

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



Obor: Gynekologie a porodnictví

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

Autoreferát dizertační práce

MUDr. Marta Nováčková

Plzeň 2013

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

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

Školitel: doc. MUDr. Michael J. Halaška, Ph.D.  
Gynekologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5

Oponenti:

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

Autoreferát byl rozeslán dne: .....

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

Místo obhajoby:

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

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

## Obsah

1. Současný stav řešeného tématu a rešerše literatury .....	4
1.1 Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza .....	4
1.2 Karcinom děložního hrdla .....	5
1.3 Lymfedémy po operacích pro karcinom děložního hrdla .....	6
1.4 Karcinom vulvy .....	6
1.5 Lymfedémy po operacích pro karcinom vulvy .....	7
2. Cíle práce .....	7
3. Soubor a metodika .....	8
3.1 Diagnostické metody .....	8
3.1.1 Měření obvodů končetin .....	8
3.1.2 Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza .....	8
3.1.3 Subjektivní hodnocení .....	9
3.1.4 Dotazníky .....	9
3.1.5 Statistické vyhodnocení .....	9
3.2 Soubor .....	10
3.2.1 Soubor pacientek s karcinomem děložního hrdla .....	10
3.2.2 Soubor pacientek s karcinomem vulvy.....	11
4. Výsledky výzkumu .....	11
4.1 Karcinom děložního hrdla.....	11
4.2 Karcinom vulvy .....	15
5. Závěry pro praxi .....	18
5.1 Karcinom děložního hrdla .....	19
5.2 Karcinom vulvy.....	19
6. Publikace se vztahem k dizertační práci .....	20
7. Seznam použité literatury .....	21
8. Souhrn .....	24
9. Summary .....	25

## **1. Současný stav řešeného tématu a rešerše literatury**

Každé maligní onemocnění výrazně stigmatizuje své nositelky, a to jak fyzicky, tak i psychicky. V souvislosti s modernizací a zkvalitňováním léčebných postupů 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 léčebnou modalitou. Chirurgická terapie je dominantním postupem i v léčbě zhoubného nádoru vulvy. V souvislosti se stoupající úspěšností léčby nabývají na významu zejména následky terapie, které mohou snižovat kvalitu života.

Nejčastější pozdní komplikací po operacích gynekologických malignit jejichž součástí je lymfadenektomie je lymfedém. Pacientky 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.

Diagnostika i léčba lymfedému má svá úskalí. Úspěšnost léčby závisí zejména na časné diagnostice, která je však obtížná, protože neexistuje jednotná a exaktní metoda jeho detekce. Mnoho lymfedémů je proto zachyceno až 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.

### **1.1 Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza**

Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza (MFBIA) je schopna, na rozdíl od jiných metod, rozpoznat změny v množství extracelulární a intracelulární tekutiny a tím odlišit lymfedém od zvýšeného objemu končetiny z jiných příčin.

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. 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 ( $\geq 50$  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  $\infty$  Hz změřit, musíme tyto hodnoty získat lineární extrapolací při námi měřených frekvencích (1-100 kHz) [Cornish et al., 2001].

Mezi výhody vyšetření MFBIA patří zejména 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]. MFBIA se ukázala být při měření lymfedému horních končetin po operacích pro karcinom prsu výrazně senzitivnější než metoda měření obvodů končetin a byla schopna detekovat i velmi malé změny v objemu extracelulární tekutiny [Cornish et al., 1996].

Metodika vyšetření byla na našem pracovišti podrobně rozvinuta. Byla stanovena všeobecně použitelná směrodatná odchylka (SD) pro horní a dolní končetiny a také byly upraveny vzorce pro extrapolaci. Další úpravu představovalo použití jednostranného intervalu spolehlivosti ke stanovení hranice pro detekci lymfedému, který vede k vyšší senzitivě 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. Autoři z našeho pracoviště publikovali výsledky použití metody MFBIA k detekci lymfedémů dolních končetin jako první ve světovém písemnictví [Halaska et al., 2010a; Novackova et al., 2012].

## **1.2 Karcinom děložního hrdla**

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 [ÚZIS, 2012].

Primární terapeutickou metodou časného stádia karcinomu děložního hrdla je chirurgická léčba. Vzhledem k rozšiřující se nabídce variant je možné vybrat nejvhodnější typ a rozsah operace na základě individuálního posouzení a velikosti tumoru. 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.

V souvislosti s používáním nových léčebných postupů stoupá snaha o minimalizaci operační zátěže a redukci pooperační morbidity. 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 morbidity 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].

### **1.3 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 % [Beesley et al., 2007; Kim et al., 2012; Tada et al., 2009]. Prevalence je ovlivněna zejména metodou detekce lymfedému a délkou pooperačního sledování. Riziko vzniku lymfedému stoupá také s počtem odstraněných lymfatických uzlin. Füller a kol. [Füller et al., 2008] popisují 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 %. Při detekci lymfedémů u malignit je zaznamenána jejich významně vyšší prevalence ve studiích používajících objektivní vyšetřovací metody ve srovnání se subjektivním hodnocením [Cormier et al., 2010]. Nejvíce lymfedémů vzniká během prvního roku po operaci [Beesley et al., 2007; Tada et al., 2009].

### **1.4 Karcinom vulvy**

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. Průměrný věk pacientek je 69 let. Výskyt tohoto nádoru do 40. roku života je pouze 3 % [ÚZIS, 2012].

Základní metodu léčby karcinomu vulvy představuje chirurgický zákrok spočívající v odstranění tumoru (s bezpečným 1 cm lemlem) a spádových lymfatických uzlin. V posledních čtyřiceti letech se staly trendem méně radikální zákroky, a to jak na vulvě, tak v rozsahu lymfadenektomie. En bloc resekce byla nahrazena technikou „tří incizí“, což vedlo ke snížení zejména časně pooperační morbidity. 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 nálezů v sentinelových uzlinách pouze exstirpaci sentinelových uzlin jako alternativu inguinofemorální lymfadenektomie [Levenback et al., 2009].

### **1.5 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 % [Van der Zee et al., 2008; Hinten et al., 2011; Brouns et al., 2008]. Na tomto velkém rozpětí se podílí zejména různá kritéria pro diagnostiku lymfedému a malé soubory vyšetřovaných pacientek.

## **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 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. Soubor a metodika**

#### **3.1 Diagnostické metody**

Všechny pacientky po podepsání informovaného souhlasu s účastí ve studii podstoupily měření obvodů a MFBIA dolních končetin před operací a za 3, 6 a 12 měsíců po operaci a vyplnění EORTC dotazníků před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci.

##### **3.1.1 Měření obvodů končetin**

Objemy dolních končetin byly vypočítány pomocí metody měření obvodů končetin. Měření obvodů začínalo v úrovni kotníku a pokračovalo proximálně v deseticentimetrových intervalech až do vzdálenosti 60 cm. 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. Na závěr byl sečtením objemů šesti válců získán celkový objem měřené končetiny.

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

##### **3.1.2 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) and  $R_i$  (impedance nekonečna). Hodnocení lymfedému bylo provedeno dvěma způsoby:

1/ dle Cornishe, který používal impedaci při nulové frekvenci ( $R_0$ ). Lymfedém byl diagnostikován v případě poklesu aktuální impedance při nulové frekvenci  $R_0$  větší než 1,645 směrodatné odchylky (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 odchylka pro MFBI  $R_0$  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 odchylky použity dvě věkově odpovídající kontrolní skupiny.

### **3.1.3 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.

### **3.1.4 Dotazníky**

Pro standardní a komparativní zhodnocení subjektivních potíží a kvality života byly použity dva dotazníky vytvořené Evropskou organizací pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění. Dotazník EORTC QLQ-C30 je mezinárodně akceptovaný a použitelný jako základní dotazník pro široké spektrum pacientů s nádorovým onemocněním [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 [Greimel et al., 2006]. Dotazník EORTC QLQ-CX24 byl naší pracovní skupinou přeložen, validován a publikován v české odborné literatuře [Halaška et al., 2010b]. Pacientky vyplňovaly dotazníky před operací a za šest a dvanáct měsíců po operaci. Pooperační výsledky byly porovnány s předoperačním stavem.

### **3.1.5 Statistické vyhodnocení**

Srovnání 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  $R_0$ , MFBI  $R_i/R_0$  a subjektivního vnímání lymfedému v porovnání s metodou měření objemů končetin. Wilcoxonovým testem 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  $R_0$ . Pro komparaci 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 [Aronson et al., 1993; Greimel et al., 2006]. Vyhodnocení skupin před operací a srovnání s výsledky za 6 a 12 měsíců po operaci bylo provedeno pomocí párového t-testu. Dvouvýběrovým t-testem byly porovnány výsledky mezi skupinami 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).

## **3.2 Soubor**

### **3.2.1 Soubor pacientek s karcinomem děložního hrdla**

Prezentovaný soubor tvoří 78 žen s diagnózou karcinomu děložního hrdla stádií IA1-IB2 zařazených do studie mezi červencem 2007 a prosincem 2010 před plánovanou operací karcinomu děložního hrdla. 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 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.

### **3.2.2 Soubor pacientek s karcinomem vulvy**

Mezi červencem 2007 a prosincem 2010 bylo do sledovaného souboru zařazeno 36 pacientek s diagnózou karcinomu vulvy stádií T1b-T3. Pacientky 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 pouze 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. Pacientky 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 pacientek. Třináct pacientek skupiny RAD-V (54 %) podstoupilo s odstupem minimálně 6 týdnů od chirurgického zákroku adjuvantní radioterapii.

## **4. Výsledky výzkumu**

### **4.1 Karcinom děložního hrdla**

Statisticky významný rozdíl byl mezi vyšetřovanými skupinami zaznamenán ve věku, počtu odstraněných lymfatických uzlin, TNM stádiu nádoru a pooperační krevní ztrátě. Skupiny se naopak statisticky významně nelišily v hmotnosti, BMI, objemu dolních končetin a v hodnotách MFBI<sub>0</sub> před operací (tabulka 1).

Tabulka 1 - Charakteristiky vyšetřovaných skupin

	Pacientky s karcinomen děložního hrdla				Pacientky s karcinomem vulvy			
	CONTR-C	CONS-C	RAD-C	P	CONTR-V	CONS-V	RAD-V	P
	n=35	n=24	n=54		n=27	n=12	n=24	
Věk, průměr (SD), roky	44,7 (16,9)	40,3 (7,8)	50,1 (12,7)	<b>0,01</b>	64,1 (13,3)	69,2 (13,0)	75,8 (12,6)	<b>0,01</b>
Výška, průměr (SD), cm	164,5 (5,4)	166,3 (5,3)	165,2 (7,3)	0,58	162,9 (4,8)	166,5 (6,0)	164,1 (5,8)	0,17
Hmotnost, průměr (SD), kg	66,5 (11,6)	66,8 (14,3)	70,0 (14,9)	0,55	70,4 (9,0)	72,8 (9,7)	75,4 (19,9)	0,49
BMI, průměr (SD)	24,9 (4,5)	24,3 (5,1)	26,6 (6,5)	0,18	26,6 (4,0)	26,5 (4,8)	28,1 (5,8)	0,53
Histopatologický nález, %								
Spinocelulární karcinom	NA	19	39	0,84	Spinocelulární	11	22	1
Adenokarcinom	NA	5	14		Melanom	1	2	
Neuroendokrinní	NA	1	0					
Grade nádoru, %								
NA					NA	8,4	12,5	0,84
1	NA	7	11	0,69	NA	25	20,9	
2	NA	11	26		NA	58,3	45,8	
3	NA	6	17		NA	8,4	20,9	
TNM stádium FIGO, %								
Ia1	NA	3	0	<b>0,0</b>	IA	0	0	0,29
Ia2	NA	6	1		IB	7	9	
Ib1	NA	11	33		II	3	5	
Ib2	NA	4	20		IIIA	1	9	
					IIIB	1	1	
Počet odstraněných LU na třísko, medián (rozmezí)	NA	19,2 (10-34)	25,9 (12-43)	<b>0,001</b>	NA	1,95 (1-3,5)	4,67 (3-6)	<b>0,001</b>
Objem končetin před operací								
Pravá noha, průměr (SD), ml	6969 (1291)	6155 (1646)	6635 (1515)	0,34	6738 (1190)	6488 (854)	6520 (1949)	0,74
Levá noha, průměr (SD), ml	5429 (1116)	5019 (1435)	5481 (1311)	0,30	5599 (1059)	5311 (624)	5375 (1571)	0,57
MFBIA R <sub>0</sub> před operací								
Pravá noha, průměr (SD)	315,0 (41,1)	340,3 (51,2)	334,1 (53,2)	0,10	292,2 (47,0)	304,4 (58,3)	357,9 (49,9)	0,12
Levá noha, průměr (SD)	317,6 (41,2)	337,4 (47,1)	334,7 (49,0)	0,16	296,6 (44,1)	314,5 (51,1)	364,2 (64,7)	0,10
Krevní ztráta, medián (rozmezí), ml	NA	20 (10-1200)	375 (20-2000)	<b>0,001</b>	NA	182 (10-700)	240 (10-700)	<b>0,06</b>

Prevalence lymfedémů u žen operovaných pro karcinom děložního hrdla diagnostikovaná metodou měření obvodů končetin 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 2. 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.

*Tabulka 2 - Počet lymfedémů detekovaných 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	5	17	7	16	8
	79,17 %	20,83 %	70,83 %	29,17 %	66,67 %	33,33 %
RAD-C	45	9	41	13	33	21
	83,33 %	16,67 %	75,93 %	24,07 %	61,11 %	38,89 %
Celkem	64	14	58	20	49	29
	82,05 %	17,95 %	74,36 %	25,64 %	62,82 %	37,18 %

Nejvyšší prevalence lymfedémů byla 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 3.

*Tabulka 3 - Počet lymfedémů diagnostikovaných 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 %
MFBIA $R_0$	16	20,51 %	26	33,33 %	33	42,31 %
MFBIA $R_i/R_0$	25	32,05 %	33	42,31 %	41	52,56 %
Subjektivní	5	6,41 %	14	17,95 %	28	35,90 %

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 4). Specifická tohoto hodnocení dosahovala 79 %.

*Tabulka 4 - Senzitivita a specifická 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 %
Specifická	86,79 %	79,70 %	86,05 %	79,23 %	67,44 %	74,42 %

V tabulce 5 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 MFBIA detekce s Watanabeho modifikací  $R_i/R_0$  (senzitivita 57,14-64 %).

*Tabulka 5 - 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
MFBIA $R_0$	50,00 %	85,94 %	60,00 %	79,25 %	54,29 %	67,44 %
MFBIA $R_i/R_0$	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 6).

*Tabulka 6 - Vyhodnocení rizikových faktorů pro vznik lymfedému u pacientek po operaci karcinomu děložního hrdla*

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

Při vyhodnocení pomocí modelu logistické regrese byl jako rizikový faktor pro vznik pooperačního lymfedému potvrzen pouze BMI (tabulka 7). 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 7 - 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	<b>3,114</b>	0,977	9,927
Radioterapie ano vs ne	1,906	0,584	6,224
Odstraněné LU nad 25 vs do	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 pacientek 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 %).

Při vyhodnocení kvality života pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30 a QLQ-CX24 bylo v obou skupinách pooperačně zjištěno zhoršení fyzických funkcí, bolesti, lymfedémů, periferní neuropatie a klimakterických symptomů. Po radikální abdominální operaci (RAD-C) byla pooperačně zaznamenána také větší únava (za 6 i 12 měsíců) a zhoršení sexuálních funkcí (za 6 měsíců). Pooperačně nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v položkách dotazníků kvality života mezi oběma sledovanými skupinami.

#### 4.2 Karcinom vulvy

Vyšetřované skupiny pacientek s karcinomem vulvy se lišily průměrným věkem, počtem odstraněných lymfatických uzlin a pooperační krevní ztrátou (tabulka 1).

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 8. 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.

Tabulka 8 - Počet lymfedémů detekovaných za 3, 6 a 12 měsíců po operaci karcinomu vulvy 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 %

Nejsenzitivnější metodou v diagnostice lymfedémů po operacích karcinomu vulvy byla MFBIA R<sub>0</sub>, která detekovala nárůst množství extracelulární tekutiny za 12 měsíců po operaci u 66,67 % žen. Také prevalence diagnostikovaná metodou MFBIA R<sub>i</sub>/R<sub>0</sub> (52,78 %) byla vyšší než pomocí standardní metody. Nejnižší počet LLL byl očekávaně zachycen pomocí subjektivního hodnocení (19,44 % za 12 měsíců po operaci). V tabulce 9 je zaznamenán vývoj počtu lymfedémů v čase měřený různými metodami.

Tabulka 9 - 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
MFBIA R <sub>0</sub>	14	38,89	21	58,33	24	66,67
MFBIA R <sub>i</sub> /R <sub>0</sub>	12	33,33	16	44,44	19	52,78
Subjektivní	1	2,78	6	16,67	7	19,44

V tabulce 10 je uvedena senzitivita a specificita použitých vyšetřovacích metod vůči standardní metodě měření obvodů končetin. Detekce LLL pomocí subjektivního hodnocení má nejnižší senzitivitu (7-50 %) avšak nejvyšší specificitu (100 %). Nejvyšší prevalenci a senzitivitu z porovnávaných metod má MFBIA detekce dle Cornishe R<sub>0</sub> (senzitivita 68,18-78,57 %).

Tabulka 10 - Senzitivita a specificita metod v diagnostice lymfedému ve srovnání s metodou měření objemů končetin

Doba po operaci	3 měsíce		6 měsíců		12 měsíců	
	Senzitivita	Specificita	Senzitivita	Specificita	Senzitivita	Specificita
MFBIA R <sub>0</sub>	68,18 %	50,00 %	69,23 %	47,83 %	78,57 %	40,91 %
MFBIA R <sub>i</sub> /R <sub>0</sub>	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 %



Nejsenzitivnější metodou diagnostiky časného lymfedému u žen po operaci karcinomu vulvy byla Cornishova modifikace MFBI  $R_0$ , 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 11).

*Tabulka 11 - Senzitivita a specifická MFBI 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 %

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 hrny (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 12).

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

Rizikový factor	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 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).

## **5. Závěry pro praxi**

Výsledky operovaných souborů pacientek s karcinomy děložního hrdla a vulvy, které jsou hodnoceny v disertační práci, lze považovat v kontextu s odbornou literaturou za unikátní, protože sledování bylo prospektivní a k odhalení a posouzení lymfedémů (i pro hodnocení kvality života) byly použity objektivní vyšetřovací metody. Lymfedémy byly vyšetřeny pomocí standardně používané metody měření obvodů končetin, subjektivního hodnocení pacientkami a zároveň společně s tím i novou metodou MFBIA. Nejvyšší senzitivitu prokázala detekce lymfedémů pomocí multifrekvenční bioelektrické impedanční analýzy, která byla schopna odhalit i časná subklinická stádia pooperačních lymfedémů a diagnostikovat tak otoky dříve než ostatní použité typy vyšetření. Diagnostika lymfedémů pomocí subjektivního hodnocení vykazovala výrazně nižší citlivost zejména v odhalení počínajících otoků.

MFBIA 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 pro karcinom 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.

Pro včasné započetí adekvátní pooperační péče je důležitá důkladná informovanost pacientek před operací. 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 končetiny.

## 5.1 Karcinom děložního hrdla

U pacientek po operaci karcinomu děložního hrdla byla nejsenzitivnější metodou Watanabeho modifikace MFBIa  $R_i/R_0$ , kterou byla za 12 měsíců po operaci diagnostikována prevalence lymfedémů 52,56 %. Prevalence kvantifikovaná pomocí metody měření obvodů končetin dosáhla hodnoty 37,18 %. Metoda MFBIa  $R_i/R_0$  detekovala lymfedémy o 3 měsíce dříve, 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.

## 5.2 Karcinom vulvy

Nejsenzitivnější metodou v detekci lymfedémů dolních končetin po operaci karcinomu vulvy byla metoda MFBIa v Cornishově modifikaci  $R_0$ , která odhalila lymfedém za 12 měsíců po operaci u 66,67 % pacientek. Tato metoda také dokázala se 100% senzitivitou detekovat časná stádia lymfedému u pacientek, u nichž se rozvinul klinicky zřejmý lymfedém až o 6 měsíců později. Prevalence LLL diagnostikovaná metodou měření obvodů končetin dosáhla za 12 měsíců po operaci 38,89 %. Žádný ze sledovaných faktorů nebyl po operaci karcinomu vulvy prokázán jako rizikový pro vznik lymfedému.

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.

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.

## 6. Publikace se vztahem k dizertační práci

### Publikace k tématu práce v recenzovaných časopisech s IF

**Novackova, M.**, Halaska, M.J., Robova, H., Mala, I., Pluta, M., Chmel, R., Rob, L. 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. IF 1,65.

Halaska, M.J., **Novackova, M.**, Mala, I., Pluta, M., Chmel, R., Stankusova, H., Robova, H., Rob, L. A Prospective study of postoperative lymphoedema after surgery for cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010, 20, p. 900-904. IF 1,65.

### Publikace k tématu práce v recenzovaných časopisech bez IF

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

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

Halaška, M., Strnad, P., Chod, J., Malá, I., **Nováčková, M.**, Stankušová, H., Kolařík, D., Feldmár, P., Rob, L.: Detekce pooperačního lymfedému u pacientek s karcinomem prsu. *Čes. Gynek.*, 2007, 72, č. 4, s. 298-304.

## 7. Seznam použité literatury

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. 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.
3. BROUNS, E., DONCEEL, P., STAS, M. Quality of life and disability after ilio-inguinal lymphadenectomy. *Acta Chir Belg.* 2008, 108 (6), p. 685-690.
4. 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.
5. 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.
6. CORNISH, B.H., CHAPMAN, M., HIRST, C., et al. Early diagnosis of lymphoedema using multiple frequency bioimpedance. *Lymphology.* 2001, 34, 2-11.
7. CORNISH, B.H., WARD, L.C. Data analysis in multiple-frequency bioelectrical impedance analysis. *Physiol Meas.* 1998, 19, p. 275-283.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
  12. HALAŠKA, M. J., BRTNICKÝ, T., NOVÁČKOVÁ, M., et al. Česká verze dotazníku EORTC QLQ -CX24 pro pacientky s karcinomem děložního hrdla. *Ceska Gynekol*. 2010b, 75 (6), p. 529-534.
  13. HALAŠKA, M., STRNAD, P., CHOD, J., et al. Detekce pooperačního lymfedému u pacientek s karcinomem prsu. *Ceska Gynekol*. 2007, 72 (4), p. 299-304.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.

20. 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.
21. ROB, L., HALASKA, M., ROBOVA, H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2010a, 11 (3), p. 292-301.
22. 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.
23. 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.
24. ÚZIS. Novotvary 2009 – Česká republika. Zdravotnická statistika ÚZIS ČR a NOR ČR. 2012.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

## 8. Souhrn

Cílem studie byla prospektivní detekce pooperačního lymfedému dolních končetin u pacientek po operaci pro karcinom děložního hrdla nebo karcinom vulvy pomocí různých vyšetřovacích metod a jejich porovnání a monitorování výskytu pooperačních komplikací a kvality života.

Celkem bylo sledováno 78 žen po operaci pro karcinom děložního hrdla a 36 po operaci karcinomu vulvy. Pacientky byly rozděleny podle radikality zákroku na konzervativní a radikální skupinu. Před operací a za 3, 6 a 12 měsíců po operaci byl pomocí měření obvodů, multifrekvenční bioelektrické impedanční analýzy (MFBIA) a subjektivního pocitu pacientek hodnocen stav dolních končetin z hlediska lymfedému. Před operací a za 6 a 12 měsíců po operaci byla zaznamenána kvalita života pomocí dotazníků Evropské organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění EORTC QLQ-C30 a QLQ-CX24.

Za 12 měsíců po operaci karcinomu děložního hrdla udávalo subjektivní lymfedém 35,9 % pacientek, u 37,18 % byl objektivně diagnostikován metodou měření obvodů končetin a u 52,56 % žen byl detekován nárůst množství extracelulární tekutiny pomocí metody MFBIA  $R_i/R_0$ . U pacientek po operaci karcinomu vulvy dosáhla prevalence lymfedémů hodnocená subjektivně 19,44 %, měřením obvodů končetin 38,89 % a MFBIA  $R_0$  66,67 %. Jako rizikový faktor vzniku lymfedému byl po operaci karcinomu děložního hrdla detekován BMI nad 30, při kterém bylo riziko 3,1-násobně vyšší. Z hlediska kvality života došlo u žen po operaci karcinomu děložního hrdla ke zhoršení fyzických funkcí, bolesti, lymfedému, periferní neuropatie a menopauzálních symptomů. Po radikálnější operaci byla navíc pooperačně větší únava a zhoršení sexuálních funkcí. U pacientek s karcinomem vulvy byla po radikálnější operaci detekována vyšší únava a zhoršení lymfedémů.

Prevalence lymfedémů výrazně závisí na použité diagnostické metodě, neboť zachycují lymfedémy v různých stádiích. Nejsenzitivnější metodou pro detekci lymfedémů dolních končetin byla metoda MFBIA, která dokázala diagnostikovat již počáteční stádia. Pro možnost časně detekce lymfedémů po operacích pro gynekologickou malignitu jsou nutná již předoperační měření dolních končetin, aby je bylo možné porovnat s měřeními po operaci. Díky tomu lze rizikové pacientky pečlivěji sledovat a v případě zhoršování stavu začít s včasnou terapií lymfedému.



## 9. Summary

The aim of this study was a prospective detection of postoperative lymphedema of the lower limbs in patients after the surgery for cervical and vulvar cancer using different methods of examination and their comparison and monitoring of postoperative complications and quality of life.

Totally 78 women were followed after the surgery for cervical cancer and 36 for carcinoma of the vulva. Due to the radicality of the surgery the patients were divided into the conservative and radical groups. Lower limbs lymphedema were evaluated preoperatively and 3, 6 and 12 months after the surgery by the measurement of the lower limbs circumference, multifrequency bioelectrical impedance analysis (MFBIA) and subjective feeling. Quality of life using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaires was evaluated before and 6 and 12 month after the surgery.

12 months after the cervical cancer surgery 35.9 % of patients reported subjective lymphedema, 37.18 % lymphedema were objectively diagnosed by the measurement of lower limb circuits and in 52.56 % of cases the increase of amount of extracellular fluid was detected by the MFBIA  $R_i/R_0$  method. The prevalence of lymphedema after the surgery for vulvar cancer reached 19.44% by the subjective assessment, 38.89 % by the measurement of limb circuits and 66.67 % using MFBIA  $R_0$  method. BMI above 30 was the 3.1-fold higher risk factor for the development of the lymphedema after the surgery for cervical cancer. In terms of quality of life in women after the surgery for cervical cancer the deterioration of physical function, pain, lymphedema, peripheral neuropathy and menopausal symptoms was occurred. Greater fatigue and impaired sexual functions were also detected after more radical surgery. Increased fatigue and impaired lymphedema were diagnosed in patients after the vulvar cancer surgery.

The prevalence of the postoperative lymphedema significantly depends on the diagnostic methods which are able to detect lymphedema in various stages. The most sensitive method for detection of lymphedema of the lower limbs was MFBIA which already discovered their early stages. Preoperative objective measurement of the lower limbs is important for early detection of postoperative lymphedema to compare both results before and after the surgery. Early detection allows careful observation of the high-risk patients with the immediate start of treatment when the deterioration begins.