

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



Obor: Gynekologie a porodnictví

Hodnocení pooperačních lymfedémů u různě radikálních
operací karcinomu vulvy a děložního hrdla.

Dizertační práce

MUDr. Marta Nováčková

Plzeň 2013

Předseda Oborové rady gynekologicko-porodnické kliniky LF UK a FN Plzeň:

doc. MUDr. Zdeněk Novotný, CSc.

Školitel:

doc. MUDr. Michael J. Halaška, Ph.D.

Adresa pracoviště:

Gynekologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

přednosta prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Poděkování

Ráda bych poděkovala zejména doc. MUDr. Michealu J. Halaškovi, Ph.D. za jeho metodické vedení, cenné rady a podporu a prof. MUDr. Lukáši Robovi, CSc. za všestrannou odbornou pomoc a edukaci.

Obsah

1. Úvod	6
2. Cíle práce	8
3. Lymfedémy	9
3.1 Epidemiologie a fyziologie	9
3.2 Symptomatologie	10
3.3 Diagnostika lymfedémů.....	13
3.3.1 Vyšetřovací metody	13
3.3.2 Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza.....	16
3.4 Terapie lymfedémů	19
4. Karcinom děložního hrdla	22
4.1 Popis řešeného tématu a rešerše literatury	22
4.1.1 Chirurgická léčba	24
4.1.2 Lymfedémy po operacích pro karcinom děložního hrdla	29
4.2 Popis řešení a výsledky výzkumu	30
4.2.1 Diagnostické metody	30
4.2.2 Soubor pacientek s karcinomem děložního hrdla	33
4.2.3 Výsledky	36
5. Karcinom vulvy	48
5.1 Popis řešeného tématu a rešerše literatury.....	48
5.1.1 Chirurgická léčba	50
5.1.2 Lymfedémy po operacích pro karcinom vulvy	54
5.2 Popis řešení a výsledky výzkumu	55
5.2.1 Soubor pacientek s karcinomem vulvy	55
5.2.2 Výsledky	58
6. Hodnocení a závěr	69
6.1 Hodnocení výsledků a diskuze.....	69
6.1.1 Karcinom děložního hrdla	70
6.1.2 Karcinom vulvy	75
6.2 Závěr	79
7. Soupis bibliografických citací	81
8. Přílohy	94

Použité zkratky

BMI	body mass index; index tělesné hmotnosti
CONS-C	skupina pacientek po konzervativní operaci pro karcinom čípku
CONS-V	skupina pacientek po konzervativní operaci pro karcinom vulvy
CONTR-C	kontrolní skupina pro karcinom děložního hrdla
CONTR-V	kontrolní skupina pro karcinom vulvy
EORTC	Evropská organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění
HPV	lidský papilomavirus
LLL	lymfedém dolní končetiny
LU	lymfatické uzliny
MFBIA	multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza
NA	nelze hodnotit
QLQ-C30	dotazník kvality života C30
QLQ-CX24	dotazník kvality života CX24
QoL	kvalita života
R_0	impedance při nulové frekvenci
R_i	impedance nekonečna
R_i/R_0	poměr impedance nekonečna a impedance při nulové frekvenci
RAD-C	skupina pacientek po radikální operaci pro karcinom čípku
RAD-V	skupina pacientek po radikální operaci pro karcinom vulvy
SD	směrodatná odchylka
SLN	sentinelová uzlina

1. Úvod

Maligní onemocnění výrazně stigmatizuje své nositele, a to fyzicky i psychicky. V souvislosti s modernizací a zkvalitňováním léčebných postupů v gynekologii se v posledních desetiletích pozvolna zvyšují naděje pacientek na dlouhodobé přežití a vyléčení. Screening karcinomu děložního hrdla významně napomohl tomu, že se velkou část onemocnění daří zachytit v operabilních stádiích a chirurgická léčba je proto hlavní terapeutickou modalitou. Chirurgický zákrok je dominantním postupem i v terapii zhoubného nádoru vulvy. Karcinomy děložního hrdla i vulvy metastazují v časných stádiích převážně lymfogenní cestou, a proto jejich léčba spočívá v odstranění primárního nádoru spolu s postiženým orgánem a regionálními lymfatickými uzlinami. V souvislosti se stoupající úspěšností léčby nabývají na významu zejména následky terapie, které mohou snižovat kvalitu života. Kvalita života je zejména v posledním desetiletí důležitým hlediskem ovlivňujícím výběr léčebných metod. Zvyšování radikality lymfadenektomie nemá u většiny nádorových onemocnění vliv na prodloužení doby celkového přežití, podílí se však na zvyšování pooperační morbidit. Proto je důležitým tématem současnosti koncept sentinelové lymfatické uzliny, který napomáhá ke snížení pozdní pooperační morbidit. V terapii karcinomu vulvy a prsu se již koncept SLN používá a v léčbě karcinomu děložního hrdla je toto téma předmětem výzkumů.

Vliv na kvalitu života po léčbě mají jak stavy, které jsou nedílnou součástí terapie u všech žen (nemožnost otěhotnění po hysterektomii, hormonální kastrace v případě ovariectomie, kosmetický efekt po radikální vulvektomii), tak i komplikace vyskytující se pouze u části pacientů (lymfedém, zánětlivé komplikace, hluboká žilní trombóza). O všech možných následcích a rizicích by měli být pacienti před léčbou důkladně informováni.

Lymfedém je nejčastější pozdní komplikací po operacích gynekologických malignit jejichž součástí je lymfadenektomie. Pacienti s lymfedémem trpí jak bolestivostí a omezením mobility alterované končetiny, tak i psychickými problémy, mezi něž patří zejména obavy ze zvětšování rozměrů edému končetiny a depresivní stavy. Nejvyšší

prevalence lymfedémů v gynekologii jsou zaznamenány po chirurgické léčbě karcinomů vulvy a děložního hrdla [Nováčková et al., 2009], a proto byla tato dvě onemocnění vybrána pro předkládanou dizertační práci.

Diagnostika i léčba lymfedému má svá úskalí. Úspěšnost léčby závisí zejména načasné diagnostice, která je však obtížná, protože neexistuje jednotná a exaktní metoda jeho detekce. Mnoho lymfedémů je proto zachyceno v ireverzibilním stádiu, když jsou příznaky nepřehlédnutelné a pacienti sami na obtíže upozorní. Jedním z cílů této dizertační práce je testování multifrekvenční bioelektrické impedanční analýzy, která představuje nadějnou a perspektivní metodu časné diagnostiky lymfedémů.

Pro hodnocení kvality života byly vytvořeny dotazníky týkající se pacientů s nádorovým onemocněním. V této dizertační práci byly použity dotazníky Evropské organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění (EORTC). Dotazník QLQ-C30 [Aaronson et al., 1993] je zaměřen obecně na pacienty s onkologickým onemocněním a dotazník QLQ-CX24 [Greimel et al., 2006] je specializovaný pro léčbu žen s karcinomem děložního hrdla.

2. Cíle práce

1. Prospektivní detekce pooperačního lymfedému dolních končetin u žen po operaci karcinomu děložního hrdla a karcinomu vulvy pomocí různých vyšetřovacích metod (měření obvodů končetin, multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza, subjektivní hodnocení). Testování metodiky multifrekvenční bioelektrické impedanční analýzy, která byla k detekci lymfedémů dolních končetin použita dosud jen na našem pracovišti.

2. Prospektivní sledování výskytu lymfedémů, pooperačních komplikací a kvality života v souboru žen s karcinomem děložního hrdla, které postoupily radikální abdominální hysterektomii nebo pánevní laparoskopickou lymfadenektomii s laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií či simplexní trachelektomií.

3. Prospektivní sledování výskytu lymfedémů, pooperačních komplikací a kvality života v souboru žen s karcinomem vulvy, které postoupily inguinofemorální lymfadenektomii nebo exstirpaci sentinelových lymfatických uzlin.

3. Lymfedémy

3.1 Epidemiologie a fyziologie

Lymfedém je vysokoproteinový otok způsobený nadměrnou akumulací extracelulární tekutiny ve tkáních postižené části těla následkem nedostatečné lymfatické drenáže [Benda, 2006; Gary, 2007].

Primární lymfedém bývá vrozený a je způsoben malformacemi lymfatického systému (např. aplasií, hyperplasií nebo hypoplasii), ke kterým dochází během pozdní lymfangiogeneze. V závislosti na věku v době manifestace se dělí na kongenitální (projevující se před druhým rokem života), předčasný (mezi 2. a 35. rokem) a pozdní (po 35. roce) [Murdaca et al; 2012].

Sekundární lymfedém vzniká následkem obstrukce nebo poranění lymfatického systému, ke kterým může dojít v důsledku přítomnosti nádoru nebo jeho chirurgické léčby, radioterapie, chemoterapie, infekce nebo traumatu. Pooperační lymfedém může vzniknout bezprostředně po chirurgickém zákroku nebo během následujících měsíců a let po něm [Benda, 2006; Horning a Guhde, 2007]. Celosvětově nejčastější příčinou sekundárního lymfedému je filariáza způsobená parazitem *Wucheria Bancrofti*, která se vyskytuje ve více než 80 tropických a subtropických zemích. Touto nemocí je aktuálně postiženo okolo 120 milionů lidí [Jensen et al., 2010]. V České republice je nejčastější příčinou lymfedému nádorové onemocnění a jeho léčba.

Lymfatický systém je součástí oběhového a imunitního systému a má důležité funkce v regulaci homeostázy organismu. Mezi jeho základní funkce patří drenáž přebytečné tekutiny z tkání s návratem bílkovin z intersticia do krevního řečiště, ochrana organismu před infekcemi a cizími agens, transport lipidů ze střeva do krevního oběhu a odstraňování odpadních produktů a buněčného detritu z intersticia a tkání.

Lymfa vzniká z intersticiální tekutiny, která prochází z intersticiálního prostoru do lumen lymfatických kapilár. Kromě vody obsahuje také soli, proteiny, lipidové částice,

koloidy, buněčný detritus a imunitní buňky. Intersticiální tekutina vzniká filtrací plazmy stěnou kapilár a postkapilárních venul. Transport tekutin stěnou cév je řízen gradientem hydrostatického tlaku a opačně působícím gradientem koloidně-osmotického tlaku mezi plazmou a intersticiem. V těle dospělého člověka vznikne denně přibližně 8 litrů lymfy [Swartz a Fleury, 2007].

Lymfatický systém začíná slepě ukončenými lymfatickými kapilárami o průměru 10-60 μm . Stěna lymfatických cév je tvořena hladkou svalovinou. Uvnitř cév jsou nálevkovité chlopně, které zabraňují návratu lymfy, a tím zajišťují její jednosměrný transport centrálním směrem. Na dolních končetinách se lymfatický systém dělí na povrchový (epifasciální), zajišťující odvod lymfy z kůže a podkoží, a hluboký (subfasciální) drénující svaly, kosti, klouby a nervy. Oba systémy lymfatických cév jsou spojeny anastomózami, které umožňují transport lymfy mezi nimi [Jensen et al., 2010].

Na dolní končetině může lymfedém vzniknout následkem chirurgické a radiční léčby gynekologických maligních nádorů. V patofyziologii hraje roli buď postižení lymfatické uzliny nádorem nebo přerušení lymfatické drenáže při lymfadenektomii a zároveň i porucha nervového zásobení cév vedoucí k chronické vasodilataci [Sadmani et al., 2001]. Lymfedém se projevuje otokem a bolestivostí jedné či obou dolních končetin, které vznikají nejčastěji v průběhu dvanácti měsíců po chirurgické léčbě, přičemž často přechází do chronického stádia [Nováčková et al., 2009]. Může způsobit celulitidu a lymphangoitidu a predisponuje ke vzniku infekce na postižené části těla. Fyzické i psychické aspekty lymfedému mají významný negativní dopad na každodenní život pacientů a jeho kvalitu. Lymfedém je nutno odlišit od běžného časného pooperačního otoku, který postupně odezní.

3.2 Symptomatologie

Prvním příznakem lymfedému je měkký, přechodný a nebolestivý otok na distální části končetiny, který při její elevaci vymizí. Při progresi se lymfedém rozšiřuje

proximálně. Později se projevuje jako otok končetiny s pocitem tíže či tlaku. Vlivem lymfostázy se postupně zvyšuje kožní turgor, nastává zhrubění kůže a podkoží a hyperkeratóza. Následkem fibrózy a zvýšeného objemu svalové a tukové tkáně dochází k přestavbě tkání a k ireverzibilnímu otoku. Kůže je postižena hyperkeratózou, hyperpigmentací a papilomatózou. Častými problémy takto změněné kůže jsou opakované infekce jako erysipel, lymfangitida či mykóza, které mohou vést k dalšímu poškození kůže, podkoží a lymfatického systému [Jensen et al., 2010]. Mezi nejvýznamnější negativní důsledky pokročilého lymfedému patří omezení pohyblivosti postižené končetiny.

Z klinického hlediska se lymfedémy dělí na čtyři stádia [Benda, 2006; Horning a Guhde, 2007; International Society of Lymphology, 2009]:

0. stádium - latentní lymfedém. Lymfatická drenáž je narušená, transportní kapacita snižena, ale zatím nedochází ke vzniku klinicky patrného otoku.

1. stádium – intermitentní lymfedém. Při přechodném zvýšení filtrace a zátěže je lymfatická drenáž nedostatečná, a proto vzniká přechodný, reverzibilní otok, který obvykle ustupuje po elevaci končetiny. Objem končetiny se zvyšuje maximálně o 20 %.

2. stádium – chronický lymfedém. Jedná se o trvalý tuhý, bledý, špatně stlačitelný otok z přetížení dysfunkčního lymfatického systému s chronickým zánětem a fibroindurativní přestavbou lymfedematozní tkáně. V některých případech dochází k omezení hybnosti příslušné končetiny. Objem je zvýšen o 20 – 40 %.

3. stádium – elefantiáza. Představuje ireverzibilní stav s vazivovou přestavbou kůže a podkoží a významným omezením hybnosti. Objem končetiny je zvýšen o více než 40 %.

Nejvyšší prevalence lymfedémů gynekologické etiologie je po operacích karcinomu vulvy (1,9-65 %), následují operace pro karcinom děložního hrdla (12,2-29,8 %) a karcinom endometria (17,7-27,6 %), přičemž nejméně častý je lymfedém po radikálních

operacích pro karcinom ovaria (5-7 %) [Beesley et al., 2007; Brouns et al., 2008; Ryan et al., 2003; Tada et al., 2009; Van der Zee et al., 2008]. Prevalence lymfedémů může být ovlivněna řadou faktorů, mezi něž patří zejména použitá definice lymfedému, metoda jeho diagnostiky a doba sledování od operace. Rozvoj lymfedému je ovlivněn také stádiem nádorového onemocnění a s tím související radikalitou chirurgického zákroku, počtem a lokalizací odstraněných lymfatických uzlin.



Obrázek 1 – Chronický lymfedém dolní končetiny



Obrázek 2 - Lymfedém vulvy

3.3 Diagnostika lymfedémů

3.3.1 Vyšetřovací metody

Diagnostika lymfedémů je založena na anamnéze a fyzikálním vyšetření. Užitečným klinickým pomocníkem je Stemmerovo znamení – nemožnost uchopení kůže druhého prstu na noze do špetky a její nadzvednutí z důvodu zesílení kůže a podkoží [Kim a Park, 2008]. V případě diagnostických rozpaků je nejčastěji využívanou metodou lymfoscintigrafie. Jedna standardní metoda časně detekce lymfedému neexistuje, v praxi je využíváno celé spektrum diagnostických metod.

V případě pooperačních lymfedémů u gynekologických nádorů je nejčastěji uváděna detekce pomocí subjektivního hodnocení samotnou pacientkou. Ženy jsou při ní dotazovány na přítomnost otoků. Touto metodou bývají obvykle zachycena až pozdní

stádia lymfedému. V rámci standardizace a zkvalitnění tohoto typu diagnostiky lze použít dotazník vytvořený speciálně k detekci lymfedémů dolních končetin – Gynecologic Cancer Lymphoedema Questionnaire (GCLQ), který byl představen v pilotní studii [Carter et al., 2010a]. Je složen z 20 dotazů na obtíže týkající se dolních končetin.

Mezi základní vyšetřovací metody v diagnostice lymfedémů patří měření obvodů oteklé končetiny ve srovnání s rozměry končetiny zdravé. Obvody je možné měřit v předem definovaných místech jako jsou epikondyly, caput ulnae, olecranon [Bunce et al., 1994] nebo v segmentech (nejčastěji deseticentimetrových) od určitého stanoveného bodu [Taylor et al., 2006]. Názory na kritérium stanovení lymfedému pomocí měření obvodů se v literatuře liší. Někteří autoři používají ke stanovení diagnózy rozdíl v jednotlivých obvodech mezi končetinami větší než 2 cm [Armer et al., 2009; Devooght et al., 2011; Girgis et al., 2011], jindy jsou hranicí 3 či 5 cm [Mak et al., 2009]. Další možností je rozdíl v součtu obvodů mezi končetinami větší než 10 cm nebo 10 % a v případě výpočtu objemů na základě změřených obvodů pak rozdíl více než 200 ml nebo 10 % objemu [Armer et al., 2005; Box, 2009; Box et al., 2002; Devooght et al., 2011; Martín et al., 2011].

Metoda srovnání obvodů zdravé a postižené končetiny je vhodná pro měření horních končetin pacientek po jednostranných operacích prsu, naopak zcela nevhodná a nepoužitelná je pro ženy po gynekologických pánevních a genitálních operacích, protože v takovém případě je možnost vzniku lymfedému dolních končetin oboustranná a měření proto postrádá smysl. Pro dolní končetiny je nutné předoperační měření a jeho porovnání s pooperačními hodnotami.

Další možnou metodou, avšak prakticky obtížně proveditelnou, je měření objemu končetiny pomocí vytlačené vody využívající Archimedova zákona. Při ní je končetina ponořena do válce s vodou a na základě zvýšení objemu kapaliny ve válci se určuje její objem. Tato metoda byla využita na našem pracovišti ke korelaci měření objemu končetin s výpočtem objemu z obvodů končetin. Pomocí této metody byla prokázána vysoká přesnost objemu zjištěného matematickým výpočtem z naměřených obvodů horních

končetin [Halaska et al., 2006], přičemž obdobná přesnost byla prokázána i další publikací [Box et al., 1999].

Radionuklidová lymfoscintigrafie umožňuje posoudit funkci a morfologii lymfatického systému. Tato metoda využívá skutečnosti, že molekuly větší než několik nanometrů jsou příliš velké pro vstup do cévních kapilár a musí být odstraněny lymfatickým řečištěm. Vyšetření se provádí podkožní aplikací radionuklidu technecia ^{99}Tc na vhodném nosiči, kterým je lidský albumin, do první mezivrstvy vyšetřované končetiny. Následně se kvalitativně a kvantitativně vyhodnocují parametry transportu radionuklidu mízním řečištěm a měří se jeho kumulace v mízních uzlinách pomocí gamakamery. Při lymfedému je transport aplikované látky přerušovaný nebo zpomalovaný. Senzitivita této metody je 73 – 97 % a specificita 100 % [Horning a Guhde, 2007]. Lymfoterapeuti využívají lymfoscintigrafii více k detailnějšímu popisu stavu lymfatického systému a lokalizace poruch lymfatické drenáže než k časné detekci lymfedému [Weiss et al., 2002]. Při opakování radioizotopové lymfoscintigrafie je organismus pacientky zatěžován radioaktivitou a její rutinní použití je proto limitováno.

Ultrasonografie diagnostikuje patologické změny podmíněné lymfostázou (zvýšení objemu tekutiny, edematózní prosáknutí a ztlustění podkoží, dilataci mízních struktur, vazivovou proliferaci, stlačitelnost kůže a podkoží), neposoudí však anatomii lymfatického systému. Duplexní sonografie dokáže odhalit zvýšený venózní návrat.

Počítačová tomografie (CT) umožní detekovat zesílení kůže, pokožky a perimuskulární fascie, zvýšenou denzitu tuku a posoudit stupeň vazivové přestavby v lymfedematózní tkáni. Tato vyšetřovací metoda se výjimečně uplatní v diferenciální diagnostice otoků (lymfedém, flebedém, lipedém, smíšené otoky) a je spojena s rentgenovou zátěží pro pacientku.

Magnetická rezonance poskytuje informace o stupni městnání tekutin v intersticiu a mízních cestách, odhaluje lymfocysty, lymfangiomatózu, mízní či chylózní reflux a celkový rozsah otoku tkání [Gary, 2007]. Z důvodu finanční náročnosti se k diagnostice lymfedému běžně nepoužívá.

Optoelektrická perometrie používá ke stanovení objemu končetiny infračervený paprsek, který v intervalech 0,4 cm zaznamenává trojrozměrné obrázky, z nichž vypočítává objem končetiny. Měření je rychlé a přesné, ale rutinní použití naráží na vysokou pořizovací cenu přístroje [Armer et al., 2009; Moseley et al., 2002].

Nepříliš rozšířenou metodou diagnostiky lymfedému je tkáňová tonometrie, která zohledňuje skutečnost, že lymfedém nezpůsobuje pouze zvýšení objemu, ale také změny kůže a podkoží společně se vzestupem koncentrace proteinů v extracelulární tekutině. To ovlivňuje odpor tkání při kompresi a jeho měření lze využít k hodnocení změn. Tlak potřebný ke kompresi kůže je v korelaci k obvodu končetiny, a tím i k stupni lymfedému. Nevýhodou je závislost metody na hmotnosti a hydrataci pacientky a nemožnost využití pro časnou diagnostiku [Bates et al., 1994].

Jednoduchou a neinvazivní metodou detekce lymfedémů je multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza (MFBIA), jejíž účinnost byla ověřena v diagnostice lymfedémů horních končetin po operacích karcinomu prsu [Halaška et al., 2006; Ward et al., 1992]. MFBIA hodnotí množství extracelulární tekutiny, tedy kompartment lymfedému, měřením rezistence tkáně při průchodu elektrického proudu o různých frekvencích [Halaška et al., 2006; Cornish et al., 1993].

3.3.2 Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza

Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza je schopna, na rozdíl od všech výše popsaných metod, rozpoznat změny v množství extracelulární a intracelulární tekutiny a tím odlišit lymfedém od zvýšeného objemu končetiny z jiných příčin. Při lymfedému dochází ke zmnožení extracelulární tekutiny, které lze pomocí MFBIA odhalit již v časném stádiu. Žádná jiná vyšetřovací metoda tuto detekční schopnost nemá.

Koncept využívající elektrické impedance byl použit k měření fyziologických funkcí organismu již v roce 1888 Vigourouxem [Cornish, 2006]. Bioelektrická impedanční analýza (BIA) byla k měření celkového množství vody v organismu poprvé použita v roce

1969 [Hoffer et al., 1969]. Od roku 1990 se začala při bioelektrické impedanční analýze využívat frekvence 50 kHz, při které proud lépe prochází buněčnou membránou. Pomocí této frekvence se měří současně extracelulární a intracelulární tekutina, a proto se využívá pro hodnocení celkového objemu tekutiny v těle. V následujících letech se metoda začala používat k měření impedance ve větším rozmezí frekvencí, nejčastěji 4 - 1000 kHz [Cornish et al., 2001].

Ke stanovení objemu tekutiny využívá MFBIA měření impedance (odporu), kterou vytváří tkáň končetiny při průchodu střídavého elektrického proudu o různých frekvencích. Impedance je nepřímo úměrná objemu tekutiny v organismu. Ta funguje jako vodič, zatímco membrána buněk jako izolant, a to v závislosti na procházející frekvenci proudu. Při frekvenci střídavého proudu blízké nule se membrána buněk chová jako izolátor, proud buňkami neprochází a změřený odpor odpovídá odporu extracelulární tekutiny. Získáme-li tedy odpor při nulové frekvenci, budeme znát odpor extracelulární tekutiny. Při vyšších frekvencích (≥ 50 kHz) prochází elektrický proud i membránami, což umožňuje určit odpor celkové tělesné tekutiny, v našem případě celkového objemu končetiny. Protože však nejsme ve skutečnosti schopni odpor při frekvenci 0 a ∞ Hz změřit, musíme tyto hodnoty získat lineární extrapolací při námi měřených frekvencích (1-100 kHz) [Cornish et al., 2001]. Metoda MFBIA popisuje nárůst objemu lymfy pomocí indexu, neměří její vzestup v litrech. Prozatím není k dispozici algoritmus, který by tento index (koeficient) dokázal na litry převést [Cornish, 2006].

S pomocí Ústavu biofyziky a informatiky UK v Praze 1. lékařské fakulty a firmy Papouch® byl sestrojen vlastní multifrekvenční bioelektrický impedanční analyzátor. Obdobné přístroje jsou dostupné i komerčně (Impedimed, SEAC SFB3, Xitron 400B).

Výhodou vyšetření MFBIA jsou jeho jednoduchost, rychlost (trvá přibližně 2 minuty), neinvazivita, nebolestivost, možnost provedení kdekoli, s minimálními náklady a snadná reprodukovatelnost. Jeho praktické použití bylo popsáno v několika projektech u pacientek s karcinomem prsu [Cornish et al., 2002; Cornish et al., 2001; Cornish a Ward, 1998; Cornish et al., 1996; Hayes et al., 2005; Ward et al., 1997]. Metoda MFBIA se

ukázala být při měření lymfedému horních končetin po operacích pro karcinom prsu výrazně senzitivnější než měření obvodů končetin a byla schopna detekovat již velmi malé změny v objemu extracelulární tekutiny [Cornish et al., 1996].



Obrázek 3 - Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza

Metodika vyšetření byla na našem pracovišti podrobně rozvinuta. V zájmu dosažení co nejpřesnějších výsledků byla MFBIA testována pro různé frekvence (1-100 kHz, 5-100 kHz, 5-200 kHz, 1-200 kHz). Byla stanovena všeobecně použitelná směrodatná odchylka (SD) pro horní a dolní končetiny a také byly upraveny vzorce pro extrapolaci. Používáme extrapolaci z impedancí při 5, 50 a 100 kHz, protože byla nalezena nepříznivě vysoká variabilita impedance měřené při frekvenci 1 kHz [Halaska et al., 2006]. Další úpravu představovalo, na rozdíl od údajů publikovaných v literatuře, použití jednostranného intervalu spolehlivosti ke stanovení hranice pro detekci lymfedému. Pro referenční mez

jsou zpravidla užívány oboustranné intervaly ± 2 nebo 3 SD, nicméně při rozvoji lymfedému je důležitý pouze vzestup objemu extracelulární tekutiny. To znamená, že pro určení mezní hodnoty je dostačující pouze jednostranný interval spolehlivosti, který vede k vyšší senzitivitě vyšetření.

Metoda MFBIA byla na našem pracovišti poprvé použita k detekci lymfedémů horních končetin u pacientek po operacích pro karcinom prsu [Halaška et al., 2007] a získané zkušenosti pak byly využity pro detekci lymfedémů dolních končetin u žen s karcinomem děložního hrdla a vulvy. Naše pracoviště bylo první ve světové literatuře, které publikovalo výsledky použití metody MFBIA k detekci lymfedémů dolních končetin [Halaska et al., 2010a; Novackova et al., 2012].

V poslední době se stále více uplatňuje bioimpedanční spektroskopie (BIS), která pracuje na stejném principu jako MFBIA, ale využívá kontinuální spektrum měnících se frekvencí v rozsahu 5-1000 kHz. V roce 2009 byla této metodě v USA přidělena registrace Food and Drug Administration (FDA) pro detekci lymfedému u pacientek po operacích karcinomu prsu [Ward et al., 2009].

3.4 Terapie lymfedémů

Úspěšnost léčby lymfedému závisí na časnosti jeho diagnostiky. V první fázi je terapeutickým cílem zábrana progresu lymfedému a jeho přechodu do ireverzibilního stádia, v druhé fázi je cílem léčby stabilizace stavu. Pro dosažení optimálního výsledku léčby je nutné využít diagnostickou metodu, která odhalí lymfedém v co nejčasnějším stádiu, ideálně dříve než jsou jeho příznaky klinicky viditelné.

Hlavním cílem terapie lymfedému je zlepšení resorpce a transportu lymfy a stimulace extralymfatického odbourávání proteinů. Preferovanou metodou léčby je komplexní fyzikální terapie, která zahrnuje lymfatickou drenáž, zevní komprese a podpurná cvičení. Nedílnou součástí terapie lymfedému je také péče o kůži a úprava životního stylu [Benda, 2006; Horning a Guhde, 2007; Kim a Park, 2008].

Lymfatickou drenáž je možné provádět buď manuálně nebo pomocí přístrojů. Klasická manuální lymfatická drenáž je jemná masážní technika, kterou provádí fyzioterapeut. Kruhové a spirálové hmaty použité při této metodě povzbuzují lymfomotoriku posílením funkce kapilární lymfatické pumpy, podporují resorpci lymfy a její transport lymfatickým řečištěm proximálně. Stimulací aktivity tkáňových makrofágů napomáhají extralymfatickému odbourávání proteinů. Přístrojová lymfatická drenáž, která se provádí pomocí nafukovacích vícekomorových vaků simuluje a doplňuje předchozí metodu. Absolutními kontraindikacemi lymfatické drenáže jsou akutní infekce (např. erysipel), hnisavé kožní rány, záněty žil, nedolčená nebo recidivující nádorová onemocnění a hyperthyreóza [Benda, 2006].

Zevní komprese končetiny bandáží nebo elastickými návleky se používá zejména v udržovací fázi léčby, má pokrývat celou oblast lymfedému a ponechává se 24 hodin. Kompresie zmenšuje objem končetiny snížením tvorby lymfy, zvýšením jejího odtoku a normalizací zpětného toku krve [Benda, 2006; Gary, 2007; Horning a Guhde, 2007; Kim a Park, 2008].

Podpůrná pohybová a dechová cvičení jsou důležitou součástí léčby, protože potencují tok lymfy zevní svalovou pumpou. Inspirium napomáhá centripetálnímu toku lymfy. Pacienti provádějí tato cvičení sami doma, obvykle dvakrát denně, vždy se zevní kompresí končetiny [Benda, 2006; Gary, 2007; Horning a Guhde, 2007]. Vhodný druh pohybu představuje i pravidelné plavání.

Suchá a křehká lymfedemetózní kůže je rizikovým faktorem pro vstup infekce, která může zásadně narušit a zhoršit transportní schopnost lymfatického systému. Proto je důležité její zvláčňování pleťovými mléky a krémy, nejlépe s kyselým pH. Zároveň je vhodné vyvarovat se pobytu v horkém prostředí (sauna, teplé koupele), které může v důsledku přehřátí podporovat rozvoj lymfedému periferní vasodilatací a následným zvýšením objemu extracelulární tekutiny.

Doplňkem rehabilitačních postupů je farmakoterapie pomocí léků s fibrinolytickými a proteolytickými účinky a mobilizujícími makrofágy. Patří sem

bioflaviny, benzopyrony (Detralex, GinkorFort), proteázy (Wobenzym) a antiflogistika. Důležitou součástí medikamentózní terapie je i včasná antibiotická léčba infekčních komplikací.

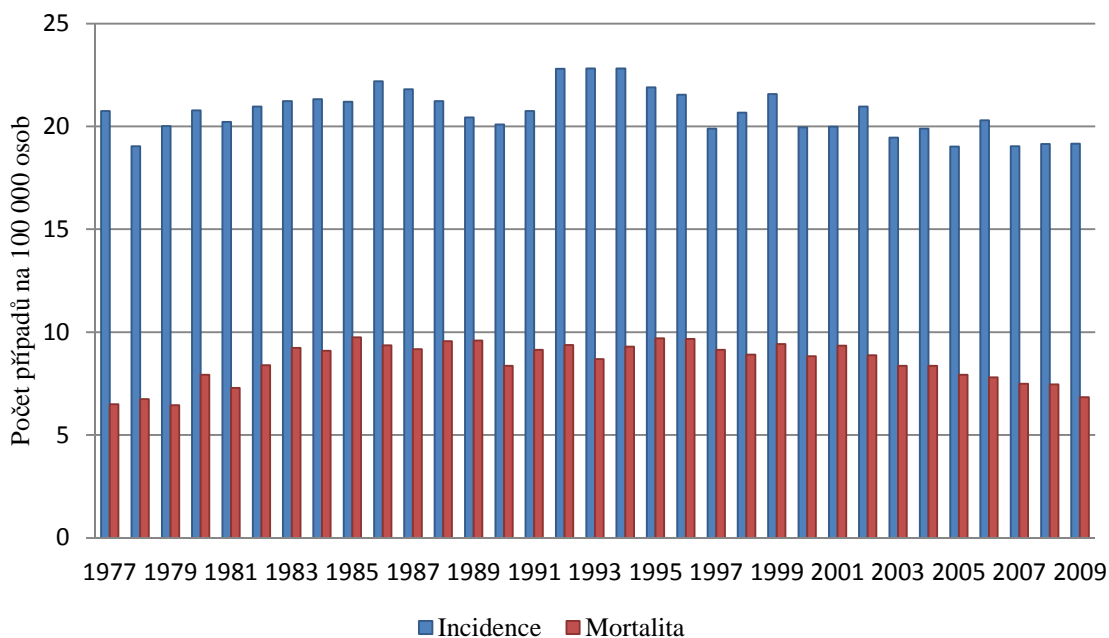
K chirurgickému výkonu v léčbě lymfedému se přistupuje v případě selhání dlouhodobé konzervativní terapie, při progresi lipohypertrofie během konzervativní terapie, při lipohypertrofii výrazně snižující kvalitu života a při lymfedému bez přítomnosti městnající tekutiny. Nejčastěji používanou chirurgickou metodou v léčbě lymfedému je resekce (debulking). Provádí se při ní odstranění nadbytečné kůže a podkoží na lymfedémem postižené končetině. Chirurgická resekce je užitečnou metodou v léčbě lymfedému s pokročilými fibrosklerotickými změnami (elefantiáza). Nevýhodou tohoto postupu je současné odstranění povrchových kožních lymfatických kolaterál. Liposukce je doporučována ke kompletní redukci lymfedému končetiny způsobenému nadměrným hromaděním tuku. Kauzální chirurgickou léčbu představují mikrochirurgické metody, jejichž cílem je přemostění porušených lymfatických cest a umožnění návratu lymfy do krevního řečiště. Tyto výkony se však provádí pouze na úzce specializovaných pracovištích.

4. Karcinom děložního hrdla

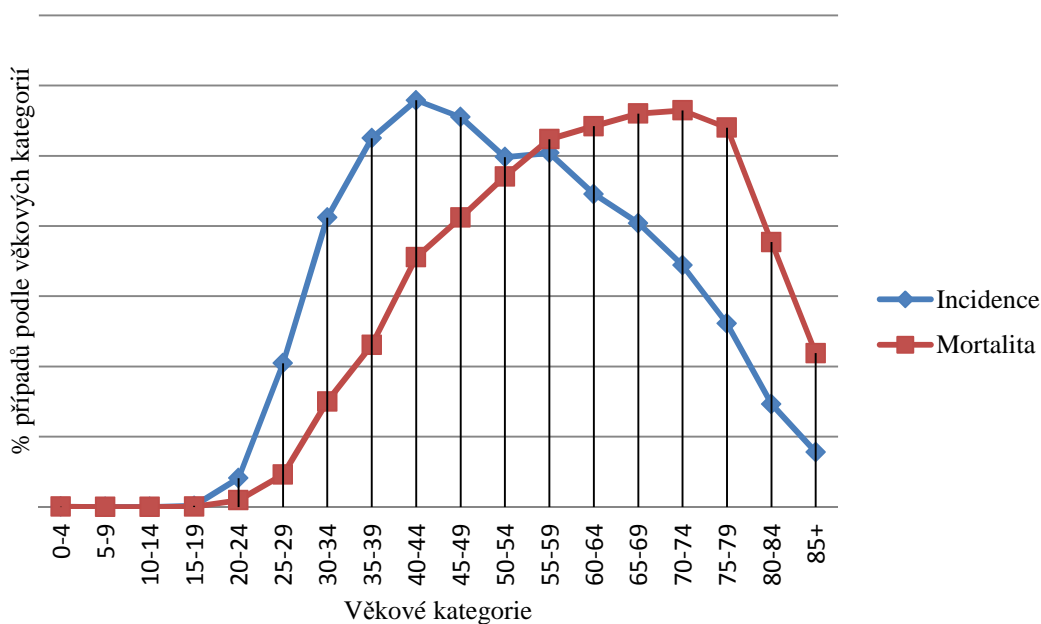
4.1 Popis řešeného tématu a rešerše literatury

V České republice je incidence karcinomů děložního hrdla dlouhodobě vysoká (19,16/100 000 v roce 2009) a spolu s mortalitou (6,84/100 000 žen v roce 2009) téměř dvojnásobně převyšují průměr Evropské unie. V ČR se ročně odhalí přibližně 1000 nových případů [ÚZIS, 2012]. Výskyt cervikálního karcinomu výrazně narůstá po 30. roce věku a incidence závisí zejména na kvalitě screeningu. V zemích s dobře organizovaným screeninem a diagnostikou je incidence pod 10/100 000. Ve Finsku se podařilo snížit incidenci cervikálního karcinomu dokonce pod 5/100 000 [Rob et al., 2008a].

Nejčastějším histologickým typem zhoubného nádoru děložního hrdla je dlaždicobuněčný karcinom (70 %), který má poměrně agresivní biologické chování a časně metastazuje lymfogenní cestou. Z 99 % je patogeneticky spojován s onkogenními HPV



Obrázek 4 - Vývoj incidence a mortality karcinomu děložního hrdla v ČR v letech 1977-2009



Obrázek 5 - Věková struktura pacientek s karcinomem děložního hrdla a žen zemřelých v souvislosti s tímto onemocněním v ČR. Graf ukazuje procentuální zastoupení jednotlivých věkových skupin

viru, zejména typem 16. Druhým nejčastějším typem je adenokarcinom (25-30 %). Mesenchymové nádory (do 1 %) se vyznačují častějším hematogenním metastazováním.

Zhoubné nádory děložního hrdla se zpočátku šíří lokálně horizontálně a vertikálně invazí do hlubších vrstev pod bazální membránu, kde postupně infiltrují cervikální stroma. Riziko postižení regionálních lymfatických uzlin narůstá od invaze větší než 3 mm, a proto se u takto pokročilých nádorů provádí pánevní lymfadenektomie. Karcinomy děložního hrdla metastazují především lymfogenně, hematogenní metastazování je u časných stádií spinocelulárních karcinomů a adenokarcinomů raritní.

Regionální lymfatické uzliny pro oblast děložního hrdla jsou pánevní uzliny, které se dělí do následujících skupin: v oblasti společné ilické arterie a žíly, zevní ilické arterie a žíly, vnitřní ilické arterie a žíly, supraobturatorní, infraobturatorní, presakrální a parametriální [Rob et al., 2008a].

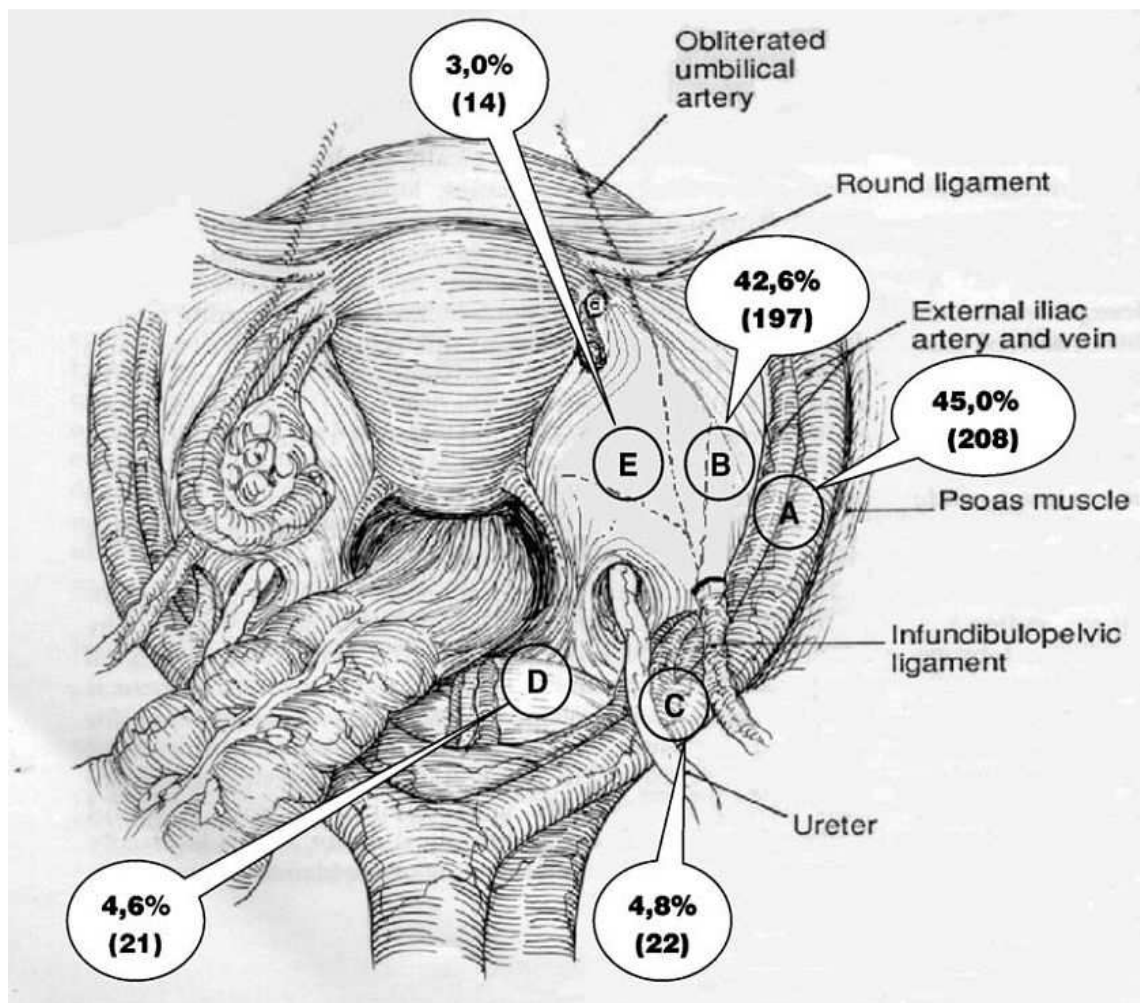
Z dolních končetin přitéká lymfa zevním ilickým lymfatickým trunkem, který vede podél vasa iliaca externa. Z pánevních orgánů (rektum, děloha, pochva, močový měchýř) se konstituuje lymfatický trunkus podél vnitřních ilických cév, který se v oblasti bifurkace ilických arterií napojuje na zevní ilický trunkus. Oba trunky mají mezi sebou kolaterály. V souvislosti se znalostí nejčastější lokalizace sentinelových mízních uzlin se popisuje několik cest lymfatické drenáže z oblasti děložního hrdla. Drenáž vede několika směry, a to do oblasti:

- 1/ zevních ilických cév
- 2/ obturátorové
- 3/ společných ilických cév
- 4/ presakrální podél ligamentum sacrouterinum

Výsledky studie distribuce sentinelových lymfatických uzlin v pánvi publikované autory z našeho pracoviště ukazují, že se nejčastěji vyskytují v oblasti zevního ilického trunku kolem zevní ilické arterie a vény (45 % případů) a v oblasti vnitřního ilického trunku v supraobturátorové fosse (42,6 %) - obrázek 6 [Rob et al., 2005].

4.1.1 Chirurgická léčba

Primární terapeutickou metodou časného stádia karcinomu děložního hrdla je chirurgická léčba. Vzhledem k rozšiřující se nabídce variant chirurgických zákroků je možné vybrat nejvhodnější typ a rozsah operace na základě individuálního posouzení a velikosti tumoru. Kromě klasického laparotomického přístupu lze využít laparoskopickou a robotickou operaci. Pro individualizovanou péči je vhodná zejména skupina žen s časným stádiem karcinomu děložního hrdla s nízkým rizikem postižení paracervixu a pánevních lymfatických uzlin [Kinney et al., 1995; Steed et al., 2006]. V jasně definovaných případech je možné omezit radikalitu operace při zachování onkologické bezpečnosti.



Obrázek 6 - Distribuce sentinelových uzlin u pacientek s časným stádiem karcinomu děložního hrdla

Převzato z Rob L., Gynecol Oncol, 2005

A – oblast arteria a vena iliaca externa

B – oblast arteria a vena iliaca interna s obturatorovou oblastí

C – oblast podél arteria a vena iliaca communis

D – presakrální oblast

E – oblast parametrií, mediálně od chorda umbilicalis

Pro stádium IA1 je dostačující konizace děložního hrdla nebo prostá hysterektomie. V případě nádorové angioinvasze histopatologického vyšetření konizátu je indikována laparoskopická nebo laparotomická revize lymfatických uzlin.

Od stádia IA2 do IIA1 je standardním operačním postupem radikální hysterektomie s resekcí parametrií, poševní manžetou a systematickou pánevní lymfadenektomií [Rob et al., 2004]. Alternativou tohoto postupu je ve stádiu IB1 do šíře 20 mm laparoskopická lymfadenektomie s radikální vaginální hysterektomií. Další novou možností je laparoskopická lymfadenektomie s prostou trachelektomií, která je indikována ve stádiích IA2 a IB1 při velikosti nádoru do 20 mm s maximální infiltrací do poloviny stromatu a při přání zachování fertility. V případech kontraindikace chirurgické léčby nebo na přání pacientky lze provést kombinovanou radioterapii.

Pro řešení „bulky“ nádorů stádia IB2 a IIA2 neexistuje v současnosti konsensus a v guidelineech České onkologické společnosti jsou uvedeny tři terapeutické možnosti. Klasickým postupem je radikální hysterektomie, která je ve více než 90 % případů následována adjuvantní radioterapií. Kombinace radikální operace a radioterapie výrazně zvyšuje krátkodobou i dlouhodobou pooperační morbiditu [Ditto et al., 2009; Chuang a Kuo, 2009; Kim et al., 2012]. Na řadě pracovišť je proto metodou volby chemoradioterapie bez chirurgické léčby. I tento postup je, zejména u mladších žen, spojen s výraznou morbiditou a snížením kvality života. Alternativou těchto modalit a novým trendem je, zejména u mladých sexuálně aktivních žen, předoperační podání neoadjuvantní chemoterapie s následnou radikální chirurgickou léčbou. Cílem neoadjuvantní chemoterapie je kromě redukce objemu primárního nádoru a zlepšení operability i snížení výskytu metastáz v regionálních lymfatických uzlinách. Tento postup považujeme na našem pracovišti za metodu volby. V souboru 141 žen léčených na naší klinice pro karcinom děložního hrdla ve stádiu IB1 a IB2 byla po podání neoadjuvantní chemoterapie provedena radikální hysterektomie. Vzhledem k předoperační aplikaci chemoterapie byla pooperační radioterapie indikována pouze u 25 % pacientek, přičemž pětiletého přežití bylo dosaženo v 81 % [Robova et al., 2010]. Tyto povzbudivé závěry jsou srovnatelné

s nejlepšími publikovanými výsledky u žen léčených chemoradioterapií. Významnou příčinou morbidit u žen po radikální chirurgické léčbě karcinomu děložního hrdla je zejména adjuvantní radioterapie, a proto by terapeutická koncepce s využitím neoadjuvantní chemoterapie měla vést ke zlepšení kvality života léčených a z dlouhodobého hlediska i vyléčených žen.

Pozdní stadia, IIB a vyšší, se obvykle léčí pomocí kombinované radioterapie s konkomitantní chemoterapií.

V souvislosti s používáním nových léčebných postupů roste snaha o minimalizaci operační zátěže a redukci pooperační morbidit. Vzhledem k tomu, že se karcinom děložního hrdla vyskytuje u mladších žen častěji než ostatní gynekologické nádory, je pooperační kvalita života velmi důležitým parametrem. Zdrojem pooperační morbidit u pacientek s karcinomem děložního hrdla je zejména pánevní lymfadenektomie a resekce parametrií. Pánevní lymfadenektomie může vést ke vzniku lymfedému a také se může podílet na poruše inervace pánevních orgánů následkem poškození integrity plexus hypogastricus inferior a větví nervus hypogastricus při disekci lymfatických uzlin. Resekce parametrií a horní části pochvy porušuje inervaci pánevních orgánů, což vede k poruchám kontinence moči a stolice a poruchám sexuálních funkcí. Dochází k tomu zejména při přerušení sakrouterinních vazů následkem poškození vláken nervus hypogastricus a plexus hypogastricus inferior [Raspagliesi et al., 2004; Rob et al., 2010a].

Ve snaze o redukci radikality byla na naší klinice provedena prospektivní studie hodnotící metastatické nádorové postižení parametrií u 158 pacientek s tumorem do velikosti 2 cm a invazí stromatu děložního hrdla ne více než do jeho poloviny. Při negativě sentinelových mízních uzlin se v souboru nevyskytlo žádné postižení parametrií, při pozitivě SLN však stoupá riziko postižení parametrií až na 28 % [Strnad et al., 2008]. Tato práce potvrdila výsledky předchozích publikovaných studií na toto téma, které však byly retrospektivní [Covens et al., 2002; Steed et al., 2006]. Zjištěné výsledky byly potvrzeny prospektivní studií u žen s nádorem do 2 cm, postižením stromatu maximálně do poloviny tloušťky stěny děložního hrdla a negativními sentinelovými uzlinami [Pluta et al.,

2009]. Šedesát pacientek podstoupilo laparoskopickou pánevní lymfadenektomii s detekcí sentinelové uzliny a laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií. V mediánu 49 měsíců po léčbě nebyla zaznamenána žádná recidiva onemocnění. Tento postup lze tedy hodnotit jako bezpečný a efektivní. V případě negativity histopatologického vyšetření sentinelové mízní uzliny je možné u vybraných pacientek v průběhu operace redukovat radikalitu [Rob et al., 2010a].

Podobný koncept redukce radicality parametrií je na našem pracovišti využíván i v případech fertilitu zachovávajících operací u žen, které si přejí těhotenství a splňují kritéria rozsahu nádoru děložního hrdla (velikost do 2 cm s infiltrací méně než do poloviny stromatu děložního hrdla).

Povzbudivé výsledky byly publikovány u 40 žen léčených pomocí detekce sentinelových uzlin a systematické laparoskopické pánevní lymfadenektomie. V případě negativity histopatologického vyšetření odstraněných mízních uzlin byla ve druhé době ve stádiu IA provedena konizace a ve stádiu IB1 simplexní vaginální trachelektomie. Po chirurgické léčbě nádoru otěhotnělo 71 % žen [Rob et al., 2008b]. Tato metoda dokumentuje ve srovnání s radikální vaginální [Dargent et al., 2000] či radikální abdominální trachelektomií nejlepší těhotenské výsledky [Saso et al., 2012]. Jedná se o nejméně radikální chirurgický postup a jeho onkologické výsledky jsou srovnatelné s pacientkami se stejným nálezem, u kterých byla provedena radikální hysterektomie [Rob et al., 2010b].

U časných stádií operabilních karcinomů děložního hrdla je přítomnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách zachycena v 5-25 %. To znamená, že u 75-95 % operovaných žen je radikální systematická lymfadenektomie „nadbytečným“ výkonem [Benedetti-Panici et al., 2000]. Probíhající studie mají za cíl umožnit při srovnatelné onkologické bezpečnosti redukcí radicality lymfadenektomie. Pozitivní výsledek těchto prací by měl mít rozhodující vliv na snížení počtu pooperačních lymfedémů.

4.1.2 Lymfedémy po operacích pro karcinom děložního hrdla

Prevalence lymfedémů dolních končetin u pacientek s karcinomem děložního hrdla, které podstoupily v rámci radikální chirurgické terapie i lymfadenektomii, se pohybuje v rozmezí 12,2-29,8 % (tabulka 1). Prevalence je ovlivněna zejména délkou pooperačního sledování a metodou detekce lymfedému. Pokud pacientky s diagnózou cervikálního karcinomu podstoupily lymfadenektomii, mají 3,3-krát vyšší riziko vzniku lymfedémů ve srovnání s těmi, kterým nebyla lymfadenektomie provedena. Riziko vzniku lymfedému stoupá také s počtem odstraněných lymfatických uzlin. Füller a kol. [Füller et al., 2008] popisuje 17,8% prevalenci lymfedémů při odstranění méně než 25 lymfatických uzlin, pokud však bylo odstraněno více než 25 uzlin, stoupla prevalence až na 32,5 %. Lymfedémy vznikly v mediánu 11 měsíců. Ve stejné studii byla také diagnostikována výrazně vyšší prevalence lymfedémů dolních končetin u pacientek po laparoskopicky asistované vaginální hysterektomii s lymfadenektomií (39,7 %) v porovnání s těmi, které podstoupily radikální abdominální hysterektomii (11,8 %). Tento rozdíl vysvětlují autoři tím, že při laparoskopicky asistované vaginální hysterektomii bylo odstraněno větší množství lymfatických uzlin (medián 30 oproti 21 při radikální abdominální hysterektomii).

Tabulka 1 - Prevalence lymfedémů po operaci pro karcinom děložního hrdla - literární přehled

Autor	Publikace	Typ studie	Počet pacientek	Follow-up (měsíce)	Metoda detekce	Prevalence (%)
Beesley	2007	retrospektivní	24	3-60	dotazník	12,2
Bergmark	2006	retrospektivní	91	60	dotazník	19
Füller	2008	retrospektivní	192	24	z dokumentace	23,4
Matsuura	2006	retrospektivní	36	60	subjektivní	14
Kim	2012	retrospektivní	596	36	z dokumentace	12,6
Ohba	2011	retrospektivní	155	73	z dokumentace	20
Ryan	2003	retrospektivní	21	12-72	dotazník	17,5
Tada	2009	retrospektivní	252	120	subjektivní	29,8

Ačkoli nejvíce lymfedémů vzniká během prvního roku po operaci [Beesley et al., 2007; Tada et al., 2009], prevalence lymfedémů dolních končetin po operaci karcinomu děložního hrdla dále pozvolna roste i v delším časovém odstupu. Prokazuje to studie Le Borgne a kol. [Le Borgne et al., 2012], která popisuje statisticky signifikantní vzestup výskytu lymfedémů dolních končetin při srovnání skupin po 5, 10 a 15 letech od operace.

4.2 Popis řešení a výsledky výzkumu

4.2.1 Diagnostické metody

Měření obvodů končetin

Objemy dolních končetin byly vypočítány pomocí metody měření obvodů končetin. Měření začínalo v úrovni kotníku a pokračovalo proximálně v deseticentimetrových intervalech až do vzdálenosti 60 cm. Změřeno bylo tedy celkem 7 obvodů na každé končetině. Tvar končetiny byl pro výpočet objemu zjednodušen do šesti válců. Z každých dvou vedlejších změřených obvodů byla vypočítána průměrná hodnota a z ní vypočítán objem válce délky 10 cm (2). Na závěr byl sečtením objemů šesti válců získán celkový objem měřené končetiny (3).

$$O = 2 * \pi * r \quad (1)$$

$$V_v = \pi * r^2 * L_s = O^2 / (4 * \pi) * 10 = O^2 * 0.796 \quad (2)$$

$$V_{\text{celkový}} = V_{v1} + V_{v2} + V_{v3} + V_{v4} + V_{v5} + V_{v6} \quad (3)$$

r poloměr (cm), O obvod kruhu (cm), V_v objem válce (ml), L_s délka segmentu - 10 cm, π je 3.14159

Přesnost a validita této metody byla označena za ekvivalentní stanovení objemu končetiny pomocí Archimedova zákona, tedy technikou zjišťující objem ponořené části končetiny pomocí objemu vytlačené vody [Halaska et al., 2006; Kaulesar et al., 1993].

Pooperační lymfedém byl diagnostikován v případě, že byl aktuální objem končetiny větší než 110 % jejího objemu před operací.

Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza

Měření MFBIa bylo prováděno přístrojem Impmeter (Papouch, Prague, Czech Republic). Pacientky ležely během vyšetření na zádech. Dvě indukční elektrody (stejně jako při měření EKG) byly umístěny v úrovni kotníku a další dvě 60 centimetrů proximálně od nich. Poté byla měřena impedance při průchodu elektrického proudu o frekvencích 1, 5, 50 a 100 kHz. Pomocí regresní analýzy byla odvozena hodnota R_0 (impedance při nulové frekvenci) a R_i (impedance nekonečna). Hodnocení lymfedému bylo provedeno dvěma způsoby:

1/ dle Cornishe, který používal impedanci při nulové frekvenci (R_0). Lymfedém byl diagnostikován v případě poklesu aktuální impedance při nulové frekvenci R_0 větší než 1,645 směrodatné odchyly (SD) předoperační hodnoty [Cornish et al., 2002].

2/ dle Watanabeho, který používal poměr impedance nekonečna a impedance při nulové frekvenci (R_i/R_0). Lymfedém byl diagnostikován v případě aktuálního poměru R_i/R_0 většího než 140 % předoperační hodnoty [Watanabe et al., 1989].

Směrodatná odchylna pro MFBIa R_0 byla vypočítána z měření zdravých žen z kontrolních skupin. Vzhledem k rozdílnému průměrnému věku pacientek operovaných pro karcinom děložního hrdla a karcinom vulvy byly pro výpočet směrodatné odchylny použity dvě věkově odpovídající kontrolní skupiny.

Subjektivní hodnocení

Lymfedém byl na základě subjektivního hodnocení popsán v případě kladné odpovědi na cílenou otázku: "Máte od operace nově vzniklý pocit otoku dolní končetiny?". Dotaz byl položen při plánovaných kontrolách za 3, 6 a 12 měsíců po operaci.

Dotazníky

Pro standardní a komparativní zhodnocení subjektivních potíží a kvality života byly použity dva dotazníky vytvořené Evropskou organizací pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění. Na počátku studie nebyl k dispozici specifický dotazník pro pacientky

s nádory vulvy, a proto jsme využili obecný dotazník EORTC QLQ-C30 [Aaronson et al., 1993] a dotazník EORTC QLQ-CX24 pro hodnocení kvality života žen po léčbě karcinomu děložního hrdla [Greimel et al., 2006]. Pacientky vyplňovaly dotazníky před operací a za šest a dvanáct měsíců po operaci. Pooperační výsledky byly porovnány s předoperačním stavem.

Dotazník EORTC QLQ-C30 je mezinárodně akceptovaný a použitelný jako základní dotazník pro široké spektrum pacientů s nádorovým onemocněním. Skládá se z pěti funkčních škál (sociální role a fyzické, emoční, sociální a kognitivní funkce), tří symptomových škál (únava, nauzea a zvracení, bolest), šesti otázek týkajících se symptomů (dyspnoe, nespavost, ztráta chuti k jídlu, zácpa, průjem, finanční problémy) a hodnocení celkového zdraví. Celkový zdravotní stav koreluje s funkčními a symptomovými škálami. Vyšší skóre je v případě funkčních škál a celkového zdravotního stavu důkazem lepší kvality života, u symptomových škál však vyšší skóre znamená větší obtíže [Aaronson et al., 1993].

Dotazník EORTC QLQ-CX24 je složený z otázek, které se týkají příznaků spojených s karcinomem děložního hrdla a jeho léčbou a také dalších parametrů kvality života vyplývajících z tohoto onemocnění. Skládá se ze tří škál kvality života: vnímání symptomů (otázky číslo 31-37, 39, 41-43), vnímání svého těla (otázky 45-47) a sexuální funkce (50-53) a samostatných dotazů týkajících se přítomnosti lymfedému (otázka 38), periferní neuropatie (40), klimakterických symptomů (44), sexuálních obav (48), sexuální aktivity (49) a sexuálního uspokojení (54) [Greimel et al., 2006]. Dotazník EORTC QLQ-CX24 byl naší pracovní skupinou přeložen, validován a publikován v české odborné literatuře [Halaška et al., 2010b].

Oba výše zmíněné dotazníky jsou součástí přílohy.

Statistické vyhodnocení

Porovnání skupin CONS (konzervativní) a RAD (radikální) z hlediska věku, výšky a hmotnosti bylo provedeno dvouvýběrovým t-testem. Pro zpracování kvalitativních dat v

demografické tabulce (histopatologický typ a grade nádoru) byl použit chí-kvadrát test nezávislosti a Fisherův přesný test v případě malých čísel. Pomocí Fisherova testu byla zhodnocena prevalence lymfedémů za 3, 6 a 12 měsíců po operaci a stanovena senzitivita a specificita metod MFBI_A R₀, MFBI_A R_i/R₀ a subjektivního vnímání lymfedému v porovnání s metodou měření objemů končetin. Pomocí Wilcoxonova testu bylo provedeno hodnocení krevní ztráty a rozdílu v počtu odstraněných lymfatických uzlin. K hodnocení hmotnosti a BMI byla využita analýza rozptylu. Z měření kontrolní skupiny byla stanovena standardní odchylka SD pro MFBI_A R₀. Pro srovnání objemů končetin mezi jednotlivými skupinami byla použita ANOVA analýza. Rizikové faktory byly hodnoceny pomocí chí-kvadrát testu dobré shody a modelu logistické regrese.

Informace z dotazníků EORTC QLQ-C30 a QLQ-CX24 byly analyzovány v souladu s vyhodnocovacími manuály EORTC [Aaronson et al., 1993; Greimel et al., 2006]. Každá skupina (CONS a RAD) byla zhodnocena před operací a srovnána s výsledky za 6 a 12 měsíců po operaci pomocí párového t-testu. Dvouvýběrovým t-testem bylo provedeno vzájemné porovnání výsledků mezi skupinami CONS a RAD před a po operaci. Výsledek na úrovni hodnoty p menší než 0,05 byl hodnocen jako statisticky významný.

Statistické výpočty byly provedeny pomocí programu SAS 9.1 Software[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.2.2 Soubor patientek s karcinomem děložního hrdla

Do studie bylo mezi červencem 2007 a prosincem 2010 zařazeno 99 patientek Gynekologicko-porodnické kliniky FN Motol v Praze s diagnózou karcinomu děložního hrdla stádií IA1-IB2, u kterých byla plánována chirurgická léčba. Po podepsání informovaného souhlasu s účastí ve studii podstoupily všechny tyto pacientky předoperační vyšetření skládající se z měření obvodů dolních končetin, MFBI_A a vyplnění EORTC dotazníků. Ze studie byly postupně vyřazeny čtyři ženy z důvodu změny původně

plánované chirurgické léčby na chemoradioterapii, jedna pacientka pro duplicitu s karcinomem endometria, dvě pacientky z důvodu úmrtí v průběhu sledování a čtyři ženy pro recidivu onemocnění. Pro závěrečné zpracování byly ze souboru vyřazeny také pacientky, u nichž bylo při operaci odstraněno méně než deset lymfatických uzlin.

Prezentovaný soubor tvoří 78 žen, u kterých proběhla měření obvodů a MFBIA dolních končetin před operací a za 3, 6 a 12 měsíců po zákroku. Pacientky byly podle typu provedeného chirurgického výkonu rozděleny do dvou skupin: RAD-C (radikální) a CONS-C (konzervativní). Pacientky ve skupině RAD-C podstoupily radikální abdominální hysterektomii s pánevní lymfadenektomií. Ve skupině CONS-C byla provedena méně radikální operace, a to buď laparoskopická pánevní lymfadenektomie s prostou laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií (8x) nebo s prostou trachelektomií (16x). Operační postupy se ve skupinách odlišovaly především přístupem (laparotomie a laparoskopie) a parametrektomií, která byla provedena jen u pacientek skupiny RAD-C. Ke konzervativní operaci byly indikovány pacientky s tumorem menším než 2 cm, stromální invazí maximálně do poloviny objemu děložního hrdla a negativním histopatologickým vyšetřením exstirpovaných lymfatických uzlin. U nádorů větších než 2 cm a při více než 2/3 stromální invazi byla indikována neoadjuvantní chemoterapie. Všechny ostatní pacientky podstoupily radikální operaci. Do skupiny CONS-C bylo zařazeno 24 a do skupiny RAD-C 54 pacientek.

Ve skupině CONS-C podstoupilo 6 pacientek (25 %) neoadjuvantní chemoterapii. Pooperační chemoterapie v této skupině nebyla indikována. Ve skupině RAD-C byla podána neoadjuvantní chemoterapie šestnácti pacientkám (29,6 %), pooperační chemoterapie byla indikována v devíti případech (16,7 %) a 16 žen (29,6 %) podstoupilo pooperační radioterapii. První série pooperační chemoterapie byla aplikována bezprostředně po zhojení laparotomie (8.-10. den po operaci), radioterapii podstoupily pacientky s odstupem minimálně 6 týdnů od operace.

V kontrolní skupině (CONTR-C), pro porovnání předoperačních měření, bylo vyšetřeno 35 žen náhodně vybraných ze zdravých pacientek naší kliniky věkově

Tabulka 2 - Charakteristiky vyšetřovaných skupin

	CONTR-C	CONS-C	RAD-C	<i>p</i> - hodnota
	n=35	n=24	n=54	
Věk, průměr (SD), roky	44,7 (16,9)	40,3 (7,8)	50,1 (12,7)	0,01
Výška, průměr (SD), cm	164,5 (5,4)	166,3 (5,3)	165,2 (7,3)	0,58
Hmotnost, průměr (SD), kg	66,5 (11,6)	66,8 (14,3)	70,0 (14,9)	0,55
BMI, průměr (SD)	24,9 (4,5)	24,3 (5,1)	26,6 (6,5)	0,18
Histopatologický nálezn, %				
Adenokarcinom	NA	5	14	
Spinocelulární karcinom	NA	19	39	
Neuroendokrinní	NA	1	0	0,84
Grade nádoru, %				
1	NA	7	11	
2	NA	11	26	
3	NA	6	17	0,69
FIGO stádium, %				
IA1	NA	3	0	0,0
IA2	NA	6	1	
IB1	NA	11	33	
IB2	NA	4	20	
Počet odstraněných lymfatických uzlin, medián (rozpětí)	NA	19,2 (10-34)	25,9 (12-43)	0,001
Pravák/levák, %				
Pravák	88.89 %	100%	100%	1
Levák	11.11 %	0%	0%	
Objem končetin před operací				
Pravá noha, průměr (SD), ml	6969 (1291)	6155 (1646)	6635 (1515)	0,34
Levá noha, průměr (SD), ml	5429 (1116)	5019 (1435)	5481 (1311)	0,30
MFBIAR ₀ před operací				
Pravá noha, průměr (SD)	315,0 (41,1)	340,3 (51,2)	334,1 (53,2)	0,10
Levá noha, průměr (SD)	317,6 (41,2)	337,4 (47,1)	334,7 (49,0)	0,16
Krevní ztráta, medián (rozpětí), ml	NA	20 (10-1200)	375 (20-2000)	<0,001

odpovídajících souboru pacientek s karcinomem děložního hrdla. Po podepsání informovaného souhlasu u nich byly změřeny obvody dolních končetin, provedeno měření MFBI a byly zaznamenány informace týkající se věku, hmotnosti a osobní anamnézy. Charakteristiky všech tří vyšetřovaných skupin jsou uvedeny v tabulce č. 2.

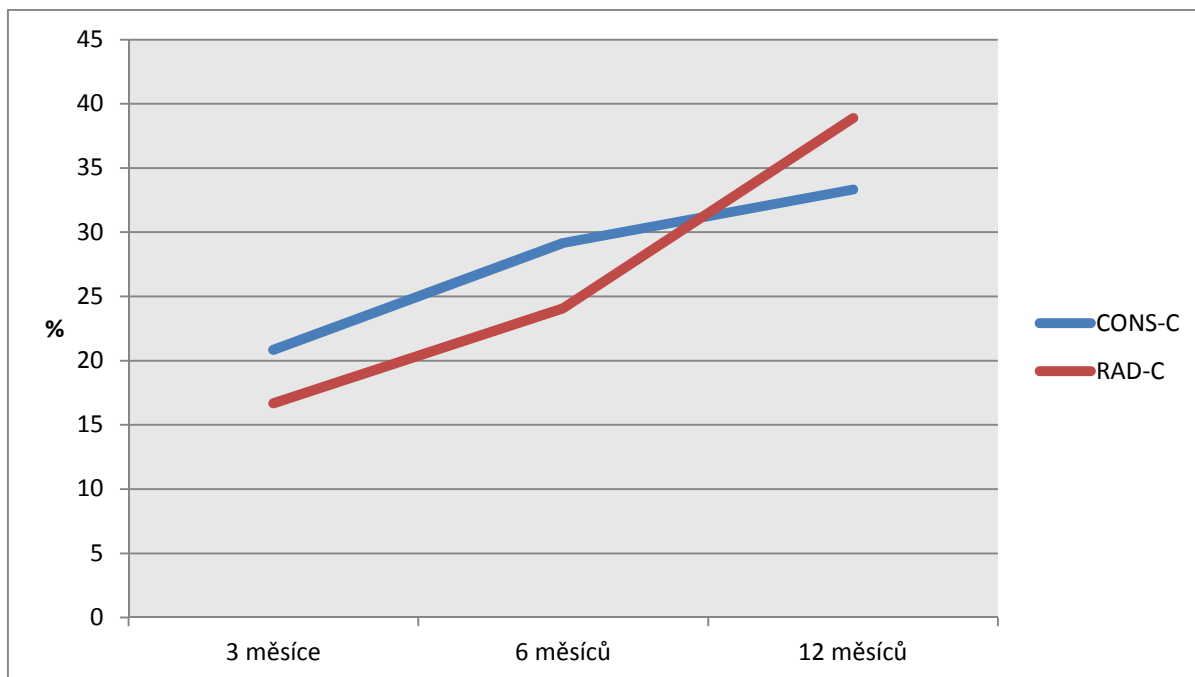
4.2.3 Výsledky

Statisticky významný rozdíl byl mezi vyšetřovanými skupinami zaznamenán ve věku, počtu odstraněných lymfatických uzlin, TNM stádiu nádoru a peroperační krevní ztrátě. Skupiny se naopak statisticky významně nelišily v hmotnosti, BMI, objemu dolních končetin a v hodnotách MFBI R_0 před operací (tabulka 2).

Prevalence lymfedémů u žen operovaných pro karcinom děložního hrdla diagnostikovaná metodou měření obvodů končetin měla po celou dobu sledování rostoucí charakter a za 12 měsíců po operaci dosáhla 37,18 %. Ve skupině pacientek po konzervativní operaci (CONS-C) byla prevalence při závěrečném vyšetření nižší než po radikální operaci (RAD-C) – 33% vs 39 %, rozdíl však nebyl statisticky významný ($p = 1$). Vývoj prevalence lymfedémů po operaci je zaznamenán v tabulce 3 a obrázku 7.

Tabulka 3 - Prevalence lymfedémů diagnostikovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu děložního hrdla pomocí metody měření obvodů končetin

Skupina	Lymfedém po 3 měsících		Lymfedém po 6 měsících		Lymfedém po 12 měsících	
	Ne	Ano	Ne	Ano	Ne	Ano
CONS-C	19 79,17 %	5 20,83 %	17 70,83 %	7 29,17 %	16 66,67 %	8 33,33 %
RAD-C	45 83,33 %	9 16,67 %	41 75,93 %	13 24,07 %	33 61,11 %	21 38,89 %
Celkem	64 82,05 %	14 17,95 %	58 74,36 %	20 25,64 %	49 62,82 %	29 37,18 %



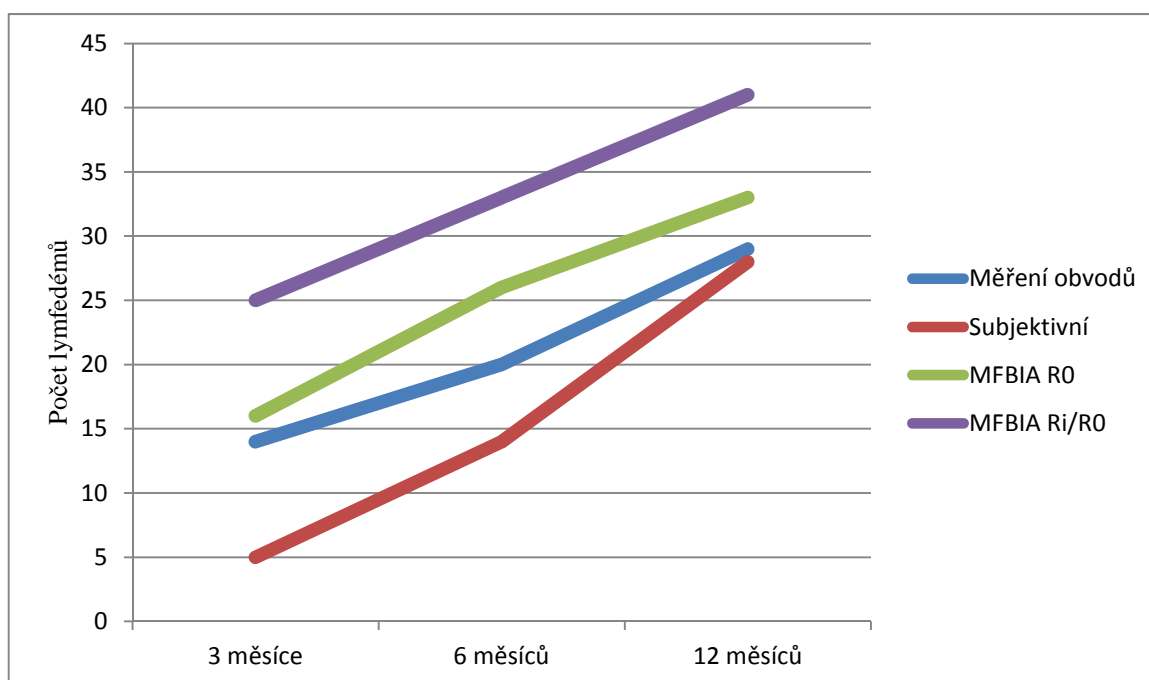
Obrázek 7 - Prevalence lymfedémů po radikální a konzervativní operaci pro karcinom děložního hrdla diagnostikovaná metodou měření obvodů končetin

Lymfedém diagnostikovaný pomocí metody měření obvodů byl za 12 měsíců po operaci v 60 % případů oboustranný, ve 23 % se vyskytl jednostranně na pravé a v 17 % na levé dolní končetině. Ve skupině CONS-C byl oboustranný výskyt lymfedému v 64 %, na levé dolní končetině ve 27 % a na pravé v 9 % případů. Ve skupině RAD-C byl zaznamenán oboustranný výskyt lymfedému v 58 %, ve 29 % na pravé a ve 13 % na levé dolní končetině.

Z hlediska porovnání jednotlivých metod byla nejvyšší prevalence lymfedémů diagnostikována metodami MFBIA. Při vyšetření za 12 měsíců po operaci dosahovala hodnot u R_0 42,31 % a R_i/R_0 52,56 %. Nejnižší záchyt byl očekávaně pomocí subjektivního hodnocení, za 12 měsíců po operaci se však téměř vyrovnal s počtem objektivně diagnostikovaných lymfedémů metodou měření obvodů dolních končetin (35,9 % vs 37,18 %). Vývoj počtu lymfedémů v čase měřený jednotlivými použitými metodami je zaznamenán v tabulce 4 a obrázku 8.

Tabulka 4 - Prevalence lymfedému za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu děložního hrdla různými metodami

Metoda	Lymfedém po 3 měsících	%	Lymfedém po 6 měsících	%	Lymfedém po 12 měsících	%
Měření obvodů	14	17,95 %	20	32,05 %	29	37,18 %
MFBI A R ₀	16	20,51 %	26	33,33 %	33	42,31 %
MFBI A R _i /R ₀	25	32,05 %	33	42,31 %	41	52,56 %
Subjektivní	5	6,41 %	14	17,95 %	28	35,90 %



Obrázek 8 - Počet lymfedémů po operaci pro karcinom děložního hrdla diagnostikovaný různými metodami

Jako nejsenzitivnější metoda v diagnostice časného lymfedému byla u žen po operaci karcinomu děložního hrdla vyhodnocena Watanabeho modifikace MFBIA R_i/R_0 , která v 68 % případů detekovala změny v množství extracelulární tekutiny již 3 měsíce před tím, než byly zjistitelné metodou měření obvodů končetin (tabulka 5). Specificita tohoto hodnocení dosahovala 79 %.

Tabulka 5 - Senzitivita a specificita MFBIA v závislosti na době před klinickou manifestací lymfedémů

Doba před klinickou manifestací (měsíce)	R_0			R_i/R_0		
	3	6	9	3	6	9
Senzitivita	36,00 %	48,57 %	28,57 %	68,00 %	54,29 %	40,00 %
Specificita	86,79 %	79,70 %	86,05 %	79,23 %	67,44 %	74,42 %

Pomocí metody MFBIA R_i/R_0 bylo diagnostikováno 60,9 % lymfedémů již během prvních tří měsíců po operaci a 80,5 % do 6 měsíců po operaci.

Podrobné vyhodnocení prevalence lymfedému za 3, 6 a 12 měsíců po operaci diagnostikovaných pomocí jednotlivých metod je prezentováno v tabulkách 6-8.

Tabulka 6 - Počet lymfedémů detekovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu děložního hrdla metodou MFBIA R_0 srovnávaný s metodou měření obvodů končetin

MFBIA R_0	Lymfedém po 3 měsících			Lymfedém po 6 měsících			Lymfedém po 12 měsících		
	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem
Ano	7	9	16	15	11	26	19	14	33
Ne	7	55	62	10	42	52	16	29	45
Celkem	14	64	78	25	53	78	35	43	78

Tabulka 7 - Počet lymfedémů detekovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu děložního hrdla metodou MFBIAR_i/R₀ srovnávaný s metodou měření obvodů končetin

MFBIAR _i /R ₀	Lymfedém po 3 měsících			Lymfedém po 6 měsících			Lymfedém po 12 měsících		
	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem
Ano	8	17	25	16	17	33	22	19	41
Ne	6	47	53	9	36	45	13	24	37
Celkem	14	64	78	25	53	78	35	43	78

Tabulka 8 - Počet lymfedémů detekovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu děložního hrdla na základě subjektivního hodnocení srovnávaný s metodou měření obvodů

Subjektivní lymfedém	Lymfedém po 3 měsících			Lymfedém po 6 měsících			Lymfedém po 12 měsících		
	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem
Ano	1	4	5	9	5	14	21	7	28
Ne	13	60	73	16	48	64	14	36	50
Celkem	14	64	78	25	53	78	35	43	78

V tabulce 9 je podrobně rozepsána senzitivita a specifická použitých vyšetřovacích metod vůči standardní metodě měření obvodů končetin v průběhu času. Detekce LLL pomocí subjektivního hodnocení má stoupající senzitivitu (7,14-60 %) a spolu s nejvyšší specifitou (kolem 90 %) to odpovídá záhytu lymfedému v pozdějším stádiu. Nejvyšší senzitivitu z porovnávaných metod má MFBIAR_i detekce s Watanabeho modifikací R_i/R₀ (senzitivita 57,14-64 %).

Tabulka 9 - Senzitivita a specifická metod v diagnostice lymfedému ve srovnání s měřením obvodů

Doba po operaci	3 měsíce		6 měsíců		12 měsíců	
	Senzitivita	Specifická	Senzitivita	Specifická	Senzitivita	Specifická
MFBIAR ₀	50,00 %	85,94 %	60,00 %	79,25 %	54,29 %	67,44 %
MFBIAR _i /R ₀	57,14 %	73,44 %	64,00 %	67,92 %	62,86 %	55,81 %
Subjektivní	7,14 %	93,75 %	36,00 %	90,57 %	60,00 %	90,00 %

V souboru pacientek po operaci pro karcinom děložního hrdla byly sledovány rizikové faktory pro vznik lymfedému, a to věk, BMI, adjuvantní radioterapie, počet odstraněných lymfatických uzlin a typ provedené operace (CONS-C, RAD-C). Pokud byly hodnoceny jednotlivé faktory nezávisle, pak byly adjuvantní radioterapie a body mass index nad 30 spojeny se statisticky signifikantně vyšším výskytem lymfedémů (tabulka 10).

Tabulka 10 - Vyhodnocení rizikových faktorů pro vznik lymfedému u pacientek po operaci karcinomu děložního hrdla

Rizikový faktor	Lymfedém	<i>p</i> hodnota
	%	
Věk		
do 60 let	45,16	1
nad 60 let	46,67	
BMI		
do 30	38,33	0,057
nad 30	66,67	
Radioterapie		
Ano	100	0,00
Ne	0	
Typ operace		
CONS-C	33,33	1
RAD-C	38,89	

Při vyhodnocení pomocí modelu logistické regrese byl jako rizikový faktor potvrzen pouze BMI (tabulka 11). Při body mass indexu nad 30 má pacientka po operaci karcinomu děložního hrdla 3,1-násobně vyšší riziko vzniku lymfedému dolní končetiny než při BMI pod 30. Adjuvantní radioterapie nebyla shledána touto metodou statisticky významným rizikovým faktorem, i když byla nalezena vysoká závislost.

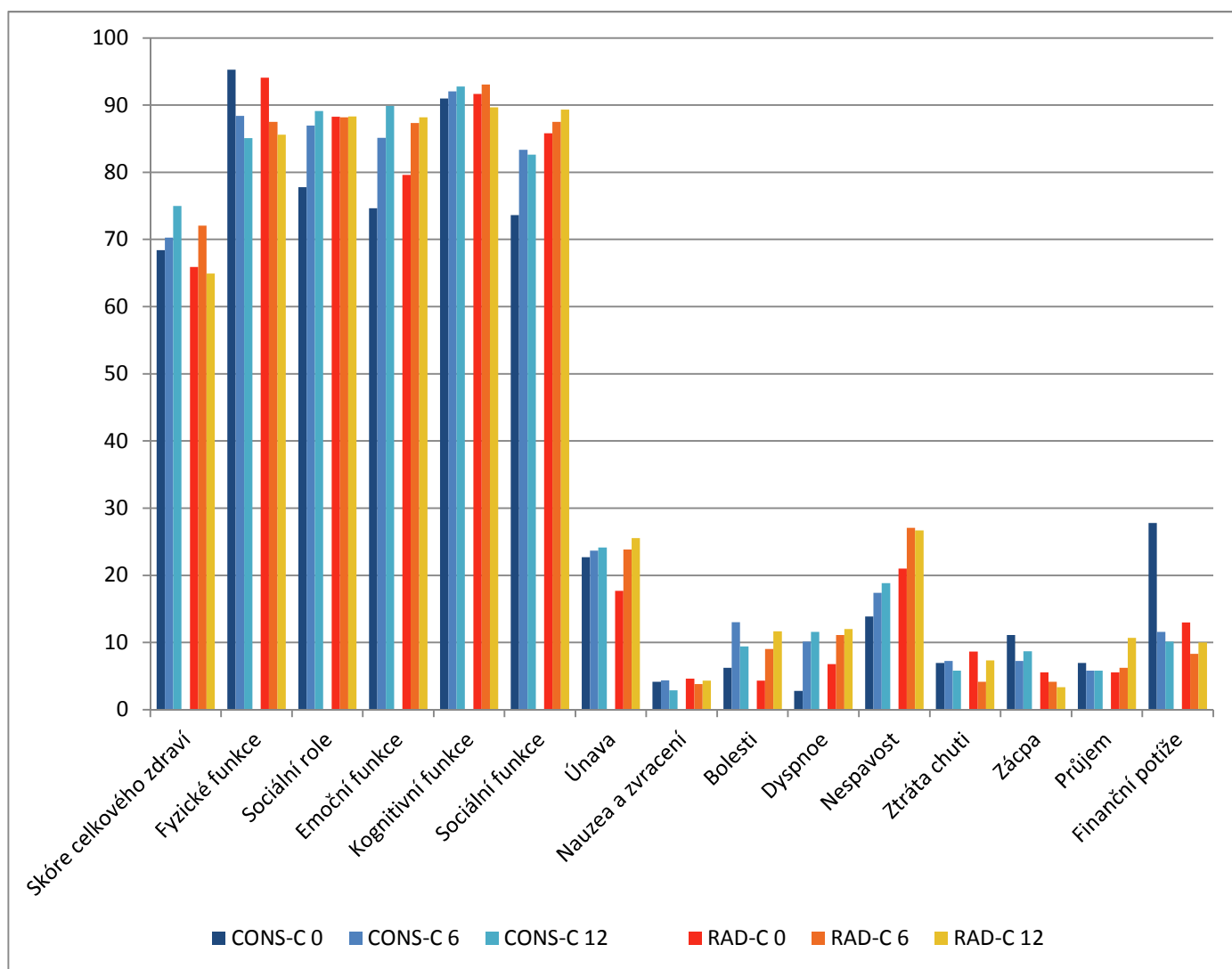
Tabulka 11 - Model logistické regrese pro detekci rizikových faktorů vzniku lymfedému

Rizikový faktor	Bodový odhad	95% interval spolehlivosti	
Skupina RAD-C vs CONS-C	0,753	0,242	2,346
Věk nad 46 vs do 45	0,885	0,320	2,448
BMI nad 30 vs do 30	3,114	0,977	9,927
Radioterapie ano vs ne	1,906	0,584	6,224
Odstraněné LU nad 25 vs do 24	1,068	0,388	2,939

Při vyhodnocení dalších pooperačních komplikací byla kromě lymfedému zaznamenána 5x lymfocysta (6,4 %), z toho dvakrát ve skupině CONS-C (8,3 %) a třikrát v RAD-C skupině (5,6 %). Ve třech případech (3,8 %) byl diagnostikován pozdní lymfedém vulvy, jeden v CONS-C (4,2 %) a dva v RAD-C skupině (3,7 %). V souboru patientek po radikální abdominální hysterektomii (RAD-C) byla také jedna reoperace, jedna resutura laparotomické rány a jedna epicystostomie pro pooperační retenci moči. Zánětlivé komplikace se vyskytly v 5,1 %, jeden případ v CONS-C (4,2 %) a tři v RAD-C skupině (5,6 %).

Výsledky hodnocení kvality života pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30 a QLQ-CX24 jsou podrobně prezentovány v tabulkách 12 a 13, přičemž grafické znázornění je na obrázcích 9 a 10. V obou skupinách se pooperačně zhoršily fyzické funkce, bolest, lymfedémy, periferní neuropatie a klimakterické symptomy. Po radikální abdominální operaci (RAD-C) byla pooperačně zaznamenána větší únava (za 6 i 12 měsíců) a zhoršení sexuálních funkcí (za 6 měsíců). U patientek po laparoskopické operaci (CONS-C) došlo ke zlepšení sexuální aktivity a sexuálního uspokojení v porovnání se stavem před operací. V obou sledovaných skupinách došlo za 6 i 12 měsíců po operaci ke zlepšení emočních funkcí. Pooperačně nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v položkách dotazníků kvality života mezi oběma sledovanými skupinami (tabulka 14). Parametry, které jsou statisticky signifikantní na hladině významnosti $p < 0,05$, jsou v tabulkách vyznačeny tučně.

Pro přehlednost jsou v tabulkách 12 a 13 ve sloupci „p-hodnota“ zapsány pouze statisticky významné hodnoty.



Obrázek 9 - Srovnání průměrných skóre dotazníku EORTC QLQ-C30 před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci pro karcinom děložního hrdla

Vyšší skóre znamená vyšší kvalitu života u položek: celkové zdraví, fyzické funkce, sociální role, emoční funkce, kognitivní funkce a sociální funkce. U ostatních znamená vyšší skóre větší přítomnost symptomů.

Tabulka 12 - Porovnání výsledků dotazníku EORTC QLQ-C30 u pacientek s karcinomem děložního hrdla před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci

Měsíce od operace	CONS-C				RAD-C			
	0	6	12		0	6	12	
	Průměr (SD)			<i>p</i> hodnota	Průměr (SD)			<i>p</i> hodnota
Funkční škály^a								
Skóre celkového zdraví	68,40 (25,17)	70,29 (20,69)	75,00 (18,60)		65,90 (24,94)	72,05 (20,66)	64,91 (25,39)	0,03
Fyzické funkce	95,28 (10,30)	88,41 (12,75)	85,07 (15,97)	0,013	94,07 (8,16)	87,5 (12,95)	85,61 (20,03)	<0,001 0,001
Sociální role	77,78 (24,41)	86,96 (21,29)	89,13 (21,68)		88,27 (22,10)	88,19 (19,44)	88,33 (20,82)	
Emoční funkce	74,65 (23,89)	85,14 (18,11)	89,86 (12,80)	0,04 0,002	79,63 (20,26)	87,33 (18,67)	88,17 (20,14)	0,03 0,01
Kognitivní funkce	90,97 (14,73)	92,03 (13,17)	92,75 (12,13)		91,67 (12,85)	93,06 (13,68)	89,67 (16,11)	
Sociální funkce	73,61 (29,45)	83,33 (30,98)	82,61 (32,36)		85,80 (16,32)	87,5 (18,03)	89,33 (18,37)	
Symptomy^b								
Únava	22,69 (19,24)	23,67 (24,91)	24,15 (21,88)		17,70 (15,34)	23,84 (18,90)	25,56 (20,60)	0,02 0,01
Nausea a zvracení	4,17 (11,26)	4,35 (10,32)	2,90 (8,18)		4,63 (12,29)	3,82 (11,53)	4,33 (11,57)	
Bolesti	6,25 (12,83)	13,04 (24,08)	9,42 (14,06)	0,006	4,32 (8,68)	9,03 (13,30)	11,67 (18,52)	0,009 0,03
Dyspnoe	2,78 (9,41)	10,14 (15,68)	11,59 (19,09)	0,03	6,79 (15,02)	11,11 (17,30)	12,00 (17,51)	
Nespavost	13,89 (23,91)	17,39 (26,34)	18,84 (26,26)		20,99 (24,48)	27,08 (26,32)	26,67 (26,08)	
Ztráta chuti	6,94 (16,97)	7,25 (17,28)	5,80 (16,37)		8,64 (20,67)	4,17 (13,09)	7,33 (15,49)	
Zácpa	11,11 (23,40)	7,25 (17,28)	8,70 (18,03)		5,56 (14,11)	4,17 (11,14)	3,33 (10,10)	
Průjem	6,94 (13,83)	5,80 (16,37)	5,80 (16,37)		5,56 (16,82)	6,25 (14,84)	10,67 (21,76)	
Finanční potíže	27,78 (32,10)	11,59 (23,80)	10,14 (23,43)	0,015 0,016	12,96 (26,23)	8,33 (17,53)	10,00 (18,13)	

^a Vyšší průměrné skóre značí vyšší kvalitu života

^b Vyšší průměrné skóre značí větší přítomnost symptomů

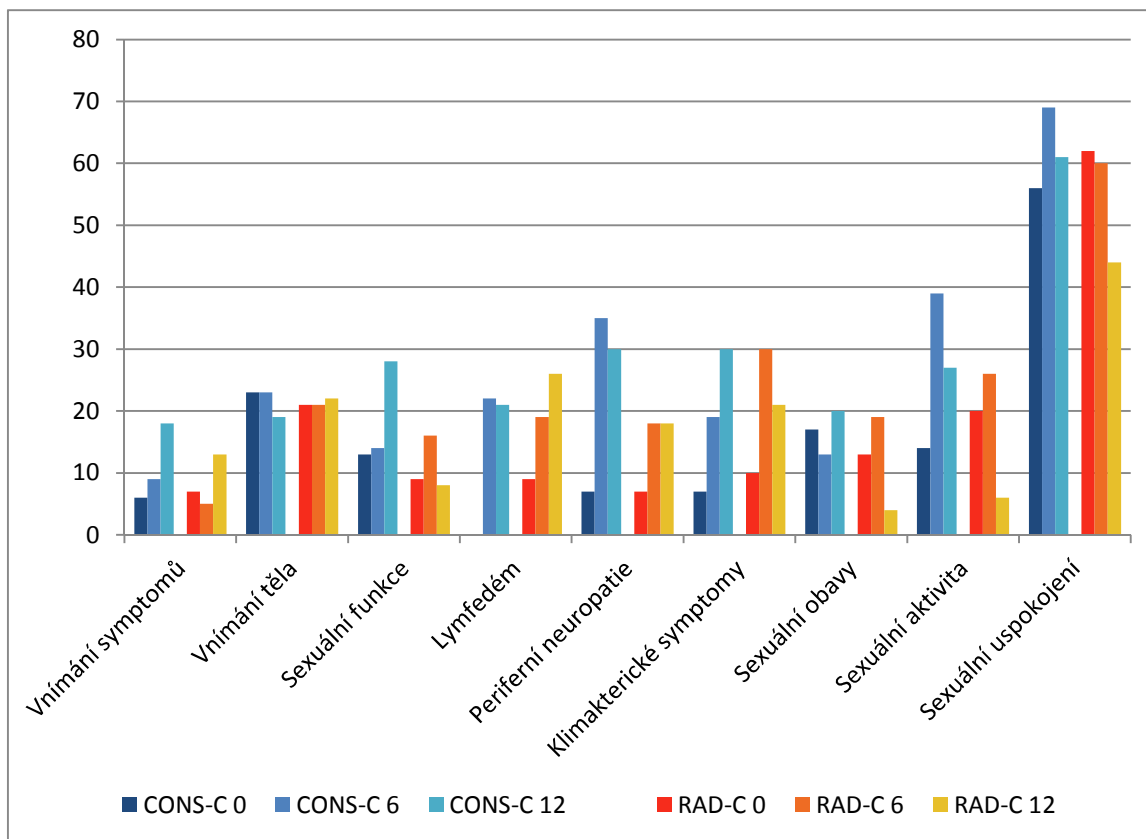
Ve sloupci „*p* hodnota“ se údaj v prvním řádku buňky vztahuje k porovnání významnosti mezi stavem před operací a 6 měsíců po operaci, hodnota ve druhém řádku buňky se vztahuje k porovnání významnosti před operací a 12 měsíců po operaci. Uvedeny jsou pouze hodnoty s $p < 0,05$

Tabulka 13 - Porovnání výsledků dotazníku EORTC QLQ-CX24 u pacientek s karcinomem děložního hrdla před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci

Měsíce od operace	CONS-C			<i>p</i> hodnota	RAD-C			<i>p</i> hodnota
	0	6	12		0	6	12	
	Průměr (SD)				Průměr (SD)			
Symptomové škály								
Vnímání symptomů	6,44 (5,16)	9,22 (10,56)	18,00 (20,92)		6,51 (13,83)	5,43 (4,55)	12,92 (13,43)	
Vnímání těla	22,69 (18,67)	23,19 (25,49)	18,68 (16,91)		20,99 (21,22)	20,83 (21,94)	21,64 (23,27)	
Sexuální funkce	13,33 (22,63)	13,73 (23,37)	28,00 (31,84)		8,73 (13,56)	15,80 (13,05)	8,33 (16,67)	0,008
Symptomy								
Lymfédém	0 (0)	21,74 (31,15)	20,67 (28,48)	0,003 <0,001	8,64 (13,56)	18,75 (24,75)	26,32 (26,24)	0,002 0,002
Periferní neuropatie	6,94 (13,83)	34,78 (38,24)	30,00 (27,97)	<0,001 0,043	7,41 (13,99)	18,06 (24,75)	17,54 (20,39)	0,004 0,001
Klimakterické symptomy	6,94 (16,97)	18,84 (33,07)	30,00 (27,97)	0,002	10,49 (19,23)	29,86 (25,02)	21,05 (25,36)	<0,001 <0,001
Sexuální obavy	17,39 (26,34)	13,04 (29,71)	20,14 (31,31)		13,07 (25,89)	19,15 (23,82)	4,17 (16,67)	
Sexuální aktivita	13,89 (21,80)	39,13 (35,75)	26,95 (27,49)	0,006 0,003	19,61 (24,20)	26,09 (25,25)	5,56 (17,15)	
Sexuální uspokojení	55,56 (37,27)	68,89 (26,63)	60,71 (28,77)	0,03	61,90 (26,43)	59,52 (22,87)	44,44 (50,92)	

Vyšší průměrné skóre znamená větší přítomnost symptomů, kromě položek „sexuální aktivita“ a „sexuální uspokojení“. V těchto dvou případech vyšší skóre značí lepší kvalitu života

Ve sloupci „*p* hodnota“ se údaj v prvním řádku buňky vztahuje k porovnání významnosti mezi stavem před operací a 6 měsíců po operaci, hodnota ve druhém řádku buňky se vztahuje k porovnání významnosti před operací a 12 měsíců po operaci. Uvedeny jsou pouze hodnoty s $p < 0,05$



Obrázek 10 - Srovnání průměrných skóre dotazníku EORTC QLQ-CX24 před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci pro karcinom děložního hrdla

Vyšší skóre znamená větší přítomnost symptomů, kromě položek „sexuální aktivita“ a „sexuální uspokojení“. V těchto případech vyšší skóre značí lepší kvalitu života.

Tabulka 14 - Porovnání významnosti v dotaznících kvality života mezi skupinami CONS-C a RAD-C před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci. Rozdíl je statisticky významný v případě p menší než 0,05.

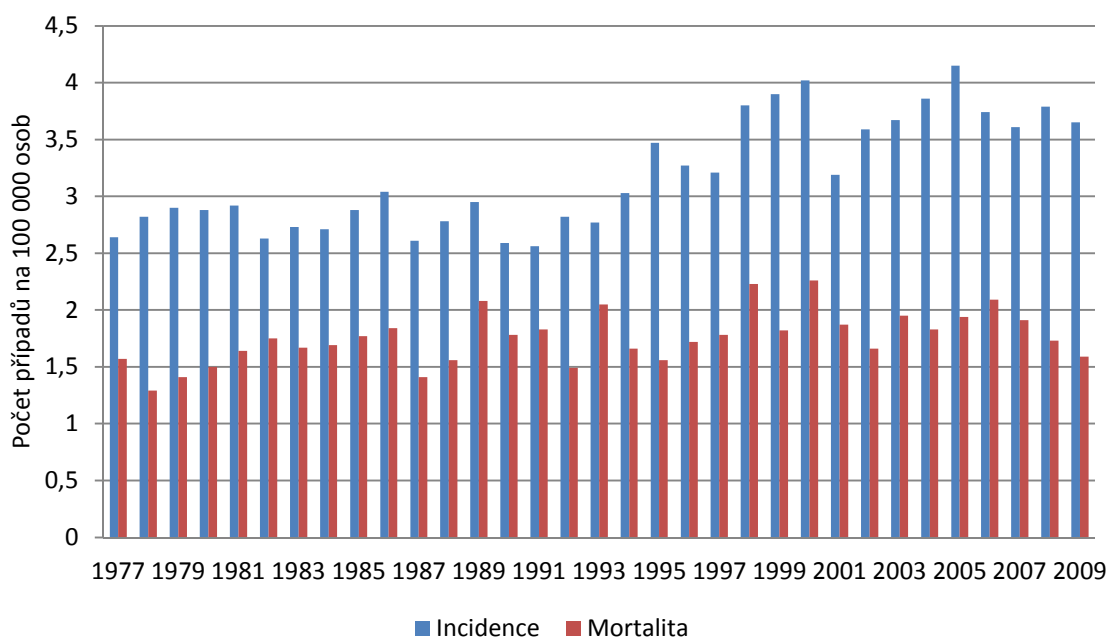
Doba od operace v měsících	0	6	12
Dotazník EORTC QLQ-CX24			
Vnímání symptomů	0,96	0,11	0,77
Vnímání těla	0,74	0,69	0,95
Sexuální funkce	0,48	0,74	0,29
Lymfedém	0,025	0,66	0,40
Periferní neuropatie	0,89	0,06	0,80
Klimakterické symptomy	0,44	0,12	0,59
Sexuální obavy	0,51	0,36	0,15
Sexuální aktivita	0,33	0,13	0,09
Sexuální uspokojení	0,60	0,23	0,97
Dotazník EORTC QLQ-C30			
Skóre celkového zdraví	0,68	0,74	0,83
Fyzické funkce	0,58	0,78	0,18
Sociální role	0,06	0,81	0,88
Emoční funkce	0,35	0,64	0,67
Kognitivní funkce	0,83	0,77	0,42
Sociální funkce	0,07	0,55	0,36
Únava	0,22	0,97	0,79
Nausea a zvracení	0,86	0,85	0,59
Bolesti	0,51	0,46	0,61
Dušnost	0,16	0,82	0,93
Nespavost	0,24	0,15	0,24
Ztráta chuti	0,73	0,41	0,70
Zácpa	0,23	0,44	0,19
Průjem	0,72	0,91	0,34
Finanční potíže	0,035	0,52	0,98

5. Karcinom vulvy

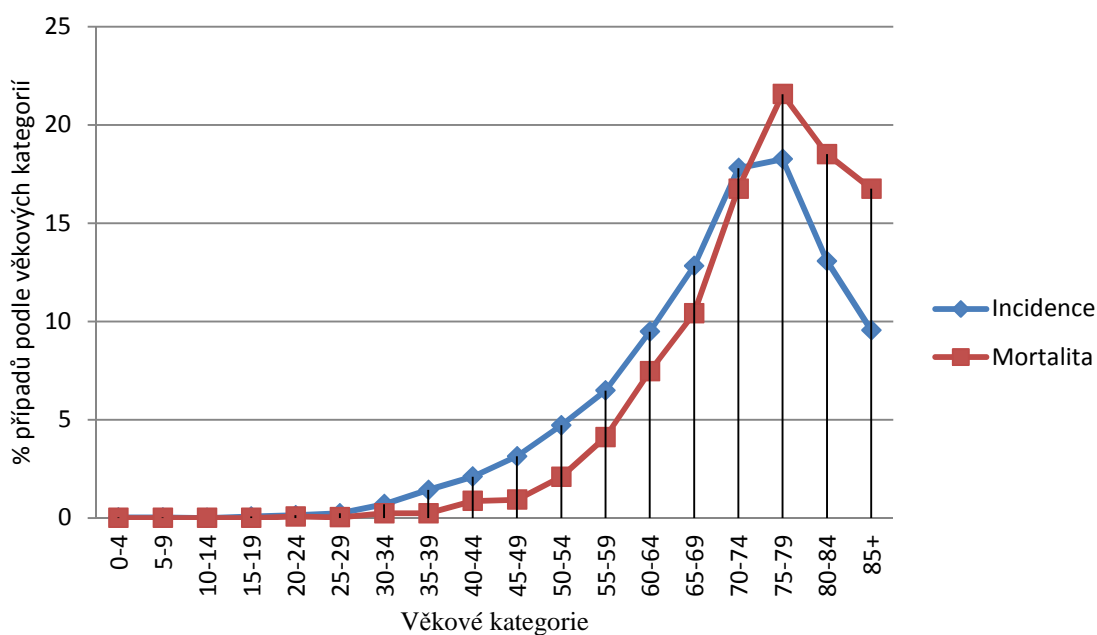
5.1 Popis řešeného tématu a rešerše literatury

Zhoubné nádory vulvy se v porovnání s ostatními gynekologickými malignitami vyznačují některými specifiky, zejména věkovou distribucí a nízkou frekvencí. V České republice se incidence maligních tumorů vulvy dlouhodobě pohybuje mezi 2,5-4,0/100 000 s relativně vysokou mortalitou 1,4-2,0/100 000. Poměr incidence a mortality je přibližně 50 %. Incidence v roce 2009 dosáhla 3,65/100 000 a mortalita 1,59/100 000 [ÚZIS, 2012]. Znamená to tedy, že v ČR je ročně diagnostikováno 170-200 nových zhoubných nádorů vulvy a v souvislosti s tímto onemocněním umírá ročně 75-100 žen. Průměrný věk pacientek je 69 let. Výskyt tohoto nádoru do 40. roku života je pouze 3 %.

Nejčastějšími maligními tumory vulvy jsou epiteliální nádory (90-94 %), zejména varianty dlaždicobuněčného karcinomu časně metastazujícího lymfogenní cestou. Druhým nejčastějším nádorem vulvy je maligní melanom (3-6 %).



Obrázek 11 - Vývoj incidence a mortality karcinomu vulvy v letech 1977-2009 v ČR



Obrázek 12 - Věková struktura pacientek s karcinomem vulvy a pacientek zemřelých v souvislosti s tímto onemocněním

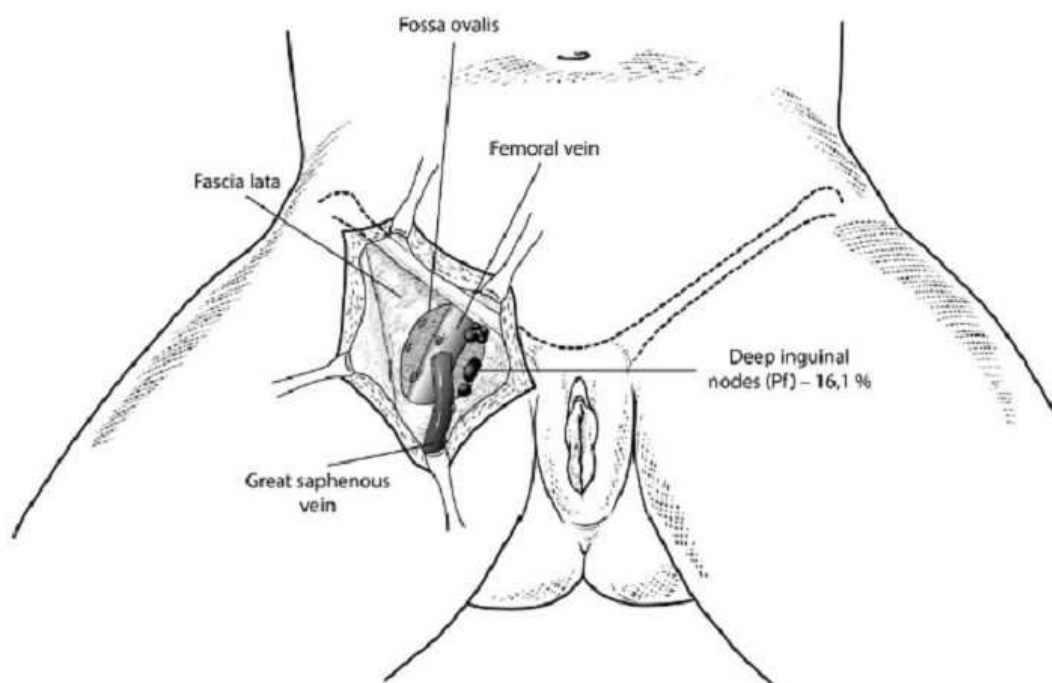
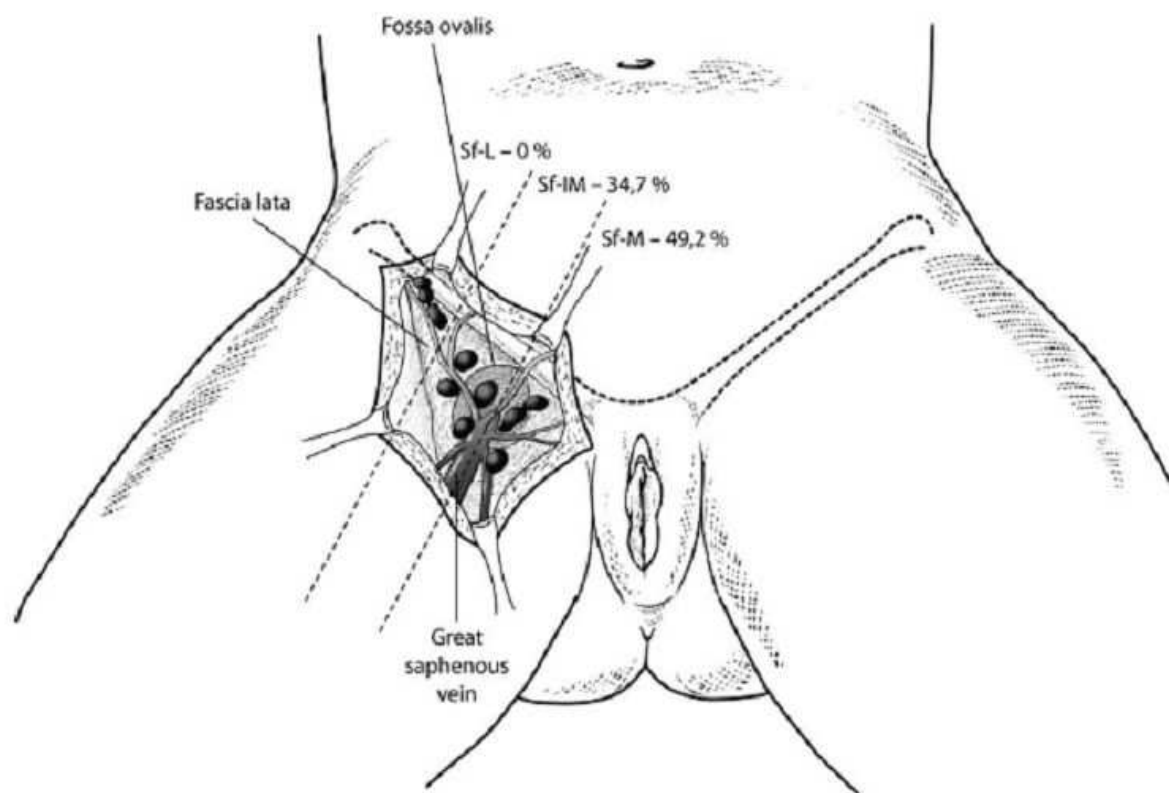
Nejdůležitějším prognostickým faktorem u žen s karcinomem vulvy je přítomnost metastáz ve spádových lymfatických uzlinách [Ayhan et al., 2008; Woelber et al., 2012]. Riziko uzlinových metastáz stoupá s velikostí primárního tumoru, hloubkou invaze, gradingem tumoru a věkem. Pětileté přežití u pacientek s vulvárním karcinomem bez postižení lymfatických uzlin dosahuje 90 %, při metastatickém postižení dvou uzlin 80 % a při postižení tří a více uzlin pouze 12 %. Riziko přítomnosti uzlinových metastáz ve stádiu I je 11 %, ve stádiu II se stromální invazí nad 1 mm 25 % [Loar a Reynolds, 2007]. V porovnání s pacientkami bez uzlinových metastáz popisuje výrazný rozdíl v dvouletém přežití i Woelber a kol. - 88 % u pacientek bez metastáz, 60 % s jednou uzlinovou metastázou, 43 % se dvěma a 29 % při postižení tří a více uzlin nádorem [Woelber et al., 2012]. Postižení pánevních lymfatických uzlin je méně časté (2-12 %) a obvykle se nevyskytuje při klinicky negativním nálezu na inguinálních uzlinách [Canavan a Cohen, 2002].

Lymfatická drenáž z oblasti vulvy směřuje primárně do inguinálních uzlin, odkud pokračuje do hlubokých femorálních a dále podél arteria iliaca externa do pánevních uzlin. Topograficky lze inguinální prostor rozdělit na mediální (mediálně od vena femoralis, Sf-M), střední (laterálně od vena femoralis, Sf-IM) a laterální část (zevní třetina ligamentum inguinale, Sf-L). Hluboké femorální lymfatické uzliny se nachází podél vena femoralis a mediálně od ní v oblasti fossa ovalis. Z výsledků studie našeho pracoviště zabývající se distribucí sentinelových uzlin u pacientek s karcinomem vulvy vyplynulo, že 49,2 % sentinelových uzlin se nachází v mediální části, 34,7 % ve střední části inguinálního prostoru a 16,1 % v hlubokých femorálních uzlinách (obrázek 13). V laterální inguinální oblasti se sentinelové uzliny nevyskytovaly. Pokud se sentinelová uzlina nacházela v hlubokých femorálních uzlinách, ve většině případů byl tumor vulvy lokalizovaný centrálně [Rob et al., 2007].

5.1.1 Chirurgická léčba

Základní metodu léčby karcinomu vulvy představuje chirurgický zákrok. Cílem chirurgické terapie je odstranění tumoru s bezpečným lemem (1 cm) a odstranění spádových lymfatických uzlin. U spinocelulárních karcinomů s invazí do 1 mm (stádium IA) není lymfadenektomie nutná. V případě invaze nad 1 mm se standardně provádí regionální inguinofemorální lymfadenektomie, s níž souvisí významná časná i pozdní pooperační morbidita.

V minulosti byla standardní operační technikou v léčbě vulvárního karcinomu en bloc radikální vulvektomie s bilaterální superficiální a hlubokou (femorální) inguinální lymfadenektomií podle návrhu Ruprechta z roku 1886 [Rutledge et al., 1970]. Tato operace byla zatížena velkou pooperační morbiditou, zejména infekcí, sekundárním hojením rány, tvorbou lymfocyst a lymfedémem. V posledních čtyřiceti letech se staly trendem méně radikální zákroky, a to jak na vulvě, tak v případě lymfadenektomie. Pro léčbu karcinomu vulvy je v současnosti k dispozici velké množství operačních technik.



Obrázek 13 - Distribuce sentinelových uzlin u pacientek s karcinomem vulvy

Převzato z Rob L, Int J Gynecol Cancer, 2007

En bloc resekce byla nahrazena technikou „tří incizí“, což vedlo ke snížení zejména časné pooperační morbidity. V 80. letech minulého století byla v USA ověřována idea redukce radikality inguinofemorální lymfadenektomie na pouhou superficiální inguinální lymfadenektomii, avšak z důvodu více než desetiprocentního nárůstu časných recidiv u žen po superficiální lymfadenektomii byla prováděná multicentrická studie předčasně ukončena [Stehman et al., 1992]. Dnes víme, že neúspěch myšlenky superficiální lymfadenektomie souvisel s 15% výskytem sentinelových uzlin v oblasti hlubokých femorálních mizních uzlin.

V současné době jsou karcinomy vulvy třetí lokalizací (po karcinomech prsu a melanomech), u kterých je možné za jasně daných podmínek akceptovat koncept sentinelové uzliny jako standard léčby. V roce 2008 bylo na konferenci International Sentinel Node Society přijato konsenzuální rozhodnutí, že u nádorů vulvy do velikosti 4 cm lze akceptovat při negativním histopatologickém nálezu v sentinelových uzlinách pouze exstirpaci sentinelových uzlin jako alternativu inguinofemorální lymfadenektomie [Levenback et al., 2009]. Tento postup však mohou provádět pouze pracoviště, která ovládají detekci sentinelových uzlin, mají k dispozici multidisciplinární tým a jejichž lékaři provádějí minimálně 5-10 operací pro karcinom vulvy ročně. V opačném případě je třeba i nadále provádět inguinofemorální lymfadenektomii s odstraněním povrchových i hlubokých inguinálních uzlin. K detekci sentinelové uzliny je doporučeno používat kombinaci radiokoloidu technecia a patentové modři. Touto kombinovanou technikou je možné detekovat 95-100 % sentinelových uzlin [Oonk et al., 2010, Rob et al., 2007].

Jako první popsal výhody konceptu exstirpace sentinelové uzliny u karcinomu vulvy DiSaia, který již v roce 1979 publikoval článek o využití povrchových inguinálních lymfatických uzlin jako sentinelových [DiSaia et al., 1979]. V 90. letech minulého století byl koncept sentinelové uzliny ověřen u karcinomů prsu a melanomů. Následně se pozornost přesunula k využití této myšlenky u pacientek s karcinomem vulvy a začalo se s ověřováním spolehlivosti detekce sentinelových uzlin.

Koncept sentinelové uzliny předpokládá, že lymfatický odtok z místa primárního tumoru postupuje podle určitých pravidel a absence nebo přítomnost metastázy v sentinelové uzlině se považuje za reprezentativní pro celou lymfatickou oblast. Pokud je sentinelová uzlina negativní, předpokládá se, že všechny ostatní nesentinelové uzliny budou také bez přítomnosti nádorových metastáz. Největší výhodou odstranění jen sentinelových uzlin je významná redukce morbidit způsobené chirurgickým zákrokem. Velmi podrobné histopatologické vyšetření jedné sentinelové uzliny může kromě toho poskytnout přesnější informaci o metastatickém potenciálu primárního tumoru než běžné vyšetření všech regionálních uzlin.

Řada center využívala počátkem devadesátých let minulého století k detekci sentinelové uzliny pouze lymfotropní patentovou modř a až později se rozšířila kombinace s radiokoloidem technecia. Aplikace těchto látek se provádí peritumorosně, v několikahodinovém odstupu jsou gamakamerou detekovány aktivní uzliny a peroperačně i ruční gamasondou. Získanou nejrizikovější (sentinelovou) uzlinu je možné histopatologicky zpracovat pečlivěji než při běžném standardním vyšetření více uzlin. Při pozitivitě sentinelové uzliny se provádí inguinofemorální lymfadenektomie.

V případě spinocelulárního karcinomu vulvy stádia T1a se doporučuje lokální excize nebo tangenciální laser skinning vulvektomie. Riziko postižení regionálních uzlin je u těchto počínajících invazí menší než 1 %, a proto není třeba provádět lymfadenektomii.

Stádia T1b a T2 se léčí radikální excizí, hemivulvektomií nebo radikální modifikovanou vulvektomií s detekcí a exstirpací sentinelových uzlin (u nádorů do 4 cm) nebo inguinofemorální lymfadenektomií. U centrálních lézí se provádí lymfadenektomie oboustranná, u lateralizovaných lézí pouze na straně nádoru. V případě multifokálního postižení nebo při výrazných dystrofických změnách vulvy je metodou volby kompletní radikální vulvektomie.

Ve stádiích T3 a T4 se léčba individualizuje. Často se totiž jedná o pacientky ve vyšších věkových kategoriích, u nichž je rozhodovacím faktorem pro plánování terapie kvalita zbývající části života. V léčbě dominují především kombinované postupy, zejména

neoadjuvantní radioterapie, případně neoadjuvantní chemoradioterapie s následnou operací.

Pooperační radioterapie je na našem pracovišti indikována v případě záchytu alespoň jedné lymfatické uzliny s metastázou, a to včetně mikrometastáz. Další indikací této léčby je bezpečnostní lem zdravé tkáně v místě vulvární excize menší než 5 mm [Robert et al., 2008a].

5.1.2 Lymfedémy po operacích pro karcinom vulvy

V literatuře publikované údaje o prevalenci lymfedémů u pacientek po operaci karcinomu vulvy se pohybují v rozmezí od 1,9 do 65 % (tabulka 15). Toto velké rozpětí je způsobeno mnoha faktory. K nejdůležitějším patří různá kritéria pro diagnostiku lymfedému a malé soubory vyšetřovaných pacientek. Důležitým faktorem je i doba od operace. Rozdíl v prevalenci lymfedémů je také mezi různými stádii nádorového onemocnění, protože pokročilejší vyžadují radikálnější léčbu.

Tabulka 15 - Prevalence lymfedému po operaci pro karcinom vulvy – literární přehled

Autor	Publikace	Typ studie	Počet pacientek	Follow-up (měsíce)	Metoda detekce	Prevalence (%)
Beesley	2007	retrospektivní	19	3-60	dotazník	35,8
Brouns	2008	retrospektivní	62	3-190	dotazník	65
Gaarenstroom	2003	retrospektivní	101	3	z dokumentace	28
Gould	2001	retrospektivní	67	NA	z dokumentace	29,5
Hinten	2011	retrospektivní	160	1	z dokumentace	48,8
Johann	2008	retrospektivní	18 ^b	24	z dokumentace	39
			13 ^a	24		13
Kunos	2009	retrospektivní	54	74	z dokumentace	22
Li	2012	retrospektivní	24	35	z dokumentace	45,8
Ryan	2003	retrospektivní	32	12-72	dotazník	47
van der Zee	2008	prospektivní	259 ^a	24	objektivní nespecifikovaná	1,9
			144 ^b	24		25,2

^a pacientky podstoupily odstranění pouze sentinelových uzlin

^b pacientky podstoupily inguinofemorální lymfadenektomii

Ve srovnání s ostatními typy lymfadenektomií u gynekologických operací (pánevní a paraaortální) byla po zákrocích s inguinální lymfadenektomií zjištěna výrazně vyšší prevalence lymfedémů [Ryan et al., 2003].

5.2 Popis řešení a výsledky výzkumu

5.2.1 Soubor patientek s karcinomem vulvy

Mezi červencem 2007 a prosincem 2010 bylo do sledovaného souboru zařazeno 42 patientek Gynekologicko-porodnické kliniky FN Motol v Praze s diagnózou karcinomu vulvy stádia T1b-T3. Všechny pacientky podstoupily před operací vyšetření skládající se z měření obvodů dolních končetin, MFBIA a vyplnění EORTC dotazníků. Šest patientek bylo po operaci ze souboru vyřazeno kvůli rozsáhlému metastatickému postižení uzlin a časně recidivě. Prezentovaný soubor nakonec zahrnuje 36 žen, u kterých proběhla měření obvodů a MFBIA dolních končetin před operací a za 3, 6 a 12 měsíců po operaci. Patientky byly rozděleny na dvě skupiny: CONS-V (konzervativní) a RAD-V (radikální), které se od sebe lišily rozsahem lymfadenektomie.

Pacientkám skupiny CONS-V byla provedena radikální excize vulvy (8x) nebo hemivulvektomie (4x) s odstraněním sentinelových lymfatických uzlin. Ve čtyřech případech bylo odstranění SLN jednostranné, v ostatních oboustranné. Do této skupiny byly zařazeny pacientky se spinocelulárním karcinomem stádia T1b a T2 s šíří tumoru do 4 cm nebo multifokální lézí nepřesahující 4 cm a klinicky nesuspektními uzlinami inguinofemorální oblasti. Patientky ve skupině RAD-V podstoupily spolu se zákrokem na vulvě (9x radikální excize, 15x radikální modifikovaná vulvektomie) inguinofemorální lymfadenektomii, která byla kromě tří případů oboustranná.

Do skupiny CONS-V bylo zařazeno 12 a do skupiny RAD-V 24 patientek. Ve skupině RAD-V jsou čtyři pacientky, u kterých bylo původně plánováno odstranění pouze sentinelové uzliny, avšak pro peroperační nález přítomnosti metastáz v SLN byla

provedena inguinofemorální lymfadenektomie. Třináct pacientek skupiny RAD-V (54 %) podstoupilo s odstupem minimálně 6 týdnů od chirurgického zákroku adjuvantní radioterapii. U dvanácti byly důvodem metastázy v odstraněných lymfatických uzlinách a radioterapie byla tedy součástí standardního protokolu. U jedné pacientky bylo současně s nádorem vulvy přítomno i postižení poševní stěny a kvůli velikosti tumoru byla radioterapie naplánována již před operací. U této pacientky nebyly nalezeny metastázy v lymfatických uzlinách.

Pro srovnání předoperačních měření obvodů a MFBIA byla použita kontrolní skupina 27 žen (CONTR-V) složená z náhodně vybraných zdravých pacientek naší kliniky věkově odpovídajících sledovanému souboru, které souhlasily s vyšetřením. Po podepsání informovaného souhlasu byly těmto ženám změřeny obvody dolních končetin, provedena MFBIA a zaznamenána data týkající se věku, hmotnosti a osobní anamnézy. Charakteristiky všech skupin jsou v tabulce 16.

Vyšetřovací metody pro účely této studie byly u pacientek s karcinomem vulvy stejné jako v souboru žen s karcinomem děložního hrdla, kde byly podrobně popsány (strana 30).

Všechny pacientky podstoupily během operace mapování sentinelové uzliny. Tři až pět hodin před operačním zákrokem bylo do dermis v okolí nádorové tkáně injekčně aplikováno 15 MBq radiokoloidu technecia, který byl ředěn v 0,4 ml fyziologického roztoku. Za 45 až 60 minut po jeho aplikaci byla provedena identifikace aktivity gamakamerou. Místo s největší aktivitou bylo označeno na kůži. Bezprostředně před incizí inguiny byla do okolí tumoru injekčně aplikována patentová modř. Před kožní incizí byla kvantitativně měřena radioaktivita inguinálních lymfatických uzlin. Po zpřístupnění inguiny byly sentinelové uzliny detekovány pozorováním přírodního, modře zbarveného lymfatického kanálu a pomocí ruční gamasondy, kterou byly identifikovány radioaktivní uzliny. Jako sentinelové byly identifikovány a odstraněny nejen uzliny současně modře zbarvené a radioaktivně pozitivní, ale i uzliny pouze modře zbarvené nebo jen radioaktivně pozitivní. Po exstirpaci byla mimo operační pole provedena disekce lymfovaskulární tkáně

Tabulka 16 - Charakteristiky vyšetřovaných skupin

	CONTR-V	CONS-V	RAD-V	<i>p</i> hodnota
	n=27	n=12	n=24	
Věk, průměr (SD), roky	64,1 (13,3)	69,2 (13,0)	75,8 (12,6)	0,01
Výška, průměr (SD), cm	162,9 (4,8)	166,5 (6,0)	164,1 (5,8)	0,17
Hmotnost, průměr (SD), kg	70,4 (9,0)	72,8 (9,7)	75,4 (19,9)	0,49
BMI, průměr (SD)	26,6 (4,0)	26,5 (4,8)	28,1 (5,8)	0,53
Histopatologický nálezn, %				1
Spinocelulární karcinom	NA	11	22	
Melanom	NA	1	2	
Grade nádoru, %				0,84
NA	NA	8,4	12,5	
1	NA	25	20,9	
2	NA	58,3	45,8	
3	NA	8,4	20,9	
FIGO stádium, %				0,29
IA	NA	0	0	
IB	NA	7	9	
II	NA	3	5	
IIIA	NA	1	9	
IIIB	NA	1	1	
Počet odstraněných LU na tříslu, medián (rozmezí)	NA	1,95 (1-3,5)	4,67 (3-6)	0,001
Pravák/levák, %				1
Pravák	88,89 %	100	100	
Levák	11,11 %	0	0	
Objem končetin před operací				
Pravá noha, průměr (SD), ml	6738 (1190)	6488 (854)	6520 (1949)	0,74
Levá noha, průměr (SD), ml	5599 (1059)	5311 (624)	5375 (1571)	0,57
MFBIAR ₀ před operací				
Pravá noha, průměr (SD)	292,2 (47,0)	304,4 (58,3)	357,9 (49,9)	0,12
Levá noha, průměr (SD)	296,6 (44,1)	314,5 (51,1)	364,2 (64,7)	0,10
Krevní ztráta, medián (rozmezí), ml	NA	182 (10-700)	240 (10-700)	0,06

a změřena aktivita v získaných tkáních. Tím byla identifikována uzlina s největší aktivitou. Pro určení aktivní “horké” uzliny je vyžadována minimální aktivita větší než 1/10 aktivity v místě aplikace radiokoloidu v okolí nádoru. Nejaktivnější uzlina byla vždy zaslána k peroperačnímu histopatologickému vyšetření. V případě pozitivního nálezu metastázy v sentinelové uzlině byla provedena kompletní inguinofemorální lymfadenektomie. Rozsah disekce byl ohraničen kraniálně ligamentum inguinale, mediálně musculus adductor longus a laterálně a distálně musculus sartorius. Primární tumor vulvy by odstraněn radikální excizí, hemivulvektomií nebo radikální modifikovanou vulvektomií.

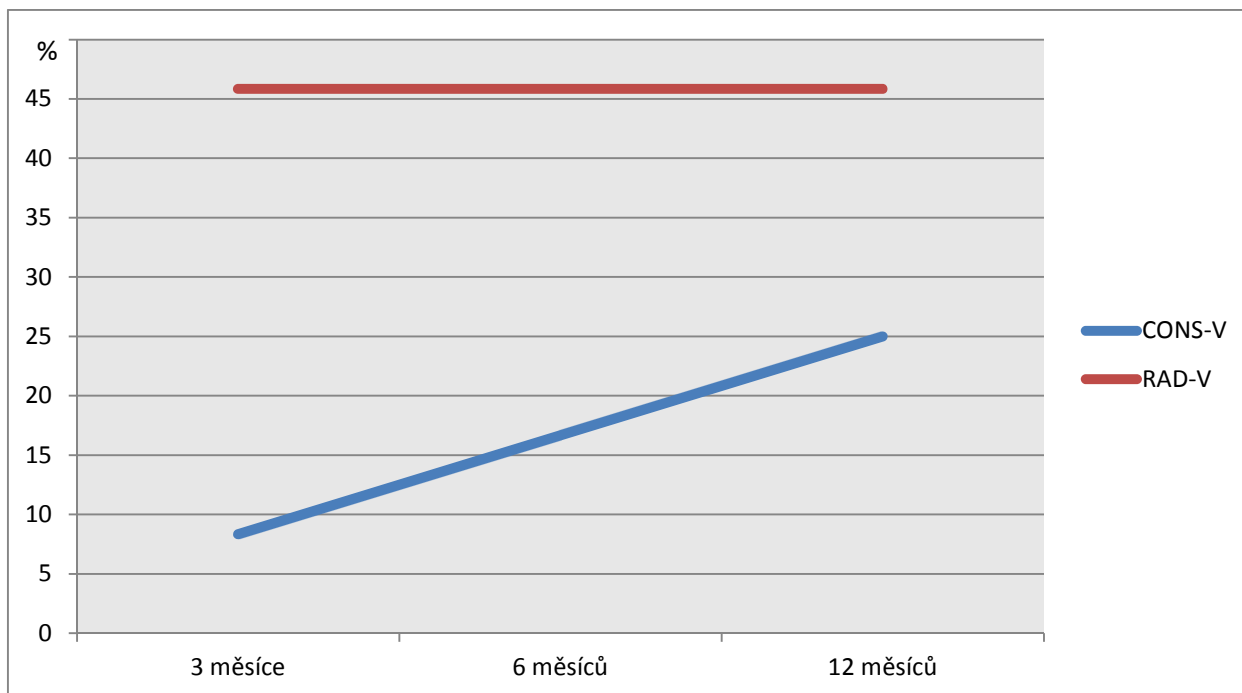
5.2.2 Výsledky

Vyšetřované skupiny pacientek s karcinomem vulvy se lišily průměrným věkem, počtem odstraněných lymfatických uzlin a peroperační krevní ztrátou (tabulka 16).

Prevalence lymfedémů u pacientek operovaných pro karcinom vulvy diagnostikovaná pomocí metody měření obvodů končetin byla za 12 měsíců po operaci 38,89 %. Ve skupině pacientek po konzervativní operaci (CONS-V) byla nižší než ve skupině po radikální operaci (RAD-V) – 25 % vs 42 %, rozdíl však nebyl statisticky významný ($p = 0,47$). Vývoj prevalence LLL během pooperačních kontrol je zaznamenán v tabulce 17 a na obrázku 14.

Tabulka 17 - Prevalence lymfedémů za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu vulvy diagnostikovaná pomocí metody měření obvodů končetin

Skupina	Lymfedém po 3 měsících		Lymfedém po 6 měsících		Lymfedém po 12 měsících	
	Ne	Ano	Ne	Ano	Ne	Ano
CONS-V	11 91,67 %	1 8,33 %	10 83,33%	2 16,67%	9 75,00 %	3 25,00 %
RAD-V	13 54,17 %	11 45,83 %	13 54,17%	11 45,83%	13 54,17%	11 45,83%
Celkem	24 66,67 %	12 33,33 %	23 63,89 %	13 36,11 %	22 61,11 %	14 38,89 %



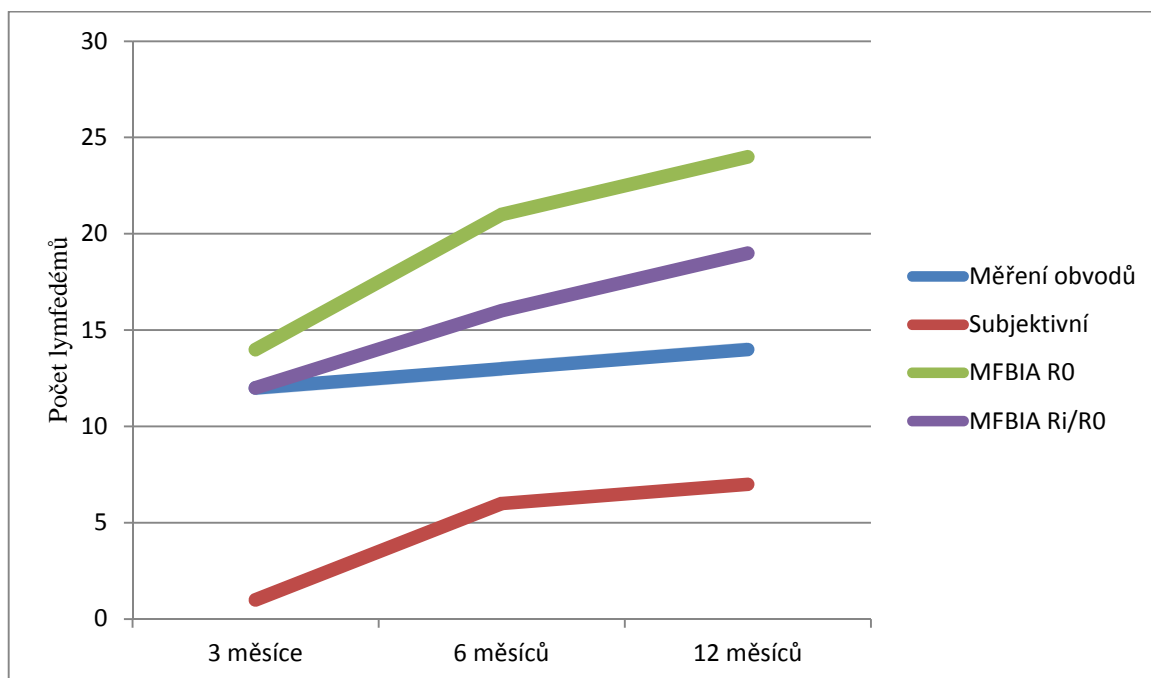
Obrázek 14 - Prevalence lymfedémů po radikální a konzervativní operaci pro karcinom vulvy diagnostikovaná metodou měření obvodů končetin

Lymfedém diagnostikovaný pomocí metody měření obvodů byl za 12 měsíců po operaci v 69 % případů oboustranný, ve 23 % se vyskytl jednostranně na levé a v 8 % na pravé dolní končetině. U pacientek ve skupině RAD-V byl diagnostikován oboustranný výskyt lymfedému v 60 %, v 10 % na pravé a ve 30 % na levé dolní končetině. Ve skupině CONS-V byl zaznamenán pouze oboustranný výskyt lymfedému.

Z hlediska porovnání jednotlivých metod byla nejsenzitivnější metodou v diagnostice lymfedémů po operacích karcinomu vulvy MFBIA R_0 , která detekovala nárůst množství extracelulární tekutiny za 12 měsíců po operaci u 66,67 % žen. Také prevalence diagnostikovaná metodou MFBIA R_i/R_0 (52,78 %) byla vyšší než pomocí standardní metody měření obvodů končetin. Nejnižší počet LLL byl očekávaně zachycen pomocí subjektivního hodnocení (19,44 % za 12 měsíců po operaci). V tabulce 18 a na obrázku 15 je zobrazen vývoj počtu lymfedémů v čase měřený různými metodami.

Tabulka 18 - Počet lymfedémů diagnostikovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu vulvy různými metodami

Metoda	Lymfedém po 3 měsících	%	Lymfedém po 6 měsících	%	Lymfedém po 12 měsících	%
Měření obvodů	12	33,33	13	36,11	14	38,89
MFBIAR ₀	14	38,89	21	58,33	24	66,67
MFBIAR _i /R ₀	12	33,33	16	44,44	19	52,78
Subjektivní	1	2,78	6	16,67	7	19,44



Obrázek 15 - Počet lymfedémů diagnostikovaných po operaci pro karcinom vulvy různými metodami

Nejsenzitivnější metodou diagnostiky časného lymfedému u žen po operaci karcinomu vulvy byla Cornishova modifikace MFBI_A R₀, která dosahovala 100% senzitivity v detekci změn množství extracelulární tekutiny již 3 a 6 měsíců před tím, než byl lymfedém potvrzen metodou měření obvodů končetin a téměř 93% senzitivity již 9 měsíců před jeho klinickou manifestací (tabulka 19).

Tabulka 19 - Senzitivita a specifická MFBI_A v závislosti na době před klinickou manifestací lymfedémů

Měsíce	R ₀			R _i /R ₀		
	3	6	9	3	6	9
Senzitivita	100,00 %	100,00 %	92,86 %	58,82 %	78,57 %	57,14 %
Specifická	68,42 %	42,40 %	54,55 %	78,95 %	54,55 %	72,73 %

Podrobné vyhodnocení počtu lymfedémů za 3, 6 a 12 měsíců po operaci diagnostikovaných pomocí jednotlivých metod je prezentováno v tabulkách 20-22.

Tabulka 20 - Počet lymfedémů detekovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu vulvy metodou MFBI_A R₀ srovnávaný s metodou měření obvodů končetin

MFBI _A R ₀	Lymfedém po 3 měsících			Lymfedém po 6 měsících			Lymfedém po 12 měsících		
	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem
Ano	7	7	14	9	12	21	11	13	24
Ne	7	15	22	4	11	15	3	9	12
Celkem	14	22	36	13	23	36	14	22	36

Tabulka 21 - Počet lymfedémů detekovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu vulvy metodou MFBI_A R_i/R₀ srovnávaný s metodou měření obvodů končetin

MFBI _A R _i /R ₀	Lymfedém po 3 měsících			Lymfedém po 6 měsících			Lymfedém po 12 měsících		
	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem
Ano	6	6	12	8	8	16	10	9	19
Ne	6	18	24	5	15	20	4	13	17
Celkem	12	24	36	13	23	36	14	22	36

Tabulka 22 - Počet lymfedémů detekovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu vulvy na základě subjektivního hodnocení srovnávaný s metodou měření obvodů končetin

Subjektivní lymfedém	Lymfedém po 3 měsících			Lymfedém po 6 měsících			Lymfedém po 12		
	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem	Ano	Ne	Celkem
Ano	1	0	1	6	0	6	7	0	7
Ne	13	22	35	7	23	30	7	22	29
Celkem	14	22	36	13	23	36	14	22	36

V tabulce 23 je uvedena senzitivita a specifická použitých vyšetřovacích metod vůči standardní metodě měření obvodů končetin. Detekce LLL pomocí subjektivního hodnocení má nejnižší senzitivitu (7-50 %) avšak nejvyšší specifickou (100 %). Nejvyšší prevalenci a senzitivitu z porovnávaných metod má MFBIA detekce dle Cornishe R₀ (senzitivita 68,18-78,57 %).

Tabulka 23 - Senzitivita a specifická metod v diagnostice lymfedému ve srovnání s metodou měření objemů končetin

Doba po operaci	3 měsíce		6 měsíců		12 měsíců	
	Senzitivita	Specifická	Senzitivita	Specifická	Senzitivita	Specifická
MFBIA R ₀	68,18 %	50,00 %	69,23 %	47,83 %	78,57 %	40,91 %
MFBIA R _i /R ₀	50,00 %	75,00 %	61,54 %	65,22 %	71,43 %	59,09 %
Subjektivní	7,14 %	100,00 %	46,15 %	100,00 %	50,00 %	100,00 %

V rámci pooperačních komplikací byla u tří pacientek ze skupiny RAD-V provedena reoperace pro dehiscenci rány na vulvě a u jedné pacientky se vyskytl lymfedém hrmy (RAD-V).

Za 12 měsíců po operaci pro karcinom vulvy byly vyhodnoceny rizikové faktory (věk, BMI, adjuvantní radioterapie, typ operace) chí-kvadrát testem dobré shody a žádný z nich nebyl shledán statisticky významným pro vznik lymfedému dolních končetin (tabulka 24).

Tabulka 24 - Vyhodnocení rizikových faktorů pro vznik lymfedémů 12 měsíců po operaci

Rizikový faktor	Lymfedém	<i>p</i> hodnota
	%	
Věk		
do 60 let	44,83	0,21
nad 60 let	14,29	
BMI		
do 30	44,44	1
nad 30	34,61	
Radioterapie		
Ano	53,85	0,29
Ne	30,43	
Typ operace		
CONS-V	25,00	0,47
RAD-V	41,67	

V dotaznících kvality života byla ve skupině RAD-V za 6 měsíců po operaci detekována vyšší únava ($p=0,01$) a za 6 i 12 měsíců zhoršení lymfedémů ($p=0,046$ a $0,028$). Ve skupině CONS-V bylo za 6 měsíců po operaci zaznamenáno zlepšení emočních ($p=0,001$) a fyzických ($p=0,022$) funkcí, za 12 měsíců po operaci byly ve srovnání s předoperačním stavem zlepšeny emoční funkce ($p=0,0001$) a vnímání symptomů ($p=0,027$). Žádný z parametrů kvality života se v této skupině nezhoršil. Statisticky významný rozdíl kvality života mezi oběma sledovanými skupinami byl za 12 měsíců po operaci ve vnímání těla a kognitivních funkcích (horší v RAD-V). Sexuální aktivita byla po operaci srovnatelná s předoperačním stavem. Sexuální funkce a sexuální uspokojení nebylo možné statisticky porovnat, protože na tyto otázky odpovídal opakovaně malý počet pacientek (pouze 2-3 v každé skupině). Vyhodnocení dotazníků kvality života EORTC QLQ-C30 a QLQ-CX24 je podrobně rozepsáno v tabulkách 25 a 26 a znázorněno grafy na obrázku 16 a 17. Tabulka 27 srovnává rozdíly v kvalitě života mezi skupinou CONS-V a RAD-V. Statisticky signifikantní parametry na hladině významnosti $p<0,05$ jsou vyznačeny tučně. Pro přehlednost jsou v tabulkách 25 a 26 ve sloupci „*p* hodnota“ zapsány pouze statisticky významné údaje.

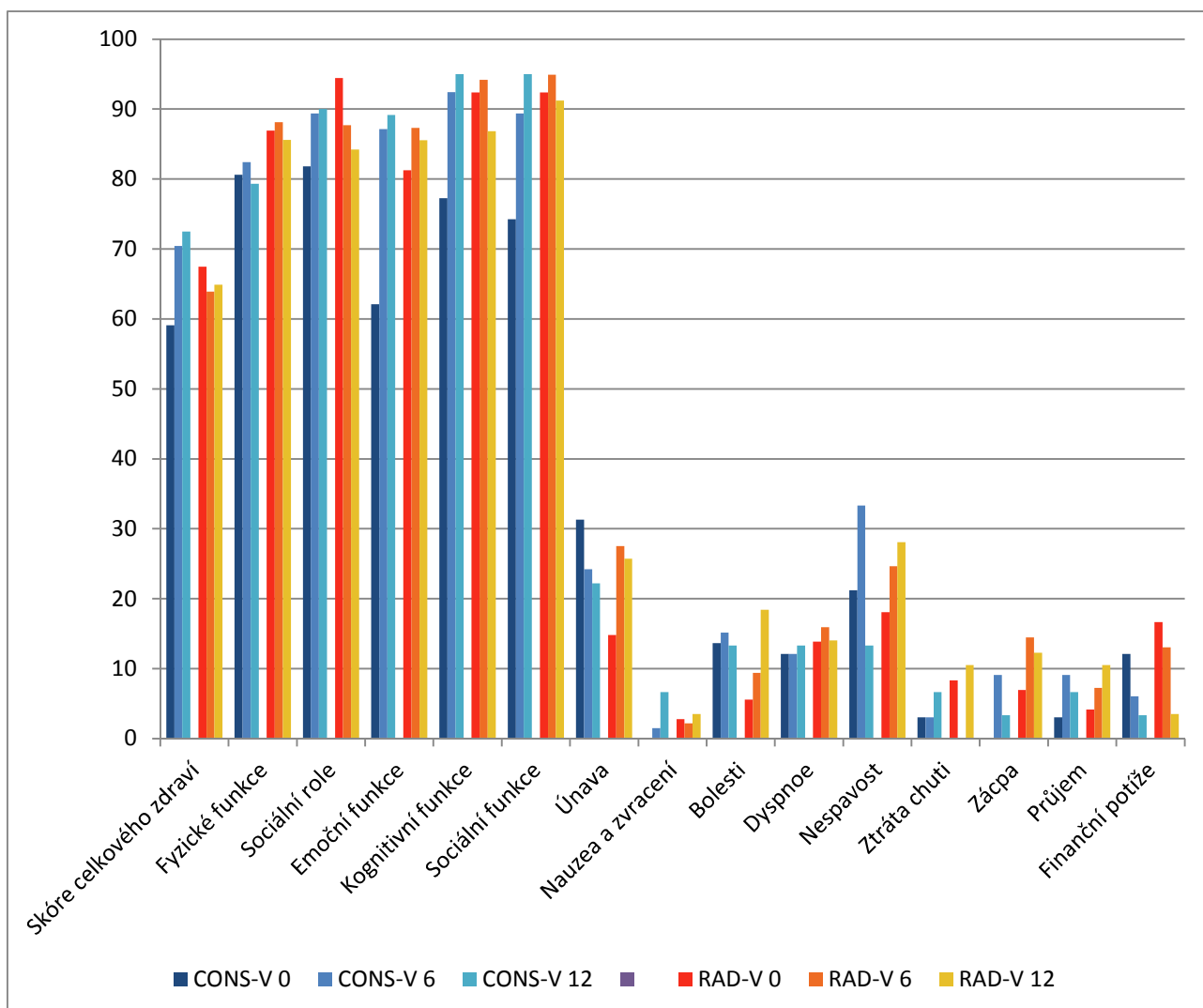
Tabulka 25 - Porovnání výsledků dotazníku EORTC QLQ-C30 u pacientek s karcinomem
vulvy před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci

Měsíce od operace	CONS-V				RAD-V			
	0	6	12		0	6	12	
	Průměr (SD)			<i>p</i> hodnota	Průměr (SD)			<i>p</i> hodnota
Funkční škály^a								
Skóre celkového zdraví	59,09 (30,15)	70,45 (26,97)	72,5 (11,15)		67,46 (24,14)	63,89 (20,97)	64,91 (25,39)	
Fyzické funkce	80,61 (22)	82,42 (22,56)	79,33 (18,45)	0,022	86,94 (18,7)	88,12 (11,18)	85,61 (20,03)	
Sociální role	81,82 (27,34)	89,39 (30,07)	90 (16,1)		94,44 (15,28)	87,68 (16,83)	84,21 (25,14)	
Emoční funkce	62,12 (21,2)	87,12 (14,61)	89,17 (12,45)	0,001 0,0001	81,25 (18,59)	87,32 (12,02)	85,53 (16,4)	
Kognitivní funkce	77,27 (34,38)	92,42 (25,13)	95 (15,81)		92,36 (13,88)	94,2 (9,55)	86,84 (14,25)	
Sociální funkce	74,24 (37,54)	89,39 (30,07)	95 (11,25)		92,36 (15,53)	94,93 (11,72)	91,23 (16,07)	
Symptomy^b								
Únava	31,31 (29,32)	24,24 (20,38)	22,22 (20,95)		14,81 (18,14)	27,54 (13,35)	25,73 (20,64)	0,01
Nausea a zvracení	0 (0)	1,52 (5,03)	6,67 (11,65)		2,78 (6,34)	2,17 (5,74)	3,51 (10,51)	
Bolesti	13,64 (20,84)	15,15 (31,14)	13,33 (21,94)		5,56 (11,7)	9,42 (12,13)	18,42 (25,39)	
Dyspnoe	12,12 (16,82)	12,12 (22,47)	13,33 (17,21)		13,89 (23,91)	15,94 (28,19)	14,04 (27,92)	
Nespavost	21,21 (22,47)	33,33 (29,81)	13,33 (17,21)		18,06 (25,97)	24,64 (25,06)	28,07 (35,6)	
Ztráta chuti	3,03 (10,05)	3,03 (10,05)	6,67 (14,05)		8,33 (14,74)	0 (0)	10,53 (19,41)	0,011
Zácpa	0 (0)	9,09 (21,56)	3,33 (10,54)		6,94 (13,83)	14,49 (31,5)	12,28 (27,69)	
Průjem	3,03 (10,05)	9,09 (15,57)	6,67 (14,05)		4,17 (11,26)	7,25 (14,06)	10,53 (15,92)	
Finanční potíže	12,12 (30,81)	6,06 (20,1)	3,33 (10,54)		16,67 (31,08)	13,04 (21,88)	3,51 (10,51)	

^a Vyšší průměrné skóre znamená vyšší kvalitu života

^b Vyšší průměrné skóre znamená větší přítomnost symptomů

Ve sloupci „*p* hodnota“ se údaj v prvním řádku buňky vztahuje k porovnání významnosti mezi stavem před operací a 6 měsíců po operaci, hodnota ve druhém řádku buňky se vztahuje k porovnání významnosti před operací a 12 měsíců po operaci. Uvedeny jsou pouze hodnoty s $p < 0,05$



Obrázek 16 - Porovnání průměrných skóre dotazníku EORTC QLQ-C30 před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci

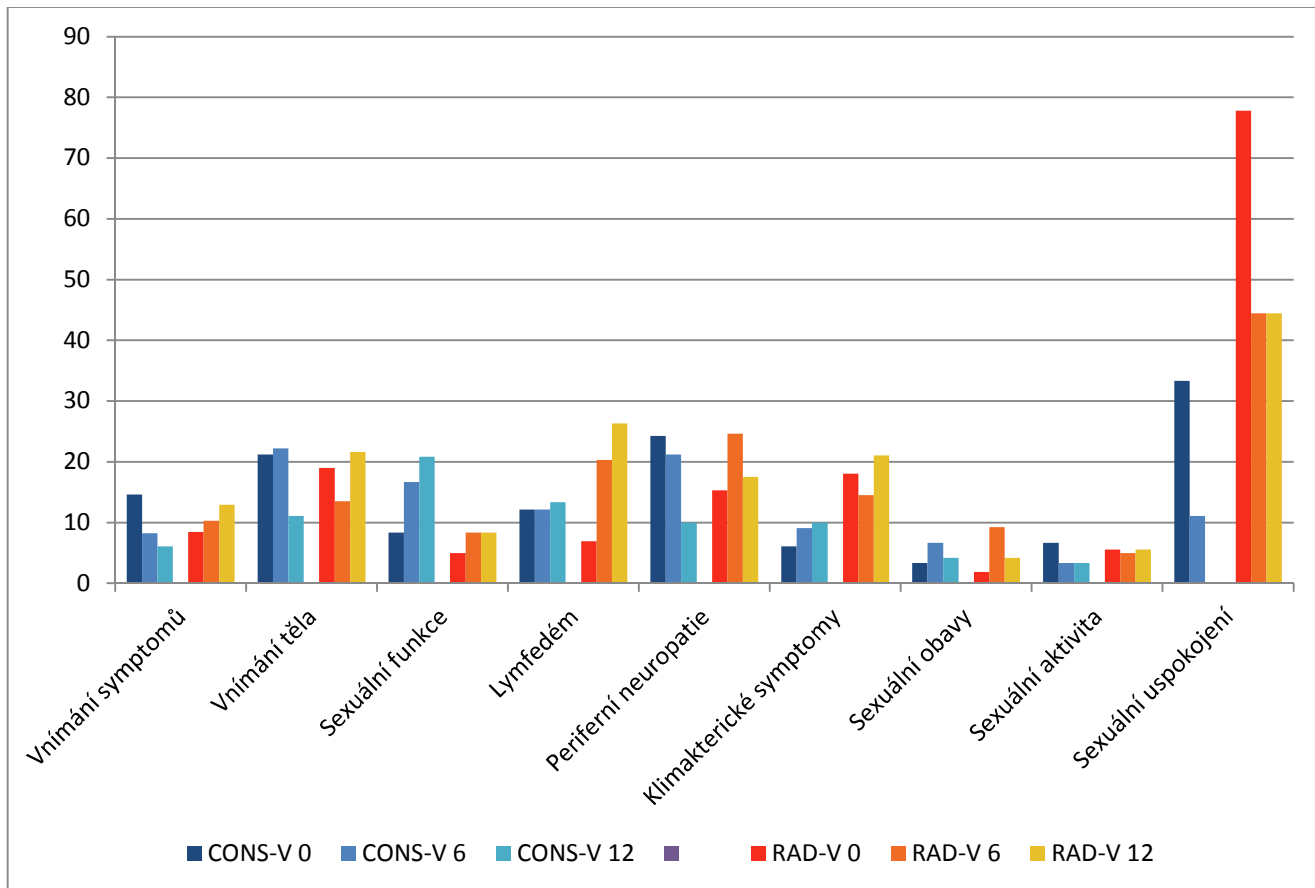
Vyšší skóre znamená vyšší kvalitu života u položek: celkové zdraví, fyzické funkce, sociální role, emoční funkce, kognitivní funkce a sociální funkce. U ostatních znamená vyšší skóre větší přítomnost symptomů.

Tabulka 26 - Porovnání výsledků dotazníku EORTC QLQ-CX24 u pacientek s karcinomem vulvy před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci

Měsíce od operace	CONS-V			<i>p</i> hodnota	RAD-V			<i>p</i> hodnota
	0	6	12		0	6	12	
	Průměr (SD)				Průměr (SD)			
Symptomové škály								
Vnímání symptomů	14,6 (14,83)	8,26 (11,59)	6,06 (4,04)	0,027	8,46 (7,26)	10,28 (8,11)	12,92 (13,43)	
Vnímání těla	21,21 (22,47)	22,22 (30,63)	11,11 (20,95)		18,98 (24,62)	13,53 (18,94)	21,64 (23,27)	
Sexuální funkce	8,33 (11,79)	16,67 (28,87)	20,83 (29,46)		5 (7,45)	8,33 (8,33)	8,33 (16,67)	
Symptomy								
Lymfedém	12,12 (30,81)	12,12 (30,81)	13,33 (32,2)		6,94 (160,04)	20,29 (29,71)	26,32 (26,24)	0,046 0,028
Periferní neuropatie	24,24 (30,15)	21,21 (26,97)	10 (16,1)		15,28 (21,93)	24,64 (18,03)	17,54 (20,39)	
Klimakterické symptomy	6,06 (13,48)	9,09 (15,57)	10 (16,1)		18,06 (25,97)	14,49 (22,08)	21,05 (25,36)	
Sexuální obavy	3,33 (10,54)	6,67 (21,08)	4,17 (11,79)		1,85 (7,86)	9,26 (25,06)	4,17 (16,67)	
Sexuální aktivita	6,67 (21,08)	3,33 (10,54)	3,33 (10,54)		5,56 (17,15)	5 (16,31)	5,56 (17,15)	
Sexuální uspokojení	33,33 (47,14)	11,11 (19,25)	0 (0)		77,78 (19,25)	44,44 (38,49)	44,44 (50,92)	

Vyšší průměrné skóre znamená větší přítomnost symptomů, kromě položek „sexuální aktivita“ a „sexuální uspokojení“. V těchto dvou případech vyšší skóre značí lepší kvalitu života.

Ve sloupci „*p* hodnota“ se údaj v prvním řádku buňky vztahuje k porovnání významnosti mezi stavem před operací a 6 měsíců po operaci, hodnota ve druhém řádku buňky se vztahuje k porovnání významnosti před operací a 12 měsíců po operaci. Uvedeny jsou pouze hodnoty s $p < 0,05$.



Obrázek 17 - Porovnání průměrných skóre dotazníku EORTC QLQ-CX24 před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci

Vyšší skóre znamená větší přítomnost symptomů, kromě položek „sexuální aktivita“ a „sexuální uspokojení“. V těchto případech vyšší skóre značí lepší kvalitu života.

Tabulka 27 - Porovnání významnosti v dotaznících kvality života mezi skupinami CONS-V a RAD-V před operací a za 3 a 6 měsíců po operaci. Rozdíl je statisticky významný, pokud je p hodnota menší než 0,05

Doba od operace v měsících	0	6	12
Dotazník EORTC QLQ-CX24			
Vnímání symptomů	0,30	0,16	0,15
Vnímání těla	0,57	0,42	0,033
Sexuální funkce	NA	NA	NA
Lymfedém	0,76	0,37	0,11
Periferní neuropatie	0,45	0,51	0,4
Klimakterické symptomy	0,21	0,61	0,32
Sexuální obavy	1	0,9	1
Sexuální aktivita	1	1	0,84
Sexuální uspokojení	NA	NA	NA
Dotazník EORTC QLQ-C30			
Skóre celkového zdraví	0,6	0,22	0,62
Fyzické funkce	0,41	0,56	0,19
Sociální role	0,11	0,32	0,65
Emoční funkce	0,013	0,96	0,67
Kognitivní funkce	0,37	0,35	0,032
Sociální funkce	0,39	0,86	0,66
Únava	0,11	0,45	0,62
Nausea a zvracení	0,28	1	0,31
Bolesti	0,26	0,76	0,48
Dušnost	0,96	0,85	0,67
Nespavost	0,66	0,46	0,4
Ztráta chuti	0,39	0,32	0,9
Zácpa	0,16	0,8	0,5
Průjem	0,1	1	0,67
Finanční potíže	0,55	0,31	0,96

NA - statistické hodnocení nelze použít, neboť na tyto otázky odpověděl v každé skupině pouze malý počet pacientek

6. Hodnocení a závěr

6.1 Hodnocení výsledků a diskuze

Absolutní většina dosud publikovaných studií hodnotila vznik a výskyt pooperačních lymfedémů jen retrospektivně, přičemž hlavním hodnotícím kritériem byl subjektivní pocit pacientky nebo záznam o přítomnosti lymfedému ve zdravotnické dokumentaci, tedy metody zcela neobjektivní a nereprodukovatelné (tabulky 1 a 15). Výsledky námi operovaných souborů pacientek, které jsou hodnoceny v disertační práci, lze považovat v kontextu s odbornou literaturou za unikátní, protože naše sledování bylo prospektivní a k odhalení a posouzení lymfedémů byly použity objektivní vyšetřovací metody. Hlavním problémem diagnostiky lymfedémů je neexistence vyšetřovací metody, která by byla považována za tzv. zlatý standard plošně využívaný pro účely diagnostiky a sledování efektivity léčby pooperačních lymfedémů v různých lokalizacích. Další úskalí představuje rozmanitost definic lymfedémů, které rozhodně nejsou ekvivalentní a dosud neexistuje jednotný názor na to, která z nabízených definic je tou nejlepší.

V prezentovaných výsledcích disertační práce byly lymfedémy hodnoceny pomocí nejčastěji využívané metody měření obvodů končetin a zároveň společně s tím i novou a senzitivnější metodou MFBI, která je schopna odhalit i časná subklinická stádia pooperačních lymfedémů. Tato moderní metoda dokumentuje na souboru operovaných žen význam předoperačního vyšetření dolních končetin za účelem komparace s pooperačními měřeními, protože jen tak lze diagnostikovat časná stádia lymfedému a včas začít s jejich terapií. Pro vyšetření pooperačních lymfedémů dolních končetin po operacích karcinomu děložního hrdla či vulvy nelze použít jednu či druhou končetinu jako referenční (na rozdíl od jednostranného karcinomu prsu), protože vzhledem k rozsahu lymfadenektomie je riziko vzniku lymfedému oboustranné.

K výhodám metody MFBIA patří kromě vysoké senzitivity také její neinvazivita, nebolestivost, rychlost (vyšetření trvá 2 minuty), jednoduchá proveditelnost, snadná reprodukovatelnost a možnost provedení kdekoli.

Předložená práce potvrzuje, že zjištěná prevalence lymfedémů výrazně závisí na použité diagnostické metodě. Důvodem je, že jednotlivé metody, v závislosti na své senzitivitě zachycují lymfedémy v různých stádiích. Subjektivním hodnocením jsou často detekována až pozdní stadia lymfedémů, proto je prevalence zjištěná tímto způsobem obvykle nejnižší. Metoda měření obvodů diagnostikuje lymfedém ve fázi nárůstu objemu končetiny. MFBIA zachycuje i časná stadia v období zvýšení množství extracelulární tekutiny zatím bez výrazného nárůstu objemu končetiny. Proto je prevalence LLL diagnostikovaná touto metodou nejvyšší.

Pro včasné započetí adekvátní pooperační péče je důležitá také důkladná informovanost pacientek před operací. Patientky musí být předem upozorněny na potenciální vznik všech komplikací, které se mohou po radikální operaci objevit, zejména na riziko lymfedému. Měly by být rovněž poučeny o pooperačních preventivních postupech, vhodných režimových opatřeních, příznacích počátečního stadia lymfedému a nutnosti včasného kontaktu s odborníkem. Podrobně informovaná pacientka je schopna včas upozornit na počáteční klinické projevy lymfedému, čímž se může sama významně podílet na včasném zahájení terapie a zabránění progresu otoku.

6.1.1 Karcinom děložního hrdla

Ve srovnání se skupinou po radikální abdominální hysterektomii (RAD-C) byl v souboru po laparoskopické operaci (CONS-C) nižší věkový průměr operovaných žen a bylo zde také větší zastoupení nižších stádií nádorového onemocnění dle FIGO klasifikace. Mladší ženy měly možnost výběru, pokud to stádium nádorového onemocnění umožňovalo, podstoupit místo radikální operace konzervativní - fertilitu zachovávající operaci nebo alespoň miniinvazivní chirurgický přístup. Ve skupině RAD-C byly

pacientky vyššího věku s pokročilejším stádiem či vyšším gradingem zhoubného nádoru, u nichž byl indikován radikální operační zákrok. V souladu s očekáváním byla ve skupině CONS-C signifikantně nižší peroperační krevní ztráta, neboť pacientky byly operovány laparoskopicky. Výhodu menší krevní ztráty během laparoskopické radikální hysterektomie oproti laparotomické potvrzují i další publikované studie [Hou et al., 2011; Soliman et al., 2011; Taylor et al., 2011]. Medián krevní ztráty 375 ml v laparotomicky operované skupině RAD-C je srovnatelný s publikovanými údaji jiných chirurgických týmů. Soliman a kol. [Soliman et al., 2011] uvádí průměrnou krevní ztrátu při radikální hysterektomii 350 ml a Taylor a kol. 394 ml [Taylor et al., 2011].

Lymfedémy

Za 12 měsíců po operaci karcinomu děložního hrdla udávalo subjektivní lymfedém 35,9 % pacientek, u 37,18 % byl objektivně zjištětelný metodou měření obvodů končetin a u 52,56 % žen byl detekován nárůst množství extracelulární tekutiny pomocí metody MFBI R_i/R_0 . Watanabeho modifikace MFBI R_i/R_0 byla u žen po operaci karcinomu děložního hrdla v diagnostice lymfedémů shledána nejsenzitivnější. U časných stádií pooperačního lymfedému MFBI R_i/R_0 detekovala nárůst objemu extracelulární tekutiny u žen, u kterých byl diagnostikován lymfedém metodou měření obvodů končetin minimálně o tři měsíce později. MFBI odhaluje již malé změny v množství extracelulární tekutiny, čímž umožňuje zachytit i velmi časná stádium lymfedému. Prevalence lymfedémů dolních končetin hodnocená touto metodou je proto vyšší než pomocí metod, které diagnostikují až pokročilejší stádía.

Námi diagnostikované pooperační prevalence lymfedémů dolních končetin jsou vyšší než publikované výsledky jiných autorů (tabulka 1). Důvod je možné vysvětlit výsledky metaanalýzy zabývající se prevalencí pooperačního lymfedému [Cormier et al., 2010]. Ta potvrdila, že při detekci lymfedémů u malignit je diagnostikována jejich významně vyšší prevalence ve studiích používajících objektivní vyšetřovací metody

ve srovnání se subjektivním hodnocením. Dominantně to souvisí se skutečností, že pomocí subjektivního hodnocení jsou obvykle zachycena až pozdější stádia lymfedémů.

V našem souboru pacientek operovaných pro karcinom děložního hrdla byl jako rizikový faktor pro vznik lymfedémů potvrzen BMI nad 30. Adjuvantní radioterapie byla při nezávislém vyhodnocení sledovaných faktorů spojena se statisticky signifikantně vyšším výskytem lymfedémů. Adjuvantní radioterapie je popisována jako rizikový faktor pro vznik lymfedémů po chirurgické léčbě cervikálního karcinomu také v odborné literatuře. Za příčiny jsou považovány zejména postradiační poruchy tvorby kolaterálních cév lymfatického systému a akcentace kožní fibrózy [Ohba et al., 2011]. Podle studie publikované Beesley a kol. [Beesley et al., 2007] se zvyšuje riziko pooperačního lymfedému při adjuvantní radioterapii 3,5-násobně. Kim a kol. [Kim et al., 2012] udávají 25,5% prevalenci lymfedémů u žen, které po operaci pro karcinom děložního hrdla podstoupily adjuvantní radioterapii v komparaci s 8,9% prevalencí ve skupině bez potřeby provedení této dodatečné léčebné modality. V recentní retrospektivní studii [Ohba et al., 2011] byl 50% výskyt lymfedémů dolní končetiny u pacientek po adjuvantní radioterapii a v 16,5 % bez radioterapie. Celkově vyšší prevalenci lymfedému v této studii si autoři vysvětlují vyšším počtem odstraněných lymfatických uzlin (medián 85, rozmezí 38-172). Statisticky významně vyšší riziko vzniku lymfedému dolních končetin po adjuvantní radioterapii potvrzují také výsledky studií Le Borgne a kol. ($p=0,01$) a Tada a kol. (OR 1,77; 95% CI: 1,03-3,06; $p=0,049$) [Le Borgne et al., 2012; Tada et al., 2009].

Vyšší věk, BMI v pásmu obezity a chemoterapie (neoadjuvantní i adjuvantní) nejsou považovány za rizikové faktory vzniku lymfedému dolních končetin po radikální hysterektomii pro karcinom děložního hrdla [Kim et al., 2012; Ohba et al., 2011; Tada et al., 2009]. BMI v pásmu obezity byl však shledán rizikovým faktorem vzniku lymfedému po operacích pro jiné gynekologické malignity. Ridner a kol. [Ridner et al., 2011] uvádí 3,6-násobné riziko lymfedému po operacích karcinomu prsu při BMI nad 30. Obdobné výsledky byly publikovány i v další studii [Helyer et al., 2010] s 2,9-násobným rizikem lymfedému u žen s BMI nad 30. Ve studii de Melo Ferreira a kol. je zaznamenán vysoký

BMI jako rizikový faktor pro vznik lymfedému po operacích karcinomu vulvy ($p=0,04$) [de Melo Ferreira et al., 2012].

Podle některých autorů stoupá riziko vzniku lymfedému s počtem odstraněných lymfatických uzlin při radikální operaci. Füller a kol. [Füller et al., 2008] uvádí vyšší riziko vzniku lymfedému při odstranění více než 25 lymfatických uzlin. V našem souboru pacientek nebyl tento předpoklad (hodnocený pomocí modelu logistické regrese) potvrzen.

Množství zánětlivých komplikací (5,1 %) je v našem souboru srovnatelné se závěry multicentrické studie s 234 pacientkami, v níž byla zachycena 4 % těchto pooperačních komplikací [Trimbos et al., 2004]. Rovněž výskyt pooperačně vzniklých lymfocyst malé pánve byl v našem souboru (6,4 %) v souladu s výsledky publikovanými jinými autory. Franchi a kol. uvádí 3,4% prevalenci symptomatických lymfocyst diagnostikovaných do 12 měsíců po radikální hysterektomii [Franchi et al., 2007]. Manchana a kol. prezentovali prevalenci lymfocyst po radikální hysterektomii ve výši 9,3 % [Manchana et al., 2009].

Kvalita života

V hodnocení kvality života po operaci nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi skupinami CONS-C a RAD-C. Ve studii srovnávající soubory žen v odstupu dvou let od radikální hysterektomie a radikální trachelektomie rovněž nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v kvalitě života [Carter et al., 2010b].

V obou skupinách se však pooperačně zhoršily fyzické funkce, bolest, lymfedémy, známky periferní neuropatie a klimakterické symptomy. Obdobné výsledky prokázala i prospektivní studie hodnotící kvalitu života za 3, 6 a 12 měsíců po operaci pro karcinom děložního hrdla, přičemž dominovalo zejména statisticky významné zhoršení lymfedémů a postmenopauzálních symptomů [Ferrandina et al., 2012].

Závažným rizikovým faktorem zhoršujícím kvalitu života po operaci pro karcinom děložního hrdla je adjuvantní radioterapie. Ve studii srovnávající kvalitu života tří skupin pacientek (po radikální hysterektomii, radikální hysterektomii s adjuvantní chemoterapií a radikální hysterektomii s adjuvantní radioterapií) byla v odstupu 3 až 14 let po operaci

pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 zjištěna snížená kvalita života u žen po adjuvantní radioterapii týkající se zejména fyzických a sociálních funkcí, neusey a zvracení, bolesti, ztráty chuti k jídlu a nižší frekvence sexuálního styku s častějším pocitem úzké pochvy. Pokud však nebyla adjuvantní radioterapie provedena, bylo skóre kvality života podobné zdravým ženám [Greimel et al., 2009]. V jiné studii udávaly pacientky po radikální hysterektomii a adjuvantní radioterapii za 12 měsíců po operaci ve srovnání s kontrolní skupinou (bez radioterapie) vyšší výskyt sexuální dysfunkce, klimakterických symptomů, příznaků periferní neuropatie a lymfedémů dolních končetin [Plotti et al., 2011].

Pro hodnocení kvality života je důležitá doba, která uplynula od léčby. Některé longitudinální studie ukazují, že kvalita života se u pacientek po léčbě pro karcinom děložního hrdla za pět až deset let od terapie neliší od těch žen, které nádorové onemocnění nikdy neprodělaly [Bradley et al., 2006; Frumovitz et al., 2005; Wenzel et al., 2005].

Zajímavé výsledky přinesla studie porovnávající kvalitu života 263 žen za 4 roky po operaci pro karcinom děložního hrdla. Pacientky byly podle věku rozděleny do dvou skupin, do 45 let a od 45 let výše. Celkový zdravotní stav se mezi jednotlivými skupinami výrazně lišil. Mladší ženy změnu svého zdravotního stavu více vnímaly, častěji se u nich projevovala únava, zácpa, gastrointestinální symptomy, lymfedémy, horší vnímání svého těla a porucha sexuality. Byl u nich také zřejmý větší vliv nádorového onemocnění na rodinný život a společenské aktivity a negativní dopad na jejich zaměstnanost [Bifulco et al., 2012].

Radikální hysterektomie vede ke změnám, které mohou negativně ovlivnit sexualitu. Ve skupině po radikální abdominální hysterektomii (RAD-C) se pooperačně zhoršily sexuální funkce. Ve srovnání s tím bylo u pacientek po laparoskopické operaci (CONS-C) zaznamenáno zlepšení sexuální aktivity a sexuálního uspokojení. To odpovídá negativnímu vlivu resekce parametrií (která byla provedena ve skupině RAD-C) na funkci pohlavních orgánů. V observační longitudinální studii se u žen za 24 měsíců po radikální hysterektomii objevila snížená vaginální lubrikace, úzká a krátká pochva, necitlivé oblasti v okolí labií, dyspareunie a sexuální nespokojenost. Tyto ženy udávaly výrazné zhoršení

sexuálních funkcí ve srovnání se stavem před operací i s kontrolní skupinou [Pieterse et al., 2006]. Ve studii porovnávající laparoskopický přístup s laparotomickým nebyl zjištěn příznivější vliv laparoskopické radikální hysterektomie na sexuální funkce než v případě laparotomie [Serati et al., 2009].

6.1.2 Karcinom vulvy

Pacientky po operaci pro karcinom vulvy byly v naší skupině CONS-V mladší než ve skupině RAD-V. U mladších žen byl zhoubný nádor častěji diagnostikován v nižším stádiu, a proto bylo třeba provést méně radikální chirurgický zákrok. Skupiny se lišily také počtem odstraněných lymfatických uzlin, což souvisí s typem operace (v CONS-V byly odstraněny jen sentinelové uzliny a v případě RAD-V byla provedena inguinofemorální lymfadenektomie). S konzervativnějším operačním výkonem souvisela nižší průměrná peroperační krevní ztráta ve srovnání se skupinou RAD-V (180 vs 240 ml).

Lymfedémy

Za 12 měsíců po operaci dosáhla prevalence lymfedémů dolních končetin měřená pomocí subjektivního hodnocení 19,44 %, metodou měření obvodů končetin 38,89 % a pomocí MFBIA R_0 66,67 %. Tyto výsledky odpovídají publikovaným závěrům jiných autorů (tabulka 15).

V diagnostice časného lymfedému u žen po operaci karcinomu vulvy se jako vysoce senzitivní metoda osvědčila Cornishova modifikace MFBIA R_0 se 100% senzitivitou v detekci změn množství extracelulární tekutiny již 6 měsíců před diagnostikováním LLL metodou měření obvodů. Podle publikovaných údajů [Cornish et al., 2001] byl lymfedém horních končetin detekován pomocí MFBIA již 10 měsíců před jeho klinickou manifestací, přičemž v případě použití této metody byla prokázána 100% senzitivita (ve srovnání s 5% senzitivitou metody měření obvodů končetin). Pro detekci

časných forem lymfedémů neexistuje žádná jiná srovnatelná metoda se stejně vysokou senzitivitou.

Prevalence lymfedémů dolních končetin v souboru pacientek po inguinofemorální lymfadenektomii byla (diagnostikovaná měřením obvodů) za 12 měsíců po operaci vyšší (45,83 %) než ve skupině CONS-V (25 %), rozdíl však nebyl statisticky signifikantní. Přesto je zde viditelný trend nižší morbiditý po méně radikálním výkonu (ve skupině CONS-V byl medián odstraněných lymfatických uzlin na třísko 1,95 a ve skupině RAD-V 4,67). I v literatuře je výskyt lymfedémů méně častý v případech, kdy byla odstraněna pouze sentinelová uzlina. Reprezentativně to prokazuje studie Van der Zee a kol. na souboru 259 pacientek s karcinomem vulvy a odstraněnou sentinelovou uzlinou, v němž dosáhla prevalence pooperačních lymfedémů dolních končetin jen 1,9 % v komparaci s 25,2 % v souboru 144 žen po inguinofemorální lymfadenektomii [Van der Zee et al., 2008]. V jiné studii je popisována 13% prevalence lymfedémů po odstranění pouze sentinelových uzlin a 39% po inguinofemorální lymfadenektomii [Johann et al., 2008]. Vyšší prevalence lymfedémů ve skupině CONS-V ve srovnání s publikovanými údaji může být vysvětlena tím, že u některých pacientek této skupiny nebyla odstraněna pouze sentinelová uzlina, ale všechny aktivní lymfatické uzliny, protože naše prospektivní studie byla zahájena již v roce 2007, tedy dříve než byl koncept mapování sentinelové uzliny u karcinomu vulvy oficiálně akceptován jako alternativa inguinofemorální lymfadenektomie [Levenback et al., 2009].

Metodou MFBIAR₀ bylo 58 % lymfedémů diagnostikováno již během prvních tří měsíců po operaci a 87,5 % do 6 měsíců po operaci. Tada a kol. popsali medián doby vzniku lymfedému od operace pro karcinom vulvy 4,2 měsíce (rozmezí 0,1-50,7 měsíců) [Tada et al., 2009]. V jiné studii je popsán vznik 71 % lymfedémů dolních končetin v průběhu prvních šesti měsíců, z čehož většina (53 %) vznikla do tří měsíců od zákroku a koncem prvního roku po operaci bylo diagnostikováno 84 % lymfedémů [Ryan et al., 2003]. V souboru Beesley a kol. vzniklo až 75 % lymfedémů dolních končetin po operaci pro karcinom vulvy během prvního roku po operaci. V průběhu druhého roku bylo

diagnostikováno dalších 19 % lymfedémů a 2-5 let po operaci již pouze 6 % [Beesley et al., 2007]. Dvanáctiměsíční sledování souboru žen v této disertační práci považujeme v kontextu s uvedenými autory za dostatečné pro detekci časného stádia lymfedému.

Po vyhodnocení rizikových faktorů (věk nad 60 let, BMI nad 30, adjuvantní radioterapie a typ operace) nebyl za 12 měsíců po operaci žádný z nich shledán statisticky významným pro vznik pooperačního lymfedému. V souhlasu s našimi závěry nebyly ani v publikované odborné literatuře věk nad 65 let a adjuvantní radioterapie shledány rizikovými faktory pro vznik lymfedémů u 101 pacientek po modifikované radikální vulvektomii s kompletní inguinofemorální lymfadenektomií [Gaarenstroom et al., 2003]. Studie Hinten a kol. prokázala naopak rizikový faktor vzniku lymfedému v nižším věku pacientek [Hinten et al., 2011].

V souladu s výsledky naší studie nebyl nalezen důkaz pro to, že by byla adjuvantní radioterapie u karcinomu vulvy rizikovým faktorem pro vznik lymfedému. V randomizované studii 114 pacientek po radikální vulvektomii vznikl chronický lymfedém u 16 % pacientek po adjuvantní radioterapii a u 22 % ve skupině bez radioterapie [Kunos et al., 2009]. Nižší výskyt lymfedémů (RR 0,06, 95% CI 0,00 – 1,03) po radioterapii zaznamenala také studie porovnávající primární radioterapii s inguinofemorální lymfadenektomií [van der Velden et al., 2011].

Dehiscence sutury, kterou bylo nutno reoperovat a provést resuturu, se vyskytla ve skupině RAD-V v 12,5 % případů. V jiném souboru pacientek po radikální vulvektomii technikou tří incisí byla srovnatelná četnost dehiscence 18,8 % [Sultana a Naz, 2007].

Kvalita života

Z hlediska kvality života bylo detekováno statisticky významné zhoršení stavu ve skupině RAD-V, v níž byla pooperačně přítomná větší únava a vyšší výskyt lymfedémů. U pacientek po konzervativní operaci (CONS-V) nedošlo ke zhoršení žádného parametru kvality života. Mezi hodnocenými skupinami CONS-V a RAD-V nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly, kromě vnímání těla a kognitivních funkcí v odstupu 12

měsíců po operaci, které byly horší ve skupině RAD-V. K obdobným výsledkům dospěla i studie GROINSS-V, která pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 srovnávala skupinu žen po odstranění pouze sentinelových uzlin se skupinou po inguinofemorální lymfadenektomii [Oonk et al., 2009].

Sexuální funkce a sexuální uspokojení nebylo možné hodnotit pro nízký počet odpovědí. Pacientky na tyto otázky neodpovídaly ze dvou důvodů: otázky jim připadaly příliš intimní nebo neměly sexuálního partnera. Oba tyto důvody jsou ve vyšetřované věkové kategorii pacientek zcela pochopitelné. Také ve studii Oonk a kol. odpovídala na otázky týkající se sexuality pouze malá část (17,7 %) sexuálně aktivních žen souboru [Oonk et al., 2009] a při takto malém počtu žen nebyly zjištěny rozdíly v sexuální aktivitě mezi sledovanými skupinami.

Počet studií zabývajících se kvalitou života po operacích pro karcinom vulvy je dosud malý a většina z nich je zaměřena pouze na pooperační sexuální funkce. U žen po operaci pro maligní tumor vulvy je vyšší riziko vzniku sexuálních dysfunkcí, nespokojenosti s partnerským vztahem a psychologických problémů. Tyto obtíže nastávají častěji u žen vyššího věku se špatnou kvalitou života, s depresemi v anamnéze a s větším rozsahem exstirpace tkáně vulvy [Aerts et al., 2009]. Ve studii, která hodnotila soubor 41 žen za 3 měsíce po radikální vulvektomii byly podle očekávání potvrzeny závažné sexuální dysfunkce, zejména sexuální hypoaktivita a averze, přičemž dominantními rizikovými faktory vedoucími k ukončení pohlavního života po operaci byly zejména deprese a pokročilý věk. V souboru operovaných nebyl zaznamenán vztah mezi typem chirurgického zákroku na vulvě a sexuální dysfunkcí [Green et al., 2000].

6.2 Závěr

1. V předložené dizertační práci byly použity dvě objektivní a jedna subjektivní metoda detekce pooperačního lymfedému v souborech žen s karcinomy děložního hrdla a vulvy. Nejvyšší senzitivitu prokázala detekce lymfedémů pomocí multifrekvenční bioelektrické impedanční analýzy. Metoda MFBIA byla schopna zjistit nárůst objemu extracelulární tekutiny dříve než ostatní použité typy vyšetření. Diagnostika lymfedémů pomocí subjektivního hodnocení vykazovala výrazně nižší citlivost zejména v odhalení počínajících otoků. Výsledky dokumentují závislost zjištěné prevalence LLL na použité diagnostické metodě, neboť každá z metod detekuje lymfedémy v jiném stádiu.

2. U pacientek za 12 měsíců po operaci karcinomu děložního hrdla dosáhla prevalence lymfedémů diagnostikovaná pomocí objektivní metody měření obvodů končetin hodnoty 37,18 %. Nejsenzitivnější metodou v detekci lymfedému byla Watanabeho modifikace MFBIA R_i/R_0 , která diagnostikovala za 12 měsíců po operaci lymfedém u 52,56 % pacientek. Metoda MFBIA R_i/R_0 zaznamenala lymfedémy již 3 měsíce před tím, než byly diagnostikovány pomocí měření obvodů nebo subjektivním hodnocením.

Jako rizikový faktor vzniku lymfedému po operaci karcinomu děložního hrdla byl určen BMI nad 30, přičemž při hodnotě nad 30 bylo riziko 3,1-násobně vyšší než při BMI pod 30.

Velkou nadějí na snížení počtu lymfedémů po operaci pro karcinom děložního hrdla představuje koncept exstirpace sentinelových mízních uzlin. Pro jeho plošné zavedení do onkogynekologické praxe je však třeba potvrdit jeho onkologickou bezpečnost.

V obou sledovaných skupinách pacientek po operaci pro karcinom děložního hrdla bylo zaznamenáno zhoršení kvality života v oblasti fyzických funkcí, bolestí, lymfedému, periferní neuropatie a klimakterických symptomů, přičemž ve skupině RAD-C byla navíc vyšší únava a porucha sexuálních funkcí.

3. Prevalence lymfedémů dolních končetin po operaci karcinomu vulvy diagnostikovaná metodou měření obvodů byla za 12 měsíců po operaci 38,89 %. Nejsenzitivnější metodou pro detekci LLL byla metoda MFBIA v Cornishově modifikaci R_0 , která diagnostikovala 12 měsíců po operaci lymfedém u 66,67 % pacientek. Tato metoda také dokázala se 100% senzitivitou detekovat časná stádia lymfedému u pacientek, u kterých došlo k rozvoji klinicky zřejmého lymfedému až o 6 měsíců později.

Ve skupině pacientek po odstranění sentinelové uzliny byla prevalence LLL nižší než ve skupině po inguinofemorální lymfadenektomii a ačkoli rozdíl nebyl statisticky významný, je zde viditelný trend nižší mortality po méně radikálním zákroku.

Ze sledovaných faktorů nebyl žádný prokázán jako rizikový pro vznik lymfedému po operaci karcinomu vulvy.

Komparace obou sledovaných skupin z hlediska kvality života za 12 měsíců po operaci karcinomu vulvy odhalila statisticky významný rozdíl ve vnímání těla a kognitivních funkcích, ty byly horší ve skupině RAD-V.

Pro časnou pooperační detekci lymfedémů je nutné již předoperační měření dolních končetin, aby je bylo možné srovnat s měřeními po operaci. Vzhledem k vysoké senzitivitě metod MFBIA R_0 a R_i/R_0 jsou tato vyšetření využitelná pro detekci časných (klinicky němých) stádií lymfedémů a pro monitorování efektivity léčby. Tyto metody zajistí kvalitní sledování rizikových pacientek a v případě zhoršování lymfedémů umožní začít s jejich včasnou terapií.

7. Soupis bibliografických citací

1. AARONSON, N.K., AHMEDZAI, S., BERQMAN, B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993, 85, p. 365-76.
2. AERTS, L., ENZLIN, P., VERHAEGHE, J., et al. Sexual and psychological functioning in women after pelvic surgery for gynaecological cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009, 30(6), p. 652-6.
3. ARMER, J.M., STEWART, B.R., SHOOK, R.P. 30-month post-breast cancer treatment lymphoedema. *J Lymphoedema.* 2009, 4 (1), p. 14–18.
4. ARMER, J.M., STEWART, B.R. A Comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol.* 2005, 3 (4), p. 208–217.
5. AYHAN, A., CELIK, H., DURSUN, P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2008, 6, p. 53-64.
6. BATES, D.O., LEVICK, J.R., MORTIMER, P.S. Quantification of rate and depth of pitting in human edema using an electronic tonometer. *Lymphology.* 1994, 27, p. 159-172.
7. BEESLEY, V.L., JANDA, M., EAKIN, E.G., et al. Lymphedema after gynaecological cancer treatment: prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer.* 2007, 109 (12), p. 2607-14.
8. BENDA, K. Lymfedém končetin v ordinaci praktického lékaře. *Med pro Praxi.* 2006, 6, p. 276-279.
9. BENEDETTI-PANICI, P., ANGIOLI, R., PALAIA, I. et al. Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol Oncol.* 2005, 96, p. 792-798.

10. BERGMARK, K., AVALL-LUNDQVIST, E., DICKMAN, P.W., et al. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer*. 2006, 16 (3), p. 1130-1139.
11. BIFULCO, G., DE ROSA, N., TORNESELLO, M.L., et al. Quality of life, lifestyle behavior and employment experience: a comparison between young and midlife survivors of gynecology early stage cancers. *Gynecol Oncol*. 2012, 124 (3), p. 444-451.
12. BOX, R. Restriction of the range of arm elevation exercises for one week after surgery for breast cancer can reduce the incidence of lymphoedema. *Aust J Physiother*. 2009, 55 (1), p. 64.
13. BOX, R.C., REUL-HIRCHE, H.M., BULLOCK-SAXTON, J.E., FURNIVAL, C.M. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphoedema. *Breast Cancer Res Treat*. 2002, 75 (1), p. 51-64.
14. BOX, R.C., REUL-HIRCHE, H.M., BULLOCK-SAXTON, J.E. The intra- and inter-tester reliability of three measurement methods for early detection of lymphoedema after axillary dissection. *Eur J Lymph*. 1999, 27, p. 74-79.
15. BRADLEY, S., ROSE, S., LUTGENDORF, S., et al. Quality of life and mental health in cervical and endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2006, 100 (3), p. 479-486.
16. BROUNS, E., DONCEEL, P., STAS, M. Quality of life and disability after ilio-inguinal lymphadenectomy. *Acta Chir Belg*. 2008, 108 (6), p. 685-690.
17. BUNCE, I.H., MIROLO, B.R., HENNESSY, J.M., et al. Post-mastectomy lymphoedema treatment and measurement. *Med J Aust*. 1994, 161 (2), p. 125-128.
18. CANAVAN, T.P., COHEN, D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician*. 2002, 66 (7), p. 1269-74.
19. CARTER, J., RAVIV, L., APPOLLO, K., et al. A pilot study using the Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ) as a clinical care tool to identify lower

- extremity lymphedema in gynecologic cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2010a, 117 (2), p. 317-323.
20. CARTER, J., SONODA, Y., BASER, R.E., et al. A 2-year prospective study assessing the emotional, sexual, and quality of life concerns of women undergoing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for treatment of early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2010b, 119 (2), p. 358-365.
 21. CORMIER, J.N., ASKEW, R.L., MUNGOVAN, K.S., et al. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and metaanalysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010, 116 (22), p. 5138-5149.
 22. CORNISH, B.H.. Bioimpedance analysis: Scientific background. *Lymphat Res Biol.* 2006, 4 (1), p. 47-50.
 23. CORNISH, B.H., THOMAS, B.J., WARD, L.C., et al. A new technique for the quantification of peripheral edema with application in both unilateral and bilateral cases. *Angiology.* 2002, 53 (1), p. 41-47.
 24. CORNISH, B.H., CHAPMAN, M., HIRST, C., et al. Early diagnosis of lymphoedema using multiple frequency bioimpedance. *Lymphology.* 2001, 34, 2-11.
 25. CORNISH, B.H., WARD, L.C. Data analysis in multiple-frequency bioelectrical impedance analysis. *Physiol Meas.* 1998, 19, p. 275-283.
 26. CORNISH, B.H., BUNCE, I.H., WARD, L.C., et al. Bioelectrical impedance for monitoring the efficacy of lymphoedema treatment programmes. *Breast Cancer Res Treat.* 1996, 38 (2), p. 169-176.
 27. CORNISH, B.H., THOMAS, B.J., WARD, L.C. Improved prediction of extracellular and total body water using impedance loci generated by multiple frequency bioelectrical impedance analysis. *Phys Med Biol.* 1993, 38 (3), p. 337-346.
 28. COVENS, A., ROSEN, B., MURPHY, J., et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* 2002, 84 (1), p. 145-149.

29. DARGENT, D., MARTIN, X., SACCHETONI, A., MATHEVET, P. Laparoscopic vaginal radical hysterectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*. 2000, 88 (8), p. 1877-1882.
30. DE MELO FERREIRA, A.P., DE FIGUEIREDO, E.M., LIMA, R.A., et al. Quality of life in women with vulvar cancer submitted to surgical treatment: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012, 165 (1), p. 91-95.
31. DEVOOGDT, N., CHRISTIAENS, M.R., GERAERTS, I., et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011, 343:d5326. doi: 0.1136/bmj.d5326.
32. DISAIA, P.J., CREASMAN, W.T., RICH, W.M. An alternative approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*. 1979, 133 (7), p. 825-832.
33. DITTO, A., MARTINELLI, F., BORREANI, C., et al. Quality of life and sexual, bladder and intestinal dysfunctions after class III nerve-sparing and class II radical hysterectomies: a questionnaire-based study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009, 19 (5), p. 953-957.
34. FERRANDINA, G., MANTEGNA, G., PETRILLO, M., et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2012, 124 (3), p. 389-394.
35. FRANCHI, M., TRIMBOS, J.B., ZANABONI, F., et al. Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) study in 234 patients. *Eur J Cancer*. 2007, 43 (8), p. 1265-8.
36. FRUMOVITZ, M., SUN, C.C., SCHOVER, L.P., et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2005, 23 (30), p. 7428-36.

37. FÜLLER, J., GUDERIAN, D., KÖHLER, C., et al.: Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol.* 2008, 184 (4), p. 206-211.
38. GAARENSTROOM, K.N., KENTER, G.G., TRIMBOS, J.B., et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer.* 2003, 13 (4), p. 522-527.
39. GARY, D.E.: Lymphedema diagnosis and management. *J Am Acad Nurse Pract.* 2007, 19 (2), p. 72-78.
40. GIRGIS, A., STACEY, F., LEE, T., et al. Priorities for women with lymphoedema after treatment for breast cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2011, 342: d3442. doi: 10. 1136/bmj.d3442.
41. GOULD, N., KAMELLE, S., TILLMANN, T., et al. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2001, 82 (2), p. 329-332.
42. GREEN, M.S., NAUMANN, R.W., ELLIOT, M., et al. Sexual dysfunction following vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2000, 77 (1), p. 73-77.
43. GREIMEL, E.R., WINTER, R., KAPP, K.S., HAAS, J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study. *Psychooncology.* 2009, 18 (5), p. 476-482.
44. GREIMEL, E.R., KULJANIC VLASIC, K., WALDENSTROM, A.C., et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer.* 2006, 107 (8), p. 1812-1822.
45. HALASKA, M.J., NOVACKOVA, M., MALA, I., et al. A prospective study of postoperative lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010a, 20 (5), p. 900-904.
46. HALAŠKA, M. J., BRTNICKÝ, T., NOVÁČKOVÁ, M., et al. Česká verze dotazníku EORTC QLQ -CX24 pro pacientky s karcinomem děložního hrdla. *Ceska Gynecol.* 2010b, 75 (6), p. 529-534.

47. HALAŠKA, M., STRNAD, P., CHOD, J., et al. Detekce pooperačního lymfedému u pacientek s karcinomem prsu. *Ceska Gynekol.* 2007, 72 (4), p. 299-304.
48. HALASKA, M.G., KOMAREK, V., BUNC, V., et al. A method for detection of postoperative lymphoedema after operation for breast cancer: Multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis. *J Applied Biomedicine.* 2006, 4, p. 105-111.
49. HAYES, S., CORNISH, B., NEWMAN, B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2005, 89, p. 221-226.
50. HELYER, L.K., VARNIC, M., LE, L.W., et al. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J.* 2010, 16 (1), p. 48-54.
51. HINTEN, F., VAN DEN EINDEN, L.C., HENDRIKS, J.C., et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer.* 2011, 105 (9), p. 1279-1287.
52. HORNING, K.M., GUHDE, J. Lymphedema: an under-treated problem. *Medsurg Nurs.* 2007, 16 (4), p. 221-227.
53. HOFFER, E.C., MEADOR, C.K., SIMPSON, D.C. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol.* 1969, 27 (4), p. 531-534.
54. HOU, C.Y., LI, X.L., JIANG, F., et al. Comparative evaluation of surgical stress of laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy and lymphadenectomy and laparotomy for early-stage cervical cancer. *Oncol Lett.* 2011, 2 (4), p. 747-752.
55. CHUANG, F.C., KUO, H.C. Management of lower urinary tract dysfunction after radical hysterectomy with or without radiotherapy for uterine cervical cancer. *J Formos Med Assoc.* 2009, 108 (8), p. 619-626.
56. INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2009, 42, p. 51-60.

57. JENSEN, M.R., SIMONSEN, L., KARLSMARK, T., BÜLOW, J. Lymphoedema of the lower extremities – background, pathophysiology and diagnostic considerations. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010, 30 (6), p. 389-398.
58. JOHANN, S., KLAESER, B., KRAUSE, T., MUELLER, M.D. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2008, 110 (3), p. 324-328.
59. KAULESAR S.D.M., DEN HOED, P.T., JOHANNES, E.J., et al. Direct and indirect methods for the quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient and the limits of agreement. *J Biomed Eng*. 1993, 15 (6), p. 477-480.
60. KIM, J.H., CHOI, J.H., KI, E.Y., et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012, 22 (4), p. 686-91.
61. KIM, S.J., PARK, Y.D.: Effects of complex decongestive physiotherapy on the oedema and the quality of live of lower unilateral lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Eur J Cancer Care*. 2008, 17 (5), p. 463-468.
62. KINNEY, W.K., HODGE, D.O., EGORSHIN, E.V., et al. Identification of low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol*. 1995, 57 (1), p. 3-6.
63. KUNOS, C., SIMPKINS, F., GIBBONS, H., et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2009, 114 (3), p. 537-546.
64. LE BORGNE, G., MERCIER, M., WORONOFF, A.S., et aal. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: A population based study. *Gynecol Oncol*. 2012, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.033.

65. LEVENBACK, C.F. VAN DER ZEE, A.G., ROB, L., et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol.* 2009, 114 (2), p. 151-156.
66. LI, J., ZHOU, H., WANG, L.J., et al. A modified triple incision technique for women with locally advanced vulvar cancer: a description of the technique and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012, 164 (2), p. 185-190.
67. LOAR, P.V. 3rd, REYNOLDS, R.K.. Sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007, 99 (1), p. 69-74.
68. MAK, S.S., YEO, W., LEE, Y.M., et al. Risk factors for the initiation and aggravation of lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Hong Kong Med J.* 2009, 15 (Suppl 4), p. 8-12.
69. MANCHANA, T., SIRISABYA, N., LERTKHACHONSUK, R., et al. Long term complications after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *J Med Assoc Thai.* 2009, 92 (4), p. 451-456.
70. MARTÍN, M.L., HERNÁNDEZ, M.A., AVENDANO, C., et al. Manual lymphatic drainage therapy in patients with breast cancer related lymphoedema. *BMC Cancer.* 2011, 11: 94. Doi: 10.1186/1471-2407-11-94.
71. MATSUURA, Y., KAWAGOE, T., TOKI, N., et al. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix – clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2006, 16 (1), p. 294-297.
72. MOSELEY, A., PILLER, N., CARATI, C. Combined opto-electronic perometry and bioimpedance to measure objectively the effectiveness of a new treatment intervention for chronic secondary leg lymphedema. *Lymphology.* 2002, 35 (4), p. 136-143.
73. MURDACA, G., CAGNATI, P., GULLI, R., et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Med.* 2012, 125 (2), p. 134-140.

74. NOVACKOVA, M., HALASKA, M.J., ROBOVA, H., et al. A prospective study in detection of lower limb lymphoedema and evaluation of quality of life after vulvar cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2012, 22 (6), p. 1081-1088.
75. NOVÁČKOVÁ, M., HALAŠKA, M.J., CHMEL, R., ROB, L. Lymfedémy dolních končetin po chirurgické léčbě gynekologických nádorů. *Gynekolog*. 2009, 18 (6), p. 211-213.
76. OHBA, Y., TODO, Y., KOBAYASHI, N., et al. Risk factors for lower-limb lymphoedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2011, 16 (3), p. 238-243.
77. OONK, M.H., DE HULLU, J.A., VAN DER ZEE, A.G. Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010, 22 (5), p. 481-486.
78. OONK, M.H., VAN OS, M.A., DE BOCK, G.H., et al. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2009, 113 (3), p. 301-305.
79. PIETERSE, Q.D., MAAS, C.P., TER KUILE, M.M., et al. An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, and sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006, 16 (3), p. 1119-1129.
80. PLOTTI, F., SANSONE, M., DI DONATO, V., et al. Quality of life and sexual function after type C2/type III radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: a prospective study. *J Sex Med*. 2011, 8 (3), p. 894-904.
81. PLUTA, M., ROB, L., CHARVAT, M., et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2009, 113 (2), p. 181-184.
82. RASPAGLIESI, F., DITTO, A., FONTANELLI, R., et al. Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve. *Gynecol Oncol*. 2004, 93 (2), p. 307-314.

83. RIDNER, S.H., DIETRICH, M.S., STEWART, B.R., AR?ER, J.M. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011, 19 (6), p. 853-857.
84. ROB, L., HALASKA, M., ROBOVA, H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2010a, 11 (3), p. 292-301.
85. ROB, L., PLUTA, M., SKAPA, P., ROBOVA, H. Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010b, 10 (7), p. 1101-1114.
86. ROB, L., MARTAN, A., CITTERBART, K. Gynekologie. Praha: *Galén*, 2008a. 319 s.
87. ROB, L., PLUTA, M., STRNAD, P., et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol. Oncol*. 2008b, 111 (2 Suppl), p. S116-S120.
88. ROB, L., ROBOVA, H., PLUTA, M., et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer*. 2007, 17 (1), p. 147-153.
89. ROB, L., STRNAD, P., ROBOVA, H., et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005, 98 (2), p. 281-288.
90. ROB, L., SVOBODA, B., ROBOVA, H., et al.: Guideline gynekologických zhoubných nádorů 2004 - Primární komplexní léčba operabilních stadií zhoubných nádorů děložního hrdla. *Ceska Gynekol*. 2004, 69 (5), p. 376-383.
91. ROBOVA, H., HALASKA, M., PLUTA, M., et al. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010, 20 (11 Suppl 2), p. S42-S46.
92. RUTLEDGE, F., SMITH, J.P., FRANKLIN, E.W. Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*. 1970, 106 (8), p. 1117-30.

93. RYAN, M., STAINTON, M.C., SLAYTOR, E.K., et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003, 43 (2), p. 148-51.
94. SADMANI, S., LACHMANN, E., NAGLER, W. Unilateral extremity swelling in female patients with cancer. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001, 10 (4), p. 319-326.
95. SASO, S., GHAEM-MAGHAMI, S., CHATTTERJEE, J., et al. Abdominal radical trachelectomy in West London. *BJOG.* 2012, 119 (2), p. 187-193.
96. SERATI, M., SALVATORE, S., UCCELLA, S., et al. Sexual function after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: is there a difference between laparoscopy and laparotomy? *J Sex Med.* 2009, 6 (9), p. 2516-2522.
97. SOLIMAN, P.T., FRUMOVITZ, M., SUN, C.C., et al. Radical hysterectomy: a comparison of surgical approaches after adoption of robotic surgery in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2011, 123 (2), p. 333-336.
98. STEED, H., CAPISTICK, V., SCHEPANSKY, A., et al. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol.* 2006, 103 (1), p. 53-57.
99. STEHMAN, F.B., BUNDY, B.N., DVORETSKY, P.M., CREASMAN, W.T. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* 1992, 79 (4), p. 490-497.
100. STRNAD, P., ROBOVA, H., SKAPA, P., et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008, 109 (2), p. 280-284.
101. SULTANA, N., NAZ, S. Radical vulvectomy by two different surgical incisions. *J Pak Med Assoc.* 2007, 57 (2), p. 74-77.
102. SWARTZ, M.A., FLEURY, M.E. Interstitial flow and its effects in soft tissues. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007, 9, p. 229-256.

103. TADA, H., TERAMUKAI, S., FUKUSHIMA, M., SASAKI, H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer*. 2009, 9:47. Doi: 10.1186/1471-2407-9-47.
104. TAYLOR, S.E., MCBEE, W.C.Jr., RICHARD, S.D., EDWARDS, R.P. Radical hysterectomy for early stage cervical cancer: laparoscopy versus laparotomy. *JSLs*. 2011, 15 (2), p. 213-217.
105. TAYLOR, R., JAYASINGHE, U.W., KOELMEYER, L., et al. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther*. 2006, 86 (2), p. 205-214.
106. TRIMBOS, J.B., FRANCHI, M., ZANABONI, F., et al. ‚State of the art‘ of radical hysterectomy; current practice in European oncology centres. *Eur J Cancer*. 2004, 40 (3), p. 375-378.
107. ÚZIS. Novotvary 2009 – Česká republika. Zdravotnická statistika ÚZIS ČR a NOR ČR. 2012.
108. VAN DER VELDEN, J., FONS, G., LAWRIE, T.A. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, 11 (5), CD002224.
109. VAN DER ZEE, A.G., OONK, M.H., DE HULLU, J.A., et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008, 26 (6), p. 884-889.
110. WARD, L.C., CZERNIEC, S., KILBREATH, S.L. Quantitative bioimpedance spectroscopy for the assessment of lymphoedema. *Breast Cancer Res Treat*. 2009, 117 (3), p. 541-547.
111. WARD, L.C., BYRNE, K., RUTTER, K. Reliability of multiple frequency bioelectrical impedance analysis: An inter-machine comparison. *Am J Human Biol*. 1997, 9, p. 63-72.

112. WARD, L.C., BUNCE, I.H., CORNISH, B.H., et al. Multifrequency bioelectrical impedance augments the diagnosis and management of lymphoedema in post-mastectomy patients. *Eur J Clin Invest.* 1992, 22 (11), p. 751-754.
113. WATANABE, R., MIURA, A., INOUE, K., et al. Evaluation of leg edema using a multifrequency impedance meter in patients with lymphatic obstruction. *Lymphology.* 1989, 22 (2), p. 85-92.
114. WEISS, M., BAUMEISTER, R.G., HAHN, K. Post-therapeutic lymphedema: scintigraphy before and after autologous lymph vessel transplantation: 8 years of long-term follow-up. *Clin Nucl Med.* 2002, 27 (11), p. 788-792.
115. WENZEL, L., DEALBA, I., HABBAL, R., et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2005, 97 (2), p. 310-317.
116. WOELBER, L., EULENBURG, C., CHOSCHZICK, M., et al. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2012, 22 (3), p. 503-508.

8. Přílohy

Dotazník EORTC QLQ-C30	95
Dotazník EORTC QLQ-CX24	97

EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Zajímáme se o některé věci, které se týkají Vás a Vašeho zdraví. Odpovězte prosím na všechny otázky tak, že zakroužkujete ten údaj, který Vám nejlépe odpovídá. Neexistují žádné "správné" nebo "nesprávné" odpovědi. Informace, které poskytnete, zůstanou přísně důvěrné.

Uveďte prosím své iniciály:

Vaše datum narození (den, měsíc, rok):

Dnešní datum (den, měsíc, rok):

Vůbec Trochu Dost Velmi

1. Máte nějaké potíže při vykonávání namáhavějších činností

jako je nošení těžké nákupní tašky nebo kufru? 1 2 3 4

2. Míváte potíže při dlouhé procházce? 1 2 3 4

3. Míváte potíže při krátké procházce venku? 1 2 3 4

4. Musíte setrvat na lůžku nebo v křesle během dne? 1 2 3 4

5. Potřebujete pomoc při jídle, oblékání, mytí nebo při používání záchodu? 1 2 3 4

Během minulého týdne:

Vůbec Trochu Dost Velmi

6. Byl/a jste omezen/a ve své práci nebo při výkonu jiných každodenních činností? 1 2 3 4

7. Byl/a jste omezen/a v provádění svých koníčků nebo jiných činností ve volném čase? 1 2 3 4

8. Nedostávalo se Vám dechu? 1 2 3 4

9. Měl/a jste bolesti? 1 2 3 4

10. Potřeboval/a jste si odpočinout? 1 2 3 4

11. Měl/a jste potíže se spaním? 1 2 3 4

12. Cítil/a jste se slabý/á? 1 2 3 4

13. Chyběla Vám chuť k jídlu? 1 2 3 4

14. Měl/a jste žaludeční potíže? 1 2 3 4

15. Zvracel/a jste? 1 2 3 4

Během minulého týdne:

	Vůbec	Trochu	Dost	Velmi
16. Měl/a jste zácpu?	1	2	3	4
17. Měl/a jste průjem?	1	2	3	4
18. Byl/a jste unaven/a?	1	2	3	4
19. Narušovala bolest Vaše každodenní aktivity?	1	2	3	4
20. Měl/a jste obtíže soustředit se na takové věci jako je čtení novin nebo sledování televize?	1	2	3	4
21. Cítil/a jste napětí?	1	2	3	4
22. Cítil/a jste obavy?	1	2	3	4
23. Cítil/a jste podráždění?	1	2	3	4
24. Cítil/a jste se být deprimován/a?	1	2	3	4
25. Měl/a jste potíže zapamatovat si věci?	1	2	3	4
26. Zasahovala Vaše fyzická kondice nebo léčba do Vašeho rodinného života?	1	2	3	4
27. Zasahovala Vaše fyzická kondice nebo léčba do Vaší společenské aktivity?	1	2	3	4
28. Způsobila Vám Vaše fyzická kondice nebo léčba finanční obtíže?	1	2	3	4

U následujících otázek prosím zakroužkujte v rozmezí od 1 do 7 tu odpověď, která se pro Vás nejlépe hodí

29. Jak byste ohodnotil/a svoje celkové zdraví v průběhu minulého týdne?

1 2 3 4 5 6 7

Velmi špatné

Vynikající

30. Jak byste ohodnotil/a svoji celkovou kvalitu života v průběhu minulého týdne?

1 2 3 4 5 6 7

Velmi špatná

Vynikající

EORTC QLQ – CX24

Pacientky někdy udávají následující symptomy a problémy. Prosím, označte intenzitu Vašich obtíží či problémů, a zakroužkujte číslo, které Vám nejlépe odpovídá.

Během posledního týdne:

	Vůbec ne	Trochu	Dost	Velmi
31. Měla jste křeče v břiše ?	1	2	3	4
32. Měla jste problémy se stolicí ?	1	2	3	4
33. Objevila se u Vás krev ve stolici ?	1	2	3	4
34. Chodila jste často močit ?	1	2	3	4
35. Máte bolesti nebo pálení během močení ?	1	2	3	4
36. Měla jste únik moče ?	1	2	3	4
37. Máte potíže s vyprázdněním močového měchýře ?	1	2	3	4
38. Měla jste někdy otoky jedné nebo obou nohou ?	1	2	3	4
39. Měla jste bolesti zad ?	1	2	3	4
40. Měla jste brnění nebo poruchy citlivosti ve Vašich rukách nebo nohách ?	1	2	3	4
41. Měla jste dráždění nebo bolestivost pochvy nebo zevního genitálu?	1	2	3	4
42. Měla jste výtok z pochvy ?	1	2	3	4
43. Měla jste nepravidelné krvácení z pochvy ?	1	2	3	4
44. Měla jste návaly horka a/nebo pocení ?	1	2	3	4
45. Cítila jste se fyzicky méně atraktivní v důsledku Vašeho onemocnění nebo léčby ?	1	2	3	4
46. Cítila jste se méně žensky v důsledku léčby Vašeho onemocnění nebo léčby?	1	2	3	4
47. Cítila jste se nespokojená se svým tělem ?	1	2	3	4

Prosím, přejděte na další stránku

Během posledních 4 týdnů:

	Vůbec ne	Trochu	Dost	Velmi
48. Bála jste se, že bude pohlavní styk bolestivý ?	1	2	3	4
49. Byla jste sexuálně aktivní ?	1	2	3	4

**Odpovězte na tyto otázky, jen v případě,
že jste byla v posledních 4 týdnech sexuálně aktivní:**

	Vůbec ne	Trochu	Dost	Velmi
50. Pociťovala jste suchost v pochvě v průběhu pohlavního styku ?	1	2	3	4
51. Měla jste pocit, že Vaše pochva je příliš krátká ?	1	2	3	4
52. Měla jste pocit, že Vaše pochva je příliš úzká ?	1	2	3	4
53. Měla jste nějaké bolesti během pohlavního styku nebo sexuální aktivity ?	1	2	3	4
54. Byla pro Vás sexuální aktivita uspokojivá ?	1	2	3	4

© QLQ-CX24 Copyright 2003 EORTC Quality of life Group. Veškerá práva vyhrazena. (phase III module)