26.7%
80 - starší	150 ca	70 úmrtí	46.7%

1.7. VÝZNAM LYMFADENEKTOMIE U KARCINOMU ENDOMETRIA

Jak již bylo uvedeno výše chirurgická léčba karcinomu endometria je základním kamenem terapie. I přesto ale neexistuje jednotnost názorů na chirurgické řešení. Na základě našich znalostí způsobu lymfatického řešení u karcinomu endometria a rizika rekurence, lymfadenektomie spolu s hysterektomií a bilaterální adnexetomií je primárním chirurgickým řešením karcinomu endometria. (Bernardini and Murphy 2009; Bezu et al. 2010; Tewari et al. 2011).

Lymfadenektomie má své diagnostické i potenciálně terapeutické přednosti jakož i rizika. Diagnostická úloha tohoto výkonu spočívá ve stanovení rozsahu onemocnění, zatímco potenciálně terapeutický efekt spočívá ve snížení pravděpodobnosti relapsu. Efekt lymfadenektomie je přímo úměrný schopnostem chirurga a je spojen s pokročilým chirurgickým tréninkem. (Bonneau et al. 2011) V praxi to znamená, že je zde velká variabilita rozsahu a adekvátnosti výkonu. To co nazýváme lymfadenektomií se pohybuje od samplingu zvětšených uzlin až po extensivní až pečlivou, systematickou pánevní a paraaortální lymfadenektomií až po úroveň renálních cév. (Boronow et al. 1984) Tyto rozdíly vedou k zisku různého množství lymfatických uzlin, které jsou nadále histologicky zpracovány. Chybějící standardizace

chirurgického výkonu je nadále komplikovaná zavedením laparoskopických a nověji i roboticky asistovaných technik lymfadenektomie.

Základní kontroverzí je i nadále otázka „jaká subpopulace pacientek s karcinomem endometria může potenciálně mít užitek z chirurgického stagingu. (Walsh and Karlan 2008) Musíme si uvědomit, že většina pacientek s karcinomem endometria je vyššího věku, často s vyšším BMI a s mnoha přidruženými komorbiditami. Přesné údaje o tom, jak lymfadenektomie přispívá k pooperační morbiditě pacientek nejsou ucelené. Nejčastějšími uváděnými komplikacemi jsou zvýšená krevní ztráta, zvýšená teplota po operaci, infekce operační rány a embolie. Pozdní komplikace jsou nejčastěji edém dolních končetin, obstrukce střev a lymfocysty (Morrow et al. 1991). Další otázkou je přidružená toxicita plynoucí z provedení paraaortální lymfadenektomie. V jedné největších studií, která se zabývala toxicitou (Cragun et al. 2005) chirurgického stagingu pacientek s karcinomem endometria byly srovnávány výsledky po pánevní a paraaortální lymfadenektomii s těmi jež měli jen pánevní lymfadenektomii. V této retrospektivní studii nebyly výsledky mezi oběma skupinami statisticky významné. Krevní ztráta, délka hospitalizace a pravděpodobnost krevní transfuze, ale byla u skupiny s paraaortální lymfadenektomií významně vyšší. Výsledky ze studie GOG LAP 2 srovnávající laparoskopii s laparotomií uvádí riziko perioperačního poranění střeva, cévního poranění a poškození močového traktu na úrovni 1 až 3 %. (Walker et al. 2009) Celkově lze říct, že pánevní a především paraaortální lymfadenektomie jako součást chirurgického stagingu přináší jistá další rizika pro i již tak morbidní pacientky. Studie zabývající se touto problematikou vykazují veliké rozdíly v rozsahu a závažnosti komplikací a taky jejich reprodukovatelnost je velmi obtížná.

Současná debata o potřebě lymfadenektomie byla započatá v důsledku publikování dvou randomizovaných klinických studií, které se zabývaly otázkou, zda lymfadenektomie by měla být indikována u všech pacientek. (Kitchener et al. 2009), (Benedetti et al. 2008)

Obě studie zahrnovaly pacientky s nízkou pravděpodobností postižení lymfatického aparátu (9% a 13%) a jejich výsledky se nezabývaly rozsahem lymfadenektomie anebo jejich technickou stránkou. Jednoznačně můžeme z těchto studií vyvodit závěr, že lymfadenektomie prováděná u

pacientek s nízkým rizikem nezlepšuje výsledky. Nemůžeme však vyvodit jednoznačné závěry u chirurgického stagingu pacientek s vysokým rizikem. Ve studii SEPAL (Trimble et al. 1998) byly hodnoceny výsledky u pacientek s vysokým rizikem (grade 3, hloubka invaze do myometria, LVSI invaze). Tyto pacientky byly rozděleny do dvou skupin. Pacientky s paraaortální lymfadenektomií vykazovaly delší dobu přežití než ty, které měly jen pánevní lymfadenektomii. Tento přínos, ale nebyl pozorován u pacientek s nízkým rizikem. Studie PORTEC identifikovala pacientky ve stádiu 1C grade 3 jako vysoce rizikové pro časný metastatický rozsev a následné úmrtí jestliže byly léčené jen hysterektomií (žádný staging) s následnou pánevní teleterapií. Tyto pacientky měly 31% riziko relapsu. (Creutzberg et al. 2000)

Zdá se tedy, že z lymfadenektomie mohou profitovat ty pacientky, které mají další asociované rizika, jakými je histologický grade 3, hluboká invaze do myometria a LVSI.

Další otázkou zůstává, jak můžeme informaci z chirurgického stagingu využít pro adjuvantní terapii. V případě, že by bylo možné identifikovat pacientky s rizikem lokoregionální nebo distální rekurence, bylo by možné i adekvátně modifikovat jejich následnou léčbu. Například u pacientek s vysokým rizikem lymfatického nebo pánevního šíření je indikována radiační terapie zahrnující tyto oblasti. U pacientek s vysokým rizikem abdominálních a hematogenních metastáz je indikována následná chemoterapie. Jak již bylo uvedeno dříve, základním protokolem pro léčbu karcinomu endometria i nadále zůstává hysterektomie s bilaterální adnexektomií s peritoneální laváží a chirurgickým stagingem. Potřeba provést lymfadenektomii záleží na typu nádoru, jeho grade, na hloubce invaze do endometria a přítomnosti extrauterinních metastáz. Pánevní a paraaortální lymfadenektomie je indikována u pacientek s následnými rizikovými faktory: extrauterinní šíření, grade 3, neendometroidní typ nádoru nebo průkaz invaze více než do poloviny myometria. U pacientek se serózním papilárním karcinomem endometria připojujeme omentektomií, apendektomii a biopsii peritonea.

Cílem chirurgického stagingu by měla být identifikace pacientek s diseminací onemocnění nebo těch, které mají vysoké riziko relapsu. Měl by být součástí pooperačního rozhodování o následné léčbě a potencionálně by měl vést i k redukci počtu pacientek, které vyžadují následnou léčbu.

Jiný náhled na význam chirurgického stagingu nám však poskytuje pohled na statistická data v jednotlivých věkových kohortách. Více než 90% případů je u žen nad 50 let s průměrem 63 let. (viz tabulka 8) Incidence u starších žen (60 až 69let) vzrostla například ve Velké Británii o 19% mezi roky 1993 - 2001. U nás je tento trend také zřejmý. Z tohoto pohledu je jasné, že nejproblematictější skupinou je kohorta žen mezi 65 až 85 rokem, která je nejvýznamnější z pohledu mortality (70% je v této věkové kohortě). Bohužel komorbidita a rizika pro radikální chirurgickou léčbu jsou v této skupině téměř pravidlem. Chirurgický staging byl postupně v řadě doporučených postupů akceptován od „maximalistické“ varianty ACOG/SOG guidelines 2005, který vyžaduje lymfadenektomii pro všechna stadia invazivních karcinomů až po provokativní závěr mezinárodní ASTEC studie publikované v roce 2009 (Kitchener et al. 2009) se závěrem, že lymfadenektomii nelze doporučit mimo klinické studie. V této studii bylo randomizováno 1 408 žen do ramena s hysterektomií a do druhého ramene s pánevní lymfadenektomií. Zastoupení žen s nálezem pozitivních lymfatických uzlin bylo přibližně 9%. Rozdíl mezi 5ti-letým přežitím byl jen 1% a rozdíl v 5ti-letém „recurrence free survival“ byl 6%, takže nebyl zjištěn žádný přínos ve smyslu celkového nebo recurrence free survivalu. Hazard ratio pro celkové přežití bylo v této studii 1.04 a recurrence free survival byl 1.25. I přesto, že této studii bylo vyčítáno, že ve skupině s lymfadenektomií bylo více žen s rizikovými faktory, zatímco radioterapie byla indikována u stejného počtu pacientek v obou skupinách, její závěry jsou velice zajímavé. V jiné studii (LINCE) (Benedetti et al. 2008) bylo obdobně randomizováno 514 žen. Recurrence free survival byl 83,3%, resp. 80%. Hazard ratio pro recurrence free survival bylo 1.2 a pro úmrtí bylo 1.1. Rameno s lymfadenektomií mělo ale statisticky signifikantně vícero časných i pozdních komplikací.

Jak bylo již výše uvedeno studie PORTEC (Creutzberg et al. 2000) a GOG 99 (Keys et al. 2004) potvrdily pokles v četnosti rekurence bez zlepšení přežití s přidáním adjuvantní terapie. Studie Kwona et al. (Kwon et al. 2009) retrospektivně hodnotila ženy, které podstoupily operaci pro karcinom endometria. Autoři hodnotili 316 případů, kde byly dostupné veškeré informace o uterinních rizikových faktorech (věk nad 60 let, grade 3, hloubka invaze nad 50% a invaze do hrdla děložního) a které postoupily lymfadenektomii. Zaznamenali 12% pozitivních lymfatických uzlin a 5ti-leté přežití bylo 53,1% pro ženy s pozitivními uzlinami a dvěma nebo třemi rizikovými faktory a 75% u žen s pozitivními lymfatickými uzlinami a se žádným nebo jedním rizikovým

faktorem. Pozitivita lymfatických uzlin nebyla nezávislým faktorem pro přežití (HR 1,39, CI 95% 0,89 – 2,18). Současný český konsensus Guideline 2010 je kompromisem těchto krajních variant

1.8. VÝZNAM SENTINELOVÉ UZLINY

V posledních 20ti letech se terapie nádorových onemocnění výrazně změnila. U nádoru prsu byla radikální mastektomie postupně nahrazena prsem zachovávající operací kombinovanou s adjuvantní terapií, chemoterapií a hormonální léčbou. Redukce radikality vedla k výraznému snížení morbidit se zachováním obdobného přežití. Vzhledem k tomu, že uzlinové metastázy jsou jednou z nejčastějších charakteristik šíření nádorů, jejich zhodnocení je požadováno ke stanovení stagingu, stanovení prognózy a plánování adjuvantní terapie. **Sentinelová uzlina je definována jako první uzlina nebo skupina uzlin, které drénují postiženou anatomickou oblast, nebo přímo primární nádor.** Status sentinelové uzliny by měl odrážet situaci v celé lymfatické oblasti. To znamená, že jestli je sentinelová uzlina negativní, následné lymfatické uzliny by měly být také negativní. Koncept sentinelové uzliny je založen na detekci s využitím barviva a/nebo radiokoloidů s následným vyjmutím uzliny a jejím histologickým zhodnocení. Předmětem diskuse je také význam malých shluků nádorových buněk (mikrometastázy), které lze identifikovat sériovým prořezáním sentinelové uzliny s využitím metod imunohistochemie.

1.1.8. HISTORIE

Koncept sentinelové uzliny se začal objevovat již v 60. letech, kdy byl využit u karcinomu příušní žlázy, později byl zkoušen u karcinomu penisu. Tento koncept si získal větší pozornost v devadesátých letech, kdy byl zaveden do managementu maligního melanomu kůže. Modré barvivo bylo injikováno v okolí léze těsně před operací a modře zbarvené uzliny byly vyňaty z malého řezu. V 82% případech došlo k úspěšné identifikaci sentinelové uzliny a falešně negativních bylo méně než 1%. (Balega and Van Trappen 2006) V roce 1993 bylo zkoušeno užití nanokoloidů značeného techneciem 99. V polovině 90. let byl tento koncept úspěšně vyzkoušen u karcinomu prsu, kde senzitivita dosahovala 65,5% a bylo možné přesně predikovat

postižení axilárních uzlin až v 95,6% případů. Ve stejné době byl zaveden úspěšně tento koncept i u karcinomu vulvy.(Rob et al. 2007; Zivanovic et al. 2009) V posledních 20 letech bylo publikováno mnoho studií, které úspěšně zkoušely koncept sentinelové uzliny u karcinomu hrdla děložního, a dnes je již v praxi zaveden.(Rob et al. 2005b)

1.1.9. TECHNIKA DETEKCE SENTINELOVÉ UZLINY

Existují dva základní postupy detekce sentinelové uzliny. Použití barviva nebo radioaktivní značená látka. Nejčastěji jsou používány 3 druhy barviva: izosulfanová modř, patentní modř a methylenová modř. Ve většině studií je barvivo injikováno peritumorálně do dvaceti minut před vlastní operací. Většinou se aplikuje 2-5ml. Modře zbarvené lymfatické cévy mohou být vizualizovány již několik minut po injekci (5-15min) a lymfatika zůstávají zbarvená až 60minut poté. Měli bychom se vyhnout a intratumorální a intravaskulární aplikaci. Použití modrého barviva je ekonomicky nenáročné, rychlé, s jednoduchou manipulací a s nulovou radiační zátěží. Alergická reakce na tyto modrá barviva je relativně vzácná. Vážnost alergické reakce může být od urtikarie a erytému až po závažnou kardiovaskulární příhodu s bronchospasmem. Tyto barviva rozpustné ve vodě se slabě vážou s krevní plazmou, což může vést k vedlejším účinkům jako je například interakce s absorpční spektrometrií užívanou k detekci saturace krve kyslíkem v pulzních oxymetrech. Tato skutečnost se musí brát v úvahu při hodnocení desaturace po aplikaci barviva. Tato barviva jsou vylučována primárně biliárním traktem. Relativní nevýhodou modrého zbarvení je potřeba větší incize kvůli lepší vizualizaci a mírně nižší senzitivita. Ke zvýšení senzitivity se zkoušely také látky značené radioaktivními izotopy. Radioaktivní izotop je navázán na částice o různé velikosti. Zhruba je lze rozdělit na tři skupiny: jsou to nanokoloidy (o velikosti 20-50 někdy až 100nm). Jsou vylučovány lymfatickým aparátem značně rychle a jejich biologický poločas je přibližně 7 hodin. Používají se například k lymfografiím. Další skupinou jsou částice o velikosti 100 až 600 nm a jsou nejčastěji používané k detekci sentinelové uzliny. Radioaktivní izotop je navázán na albumin (např. Sentiscint©, který používáme my) nebo koloidní síra. Skupinou s největší velikostí částic je phytate a ty dosahují velikosti až 1000 nm. Jsou drénovány velmi pomalu.

Důležitá je technika aplikace, která se liší podle druhu nádorů. Radioaktivní látka je aplikována buďto do blízkého nepostiženého okolí nádoru (peritumorálně) jak je tomu například u melanomu, cervixu, prsu), nebo je mapován celý lymfatický aparát orgánu jako je tomu u periareolární aplikaci při karcinomu prsu.

Radioaktivní materiál je odváděn z místa aplikace lymfatickým aparátem v závislosti na velikosti částic. K detekci uzliny s nejvyšším záchytem technecia 99m se často používá předoperační scintigrafie, nověji SPET-CT (Pandit-Taskar et al. 2010) a následně je doplňován perioperační detekci ruční gamasondou. Ruční Gama sonda se používá při laparotomii, případně LS sonda při laparoskopii. Ty se užívají k přesné lokalizaci sentinelové uzliny a deseti až 100násobný nárůst radioaktivního signálu proti pozadí je považován za pozitivní. Sentinelové uzliny mohou být velikosti jen několik milimetrů a radiokoloid je zadržován v sinusech poblíž ústí lymfatik a tak detekce gama sondou může být obtížná a vyžaduje zkušenost operátora. Sondou je zapotřebí postupně pečlivě projít všechny oblasti možné lymfatické drenáže. Ve srovnání s modrým barvivem je lymfoscintigrafie kvantitativní a vysoce senzitivní metoda, umožňuje přesnější lokalizaci. Požití radiokoloidu je dražší, náročnější na manipulaci a vyžaduje více příprav a také samozřejmě zázemí nukleární medicíny. Vzhledem k tomu, že obě metody mají své pozitiva i negativa, je pravděpodobné, že právě kombinace těchto dvou technik dosahuje nejvyšší úspěšnosti.

1.1.10. HISTOLOGIE SENTINELOVÉ UZLINY

Retrospektivní vyhodnocení sentinelových uzlin u pacientů s původně negativním nálezem při konvenčním zpracování odhalilo přítomnost drobných shluků nádorových buněk u přibližně 12% pacientů. (Bezu et al. 2010; Niikura et al. 2007) Tato zjištění vedly k potřebě detailního patologického zhodnocení sentinelových uzlin. Nebyl zpracován přesný protokol k hodnocení sentinelových uzlin gynekologických malignit. U karcinomu prsu bylo doporučováno provádět sériové řezy o 1 až 2 milimetrech a vyšetřit je hematoxylinem a eosinem. Většina institucí ale provádí detailnější zpracování na úrovni imunohistochemie ve snaze identifikovat mikrometastázy a izolované nádorové buňky. V současnosti vládne velká rozdílnost

v protokolech zpracování sentinelové uzliny a to i v důsledku toho, že není zcela objasněná role mikrometastáz a izolovaných nádorových buněk takto zjištěných. (Frumovitz et al. 2004b) AJCC (americká spojená komise pro nádory) definuje mikrometastázy jako ložisko nádoru menší než dva milimetry. Největší rozměr každé mikrometastázy by měl být změřen a zaznamenán. Někteří odborníci vedou diskusi o významu zmrazených řezů u sentinelových uzlin. Tato metodika umožňuje selektivní lymfadenektomii a v případě, že je to zapotřebí kompletní revizi drénované oblasti. I přesto nejsou zmrazené řezy standardně užívané a to především díky nízké kvalitě peroperační histologie (frozen section). Definitivní histologie umožňuje přesné morfologické zhodnocení a barvení pomocí imunohistochemie za účelem ultrastagingu. Patologické laboratoře zabývající se sentinelovými uzlinami by měly mít zavedené protokoly pro nakládání s těmito radioaktivními vzorky.

1.1.11. DETEKCE SENTINELOVÉ UZLINY U KARCINOMU ENDOMETRIA

Jak již bylo uvedeno výše hlavním cílem detekce sentinelové uzliny u časných nádorů karcinomu endometria je redukce morbidit spojené s lymfadenektomií a zároveň správná identifikace těch, kteří mohou mít užitek z adjuvantní terapie. Bylo zjištěno, že hloubka invaze do myometria a histologický grade jsou nezávislými prognostickými faktory pro šíření do lymfatických uzlin u časných nádorů endometria (stage I) (Creasman et al. 1987). Jak již bylo uvedeno výše, některé studie (ASTECC, LINCCE apod.) naznačily, že lymfadenektomie nepřináší kromě preciznějšího stagingu žádný významný terapeutický efekt. Bez informace o stavu lymfatických uzlin nelze ale spolehlivě provést staging dle FIGO. (Abu Rustum et al. 2009b) Některé studie (Frumovitz et al. 2004a) naznačily, že existují výrazné diskrepance v předoperačním a pooperačním stagingu (až 27%). Zobrazovací metody nejsou spolehlivé a jejich přínos není dostatečný. V recentní studii (Ballester et al. 2010) jenom 70% pacientek bylo správně předoperačně zařazeno do stage dle FIGO. Neosvědčily se ani metody, které jsou specifitější pro detekci nádorových struktur jakými je PET. Tady vzniká dilema mezi efektem lymfadenektomie, její zátěží pro již tak z větší části rizikové pacientky a potřebou mít v rukách dostatečnou informaci o rozsahu šíření nádoru aby bylo možné selektovat pacientky pro adjuvantní terapii. Detekce sentinelové uzliny je dobrou alternativou pro skupinu pacientek, které nebudou profitovat z kompletní lymfadenektomie, která je spojená s vysokou morbiditou.

(Kitchener et al. 2009), (Benedetti et al. 2008), (May et al. 2010). (Ballester et al. 2008; Ballester et al. 2009; Bernardini and Murphy 2009; Gargiulo et al. 2003; Mais et al. 2011)

V souvislosti s hledáním efektivní metody pro detekci sentinelové uzliny se odborníci potýkají především s těmito problémy: jaká je lymfatická drenáž z děložního těla? Odráží výběr místa aplikace markeru skutečnou drenáž nádoru? Jakým způsobem dosáhnout detekce sentinelové uzliny, neboli jaká technika je nejvhodnější? (Kitchener 2011) Nadále je samozřejmě zapotřebí najít techniku, která by byla dostatečně senzitivní s vysokou negativní predikční hodnotou. Většina studií je ale zatím zatížena malými čísly a hledáním správné strategie. (Levenback et al. 2009)

Jednou z prvních studií zabývajících se detekci sentinelových uzlin u karcinomu endometria byla studie skupiny z MD Anderson Cancer Center (Burke et al. 1996). Jednalo se o malou studii, která zahrnovala 15 žen se středním vysokým rizikem. Využily isosulfan, který injikovali do fundu děložního z celkem 4 vpichů. Detekce byla úspěšná v 67%. Poměrně vysoké bylo zastoupení pozitivních uzlin (27%). Tato studie naznačila, že je možné uvažovat o tomto konceptu také u karcinomu endometria, ale také naznačila, že drenáž z dělohy je komplexnější a složitější.

V letech 2001 a 2002 Holub a spol (Holub et al. 2002; Holub et al. 2001) publikoval zprávu o možnosti detekce sentinelové uzliny laparoskopicky. Využili patentní modř s detekcí v 62.5%. Barvivo aplikovali z několika bodů subserózně a lymfatika byla zobrazena v průběhu 30-60 sekund. V další studii srovnávali subserózní a cervikokorporální aplikaci barviva u 25 pacientek. Subserózní aplikace vedla k detekci sentinelové uzliny v 61.5% ale v případě cervikokorporální aplikace to bylo již 83.3%. Cervikokorporální aplikací bylo detekováno také signifikantně více sentinelových uzlin. V roce 2004 tato skupina publikovala další studii pojednávající o laparoskopické detekci SN a byli úspěšní v 84%. (Holub et al. 2004). Další autoři od nás, kteří publikovali v této oblasti, byla Brněnská skupina. (Dzvincuk et al. 2006).

V roce 2002 byla opublikována první studie, kde autoři zkoušeli identifikaci SN pomocí kombinace patentní modři s radioizotopem Technecia značeného radiokoloidu. (Pelosi et al. 2002). v roce 2004 (Niikura et al. 2004) byla poprvé vyzkoušena detekce sentinelové uzliny pomocí hysteroskopické aplikace. (Gien et al. 2005) Jako marker využili koloid značený radioizotopem technecia. Od té doby bylo publikováno téměř 40 studií zabývajících se touto problematikou.

Většina studií se potýká s problémem mapování lymfatických uzlin s ohledem na komplexní lymfatický systém děložního těla. Senzitivita metody je spojená s anatomickými a technickými obtížemi jakými jsou adekvátnost injekce, místo injekce, použitá látka, doba od aplikace po detekci apod. I když například intracervikální aplikace může poskytovat dobré výsledky, co se týče detekce, neodráží přesně obraz lymfatické drenáže z děložního těla.

Neúspěch při identifikaci sentinelové uzliny může spočívat v blokaci lymfatických nádorovými buňkami. Lopes et al. (Lopes et al. 2007) uvádějí „failure rate“ až 55.6%. u velké části těchto pacientek pak bylo zjištěno metastatické postižení. Děloha vzniká splynutím Müllerových vývodů a z toho plyne také drenáž do obou stran pánve. Nedá se tudíž předpokládat, že stav sentinelové uzliny na jedné straně reflektuje stav lymfatického aparátu na kontralaterální straně. Některé studie uvádí bilaterální identifikaci, což je poměrně zajímavé. V tom případě poklesne detekce na 12 až 73%. V případě, že je brána v úvahu detekce sentinelu na hemipelvis, výrazně to omezuje použitelnost pro karcinom endometria vzhledem k výraznému poklesu senzitivity. Touto problematikou se také zabývá největší publikovaná studie z USA (Barlin et al. 2012), kde kombinovaná detekce je udávána 81%, ale na hemipelvis to je jen 51%. Falešná negativita dosahovala 14.9%. Autoři tudíž volili zajímavý algoritmus: v případě nedetekování sentinelu v konkrétní polovině pánve, provedli lymfadenektomii v této specifické oblasti. Tak snížily falešnou negativitu na 2%.

Falešná negativita je samozřejmě klíčovým ukazatelem. V mnoha z publikovaných studií je tento parametr rovný nule. Musíme si ale uvědomit, že to může být jednak způsobené malým množstvím pacientek a jednak spojené s relativně nízkou incidencí metastáz do lymfatických

uzlin u časného karcinomu endometria. Velká recentně publikovaná multicentrická studie SENTI-ENDO (Ballester et al. 2011) uvádí jen 3 pacientky s falešně negativními uzlinami. V této studii bylo ale poměrně mnoho metastáz (až 17%).

Z hlediska aplikace markeru pro detekci sentinelové uzliny se v současnosti používají hlavně tato místa k injekci pro lymfatický mapping: subserozní aplikace do oblasti děložního fundu, intracervikální aplikace a aplikace pod endometrium, prostřednictvím hysteroskopie. (Ayhan et al. 2008) (Khoury-Collado and Abu-Rustum 2008; Khoury-Collado et al. 2009) Několik studií využívalo subserozní aplikace markerů a detection rate se pohyboval v rozmezí od 45 až 92%.

Nejvyšší detekce dosáhl Altgassen (Altgassen et al. 2007) (Altgassen et al. 2009) Bylo to 92% a použil injekci z osmi subserozních vpichů (4 ventrálně a 4 dorzálně). Tyto údaje mohou naznačovat, že senzitivita stoupá s počtem vpichů na různých místech děložního těla. Tato technika může být podobná, jakou popsal Li (Li et al. 2007), který udával detekci sentinelové uzliny v 75%. Intracervikální aplikace je nejjednodušší a nejčastěji používanou technikou pro aplikaci modři a koloidů značeného techneciem 99m. V mnoha studiích byl marker aplikován intracervikálně nebo v kombinaci s injekcí do subserozního endometria. Senzitivita se pohybovala v rozmezí 41 až 100%. Teoretickým problémem s touto technikou aplikace markerů je otázka zda šíření lymfatik se odlišuje od karcinomu hrdla děložního a karcinomu endometria. Takže je diskutabilní, zda intracervikální injekce může poskytnout spolehlivou informaci o sentinelové uzlině u karcinomu endometria. Je známý fakt, že lymfatická drenáž z děložního fundu se uskutečňuje také prostřednictvím ligamentum infundibulopelvicum.

V nedávné době publikoval Abu Rustum (Abu Rustum et al. 2009b) se spolupracovníky studii, kde kombinovali intracervikální injekci a injekci do fundu děložního, ale tato technika nepřinesla zvýšení detekce. Mnohé studie se také zabývaly hysteroskopickou aplikací za účelem identifikace sentinelové uzliny. Jednou z největších je studie, kterou publikoval Delaloye. (Delaloye et al. 2007). Zajímavé je, že žádný z pacientů neměl pozitivní uzliny jen v paraaortálním prostoru. Tento způsob detekce volily i Niikura (Niikura et al. 2004) a Maccauro (Maccauro et al. 2005) a dosáhli velmi dobrých výsledků. Detection rate se při tomto způsobu

aplikace pohyboval od 40 do 100%. Jedním z hlavních problémů hysteroskopické operace je riziko diseminace maligních buněk. Maccaruo (Maccaruo et al. 2005) a Raspagliesi (Raspagliesi et al. 2004) udávají jen jednoho pacienta s pozitivní laváží. Gien (Gien et al. 2005) nezjistil u žádného pacienta pozitivní peritoneální laváž. Většina studií detekovala sentinelové uzliny v oblasti pánve (zevní iliická, společná iliická a v oblasti okuratorové fossy). Jen 4% byly lokalizovány v paraaortální prostoru.

Nedávno byla publikována metaanalýza 26 studií, která hodnotila výkonnost detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria. (Kang et al. 2011). V této studii bylo dohromady hodnoceno 1101 výkonů. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2.6. Celková detekce byla 78% (95% CI=73-84%) a senzitivita dosahovala 93% (95%CI=87-100%). Byla zaznamenána vysoká heterogenita mezi výpovědnou hodnotou studií. Celkem hysteroskopická aplikace byla spojena se statisticky významným poklesem v detection rate, subserosní vedla k poklesu senzitivity. Senzitivita byla na úrovni jiných nádorů, kde se využívá detekce sentinelové uzliny (např. kolorektální karcinom, karcinom vulvy). Detection rate byl ale poněkud nižší než u jiných solidních nádorů, což pravděpodobně plyne z komplexní lymfatické drenáže dělohy, jak jsme již uváděli. Detection rate je mimořádně významný pro úspěšné zavedení metody, její klinické využitelnosti a diagnostické spolehlivosti. Byl zaznamenán také mimořádně významný efekt malých studií. Autoři doporučili další studie, které by objasnily nejlepší metodiku a nejspolehlivější cestu k detekci sentinelových uzlin u karcinomu endometria.

Hledání nejvhodnější metody detekce a téma jejího potenciálu v klinickém využití je stále předmětem probíhající odborné diskuse. Nejvýznamnější studie zabývající se touto problematikou shrnuje tabulka 9.

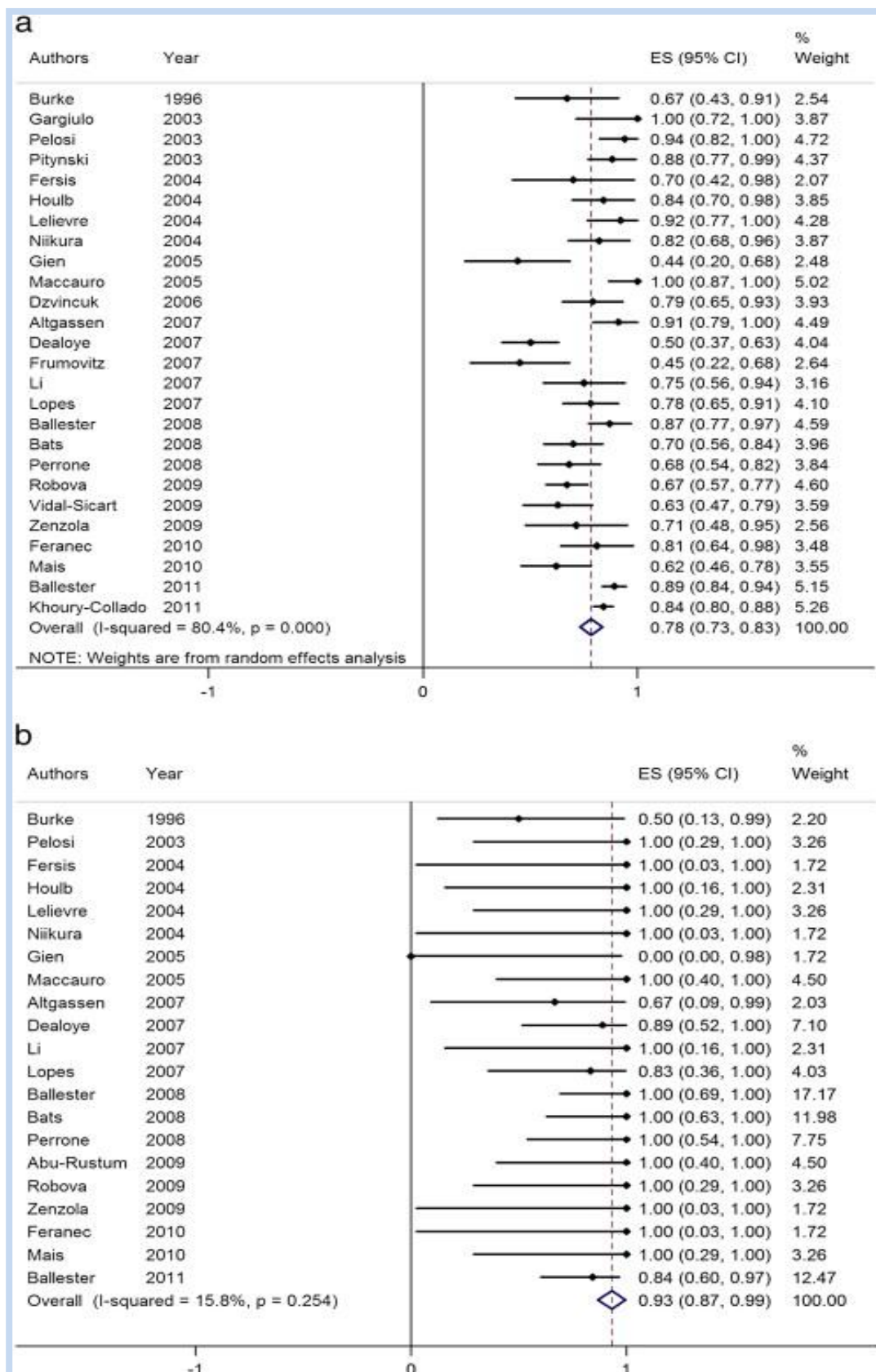
Tabulka 9 - Studie zabývající se detekcí sentinelové uzliny u karcinomu endometria - přehled

AUTHOR	APLIKACE	ZNAČENÍ	POČET ŽEN	DR %
(Holub et al. 2002)	subserosně intracervikálně	Blue dye	13	62%
		Blue dye	12	83%
(Gargiulo et al. 2003)	laparoskopicky intracervikálně	Tc	11	100%
(Gargiulo et al. 2003)	hysteroskopicky	Tc Tc+Blue dye	28	61%
(Holub et al. 2004)	subserosně	Blue dye	25	84%
(Niikura et al. 2004)	hysteroskopicky	Tc	28	82%
(Fersis et al. 2004)	hysteroskopicky	Tc	10	70%
(Barranger et al. 2005)	intracervikálně	Tc Blue dye	17	94%
(Raspagliesi et al. 2004)	hysteroskopicky	Tc Blue dye	18	83%
(Gien et al. 2005)	subserosně pod HS hysteroskopicky	Blue dye	16	51%
		Blue dye		56%
(Maccauro et al. 2005)	hysteroskopicky	Tc Blue dye	26	100%
(Delaloye et al. 2007)	hysteroskopicky	Tc Blue dye	60	82%
(Dzvincuk et al. 2006)	intracervikálně	Tc	33	79%
(Frumovitz et al. 2007)	subserosně	Tc	18	45%
		Blue dye		
(Altgassen et al. 2007)	subserosně	Blue dye	25	92%
(Lopes et al. 2007)	subserosně	Blue dye	40	78%
(Li et al. 2007)	subserosně	Blue dye	20	75%
(Perrone et al. 2008)	intracervikálně hysteroskopicky	Tc	23	70%
		Tc	17	65%
(Clement et al. 2008)	hysteroskopicky	Tc blue dye	5	40%
(Ballester et al. 2008)	intracervikálně	Tc blue dye	46	87%

(Bats et al. 2008)	intracervikálně	Tc blue dye	43	69.8%
(Abu Rustum et al. 2009)	intracervikálně subserosně	Tc blue dye	42	86%
(Robova et al. 2009)	hysteroskopicky subserosně	Tc blue dye	67	50% 73.1%
(Khoury-Collado et al. 2009)	intracervikálně intracervikálně+subserosně	Tc blue dye	115	85%
(Vidal-Sicart et al. 2009)	subserosně	Tc	35	64%
(Feranec et al. 2010)	hysteroskopicky	Tc blue dye	21	81%
(Mais et al. 2010)	intracervikálně LS	blue dye	17	82%
	intracervikálně LT		17	41%
(Ballester et al. 2011) SENTI-ENDO	intracervikálně	Tc blue dye	125	89%
(Khoury-Collado et al. 2011)	intracervikálně	Tc blue dye	266	84%
(Cordero Garcia et al. 2012)	intracervikálně	Tc blue dye	19	89.5%
(Barlin et al. 2012)	intracervikálně	Tc blue dye	498	81%

Obr. 3 Metaanalýza studií zabývajících se detekcí sentinelové uzliny u karcinomu endometria.

převzato: (Kang et al. 2011)



2. CÍLE STUDIE

Koncepce identifikace sentinelových lymfatických uzlin již byla ověřena u řady gynekologických nádorů a je ve standardních postupech u karcinomů prsu a vulvy. Probíhají rozsáhlé klinické studie týkající se karcinomu hrdla děložního. Na našem pracovišti se dlouhodobě specializujeme na problematiku méně radikálních postupů u gynekologických malignit. Publikovali jsme v oblasti detekce sentinelové uzliny u karcinomu vulvy. (Rob et al. 2007), karcinomu prsu (Strnad et al. 2006; Strnad et al. 2005). Dále jsme publikovali velké studie hodnotící detekci sentinelu u karcinomu hrdla děložního. (Pluta et al. 2009; Rob et al. 2005a; Rob et al. 2010a; Rob et al. 2010c; Rob et al. 2008; Rob et al. 2011; Rob et al. 2005b). Tento koncept u uvedených nádorů vede k individualizaci terapie, ze které profitují pacientky a přináší srovnatelné léčebné výsledky při výrazném zlepšení kvality života operovaných žen. U karcinomů endometria se zatím nepodařilo vypracovat spolehlivý protokol aplikace a identifikace, jehož detekční schopnost by byla využitelná v klinické praxi. Lymfatická drenáž z děložního těla, respektive u nádorů endometria má složitější charakter a teoreticky závisí na lokalizaci nádoru a rozsahu infiltrace myometria. Peritumorózní hysteroskopická nebo peritumorózní subserózní aplikace lymfotropních látek je v řadě případů obtížně technicky proveditelná a neposkytuje dostatečnou detekci. V naší práci se zabýváme různými technikami aplikace markeru za účelem nalezení metody, která bude jednoduchá, efektivní a použitelná v klinické praxi.

Cíle projektu

1. Prospektivně provést srovnání metod detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria pomocí aplikace kombinace lymfotropních látek (patentové modři a Techneciem99 značeného radiokoloidu) do děla děložního.
2. Srovnat distribuci detekovaných sentinelových uzlin po aplikaci do těla děložního s intracervikální aplikací u karcinomu hrdla děložního.
3. Porovnat metodu hysteroskopické, subserózní - peritumorózní a subserózní - difusní (z osmi vpichů) aplikace markeru.

3. SOUBOR A METODIKA

Od ledna 2004 do března 2012 bylo do studie zahrnuto 141 žen s časnými stadiemi karcinomu endometria. Byly to pacientky po kyretáži, nebo po hysteroskopické biopsii s ověřeným endometroidním karcinomem jejichž interní stav umožňoval radikální chirurgickou léčbu a které odsouhlasily účast na projektu. U každé ženy bylo provedené ultrazvukové nebo NMR vyšetření dělohy s určením míry invaze a její lokalizace. Do projektu nebyly zahrnuty ženy s variantami non-endometroidních karcinomů. 10 pacientek bylo ze studie vyřazeno pro přítomnost duplicity jiného nádoru nebo vzdálených metastáz. Jak již bylo napsáno v úvodu, neproblematičtější bylo hledání optimální metody aplikace radiokoloidu. V letech 2004 až 2006 jsme randomizovali pacientky do dvou skupin: do skupiny, kdy jsme aplikovali lymfotropní látky hysteroskopicky a do druhé, kde aplikace byla subserosní ze 4 vpichů. Na základě předběžných výsledků, kdy hysteroskopická (23 případů) aplikace představovala výrazně nižší pravděpodobnost detekce, jsme v následujících letech tuto metodu opustili a v letech 2006 až 2009 bylo u všech pacientek prováděno jen subserosní aplikaci ze 4 vpichů. V následujícím období (2009 až 2012) jsme aplikovali lymfotropní látky subserosně z 8 vpichů (4 z ventrální strany a 4 na dorzální straně dělohy).

3.1. METODIKA APLIKACE LYMFOTROPNÍCH LÁTEK

3.1.1. SUBSERÓZNÍ (4 VPICHY PERITUMOROSNĚ)

Pro tuto techniku aplikace bylo použito vlastní schéma časování tzv. „jednodenního krátkého protokolu“ využívající radiokoloid technecia (SENTISCINT – ^{99m}Tc koloidní albumin, MEDI-RADIOPHARMA LTD, Maďarsko) v dávce 20 MBq ředěné do 2 ml fyziologického roztoku, připraveného 30 až 60 minut před vlastní operací a 2 ml Patentové modři (BLEU PATENTÉ V 2.5% - Guerbert, Francie) ředěné ve 2 ml fyziologického roztoku. K peroperační detekci radioaktivity byla použita ruční nebo laparoskopická gama sonda (NEOPROBE, Johnson and Johnson, USA). Radiokoloid technecia byl aplikován na operačním sále po otevření dutiny břišní laparotomií nebo speciální jehlou při laparoskopii „peritumorosně“, se snahou o aplikaci dle předchozího ultrazvukového popisu v některých případech i NMR popisu maximální invaze

nádoru do stěny děložní. Děložní tělo nebylo fixováno a hrany nebyly zachyceny žádnými nástroji pouze šetrně a dvěma prsty při laparotomii nebo atraumatickým nástrojem při laparoskopii. Aplikace byla prováděná ze 2 až 3 vpichů subserosně a to do nepostižené části myometria v okolí tumoru. Důležité bylo se vyvarovat přímé aplikace do tumoru. Do každého místa aplikace bylo aplikováno cca 0.6-1 ml radiokoloidu. Adheze nebyly rozrušovány, retroperitoneum zůstalo intaktní. Patentová modř byla aplikována stejnou technikou následně. Po aplikaci se čekalo 5-10 minut a pouze se sleduje eventuelně průběh modrých kanálů. Poté bylo široce otevřeno retroperitoneum a kontrolovány pomocí gama sondy všechny regiony lymfatického šíření. Za aplikaci byl zodpovědný operatér.

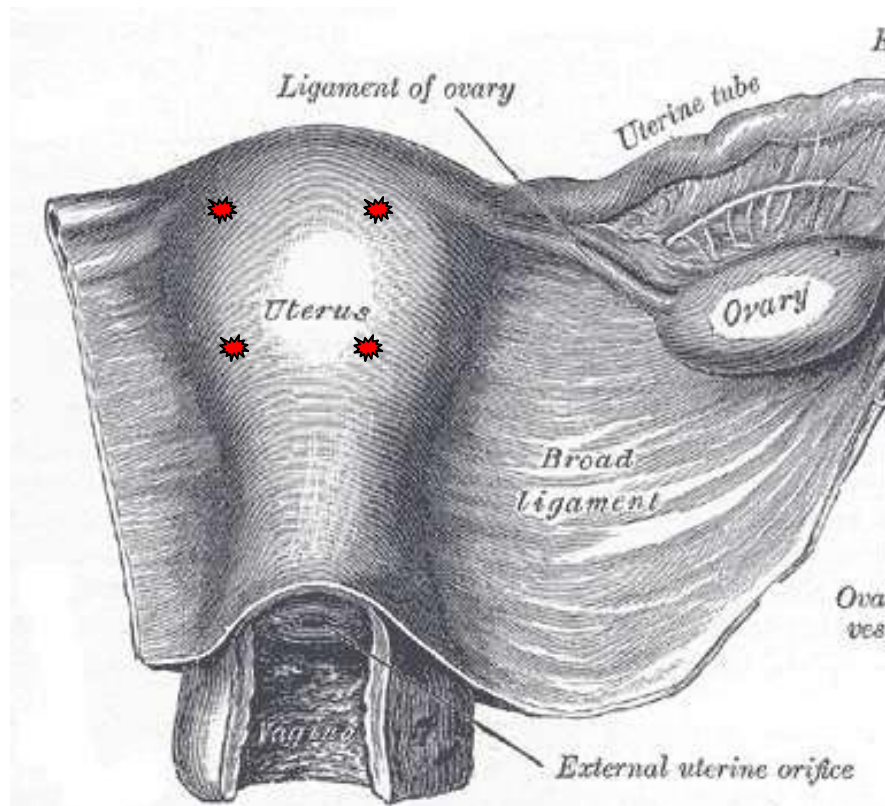
3.1.2. HYSTEROSKOPICKÁ

Hlavním úskalím HS aplikace byla velice obtížná až nemožná peritomorózní aplikace u plošně a invazí do myometria rozsáhlejších nádorů, kdy nejsme schopni exaktněji odhadnout nezasažené okolí nádoru, tedy teoreticky nepostižené myometrium. Intratumorózní aplikace není správnou cestou u žádného z nádorů, kde se využívá v klinické praxi či experimentu mapování sentinelových uzlin. V experimentu byla hysteroskopie prováděna ráno cca 3 hodiny před vlastní operací a následně byla provedena scintigrafie nebo SPET – CT k orientační detekci sentinelových uzlin. Podobně jako u předchozího protokolu byl použitý Techneciem značený marker (SENTISCINT – 99mTc koloidní albumin, MEDI-RADIOPHARMA LTD, Maďarsko) v dávce 20 MBq ředěné do 2 ml fyziologického roztoku, připraveného 30 až 60 minut před použitím. Hodinu po injekci byly provedené snímky za pomoci gama kamery Sophix DXT s nízkoenergetickým snímačem o vysokém rozlišení. Lokalizace sentinelů takto zjištěných byla označena voděodolným markerem na kůži pacientky. Dále byl signál pooperačně ověřen ruční nebo laparoskopickou gama sondou. Podobně jako u cervixu i zde nepovažujeme za přínosné scintigrafické vyšetření, protože měření aktivity pooperačně pomocí sond je exaktnější a přínosnější a z hlediska managementu jednodušší a ekonomicky výhodnější.

3.1.3. SUBSERÓZNÍ Z „8 VPICHŮ“

Úskalí a nemožnost exaktní peritumorózní aplikace subserózní technikou nás vedl k přehodnocení techniky aplikace. Teoreticky vycházíme z předpokladu při aplikaci z 8 vpichů postihneme celotělovou drenáž (obr 4) a snadněji se vyhneme artefaktům, které způsobuje intratumorózní aplikace. Tento protokol byl po pilotním vyzkoušení zaveden v roce 2009. I zde je nutná exaktní topografie odhadu invaze pomocí ultrasonografie ev. NMR aby se bylo možné vyhnout intratumorózní aplikaci. Pro techniku aplikace bylo použito vlastní schéma časování tzv. „jednodenního krátkého protokolu“ využívající radiokoloid technecia (SENTISCINT – 99mTc koloidní albumin, MEDI-RADIOPHARMA LTD, Maďarsko) v dávce 20 MBq ředěné do 2 nebo 4 ml fyziologického roztoku, připraveného 30 až 60 minut před vlastní operací a 2 ml Patentové modři (BLEU PATENTÉ V 2.5% - Guerbert, Francie) ředěné 2 ml fyziologického roztoku. K peroperační detekci radioaktivity byla použita ruční nebo laparoskopická gama sonda (NEOPROBE, Johnson and Johnson, USA). Radiokoloid technecia byl aplikován na operačním sále po otevření dutiny břišní laparotomií nebo speciální jehlou při laparoskopii do 8 bodů – 4 vpichy na přední stěnu a 4 vpichy na zadní stěnu dělohy. Hloubka aplikace je vedena snahou neaplikovat radiokoloid či modř intratumorózně – je tedy prováděna subserózně a maximálně do zevní třetiny myometria. Orientaci nám opět dává předchozího ultrazvukový popis v některých případech i NMR popis maximální invaze nádoru do stěny děložní. Děložní tělo není fixováno a hrany nejsou zachyceny žádnými nástroji pouze šetrně dvěma prsty při laparotomii nebo atraumatickým nástrojem při laparoskopii. Do každého místa aplikace bylo aplikováno cca 0.3 až 0.5 ml radiokoloidu. Adheze se nerozrušují, retroperitoneum zůstává intaktní. Patentová modř byla aplikována stejnou technikou následně. Po aplikaci se čeká 5-10 minut a pouze se sleduje průběh modrých kanálů. Následuje široké otevření retroperitonea a detekce pomocí gama sondy „horkých“ uzlin v jednotlivých oblastech. Za sentinel považujeme uzlinu, která vykazuje více než 10% aktivity dělohy. Za aplikaci je zodpovědný operátor. Pro distribuci a lokalizaci používáme standardizovanou vlastní modifikaci spádových oblastí.

Obr. 4 - schéma aplikace subserosně difusně (z osmi vpichů). Na obrázku schéma pouze na jedné straně. Obdobný postup je prováděn také na straně opačné.



3.2.SOUHLAS

Všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas. Ženy s peroperačním nálezem zvětšených uzlin („bulky“), extrauterinní diseminaci nebo duplicitou jiného nádoru byly ze studie vyloučeny. Ze studie byly vyloučeny také ty, jenž měli v histologii nález serosně papilárního karcinomu. Pacientky podstoupily extrafasciální abdominální hysterektomii s bilaterální adnexetomií a pánevní a suprapelvicou lymfadenektomií.

3.3.POPIS ANATOMICKÝCH OBLASTÍ

Pro distribuci a lokalizaci používáme standardizovanou vlastní modifikaci spádových oblastí. **Oblast zevní ilická** – je definována jako uzliny, které jsou v kontaktu se zevní ilickou arterií a vénou od bifurkace až po inguinu. V detailním popisu je rozdělena na tři podoblasti – zevní od

společné, zevní střední, zevní od inguiny. Druhou oblastí je oblast **supraobturatorová**. Ta má hranici vnitřní ilické arterie a vény včetně uzlin v jejich kontaktu, obturatorního nervu, pánevní stěny, obliterované chordy arterie umbilicalis a vstupu do femorálního kanálu. I tuto oblast pracovně rozdělujeme na supraobturatorní od ilických cév, supraobturatorní střední, supraobturatorní od kanálu. Třetí oblastí je oblast **společné ilické arterie a vény**. **Uzliny** musí být v těsné blízkosti nebo v kontaktu s cévou. V některých případech rozpaků v hraničních polohách uzlin je pro určení oblasti rozhodující lokalizace ve vztahu k arterii, která tvoří hranici oblasti. **Presakrální oblast** je ohraničena společnou ilickou arterií a vénou – uzliny nesmí být v kontaktu s těmito cévami a podle lateralizace je dělíme na presakrální vpravo a vlevo. Další je oblast **mediální části paracervixu** – prostor od děložního hrdla – laterálně ohraničený obliterovanou chordou umbilikální arterie a spodinu tvoří vnitřní ilická arterie a vena a její odstupující větve.

Suprapelvické uzliny považujeme též za první etáž lymfatické drenáže děložního těla. **Paraaortální dolní - inframezenterická oblast** má dolní hranici u bifurkace společných ilických arterií, horní arteria mezenterika inferior.

Paraaortální horní - suprimezenterická oblast má dolní hranici u arteria mezenterika inferior a kranálně je ohraničena renálními cévami. Toto rozdělení oblastí považujeme za nejvhodnější, protože používá jasné anatomicky identifikovatelné hranice.

3.4. HISTOLOGIE

Jako sentinelové uzliny jsou hodnoceny modré uzliny anebo „horké“ - Tc aktivní uzliny vykazující minimálně 1/10 radioaktivity v děložním těle. Aktivita je měřena před extirpací a kontrolně i jejich aktivita ještě měřena mimo operační pole. Tato aktivita je zaznamenána do protokolu, uzliny jsou šetrně vypreparovány z okolní tukové tkáně a odeslány k pooperačnímu zpracování. Histopatologické zpracování sentinelových lymfatických uzlin, ostatních odstraněných lymfatických uzlin, bylo prováděno standardizovaným postupem, definitivní nálezy byly diskutovány průběžně na společném onkogynekologických seminářích.

Technika zpracování: po vypreparování z okolní tukové tkáně je sentinelová lymfatická uzlina změřena v podélné ose. Uzliny menší než 8 mm jsou zpracovány vcelku, větší lymfatické uzliny jsou podélně rozpůleny a každá část je zpracována samostatně. Peroperační vyšetření materiálu probíhá standardizovaným protokolem, který sestává ze zamražení tkáně v tekutém dusíku a zhotovení 3 – 6 sériových řezů o tloušťce 4 μm , všechny v jedné úrovni řezu. Tkáňové řezy jsou k histopatologické analýze barveny Harrisovým hematoxylinem. Po peroperačním vyšetření je materiál rozmražen a fixován po dobu 24 hodin ve 4% pufrovaném formaldehydu (pH 7,2). Následně jsou lymfatické uzliny zpracovány běžnými histologickými technikami a zality do parafínových bloků, které jsou sériově prokrajovány v intervalu 200 μm . Imunohistochemicky uzliny nebyly v našem souboru standardně vyšetřovány.

3.5. STATISTICKÉ VYHODNOCENÍ

Pro číselné proměnné byly určeny číselné charakteristiky polohy, aritmetický průměr a medián a charakteristiky variability směrodatná odchylka a směrodatná odchylka průměru. Pro test rovnosti věku ve skupinách byla použita parametrická analýza rozptylu (ANOVA), pro invazi a počet uzlin neparametrická analýza rozptylu (Kruskalův-Wallisův test). Pro posouzení závislosti kvalitativních proměnných byl použit Fisherův (přesný) test v kontingenční tabulce, neboť četnosti v jednotlivých buňkách tabulek nesplňovaly předpoklady asymptotického chí-kvadrát testu. Výpočty byly provedeny v programu SAS v.9.3 a tabulky a grafy vytvořeny v programu Excel 2010.

4. VÝSLEDKY

4.1. SOUBOR

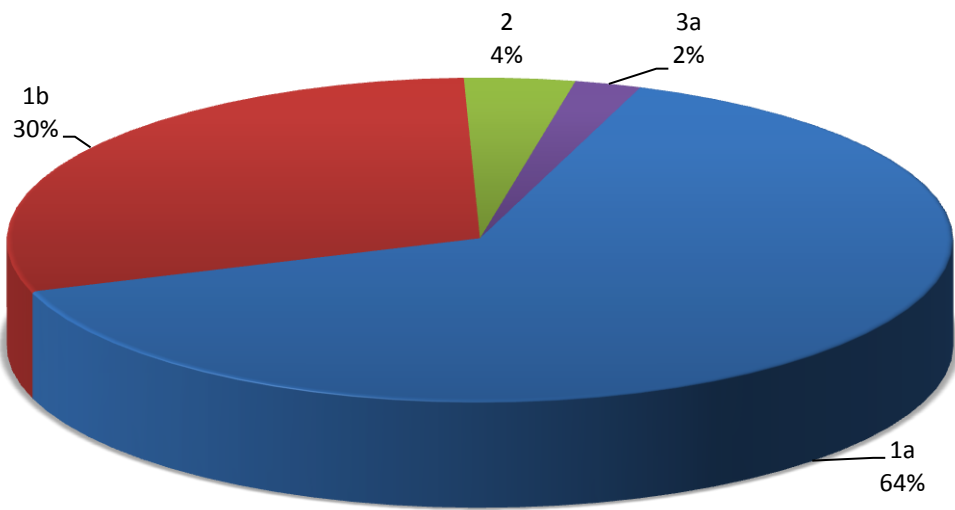
V letech 2004 až 2012 bylo do studie zařazeno celkem 141 žen s endometrialním karcinomem. Všechny ženy souhlasily se zařazením do studie a splňovaly vstupní kritéria protokolu. Průměrný věk byl 60.08 let (36 až 79 let). BMI bylo 31.6 (26.5 – 59). Deset žen bylo ze studie vyřazeno kvůli nálezu extrauterinní diseminace, nebo byla zjištěna duplicita se zhoubným nádorem jiného původu. Ze studie byly vyloučeny také ty, jenž měli v histologii nález serosně papilárního karcinomu. Ze zbylých 131 žen bylo do studie s hysteroskopickou aplikací zařazeno 22 pacientek, do skupiny se subserosní peritumorosní aplikací bylo zařazeno 67 pacientek a do souboru se subserosní aplikací z 8 vpichů bylo zařazeno 43 pacientek.

Celkem bylo u 131 žen odstraněno 2220 lymfatických uzlin, což představuje průměrně 16.9 na pacientku. Charakteristika souboru dle jednotlivých stádií a grade je v tabulce 10.

Tabulka 10 - Složení souboru dle jednotlivých stádií.

STADIUM FIGO 2009	POČET	%	HLOUBKA INVAZE DO MYOMETRIA / %
1a	84	64,1	21.5
1b	39	29,8	71.1
2	5	3,8	49.2
3a	3	2,3	71.8

Graf 3 - Zastoupení stádií v souboru



Tabulka 11 – Složení souboru dle grade

GRADE	POČET	%	HLOUBKA INVAZE DO MYOMETRIA (%)
1	78	59,5	29.8
2	34	25,8	48.3
3	14	10,6	48.7

4.2. DETEKCE SENTINELOVÉ UZLINY

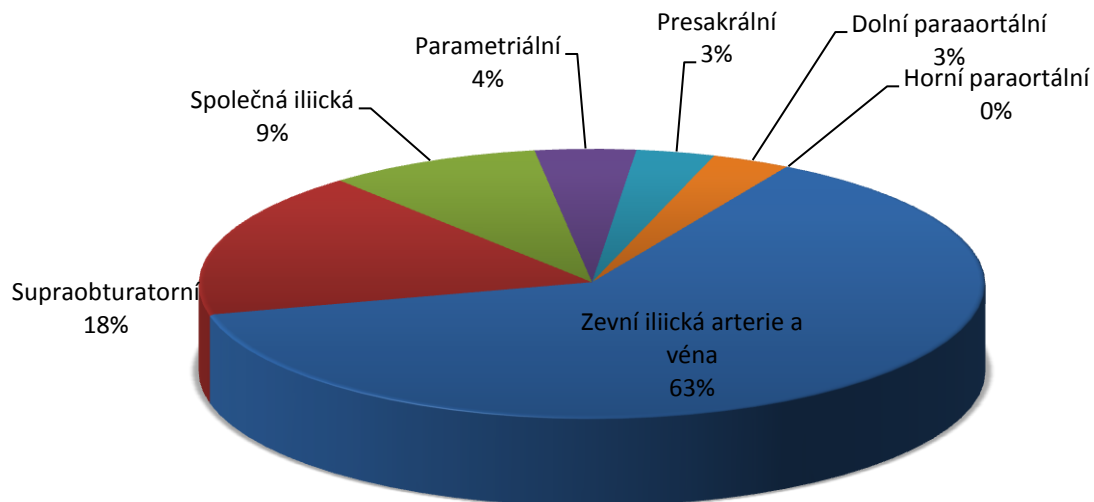
Celkem bylo detekováno 215 sentinelových uzlin u 91 ze 131 pacientek. To znamená, že průměrně bylo nalezeno 2.36 sentinelové uzliny. Detection rate byl 69.46%. Jestliže ale zvažujeme detekci na každou stranu, tak aby byla v každé hemipelvis nalezena alespoň jedna sentinelová uzlina, pak klesá detekce na 43.5%. Celková Senzitivita metody byla stanovená na 57%, ale její výpovědní hodnota je diskutabilní vzhledem k nízkým počtům pozitivních uzlin.

V tabulce 12 je uvedena distribuce 215 sentinelových uzlin dle anatomických oblastí tak jak bylo uvedeno v metodice. V oblasti zevních iliických cév byly sentinelové uzliny nalezeny v 63.4%, v supraobturatorní 17.8%, v oblasti společných ilik v 8.9%, v mediální části laterálního parametria ve 4.25%, v oblasti nesakrální 3.3% a v oblasti paraaortální ve 3.3%.

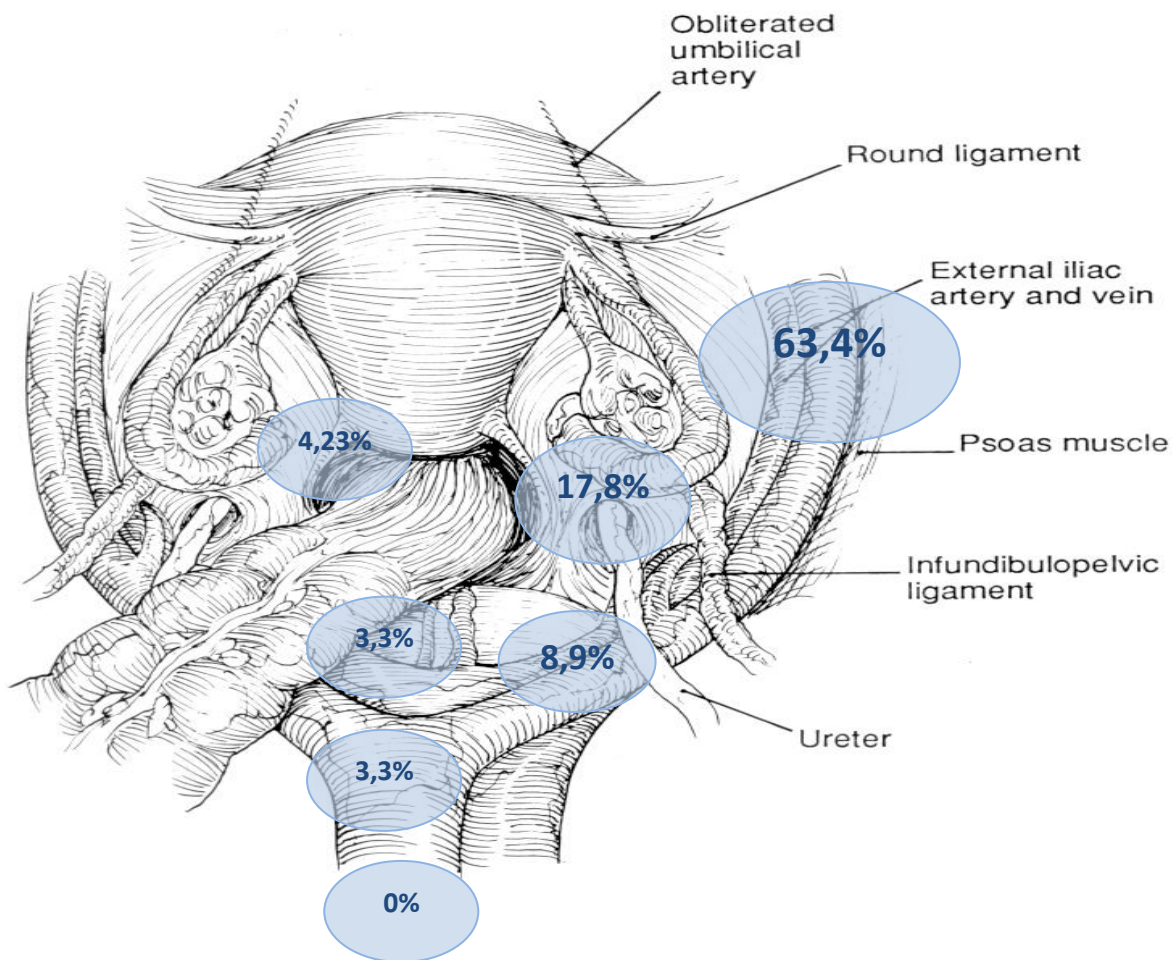
Tabulka 12 – Distribuce sentinelových uzlin dle anatomických oblastí

LOKALIZACE	POČET SENTINELOVÝCH UZLIN	%
ZEVNÍ ILIICKÁ ARTERIE A VÉNA	135	63,4
SUPRAOBTURATORNÍ	38	17,8
SPOLEČNÁ ILIICKÁ	19	8,9
PARAMETRIÁLNÍ	9	4,23
PRESAKRÁLNÍ	7	3,3
DOLNÍ PARAAORTÁLNÍ	7	3,3
HORNÍ NESAKRÁLNÍ	0	0
Σ	215	100

Graf 4 - Distribuce sentinelových uzlin dle anatomických oblastí



Obr. 5 - Distribuce sentinelových uzlin dle anatomických oblastí

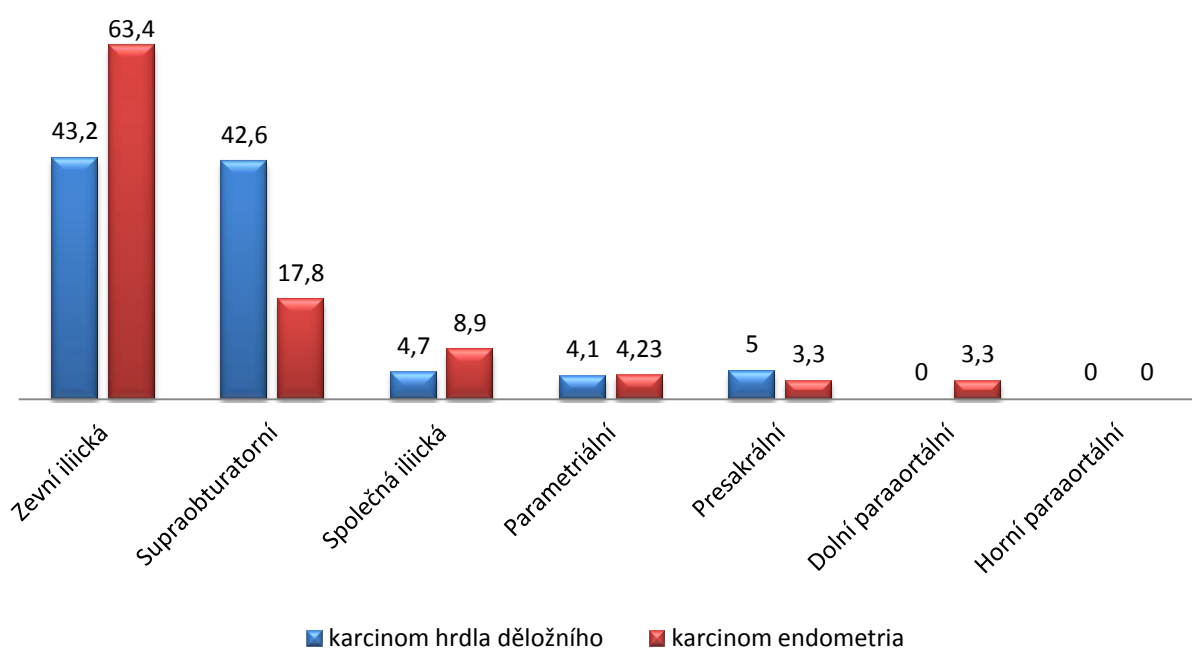


Zajímavé je srovnání distribuce sentinelových uzlin u intracervikální aplikace u karcinomu hrdla děložního a karcinomu endometria. Rozdíl v distribuci je zjevný a koresponduje s odlišnou lymfatickou drenáží jednotlivých anatomických oblastí, které mají odlišný ontogenetický původ.

Tabulka 13 – Srovnání distribuce sentinelových uzlin u karcinomu endometria a karcinomu hrdla děložního ($p < 0.05$)

LOKALIZACE	SN U KARCINOMU HRDLA DĚLOŽNÍHO (%)	SN U KARCINOMU ENDOMETRIA (%)
ZEVNÍ ILIICKÁ ARTERIE A VÉNA	43,2	63,4
SUPRAOBTURATORNÍ	42,6	17,8
SPOLEČNÁ ILIICKÁ	4,7	8,9
PARAMETRIÁLNÍ	4,1	4,23
PRESAKRÁLNÍ	5	3,3
DOLNÍ PARAAORTÁLNÍ	0	3,3
HORNÍ PARAAORTÁLNÍ	0	0
Σ	100	100

Graf 5 - Srovnání distribuce sentinelových uzlin u karcinomu endometria a karcinomu hrdla děložního



4.3. POZITIVITA LYMFATICKÝCH UZLIN

Pozitivní uzliny byly detekovány celkem u sedmi pacientek v celém hodnoceném souboru (n=131), což představuje 5.34%. Jak je vidět z tabulky 14 ve čtyřech případech byla pozitivita detekována v námi identifikované sentinelové uzlině. Peroperační histologie identifikovala pozitivitu ve třech případech a v jednom případě pozitivita byla prokázána až v definitivní histologii, kde byla nalezena mikrometastáza 1x1mm. V jednom případě byla pozitivita nalezena u pacientky, kdy se detekce sentinelové uzliny nezdařila. Ve dvou případech byla sentinelová uzlina negativní a nesentinelová uzlina byla pozitivní (falešná negativita).

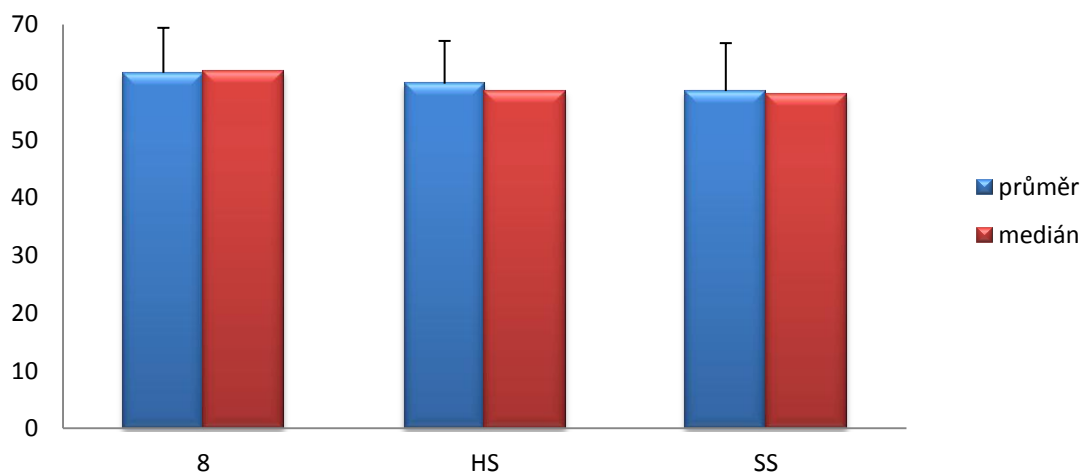
Tabulka 14 – Charakteristiky pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami

INICIÁLY	VĚK	GRADE	METODA	%INVAZE	T	LN	LN+	LOKALIZACE	SN	STRANA	LOKALIZACE2	SN+	LOKALIZACE3	POZN
HH	73	2	8 vpichů	80	1b	17	1	společná ilika vpravo	1	unilat	společná ilika vpravo	1	společná ilika vpravo	záchyt
HZ	65	1	8vpichů	90	1b	21	1	zevní ilika vlevo	0	0	N/A	0	N/A	SN nedetekována
VH	59	2	HS	55,6	1b	20	1	zevní ilika vpravo	1	unilat	zevní ilika vlevo	0	N/A	falešně neg
ZN	51	3	subserosní	53,8	3a	19	1	zevní ilika vpravo	2	bilat	zevní ilika bilat	1	zevní ilika vpravo	záchyt
MM	55	2	8vpichů	86,9	1b	49	1	zevní ilika vlevo	4	bilat	zevní ilika bilat	0	N/A	falešně negat
JP	62	2	8vpichů	33,3	1a	24	1	zevní ilika vpravo	1	unilat	zevní ilika vpravo	1	zevní ilika vpravo	záchyt
NS	58	3	8vpichů	70	1b	30	1	zevní ilika vlevo	4	bilat	zevní ilika bilat	1	zevní ilika vlevo	záchyt

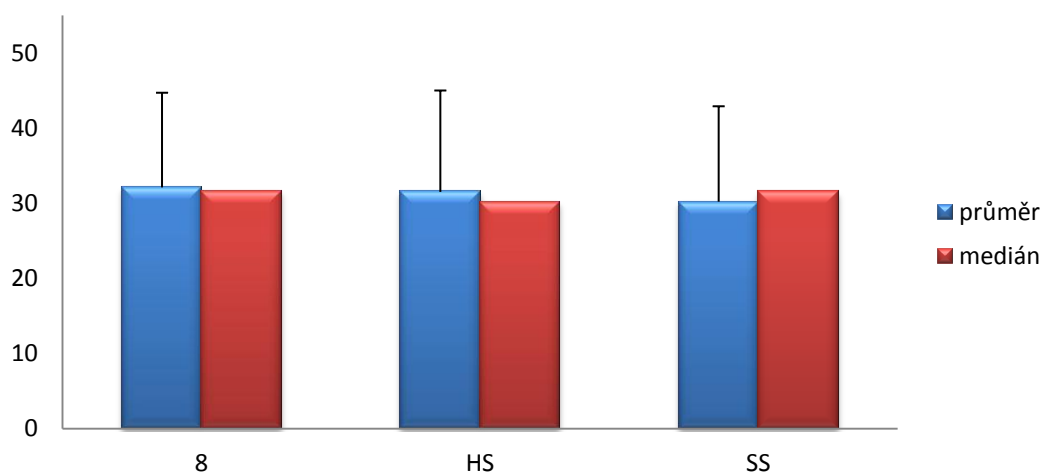
4.4.SROVNÁNÍ METOD DETEKCE SENTINELOVÝCH UZLIN DLE APLIKACE LYMFOTROPNÍCH LÁTEK

V našem souboru jsme srovnávali 3 metodiky detekce sentinelové uzliny: hysteroskopickou, subserosní-peritumorosní a nakonec subserosní z osmi vpichů tak jak je uvedeno v metodice. Tyto tři skupiny se statisticky významně neliší co do věku, BMI, míry invaze do myometria, počet získaných lymfatických uzlin, zastoupení pT stadia nádorů nebo grade. (viz graf 6, 7, 8, 9, 10) $p > 0.05$.

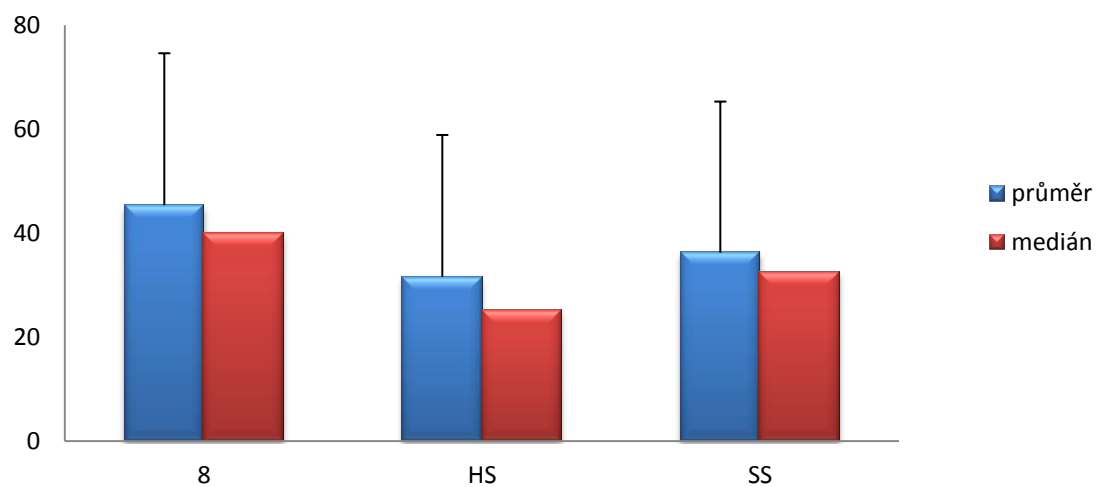
Graf 6 – Srovnání skupin dle věku $p=0.13$ (ANOVA)



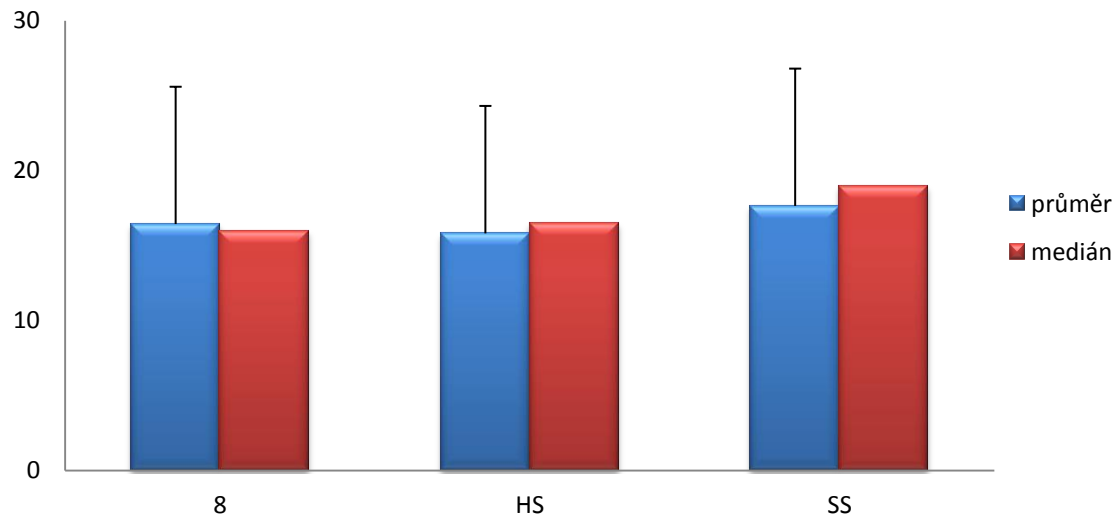
Graf 7 – srovnání skupin dle BMI $p=0.13$ (ANOVA)



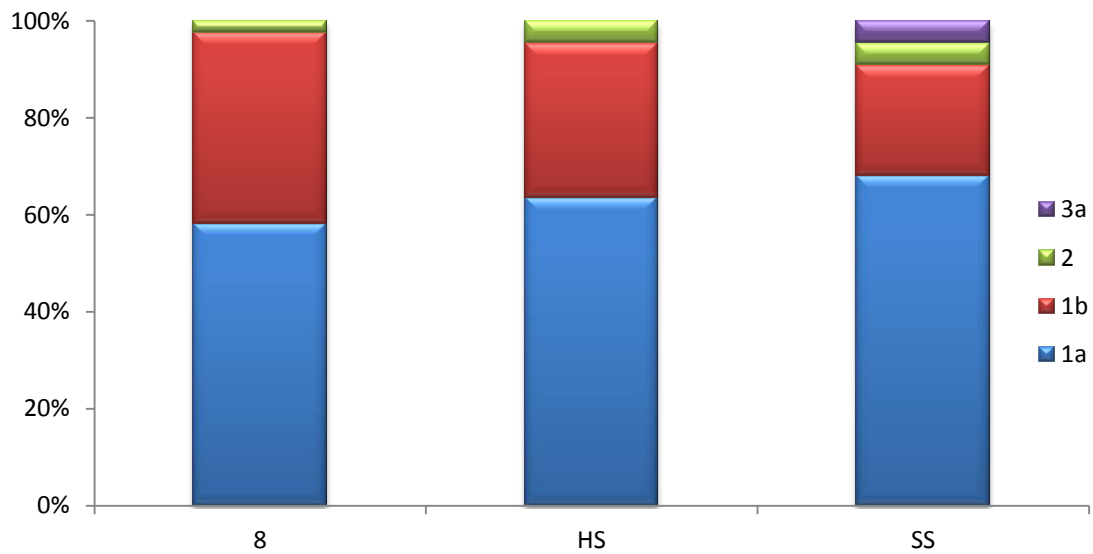
Graf 8 – Srovnání skupin dle invaze do myometria (%) $p=0.08$ (ANOVA)



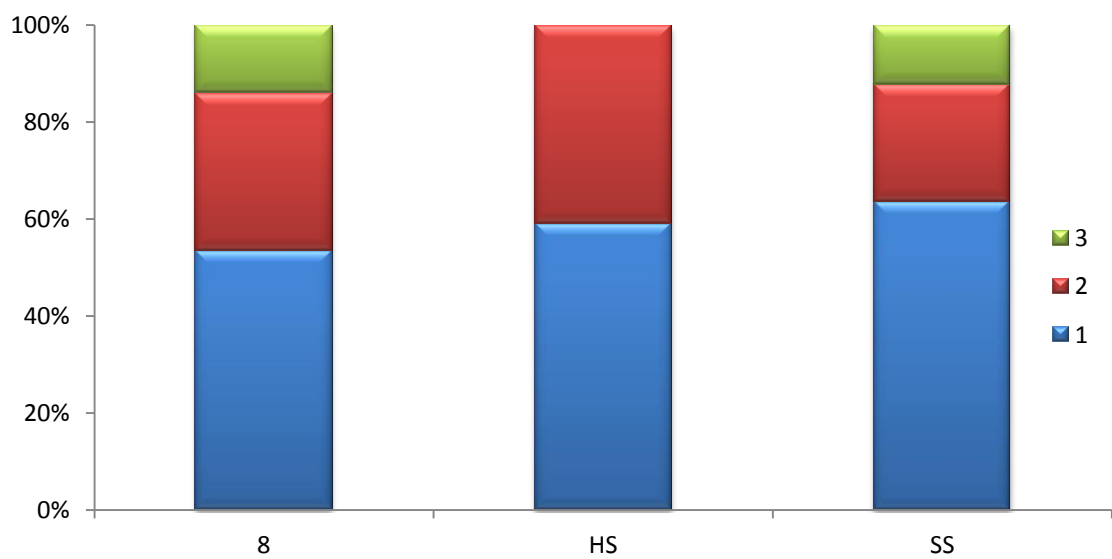
Graf 9 – srovnání skupin dle počtu získaných lymfatických uzlin $p=0.13$ (ANOVA)



Graf 10 – Srovnání zastoupení jednotlivých TNM stádií dle metody aplikace. $p=0.13$ (ANOVA)



Graf 11 – Srovnání zastoupení jednotlivých TNM stádií dle grade. $p=0.13$



Hysteroskopicky (HS) jsme aplikovali marker u 22 žen. Sentinelová uzlina byla detekována aspoň na jedné straně u 10 žen (45.5%). Bilaterálně u 18.2% žen.

Tabulka 15 – Charakteristika skupiny pacientek s hysteroskopickou aplikací.

detekce	N	proměnná	Mean	SD	Minimum	Maximum	N	Median
ano	10	Věk	57,97	8,71	40,96	74,16	10	57,34
		Invaze %	35,1	31,36	0	75	10	39,17
		Počet LN	17,8	8,23	6	32	10	16,5
		Počet SN	2,1	1,37	1	5	10	1,5
ne	12	Věk	62,14	5,73	53,22	74,26	12	61,94
		Invaze%	28,71	24,44	0	68	12	20,83
		Počet LN	14,17	8,72	0	26	12	16,5
		Počet SN	0	0	0	0	12	0

Subserosně peritumorosně (SS) jsme aplikovali marker u 66 žen. Sentinelová uzlina byla úspěšně detekována u 48 žen (72.7%), bilaterálně u 51.5% žen.

Tabulka 16 – Charakteristika skupiny pacientek se subserosní peritumorosní aplikací.

detekce	N	proměnná	Mean	SD	Minimum	Maximum	N	Median
ano	48	Věk	58,17	8,34	36,44	77,55	48	58,5
		Invaze %	34,74	29,68	0	95,65	48	31,82
		Počet LN	19,15	8,38	2	42	48	19
		Počet SN	2,31	0,93	1	5	48	2
ne	18	Věk	61,19	8,01	39,62	74,74	18	60,29
		Invaze %	40,27	27,89	0	100	18	34,17
		Počet LN	13,67	10,17	0	30	18	19
		Počet SN	0	0	0	0	18	0

Subserosně z osmi vpichů (8) jsme aplikovali marker u 43ti žen. Sentinelová uzlina byla úspěšně detekována ve 33 případech (76.7%), bilaterálně ve 44.2% případů.

Tabulka 17 - Charakteristika skupiny pacientek se subserosní, difusní aplikací z osmi vpichů.

detekce	N	proměnná	Mean	SD	Minimum	Maximum	N	Median
ano	33	Věk	60,32	7,26	40,22	73,54	33	58,52
		Invaze %	41,31	26,48	0	86,96	33	40
		Počet LN	15,85	10,15	1	49	33	15
		Počet SN	2,45	1,35	1	6	33	2
ne	10	Věk	68,18	6,86	58,52	79,72	10	67,49
		Invaze %	58,81	35,22	0	96	10	70,83
		Počet LN	18,4	4,43	12	27	10	18,5
		Počet SN	0	0	0	0	10	0

Tabulka 18 – Detection rate u srovnávaných metod detekce sentinelové uzliny

Aplikace	Celkový počet	Detekce Počet	Detekce %	Bilaterální detekce	Bilaterální detekce %
HS	22	10	45.5	4	18.2
SS	66	48	72.7	34	51.5
8 vpichů	43	33	76.7	19	44.2
Σ	131	91	69.5	57	43.5

HS – hysteroskopicky, SS – subserosně peritumorosně, 8 vpichů – subserosně difusně z osmi vpichů.

Tabulka 18 uvádí rozdíly v jednotlivých způsobech aplikace markeru. Tyto metody byly statisticky významně odlišné na úrovni $p < 0.05$. Nejvíce se lišila hystroskopická aplikace od aplikací subserosních a metoda s vyšší dosaženou detekcí byla subserosní z osmi vpichů.

5. DISKUSE

Koncept identifikace sentinelových uzlin je perspektivní metodou vedoucí k redukci rozsahu operačních výkonů u nádorů s predilekčně lymfogenním šířením tak jak potvrdily četné studie u nádorů kolorektálních, nádorech prsu, melanomu a v poslední době také karcinomu vulvy a hrdla děložního. (Levenback 2008) Mezinárodní federace gynekologů a porodníků (FIGO) zařadila v roce 1988 chirurgický TNM staging zahrnující pánevní a paraaortální lymfadenektomií do standardu managementu léčby karcinomu endometria. (Creasman et al. 1987).

I přesto, že mnohé studie se zabývaly významem pánevní a paraaortální lymfadenektomie pro stanovení prognózy a indikaci adjuvantní léčby, stále probíhá odborná diskuse o přínosu ve smyslu terapie a zlepšení prognózy u těchto pacientek. (Mariani et al. 2008; Mariani et al. 2009). Nádory endometria jsou ve většině případů zachyceny relativně časně a postižení lymfatických uzlin je v takovéto populaci vzácné (8-12%). (Creasman et al. 1987). Jak již bylo uvedeno v úvodu několik studií v poslední době prokázalo, že lymfadenektomie v neselektované populaci nevede ke zlepšení recurrence free survival. (Kitchener et al. 2009) Je tedy zřejmé, že systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie je v neselektované populaci nadbytečná v téměř 90% případů.

Nejvýznamnější skupina žen s karcinomem endometria je v 6. až 8. decenniu života, často ve spojení s obezitou a s další rizikovou zátěží až polymorbiditou. Tyto skutečnosti zvyšují rizikovost radikální terapie a často je nutné od doporučené radikality z těchto důvodů ustoupit. Nová FIGO klasifikace, která vznikla na podkladě mnohých studií, které jasně prokázaly, že u endometroidních nádorů s nízkým nebo středním rizikem, s invazí do méně než poloviny myometria je riziko postižení lymfatických uzlin kolem 4-5% a vzdálených metastáz do 1-2%. V našem souboru jsme také prokázali, že prakticky všechny pozitivní nálezy uzlin byly v případech, kdy invaze byla více než 50% do myometria (průměrně 67.1%) viz tabulka 14. V současné době jsou zobrazovací metody a především ultrazvuková diagnostika schopny poměrně exaktně změřit předoperačně míru invaze nádoru do myometria. Je potřeba brát ale v úvahu skutečnost, že i přes poměrně dobrou výpovědní hodnotu předoperační diagnostiky, některé studie zaznamenaly významný rozdíl v předoperačním a pooperačním stagingu (až 27%) (Ballester et al. 2010; Frumovitz et al. 2004a). Vzhledem k těmto skutečnostem je

vhodnost přítomnosti dalšího markeru jakým by mohl být stav sentinelové uzliny velmi žádoucí. V případě, že by se podařilo potvrdit, že jestliže je sentinelová uzlina negativní, jsou ostatní uzliny s dostatečně vysokou pravděpodobností také negativní, umožňovalo by to přesnější a jednodušší selekci skupiny pacientek s potřebou adjuvantní léčby.

Hlavním tématem práce bylo zhodnocení různých metodik aplikace lymfotropních markeru. V dostupné literatuře jsou popsány různé techniky aplikace těchto látek. V první práci z roku 1996 (Burke et al. 1996) byla použita intraoperační aplikace patentové modři do oblasti děložního fundu. Do dnešní doby bylo publikováno na 40 studií, které se zabývaly hledáním nejvhodnější metody vedoucí k nejvyšší detekci. Hlavní problém je v komplexitě lymfatické drenáže z děložního těla. Děloha je ontogeneticky složena z několika oddělených entit a tomu odpovídá také složitost lymfatické drenáže. Mnoho studií zkoumalo intracervikální aplikaci markerů. (Barranger et al. 2005; Bats et al. 2008; Holub et al. 2004; Lelievre et al. 2004; Pelosi et al. 2003) V této souvislosti je zajímavé naše srovnání distribuce sentinelových uzlin u intracervikální aplikace u karcinomu děložního hrdla a hysteroskopické, subserosní peritumorosní a subserosní difusní z osmi vpichů, což shrnuje tabulka 13 a graf 5. Je zřejmé, že distribuce sentinelových uzlin se u obou nádorů významně liší a tudíž je využití intracervikální aplikace lymfotropních látek u nádorů lokalizovaných v děložním těle diskutabilní. Je otázkou proč byla právě tato metoda zvolena v mnoha recentních studiích a žel také v jedné z nejnovějších a zároveň největších multicentrických studií zabývajících se touto problematikou (SENTI ENDO) (Ballester et al. 2011)

V současné době jsou techniky, které jsme v naší studii testovaly využívány poměrně široce. Hysteroskopická peritumorosní aplikace patentové modři, radiokoloidu, nebo kombinace obou látek je prováděná při laparotomii nebo laparoskopii. Peritumorosní hysteroskopickou aplikaci s úspěšností detekce až 82% popsal v souboru 28 žen Niikura et al. (Niikura et al. 2004). Podobné výsledky popsali i další. (Maccauro et al. 2005), (Clement et al. 2008), (Delaloye et al. 2007). Brněnská skupina (Feranec et al. 2010) v této oblasti publikovala také zajímavá data, kdy zaznamenali detekci až 81% (v souboru 21 pacientek). V naší studii jsme dosáhli detekce jen 45.5% (použijeme-li kritérium, že sentinelová uzlina má vykazat minimálně 10% aktivity dělohy). Prakticky žádný publikovaný soubor neobsahoval více než 30 subjektů, což můžeme považovat za důsledek obtížného managementu zahrnujícího provedení hysteroskopie,

následně celotělové scintigrafie před samotným operačním výkonem. Ve srovnání s jinými studii jsme používali relativně malé množství radiokoloidu a aplikovali jsme velmi povrchně pod sliznici velmi tenkou jehlou. Tato oblast obsahuje značné množství cév a značná část markeru se tak mohla dostat do oběhu. Z výsledků naší studie vyplývá, že jsme dosáhli lepších výsledků při peritumorosní subserosní aplikací kombinace radiokoloidu technecia a patentové modři. Srovnatelné výsledky jsme získali také pomocí subserosní difusní aplikací z osmi vpichů, která by na rozdíl od předchozí měla zahrnovat prakticky celou distribuční síť lymfatického aparátu z těla a istmu dělohy a z technického hlediska je jednodušší. Navíc je lépe omezeno riziko intratumorosní aplikace, které vede ke snížení senzitivity a k artefaktům.

Lymfatické mapování u rizikových a pokročilých nádorů se jeví jako neúčinné a jeho přínos jako diskutabilní. (Frumovitz et al. 2007), proto jsme v našem souboru přísně selektovali pacientky s časnými nádory a s nízkým rizikem. Přísná selekce pacientek s časnými nádory endometria vede k velmi nízkému výskytu metastatického postižení a tudíž podobně jako v naší studii i v mnoha ostatních je velmi obtížné stanovit adekvátně specificitu a negativní prediktivitu tohoto testu. To samozřejmě významně snižuje možnosti objektivního zhodnocení metody pro širší použití této techniky a pro stanovení její spolehlivosti.

V našem souboru, ze kterého byly vyloučeny pacientky s pokročilými nádory a také s nejrizikovějšími typy nádorů (serosní papilární a clear cell) byly detekovány nádorové buňky jen v 5.3% případů. Tyto výsledky jsou poněkud nižší, než v publikované literatuře, kdy se pozitivita pohybuje od 9 do 17%. (Khoury-Collado et al. 2011), (Ballester et al. 2011), (Holub et al. 2004; Mariani et al. 2008; Niikura et al. 2007) Domníváme se, že tato diskrepance může souviset s důkladnou selekcí pacientek a také se skutečností, že všechny naše pacientky měly před výkonem provedené detailní ultrasonografické vyšetření, nebo vyšetření NMR.

Ze tří případů, které byly identifikovány jako pozitivní, v jednom případě se jednalo o mikrometastázu a pooperační histologie „selhala“. Toto pozorování se nám shodovalo s výsledky u karcinomu cervixu a vulvy (Rob et al. 2007; Rob et al. 2005b; Strnad et al. 2008). Peroperační histologie prokáže metastatická ložiska větší než 2mm, ale není efektivní u mikrometastáz a u detekce izolovaných nádorových buněk. Toto zjištění také koresponduje s výsledky v literatuře, kde byla pozorována přítomnost mikrometastáz u 0.3% pacientek ale až

u 5% těch které měly vyšetřené sentinelové uzliny (Altgassen et al. 2009; Bezu et al. 2010; Frimer et al. 2010; Niikura et al. 2007). Zhodnocení významu mikrometastáz a klinického významu izolovaných nádorových buněk je zásadní otázkou pro budoucí studie. Nádorová pozitivita lymfatických uzlin u časných nádorů s nízkým rizikem u endometroidního typu karcinomu endometria je významně nižší než u časných stádií karcinomů vulvy a cervixu.

Celkově jsme dosáhli 69.5% detekce, ale při metodice z „8 vpichů“ to bylo až 76.7%. Nedávno publikována metaanalýza 26 studií (Kang et al. 2011) uvádí celkovou detekci 78% (celkem z 1101 výkonů), což odpovídá naším výsledkům. Altgassen et al (Altgassen et al. 2007) používal obdobnou techniku jako my a jeho detekce se pohybovala na úrovni až 92%.

V naší studii jsme nezachytili sentinelové uzliny v oblasti nad arteria mesenterica inferior. I když některé studie neodlišily horní a dolní paraaortální oblast (Delaloye et al. 2007; Lopes et al. 2007; Maccauro et al. 2005), jiné studie, i když velmi vzácně, uváděly metastatické postižení v této oblasti. (Altgassen et al. 2007; Niikura et al. 2004). Abu Rustum (Abu Rustum et al. 2009a) našel jen 1.6% pozitivních paraaortálních uzlin z 1942 případů.

Na rozdíl od studií, které používaly nanokoloid s partikulami méně než 80nm velkými, my jsme použili koloidní albumin s částicemi o velikosti 100 až 600 nm.

6. ZÁVĚR

Studie měla za cíl srovnání 3 metod detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria. Větší úspěšnosti bylo dosaženo při subserosní (subserosní peritumorosní a subserosní difusní „z osmi vpichů“) aplikaci kombinace radiokoloidu technecia99 a patentové modři než při hysteroskopické technice. Zabývali jsme se hlavně významem detekce sentinelové uzliny u endometroidního karcinomu u pacientek s nízkým rizikem. Náš soubor je jedním z největších a prakticky jediný srovnávající tři způsoby detekce sentinelové uzliny.

Závěry naší studie lze shrnout do těchto bodů:

1. Identifikace sentinelové uzliny u karcinomu endometria je možná a má do budoucna potenciál ovlivnit terapeutické postupy u žen s tímto nádorem obdobně jako je tomu i u jiných gynekologických (vulva, cervix) i negynekologických (melanom, prs, kolorektální karcinom)
2. Bylo také zjištěno, že distribuce sentinelových uzlin u karcinomu endometria při subserosní aplikaci je významně odlišná od intracervikální aplikace u karcinomu hrdla děložního.
3. Subserosní aplikace se jeví jako výhodnější metoda s větší schopností detekce a větší senzitivitou. Ze subserosních technik se jeví jako perspektivnější subserosní difusní aplikace markerů (kombinace Tc99 značeného radiokoloidu a patentní modři). Tato metoda je jednoduchá, lze ji lépe standardizovat a riziko intratumorosní aplikace je nižší než u jiných metod. Takto provedené mapování komplexně zobrazí drenáž děložního těla a vede k detekci na úrovni **76.7%**.

Výsledky této studie ale nemohou být použité k tomu, aby lymfatické mapování mohlo nahradit standard lymfadenektomie u karcinomu endometria. Pripouštíme, že to, co je považováno za standardní lymfadenektomii je nadále předmětem odborné diskuse.

7. LITERATURA

1. Abu Rustum, N.R., Gomez, J.D., Alektiar, K.M., Soslow, R.A., Hensley, M.L., Leitao, J., Gardner, G.J., Sonoda, Y., Chi, D.S., Barakat, R.R.: The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecologic Oncology*, 115: 236-238, 2009a.
2. Abu Rustum, N.R., Khoury-Collado, F., Pandit-Taskar, N., Soslow, R.A., Dao, F., Sonoda, Y., Levine, D.A., Brown, C.L., Chi, D.S., Barakat, R.R., Gemignani, M.L.: Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecologic Oncology*, 113: 163-169, 2009b.
3. Abu-Rustum, N.R., Zhou, Q., Iasonos, A., Alektiar, K.M., Leitao, M.M., Jr., Chi, D.S., Sonoda, Y., Soslow, R., Hensley, M., Barakat, R.R.: The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? *Int. J. Gynecol. Cancer*, 21: 511-516, 2011.
4. Akin, O., Mironov, S., Pandit-Taskar, N., Hann, L.E.: Imaging of uterine cancer. *Radiol. Clin. North Am.*, 45: 167-182, 2007.
5. Altgassen, C., Muller, N., Hornemann, A., Kavallaris, A., Hornung, D., Diedrich, K., Jarutat, T.: Immunohistochemical workup of sentinel nodes in endometrial cancer improves diagnostic accuracy. *Gynecol. Oncol.*, 114: 284-287, 2009.
6. Altgassen, C., Pagenstecher, J., Hornung, D., Diedrich, K., Hornemann, A.: A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 105: 457-461, 2007.
7. Anderson, B., Connor, J.P., Andrews, J.I., Davis, C.S., Buller, R.E., Sorosky, J.I., Benda, J.A.: Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 174: 1171-1178, 1996.
8. Ayhan, A., Celik, H., Dursun, P.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World Journal of Surgical Oncology*, 6: 53, 2008.
9. Balega, J., Van Trappen, P.O.: The sentinel node in gynaecological malignancies. *Cancer Imaging*, 6: 7-15, 2006.
10. Ballester, M., Dubernard, G., Rouzier, R., Barranger, E., Darai, E.: Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 15: 1523-1529, 2008.
11. Ballester, M.J., Girones, R., Torres, J.V., Guillen, P., Osborne, N.G., Bonilla-Musoles, F.: Diagnosis of endometrial carcinoma: predictive value of transvaginal color Doppler. *J. Gynecol. Surg.*, 10: 173-183, 1994.
12. Ballester, M., Dubernard, G., Lecuru, F., Heitz, D., Mathevet, P., Marret, H., Querleu, D., Golfier, F., Leblanc, E., Rouzier, R., Darai, E.: Detection rate and diagnostic accuracy

of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *The Lancet Oncology*, 12: 469-476, 2011.

13. Ballester, M., Koskas, M., Coutant, C., Chereau, E., Seror, J., Rouzier, R., Darai, E.: Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *BMC Cancer*, 10: 465, 2010.
14. Ballester, M., Rouzier, R., Coutant, C., Kerrou, K., Darai, E.: Limits of lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in women with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 112: 348-352, 2009.
15. Barlin, J.N., Khoury-Collado, F., Kim, C.H., Leitao, M.M., Jr., Chi, D.S., Sonoda, Y., Alektiar, K., Delair, D.F., Barakat, R.R., Abu-Rustum, N.R.: The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecol. Oncol.*, 2012.
16. Barranger, E., Uzan, S., Darai, E.: Lymphatic mapping for endometrial cancer: Is hysteroscopic injection a safe technique for sentinel lymph node biopsy? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193: 1880-1881, 2005.
17. Barton, D.P., Naik, R., Herod, J.: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 19: 1465, 2009.
18. Bats, A.S., Clement, D., Larousserie, F., Le Frere-Belda, M.A., Pierquet-Ghazzar, N., Hignette, C., Lecuru, F.: Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *J. Surg. Oncol.*, 97: 141-145, 2008.
19. Benedetti, P.P., Basile, S., Maneschi, F., Alberto, L.A., Signorelli, M., Scambia, G., Angioli, R., Tateo, S., Mangili, G., Katsaros, D., Garozzo, G., Campagnutta, E., Donadello, N., Greggi, S., Melpignano, M., Raspagliesi, F., Ragni, N., Cormio, G., Grassi, R., Franchi, M., Giannarelli, D., Fossati, R., Torri, V., Amoroso, M., Croce, C., Mangioni, C.: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 100: 1707-1716, 2008.
20. Bernardini, M.Q., Murphy, J.K.: Issues surrounding lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. *J. Surg. Oncol.*, 99: 232-241, 2009.
21. Bezu, C., Coutant, C., Ballester, M., Feron, J.G., Rouzier, R., Uzan, S., Darai, E.: Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 29: 5, 2010.
22. Bonneau, C., Bricou, A., Barranger, E.: [Current position of the sentinel lymph node procedure in endometrial cancer]. *Bull. Cancer*, 98: 133-145, 2011.
23. Boronow, R.C., Morrow, C.P., Creasman, W.T., Disaia, P.J., Silverberg, S.G., Miller, A., Blessing, J.A.: Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet. Gynecol.*, 63: 825-832, 1984.
24. Bruner, D.W., Barsevick, A., Tian, C., Randall, M., Mannel, R., Cohn, D.E., Sorosky, J., Spirtos, N.M.: Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal

irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Qual. Life Res.*, 16: 89-100, 2007.

25. Burke, T.W., Levenback, C., Tornos, C., Morris, M., Wharton, J.T., Gershenson, D.M.: Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol. Oncol.*, 62: 169-173, 1996.
26. Clement, D., Bats, A.S., Ghazzar-Pierquet, N., Le Frere Belda, M.A., Larousserie, F., Nos, C., Lecuru, F.: Sentinel lymph nodes in endometrial cancer: is hysteroscopic injection valid? *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 29: 239-241, 2008.
27. Connor, J.P., Andrews, J.I., Anderson, B., Buller, R.E.: Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.*, 95: 692-696, 2000.
28. Cragun, J.M., Havrilesky, L.J., Calingaert, B., Synan, I., Secord, A.A., Soper, J.T., Clarke-Pearson, D.L., Berchuck, A.: Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23: 3668-3675, 2005.
29. Creasman, W.T., Morrow, C.P., Bundy, B.N., Homesley, H.D., Graham, J.E., Heller, P.B.: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 60: 2035-2041, 1987.
30. Creasman, W.T., Odicino, F., Maisonneuve, P., Quinn, M.A., Beller, U., Benedet, J.L., Heintz, A.P., Ngan, H.Y., Pecorelli, S.: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 95 Suppl 1: S105-S143, 2006.
31. Creutzberg, C.L.: GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol. Oncol.*, 92: 740-743, 2004.
32. Creutzberg, C.L., Nout, R.A., Lybeert, M.L., Warlam-Rodenhuis, C.C., Jobsen, J.J., Mens, J.W., Lutgens, L.C., Pras, E., van de Poll-Franse LV, van Putten, W.L.: Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 81: e631-e638, 2011.
33. Creutzberg, C.L., van Putten, W.L., Koper, P.C., Lybeert, M.L., Jobsen, J.J., Warlam-Rodenhuis, C.C., De Winter, K.A., Lutgens, L.C., van den Bergh, A.C., Steen-Banasik, E., Beerman, H., van, L.M.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet*, 355: 1404-1411, 2000.
34. Crosbie, E.J., Zwahlen, M., Kitchener, H.C., Egger, M., Renehan, A.G.: Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 19: 3119-3130, 2010.
35. DeCruze, B., Guthrie, D.: Radiotherapy in poor risk patients with stage I cancer of the endometrium: results of not giving external beam radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 11: 252-254, 1999.

36. Delaloye, J., Pampallona, S., Chardonnens, E., Fiche, M., Lehr, H.A., De Grandi, P., Delaloye, A.B.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 106: 89-93, 2007.
37. Demichele, A., Troxel, A.B., Berlin, J.A., Weber, A.L., Bunin, G.R., Turzo, E., Schinnar, R., Burgh, D., Berlin, M., Rubin, S.C., Rebbeck, T.R., Strom, B.L.: Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J. Clin. Oncol.*, 26: 4151-4159, 2008.
38. Dzvincuk, P., Pilka, R., Kudela, M., Koranda, P.: [Sentinel lymph node detection using 99mTc-nanocolloid in endometrial cancer]. *Ceska. Gynecol.*, 71: 231-236, 2006.
39. Feranec, R., Moukova, L., Stanicek, J., Stefanikova, L., Chovanec, J.: [Sentinel lymph node identification using hysteroscopy in patients with endometrial cancer]. *Klin. Onkol.*, 23: 92-98, 2010.
40. Fleming, G.F., Brunetto, V.L., Cella, D., Look, K.Y., Reid, G.C., Munkarah, A.R., Kline, R., Burger, R.A., Goodman, A., Burks, R.T.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 22: 2159-2166, 2004.
41. Frimer, M., Khoury-Collado, F., Murray, M.P., Barakat, R.R., bu-Rustum, N.R.: Micrometastasis of endometrial cancer to sentinel lymph nodes: Is it an artifact of uterine manipulation? *Gynecologic Oncology*, 119: 496-499, 2010.
42. Frumovitz, M., Singh, D.K., Meyer, L., Smith, D.H., Wertheim, I., Resnik, E., Bodurka, D.C.: Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 95: 463-468, 2004a.
43. Frumovitz, M., Slomovitz, B.M., Singh, D.K., Broaddus, R.R., Abrams, J., Sun, C.C., Bevers, M., Bodurka, D.C.: Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J. Am. Coll. Surg.*, 199: 388-393, 2004b.
44. Frumovitz, M., Bodurka, D.C., Broaddus, R.R., Coleman, R.L., Sood, A.K., Gershenson, D.M., Burke, T.W., Levenback, C.F.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 104: 100-103, 2007.
45. Gargiulo, T., Giusti, M., Bottero, A., Leo, L., Brokaj, L., Armellino, F., Palladin, L.: Sentinel Lymph Node (SLN) laparoscopic assessment early stage in endometrial cancer. *Minerva Ginecol.*, 55: 259-262, 2003.
46. Gien, L.T., Kwon, J.S., Carey, M.S.: Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 27: 1107-1112, 2005.
47. Gray, L.A., Sr., Christopherson, W.M., Hoover, R.N.: Estrogens and endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 32: 619-621, 1977.
48. Greer, B.E., Koh, W.J., Abu-Rustum, N., Bookman, M.A., Bristow, R.E., Campos, S., Cho, K.R., Copeland, L., Eifel, P., Jaggernauth, W., Jhingran, A., Kapp, D.S., Kavanagh, J.,

Lipscomb, G.H., Lurain, J.R., III, Morgan, R.J., Jr., Nag, S., Partridge, E.E., Powell, C.B., Remmenga, S.W., Reynolds, R.K., Small, W., Jr., Soper, J., Teng, N.: Uterine cancers. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 4: 438-462, 2006.

49. Hardesty, L.A., Sumkin, J.H., Hakim, C., Johns, C., Nath, M.: The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 176: 603-606, 2001.
50. Hardesty, L.A., Sumkin, J.H., Nath, M.E., Edwards, R.P., Price, F.V., Chang, T.S., Johns, C.M., Kelley, J.L.: Use of preoperative MR imaging in the management of endometrial carcinoma: cost analysis. *Radiology*, 215: 45-49, 2000.
51. Hernandez, E.: ACOG Practice Bulletin number 65: management of endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.*, 107: 952-953, 2006.
52. Hogberg, T.: Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 20: 463-469, 2008.
53. Hogberg, T., Signorelli, M., de Oliveira, C.F., Fossati, R., Lissoni, A.A., Sorbe, B., Andersson, H., Grenman, S., Lundgren, C., Rosenberg, P., Boman, K., Tholander, B., Scambia, G., Reed, N., Cormio, G., Tognon, G., Clarke, J., Sawicki, T., Zola, P., Kristensen, G.: Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur. J. Cancer*, 46: 2422-2431, 2010.
54. Holub, Z., Bartos, P., Dorr, A., Eim, J., Jabor, A., Kliment, L., Jr.: The role of laparoscopic hysterectomy and lymph node dissection in treatment of endometrial cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 20: 268-271, 1999a.
55. Holub, Z., Bartos, P., Jabor, A., Eim, J., Fischlova, D., Kliment, L.: Laparoscopic surgery in obese women with endometrial cancer. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 7: 83-88, 2000.
56. Holub, Z., Jabor, A., Bartos, P., Hendl, J., Urbanek, S.: Laparoscopic surgery in women with endometrial cancer: the learning curve. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 107: 195-200, 2003.
57. Holub, Z., Jabor, A., Fischlova, D., Palasek, V., Shomani, A.: Evaluation of perioperative stress after laparoscopic and abdominal hysterectomy in premalignant and malignant disease of the uterine cervix and corpus. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 26: 12-15, 1999b.
58. Holub, Z., Jabor, A., Kliment, L.: Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 23: 53-57, 2002.
59. Holub, Z., Jabor, A., Lukac, J., Kliment, L.: Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med. Sci. Monit.*, 10: CR587-CR591, 2004.

60. Holub, Z., Kliment, L., Lukac, J., Voracek, J.: Laparoscopically-assisted intraoperative lymphatic mapping in endometrial cancer: preliminary results. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 22: 118-121, 2001.
61. Horowitz, N.S., Dehdashti, F., Herzog, T.J., Rader, J.S., Powell, M.A., Gibb, R.K., Grigsby, P.W., Siegel, B.A., Mutch, D.G.: Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol. Oncol.*, 95: 546-551, 2004.
62. Jeong, N.H., Lee, J.M., Lee, J.K., Kim, M.K., Kim, Y.J., Cho, C.H., Kim, S.M., Park, S.Y., Park, C.Y., Kim, K.T.: Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiation in early-stage endometrioid uterine cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 17: 2951-2957, 2010.
63. Jobo, T., Sato, R., Arai, T., Tamura, T., Watanabe, J., Kuramoto, H.: Lymph node pathway in the spread of endometrial carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 26: 167-169, 2005.
64. Kang, S., Yoo, H.J., Hwang, J.H., Lim, M.C., Seo, S.S., Park, S.Y.: Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Meta-analysis of 26 studies. *Gynecologic Oncology*, 123: 522-527, 2011.
65. Keys, H.M., Roberts, J.A., Brunetto, V.L., Zaino, R.J., Spirtos, N.M., Bloss, J.D., Pearlman, A., Maiman, M.A., Bell, J.G.: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 92: 744-751, 2004.
66. Khoury-Collado, F., Abu-Rustum, N.R.: Lymphatic mapping in endometrial cancer: a literature review of current techniques and results. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 18: 1163-1168, 2008.
67. Khoury-Collado, F., Murray, M.P., Hensley, M.L., Sonoda, Y., Alektiar, K.M., Levine, D.A., Leitao, M.M., Chi, D.S., Barakat, R.R., Abu-Rustum, N.R.: Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecologic Oncology*, 122: 251-254, 2011.
68. Khoury-Collado, F., Glaser, G.E., Zivanovic, O., Sonoda, Y., Levine, D.A., Chi, D.S., Gemignani, M.L., Barakat, R.R., Abu-Rustum, N.R.: Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: How many cases are needed? *Gynecologic Oncology*, 115: 453-455, 2009.
69. Kitchener, H., Swart, A.M., Qian, Q., Amos, C., Parmar, M.K.: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 373: 125-136, 2009.
70. Kitchener, H.C.: Surgery for endometrial cancer: what type and by whom? *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 15: 407-415, 2001.
71. Kitchener, H.C.: To stage or not to stage? That is the question: (with apologies to Shakespeare). *Int. J. Gynecol. Cancer*, 20: S55-S56, 2010.
72. Kitchener, H.C.: Sentinel-node biopsy in endometrial cancer: a win-win scenario? *Lancet Oncol.*, 12: 413-414, 2011.

73. Kucera, E., Vaclav, H., Radovan, T., Otcenasek, M., Drahonovsky, J., Feyereisl, J.: Accuracy of intraoperative frozen section during laparoscopic management of early endometrial cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 30: 408-411, 2009.
74. Kwon, J.S., Qiu, F., Saskin, R., Carey, M.S.: Are uterine risk factors more important than nodal status in predicting survival in endometrial cancer? *Obstet. Gynecol.*, 114: 736-743, 2009.
75. Lelievre, L., Camatte, S., Le Frere-Belda, M.A., Kerrou, K., Froissart, M., Taurelle, R., Vilde, F., Lecuru, F.: Sentinel lymph node biopsy in cervix and corpus uteri cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 14: 271-278, 2004.
76. Levenback, C.: Update on sentinel lymph node biopsy in gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol.*, 111: S42-S43, 2008.
77. Levenback, C.F., van der Zee, A.G., Rob, L., Plante, M., Covens, A., Schneider, A., Coleman, R., Solima, E., Hertel, H., Barranger, E., Obermair, A., Roy, M.: Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol. Oncol.*, 114: 151-156, 2009.
78. Li, B., Li, X.G., Wu, L.Y., Zhang, W.H., Li, S.M., Min, C., Gao, J.Z.: A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull. Cancer*, 94: E1-E4, 2007.
79. Lopes, L.A., Nicolau, S.M., Baracat, F.F., Baracat, E.C., Goncalves, W.J., Santos, H.V., Lopes, R.G., Lippi, U.G.: Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 17: 1113-1117, 2007.
80. Lutman, C.V., Havrilesky, L.J., Cragun, J.M., Secord, A.A., Calingaert, B., Berchuck, A., Clarke-Pearson, D.L., Soper, J.T.: Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol. Oncol.*, 102: 92-97, 2006.
81. Maccauro, M., Lucignani, G., Aliberti, G., Villano, C., Castellani, M.R., Solima, E., Bombardieri, E.: Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 32: 569-574, 2005.
82. Mais, V., Cirronis, M.G., Piras, B., Silvetti, E., Cossu, E., Melis, G.B.: Intraoperative lymphatic mapping techniques for endometrial cancer. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 11: 83-93, 2011.
83. Mais, V., Peiretti, M., Gargiulo, T., Parodo, G., Cirronis, M.G., Melis, G.B.: Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J. Surg. Oncol.*, 101: 408-412, 2010.
84. Mariani, A., Dowdy, S.C., Cliby, W.A., Gostout, B.S., Jones, M.B., Wilson, T.O., Podratz, K.C.: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol. Oncol.*, 109: 11-18, 2008.

85. Mariani, A., Dowdy, S.C., Cliby, W.A., Haddock, M.G., Keeney, G.L., Lesnick, T.G., Podratz, K.C.: Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol. Oncol.*, 101: 200-208, 2006.
86. Mariani, A., Dowdy, S.C., Podratz, K.C.: New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 105: 110-111, 2009.
87. May, K., Bryant, A., Dickinson, H.O., Kehoe, S., Morrison, J.: Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.*: CD007585, 2010.
88. Morrow, C.P., Bundy, B.N., Kurman, R.J., Creasman, W.T., Heller, P., Homesley, H.D., Graham, J.E.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 40: 55-65, 1991.
89. Nakao, Y., Yokoyama, M., Hara, K., Koyamatsu, Y., Yasunaga, M., Araki, Y., Watanabe, Y., Iwasaka, T.: MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol. Oncol.*, 102: 343-347, 2006.
90. Niikura, H., Okamoto, S., Yoshinaga, K., Nagase, S., Takano, T., Ito, K., Yaegashi, N.: Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 105: 683-686, 2007.
91. Niikura, H., Okamura, C., Utsunomiya, H., Yoshinaga, K., Akahira, J., Ito, K., Yaegashi, N.: Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 92: 669-674, 2004.
92. Pandit-Taskar, N., Gemignani, M.L., Lyall, A., Larson, S.M., Barakat, R.R., Abu Rustum, N.R.: Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol. Oncol.*, 117: 59-64, 2010.
93. Pelosi, E., Arena, V., Baudino, B., Bello, M., Gargiulo, T., Giusti, M., Bottero, A., Leo, L., Armellino, F., Palladin, D., Bisi, G.: Preliminary study of sentinel node identification with ^{99m}Tc colloid and blue dye in patients with endometrial cancer. *Tumori*, 88: S9-10, 2002.
94. Pelosi, E., Arena, V., Baudino, B., Bello, M., Giusti, M., Gargiulo, T., Palladin, D., Bisi, G.: Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl. Med. Commun.*, 24: 971-975, 2003.
95. 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.*, 113: 181-184, 2009.
96. Raspagliesi, F., Ditto, A., Kusamura, S., Fontanelli, R., Vecchione, F., Maccauro, M., Solima, E.: Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191: 435-439, 2004.

97. Rebbeck, T.R., Troxel, A.B., Wang, Y., Walker, A.H., Panossian, S., Gallagher, S., Shatalova, E.G., Blanchard, R., Bunin, G., Demichele, A., Rubin, S.C., Baumgarten, M., Berlin, M., Schinnar, R., Berlin, J.A., Strom, B.L.: Estrogen sulfation genes, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 98: 1311-1320, 2006.
98. Riboli, E., Norat, T.: Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 78: 559S-569S, 2003.
99. Rob, L., Charvata, M., Robova, H., Strnad, P., Pluta, M., Halaska, M., Hrehorcak, M., Schlegerova, D., Taborska, K.: Sentinel lymph node identification (SLNI) in the management of conservative surgery in early cervical cancer: is it acceptable? *Gynecol. Oncol.*, 99: S147-S148, 2005a.
100. Rob, L., Halaska, M., Robova, H.: Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol.*, 11: 292-301, 2010a.
101. Rob, L., Pluta, M., Jurga, L.: Endometrální karcinóm. In . *Klinická a radiačná onkológia (druhý diel)* , Vydavateľstvo: Osveta, 2010b: 1106-1113.
102. Rob, L., Pluta, M., Skapa, P., Robova, H.: Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 10: 1101-1114, 2010c.
103. Rob, L., Pluta, M., Strnad, P., Hrehorcak, 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.*, 111: S116-S120, 2008.
104. Rob, L., Robova, H., Pluta, M., Strnad, P., Kacirek, J., Skapa, P., Taborska, K.: Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 17: 147-153, 2007.
105. Rob, L., Skapa, P., Robova, H.: Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.*, 12: 192-200, 2011.
106. Rob, L., Strnad, P., Robova, H., Charvat, M., Pluta, M., Schlegerova, D., Hrehorcak, M.: Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 98: 281-288, 2005b.
107. Robova, H., Charvat, M., Strnad, P., Hrehorcak, M., Taborska, K., Skapa, P., Rob, L.: Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 19: 391-394, 2009.
108. Sanjuan, A., Cobo, T., Pahisa, J., Escaramis, G., Ordi, J., Ayuso, J.R., Garcia, S., Hernandez, S., Torne, A., Martinez, R.S., Lejarcegui, J.A., Vanrell, J.A.: Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 16: 385-390, 2006.

109. Schlesselman, J.J.: Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum. Reprod.*, 12: 1851-1863, 1997.
110. Schouten, L.J., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A.: Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands cohort study. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 16 Suppl 2: 492, 2006.
111. Strnad, P., Rob, L., Halaska, M.G., Chod, J., Zuntova, A., Moravcova, Z.: Radioguided occult lesion localisation in combination with detection of the sentinel lymph node in non-palpable breast cancer tumours. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 27: 236-238, 2006.
112. Strnad, P., Rob, L., Krizova, H., Zuntova, A., Chod, J., Halaska, M.: [Sentinel lymphatic node biopsy for breast cancer in practice]. *Ceska. Gynekol.*, 70: 291-295, 2005.
113. Strnad, P., Robova, H., Skapa, P., Pluta, M., Hrehorcak, M., Halaska, M., Rob, L.: A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 109: 280-284, 2008.
114. Suzuki, R., Miyagi, E., Takahashi, N., Sukegawa, A., Suzuki, A., Koike, I., Sugiura, K., Okamoto, N., Inoue, T., Hirahara, F.: Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 17: 890-896, 2007.
115. Tewari, K.S., Filiaci, V.L., Spirtos, N.M., Mannel, R.S., Thigpen, J.T., Cibull, M.L., Monk, B.J., Randall, M.E.: Association of number of positive nodes and cervical stroma invasion with outcome of advanced endometrial cancer treated with chemotherapy or whole abdominal irradiation: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2011.
116. Timmermans, A., Opmeer, B.C., Khan, K.S., Bachmann, L.M., Epstein, E., Clark, T.J., Gupta, J.K., Bakour, S.H., van den Bosch, T., van Doorn, H.C., Cameron, S.T., Giusa, M.G., Dessole, S., Dijkhuizen, F.P., Ter, R.G., Mol, B.W.: Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 116: 160-167, 2010.
117. Trentham-Dietz, A., Nichols, H.B., Hampton, J.M., Newcomb, P.A.: Weight change and risk of endometrial cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 35: 151-158, 2006.
118. Trimble, E.L., Kosary, C., Park, R.C.: Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 71: 340-343, 1998.
119. Walker, J.L., Piedmonte, M.R., Spirtos, N.M., Eisenkop, S.M., Schlaerth, J.B., Mannel, R.S., Barakat, R., Pearl, M.L., Sharma, S.K.: Recurrence and Survival After Random Assignment to Laparoscopy Versus Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J. Clin. Oncol.*, 30: 695-700, 2012.
120. Walker, J.L., Piedmonte, M.R., Spirtos, N.M., Eisenkop, S.M., Schlaerth, J.B., Mannel, R.S., Spiegel, G., Barakat, R., Pearl, M.L., Sharma, S.K.: Laparoscopy compared with

laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J. Clin. Oncol.*, 27: 5331-5336, 2009.

121. Walsh, C.S., Blum, A., Walts, A., Alsabeh, R., Tran, H., Koeffler, H.P., Karlan, B.Y.: Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol. Oncol.*, 116: 516-521, 2010.
122. Walsh, C.S., Karlan, B.Y.: Lymphadenectomy's role in early endometrial cancer: prognostic or therapeutic? *J. Natl. Cancer Inst.*, 100: 1660-1661, 2008.
123. Weiderpass, E., Adami, H.O., Baron, J.A., Magnusson, C., Lindgren, A., Persson, I.: Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*, 10: 277-284, 1999.
124. Werner, H.M., Trovik, J., Marcickiewicz, J., Tingulstad, S., Staff, A.C., Amant, F., Salvesen, H.B.: Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol. Oncol.*, 2011.
125. Zivanovic, O., Khoury-Collado, F., bu-Rustum, N.R., Gemignani, M.L.: Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Vulvar Carcinoma, Cervical Cancer, and Endometrial Cancer. *The Oncologist*, 14: 695-705, 2009.