

**Univerzita Palackého Olomouc
Lékařská fakulta**

**Robotem asistovaný laparoskopický staging karcinomu endometria
daVinci S systémem**

Disertační práce

MUDr. Radim Marek

Školitel: prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou v seznamu použité literatury.

V Olomouci dne

Vlastnoruční podpis

Poděkování

Děkuji svému školiteli, prof. MUDr. Radovanu Pilkovi, Ph.D., který mě po celou dobu studia vedl a předával mi své rady a zkušenosti týkající se nejen doktorského studia, ale především v oblasti onkogynekologie.

Dále děkuji Mgr. Kateřině Langové a Mgr. Janě Zapletalové z ústavu lékařské biofyziky Univerzity Palackého Olomouc za statistické vyhodnocení získaných dat.

Velké poděkování patří mé manželce a dětem za podporu a pomoc při studii a odborném růstu.

Obsah

1. Úvod

1.1. Epidemiologie karcinomu endometria

1.2. Rizikové faktory

1.3. Prognóza a prognostické faktory

1.4. Chirurgická léčba karcinomu endometria

1.4.1 Staging lymfatických uzlin

1.4.2 Modality chirurgické léčby

1.4.3 Robotická asistovaná laparoskopie

1.4.3.1 Srovnání roboticky asistované laparoskopie s laparotomií a laparoskopii

1.4.3.2 Robotický staging u vyšších věkových kategorií

1.4.3.3 Robotiky asistovaná laparoskopie u obézních pacientek

1.4.3.4 Learning curve v robotické chirurgii

2. Cíl disertační práce

3. Robotem asistovaný staging karcinomu endometria – vyhodnocení prvních 100 operací a srovnání prvních a posledních 30 operací

3.1. Typ studie

3.2. Metodika

3.3. Výsledky

3.4. Diskuse

4. Tkáňové trauma a pooperační stres u pacientek s chirurgicky léčenými časnými stádii karcinomu endometria – možnosti objektivizace tkáňového traumatu

4.1 Ukazatele tkáňového traumatu

4.2 Cíl studie

4.3 Materiál a metodika

4.3.1 Neopterin, kynurenin, tryptofan a kreatinin v lidském séru

4.3.1.1 Chemikálie

- 4.3.1.2 *Přístrojové vybavení*
- 4.3.1.3 *Podmínky chromatografie*
- 4.3.1.4 *Příprava standardních roztoků*
- 4.3.1.5 *Separace vzorků*
- 4.3.2 Retinol a α -tokoferol v lidském séru
- 4.3.3 Vitamin D v lidském séru
 - 4.3.3.1 *Chemikálie*
 - 4.3.3.2 *Přístrojové vybavení*
 - 4.3.3.3 *Příprava standardních a dalších roztoků*
 - 4.3.3.4 *Příprava vzorků*
 - 4.3.3.5 *Podmínky chromatografie*
- 4.3.4 Citrulin v lidském séru
- 4.3.5 CRP v lidském séru
- 4.3.6 IL-6 v lidském séru
- 4.3.7 Močové koncentrace Neopterinu
- 4.4 Statistické zpracování**
- 4.5 Výsledky ve vztahu k anotovaným cílům**
- 4.6 Diskuse**

- 5. Robotická para-aortální lymfadenektomie v onkogynekologii. Význam duálního dokování při stagingové para-aortální lymfadenektomii u pacientek s karcinomem endometria při použití robotického systému da Vinci S**
 - 5.1. Cíl studie**
 - 5.2. Materiál a metodika**
 - 5.3. Výsledky**
 - 5.4. Diskuze**
 - 5.4.1. Komplikace endoskopické suprapelvicke lymfadenektomie

- 6. Závěr**

- 7. Souhrn**

- 8. Summary**

9. Literatura

10. Tabulky I.

11. Tabulky a grafy II.

12. Tabulky, grafy a obrazová příloha III.

13. Seznam publikací a přednášek

13.1. Práce související s disertační prací

13.1.1. Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopise s IF

13.1.2. Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v recenzovaném časopise

13.1.3. Publikovaná abstrakta

13.2. Ostatní publikace

13.2.1. Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopise s IF

13.2.2. Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v recenzovaném časopise

13.2.3. Publikovaná abstrakta

13.2.4. Přednášky a postery – hlavní autor

13.2.5. Monografie – spoluautor

13.2.6. Grantové projekty

14. Přílohy

Zkratky

BMI	body mass index
CRP	C-reaktivní protein
DSD	dual site docking
DFS	disease-free survival
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FN OL	Fakultní nemocnice Olomouc
GOG	Gynecologic Oncology Group
IL-6	interleukin 6
IMA	inferior mesenteric arteri – arteria mesenterika inferior
LF	lékařská fakulta
LS	laparoscopic surgery
LT	laparotomic surgery
LVSI	lymfovascular space invasion
OS	overall survival
PAL	pelvic lyphonode dissection
PALND	paraaortic lymphonode dissection
PFS	progression-free survival
RS	robotic surgery
SGO	Society of Gynecological Oncology
SSD	single site docking

TNM Classification of Malignant Tumors

UP Univerzita Palackého

VAS visual analog scale

1. Úvod

1.1. Epidemiologie karcinomu endometria

Karcinom endometria představuje nejčastěji se vyskytující zhoubný nádor vnitřních pohlavních orgánů žen západního světa [1] a zároveň tvoří okolo 4% všech zhoubných nádorů u žen s dominantním výskytem v období po menopauze [2]. Celoživotní riziko ženy, že onemocní touto malignitou, představuje 2,6% [3] v případě hereditárního Lynchova syndromu je toto riziko 60% [4, 5]. Ve vyspělých zemích v řadě po karcinomu prsu, plic a kolorekta se jedná o čtvrtý nejčastější maligní tumor vyskytující se u žen. Průměrný počet nových případů v Evropské unii v roce 2012 činilo 88 068 a ve Spojených státech amerických 52 630 nových případů v roce 2014 s 8590 úmrtími v důsledku tohoto onemocnění za rok [6]. Celosvětová incidence v roce 2008 byla odhadována na 287 000 případů a 74 000 úmrtí v souvislosti s tímto onemocněním. Dle nejnovějších zdrojů v roce 2018 činil počet nových nemocných 382 069 což je 2,1 % ze všech případů maligních onemocnění a 89 929 (0,9%) úmrtí v souvislosti s touto nemocí. U premenopauzálních žen je výskyt karcinomu endometria relativně vzácný a v zemích, kde jsou dostupná data o incidenci je pozorován trend k jeho poklesu [7, 8]. Bez ohledu na výskyt endometriálního karcinomu ve vztahu k menopauze, je obecný trend k nárůstu během posledního desetiletí napříč Evropou [9]. Příčina tohoto nárůstu je pravděpodobně multifaktoriální nicméně je přičítána narůstající obezitě, prodlužující se délce života a adjuvantní terapii Tamoxifenem využívaném v léčbě karcinomu prsu [7]. V roce 2005 byla publikovaná studie, která se zabývala geografickými a časovými změnami incidence a mortality u premenopauzálních a postmenopauzálních žen v Evropě s diagnózou karcinomu endometria. Tato došla k závěru, že nejvyšší incidence mezi postmenopauzálními ženami byla v České republice, Slovensku, Švédsku, Slovinsku, nejnižší ve Francii a Spojeném království Velké Británie. Narůstající incidence byla pozorována v severských zemích, Spojeném království, Slovensku a jižní Evropě, zatímco relativně stabilní a minimální pokles byl pozorován v Itálii a většině západních zemí. Poměr mortality ve skupině postmenopauzálních pacientek byl vyšší v zemích východní Evropy (Ukrajina, Litva, Česká republika, Rusko a Bělorusko) s 2-3 krát vyšší frekvencí úmrtí na tento typ nádoru než byla pozorována v zemích západní Evropy [10]. Incidence malignity těla děložního narostla z 15,5 s mortalitou 1,2 v bývalé Československé republice v roce 1977 na 17,68 s mortalitou 3,1 v roce 2016 v České republice.[11]

1.2. Rizikové faktory karcinomu endometria

Incidence a prognóza maligních epitelových nádorů endometria je dle mnoha studií rasově rozdílná. A právě rasa je velmi důležitou determinantou léčebných výsledků u mnoha solidních nádorů [12-14]. V přehledu publikovaných studií zahrnujících více než 200 000 pacientek s karcinomy, měly pacientky černé pleti 16% zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s bělošskými pacientkami. Nejvíce nápadný byl právě rozdíl v případě malignit těla děložního, který znamenal dvojnásobné riziko úmrtí pro černošskou ženu ve srovnání s běloškou [12]. Dle dat z National Cancer Data Base, 5leté přežívání pro časné stadium bylo 70% ve srovnání s 95% pro bílé ženy. Pro stadium II-IV endometriálních nádorů bylo přežití 31% pro černošky versus 58% pro bělošky [15]. Populační studie shodně ukazují, že endometriální karcinom je mnohem méně obvyklý u černé rasy, ale když je diagnostikován, je jeho prognóza mnohem častěji fatální, častěji jsou tyto ženy postiženy málo diferencovanými nádory a agresivními histologickými subtypy [9, 16-20].

Dle prací expertních patologů je rozlišováno několik subtypů děložních epiteliálních neoplázií, kterými jsou: čistý endometroidní karcinom, serózní adenokarcinom, clear cell karcinom a karcinosarkom, který je také znám jako maligní, smíšený Mulleriánský tumor. Z pohledu prognostického, etio-patogenetického, molekulárně a histo-patologického lze maligní epitelové nádory endometria rozdělit do dvou skupin na typ 1 a typ 2 [21]. Typ 1 představuje estrogeně dependentní typy nádorů, endometroidního histologického typu, vznikající na podkladě endometriální hyperplazie, pravděpodobně v důsledku působení neoponované stimulace estrogenu, zvýšeně exprimují estrogenové (ER) a progesteronové (PR) receptory a je silně asociovaného s obezitou. Vyskytuje se zejména u pre a perimenopauzálních žen. Tento typ nádoru je spojen s dobrou prognózou (>90 % 5leté přežití) [22-25]. Přibližně 70-90% případů karcinomu endometria Typu 1 (estrogen-dependentního) představují obézní pacientky [26]. Dle recentní meta-analýzy šesti studií s 3132 pacientkami s endometriálním karcinomem je relativní riziko pro rozvoj endometriálního karcinomu u žen s metabolickým syndromem RR 1,89 (95% interval spolehlivosti 1,34-2,67, $P < 0,001$). Dle individuálních komponent metabolického syndromu, obezita je spojena s nejvyšším relativním rizikem pro toto onemocnění RR 2,21 ($P < 0,001$). Další komponenty metabolického syndromu spojené s malignitou endometria jako hypertenze s RR 1,81 ($P = 0,024$) a hypertriglyceridemie se slabší, ale signifikantní asociací (RR 1,17, $P < 0,001$)[27]. Typ 2 je reprezentován estrogeně non dependentními,

ne-endometroidními histologickými typy nádoru, zejména serózním karcinomem, clear-cell karcinomem, které se chovají agresivně a jsou spojeny se špatnou prognózou [28]. Typicky vznikají v terénu atrofického endometria a často v době diagnózy je přítomna hluboká myometrální invaze a prokazatelné postižení lymfatických uzlin. Přestože karcinomy typu 2 přispívají na celkové incidenci tohoto onemocnění pouze 10%, jsou příčinou 50% rekurencí a úmrtí na endometriální karcinom s nízkým 5-letým přežitím (35% celkové přežití pro všechna stádia).[29] Tato skupina nádorů se typicky objevuje ve starší věkové kategorii, přibližně o 5-10 let později než nádory typu 1. V případě endometroidních karcinomů typu 1 je v buňkách prokazována mikrosatelitní nestabilita (MSI) v důsledku inaktivace genů mismatch repair systému (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) [30], dalšími častými alteracemi jsou mutace genů PTEN a jeho inaktivace (37-61 %), K-ras (10-30 %) a aktivace genu beta-ateninu (CTNNB1) (25-38 %). [31-34] Non-endometroidní karcinomy jsou typické mutacemi tumor supresorového genu p53, četnými ztrátami heterozygosity (LOH) a alteracemi genů jejichž produkty se podílejí na regulaci mitózy v kontrolních bodech buněčného cyklu. [35-37] Oba typy sporadických karcinomů nelze chápat dogmaticky. Mnoho endometriálních karcinomů bude patřit do tzv. šedé zóny charakterizované překrýváním klinických, morfologických, imunohistochemických a molekulárních vlastností.[38]

Typickými rizikovými faktory karcinomu endometria jsou: časný nástup menarche, pozdní nástup menopauzy, nuliparita [39], obezita a diabetes [40, 41]. Užívání gestageny neoponovaných estrogenů jako v případě hormonální substituční léčby je všeobecně uznávaným rizikovým faktorem [42], nicméně dle studií se jako riziková jeví také kombinovaná estrogenně-gestagenní [43, 44] a zejména cyklická substituční terapie [43]. Ke zvýšení rizika karcinomu endometria vede hormonální léčba karcinomu prsu tamoxifenem [45, 46]. Studie prováděné u žen s karcinomem prsu užívající tamoxifen v terapeutické nebo preventivní indikaci ukázaly, že relativní riziko rozvoje endometriálního karcinomu je 2,53krát vyšší než u populace žen téhož věku. Toto riziko se liší v závislosti na menopauzálním statusu. Premenopauzální ženy léčené Tamoxifenem nemají zvýšené riziko endometriálního karcinomu, zatímco toto riziko u postmenopauzálních žen je 4,0 (95 % CI 1,70-10,90). Úroveň rizika pro toto onemocnění je také závislá na dávce a době trvání léčby [47]. Naproti tomu velký počet těhotenství a délka doby od první do poslední gravidity [48], rekreační fyzická aktivita [49] a užívání

kombinované orální antikoncepce se uplatňují jako protektivní faktory rozvoje karcinomu endometria [50].

Přibližně 5-10 % všech karcinomů endometria vzniká na podkladě zděděné genetické dispozice, která představuje nejméně dvou násobně zvýšené riziko rozvoje endometriálního karcinomu u příbuzných prvního a druhého stupně. [51, 52] Podkladem této predispozici jsou vysoce rizikové patogenní varianty v DNA mismatch repair (MMR) genech a způsobují fenotypové projevy Lynchova syndromu, označovaného také jako HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrom) a vyskytuje se u naprosté většiny geneticky podmíněného nádoru těla děložního. HNPCC je familiární nádorový syndrom způsobený mutacemi v jednom z pěti různých genů, které kódují enzym odpovědné za opravu neshod mezi komplementárními řetězci DNA. Tyto geny jsou prototypy tumor-supresorových genů typu „caretaker“. Jedná se o onemocnění s autosomálně dominantním typem dědičnosti. Zárodečné mutace genů mismatch-repair systému jsou přenášeny na potomky od rodičů s 50 % pravděpodobností. Velmi vzácně je podkladem zárodečná ztráta funkční varianty PTEN tumor supresorového genu zapříčiňujícího Cowdenův Syndrom. [53] Aktuální poznatky ukazují, že nosičství patogenní varianty v genech mismatch repair systému stojí pouze za částí endometriálních karcinomů spojených s rodinným výskytem a naznačují, že další genetické rizikové faktory zůstávají neodhaleny. [54, 55] Ženy se syndromem Hereditárního nepolypózního karcinomu kolorekta mají riziko vzniku karcinomu endometria zhruba stejné jako riziko kolorektálního karcinomu, avšak dle některých prací je toto riziko dokonce vyšší. Ženy s mutacemi v MLH1, MSH2, MSH6 nebo PMS2 mají 40-60% celoživotní riziko rozvoje obou endometriálního a kolorektálního karcinomu, také 9-12% celoživotní riziko vzniku ovariálního karcinomu [56]. Centrální roli v procesu vzniku endometriálního karcinomu pravděpodobně zastává inaktivace komplexu MSH2/MSH6. [57] Prognosticky se karcinomy endometria u žen s mutacemi genů MMR systému neliší od nádorů stejného stádia u žen bez hereditární mutace. [58] Dle aktuálně dostupných populační dat nebyl prokázán význam v provádění screeningu endometriálního karcinomu mezi ženami s průměrným rizikem bez symptomatologie. K dispozici není standardní nebo rutinní vyhledávací test pro endometriální karcinom. Screening asymptomatických žen pro karcinom endometria je obecně doporučován pouze u žen s Lynchovým syndromem [59, 60].

1.3. Prognóza a prognostické faktory karcinomu endometria

Prognóza pacientek trpících karcinomem endometria je velmi příznivá s aktuálně udávaným celkovým 5-letým přežitím bez ohledu na stádium 89%, s rozpětím od 94% pro stádium I dle FIGO až po 59% pro stádium IV dle FIGO klasifikace.[61] V případě adenokarcinomu endometroidního typu je udáváno celkové 5-leté přežití bez ohledu na stádium 90%, v případě tumorů grade 1 a 2 činí 93%-94%. Pro non-endometroidní histotypy je OS udáváno 80%.[62] Riziko recidivy pro endometroidní karcinomy dle výsledku systematických review se pohybuje okolo 13% a v případě low-grade karcinomu činí rekurence 7%.[63, 64] Prognostické faktory jsou obecně definovány jako objektivní fenotypické charakteristiky jedince a nádoru korelující s celkovým přežíváním, rizikem recidivy a tím charakterizující prognózu vývoje onemocnění. Endometriální karcinom je obecně považován za onemocnění spojené s dobrou prognózou, protože je v době své klinické prezentace nejčastěji zastoupen low-grade podtypem endometroidního adenokarcinomu, typicky v časném stádiu. Nicméně více než 20 % žen s endometriálním karcinomem zemírá v důsledku tohoto onemocnění. Cílem přesného definování prognózy je stanovit optimální léčbu, tím zlepšit výsledky přežívání těchto pacientek a zároveň eliminovat podléčení eventuelně nadléčení na co možná nejnížší možnou míru. [65] U pacientek s korporální karcinomem byla studována řada klinickopatologických a molekulárních prognostických faktorů. Prognostické parametry lze klasifikovat na základě různých aspektů. Z klinických charakteristik jsou nejčastěji v klinické praxi využívány: věk a parita.

Ačkoliv je celková prognóza většiny pacientek s endometriálním karcinomem velmi dobrá, stále je křivka mortality v důsledku tohoto onemocnění na vzestupu. A právě vzrůstající věk je považován za jeden z faktorů, který predikuje nepříznivý výsledek u časných stádií endometriálního karcinomu. [66] V prospektivní randomizované studii PORTEC (Postoperative Radiation Therapy in endometrial Carcinoma) Creutzberg demonstroval věk 60 let pro I stádium onemocnění jako nezávislý prediktor úmrtí v souvislosti s endometriálním karcinomem (HR 3,1 a 95 % CI, 1,2-8, p = 0,02).[67] Dle literálních dat je předpoklad nárůstu rizika úmrtí se zvyšujícím se věkem u těchto nemocných. Zaino uvádí na souboru GOG skupiny 819 pacientek stádia I-II endometriálního karcinomu nárůst RR. Ve věku 45 let toto RR činí 1 v čase diagnózy, ve věku 55 let bylo RR 2, pro pacientky věku 65 let 3,4 a 4,7 pro věk 75 let. [68] Obecně je u starších pacientek s endometriálním karcinomem prokazována tendence k hluboké myometrální invazi, špatné

diferenciaci tumoru nebo k extrauterinnímu šíření. [69, 70] I když jsou pacientky věku 70 let a starší léčeny stejným způsobem a ve stejném rozsahu jako pacientky mladší, je v této skupině nemocných patrna tendence k horší prognóze. Tato je nezávislá na ostatních negativních prognostických faktorech. Nepříznivý onkologický výsledek byl pozorován v parametrech 5-leté lokoregionální kontroly (>70 let, 89%, 95%CI, 80-98%, vs <70 let 97%, 95%CI, 95-99%, p=0,02), 5 letého období bez příznaku nemoci DFS (>70 let 82%, 95% CI, 72-94% vs <70 let 93%, 95% CI, 90-97%, p=0,03) a 5-letého celkového přežívání OS (>70 let 80%, 95%CI, 69-92% vs <70 let 92%, 95% CI, 89-96%, p=0,006). [66]

Nuliparita, která je negativním rizikovým faktorem pro rozvoj endometriálního karcinomu ve srovnání s ženami, které již rodily, má negativní prognostický význam pro tyto pacientky. [71] Tato skutečnost je pravděpodobně odrazem biologických a behaviorálních rozdílů mezi nuliparami a rodícími ženami. Právě nulipary mají redukované 5leté přežívání ve srovnání s ženami, které rodily jednou a více krát (57% vs. 81%, p=0,0001). Dva a více porodů však nepřinášejí další benefit v přežívání. [72]

Hlavními tradičně uváděnými charakteristikami prognózy onemocnění jsou: stádium onemocnění v době diagnózy, histologický typ nádoru, stupeň diferenciacie – histologický grade, hloubka myometrální invaze, invaze nádoru do lymfovaskulárních prostorů a postižení lymfatických uzlin.

Stádium onemocnění vyjádřené TNM systémem (Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer) pro endometriální karcinom je z velké části ve shodě s široce užívaným FIGO systémem. Bez ohledu na použitý stagingový systém, zůstává stádium onemocnění nejsilnějším prognostickým indikátorem pro endometriální karcinom a je založen na hodnocení škály patologických parametrů. Tyto lze kategorizovat dle nejrůznějších hledisek. Jedním z možných pohledů je dělení na parametry děložní (histologický typ nádoru, histologický grade, hloubka myometrální invaze, přítomnost lymfovaskulární invaze, propagace do stromatu čípku děložního, velikost tumor a nádorové postižení dolního děložního segmentu) a parametry extrauterinní (nález maligních buněk v peritoneální cytologii, propagace nádoru do děložních adnex, parametrii, pochvy, metastatické postižení pánevních a suprapelvicálních lymfatických uzlin). Většina z uvedených charakteristik (invaze tumoru do myometria, postižení hrdla děložního a extrauterinní šíření nádoru) jsou zahrnuta v TNM a FIGO klasifikaci, kde také tvoří základ rozdělení do stádií a podkategorií. [65]

Hloubka myometrální invaze je trvale považována za nezávislý prediktivní faktor šíření nádoru do lymfatických uzlin, celkové prognózy, a proto je součástí FIGO stagingového systému pro endometriální karcinom. [73] Šíření nádoru do čípku děložního je historicky považováno za důležitý prognostický faktor, ale od roku 2009 je pro zařazení do stádia FIGO II nezbytná invaze tumoru do stromatu čípku děložního, která je asociována se zhoršením prognózy. Postižení limitované pouze na epitel čípku děložního ve srovnání se stádiem I, nevede ke zhoršení prognózy. [74]

Jednou z nejsilnějších prognostických determinant všech karcinomů a predikce vzdálených recidiv low-grade endometriálního karcinomu je postižení lymfatických uzlin. [75] Přítomnost pozitivních uzlin identifikuje vysoce rizikovou populaci a pomáhá stratifikovat adjuvantní léčbu. [76] Několik studií se zabývalo vztahem mezi počtem získaných lymfatických uzlin a pravděpodobnosti detekce metastázy v regionálních uzlinách. Dvě retrospektivní práce referují o zlepšení přežívání v případě, kdy je odstraněno alespoň 10-12 lymfatických uzlin při systematické lymfadenektomii. Toto pravděpodobně souvisí s lepší identifikací pacientek ve stádiu IIIC. Paraaortální lymfatické uzliny mohou být pozitivní v 9 % případu při současné absenci pánevních lymfatických uzlin. [77-79] S narůstajícím počtem metastázou postižených uzlin dochází k redukci období bez progresu nemoci. [80] Dalšími negativními prognostickými faktory v rámci stádia IIIC endometriálního karcinomu, které byly pozorovány na základě retrospektivních studií, je extrakapsulární šíření mimo pánevní uzliny, velikost lymfatické metastázy >2 mm, počet pozitivních lymfatických uzlin, přítomnost desmoplasie a extenze karcinomu do perinodální tukové tkáně. [81]

Lymfovaskulární invaze (LVSI – lymfovascular space invasion) je dalším prognostickým parametrem charakterizovaný přítomností a šířením nádorových buněk do endotelem vystlaných prostor v podobě volně plujících buněčných shluků zaujímajících tvar daného prostoru. [65] Pro ovlivnění prognózy je zásadní rozsah LVSI. Postižení velkého množství myometrálních cév a cév vzdálených od invaze primárního tumoru je v přímém vztahu s postižením lymfatických uzlin a prognózou. Naproti tomu je otázkou, zda LVSI omezená pouze na sporadické cévy v místě invaze primárního tumoru má vliv na tyto uvedené parametry. [82] Analýza, histopatologických hodnocení 926 případů endometriálního karcinomu dvou velkých klinických studií, zaměřená na hodnocení přítomnosti LVSI a míry jejího rozsahu, kvantifikované dle několika stupňového systému, došla k závěru, že incidence LVSI ve stádiu I endometriálního karcinomu je nízká (13,9 %), ale tato v případě rozsáhlé

LVSI je nejsilnějším, nezávislým prognostickým faktorem pro pánevní regionální recidivu, vzdálenou recidivu a celkové přežívání. [83]

Velikost tumoru, jeho lokalizace, stanovení absolutní hloubky myometrální invaze, přítomnosti MELF vzorce invaze do myometria a hodnocení peritoneální cytologie jsou prognostickými faktory nezahrnutými ve stagingu a s limitovaným, popřípadě rozporuplným významem. Velikost tumoru predikuje riziko postižení lymfatických uzlin a recidivy. Proto by měla být stanovována již preoperativně a intraoperativně z důvodu potřeby disekce lymfatických uzlin. Dle výsledku multicentrické mezinárodní studie velikost tumoru nad 6cm byla významně spojena s rizikem recidivy a zvýšenou mortalitou ($p=0,008$), zatímco tumory větší, než 2cm byly s těmito negativními parametry asociovány pouze hraničně ($p=0,08$). [75] Klinický význam je spatřován i v lokalizaci tumoru uvnitř těla děložního, zejména v oblasti dolního děložního segmentu. V této oblasti vzniká přibližně 14 % endometriálních karcinomu, které jsou mnohem častěji spojeny s abnormalitami mismatch repair genu a Lynchovým syndromem. Postižení dolního děložního segmentu nádorem je považováno za nezávislý prognostický faktor zvýšeného rizika recidivy a úmrtí.[84, 85]

Mimo tradiční expanzivní a infiltrativní vzorec myometrální invaze jsou v případě endometroidního endometriálního karcinomu popisovány další dva typy zahrnující vzorec podobný malignímu adenomu a MELF-typ invaze. A právě v případě druhého uvedeného je popisována vyšší pravděpodobnost uzlinového postižení a vznik vzdálených recidiv. Nicméně jeho význam jako nezávislého rizikového faktoru zůstává nejasný z důvodů možného vlivu subjektivního hodnocení.[86, 87]

Z důvodů nedostatečné shody v literatuře a absenci důkazů extrauterinního šíření v případě pozitivní peritoneální cytologie není hodnocení peritoneálního výplachu součástí FIGO stagingu. V případě přítomnosti maligních buněk v peritoneálním výpotku, měla by být tato informace zohledněna jako rizikový faktor při zvažování adjuvantní terapie.[88, 89]

Nejméně v 7 % případů endometriálního adenokarcinomu dojde ke vzniku recidivy. Většina těchto pacientek jsou non-endometroidního histologického typu nebo high-grade endometroidní typ grade 3.[64, 90] Nejčastějším místem recidivy po hysterektomii u pacientek s časnými stádii endometriálního karcinomu je oblast poševního pahýlu. V případě low-grade endometriálního karcinomu dle retrospektivní, multicentrické studie vyplývá, že tumory s různými histopatologickými charakteristikami mají rozdílný vzorec recidiv. V případě high-grade tumorů, které recidivují v oblasti poševního pahýlu, tyto současně v 69 % vytvářejí vzdálené recidivy. Low grade nádory FIGO grade 1, s povrchovou myometrální

invaze, maximálně jedním fokusem LVSI, s LVSI v blízkosti tumoru, minimální myoinvazí s mikrocystickým, elongovaným a fragmentovaným vzorcem MELF a absencí positivity pánevních a paraaortálních uzlin recidivují převážně do oblasti poševního pahýlu. Naproti tomu, tumory recidivující do jiných oblastí vykazují znaky velkých tumorů: hlubokou invazí do myometria, nekrózy tumorů, přítomnost jednoho a více fokusů LVSI a MELF vzorec myoinvaze, postižení dolního děložního segmentu, nebo cervikálního stromatu, postižení pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin, typicky vysoký grade.[75]

1.4. Chirurgická léčba karcinomu endometria

Na základě poznatků o cestách šíření endometriálního karcinomu a charakteru recidiv je extrafasciální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií a lymfadenektomií hlavním pilířem chirurgické léčby [91]. Rozsah chirurgického stagingu a jeho indikace jsou po dlouhou dobu velkou kontroverzí a podléhají postupnému vývoji.[92] Hlavním důvodem pro odstranění děložních adnex je prevence ovariálního karcinomu a riziko přítomnosti ovariálních metastáz endometriálního karcinomu, jehož míra je udávána do 10%. [93] Nicméně je k dispozici několik retrospektivních studií, které poskytují důkazy, že zachování ovarií nemá statisticky signifikantní vliv na celkové přežití mladých pacientek s časným stadiem endometriálního karcinomu [94]. Z výsledků poslední publikované multicentrické studie provedené na souboru 2158 pacientek vyplývá, že 6,1 % pacientek v době diagnózy má přítomnou ovariální metastázu. V případě pacientek s endometroidním histotypem, myometrální invazí <50 %, dobře diferencovaným karcinomem, negativními lymfatickými uzlinami a negativitou pro LVSI je riziko ovariální metastázy velmi nízké a činí 0,5%. Naproti tomu hluboká myometrální invaze >50 % byla spojena s 66krát vyšším rizikem výskytu těchto metastáz. Pozoruhodně, přítomnost ovariálních metastáz nebyla asociována s redukcí celkového přežívání. Procentuální rozdíl OS v obou skupinách bez a s metastázou nebyl statisticky významný (28,2 % vs 42,3 %, $p=0,079$). [95] Odběr peritoneální cytologie byl dříve součástí stagingového výkonu, ale v současných doporučeních není povinný. Nicméně pozitivní cytologie má prognostický význam zejména u pacientek s non-endometroidním typem nádoru [96, 97]. Dle dostupných dat pocházejících z Japonska provedení radikální hysterektomie u stadia II nepřináší benefit přežití ve srovnání se simplexní extrafasciální hysterektomií, ale je asociováno s peri-operačními a pozdními komplikacemi. [98, 99] Dle některých prací přináší radikální hysterektomie benefit

v případě rozsáhlého nádorového postižení čípku děložního.[100] Ačkoliv nejsou k dispozici důkazy prospektivních randomizovaných studií, uplatňuje se v léčbě pokročilých stadií III.- IV. multimodální přístup zahájený cyto-reduktivní chirurgickou terapií.

1.4.1. Staging lymfatických uzlin

Odstranění lymfatických uzlin je v managementu pacientek s endometriálním karcinomem kontroverzní otázkou již 30 let. Na základě výsledku klíčové studie Gynaecologic Oncology Group (GOG) – GOG 33 a jiných studií v roce 1988 FIGO přijala chirurgický staging jako základní krok v komplexním managementu léčby karcinomu endometria, jehož součástí se stalo běžné provedení pánevní a para-aortální lymfadenektomie. Výsledky GOG 33 ukazují, že ženy s klinicky limitovaným onemocněním na dělohu stadia I, ve skutečnosti vykazují v 9% postižení pánevních lymfatických uzlin a v 6% metastatické šíření nádorů do para-aortálních uzlin. Pravděpodobnost postižení pánevních a para-aortálních uzlin vzrůstá s dediferenciací nádorů a narůstající hloubkou invaze do myometria. [101] Další studie ukazují, že frekvence detekce skrytých metastáz v lymfatických uzlinách dle finální histologie se pohybuje od 4,1%-5,6% u pacientek nízké rizikového endometriálního karcinomu.[102, 103] V případě pacientek středně rizikového a vysoce rizikového nádoru byly nodální metastázy pozorovány ve 21,9% případů, z čehož až 15% případů mělo postiženy paraaortální uzliny.[104] Data ze dvou velkých randomizovaných studií, Kitchenerovy studie ASTEC a studie Benedettiho Panici, však došly k závěru, že lymfadenektomie provedena u pacientek všech skupin časného stadia endometriálního karcinomu, zahrnující i low risk případy, nezlepšuje výsledky léčby a nemají terapeutický benefit u časných stádií endometriálního karcinomu.[105, 106] Přestože tyto práce poskytují nejlepší dostupná data, existuje mnoho kontroverzí, pro které jsou kritizovány. V japonské studii SEPAL bylo potvrzeno signifikantní prodloužení OS u pacientek se středním a vysokým rizikem, které podstoupily para-aortální lymfadenektomii, zatímco OS nebylo prodlouženo ve skupině pacientek s nízkým rizikem. Vedle rizikových faktorů se ukázal důležitý i počet odstraněných lymfatických uzlin. Případy u kterých byla vyšší výtěžnost získaných uzlin, byly asociovány s lepším přežitím [107]. Dle analýzy dat z devíti studií, čítajících 16 995 pacientek, provedené Kimem a kol., byl taktéž doložen limitovaný přínos odstranění lymfatických uzlin v přežití u skupiny nemocných nádorem endometria s nízkým rizikem a lepší OS ve skupině středního a vysokého rizika endometriálního karcinomu [108]. Identické závěry byly doloženy recentně provedenou

metaanalýzou studií zabývajících se danou problematikou. Tato metaanalýza hodnotila parametry přežívání nebo rizika u 2793 pacientek s karcinomem těla děložního, které podstoupily chirurgický staging včetně para-aortální lymfadenektomie anebo bez ní. OS bylo signifikantně delší ve skupině s pánevní i para-aortální lymfadenektomií než ve skupině s pouze provedenou pánevní lymfadenektomií (HR 0.68; 95% confidence interval (CI) 0.55–0.84, $P < 0.001$). Analýza podskupin, dle rizika recidiv vykazovala stejnou asociaci u pacientek střední a vysokého rizika (HR 0.48; 95% CI 0.21 –1.08, $P = .077$). [109] Nejednotný je i rozsah provádění paraaortálního stagingu, dle Solimanova průzkumu, až 50% chirurgů užívá jako horní hranici dolní mesenterickou arterii, pouze v 11% tento výkon provádí až po levou renální žílu. [110] Byla prezentována možnost postižení para-aortálních uzlin v případě současné negativity uzlin pánevních [111, 112]. Výsledky zkušeností z Mayo Clinic prezentovány na souboru 281 žen s endometriálním karcinomem, které podstoupily lymfadenektomií, ukazují, že 16 % pacientek z celkových 22 % vysoce rizikových případů s pozitivitou lymfatických uzlin mělo izolovanou para-aortální lymfadenopatii. Většina (77%) pacientek s postižením para-aortálních uzlin měla metastázy lokalizované nad arteria mesenterica inferior [113]. První a hlavní předpokládaný přínos lymfadenektomie je diagnostický, protože poskytuje informaci o rozsahu onemocnění a druhý, potenciálně terapeutický efekt, který je dán předpokládanou redukcí recidiv karcinomu v uzlinách v důsledku adjuvantní terapie, popřípadě odstraněním již existujících metastáz [114]. Terapeutický efekt lymfadenektomie u časných stadií však nebyl podložen [115]. V případě, že je lymfadenektomie indikována, měla by být provedena systematicky v oblasti pánevní a paraaortální až do výše renálních žil [115]. Sampling lymfatických uzlin má pouze nízkou senzitivitu v záchytu pozitivních uzlin a proto není doporučován [101]. Ačkoliv systematická lymfadenektomie nemá přímý vliv na přežití, poskytuje velmi důležitou informaci, která umožňuje definovat prognózu a pomáhá správně stratifikovat pacientky k adjuvantní terapii. [74, 116] Bylo prokázáno, že pacientky s negativními uzlinami dle patologického vyšetření podstupují adjuvantní radioterapii méně často než pacientky, u kterých status lymfatických uzlin není známý na základě chirurgického stagingu. [117, 118] Ve velkých multicentrických retrospektivních studiích zaměřených na pacientky s endometriálním karcinomem vyššího středního a vysokého rizika dosahovaly nejhoršího přežívání pacientky, u kterých nebylo známo postižení lymfatických uzlin na základě chirurgického stagingu. Pacientky s negativními a pozitivními lymfatickými uzlinami detekovanými na základě takto provedeného stagingu měly lepší celkové přežívání, než pacientky u kterých status

lymfatických uzlin dle patologického vyšetření nebyl znám.[119] S ohledem na výsledky výše uvedených studií, morbiditu spojenou s provedenou systematickou pánevní a paraaortální lymfadenektomií a komorbiditu pacientek trpících endometriálním karcinomem bude biopsie sentinelovy uzliny kompromisní cestou mezi neprovedením lymfadenektomie a systematickou lymfadenektomií jako součást chirurgického stagingu.[120] Mnohé dosavadně provedené výzkumy na tomto poli potvrzují vliv biopsie SLN v chirurgickém managementu a indikacích k adjuvantní terapii. [121] Retrospektivní studie předpokládají podobné onkologické výstupy v případě pacientek s vysoce rizikovými endometriálními karcinomy, které podstoupily chirurgický staging založený na biopsii sentinelovy uzliny, nebo systematické lymfadenektomií, nicméně prospektivní data zatím nejsou k dispozici.[122] Studie SENTIRAD (NCT02598219) je jednou z nejvýznamnějších, aktuálně probíhajících studií, která porovnává kompletní lymfadenektomií ve srovnání s biopsií sentinelovy uzliny u endometriálního karcinomu I typu středního a vysokého rizika. Kromě chirurgické morbidity hodnotí zejména přežívání pacientek dle DFS a OS. V případě vysoce rizikových tumorů endometriálního karcinomu typu 2 zůstává detekce a disekce sentinelovy uzliny kontroverzní z důvodů vysokého rizika neúspěšného mapování a izolované positivity paraaortálních lymfatických uzlin.[123]

1.4.2. Modality chirurgické léčby

Operační strategie zůstává hlavní terapeutickou modalitou v léčbě karcinomu endometria, stále však není jednoznačná a všeobecná shoda, který z chirurgických přístupů je ten nejlepší. Lze využít klasický otevřený laparotomický přístup, nebo využívající minimálně invazivních techniky v podobě standardní laparoskopie, popřípadě laparoskopický s robotickou asistencí. V určitých omezených případech je možné operační výkon provést v limitovaném rozsahu vaginální cestou. V případě minimálně invazivní operativy je tato nejčastěji realizována z několika malých incizí, nicméně ve snaze o minimalizaci traumatismu se některé školy ubírají cestou jednoho malého řezu – single site. Každá z uvedených operačních technik má dobře definované výhody a nevýhody, které vycházejí z odlišných přístupů k cílovým orgánům a vztahují se zejména k možnostem, které operátor může využít při provádění zamýšleného výkonu. Nezanedbatelným aspektem léčby je minimální traumatizace pacientky promítající se do míry pooperačního diskomfortu, délky doby hospitalizace a nutné doby rekonvalescence.

Otevřená břišní chirurgie je základním operačním přístupem, který poskytuje nejlepší dostupnost cílových anatomických oblastí, ale pro pacientku znamená zátěž spojenou s vysokou operační invazivitou, obvykle vyšší krevní ztrátu a je spojena s vyšším procentem zánětlivých komplikací.

Vaginální přístup je u pacientek s karcinomem těla děložního využíván pouze výjimečně, a to v případech, u kterých riziko provedení standardního chirurgického výkonu, i přes pokrok v operačních technikách, anesteziologii a peri-operačním managementu neúměrně převyšuje benefit provedené operace v důsledku přidružených komorbidit. Provedení adnexektomie jako součásti výkonu z tohoto přístupu je technicky obtížně a nelze provést ani adekvátní revizi a exploraci dutinu břišní.

Laparoskopie jako hlavní představitel minimálně invazivních přístupů je již dlouho využívána v gynekologické chirurgii k řadě diagnostických i terapeutických výkonů. V současné době však proniká stále více i do léčby zhoubných nádorů. Původní obavy ze zhoršení prognózy maligního onemocnění se ukázaly jako neopodstatněné a laparoskopie jako operační metoda řešení endometriálního karcinomu je v současné době obecně považována za metodu spolehlivou a bezpečnou. Oproti klasické otevřené chirurgii má tato technika řadu výhod, především ve snížené invazivitě, menších krevních ztrátách a menším procentu zánětlivých komplikací. Uváděné nevýhody, kterými jsou - zejména delší čas operačního výkonu a vyšší procento peroperačních komplikací závisí, velkou měrou na zkušenostech operátora a kooperaci celého týmu pracoviště [124]. Childers jako první demonstroval možnost laparoskopického stagingu endometriálního karcinomu a od té doby její využití v této oblasti narostlo. Tento vývoj s sebou přinesl snížení perioperačních komplikací a pooperační morbidit. Čas potřebný k dosažení adekvátní erudice „learning curve“, délka operačního výkonu, nepříznivé faktory ze strany pacientek (obezita, přidružená onemocnění, předchozí chirurgické výkony v oblasti dutiny břišní, nebo neschopnost tolerovat Trendelenburgovu polohu) jsou parametry, které naopak limitují rozšíření klasické laparoskopické operativy v případě náročných onkogynekologických výkonů.[125-128] Dokladem toho je největší randomizovaná kontrolovaná studie Gynecology Oncology Group (GOG) LAP2, provedena na 2616 ženách s karcinomem těla děložního, náhodně rozdělených k provedení plného chirurgického stagingu laparoskopickým a laparotomickým přístupem v poměru 2:1. Konstatovala shodný výskyt peroperačních komplikací, ale méně pooperačních komplikací a kratší délku hospitalizace u laparoskopicky operovaných pacientek, bez rozdílu v detekci pokročilého stádia onemocnění. Ukázala rovněž mírné zlepšení kvality života.

Bohužel, ve studii byly sledovány pouze pooperační výsledky s odstupem 6 týdnů od výkonu a rozdíly v dlouhodobém sledování tak nemohly být vyhodnoceny. Přesto bylo zaznamenáno 26% konverzí na laparotomii, většinou v důsledku špatné viditelnosti. [129, 130] A právě frekvence těchto konverzí je důkazem náročnosti standardní laparoskopie na míru erudice v případě pokročilých výkonů.

1.4.3. Roboticky asistovaná laparoskopie

Od roku 2005, kdy FDA – Úřad pro kontrolu léčiv a potravin v Americe, schválil používání robotického systému pro gynekologickou chirurgii, se stala tato léčebná modalita široce využívanou gynekologickými onkology ve Spojených státech amerických pro léčbu a chirurgický staging děložních malignit. Rozvoj robotické chirurgie usnadnil implementaci minimálně invazivní chirurgie, umožnil pacientům využít její benefity a pomohl překonat limity konvenční laparoskopické techniky. [131, 132] Tato metoda byla na poli onkogynekologie rychle přijata pro chirurgický staging karcinomu endometria jak z důvodu kratší learning curve, tak s ohledem na jednoduchost jejího použití. Ve studii gynekologických onkologů autoři zjistili, že téměř 40 % onkochirurgů považuje robotickou chirurgii jako nezbytnou součást odborné přípravy. [133] Ve velkých univerzitních nemocnicích došlo dokonce do tří let po zavedení robotického operačního programu ke vzestupu minimálně invazivní chirurgie u karcinomu endometria z 6,4% na 80,5% [134].

1.4.3.1. *Srovnání roboticky asistované laparoskopie s laparotomií a laparoskopii*

Z publikovaných údajů jsou zřejmé delší operační časy u robotické chirurgie při srovnání s laparotomickým přístupem, kromě jedné studie, kde rozdíly nebyly signifikantní [135]. Všechny studie ukazují nižší krevní ztráty a kratší dobu hospitalizace u robotem operovaných pacientek ve srovnání s laparotomiemi. Počty získaných uzlin byly v obou skupinách stejné, s výjimkou Boggessovy studie, kde byl počet uzlin vyšší ve skupině robotické [136]. Počty komplikací byly v robotické skupině ve srovnání s laparotomickou buď nižší, nebo stejné. Důležitým rozdílem bylo, že ve skupině pacientek operovaných otevřeně byl větší výskyt ranných komplikací, zatímco ve skupině robotické byl vyšší výskyt poševních dehiscencí. Rozdíly mezi robotickými a laparoskopickými skupinami nebyly tak

výrazné. Například operační časy byly buď stejné, nebo kratší ve skupině robotické. Pouze v jedné publikaci byly délky laparoskopických operací kratší než robotické, a v této studii prováděl všechny operace jeden chirurg, který byl velmi zkušený v laparoskopické operativě [137]. Délku hospitalizace, počty získaných lymfatických uzlin a výskyt komplikací uvádějí studie ve prospěch robotem prováděného chirurgického stagingu. Studie Veljovice a spoluautorů zahrnuje heterogenní skupinu prvních 113 robotických operací, v nichž bylo zahrnuto 25 chirurgických stagingů endometriálního karcinomu s hysterektomií a lymfadenektomií srovnaných se 131 laparotomickými historickými kontrolami [138]. Udávají delší operační časy, kratší délku hospitalizace, nižší krevní ztráty a srovnatelné počty získaných lymfatických uzlin u robotem operovaných pacientek. U abdominálně operované skupiny byl trend k vyššímu počtu závažných komplikací (21 % versus 8%). Zaznamenali 9 ranných komplikací v laparotomické skupině a žádnou ve skupině robotické. Jedna dehiscence poševního pahýlu ve skupině robotické musela být reoperována a udávají jednu konverzi na laparotomii u pacientky s BMI nad 49. Boggess a kolektiv srovnali 103 robotických operací pro karcinom endometria s 81 laparoskopickými a 138 otevřenými výkony. Přestože pacientky v robotické skupině měly vyšší BMI, zaznamenali u nich nižší krevní ztráty, kratší délku hospitalizace a vyšší počet získaných lymfatických uzlin. Pooperační komplikace byly rovněž nižší v robotické než v laparoskopické a laparotomické skupině. Uzavírají, že robotický staging endometriálního karcinomu je výhodnější než otevřený a laparoskopický. [136] Gehrig a kolektiv hodnotili v podobné studii robotický a laparoskopický staging karcinomu endometria u pacientek s BMI vyšším než 30 [139]. V této studii byla robotická chirurgie spojena s významně kratšími operačními časy, menšími krevními ztrátami, kratší délkou hospitalizace a vyšším počtem získaných uzlin než laparoskopie. Počet komplikací byl stejný a ve skupině laparoskopické zaznamenali jednu konverzi na laparotomii. Závěrem konstatují, že robotická chirurgie je pro chirurgický staging karcinomu endometria u morbidně obézních žen výhodnější než laparoskopie. Bell publikoval práci srovnávající všechny tři modalit (robotický přístup, laparotomii a laparoskopii) v chirurgickém stagingu karcinomu endometria prováděném jedním chirurgem. Při srovnání 110 případů zjistili, že robotická chirurgie měla delší operační časy než laparotomie, ale srovnatelné s laparoskopií. Ze všech tří možností měl robotický staging nejmenší krevní ztráty a nejméně komplikací. Délka hospitalizace byla kratší než u otevřené chirurgie, ale stejná jako u konvenční laparoskopie. Rekonvalescence byla nejkratší u roboticky operovaných pacientek (24 versus 52 versus 32 dnů resp.) a počet získaných uzlin se mezi skupinami nelišil. Na

základě uvedených údajů autoři uzavírají, že i přes delší operační časy je robotická chirurgie pro stážování endometriálního karcinomu výhodnější než chirurgie otevřená nebo laparoskopická.[140]

1.4.3.2. Robotický staging u pacientek vyšších věkových kategorií

V souvislosti s prodlužujícím se věkem lidské populace se zvyšuje i výskyt maligních onemocnění u pacientů vyšších věkových kategorií. Tento fakt je v souladu se skutečností, že věk je známý jako rizikový faktor endometriálního karcinomu a je taktéž nepříznivým prognostickým faktorem. Terapie však není odlišná pro starší věkovou skupinu ve srovnání s mladými pacientkami, pouze ji mnohdy nelze využít v plném rozsahu z důvodu nejrůznějších limitů a vyššího rizika nežádoucích projevů. V daném případě se jedná o velmi fragilní populaci pacientek, u kterých chirurgická léčba může odkrýt, nebo zhoršit preexistující renální, kardinální, cerebrální a kognitivní komorbidity nebo jiné funkční abnormality. Dosavadní práce hodnotící chirurgickou léčbu žen s karcinomy těla děložního poukazují na vyšší míru perioperačních komplikací, vyžadující častější krevní převody a delší dobu hospitalizace, aniž by docházelo k nárůstu intraoperačních poranění. Riziko úmrtí v perioperačním období narůstá s věkem a u skupiny starších 85 let je téměř čtyřnásobné.[141] Dle dostupných studií vyplývá, že i přes správnou indikaci k provedení chirurgického stagingu dle aktuálních doporučení, u těchto pacientek není často chirurgický staging realizován v adekvátním rozsahu, mnohem častěji u nich není zvažována lymfadenektomie a mnohem méně často podstupují laparoskopické či robotické výkony.[142-145] Při srovnání laparotomického a minimálně invazivního přístupu druhý zmínění vykazuje příznivé zlepšení perioperačních výsledků. Navíc tato data potvrzují, že robotická chirurgie je bezpečná u starších pacientek, její pomocí je dosahováno podobné frekvence adekvátního stagingu, nízkých krevních ztrát a krátké doby hospitalizace jako u kohorty mladých žen. Právě na tomto místě vystupuje do popředí modalita chirurgického přístupu k provedení operace, jako hlavní determinanta určující míru komplikací, u takto fragilních pacientek, i když léčebné principy jsou identické. Vzhledem k provedení robotického operačního výkonu v uzavřené peritoneální dutině břišní dochází k omezení přesunu tekutin a snížení frekvence ileózních stavů. Po robotické operaci je také pozorována nižší potřeba užití analgetik, antiemetik, potenciální pokles výskytu delirantních stavů, pooperační zmatenosti a dezorientace u takto vysoce rizikové populace. V souladu s publikovanými daty, robotický

výkon je u skupiny starších žen spojeny se statisticky nižší krevní ztrátou, nižší potřebou aplikace krevních převodů v pooperačním období, nízkou frekvencí intraoperačních komplikací ve srovnání se skupinou operovanou laparotomicky, kde lze pozorovat častější infekční komplikace, dehiscence operační rány a zvýšené riziko ileózních stavů. [145, 146] Incidence komplikací v dané věkové skupině byla srovnatelná (8,2 %) s běžnou populací (9%). [143, 145] Při srovnání věkových kategorií 65-74, 75-84 a starších 85 let je věk 85 a vyšší asociován s delší dobou hospitalizace, zvýšeným rizikem úmrtí v následujících 90 dne a činí přibližně 4 %. Tyto pacientky nemají zvýšené riziko konverze na laparotomický výkon ve srovnání s obecnou populací. Přibližně 7 % případů si vynutí změnu původně plánovaného operačního přístupu. [143] Pro srovnání s daty z LAP2 studie, ve které činila frekvence konverzí 28,6% pro ženy starší 70 let operované klasickým laparoskopickým přístupem.[147] Roboticky asistovaná chirurgie je proveditelná a bezpečná i u skupiny starších pacientů. Nízká frekvence perioperačních komplikací a krátká doba hospitalizace jsou dokladem bezpečnosti dané metody a její aplikovatelnosti u dané skupiny, bez negativního dopadu na adekvátní provedení stagingu. U žen 85letých a starších jsou přítomna zvýšená rizika, ale tato se jeví jako akceptovatelná. Nicméně u žen mladších 85 let jsou perioperační výsledky stejné jako u žen mnohem mladších. [143] Nízká frekvence komplikací u pacientů všech věkových skupin, by měla být důvodem pro volbu minimálně invazivní chirurgie pro všechny ženy bez ohledu na věk. [142]

1.4.3.2. Roboticky asistovaná laparoskopie u obézních pacientek

Obezita představuje narůstající, globální zdravotní problém a je považována za civilizační onemocnění. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) je definována jako excesivní nahromadění tukové tkáně, které představuje zdravotní riziko. Dle hodnoty parametru Body Mass Indexu je jeho zvýšení nad $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ hodnoceno jako obezita a v případě zvýšení nad $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ je tento stav klasifikován pouze jako nadváha. Obezita zvyšuje riziko rozvoje endometriálního karcinomu a v případě morbidně obézních žen, riziko úmrtí na tuto malignitu je 6,25 krát vyšší ve srovnání s ženami normální konstituce.[148] Toto civilizační onemocnění představuje specifický negativní faktor, který zvyšuje riziko intraoperačních a pooperačních komplikací, riziko konverze laparoskopických výkonů, celkovou obtížnost operace a snižuje počet získaných lymfatických uzlin při prováděném stagingu. Dle výsledků LAP2 (GOG) studie byly laparoskopické výkony v daném souboru

zatiženy 57% frekvencí konverzí u pacientek s BMI více než 40kg/m^2 a pouze u 28% pacientek v dané kohortě byl laparoskopický výkon úspěšně proveden v požadovaném rozsahu.[130] Recentně byla Hubertem Fornalíkem publikovaná retrospektivní kohortová studie 111 morbidně obézních pacientek ($\text{BMI} \geq 40\text{kg/m}^2$) léčených pro karcinom endometria. 76 žen podstoupilo robotický staging a 35 laparotomický stagingový výkon. Tato práce dokládá možnost provedení adekvátního chirurgického stagingu (laparotomicky/roboticky) u takto specifické skupiny pacientek, je-li výkon prováděn komplexně zkušeným týmem a robotický výkon je realizován operátorem, který ročně provede 200 a více robotických výkonů. V daném souboru byla provedena pánevní lymfadenektomie u 96 % případů, paraaortální u 75% případů s mediánem 15 získaných uzlin v pánvi a mediánem 12 uzlin v paraaortální krajině. Robotická chirurgie byla spojena s lepší kvalitou stagingu než otevřená chirurgie, ale zároveň s delší dobou výkonu o 56% průměrné délky operace (čas na operačním sále 260 vs. 166 min., $p < 0,001$). Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že komplikovaní pacienti podstupující delší minimálně invazivní výkon v Trendelenburgově pozici tolerují tento výkon lépe než ti, kteří podstoupí rychlou laparotomickou operaci. [149] Dle jiných prací srovnávajících klasický laparoskopický a robotický přístup k paraaortální lymfadenektomii bylo procento konverzí nižší ve skupině roboticky asistované chirurgie. [125, 139] Hlavními popisovanými limitujícími faktory pro minimálně invazivní chirurgii byly zejména špatná vizualizace v důsledku excesivní adipozity tkáně, která neumožňovala lymfadenektomii a ventilační obtíže způsobené v důsledku kapnoperitonea a hluboké Trendelenburgovy polohy. Právě zavedení robotické chirurgie umožnilo posun v chirurgické léčbě pacientů s vysokým BMI v důsledku lepší mobility nástrojů a 3D vizualizace. Navíc robotická chirurgie umožňuje operátorovi pracovat s nižším nitrobřišním tlakem kapnoperitonea, protože trokary zavedené do dutiny břišní napomáhají nadzvedávat stěnu břišní, a proto dovolí redukci nitrohruďního tlaku a zlepšují ventilaci těchto pacientek.[150-152] Dopusud publikované studie dokládají, že robotický chirurgický výkon může být adekvátně proveden i u obézní populace, aniž by došlo k nárůstu frekvence komplikací se zvyšující se mírou obezity. Ačkoliv se frekvence konverzí na laparotomii zvyšuje se zvyšujícím se BMI, celková frekvence je udávaná jako nízká a léčebné výsledky nejsou negativně ovlivněny. [153-155]

1.4.3.5. *Learning curve v robotické chirurgii*

Jedním z hlavních parametrů, který ovlivňuje výsledky chirurgické léčby, je zkušenost chirurga v provedení daného operačního výkonu. „Learning curve“, jenž zahrnuje dobu a potřebný počet výkonů k dosažení adekvátní erudice, ovlivňuje řada faktorů: předchozí zkušenost chirurga, vrozenou dovednost, komplexita operačního výkonu a charakteristiky pacienta. Učební křivka při získávání erudice v robotické a standardní laparoskopické chirurgii jsou jednoznačně odlišné. Počet provedených výkonů potřebných k dosažení adekvátní dovednosti, která je charakterizována dosažením plateau učební křivky, je v případě robotické chirurgie 2x menší než v případě pokročilých laparoskopických výkonů (24 vs 49 výkonů).[156-158] V případě radikálního stagingového výkonu zahrnujícího robotickou hysterektomii, oboustrannou adnexektomii, pánevní a paraaortální lymfadeneektomii, poté co je dosaženo adekvátní erudice, se učební křivka stabilizuje a významně se nemění. V případě laparoskopického výkonu identického rozsahu je tato křivka méně strmá než v předchozím případě a dále pokračuje až do 122 výkonů, kdy se stabilizuje. Učební křivka pro každý jednotlivý úkon celého komplexního robotického výkonu má unikátní tvar a charakter. Jako nejobtížnější fáze výkonu byly definovány retroperitoneální disekce lymfatických uzlin a sutura poševního pahýlu, které vyžadují největší počet provedených úkonů k dosažení požadované úrovně. Hlavním důvodem obtížnosti v případě robotické operace je nutnost koordinace několika pedálů ve spojení s ovládním nástrojů a kamerou k provedení vaginální sutury. Potřebný počet odoperovaných případů, ke získání zkušenosti, se různí pro jednotlivé fáze operace: dokování systému a inzerce trokarů vyžaduje (10 výkonů), odstranění dělohy (8 výkonů), sutura poševního pahýlu (21 výkonů), odstranění pánevních uzlin (55 výkonů), odstranění para-aortálních uzlin (17 výkonů). [158, 159] Nicméně v případě robotického přístupu již po 20 případech dochází k jasnému zkrácení operačních časů na rozdíl od konvenční laparoskopie, při které nebyla pozorována v průběhu prvních 56 pacientů významná změna, což naznačuje delší learning curve pro tento chirurgický přístup.[160] Právě dlouhá doba do získání erudice společně s obezitou definovanou velkým BMI těchto pacientek jsou dva hlavní faktory, které brání adekvátnímu rozšíření konvenční laparoskopie ve stagingu endometriálního karcinomu. [161] Lim se svým týmem sledovali učební křivku „learning curve“ jednoho chirurga provádějícího svých prvních 56 robotických operací karcinomu endometria ve srovnání s prvními 56 laparoskopickými a 36 otevřenými operacemi. Robotické operace měly delší operační časy

než operace otevřené, ale trvaly kratší dobu než laparoskopie. Počet získaných uzlin byl významně větší v laparotomické skupině. Výuková křivka se výrazně zkracovala u robotických operací již po 20 výkonech a poté zůstávala stabilní. U laparoskopických operací se dále zkracovala ještě po 40 výkonech a během studie nedosáhla stabilizace.[162]

V následující rozšířené studii stanovili nezbytný počet výkonů pro získání erudice pro robotickou chirurgii na 24 případů a na 49 výkonů pro laparoskopii. Nicméně u laparoskopie nedosáhli stabilizace křivky ani po uvedených 49 případech.[163]

Nejrozsáhlejší studii, zahrnující prospektivně 1000 operovaných žen, z nichž 377 bylo operováno roboticky, publikovali Paley a kolektiv ze Swedish Medical Center. Sledované období rozdělili dle zkušeností operátorů do tří po sobě jdoucích jednoročních intervalů a zjistili výrazné zkrácení délky operací, a to i při postupném zvyšování BMI pacientek. V posledním roce udávali průměrnou délku operace 207 minut, při nižším počtu komplikací v robotické než v laparotomické skupině (6,4% versus 20,6%) a frekvenci konverzí 3,5%.[134]

2. Cíl disertační práce

Tato práce je zaměřena na komplexní zhodnocení modality roboticky asistované laparoskopie daVinci S systémem v managementu chirurgického stagingu časných stádií karcinomu endometria.

- I. Danou modalitu chirurgického přístupu jsme studovali z pohledu proveditelnosti roboticky asistované laparoskopické operace daVinci S systémem. Zaměřili jsme se na perioperační a pooperačních výstupy a zároveň jsme provedli zhodnocení z hlediska získávání erudice v dané technice na základě porovnání perioperačních výstupů a charakteristik u prvních 30 a posledních 30 případů operovaných pacientek z první stovky provedených operací jednoho robotického centra.
- II. V druhé fázi jsme se soustředili na výzkum operačního tkáňového traumatu, které vzniká při tomto pro pacientku velmi rozsáhlém výkonu. Srovnávali jsme míru operačního traumatu u žen, které podstoupily radikální stagingový výkon zahrnující odstranění dělohy, obou vaječníků a vejcovodu, pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin z důvodu karcinomu endometria, z pohledu tří využívaných operačních přístupů (konvenční laparoskopie s vaginální asistencí, roboticky asistované laparoskopie provedené daVinci S systémem, klasické laparotomické operace). Na základě klinických vyšetření a laboratorních parametrů jsme prováděli objektivní zhodnocení operačního traumatu a jeho dopad na imunitní a pro-inflamatorní reakci organismu, s cílem stanovit možný přínos minimálně invazivní chirurgie pro zlepšení pooperační kvality života pacientek s karcinomem endometria.
- III. Hodnotili jsme rozdílné přístupy v dokování daVinci S robotického systému při provádění multikvadrantového stagingového výkonu. Srovnávali jsme vliv jednoduchého a duálního dokování robotického systému na rozsah provedení stagingové para-aortální lymfadenektomie, na operační výsledek, frekvenci komplikací, peri-operační a pooperační průběh.

3. Robotem asistovaný staging karcinomu endometria – vyhodnocení prvních 100 operací a srovnání prvních a posledních 30 operací

3.1. Cíl studie

Popsat a vyhodnotit naše zkušenosti s robotem asistovaným laparoskopickým stagingem karcinomu endometria na prvních sto případech a srovnat prvních a posledních 30 případů pacientek v daném souboru.

3.2. Typ studie

Srovnávací retrospektivní studie.

3.3. Metodika

Provedli jsme retrospektivní vyhodnocení prvních 100 případů pacientek se základní diagnózou karcinomu endometria, které podstoupily primární stagingovou robotem asistovanou laparoskopickou operaci na porodnicko-gynekologické klinice fakultní nemocnice v Olomouci v období od září 2009 do června 2014. Při operaci byl použit da Vinci S robotický chirurgický systém. Pacientky byly nabírány prospektivně, vyšetřeny a indikovány k operaci jedním chirurgem. Robotem asistované operace byly provedeny dvěma chirurgy (R.P. a P.D.). Po supraumbilikálním zavedení kapnoperitonea pomocí Veressovy jehly bylo postupně supra- a oboustranně paraumbilikálně inzerováno pět portů. Poté byla pacientka umístěna do gynekologické a zároveň Trendelenburgovy polohy a následně proběhlo dokování da Vinci S systému, který byl umístěn mezi dolními končetinami pacientky. Celá operace byla provedena s touto, na začátku stanovenou pozicí pacientky a robotického systému. Během výkonu byla používána kamera s úhlem 0°. K vlastnímu výkonu byly použity nůžky s monopolární koagulací (EndoWrist; Intuitive Surgical, Inc., CA) pro pravou ruku, bipolární grasper (EndoWrist; Intuitive Surgical, Inc., CA) pro levou ruku, druhý grasper byl umístěn v pravém krajním portu pro pravou ruku

a byl využíván pro retrakci tkání. Pro zavedení optiky byl využit 12mm troakar umístěný asi 2–6 cm supraumbilikálně, dva 8mm robotické trokary byly zavedeny laterálně a lehce kaudálně asi 8–10 cm od optického trokaru, třetí 8mm robotický trokar laterálně a kaudálně vpravo 8–10 cm od předchozího robotického trokaru. Poslední, pátý 12mm port umístěný vlevo asi 5 cm kraniálně a laterálně od optického a zároveň od robotického trokaru využíval asistent pro zavádění a vytahování malých endo-bagů, irigaci, sání a inzerci šicího materiálu. Pro odstraňování lymfatické tkáně z dutiny břišní jsme používali „rukavicové endo-bagy“. Po provedení adnexektomie a oddělení dělohy od poševního pahýlu byla děloha s adnexy vyjmuta transvaginálně pomocí podtlakového manipulátoru. Monopolární nůžky byly posléze vyměněny za jehelec a poševní pahýl byl uzavřen pokračujícím vstřebatelným stehem. U všech pacientek byla zaznamenávána demografická data, věk, BMI, operační čas, krevní ztráta, pokles koncentrace hemoglobinu vypočteného z rozdílu před- a pooperačně stanovené koncentrace hemoglobinu, histologický typ nádoru, stadium nemoci podle FIGO a TNM klasifikace, počet získaných lymfatických uzlin a operační komplikace. Za účelem analýzy byl BMI stratifikován do pěti kategorií definovaných jako: BMI méně než 20 kg/m², normálně utvářené ženy s BMI 20, 0–24,9 kg/m², ženy s lehkou nadváhou BMI 25,0–29,9 kg/m², obézní s BMI 30,0–39,9 kg/m² a morbidně obézní s BMI nad 40,0 kg/m². Krevní ztráta byla vypočtena po odečtu irigované tekutiny od celkového objemu odsáté tekutiny v průběhu operace. Operační čas byl měřen od provedení první kožní incize do naložení posledního kožního stehu. Komplikace byly rozděleny do tří hlavních kategorií: peroperační, které se objevily v průběhu operačního výkonu, časné pooperační komplikace (od ukončení výkonu do 7. pooperačního dokončeného dne) a pozdní pooperační komplikace (od ukončeného prvního pooperačního týdne do 7. týdne po výkonu). Soubor 100 pacientek byl hodnocen nejprve jako celek a následně jsme srovnávali jednotlivé parametry mezi skupinou prvních a posledních 30 operovaných pacientek.

Data byla analyzována ve statistickém programu IBM® SPSS® Statistics version 22. Sledované skupiny byly porovnány z hlediska věku pomocí Studentova t-testu, pro porovnání ostatních kvantitativních parametrů byl použit Mannův-Whitneyho U test. Pro porovnání kvalitativních parametrů byl použit Fisherův přesný test. Závislost mezi velikostí krevních ztrát, operačním časem a vybranými kvantitativními nebo kvalitativními ordinálními parametry byla posouzena pomocí Spearmanovy korelační analýzy. Normalita dat byla testována pomocí Shapirova-Wilkova testu. Všechny testy byly prováděny na hladině signifikance 0,05.

3.4. Výsledky

Cílem této studie byla evaluace našich časných zkušeností s roboticky asistovaným stagingem u pacientek s karcinomem endometria, zhodnocení bezpečnosti a kvality tohoto chirurgického přístupu v období „learning curve“. Zhodnotili jsme soubor 100 pacientek s endometriálním karcinomem, primárně indikovaných k stagingové roboticky asistované laparoskopické operaci. Po otevření centra pro robotickou chirurgii ve fakultní nemocnici v Olomouci bylo prvních 100 pacientek s karcinomem endometria odoperováno s pomocí uvedené technologie v období od srpna 2009 do června 2014. V naší sledované skupině jsme zaznamenali celkem 6 % (6) konverzí, u kterých byla operace dokončena klasickým přístupem ze střední laparotomie v původně plánovaném rozsahu. Celkem 83,3 % (5) ze všech konverzí bylo zaznamenáno v období prvních 50 případů a pouze 16,7% (1) konverzí patřilo do skupiny posledních 50. Většina konvertovaných pacientek (4 případy) měla BMI v rozmezí od 30,0–40,0 kg/m², šlo tedy o skupinu obézních pacientek, dvě patřily do skupiny s BMI 25,0–29,9 kg/m² a ve skupině s BMI nad 40 kg/m² a BMI 20–25 kg/m² byla nalezena vždy jedna konverze. Průměrný věk se v případě konverzí významně nelišil od průměru celé skupiny. Hlavní důvody, které si vynutily změnu operačního přístupu, byly u dvou pacientek anesteziologické komplikace s projevy oběhové nestability, ve dvou případech se jednalo o poranění střeva, v jednom případě o rozsáhlý adhezivní proces omenta a kliček střečních a v jednom případě byla důvodem velká krevní ztráta neřešitelná laparoskopicky (tab. 1). V první fázi analýzy jsme hodnotili soubor jako celek a ve fázi druhé jsme srovnávali parametry podsouboru prvních 30 a posledních 30 pacientek z celé studované skupiny. Průměrný věk pacientek celého souboru činil 65,3 roku (33,0–85,0). U 93 případů byl histopatologicky diagnostikován endometroidní adenokarcinom, ve dvou případech serózní papilární adenokarcinom a adeno-skvamózní karcinom. Adenokarcinom mucinózní, endometriální stromální sarkom a clear cell karcinom se vyskytly pouze jednou. V 60 % případů se jednalo o nádory s dobrou diferenciací (I. stupně), v 27 % byla diferenciace hodnocena jako středního stupně a pouze 12 % nádorů vykazovalo nízký stupeň diferenciace. Více než polovina případů (64 %) byla diagnostikována v I. stadiu nemoci podle FIGO, 23 % ve stadiu II. a 13 % případů ve stadiu III. Skupiny prvních a posledních 30 pacientek se vzájemně nelišily v zastoupení jednotlivých histologických typů, a u všech nemocných byl nalezen endometroidní adenokarcinom. S narůstajícím počtem operací je patrný trend, že byly operovány starší pacientky, i když rozdíl mezi věkem prvních a posledních 30 pacientek nebyl statistický

významný. Medián BMI celého souboru byl 31,0 kg/m² (18,0–49,0). Při srovnání BMI podsouboru prvních 30 pacientek byl nižší než u podskupiny posledních 30 pacientek (29,5 kg/m² versus 33,0 kg/m²), tento rozdíl byl statisticky významný, $p = 0,004$. Z výsledků vyplývá, že převážná část operovaných žen dosahovala hodnot BMI 30–40 kg/m² a je zřejmé, že lze roboticky operovat i extrémně obézní nemocné s BMI blížícím se hodnotám okolo 50 kg/m². Průměrný operační čas činil 211,6 min. (109–355 min.) a medián času byl 206 min.. Délka operace se v průměru nelišila u souboru s paraaortální lymfadenektomií a podsouboru, kde byla provedena pouze pánevní lymfadenektomie. Krevní ztráta odhadovaná operátorem dosahovala mediánu 100 ml (5–1000 ml) a nelišila se ani v podsouboru prvních a posledních 30 pacientek. Počet získaných lymfatických uzlin v celém souboru, očištěném od pacientek, u kterých byl operační výkon dokončen po konverzi klasickým abdominálním přístupem, činil průměrně 24,0 lymfatických uzlin (0–71) (tab. 2). Z našich výsledků vyplývá, že s rostoucí zkušeností operátora s robotickou chirurgií se dosahuje vyšší výtěžnosti lymfatických uzlin, což je zejména patrné při lymfadenektomii prováděné v oblasti paraaortální, ale i oblasti pánevní. Srovnáním podsouboru prvních a posledních 30 pacientek vyplynul statisticky významný rozdíl v celkovém počtu odebraných uzlin (17,0 vs. 27,0, $p < 0,0001$), počtu uzlin pánevních (17 vs. 21 uzlin, $p = 0,016$) a paraaortálních (0 vs. 4 uzliny, $p < 0,0001$) (tab. 3). Ve skupině 100 pacientek se ve 14 případech objevily peroperační komplikace, které si v 36 % (6 případech) vynutily konverzi na laparotomii. V 7 % (7) případů byla pozorována významná krevní ztráta od 500 do 1000 ml a pouze v 1% (1) 1000 ml a větší. U dvou pacientek došlo v průběhu výkonu k poranění močového traktu, jedenkrát se jednalo o lézi močového měchýře a podruhé o lézi močovodu, obě komplikace byly adekvátně řešeny peroperačně bez rozvoje pooperačních komplikací. Z časných pooperačních komplikací byly pozorovány pouze tři závažné. Dvakrát se jednalo o krvácení do dutiny břišní během prvních 24 hodin, které si vynutilo operační intervenci. U jedné pacientky byla situace řešena laparoskopicky, v případě druhém byla nutná laparotomická revize dutiny břišní s následnou zástavou krvácení. U jedné pacientky došlo v průběhu prvních 48 hodin k rozvoji difuzní peritonitidy v důsledku léze tenké střešní kličky. V rámci pozdních komplikací jsme se nejčastěji potýkali s výskytem lymfocyst v 7 % (7) a dehiscencí poševního pahýlu 2 % (2) pozorovaných na začátku zavádění této operační metody. Dva případy byly v pozdním období komplikovány abscesem v malé pánvi (tab. 4). Subanalýzou podsouboru pacientek operovaných jednotlivými chirurgy byl shledán statisticky významný rozdíl v krevní ztrátě odhadované operátorem (50, 0 vs. 150, 0 $p = 0, 0002$) a počtu uzlin odebraných z paraaortální oblasti (3 vs. 0, $p = 0,030$). V ostatních

sledovaných parametrech (věku, BMI, operačním čase, rozdílu hemoglobinu, celkovém počtu získaných lymfatických uzlin, počtu uzlin odebraných z oblasti pánevní) žádný statisticky významný rozdíl nebyl nalezen. Při statistické analýze byla nalezena pozitivní signifikantní korelace pouze mezi krevní ztrátou a délkou operace ($r = 0,431$, $p < 0,0001$).

3.4. Diskuse

Od doby, kdy byl před více než 20 roky popsán Harry Reichem laparoskopicky asistovaný přístup v chirurgické léčbě karcinomu endometria, nedošlo k jeho významnějšímu rozšíření.[164] Z průzkumu Společnosti gynekologických onkologů ve Spojených státech vyplynulo, že pouze 49 % onkogynekologů využívá pro stážování karcinomu endometria laparoskopii a méně než 8 % z nich tuto metodu využívá u více než 50 % svých pacientek.[165] Multicentrická GOG (Gynecologic Oncology Group) studie LAP2 s vyhodnocenými 1696 případy zaznamenala 23 % konverzí a průměrný operační čas 3,3 hodiny, což ukazuje na výrazné technické obtíže při zvládnání laparoskopického stagingu karcinomu endometria.[166] Při využití robotické chirurgie je možné překonat nejen tuto nevýhodu laparoskopie, ale i mnohé další a tato metoda byla na poli onkogynekologie rychle adaptována pro chirurgický staging karcinomu endometria jak z důvodu kratší learning curve, tak s ohledem na snadnost použití.[167] DeNardis s kolektivem studovali 56 pacientek operovaných roboticky pro karcinom endometria sedmi různými chirurgy v průběhu jejich prvních 14 měsíců práce na robotickém systému ve Florida Hospital Cancer Institute. Tyto pacientky srovnali se skupinou 106 konsekutivně laparotomicky operovaných žen, těsně před zahájením robotického programu. Pacientky operované roboticky však byly mladší, štíhlejší a byly méně zatíženy kardiovaskulárními nemocemi. Zjistili, že u robotických výkonů byly delší operační časy, menší krevní ztráty, menší potřeba aplikací krevních transfuzí, kratší délka hospitalizace při stejném počtu získaných lymfatických uzlin. Ve skupině operované robotem bylo méně závažných komplikací (3,6 % versus 20,8 %) a zaznamenali 5,4 % konverzí na laparotomii v důsledku peroperačního krvácení provázeného špatnou vizualizací a obliterací Douglasova prostoru.[168] Údaje o počtu konverzí se u těchto autorů v robotické skupině téměř neliší od námi prezentovaných výsledků. Seamon a kolektiv srovnali 105 roboticky operovaných pacientek dvěma zkušenými chirurgy s laparoskopickými případy operovanými stejnými chirurgy v přechozích sedmi letech. Počet konverzí byl nižší v robotem operované skupině (12 % versus 26 %), přesto byl dvojnásobný ve srovnání s naší skupinou

(tab. 1). Holloway se svým týmem sledovali na skupině 100 robotem operovaných pacientek postupné snižování počtu pooperačních komplikací s rostoucí zkušeností operátora. Zatímco u prvních 15 případů zaznamenali 24 % komplikací, toto číslo se snížilo na 8 % u posledních 50 operací.[169] I v našem souboru je při srovnání prvních a posledních 30 operací patrné zřejmé zkracování operačního času, a to přesto, že BMI operovaných pacientek naopak narůstá. Rozdíl v krevních ztrátách u těchto dvou skupin jsme nepozorovali, ale s rostoucí zkušeností operátorů jsme zaznamenali nárůst počtu získaných lymfatických uzlin. Dalším faktorem, který zásadním způsobem ovlivňuje počet získaných uzlin, je peroperační umístění robotického systému na operačním sále. Ve standardní poloze (pacientská část robotického systému je lokalizovaná mezi abdukovanými dolními končetinami) lze dosáhnout bezpečně do oblasti po arteria mesenterica inferior v závislosti na habitu a anatomických poměrech dané pacientky. Při tak zvaném „side dockingu“ je pacientská část robotického systému umísťována po straně pacientky, čímž je umožněn přístup do supraumbilikální části dutiny břišní nad vasa mesenterica inferior. Tento přístup společně s narůstající erudicí přispěl ke zvýšení výtěžnosti počtu lymfatických uzlin v dané oblasti. Při zavádění každé nové operační techniky je „learning curve“ velmi důležitým faktorem, který významně ovlivňuje úspěšnost implementace. „Learning curve“ každého chirurga je ovlivněna dvěma aspekty: celkovým počtem provedených operačních výkonů a časovým intervalem mezi jednotlivými výkony.[166, 170] Na základě výsledků studií, které analyzovaly roboticky asistované laparoskopické hysterektomie, je zapotřebí provést 15–70 výkonů, aby bylo dosaženo operačního času přibližně dvou hodin.[156, 171, 172] Podle jiné studie, která analyzovala sérii 113 robotem asistovaných výkonů, provedených dvěma chirurgy s předchozí zkušeností ve standardní laparoskopii, vyplývá, že je nutné odoperovat přibližně 50 výkonů, aby došlo ke zkrácení doby operačního výkonu, zmenšení krevních ztrát a následnému udržení tohoto trendu.[173] Robotická asistence vyžaduje přidaný čas při přípravě robotického systému na začátku a na konci operace (dokování a oddokování).[174] Avšak s opakovaným používáním daVinciho S systému se délka těchto časů zkracuje z desítek minut na několik minut po provedení prvních 50 operací. Obdobný trend vývoje „learning curve“ obou chirurgů byl pozorován i v našem souboru při analýze prvních a posledních 30 případů, zejména ve zkrácení doby operačního výkonu (225 vs. 205, $p = 0,042$) a vyšší výtěžnosti počtu lymfatických uzlin získaných celkově, ale i v jednotlivých etážích (pánevní a paraaortální). Vzhledem k již tak malým krevním ztrátám při robotické chirurgii, jsme nepotvrdili rozdíl v míře krevní ztráty mezi těmito dvěma podskupinami. Jak bylo v mnoha pracích prokázáno,

je chirurgova učební křivka obecně strmá již v rozmezí 20–50 případů, kdy probíhá adaptace chirurga na nový operační postup.[175] Tato příznivá skutečnost je o to zjevnější, když porovnááme robotickou a laparoskopickou learning curve. V případě klasické laparoskopie je zapotřebí více než 50–100 případů k dosažení stejné úrovně operační erudice jako po 20–50 případech v robotické chirurgii.[174-178] Robotická chirurgie je týmovým úsilím a konečný výsledek robotické operace je neoddiskutovatelnou zásluhou dobře erudovaného a dostatečně trénovaného konzolového chirurga, nicméně je taktéž významnou měrou závislý na výkonu chirurgického asistenta. Výkony, při kterých je přítomen dostatečně erudovaný tým, jsou časově kratší a jsou bezpečnější pro pacienta.[179] Příznivým aspektem robotické chirurgie ve srovnání s klasickou laparoskopií je možnost fixace břišní stěny prostřednictvím kanyl na ramenech robotického systému v rozepjaté pozici, což dovoluje snížení nitrobřišního tlaku u velmi obézních pacientek a napomáhá peroperační ventilaci plic, a tím dovoluje operovat pacientky s BMI vyšším než 40 kg/m². Ve studii kanadských autorů zabývajících se vztahem BMI a výsledků robotické chirurgie u pacientek s karcinomem endometria bylo potvrzeno, že minimálně invazivní chirurgie s robotickou asistencí v případě pacientek obézních BMI nad 30 kg/m² a morbidně obézních s BMI nad 40 kg/m² je proveditelná a zároveň výhodná.[180] Porovnáním našich sledovaných parametrů s publikovanými studiemi jsou naše výsledky, typy a frekvence komplikací v celé studované skupině srovnatelné s publikovanými údaji ve světové literatuře (tab. 5).[156, 169, 181-183]

4. Tkáňové trauma a pooperační stres u pacientek s chirurgicky léčenými časnými stádii karcinomu endometria – možnosti objektivizace tkáňového traumatu

Většinu velkých operačních výkonů prováděných pro gynekologické maligní tumory lze realizovat z již uvedených přístupů: klasického abdominálního řezu, vaginálního, kombinovaného laparoskopicko-vaginálního nebo čistě laparoskopického. Novým trendem jsou techniky robotické, které vycházejí z postupů laparoskopických, ale mají oproti nim některé přednosti. Každá z uvedených operačních technik má dobře definované výhody a nevýhody, které vycházejí z odlišných přístupů k cílovým orgánům a vztahují se zejména k možnostem, které operátor může využít při provádění zamýšleného výkonu. Hlavním cílem terapeutického operačního výkonu je kompletní odstranění zhoubného nádoru a stanovení chirurgického stádia onemocnění na základě stagingového výkonu s následným histopatologickým vyšetřením odstraněných tkání. Nezanedbatelným aspektem je však i zvolení typu chirurgické modalit s minimální traumatizací pacientky promítající se do velikosti pooperačního diskomfortu, délky doby hospitalizace a nutné doby rekonvalescence. Objektivní posouzení tkáňového traumatu však není snadné a vyžaduje komplexní pohled založený na kombinaci více laboratorních a klinických metod.

4.1. Ukazatele tkáňového traumatu

VAS (visual analogue scale) – metoda stanovení intenzity bolesti využívající obrázkové schéma.

CRP – protein akutní fáze zánětu kvantifikující intenzitu zánětlivých změn provázejících operační výkon.

IL-6 – cytokin aktivující řetěz následné zánětlivé odpovědi organismu na operační výkon.

Krevní obraz – komplexní ukazatel sledující změny v červené i bílé složce krve.

Neopterin – indikátor imunitní odpovědi organismu na operační stres na podkladě aktivace buněčné odpovědi.

Kynurenin – marker imunitní buněčné odpovědi.

Retinol a α -tokoferol – marker posttraumatických metabolických poruch.

Citrulin – marker tkáňového traumatu a postoperační střevní dysfunkce.

VAS

Míra diskomfortu, zejména intenzity bolesti, je vyhodnocována subjektivními pocity pacientky. Práh bolesti je však individuálně značně odlišný, a proto stanovení stupně intenzity bolesti může být ovlivněno celou řadou dalších faktorů. Bolest je hodnocena ve stupnici 1–10 a pacientka ji vyhodnocuje na podkladě slovního popisu nebo schematických obrázků. Škála intenzity bolesti však lépe vyhodnocuje dynamický průběh pooperační bolesti než vlastní absolutní intenzitu bolesti vztaženou k typu operačního výkonu. Metoda se rutinně využívá v klinické praxi a na jejím základě jsou podávány pacientkám příslušně zvolená analgetika. Hlavním nedostatkem metody ale zůstává právě subjektivní faktor vyhodnocení, který může být dán jak osobností pacientky, tak i vědomým nebo podvědomým ovlivněním nemocné instruujičím zdravotnickým personálem. Na druhé straně z pohledu pacienta je subjektivní vnímání bolesti faktorem důležitějším než jeho skutečná absolutní hodnota.

C-reaktivní protein

C-reaktivní protein (CRP) je citlivým markerem zánětu. Je pojmenován podle své precipitační reakce s C-polysacharidem pneumokoků. CRP je cyklický pentamerový sérový protein s relativní molekulovou hmotností 120 kD. Je syntetizován v játrech a epitelálních buňkách za stimulace zánětlivých lymfokinů. V současné době prakticky vytlačil FW, jejíž stanovení bylo prováděno za stejným účelem, ale změny nastupují později a výsledky jsou ovlivněny i celou řadou dalších faktorů. Plazmatická koncentrace CRP se zvyšuje již po 6–12 hodinách po navození reakce akutní fáze. Nejčastěji stoupá hladina CRP jako reakce na bakteriální infekci, kde hraje úlohu opsoninu, tedy reakce urychlující a usnadňující fagocytózu. Reakce organismu na operační trauma je obdobná jako reakce na jiný traumatizující inzult. Reakce akutní fáze je bezprostřední odezvou na tkáňové poškození, infekci, nebo i maligní nádor. Jde o sérii vzájemně propojených reakcí, které podporují adaptaci organismu na vzniklé nebezpečí a jeho rychlou obrannou odpověď. Kromě C-reaktivního proteinu je možné reakci akutní fáze sledovat na základě vyšetření hladin sérového amyloidu A, fibrinogenu, prokalcitoninu, haptoglobulinu, ceruloplazminu, feritinu, α -1 kyselého glykoproteidu, α -1 antitrypsinu, albuminu. Kromě reakce na bakteriální infekci se zvyšují hladiny CRP i u tkáňových traumat různého původu. K vysokému nárůstu hladin plazmatického CRP dochází například u popálenin, kde hladiny korespondují s rozsahem nekróz. K poklesu hladin CRP

pak dochází u traumat nekomplikovaných bakteriální infekcí již třetí den po iniciálním inzultu. Dá se předpokládat, že hladiny CRP korespondují i s rozsahem tkáňového poškození u velkých gynekologických operací. Potvrzují to i dosavadní publikace v odborné literatuře.[184-189]

Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) patří do skupiny cytokinů, které se podílejí na regulaci imunitních dějů. Název pochází ze zjištění, že jde o látky produkované leukocyty, které pak regulují jejich vzájemné interakce. Interleukiny však mohou produkovat i jiné buňky, např. buňky epiteliální. IL-6 je produkován makrofágy, lymfocyty, ale i jinými buňkami. Hlavní funkcí IL-6 je aktivace B-lymfocytů, jejich přeměna na plazmocyty a následná tvorba protilátek. IL-6 má proto zejména prozánětlivý efekt v rámci akutní fáze diferenciací buněk imunitního systému a stimuluje imunitní odpověď organismu. Je rovněž nazýván interferonem β 2. Ovlivňuje syntézu proteinů akutní fáze stimulací hepatocytů, zasahuje do funkce některých endokrinních orgánů a podporuje katabolické stavy. IL-6 však má i antiinflamatorní efekt, a to inhibičním účinkem na TNF- α a aktivací IL-1 a IL-10. Vysoké hladiny IL-6 byly zjištěny u popálenin a u rozsáhlých traumat. Z tohoto pohledu byl proto IL-6 využíván jako objektivní ukazatel rozsahu tkáňového traumatu.[184, 185, 187-189]

Krevní obraz

Vyšetření krevního obrazu je běžným předoperačním i pooperačním vyšetřením [10]. Z hlediska posouzení peroperačního zatížení organismu je nejdůležitější stanovení počtu erytrocytů a leukocytů eventuelně změny v diferenciálním rozpočtu leukocytů. Změny v červené krevní řadě odrážejí především peroperační krevní ztrátu, která však ve vztahu k tkáňovému traumatu nemusí mít vždy přímou souvislost. Vyšší výpovědní hodnotu v tomto smyslu mají změny v bílé krevní řadě, zejména v počtu neutrofilů. Zvýšení počtu bílých krvinek je obvykle projevem bakteriální infekce, ale k vzestupu dochází i při větších krevních ztrátách, zejména inzultech spojených s hypoxií a dále při stresových stavech. Rovněž některé léky mohou modifikovat typické vzestupy nebo sestupy leukocytů. Tkáňové trauma spojené s nekrózou je rovněž provázeno vzestupem leukocytů, ale faktorů ovlivňujících leukocytózu je celá řada. Proto použití krevního obrazu jako jediného markeru peroperačního zatížení má jen omezenou výpovědní hodnotu.

Neopterin

Je katabolickým produktem guanosin trifosfátu a purinových nukleotidů. Patří do chemické skupiny nazývané jako pteridiny. Jako jeden z markerů zánětu a tkáňového traumatu je v poslední době intenzivně studován. Je produkován makrofágy po jejich aktivaci interferonem γ . Je projevem celulární imunitní odpovědi organismu na různé exo nebo endogenní stimuly. Fyziologická role neopterinu není doposud zcela jasná, ale významnou roli mohou hrát jeho antioxidační vlastnosti. Neopterin a dihydroneopterin tvoří oxidační/antioxidační systém a změny neopterinu se mohou podílet na změnách antioxidační rovnováhy. Oxidační rovnováha je rovněž ovlivňována koncentracemi liposolubilních vitaminů (vitamin A a D). Vzestup sérových hladin neopterinu nebo jeho zvýšená exkrece v moči byly pozorovány u řady patologických stavů spojených s aktivací buněčné imunity. Zvýšené hladiny byly popsány u bakteriálních i virových infekcí, u autoimunitních onemocnění, u myokardiálního infarktu a dalších stavů spojených s traumatem a tkáňovými nekrotizacemi.[190, 191] Rovněž zhoubné nádory jsou provázány vzestupem hladin neopterinu, a to v závislosti na klinickém stadiu a prognóze onemocnění.[192, 193] Výhodou stanovení neopterinu je, že sérové hodnoty se shodují s hodnotami močovými, stanovenými ze vzorků ranní moči. Absolutní hodnoty lze korelovat vazbou na močový kreatinin. Neopterin v séru je zpravidla stanovován metodou enzymové imunoseje. V moči je pak nejčastěji určován metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie.

Kynurenin

Tryptofan, jakožto esenciální aminokyselina je v průběhu různých patologických procesů metabolizován na produkty, mezi nimiž hraje kynurenin zásadní roli. Indolemin-2,3-dioxygenáza je prvním enzymem zasahujícím do metabolismu tryptofanu a je zásadním způsobem stimulována tzv. inflamatorními molekulami, obzvláště interferonem γ . [194] Vzestup kynureninu je proto projevem imunitní reakce organismu na zánětlivý podnět. Kynurenin a jeho produkty, např. kyselina kynureninová, ovlivňují další tkáně a mají prokazatelný neurotoxický vliv. Proto bývají dávány do souvislosti s řadou duševních chorob jako Alzheimerovou nemocí, demencí, schizofrenií, ale též nádorovými nemocemi.[194, 195] Kynurenin, obdobně jako neopterin, je projevem celulární buněčné odpovědi na imunitní podnět.[195] K metabolismu tryptofanu kynureninovou cestou dochází často v poškozených endoteliálních buňkách s následnou vazodilatací, která provází zánětlivou tkáňovou odpověď. Svou roli hraje i při regulaci krevního tlaku.[196] Změny hladin kynureninu ve vztahu k

tkáňovému traumatu byly studovány např. u nemocných s polytraumaty, kde predikovaly riziko vzniku sepse.[197]

Retinol a α -tokoferol

Retinol – vitamin A1 je důležitým antioxidantem, který je nezbytný pro metabolismus epiteliálních tkání. Zvyšuje inflamatorní odpověď při hojení ran ovlivněním lyzozomální membrány, zvyšuje přísun makrofágů, aktivuje a stimuluje syntézu kolagenu.[198, 199] Vitamin E, α -tokoferol, má nezastupitelnou roli v normálním metabolismu všech buněk, stabilizuje integritu buněčných membrán, má protizánětlivé účinky obdobně jako steroidy. Jeho funkce spočívá v ochraně buněk před škodlivým vlivem aktivních forem kyslíku. Na tomto procesu se podílí i vitamin C a selen. Oba vitaminy zasahují do imunitních procesů, ovlivňují perfusi tkání a snižují škodlivé následky ischemie.[199] Retinol se podílí na zánětlivé reakci v rámci hojení ran.[198] Změny v plazmatických hladinách obou vitaminů byly sledovány např. ve vztahu k rozsahu popálenin.[200, 201]

Citrulin

Citrulin je po chemické stránce 2-amino 5-ureidopentaneová kyselina a je součástí cyklu tvorby močoviny. L-citrulin je neesenciální aminokyselina potřebná k proteinovým syntézám, která rovněž stimuluje imunitní systém. Je významná v procesu hojení, zlepšuje prokrvení tkání. Konverze argininu na citrulin byla studována v makrofázích v průběhu hojení ran.[200, 202, 203] Odráží změny v procesech angiogeneze, epitelizace a tvorbě kolagenu. Změny hladin citrulinu jsou rovněž závislé na změnách střevní sliznice, odrážejí stupeň jejího poškození, a mohou tak sloužit jako marker intestinálního poškození s následnou tvorbou pooperačních adhezí.[204] V onkologické oblasti se citrulin a kalprotektin využívá jako marker poškození střevní mukózy v rámci radiační, cytostatické a operační terapie.[205, 206]

4.2. Cíl studie

Cílem této studie bylo porovnat zatížení pacientek s endometriálním karcinomem operačním traumatem při stagingovém operačním výkonu v rozsahu hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, pánevní a paraaortální lymfadenektomií z pohledů tří operačních přístupů: laparotomického, kombinovaného laparoskopicko-vaginálního a robotem asistovaného laparoskopického. Porovnat spojitost mezi klinickými ukazateli míry chirurgického traumatu

s objektivními biomarkery zánětlivé odpovědi a nutriční rovnováhou u těchto pacientek. Objektivizovat operační trauma a jeho dopad na imunitní a pro-inflamatorní reakci organismu a stanovit možný přínos minimálně invazivní chirurgie pro zlepšení pooperační kvality života pacientek s karcinomem endometria.

4.3. Materiál a metodika

Tato prospektivní studie byla provedena na Porodnicko-gynekologické klinice FN a LF UP Olomouc ve spolupráci s Onkologickou klinikou a Oddělením klinické biochemie FN a LF UP Olomouc a Výzkumnou laboratoří III. interní gerontometabolické kliniky Olomouc. V období od října 2012 do června 2015 bylo do experimentální prospektivní studie zařazeno 109 případů ve věku 65 ± 10 (průměr \pm standardní odchylka; rozpětí=33-88) let primárně neléčeného karcinomu endometria. Do studie byly zařazeny pacientky, u nichž byl pomocí diagnostického zákroku zjištěn endometriální karcinom a následně byla provedena radikální operace zahrnující hysterektomii s oboustrannou adnexetomií, pánevní a paraaortální lymfadenektomií. Tyto operace byly provedeny otevřeným (laparotomickým), robotickým nebo laparoskopickým přístupem. Kontrolní soubor představovalo dvacet čtyři pacientek ve věku 55 ± 12 (průměr \pm standardní odchylka; rozpětí=36-80) let, které byly indikovány k elektivní totální hysterektomii pro benigní onemocnění provedenou laparoskopickým nebo otevřeným (laparotomickým) přístupem. Od každé pacientky byla ve stanoveném časovém okamžiku odebrána venosní krev: den před operací (den -1); těsně před zahájením operace (den 0), 24 hodin po operaci (den 1), druhý, třetí, čtvrtý a pátý pooperační den (den 2-5). Vzorky krve byly ihned po odběru separovány a séra byla skladována při teplotě -80°C až do vyšetření CRP, IL-6, citrulinu, vitamínu D, alfa tokoferolu, retinolu, kynureninu a tryptofanu. Ve stejných časových intervalech byly pacientkám odebírány vzorky moče a skladovány do vyšetření močového neopterinu při teplotě -20°C . Změny parametrů v pooperačním období byly vyhodnocovány výpočtem plochy pod křivkou. K dalším sledovaným parametrům patřil věk pacientek, body mass index (BMI), krevní ztráty, pokles hemoglobinu, nárůst hladin bílých krvinek, nárůst počtu krevních destiček, počet získaných lymfatických uzlin a vizuální analogová škála k hodnocení pooperační bolesti (VAS). BMI byl kalkulován podle vzorce: hmotnost/výška^2 . Předoperační a pooperační hladiny hemoglobinu, bílých krvinek a počet krevních destiček byly analyzovány ve stejných časových okamžicích (den -1 až den -5) jako odebírané vzorky venózní krve. Rozdíl byl stanoven jako odečet pooperačních hodnot od

hladin předoperačních. Pooperační bolest byla vyhodnocena v den přijetí, před operací a během pooperačního období (den -1 až den -5), pomocí 10stupňové VAS škály (0 = absence bolesti; 10 = nejhorší možná bolest).

4.3.1. Neopterin, kynurenin, tryptofan a kreatinin v lidském séru

4.3.1.1. *Chemikálie*

Etanol (100%) pro deproteinizaci byl získán z Lachemy (Brno, Česká Republika) a redestilovaná voda ze systému Goro (Praha Česká republika). Neopterin, kynurenin, tryptofan a kreatinin (99.5%) byly dodány od firmy Fluka Sigma–Aldrich, (Praha, Česká republika). Fosfátový pufr ($\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) byl koupen od Applichem (Darmstadt, Německo).

4.3.1.2. *Přístrojové vybavení*

Analýzy byly provedeny za využití HPLC setu Prominence LC 20 Shimadzu (Kyoto, Japonsko) a sestávaly z DGU 20A5, pumpy LC20-AB, speciálního automatického sampleru SIL/20 AC pro mikro titrační destičky, sloupcové pece CTO-20 AC, diodového paprskového detektoru SPD-M20A, fluorescenčního detektoru RF10 AXL, komunikačního modulu CBM-20A. Technika přípravy vzorků byla vyvinuta za použití mikro titračních destiček s filtry AcroPrep 96 filter Plate 0.2 μm /350 μl Pall (MI, USA), vakuového Phenomenex (Aschaffenburg, Německo), vakuové pumpy VAC Space-50 Chromservis (Praha, Česká republika), a centrifugy Minispin Eppendorf (Hamburg, Německo).

4.3.1.3. *Podmínky pro chromatografii*

Analýza byla provedena na HPLC setu Prominence LC 20 (Shimadzu, Kyoto, Japonsko) vybaveného speciálním automatických vzorkovačem pro mikro titrační destičky. Jako stacionární fáze byly společně zapojeny dva monolitické sloupce RP- 18e

(4.6mm×50mm,3.0mm×100mm) s monolitickým zabezpečením (4.6mm×10 mm). Jako mobilní fáze byl použit fosfátový pufr 15 mmol/L (KH₂PO₄ +K₂HPO₄·3H₂O) při pH 4.51 a rychlosti průtoku 1mL/min (0–3.09 min) a 2.3 mL/min (3.10–8.20 min). Injekční objem byl 1 µL. Kynurenin a kreatinin byly detekovány za použití diodové detekce (230 and 235 nm), neopterin a tryptofan byly detekovány pomocí fluorescence (excitační vlnová délka 353 nm, emisní vlnová délka 458nm pro neopterin a excitační vlnová délka 254 nm, emisní vlnová délka 404nm pro tryptofan). Separace byla provedena při pokojové teplotě za 8.2 min.

4.3.1.4. *Příprava standardních roztoků*

Zásoba standardních roztoků neopterinu, kynureninu, tryptofanu a kreatininu byla připravena podle následující metodiky. Jednotlivé složky byly rozpuštěny v destilované vodě. Zásobní roztok Neopterinu byl připraven při koncentraci 100 µmol/L, zásobní roztok kynureninu při koncentraci 0.6 mmol/L, zásobní roztok tryptofanu při koncentraci 3.0 mmol/L a kreatininu při koncentraci 10 mmol/L. Zásobní roztoky byly skladovány při teplotě +4 °C a naředěny na pracovní koncentraci 50–0.5 nmol/L pro neopterin 150–5 µmol/L pro tryptofan, 0.25–10 µmol/L pro kynurenin a 100–6 µmol/L pro kreatinin.

4.3.1.5. *Separace vzorků*

Vzorky krve byly odebírány z periferní žíly a byly získány po 12 hodinách lačnění. Vzorky byly poté centrifugovány (1600×g, 10 min, +4 °C) a sérum bylo separováno. Poté bylo 200 µL séra naředěno fosfátovým pufrém 100 µl (15 mmol/L, pH 6.5) a deproteinizováno 100 µL chlazeného etanolu (10 min.–25 °C). Po centrifugaci (14,000×g, 10min), byl supernatant filtrován za pomoci filtrů mikro titračních destiček 0.2 µm a vakuového pole. Filtrované roztoky byly aplikovány do HPLC sloupce.

4.3.2. Retinol a α -tokoferol v lidském séru

Analytické stanovení retinolu, α -tokoferolu v séru, frakcí lipoproteinů a erytrocytárních membránách. Metoda použitá v této studii pro analýzu retinolu, α -tokoferolu v séru a frakcí lipoproteinů byla modifikována z metod publikovaných v předchozích pracích. a je krátce popsána níže.[207] V tekutino-tekutinové extrakční proceduře (LLE) bylo deproteinizováno 500 μ L séra za použití chlazeného ethanolu s 5% methanolem. Poté byl k této směsi přidán n-hexan a extrahován za použití centrifugy. Po centrifugaci byl separován a evaporován aliquot čistého extraktu v koncentrátoru. Residuum bylo rozpuštěno ve 400 μ L metanolu a analyzováno pomocí Prominence HPLC system (Shimadzu, Kyoto, Japonsko). Separace retinolu a α -tokoferolu byla provedena pomocí Chromolith Performance RP-18e monolitického sloupce (Merck, Darmstadt, Německo). Detekce retinolu a α -tokoferolu byla provedena při 325 a 295 nm, respektive, za pomoci diodového paprskového detektoru. Hladina α -tokoferolu v erytrocytární membráně byla analyzována pomocí modifikované HPLC metody publikované drive.[208] Před použitím HPLC analýzy pro chromatografickou separaci, bylo provedeno ošetření vzorku ve Chromolith Performance RP-18 v monolitickém sloupci, 100 x 4.6 mm (Merck, Darmstadt, Německo).

4.3.3. Vitamin D v lidském séru

4.3.3.1. *Chemikálie*

LC-MS voda, acetonitril a metanol byly získány od Sigma-Aldrich (Praha, Česká republika). LC-MS FA byl od Merck KgGa (Darmstadt, Německo). Monohydrát zinkového sulfátu jako precipitačního reagens a standardy vitamínu 25-OH D2 a 25-OH D3 byly dodány Sigma-Aldrich. Sérové kontroly a kalibrátory s certifikátem Standard Reference Material[®] (SRM[®]) 972 od National Institute of Standards and Technology (NIST, Gaithersburg, USA) byly získány od Chromsystems (Mnichov, Německo).

4.3.3.2. *Přístrojové vybavení*

Analýzy byly provedeny pomocí UHPLC systému Nexera (Shimadzu, Kyoto, Japonsko) sestávajícího z odplynovače DGU-20A3, dvou pump LC30-AD, autosampleru SIL/30 AC, měniče II (autosampler pro mikrotitrační destičky), sloupcové pece CTO-20 AC, komunikačního modulu CBM-20A a LCMS-8030 triple-quadruhl hmotového detektoru spektrometru (Shimadzu) spojeného s nitrogenovým generátorem NM32LA od Peak Scientific (Frankfurt, Německo) a vakuové pumpy E2M28 od Edwards (Crawley, UK). Technika přípravy vzorků byla vyvinuta za využití mikrotitračních destiček s filtry AcroPrep 96 filter Plate 0.2 μm /350 μL Pall Corporation (Ann Arbor, USA), vakuového zařízení Pall Corporation, vakuové pumpy VAC Space- 50 Chromservis (Praha, Česká republika), centrifugy 5810R a microcentrifugy MiniSpin plus, obojí od Eppendorf (Hamburg, Německo).

4.3.3.3. *Příprava standardních a dalších roztoků*

Zásoba standardních roztoků 25-OH D3 a 25-OH D2 byla připravena rozpuštěním v metanolu při koncentracích 242.50 a 249.79 $\mu\text{mol/L}$, respektive. Zásobní roztoky byly skladovány při teplotě -27°C a ředěny na pracovní roztoky v metanolu při koncentracích 0.1–10 $\mu\text{mol/L}$. Monohydrát sulfátu zinku (4% w/v) jako precipitačního agens byl připraven čerstvě v destilované vodě před přípravou vzorků. Lyofilizované serum control a kalibrace založená na lidském séru byly provedeny ve 2 a 1 mL LC–MS vody, respektive, homogenizovány po 15 min a skladovány při -27°C po dobu maximálně tří měsíců.

4.3.3.4. *Příprava vzorků*

Celkem 50 μL of 4% monohydrátu sulfátu zinku jako precipitačního reagens a 400 μL metanolu bylo přidáno do 200 μL lidského séra v Eppendorf tubě. Po 20 s odstředování byl vzorek inkubován po dobu 10 min při 4°C . Poté byl centrifugován (14 000 \times g, 5 min, 21°C) a 300 μL supernatantu bylo filtrováno za pomoci 0.2 μm filtrů mikrotitračních destiček a vakuového zařízení. Filtrovaný roztok byl injikován do UHPLC systému.

4.3.3.5. *Pomínky chromatografie*

Analýzy byly provedeny pomocí UHPLC Nexera setu (Shimadzu) spojeného s LCMS-8030 tripl-quadrupl hmotovým spektrometrem operujícím v pozitivním ESI módu. Chromatografické separace bylo dosaženo na Kinetex C18 analytickém sloupci (1.7 μm , 3 \times 100 mm) napojeném na bezpečnostní ultra-kartridž C18, obojí zakoupené od Phenomenex (Aschaffenburg, Německo). Sloupcová pec CTO-20 AC byla použita k nastavení teploty analytického sloupce na 50°C. Acetonitril a voda, obojí s adicí FA ($c = 0.01 \text{ mol/L}$) byly použity jakomobilní fáze při průtokové rychlosti 0.5 mL/min. Separace metabolitů 25-OH D2 a 25-OH D3 byla realizována během 6 min za izocratických podmínek 72:28 v/v acetonitril/voda. Po separaci analytů byl aktivován měnící ventil a analytický a pre-analytický sloupec byly propláchnuty a ekvilibrovány po dobu 3 min. do odpadu při narůstající průtokové rychlosti do 0.8 mL/min s 90:10 v/v acetonitril/voda. Objem injikovaného vzorku byl 20 μL . Celková doba analýzy byla 9 min.. Monitorace přechodů multiplikační reakce (MRM) byly sledovány pomocí automatické optimalizace softwerem LabSolution. Napětí Q1, Q3, kolizních buněk a pět nejintenzivnějších MRM tranzicí pro identifikaci a kvantifikaci 25-OH D3 a 25-OH D2 byly zjištěny. Další optimální podmínky pro ionizační zdroj zahrnovaly: ESI pozitivní polaritu rozhraní; teplotu rozhraní 350°C; teplotu rozpustnosti (DL) 250°C; průtoková rychlost nebulizačního plynu 3 mL/min; teplotu zahřívacího bloku 400°C a rychlost toku vysoušecího plynu 15 L/min.

4.3.4. *Citrulin v lidském séru*

Pro analýzu citrulinu bylo 20 μL vzorků séra smícháno se 100 μL roztoku metanolu obsahujícího 0.1% kyseliny mravenčí a denaturované vnitřní standardy (aminokyseliny a acylkarnitiny, nonderivatizovaný kit, Chromsystems, Mnichov, Německo). Finální roztoky byly promíchány a centrifugovány (24, 400 x g, 10 min při 24400g při, 4°C), 80 μL supernatantu bylo tranferováno do 96 jamkové destičky a použito na přímou injekci k hmotnostní spektrometrické analýze. Zbývající supernatant byl použit pro účely kontroly kvality. Vzorky byly měřeny na 4000 (AB Sciex, CA, USA) hmotnostní spektrometrií za

následujících podmínek: polarita byla upravena do pozitivního modu pomocí napětí iontů na 5500 V, kapilární teplota 450°C. Metanol obsahující 0.1 % kyseliny mravenčí byl vybrán jako mobilní fáze. Rychlost průtoku byla nastavena na 0.03 mL/min (0.1 – 0.4 min) a 0.30 mL/min (0.0 – 0.1 and 0.4 – 0.5 min). Citrulin byl měřen za monitorování v multiplikačních reakcích za optimizovaných parametrů deklusteračního potenciálu a kolizní energie pro každý hmotnostní přechod. Rozlišení jednotky bylo nastaveno na izolaci iontů v hmotnostním analyzátoru. Data byla zpracována softwarem Chemoview 2.0 (AB Sciex).

4.3.5. CRP v lidském séru

Pro analýzu hladin CRP v lidském séru byl použit analyzátor Cobas 8000 (Hitachi, Japonsko), s imuniturbidimetrií.

.3.6. IL-6 v lidském séru

Pro analýzu hladin IL-6 v lidském séru byl použit analyzátor Cobas 8000 (Hitachi, Japonsko), s elektro-chemiluminescenční immunoassai (ECLIA).

.3.7. Močové koncentrace Neopterinu

Vzorky moče byly sbírány a skladovány až do analýzy při teplotě -20°C. Po centerifugaci (5 min, 1300 × g) a ředění 100 µl vzorku moče s 1.0 ml mobilní fáze obsahující 2 g disodium - EDTA na litr byly vzorky injikovány do sloupce a neopterin byl stanovován pomocí vysokoúčinného tekutinového chromatografického systému Prominence LC20 (Shimadzu, Kyoto, Japonsko). Neopterin byl identifikován při své nativní fluorescenci (353 nm excitace, 438 nm emise) a kvantifikován externími standardními metodami. Kreatinin byl stanovován pomocí Jaffeho reakce po naředění vzorku 1:50 na Modulárním analyzátoru (Roche, Bazilej, Švýcarsko) za použití komerčního kitu dle instrukcí výrobce, a koncentrace neopterinu byly vyjádřeny jako poměr neopterin/kreatinin ratio (µmol/mol kreatinin).

.4. Statistické zpracování

Vyhodnocování bylo provedeno v absolutních a v procentuálních hodnotách. Pro zachycení rozdílů mezi skupinami po celou dobu sledování (den -1 až +5) byl použit výpočet plochy pod křivkou vytvořenou z hodnot sledovaných veličin ve dnech -1 až +5. Test na normalitu distribuce dat byl prováděn pomocí Shapiro-Wilkova testu. Byla-li distribuce dat normální, použili jsme k analýze ANOVA test s následnými Bonferroniho post hoc testy. Při nenormální distribuci, jsme použili neparametrický Kruskal-Wallisův test a jako post-hoc test Wilcoxonův párový test s Bonferroniho korekcí signifikance. Statistická analýza byla prováděna pomocí softwaru IBM SPSS Statistics verze 23.

4.5. Výsledky ve vztahu k anotovaným cílům

I. Srovnat zatížení pacientek operačním traumatem při rozšířené hysterektomii s adnexektomií, pánevní a paraaortální lymfadenektomií z pohledu tří operačních přístupů – laparotomického, kombinovaného laparoskopicko-vaginálního a robotem asistovaného laparoskopického.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR č.NT13566-4/2012. Původně plánovaný cíl zařadit 50 pacientek s karcinomem endometria operovaných roboticky, 50 pacientek operovaných laparoskopicky a 50 pacientek operovaných laparotomicky nemohl být z časových a procesních důvodů spojených s řešením grantu dodržen. To mělo za následek opožděné zahájení prací na projektu a faktickou nemožnost zařazení všech 150 pacientek s karcinomem endometria. Z těchto důvodů bylo do projektu zařazeno pouze 109 pacientek. I tento snížený počet pacientek oproti původně zamyšlenému však umožnil adekvátní statistické vyhodnocení výsledků. Proti primárně plánovanému jsme navíc vytvořili kontrolní skupinu pacientek s benigními onemocněními. Tento nový soubor obohatil výzkumný projekt o možnost srovnání biomarkerů nutriční zátěže a pro-inflamatorní reakce nejen mezi skupinami pacientek s karcinomem endometria operovaných třemi rozdílnými operačními přístupy navzájem, ale i o srovnání mezi kohortami se zhoubným nádorem proti pacientkám s nenádorovým onemocněním.

Distribuci zkoumaných parametrů a pacientek s benigními nádory (kontroly), pacientek s nádorem operovaných robotickou chirurgií (RS), laparoskopickou chirurgií (LS) a laparotomií (LT) v předoperačním období znázorňuje Tabulka 1. Pacientky v kontrolní skupině byly signifikantně mladší ve srovnání s RS a LT skupinami. BMI byl signifikantně vyšší v RS a LT skupinách ve srovnání s kontrolami. Vstupní CRP byl signifikantně vyšší v LT ve srovnání s RS, LS a kontrolní skupinou pacientek, zatímco IL-6 byl signifikantně vyšší v LT ve srovnání s RS, LS a kontrolní skupinou pacientek a také signifikantně vyšší v RS ve srovnání s LS kontrolami. Citrulin byl signifikantně vyšší v RS a LT skupinách ve srovnání s kontrolami. Koncentrace vitamínu D byly významně nižší u pacientek operovaných laparotomicky ve srovnání s laparoskopii, a koncentrace retinolu byly signifikantně nižší u kontrol a roboticky operovaných pacientek ve srovnání s laparoskopicky operovanými případy. Koncentrace kynureninu byly signifikantně vyšší ve všech skupinách endometrálního karcinomu ve srovnání s kontrolami, a poměr tryptofan/kynurenin byl vyšší u laparotomie a robotické skupiny ve srovnání s kontrolami (Tabulka 1).

Tabulka 2 ukazuje srovnání chirurgických parametrů včetně krevní ztráty. Signifikantně vyšší počet lymfatických uzlin byl získán v RS ve srovnání s LT. Odhadovaná krevní ztráta byla významně nižší v RS ve srovnání se všemi zbývajících skupinami, a u pacientek operovaných laparoskopicky a kontrol ve srovnání s LT. Nadir koncentrací hemoglobinu byl signifikantně vyšší v RS ve srovnání s pacientkami operovanými laparotomicky (Tabulka 2).

Koncentrace zkoumaných biomarkerů se téměř neměnily mezi dny D -1 a D 0, což ukazuje na stabilitu jejich hladin. Ode dne D 1 jsme pozorovali jejich významné změny. Obrázek 1A ukazuje změny koncentrací hemoglobinu v perioperačním období ve čtyřech sledovaných skupinách. Ve srovnání s výchozími hodnotami, byla koncentrace hemoglobinu snížena ve všech pooperačních dnech ve všech čtyřech skupinách pacientek (Graf 1A). Obrázek 1B ukazuje počty periferních bílých krvinek v průběhu perioperačního období. Významný nárůst v počtu leukocytů byl zřejmý ve dni D 1 u všech čtyř skupin a ve dni D 2 u RS a kontrolní skupiny (Graf 1B). Rozdíl v koncentracích hemoglobinu ve srovnání s výchozími hodnotami nebyl významný. Graf 1C ukazuje počty krevních destiček během pooperačního období. Ve srovnání s výchozími hodnotami, koncentrace CRP a IL-6 byly rovněž signifikantně zvýšeny během pooperačního období ve všech čtyřech skupinách (Grafy 1D a 1E). Koncentrace citrulinu byly sníženy ve srovnání s výchozími hodnotami v pooperačním období u skupin RS a LT, a ve dnech 1 až 4 LS skupině, s nadírem koncentrací pozorovaným mezi dny 1 a 3. Naproti tomu, v kontrolní skupině byl zřejmý významný pokles koncentrací citrulinu pouze

den D 1 (Graf 1F). Koncentrace vitamínu D, alfa-tokoferolu a retinolu byly signifikantně sníženy ve všech čtyřech skupinách s nadírem pozorovaným mezi dny 1 a 4 (Graf 1G, 1H a 1J). Ve srovnání s výchozími hodnotami, poklesly koncentrace kynureninu v RS skupině ve dnech 1 a 2 a v LT skupině dne D 0 (Graf 1K). Koncentrace tryptofanu byly sníženy v průběhu celého pooperačního období ve skupinách RS, LS a LT, ale ne u kontrol (Graf 1L). Poměr kynurenin/tryptofan byl signifikantně zvýšený mezi dny 3 a 5 v RS skupině a ve dnech 2 až 5 v LT skupině a ve dni 4 v kontrolní skupině, ale ne ve skupině LS (Graf 1M). Poměr neopterin/kreatinin v moči se v žádné vyšetřované skupině významně neměnil (Graf 1N). AUC hemoglobinu byla významně vyšší u RS ve srovnání s LT skupinou. AUC CRP a interleukinu-6 byly signifikantně vyšší u RS a LT ve srovnání s LS skupinou a kontrolami, a u LS ve srovnání s RS. AUC vitamínu D byla signifikantně nižší u LT ve srovnání s pacientkami z LS, a AUC retinolu byla významně nižší u RS ve srovnání s LS skupinou. AUC poměru neopterin/kreatinin v moči byla významně vyšší u LT ve srovnání s LS skupinou (Tabulka 3).

II. Objektivizovat operační trauma a jeho dopad na imunitní a pro-inflamatorní reakci organismu a stanovit možný přínos minimálně invazivní chirurgie pro zlepšení pooperační kvality života pacientek s karcinomem endometria.

Tabulka 4 ukazuje korelace mezi výchozími hodnotami zkoumaných biomarkerů nutriční a zánětlivé odpovědi u pacientek s karcinomem endometria. CRP a IL-6 korelovaly spolu navzájem a korelovaly pozitivně s věkem, BMI, počtem leukocytů, počtem krevních destiček, kynureninem, poměrem kynurenin/tryptofan a močovým neopterinem a negativně korelovaly s vitamínem D a retinolem. Navíc, IL-6 koreloval pozitivně s citrulinem. Kromě korelací s CRP a IL-6, močový neopterin koreloval pozitivně s věkem, kynureninem a poměrem kynurenin/tryptofan, a negativně s vitamínem D a retinolem. Kromě zmíněných korelací, kynurenin a poměr kynurenin/tryptofan korelovaly pozitivně s věkem a citrulinem, a kynurenin koreloval s BMI.

U kontrol, korelovalo CRP pozitivně s IL-6 a negativně s koncentracemi vitamínu D. IL-6 koreloval signifikantně pozitivně s močovým neopterinem a sérovým poměrem kynurenin/tryptofan a negativně se sérovými koncentracemi tryptofanu. Poměr

neopterin/kreatinin v moči koreloval pozitivně se sérovými koncentracemi kynureninu a poměrem kynurenin/tryptofan (Tabulka 5).

Obecně, podobný vzorec korelací byl pozorován, pokud byly vzájemně porovnávány AUC hodnoty biomarkerů u pacientek s karcinomem endometria (Tabulka 6) a kontrol (Tabulka 7) s výjimkou negativní korelace mezi CRP a citrulinem u pacientek s karcinomem endometria.

Tabulky 8, 9, 10, 11, 12, 13 ukazují korelace mezi klinickými indikátory chirurgického stresu a AUC zkoumaných biomarkerů nutriční a inflamatorní odpovědi u pacientek s karcinomem endometria (Tabulka 8), u všech pacientek (Tabulka 9), u pacientek operovaných roboticky (Tabulka 10), u pacientek operovaných laparoskopicky (Tabulka 11), u pacientek operovaných laparotomicky (Tabulka 12) a u kontrol (Tabulka 13). Krevní ztráta korelovala pozitivně s AUC kynureninu. Nadir koncentrací hemoglobinu vykazoval významnou negativní korelaci s AUC CRP, interleukinu-6 a poměru kynurenin/tryptofan, a pozitivní korelaci s AUC vitamínu D, alfa-tokoferolu, retinolu a tryptofanu. Pokles koncentrací hemoglobinu ukazoval signifikantní negativní korelaci s AUC počtu krevních destiček a alfa-tokoferolu. VAS koreloval signifikantně pozitivně s CRP. Počet získaných lymfatických uzlin koreloval pozitivně s AUC tryptofanu a negativně s AUC poměru neopterin/kreatinin v moči. V kontrolní skupině byly pozorovány pouze signifikantní inverzní korelace mezi CRP a nadírem koncentrací hemoglobinu ($r_s = -0.405$; $p = 0.049$) a pozitivní korelace mezi citrulinem a poklesem koncentrací hemoglobinu ($r_s = 0.422$; $p = 0.040$).

III. Výsledky využít pro plánování a optimální časování eventuální další následné léčby.

Výsledky naší práce potvrzují signifikantně nižší pro-inflamatorní reakci a nutriční zátěž v bezprostředním pooperačním období u pacientek s karcinomem endometria operovaných minimálně invazivním přístupem. I když u námi sledovaných biomarkerů nutriční zátěže a pro-zánětlivé odpovědi nedochází pátý pooperační den k návratu k hodnotám v předoperačním období, je z našich výsledků zřejmé, že k této postupné úpravě dochází u minimálně invazivních metod významně rychleji než u pacientek operovaných otevřeným přístupem.

4.6. Diskuze

Naše výsledky demonstrují významné změny u zkoumaných markerů nutrice a zánětlivé odpovědi v akutní postchirurgické fázi u pacientek s karcinomem endometria. Biomarkery nutrice a zánětlivé odpovědi navíc korelují signifikantně s klinickými parametry chirurgického stresu.

Významné rozdíly ve výchozích hodnotách u sledovaných skupin pacientek odrážejí přítomnost tumoru a asociovaných rizikových faktorů, jakými jsou věk a BMI. Výchozí parametry zánětlivé odpovědi byly vyšší u pacientek s karcinomem endometria operovaných laparotomicky a roboticky, což může odrážet větší nádorovou nálož. Rozdíly ve výchozích hodnotách byly rovněž patrné mezi pacientkami s karcinomem endometria indikovanými k různým typům chirurgického řešení, což může odrážet spojitost s konstitutivními faktory, jako BMI nebo stav nutrice. Rozdílná nádorová nálož může vysvětlovat rozdíly ve výchozích koncentracích CRP a IL-6 u pacientek s karcinomem endometria a indikace k odlišným chirurgickým přístupům. Jak bylo možné očekávat, koncentrace kynureninu byly rovněž významně vyšší ve všech skupinách pacientek s karcinomem endometria ve srovnání s kontrolní skupinou, ale nebyl pozorován rozdíl v koncentracích neopterinu v moči, což může být dáno časným stadiem onemocnění. Hladiny neopterinu v moči jsou zvýšené u pacientek s karcinomem endometria[209], ale podobně jako i u dalších nádorů. Koncentrace neopterinu narůstá se závažností onemocnění a u pacientek s časným stadiem nemoci jsou zvýšené hladiny pozorovány pouze u malého počtu případů. Koncentrace neopterinu v kontrolní skupině byly navíc zvýšené.

Neopterin je non-specifický biomarker aktivace imunitního systému a kromě nádorového procesu, byly zvýšené hladiny neopterinu pozorovány u celé řady benigních onemocnění včetně akutního infarktu myokardu [210] nebo u pokročilého věku.[211] U pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním jsou zvýšené koncentrace neopterinu spojeny se špatnou prognózou.[209] Zvýšená produkce neopterinu je spojována s fenotypickými změnami populace leukocytů asociovanými se sníženou odpovědí imunitního systému.[212-214] Metabolismus tryptofanu na kynurenin může teoreticky jak inhibovat, tak stimulovat nádorové bujení. Deplece tryptofanu indukuje cytostázu v nádorových buňkách [215] a kynurenin rovněž vykazuje při vysokých koncentracích antitumorovou aktivitu [216],

v současné době se ale předpokládá, že metabolismus tryptofanu na kynurenin podporuje nádorový růst přes supresi antitumorové imunitní odpovědi.[217]

Jak bylo možné očekávat, pozorovali jsme výraznou korelaci mezi různými biomarkery inflamatorní odpovědi. Avšak na rozdíl od narůstajících koncentrací IL-6, CRP, poměru kynurenin/tryptofan jsme nezaznamenali vzestup koncentrací neopterinu v moči.

Zvýšené koncentrace biomarkerů zánětlivé odpovědi v pooperačním období byly spojeny s poklesem hladin hemoglobinu a vzestupem počtu bílých krvinek. Pro vyhodnocení longitudinálního chování biomarkerů během pooperačního období jsme použili výpočet AUC (area under curve). Jak bylo možné očekávat, klinické parametry odrážející chirurgické trauma, zejména krevní ztráta, se významně lišily v závislosti od použitého chirurgického přístupu. Tyto odlišné výsledky ještě dale prohloubily rozdíly v biomarkerech zjištěné v předoperačním období. Pozorovali jsme významnou korelaci mezi mírou krevní ztráty a koncentrací biomarkerů zánětlivé odpovědi.

Pokles koncentrací citrulinu, biomarkeru enterocytární masy byl výraznější u pacientek operovaných pro karcinom endometria než s benigním onemocněním. Pokles citrulinu u pacientek léčených chirurgicky je významný z toho pohledu, že představuje biomarker gastrointestinální toxicity chemoradioterapie u pacientek se zhoubným nádorovým onemocněním.[218] Adjuvantní léčba u pacientek s vysoce rizikovým endometrálním karcinomem sestává ze systémové chemoterapie a radiace, a restituce střevní funkce může být velmi významným faktorem pro plánování pooperační léčby. Chirurgie byla rovněž konzistentně spojena s poklesem cirkulujících hladin retinolu, alfa-tokoferolu a vitamínu D, což mohlo odrážet sníženou funkci střevní mukózy. Pokles cirkulujících koncentrací antioxidantních vitamínů je důležitý z hlediska podpůrné léčby.

Nádorová onemocnění a antitumorosní léčba jsou spojeny s oxidačním stresem.[219-221] Porušení antioxidantní rovnováhy může hrát roli v toxicitě protinádorové léčby. Vitamin E představuje hlavní antioxidantní látku v séru.[222] Ačkoliv se termínu vitamin E používá k označení několika přirozeně se vyskytujících tokoferolů a tokotrienolů, alfa-tokoferol je odpovědný za většinu aktivity vitamínu E.[222] Porušení antioxidantní rovnováhy zahrnující alfa-tokoferol může být součástí patogeneze toxicity asociované s externí radioterapií [223, 224] nebo chemoterapií.[225] V předchozích studiích byl pozorován pokles hladin sérového alfa-tokoferolu v průběhu aplikace systémové chemoterapie.[219, 220, 226, 227] Pokles sérového retinolu byl rovněž popsán u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním a

byla rovněž pozorována korelace mezi poklesem alfa-tokoferolu a retinolu a biomarkery systémové protizánětlivé odpovědi, například CRP.[228, 229]

5. Robotická para-aortální lymfadenektomie v onkogynekologii. Význam duálního dokování při stagingové para-aortální lymfadenektomii u pacientek s karcinomem endometria při použití robotického systému da Vinci S

Základním předpokladem adekvátní léčby zhoubných nádorů je přesné stanovení stádia maligního onemocnění s vyhodnocením všech prognostických faktorů. Vyšetření spádových lymfatických uzlin, které jsou v případě epiteliálních karcinomů místem možného primárního šíření, je nedílnou součástí stagingu v onkogynekologii a jejich postižení odráží negativní prognózu nemocné. Dokladem této skutečnosti je kumulativní 5leté přežití. V případě pacientek s endometriálním karcinomem, bez postižení lymfatických uzlin dosahuje 94%, 75% u žen s izolovaným metastatickým postižením pánevních lymfatických uzlin a 38% v případě pozitivních pánevních i paraaortálních uzlin.[230] Je obecně akceptováno, že na základě chirurgicko-patologického stagingu, jsou pacientky přesněji a racionálně indikovány k adjuvantní terapii než pouze na základě výsledků zobrazovacích metod.[231] I nejmodernější zobrazovací metody však nedosahují přesnosti chirurgického stagingu v detekci metastatického postižení lymfatických uzlin. Dostupná literární data ukazují, že CT nebo magnetická rezonance selhává v detekci makroskopických metastáz lymfatických uzlin v rozmezí od 20%-50% případů lokálně pokročilého karcinomu čípku děložního a selhává v detekci většiny, ne-li všech, lymfatických uzlin s mikroskopickým metastatickým postižením.[232, 233] Lepších výsledků je dosahováno pozitivní emisní tomografií/CT s detekčním rozpětím od 38% do 86%.[234, 235] Dle závěrů srovnávacích studií bylo stanovení stadia podle PET/CT a CT správné pouze v polovině případů (přesnost 55% vs. 57%, PET/CT vs. CT). Obě metody odhalily pouze 50% infiltrovaných retroperitoneálních uzlin (senzitivita 50% vs. 42-47%, PET/CT vs. CT).[236, 237] Queiroz porovnával diagnostickou přesnost PET/MRI a PET/CT pro staging a restaging pokročilých gynekologických karcinomů, neprokázal rozdíl mezi těmito modalitami v detekci postižených lymfatických uzlin a oba přístupy shodně dosáhly senzitivity (72,7% vs. 72,7%) s vyšší specificitou ve prospěch PET/CT (100,0% PET/CT vs. 91,7% PET MRI).[238]

U pacientek s endometriální karcinomem bylo od roku 1988 dle FIGO a následně od roku 2005 dle ACOG doporučováno provedení kompletní pánevní a suprapelvicke lymfadenektomie.[239, 240] Data z japonské retrospektivní studie hodnotící efekt para-

aortální lymfadenektomie na přežití pacientek s endometriálním karcinomem ukazují signifikantně delší OS (celkové přežívání) pacientek středního a vysokého rizika po provedení kombinované pánevní a paraaortální lymfadenektomie.[107] Nyní je odstranění lymfatických uzlin v kompletním stagingovém rozsahu doporučováno v případě nádoru endometria s vysokým rizikem postižení lymfatických uzlin (endometriální non-endometrioidní karcinom typ 2, invaze $\geq 50\%$ tloušťky myometria, endometrioidní adekarcinom G3, LVSI pozitivita, stadium \geq IB).[110, 115]

Potřeba miniinvazivní chirurgie v suprapelvické oblasti retroperitonea byla generována nejen insuficiencí klinického stagingu v predikci metastáz lymfatických uzlin, nýbrž i komplikacemi vzniklými v důsledku adhezivního procesu v kombinaci s následnou radioterapií u žen operovaných klasickým laparotomickým přístupem za účelem stagingu pokročilého nádoru čípku děložního.[241] Dále i potřebou minimalizovat frekvenci komplikací spojených s otevřenou operativou v případě pacientek s karcinomem endometria, které často trpí množstvím přidružených komorbidit a významnou obezitou. První laparoskopická transperitoneální paraaortální lymfadenektomie provedená na zvířecím modelu a publikovaná Herdem v roce 1992 se stala základem pro rozvoj této techniky v humánní medicíně.[242]

Od doby prvních publikací o laparoskopické paraaortální lymfadenektomii bylo popsáno několik technik.[243] [244] Je využíván transperitoneální nebo extraperitoneální přístup. Každý z nich nabízí určité spektrum výhod, nebo je zatížen různou mírou negativ a osvojení každé z těchto technik je rozdílně náročné. Oba chirurgické přístupy do retroperitonea k suprapelvické lymfadenektomii lze provést klasickou laparoskopickou metodou eventuálně s využitím robotického systému. Extraperitoneální technika byla vytvořena s cílem učinit tradiční invazivní onkologickou operativu bezpečnější pro pacienta, eliminovat obtíže způsobené přítomností střev v operačním poli a redukovat možný pooperační adhezivní proces.[245, 246] Poprvé byl levostranný laparoskopický extraperitoneální přístup proveden Vasilevem a McGoriglem.[247] Z technického hlediska je popisována dlouhá „learning curve“ této techniky [248] a z levého bočního přístupu je dosažení pravostranné disekce lymfatických uzlin obtížné. V souboru publikovaném Dargent byl popisován rozdíl v počtu získaných uzlin při oboustranném extraperitoneálním přístupu, ve srovnání s jednostranným přístupem zleva, signifikantně významný v neprospěch jednostranné verze pro parakavální oblast.[243] Naproti tomu při využití robotického systému je pro dosažení adekvátní erudice nutná kratší doba a ke zlepšení přístupu do parakavální

krajiny lze v obou případech také využít 30 stupňovou optiku.[249] Relativně rychlý přístup k cévním strukturám až po levou renální žílu, rychlá identifikace ureteru a zároveň možnost vyhnout se obtížím, jenž jsou způsobeny přítomností a peristaltikou střevních kliček, jsou hlavními výhodami, které uvádějí zastánci extraperitoneální paraaortální lymfadenektomie. Daný přístup uvádějí jako vhodnou metodu pro obézní pacientky, u kterých expozice velkých cév retroperitonea transperitoneálně může být velmi obtížná.[250, 251] Technickou komplikací operačního výkonu, která znemožní jeho provedení je otevření peritonea vedoucí k úniku plynu v důsledku komunikace dutiny peritoneální s retroperitoneem. Extraperitoneální přístup do retroperitonea poskytuje pouze velmi omezený anatomický prostor, který také limituje rozmístění trokarů k zajištění adekvátní práce v případě krvácivé komplikace.[250] Při srovnání délky operačního výkonu a počtu získaných lymfatických uzlin nejsou závěry konzistentní a výsledky v publikovaných článcích se vzájemně liší. V souboru prezentovaném Akladiosem byla extraperitoneální lymfadenektomie provedena průměrně za kratší dobu než tranperitoneální (125,6 min. vs. 200 min.). V případě transperitoneálního přístupu byl průměrný počet získaných uzliny signifikantně vyšší než extraperitoneálně (medián uzlin 16 vs. 12) což je v kontrastu s výsledky Pakishova souboru, v jehož práci byl extraperitoneální laparoskopický přístup delší o 50 min. než laparoskopický transperitoneální a o 40 min. delší než robotický transperitoneální. Průměrný počet paraaortálních uzlin byl signifikantně však vyšší v extraperitoneální skupině, než v transperitoneální laparoskopické nebo robotem operované kohortě pacientek. Po rozdělení souboru dle BMI s hranicí 35kg/m², byl ve skupině s BMI >35kg/m² pozorován vyšší počet získaných paraaortálních uzlin než u žen s BMI <35kg/m² operovaných extraperitoneálně než transperitoneálně laparoskopicky (p=0,07) nebo roboticky (p=0,001).[252] V roce 2008 Dowdy srovnával možnost provedení extraperitoneální laparoskopické paraaortální lymfadenektomie s laparotomickým stagingem u endometriálního karcinomu s podobným mediánem počtu získaných uzlin v obou skupinách, ale zajímavým rozdílem ve skupině s extraperitoneálním laparoskopickým přístupem, po jeho rozdělení na pacientky s BMI >35kg/m² a ženy s BMI <35kg/m² (21,6 vs. 13,1 uzlin).[253] U neobézních pacientů, z pohledů chirurgického provedení a onkologických výsledků v publikovaných souborech, nebyl pozorován rozdíl v transperitoneálním a extraperitoneálním provedení paraaortální lymfadenektomie.[250] Transperitoneální přístup dle některých autorů nabízí lepší ergonomii k provedení a umožňuje laparoskopický management operačních komplikací.[250, 254]

5.1. Cíl studie

Cílem této práce je porovnat přístup jednoho a duálního dokování robotického systému da Vinci S při provádění transperitoneální paraaortální lymfadenektomie na souboru pacientek, které podstoupily stagingovou operaci pro klinicky časné stadium karcinomu endometria.

5.2. Materiál a metodika

Tato studie je retrospektivní analýzou všech pacientek s klinicky časným stádiem (I-II) karcinomu endometria, které podstoupily robotický stagingový operační výkon, při kterém byla provedena pánevní (PLND) a suprapelvicí lymfadenektomie (PALND) v období dvou let 1/2016-3/2018 na porodnicko-gynekologické klinice FN Olomouc. Tato analýza má za úkol porovnat dva přístupy v dokování robotického systému při provádění chirurgického stagingu v paraaortální oblasti, vyhodnotit jejich přínosy, limitace a negativa. Primárními výstupy byly: proveditelnost a frekvence realizace úplné para-aortální lymfadenektomie až do úrovně odstupu levé renální žíly, počet získaných suprapelvicích uzlin. Sekundárními hodnocenými parametry byly: četnost konverzí z důvodu komplikací suprapelvicího retroperitoneálního výkonu, délka hospitalizace, operační čas, frekvence komplikací spojených s lymfadenektomií a krevní ztráta.

Operační výkony byly prováděny 3 konzolovými chirurgy na robotickém systému da Vinci S (Intuitive Surgical Inc.), přičemž 2 starší měli zkušenost s více než 100 provedenými robotickými operacemi. Data byla získána retrospektivně ze zdravotnické dokumentace a nemocničního informačního systému. V robotickém centru FN Olomouc je prováděn staging pacientek s karcinomem těla děložního od roku 2009. V roce 2016 byl robotický systém da Vinci S dokován z boku operačního stolu při levé dolní končetině, následně od začátku roku 2017 byl tento typ operačního přístupu nahrazován dvojím dokováním. V tomto případě je robotický systém umístěn po straně pacientky při dolní končetině a při rameni. V daném období bylo plánováno 70 pacientek k primární stagingové robotické operaci s histologicky verifikovaným karcinomem endometria k provedení PALN. Analyzovanými klinickými charakteristikami pacientů byly věk, BMI. Z intraoperačních parametrů byl sledován operační čas, měřený od kožního řezu po naložení posledního kožního stehu, velikost krevní ztráty stanovena měřením objemu odsáté krve, operátorem uváděna dosažená kraniální oblast

provedené paraaortální lymfadenektomie. Z definitivní histopatologické zprávy byly hodnoceny počty získaných paraaortálních lymfatických uzlin. Komplikace v období do 30 dní byly hodnoceny dle Clavien – Dindo klasifikačního systému.

Kvantitativní veličiny byly vyjádřeny jako průměr, směrodatná odchylka (SD), medián, minimální a maximální hodnota, byly provedeny Shapirovy-Wilkovy testy normality. Dva nezávislé výběry byly porovnány dle typu distribuce dat *t*-testem nebo neparametrickým Mannovým-Whitneyovým *U*-testem. Kvalitativní data byla popsána pomocí absolutních a relativních četností a skupiny byly porovnány Fisherovým přesným testem. Vztah mezi BMI a počtem paraaortálních uzlin byl ověřen výpočtem Spearmanova korelačního koeficientu (*r*). Všechny testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05. *p*-hodnoty nižší než 0,05 jsou zvýrazněny tučným písmem a rozdíly považujeme za statisticky významné. Významné rozdíly byly znázorněny krabicovými grafy (pro kvantitativní znaky) a skládanými sloupcovými grafy (pro kvalitativní veličiny). Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Operační výkon

V první polovině sledovaného období byly operační robotické stagingové výkony prováděny z bočního dokování da Vinci S systému po uvedení pacientky do lithomické polohy.

V daném případě byl patientský systém s operačními rameny umístěn po straně operačního stolu při levé dolní končetině pacientky, tak aby osa centrálního sloupu s pracovními rameny svírala s podélnou osou pacienta úhel 45 stupňů. První incize byla prováděna ve střední rovině nad pupkem ve vzdálenosti minimálně 3 cm kraniálním směrem (24-28cm nad symfýzou) pro 12mm trokar s kamerou. Tři 8mm pracovní porty pro operační nástroje byly umístěny 3-5cm směrem kaudálně a 8-10cm laterálně od optického trokarů, dva vlevo a jeden vpravo. 16 mm asistenční port byl umístěn vpravo mezi optický a pracovní trokar s minimální vzdáleností 5 cm (obrázek 1). Od 1/2017 začala být implementována metoda dvojího dokování robotického systému. V případě duálního dokování lze pracovat s jedním nebo dvěma trokary pro kameru. Využijeme-li pouze jeden trokar pro optiku, je tento umístěn ve střední čáře 3cm kaudálně od pupku, dva pracovní porty jsou umístěny v jeho úrovni laterálně vzdáleny od optiky 7-8cm. Periferní trokary by měly být umístěny maximálně laterálně, minimálně však 12 cm od optického. Postranní trokar vpravo lze umístit v úrovni pupku

maximálně laterálně (obrázek 2). Toto rozmístění vstupu do dutiny břišní je technicky náročnější, a proto byl některými operátory zaváděn další port pro optiku, který je lokalizován suprapubicky. Přičemž primární optický byl umístěn v oblasti pupku, tento je využívá pro výkon v pánvi a horní paraaortální oblasti. Kaudálně situovaný vstup pro optiku je výhodnější pro oblast společných ilických cév, bifurkace aorty a dolní paraaortální krajiny. Rozmístění pracovních a asistenčního trokarů je identické jako v předchozím případě (obrázek 3). V případě duálního dokování probíhal operační výkon ve dvou na sebe navazujících fázích. Ve většině případů je operační výkon zahájen paraaortální lymfadenektomií, při které je patientská konzola s pracovními rameny umístěna směrem od hlavy a zároveň po straně operačního stolu a s podélnou osou těla pacientky svírá úhel 45 stupňů. Po této fázi je robotický systém předokován otočením operačního stolu, eventuálně přesunutím pracovní konzoly s robotickými rameny o 90° k provedení výkonu v pánvi. V této fázi je umístění robota identické jako v případě bočního dokování (obrázek 4). K zajištění adekvátní vizualizace a dostupnosti jednotlivých anatomických oblastí byla preferenčně využívána 30° optika.

5.3. Výsledky

Do souboru bylo zahrnuto 70 pacientek, které byly primárně indikovány k provedení paraaortální lymfadenektomie jako součástí stagingového operačního výkonu spolu s pánevní lymfadenektomií, hysterektomií a oboustrannou adnexektomií. Ve třech případech po zahájení laparoskopie byla vynucena konverze na otevřený chirurgický přístup. K těmto došlo ještě před dokováním robotického systému, a tedy nebyly v přímé příčinné souvislosti s operativou v suprapelvicke oblasti retroperitonea. U dvou pacientek byl důvodem pokročilý nález, v jednom případě byla změna přístupu zvolena z anesteziologických důvodů, kterými byly ventilační komplikace po vytvoření kapnoperitonea. Robotický operační výkon podstoupilo celkem 67 pacientek, 39 (58 %) pacientek bylo operováno z bočního přístupu při jednorázovém dokování (single-site docking) a 28 žen (42 %) z bočního dvojitého dokování (dual-site docking). Průměrný věk pacientek ve studované skupině byl 64 let, BMI $32,8 \pm 8,4$ kg/m² u SSD a $30,6 \pm 7,2$ u DSD. Oba parametry se statisticky nelišily v obou podskupinách. Průměrný operační čas a jeho medián činil v případě bočního dokování $3,0 \pm 1,2$; 3,3 (0,2-5,1) hod. a $3,5 \pm 1,4$; 3,4 (0,2-6,4) hod. u duálního dokování, bez statistického rozdílu

($p=0,172^b$), ale se sledovatelným trendem delšího operačního času u operací, kde byl robot dokován dvakrát. Nebyl sledován rozdíl krevní ztráty u obou porovnávaných souborů a v průměru tato nepřevyšovala 100ml. U bočního dokování činila 100ml(100-300ml) u duálního dokování 79 (10-300ml) ($p=0,9$). Počty získaných lymfatických uzlin v oblasti pánve nebyly významně odlišně při využití různých přístupu v dokování / SSD- $17,8 \pm 9,4$; 16 (0-50) vs $17,7 \pm 8,6$; 15 (5-40), $p=0,990$ /. Nicméně průměrný počet získaných uzlin v suprapelvicke oblasti u SSD byl $3,7 \pm 4,9$; 0 (0-18) a ve skupině duálního dokování činil $4,9 \pm 3,3$; 5 (0-12). Množství vytěžených paraaortálních uzlin při dvojím dokování bylo statisticky hodnoceno jako významně větší ($p=0,028$). Počet případu, kdy byla robotickým systémem dosažena kraniální anatomická hranice suprapelvicke lymfadenektomie, kterou je levostranná renální žíla, tvořil u jednorázového dokování 3% (1), naproti tomu u dvojitého dokování došlo k statisticky častějšímu naplnění kompletní suprapelvicke lymfadenektomie v 54% (15), $p < 0,0001^c$. Při analýze celého souboru, v případech, kdy byl naplněn kompletní staging po levou renální žílu, byl počet získaných suprapelvicke uzlin statisticky vyšší / $6,1 \pm 3,7$; 6(1-13) vs $3,5 \pm 4,3$; 2 (0-18) /, $p=0,009^b$. Tento rozdíl, však již nebyl v podskupině duálního dokování pozorován / $5,7 \pm 3,3$; 6 (1-12) vs $3,9 \pm 3,1$; 4 (0-8) /, $p=0,202^b$. Korelační analýzou nebyla prokázána signifikantní korelace mezi BMI a počtem paraaortálních uzlin celého souboru, $r = -0,217$; ($p = 0,081$). Snížená hladina statistické významnosti, která se blíží hranici 0,05, ukazuje na trend v datech a je odrazem nižšího počtu získaných paraaortálních uzlin u pacientek s vyššími hodnotami BMI. Při subanalýze v kohortě single dockingu a taktéž duálního dokingu nebyla korelační analýzou prokázána signifikantní korelace mezi BMI a počtem paraaortálních uzlin (SSD $r = -0,240$; $p = 0,141$, DSD $r = -0,102$; $p = 0,611$). V naší skupině jsme nepozorovali žádnou peroperační komplikací, která by byla v přímé příčinné souvislosti se suprapelvicke lymfadenektomií. Ve dvou případech bylo časné pooperační období komplikováno vznikem dvou vesikovaginálních píštělí a v jednom případě došlo k rozvoji náhlé příhody břišní v důsledku uskřinutí kličky tenkého střeva. Chylosní ascites s významnou klinickou symptomatologií byl zjištěn pouze v jednom případě z celého souboru. Pozdní komplikace, které mají příčinnou souvislost s odstraněním lymfatických uzlin, byly zjištěny u 9 pacientek. Jednalo se o tři případy lymfocyst lokalizovaných v oblasti pánve a 6 případů lymfatických otoků. Při srovnání výskytu komplikací mezi kohortou SSD a DSD nebyl zjištěn významný statistický rozdíl.

5.4. Diskuze

Rozsah provedení para-aortální lymfadenektomie (PALND) se liší mezi státy a jednotlivými centry. Tradičně bývá rozsah provedení výkonu paraaortální lymfadenektomie dělen do dvou úrovní. Kaudální hranicí je v obou případech bifurkace aorty na společné ilické arterie, kraniální hranicí je při tzv. dolní paraaortální lymfadenektomii arteria mesenterica inferior a je doporučováno SGO - Society of Gynecological Oncology. Zatímco ESMO – European Society of Medical Oncology doporučuje tento výkon vymezovat kraniálním směrem těsně po oblast levé renální žily, směrem laterálně vlevo hranici určuje gonadální ovarická žíla, laterálně vpravo pak pravý močovod a dorsálně musculus psoas. Disekce v oblasti retrokavální a retroaortální bývá prováděna výběrově.[255-257] Od doby prvních publikací o laparoskopické paraaortální lymfadenektomii bylo popsáno několik technik.[243] [244] Je využíván transperitoneální nebo extraperitoneální přístup. Každý z nich nabízí určité spektrum výhod, nebo negativ a osvojení této techniky je u obou přístupů rozdílně náročné. Oba chirurgické přístupy do retroperitonea k získání suprapelvicových lymfatických uzlin lze provést klasickou laparoskopickou metodou eventuálně s využitím robotického systému.

Laparoskopická transperitoneální paraaortální lymfadenektomie v klasickém pojetí, nebo s robotickou asistencí, je technika využívaná u většiny operačních výkonů, zejména kombinovaných. V případě transperitoneálního přístupu chirurg čelí problémům se střevem, které limitují přístup do operačního pole, střevní kličky musí být odsouvány směrem do podbráničních prostorů a mohou být příčinou perioperačních obtíží a poranění. Tyto technické aspekty mohou v některých případech vést k omezení rozsahu výkonu pouze po úroveň arteria mesenterica inferior.[258] Což lze pozorovat i v našem souboru, ve kterém jako hlavní příčina limitující rozsah výkonu je nepřehlednost operačního pole způsobena kombinací viscerální obezity a omezení přístupu k cílovým strukturám retroperitonea střevními kličkami. V případě robotického výkonu prováděného jedním bočním dokováním systémem, se tyto limitující aspekty uplatňovaly ve zvýšené míře ve srovnání s přístupem duálního dokování. V případě robotické techniky je na rozdíl od klasické laparoskopie dosaženo adekvátní erudice operátora v kratším časovém intervalu.[249]

Výhody a přínosy minimálně invazivní chirurgie v onko-gynekologické operativě, kterými jsou rychlejší návrat pacienta do běžného života, zkrácení doby hospitalizace, minimalizace bolesti, menší krevní ztráty a redukce počtu podaných krevních transfuzí, byly v literatuře

opakovaně dokumentovány.[259] Čas potřebný k dosažení adekvátní erudice „learning curve“, délka operačního výkonu, nepříznivé faktory ze strany pacientek (obezita, přidružená onemocnění, předchozí chirurgické výkony v oblasti dutiny břišní, nebo neschopnost tolerovat Trendelenburgovu polohu) jsou parametry, které naopak limitují rozšíření klasické laparoskopické operativy v případě náročných onkogynekologických výkonů.[125-128] Dokladem toho je největší randomizovaná studie Gynecology Oncology Group (GOG) LAP2, provedena na 2616 ženách, náhodně rozdělených k provedení plného chirurgického stagingu laparoskopickým a laparotomickým přístupem v poměru 2:1 a frekvencí konverzí 25,8%.

[130] Od roku 2005, kdy FDA – Úřad pro kontrolu léčiv a potravin v Americe, schválil používání robotického systému pro gynekologickou chirurgii, se stala tato léčebná modalita široce využívanou gynekologickými onkology ve Spojených státech amerických pro léčbu a chirurgický staging děložních malignit. Rozvoj robotické chirurgie usnadnil implementaci minimálně invazivní chirurgie, umožnil pacientům využít její benefity a pomohl překonat limity konvenční laparoskopické techniky.[131, 132] Navzdory všem výhodám je robotická operativa zatížena mnoha limitacemi v případě nutnosti kombinované operativy v oblasti pánve a horních kvadrantů dutiny břišní. Příčinou je limitovaná mobilita dokovaného systému, omezení rozsahu pohybů po dosažení úhlu 90° optického nebo pracovního ramene a rovinou pacienta.[260] První tři generace da Vinci systému (Intuitive Surgical INC., Sunnyvale, CA) nebyly navrženy pro multikvadrantovou chirurgii [150, 260, 261], proto Da Vinci Standard, da Vinci S a da Vinci Si neumožňují přístup do celé dutiny břišní bez přemístění robotického systému (pacient cart)[260], stejně tak i nový systém da Vinci X. Tato nevýhoda mizí až s příchodem systému da Vinci Xi. Byly popsány různé techniky k provedení roboticky asistované transperitoneální paraaortální lymfadenektomie: technika jednoho centrálního dokování (mezi dolními končetinami pacienta), jednoho bočního dokování (po straně pacientka, při dolní končetině), dvojího dokování s umístěním robota za pacientovou hlavou a mezi dolními končetinami a novější verze dvojího dokování, kdy se robot nachází při levém nebo pravém rameni a následně při dolní končetině.[150, 260, 261] U většiny pacientů, lze v případě suprapelvicke inframezenterické lymfadenektomie dosáhnout této oblasti a uzliny z ní odstranit s nastavením a dokováním patientské konzoly robotického systému primárně navrženého pro pánevní chirurgii. Nicméně dosažení oblasti nad arteria mesenterica inferior až po levostrannou renální žílu není v případě uvedeného nastavení robotického systému ve většině případu možné, není kompletní, provádění lymfadenektomie v dané oblasti není bezpečné a počet získaných uzlin je nižší ve srovnání s výkonem při

kterém je paraaortální lymfadenektomie prováděná jako jediný výkon bez operace realizované v pánevi.[262, 263] Právě tato oblast infrarenálních lymfatických uzlin je místem nejčastějšího metastatického šíření epiteliálního ovariálního karcinomu [264] a výskytu pozitivních uzlin v případě absence metastáz v ipsilaterálních inframezenterických uzlinách u pacientek s endometriálním karcinodem.[113] V případě standardního dokování robotického systému pro onko-gynekologický výkon, kdy je tento umístěn mezi abdukovanými dolními končetinami pacientky, je tímto přístupem z naší zkušenosti dostupná paraaortální oblast v různém rozsahu v závislosti na habitu pacientky a anatomických poměrech a provedení systematické suprapelvicke lymfadenektomie je na základě našich výsledku limitováno a odrazem této skutečnosti je statisticky nižší počet paraaortálních uzlin získaných při single dokování. Navíc v důsledku umístění patientské konzoly mohou vznikat omezení při asistenci s dělohou pomocí vaginálně zavedeného manipulátoru. Tato úskalí částečně obchází přesunutí robotického systému na stranu pacienta při jeho levé nebo pravé dolní končetině v závislosti na zvyklosti pracoviště a prostorových možnostech operačního sálu. K dosažení lepšího přístupu a provedení suprapelvicke lymfadenektomie v plném a adekvátním rozsahu je některými autory doporučováno posunutí všech vstupů do dutiny břišní kranialním směrem. F.Gucer na svém souboru 10 pacientek s lokálně pokročilým karcinodem čípku děložního využívá právě tohoto kranialním směrem posunutého rozmístění a optický trokar zavádí 2 cm pod processus xyfoideus. Medián odstraněných uzlin z paraaortální oblasti v tomto souboru je 25 (16-45), ve dvou případech z 10 pacientek pro provedení výkonu mezi arteria mesenterica inferior a levou renální žílou bylo nutno robotický systém přemístit do oblasti levého ramene pacientky a vytvořit nový vstup pro optiku v místě pupku.[265] Společnost Evropské robotické gynekologické chirurgie (SERGS) prezentovala velkou kohortu pacientek, které podstoupily roboticky asistovanou laparoskopickou paraaortální lymfadenektomii (n=487). V této studii u pacientek, které podstoupily izolovanou transperitoneální paraaortální lymfadenektomii byl získán větší počet uzlin než ve skupině s provedenou hysterektomii, což je vysvětlováno v tomto případě potřebou pouze jednoho dokování.[266] Geppert, Persson et al., popisují dosažení kompletní suprapelvicke lymfadenektomie po úroveň levé renální žíly v 70% případů ze 140 pacientek s vysoce rizikovým endometriálním karcinodem a v případě neobězních pacientek operovaných zkušeným chirurgem bylo kompletního výkonu dosaženo v 88% případů.[267] Stejnou technikou James a kolektiv dosáhli lymfadenektomie po oblast levé renální žíly v 90% případů.[268] Jinou možností řešení multikvadrantové limitace, je dvojí dokování robotického systému - patientské konzoly (patient cart). V roce 2010 byla

publikována, na lidských kadaverech nově vyvinuta a následně na souboru 33 pacientek validována technika duálního dokování pro robotickou transperitoneální infrarenální aortální lymfadenektomii.[260] V původním Magrinově provedení duálního dokování, byl robotický systém s rameny prvně umístěn za hlavou pacientky a následně přesunut mezi dolní končetiny k provedení pánevní části operace. Tato technika však vyžaduje několik přídavných portů a rotaci stolu o 180°.[259, 260] V roce 2016 prezentoval H. Falconer retrospektivní studii s cílem vytvořit a standardizovat robustní metodu k provedení robotické transperitoneální suprapelvicke lymfadenektomie s omezeným počtem vstupů do dutiny břišní a vysokou pravděpodobností dosažení infrarenální oblasti. V daném souboru z celkového počtu 76 pacientek indikovaných k PALND byl výkon úspěšně realizován v plánovaném rozsahu u 63 (83 %) pacientek s mediánem operační doby 228 minut (v rozmezí 181-371 minut) s mediánem 20 pánevních uzlin (6-42) a mediánem 16 paraaortálních uzlin (6-45). [269] Zásadním rozdílem v provedení suprapelvicke lymfadenektomie přístupem duálního dokování není pouze odlišné umístění patientské konzoly robotického systému, které zajistí adekvátní a bezpečný přístup do oblasti aorty a dolní duté žíly, ale zcela odlišný přístup do retroperitonea. Na rozdíl od SSD (single site doking – jednoho bočního dokování), kdy je peritoneum otevřeno nad celou oblastí velkých cév až k duodenu, jako u otevřené chirurgie, v případě DSD (dual site dokingu – dvojitého bočního dokování) je lymfadenektomie zahájena malou incizí (3-4 cm) nad pravou arteria iliaca comunis v blízkosti aortální bifurkace. Následně je vypreparován prostor mezi peritoneem, které je nadzvedáváno nad abdominální aortou a dolní dutou žílou až po renální cévy. Filozofií tohoto přístupu je zachovat relativně malou incizi peritonea a vytvořit tunelovitý prostor v retroperitoneu „peritoneální stan“, který vytvoří dostatek místa pro manipulaci a zabrání překrývání operačního pole střevními kličkami.[259, 260] Velmi důležitým krokem je způsob přemístění kliček tenkého střeva z operačního pole. Pro fázi paraaortální lymfadenektomie je zcela zásadní, před připojením robotického systému, překloupat kličky tenkého střeva na mezenteriaálním závěsu kraniálním směrem za pomoci laparoskopických nástrojů. Tímto manévrem je možné si zajistit volné operační pole, protože pouhé odtlačení a vysunutí střev vede v důsledku aktivní peristaltiky a volné mobility k jejich návratu do oblasti malé pánve a překrytí struktur retroperitonea. Po ukončení výkonu je však nutné obnovit jejich anatomickou pozici a tím předejít pooperačním obtížím souvisejícím s obnovou střevní pasáže.

Z celonárodní americké databáze hospitalizovaných, zahrnující 1087 pacientů s BMI 40kg/m² a vyšším, kteří podstoupili chirurgický výkon v roce 2011, byla lymfadenektomie v jakékoli

formě provedena u 34% nemocných operovaných laparotomicky, u 30% pacientů kteří podstoupili robotickou operaci a u 18% operovaných laparoskopicky.[151] V letos publikované práci z finského univerzitního centra byla obezita hodnocena jako nejvýznamnější příčina dosažení kraniální úrovně pouze po IMA ($p < 0,001$ pro BMI $>$ vs. $<$ 33kg/m^2). Navíc, malá výška ($\leq 162\text{cm}$) pacientek a přítomnost intraabdominálních adhezí negativně ovlivňují úspěšné dosažení vysoké PALND.[270] Taktéž v našem souboru byl pozorován trend k nižšímu počtu získaných uzlin v paraaortální oblasti u pacientek s vyšším BMI, avšak korelační analýzou mezi BMI a počty uzlin nebyla prokázána statisticky významná závislost. Dle prací srovnávajících klasický laparoskopický a robotický přístup k paraaortální lymfadenektomii bylo procento konverzí nižší ve skupině roboticky asistované chirurgie.[125, 139]

5.4.1. Komplikace endoskopické suprapelvicke lymfadenektomie.

Frekvence konverzí z dat získaných GOG LAP2 studií dosahovala 25% u pacientek stážovaných pro karcinom těla děložního.[130] Takto vysoké procento selhání operačního přístupu je jednoznačným důkazem náročnosti tradiční laparoskopie.[271] V případě jiných studií, které hodnotily modalitu robotické chirurgie samostatně nebo ve srovnání s klasickou laparoskopií je frekvence konverzí v robotické kohortě nízká, nebo se vůbec nevyskytují. V případě laparoskopických výkonů se četnost konverzí pohybovala od 1 % do 15%, zejména u transperitoneálních suprapelvicke výkonů.[250, 252, 255, 261, 262, 267, 272]. Důvody konverzí byly nejčastěji cévní poranění, rozsáhlé adheze, poranění střeva a nemožnost zajistit adekvátní přístup do operačního pole retroperitonea.[261, 266, 267, 269, 273] Tato nízká četnost vynucených konverzí je patrná i v našem studovaném souboru, avšak v našem případě nikdy nebyla příčinou komplikace samotného výkonu. Incidence pooperačních komplikací ve studiích srovnávajících robotiku s otevřenou chirurgií byla u skupiny morbidně obézních žen nižší než ve skupině otevřené chirurgie (14,5 % vs. 28,6% v tomto pořadí), rozdíl však nebyl statisticky významný ($p=0,12$). Pacientky řešeny laparotomicky měly vyšší riziko ileu, střevní obstrukce, vyšší riziko respirační insuficience.[149] Nejčastější specifickou pooperační komplikací minimálně invazivní, extenzivní lymfadenektomie je uváděna tvorba lymfocyst, lymfatických otoků a relativně vzácný chylózní ascites. Tyto se vyskytovaly v jednotlivých souborech bez statisticky významného rozdílu mezi robotickým a klasickým laparoskopickým

přístupem (17,6% vs. 8,4%).[274] Intraoperačně vzniklé komplikace nejsou časté a jsou pozorovány s četností okolo 1%, nejčastěji se jedná o cévní poranění (aorty, dolní duté žíly), nebo krvácení z arteria mesenterica inferior vznikající při excesivní trakci na vytvořený „peritoneální stan“[275], poranění střeva, nebo močového traktu.[260, 261, 266, 267, 273]

6. Závěr

Tak jako u každé nové léčebné metody, tak i v případě robotické chirurgie je na začátku learning curve zcela klíčová přísná selekce pacientů, aby nedošlo ke zvýšení morbiditativy a bylo dosaženo dobrých léčebných výsledků. Tento fakt platí o to více v případě pacientek s endometriálním karcinomem, protože se jedná o ženy trpící řadou přidružených nemocí. Z našich výsledků, které jsou srovnatelné s výsledky publikovanými z jiných center, vyplývá, že staging karcinomu endometria je adekvátně proveditelný minimálně invazivním přístupem s robotickou asistencí daVinci S systémem a současně je metodou bezpečnou a efektivní. V literatuře publikovaná a stejně tak i naše data ukazují, že robotická chirurgie je spojena s redukcí krevních ztrát, nízkým procentem komplikací a krátkou dobou hospitalizace. V souvislosti s jejím současným expanzivním celosvětovým rozšiřováním a pravděpodobným vznikem konkurenčních platforem je možné očekávat i snižování dosud relativně vyšší ekonomické náročnosti.

Výsledky získané vyšetřením biochemických markerů tkáňového stresu prezentovány v této práci demonstrují rozdílnou odpověď na chirurgický stress u pacientek s karcinomem endometria. Objektivně potvrzují signifikantně nižší pro-inflamatorní reakci a nutriční zátěž v bezprostředním pooperačním období u pacientek s karcinomem endometria operovaných minimálně invazivním přístupem. I když u námi sledovaných biomarkerů nutriční zátěže a pro-zánětlivé odpovědi nedochází pátý pooperační den k návratu k hodnotám, jaké byly získány v předoperačním období, je z našich výsledků zřejmé, že k této postupné úpravě dochází u minimálně invazivních metod významně rychleji než u pacientek operovaných otevřeným přístupem.

V průběhu let od zavedení robotické chirurgie, si tato metoda definitivně získala místo v oblasti onko-gynekologické operativy. Komplexní, dostatečně zkušený tým zajišťující péči a realizaci robotického operačního výkonu s dostatečným počtem daných výkonů za rok a expertní chirurg jsou bez pochyby asociovány s úspěšným provedením operace v požadovaném rozsahu. Výsledky různých studií podporují předpoklad, že duální dokování využívané za účelem provedení kombinovaného multikvadrantového výkonu s paraaortální lymfadenektomií přispívá ke zlepšení disekce paraaortálních uzlin. Tato strategie miniinvazivní chirurgie je technicky proveditelná s minimální morbiditou, minimálním prodloužením operačního času ve srovnání s přístupem jednorázového připojení robotického

systemu a je spojena s krátkou dobou, během které je získána adekvátní erudice této techniky. Dle našich zkušeností, lze pomocí duálního dokování provést paraaortální lymfadenektomií bezpečněji, případně řešit patologie vyžadující operování v horní i dolní polovině dutiny břišní během jednoho operačního výkonu. Naše retrospektivní studie potvrzuje předpoklad, že duální dokování zvyšuje pravděpodobnost provedení kompletní suprapelvicke lymfadenektomie, přispívá k dosažení vyššího počtu získaných lymfatických uzlin, a to bez statisticky významného prodloužení operačního času ve srovnání s klasickým robotickým přístupem. Frekvence výskytu konverzí v našem souboru byla velmi nízká, nikdy jejím důvodem nebyl výkon v retroperitoneu. Rovněž četnost komplikací byla nízká a srovnatelná s výsledky jiných studií.

7. Souhrn

Cíl studie:

Tato práce je zaměřena na komplexní vyhodnocení modality roboticky asistované laparoskopie daVinci S systémem v managementu chirurgického stagingu časných stádií karcinomu endometria. Danou modalitu chirurgického přístupu jsme studovali z tří různých pohledu, které byly cílem této práce. V první fázi byl výzkum práce zaměřen na proveditelnost roboticky asistované laparoskopické operace na základě perioperačních a pooperačních výstupy a zároveň jsme provedli zhodnocení z hlediska získávání erudice v dané technice na základě porovnání prvních 30 a posledních 30 případů operovaných pacientek z první stovky provedených operací. V druhé fázi jsme se soustředili na operační tkáňové trauma vznikající při tomto rozsáhlém výkonu. Srovnávali jsme míru operačního traumatu u žen, které podstoupily radikální stagingový výkon z důvodu karcinomu endometria, při různých operačních přístupech (konvenční laparoskopii s vaginální asistencí, roboticky asistované laparoskopii, klasické laparotomické operaci). Na základě klinických vyšetření a laboratorních parametrů jsme prováděli objektivní zhodnocení operačního traumatu a jeho dopad na imunitní a pro-inflamatorní reakci organismu. Ve třetí fázi této práce se zaměřuji na hodnocení rozdílných přístupů v dokování robotického systému při provádění multikvadrantového stagingového výkonu. Srovnali jsme vliv jednoduchého a duálního dokování robotického systému da Vinci S na rozsah provedení stagingové para-aortální lymfadenektomie.

Typ studie:

- I. Retrospektivní srovnávací studie
- II. Prospektivní experimentální studie
- III. Retrospektivní studie

Název a sídlo pracoviště: Porodnicko-gynekologická klinika FN a LF UP Olomouc.

Metodika:

- I. Retrospektivně jsme hodnotili prvních 100 pacientek s časným stadiem karcinomu endometria, u nichž byla pomocí čtyřramenného da Vinci S HD robotického systému provedena hysterektomie, oboustranná adnexektomie, pánevní/paraaortální lymfadenektomie v období 10/2009-6/2014. V druhé fázi vyhodnocení jsme srovnávali prvních a posledních 30 případů operovaných výše uvedeným minimálně invazivním přístupem. Všechny hodnocené operace byly provedeny dvěma chirurgy (P.R. a D.P.) v rámci jedné instituce a v průběhu osvojování si této techniky. Do hodnocení byly zahrnuty tyto parametry: věk, body mass index (BMI), klinické stadium onemocnění, délka operačního výkonu, počet získaných lymfatických uzlin, krevní ztráta, rozdíl hodnot předoperační a pooperační koncentrace hemoglobinu, operační komplikace.
- II. Do souboru, ve kterém byly studovány zánětlivé a nutriční biomarkery u žen s endometriálním karcinomem bylo zařazeno celkem 109 pacientek které podstoupily danou operaci, v období 10/2012-6/2015, některým z chirurgických přístupů: laparotomicky (LT), laparoskopicky (LS) nebo roboticky asistovanou chirurgií (RS). Kontrolní skupinu tvořilo 24 pacientek. Předoperační a pooperační hladiny zánětlivých a nutričních biomarkerů byly analyzovány prospektivně.
- III. Do souboru byly retrospektivně zahrnuty pacientky s diagnózou karcinomu endometria klinicky časného stadia, které podstoupily stagingovou robotickou operaci v období od ledna 2016 do března 2018. U všech pacientek zahrnutých do souboru bylo primárně plánováno provedení kompletní systematické pánevní a suprapelvicke lymfadenektomie. Soubor tvoří 70 pacientek, 39 podstoupilo robotickou operaci z jednorázově bočně dokovaného robotického systému, ve 28 případech bylo využito dvojího dokování. Hodnocenými parametry byly: počet pacientek s provedenou suprapelvicke lymfadenektomií, počet případů, u kterých bylo při paraaortální lymfadenektomii dosaženo úrovně levé renální žíly, počet získaných paraaortálních lymfatických uzlin a frekvence výskytu komplikací vzniklých v důsledku odstranění lymfatických uzlin: výskyt lymfocyst, chylózního ascitu, lymfatických otoků.

Výsledky:

- I. Prvních 100 pacientek s karcinomem endometria bylo operováno výše uvedeným minimálně invazivním operačním přístupem v období od září 2009 do června 2014. V celém souboru byly pacientky ve věku od 33 let do 85 let. Průměrný věk na celý soubor činil 65 let, průměrný body mass index byl 31,0 (nejmenší 18,0 a největší 49,0), medián operačních času v celém souboru byl 206 min. Medián operátorem odhadované krevní ztráty činil 100 ml. Konverze robotické operace na laparotomii byla zaznamenána v šesti případech. Při srovnání prvních a posledních 30 operovaných pacientek byl ve skupině posledních 30 operací pozorován statisticky významný nárůst BMI (29,5 versus 33,0, $p = 0,004$ a byl zaznamenán pokles počtu konverzí ze čtyř na jednu. Zejména však došlo k statisticky významnému nárůstu celkového počtu získaných lymfatických uzlin ve skupině posledních 30 vs. prvních 30 pacientek (27 vs. 17), k nárůstu počtu odebraných pánevních lymfatických uzlin (21 vs. 17) a paraaortálních uzlin (4 vs. 0).
- II. Odhadovaná krevní ztráta byla signifikantně nižší u skupiny RS ve srovnání s ostatními skupinami. C reaktivní protein (CRP) a interleukin-6 (IL-6) porovnávány se všemi ostatními parametry vykazoval pozitivní korelaci s věkem, body-mass indexem (BMI), počtem leukocytů, destiček, kynureninem, poměrem kynurenin/tryptofan, močovým neopterinem a negativně koreloval s vitamínem D a retinolem. Hemoglobin, retinol, alfa-tokoferol, vitamín D a koncentrace citrullinu vykazovaly pokles oproti zánětlivým biomarkerům, které po chirurgickém výkonu vzrůstaly v rozdílné míře u skupiny LT, LS, RS a kontrolní skupiny.
- III. Z celkového počtu 70 pacientek byla robotická operace provedena u 67 (96 %) pacientek. Ve třech případech (0,4 %) chirurg konvertoval operační přístup z laparoskopie na otevřenou chirurgii. U 39 případů (58 %) byl robotický systém dokován z bočního přístupu a ve 28 případech (42 %) jsme využili duálního dokování. Paraaortální lymfadenektomii bylo možno technicky provést ve 45 případech (67 %). U 16 pacientek (24 %) bylo dosaženo úrovně po levou renální žílu. U 19 nemocných (28 %) byly odstraněny lymfatické uzliny v různé úrovni mezi dolní mezenterickou arterií a levou renální žílou. Do výše arteria mesenterica inferior jako maximální horní hranice byl výkon proveden u 10 žen (15 %) (dolní paraaortální lymfadenektomie). Počet získaných paraaortálních uzlin byl v případě duálního dokování statisticky významně vyšší ($4,9 \pm 3,3$ vs. $3,7 \pm 4,9$, $p = 0,028$) a taktéž provedení

lymfadenektomie po úroveň levé renální žíly bylo v rameni duálního dokování statisticky významně častější ($p < 0,0001$). Frekvence komplikací v obou sledovaných souborech byla nízká a srovnání četností jejich výskytu bylo mezi nimi statisticky nevýznamné.

Závěr:

Robotem asistovaná laparoskopická stagingová operace je jedním z několika možných chirurgických přístupů v léčbě pacientek s karcinomem endometria a lze ji tímto způsobem adekvátně provést. Podle výsledku z našeho souboru jde o chirurgickou modalitu s významně nízkou krevní ztrátou, bezpečnou i pro pacientky s vysokým BMI a vyšším věkem. S rostoucí erudicí operátora je spojeno zkrácení operační doby výkonu, snížení počtu konverzí, je pozorován vyšší počet získaných lymfatických uzlin i snížení krevní ztráty, které se projevilo zejména při srovnání rozdílu předoperačního a pooperačního hemoglobinu. Získané výsledky ukazují rozdílnou odpověď biochemických markerů na chirurgické trauma způsobené různým stagingovým výkonem u pacientek s endometriálním karcinomem. Ve skupině duálního dokování byl shledán statisticky významně vyšší podíl kompletních suprapelvických lymfadenektomií, které byly spojeny se statisticky významně vyšším počtem získaných uzlin, a to bez statisticky významného prodloužení operačního času. Frekvence výskytu konverzí a komplikací v našem souboru byla velmi nízká.

8. Summary

Objective:

This project is focused for complex appraisal of robotically assisted surgery in patient with early stages of endometrial cancer. This type of surgery was evaluated from different point of view.

- I. To describe and evaluate our experience with robotically assisted laparoscopic staging of endometrial cancer in first hundred cases as compared with the first and last 30 cases of patients staged by this method.
- II. To study inflammatory response and nutritional biomarkers in operated endometrial cancer (EC) patients.
- III. To compare two different methods of staging robotic transperitoneal paraaortic lymphadenectomies in patients with early stages of endometrial cancer.

Design:

- I. Comparative retrospective study
- II. Experimental prospective study
- III. Retrospective study

Setting: Department of Obstetrics and Gynaecology,

Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University in Olomouc, Czech Republic

Methods:

- I. Retrospectively we evaluated the first hundred patients with the early stage of endometrial cancer who underwent hysterectomy, bilateral salpingoophorectomy, and pelvic/paraaortic lymphadenectomy using four-armed da Vinci S HD surgical robotic system. In the second stage of the evaluation we compared the first and the last 30 cases operated by the above mentioned minimally invasive approach. All cases were performed by two surgeons (P.R., D.P.), within the same institution in the course of learning this technique. Age, body mass index (BMI), clinical stage of disease, length of operation, nodal yield, blood loss, the pre-operative and post-

operative hemoglobin concentration difference and operating complications were documented and compared.

- II. A total 109 consecutive EC patients undergoing open laparotomy (LT), laparoscopic (LS) or robot-assisted surgery (RS) were studied. Twenty four patients served as controls. Pre- and post-operative levels of inflammatory and nutritional biomarkers were analyzed prospectively.
- III. In this retrospective study we enrolled 70 patients with early stages of endometrial cancer undergoing staging robotic surgery at the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Olomouc from January 2016 to March 2018. Primary systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy was suggested in all patients. In 39 out of 70 patients single docking was used for robotic staging surgery, whereas in 28 patients the procedure was done using double side docking approach. Number of patients with total and infra-renal suprapelvic lymphadenectomy, number of para-aortic lymphonodes retrieved and the rate of lymphadenectomy complications were compared.

Results:

- I. The first hundred patients were operated by the above mentioned minimally invasive method between September 2009 nad June 2014. All patients were between 33 and 85 years of age. The average age of the entire group of patients was 65 years of age, the average BMI reached 31.0 (ranging from 18.0 to 49.0), the operating times median was 206 minutes. The estimated median of blood loss was 100 ml. The conversion of robotic surgery to a laparotomy was recorded in 6 cases. When comparing the first and the last 30 operated patients there was observed a statistically significant increase in BMI in the group of the last 30 operations (29.5 vs. 33.0, $p = 0.004$) and there was a decrease in the number of conversions from 4 to 1. In particular, however, there was a statistically significant increase in the total number of the obtained lymph nodes in the group of the last 30 vs. the first 30 patients (27 vs. 17), and the increase in the number of removed pelvic lymph nodes (21 vs. 17) and the paraaortic nodes (4 vs. 0).
- II. The estimated blood loss was significantly lower in RS compared to all other groups. C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) correlated with each other and exhibited positive correlation with age, body-mass index (BMI),

leukocyte count, platelet count, kynurenine, kynurenine/tryptophan ratio and urinary neopterin and a negative correlation with vitamin D and retinol.

Hemoglobin, retinol, alpha-tocopherol, vitamin D and citrulline concentrations decreased and inflammatory biomarkers increased after surgery to a different extent in LT, LS, RS and control groups.

- III. Robotic surgery was performed in 67 (96 %) out of 70 patients. In three cases (0,4 %) laparoscopy was converted to laparotomy. Single side docking was used in 39 cases (58 %), whereas in 28 patients (42 %) double side docking was used. Paraaortic lymphadenectomy was performed in 45 cases (67 %). In 16 patients (24 %) the upper limit of the left renal vein was reached. Upper limit of paraaortic lymphadenectomy was above inferior mesenteric artery but did not reach left renal vein in 19 cases (28 %). Inferior mesenteric represented upper limit of paraaortic lymphadenectomy in 10 patients (15 %). Number of paraaortic lymphonodes retrieved ($4,9 \pm 3,3$ vs $3,7 \pm 4,9$, $p = 0,028$) as well as number of paraaortic lymphadenectomies with upper limit at the left renal vein ($p < 0,0001$) was higher in double side docking cases. Complication rates were low in both groups and the differences were not significant.

Conclusion:

The robotically assisted laparoscopic staging is one of several possible surgical approaches in the treatment of patients with endometrial cancer and it can be performed adequately in this way. According to the results from our patients group it is a surgical modality with significantly low blood loss, safe even for patients with high BMI and age. The increasing erudition of the surgeon is linked to the shortening of the operating time, reducing the number of conversions and the higher yield of lymph nodes and a reduction in blood loss which was reflected in particular in the comparison of the pre-operative and post-operative hemoglobin difference. The present data demonstrate a differential response to surgical trauma in patients with endometrial carcinoma. Number of lymphonodes retrieved as well as the number of paraaortic lymphadenectomy cases with upper limit at the left renal vein was higher in double side docking group. Operating time, complication and conversion rates were low without differences between both groups SDD and DSD.

9. Literatura

1. Ferlay J: **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008.** *Int J Cancer* 2010, **127**(12):2893-2917.
2. Parkin DM: **Cancer incidence in five continents.** *IARC Press* 2002, **8**.
3. Rose SL: **The impact of adjuvant radiation therapy on long-term quality of life in patients with stage1 endometrial cancer.** *Gynecol Oncol* 2002, **92**:479-480.
4. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, Daniels MS, Sun CC, Lu KH: **Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**(16):2247-2252.
5. Crispens MA: **Endometrial and ovarian cancer in lynch syndrome.** *Clin Colon Rectal Surg* 2012, **25**(2):97-102.
6. D'Angelo E, Prat J: **Uterine sarcomas: a review.** *Gynecol Oncol* 2010, **116**(1):131-139.
7. Bray F, Dos Santos Silva I, Moller H, Weiderpass E: **Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14**(5):1132-1142.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2018, **68**(6):394-424.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ: **Cancer statistics, 2008.** *CA Cancer J Clin* 2008, **58**(2):71-96.
10. B F: **Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: Incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe.** *Int J Cancer* 2005, **117**:123-131.
11. DUŠEK Ladislav MJ, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUĐÍK Jan, VYZULA Rostislav: **Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2019-1-06]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online] WWW: <http://www.svodcz> 2005.***
12. Bach PB, Schrag D, Brawley OW, Galaznik A, Yakren S, Begg CB: **Survival of blacks and whites after a cancer diagnosis.** *JAMA* 2002, **287**(16):2106-2113.
13. Howard J, Hankey BF, Greenberg RS, Austin DF, Correa P, Chen VW, Durako S: **A collaborative study of differences in the survival rates of black patients and white patients with cancer.** *Cancer* 1992, **69**(9):2349-2360.
14. Hill HA, Eley JW, Harlan LC, Greenberg RS, Barrett RJ, 2nd, Chen VW: **Racial differences in endometrial cancer survival: the black/white cancer survival study.** *Obstetrics and gynecology* 1996, **88**(6):919-926.
15. Hicks ML, Phillips JL, Parham G, Andrews N, Jones WB, Shingleton HM, Menck HR: **The National Cancer Data Base report on endometrial carcinoma in African-American women.** *Cancer* 1998, **83**(12):2629-2637.
16. Wright JD, Fiorelli J, Schiff PB, Burke WM, Kansler AL, Cohen CJ, Herzog TJ: **Racial disparities for uterine corpus tumors: changes in clinical characteristics and treatment over time.** *Cancer* 2009, **115**(6):1276-1285.
17. Sherman ME, Devesa SS: **Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus.** *Cancer* 2003, **98**(1):176-186.
18. Matthews RP, Hutchinson-Colas J, Maiman M, Fruchter RG, Gates EJ, Gibbon D, Remy JC, Sedlis A: **Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women.** *Gynecol Oncol* 1997, **65**(2):206-212.

19. TC R: **Differences in treatment and outcome between African-American and white women with endometrial cancer.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003, **21**:4200-4206.
20. Trimble EL, Harlan LC, Clegg LX, Stevens JL: **Pre-operative imaging, surgery and adjuvant therapy for women diagnosed with cancer of the corpus uteri in community practice in the United States.** *Gynecol Oncol* 2005, **96**(3):741-748.
21. JV B: **Two pathogenetic types of endometrial carcinoma.** *Gynecol Oncol* 1983, **15**(1):10-17.
22. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, Colas E, Llauro M, Alazzouzi H, Planaguma J *et al*: **Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows.** *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008, **108**(3-5):221-229.
23. Lax SF, Kurman RJ: **A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses.** *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft fur Pathologie* 1997, **81**:228-232.
24. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ *et al*: **Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer.** *Journal of the National Cancer Institute* 1996, **88**(16):1127-1135.
25. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Potischman N, Kurman RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD: **Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1997, **10**(10):963-968.
26. von Gruenigen VE, Gil KM, Frasure HE, Jenison EL, Hopkins MP: **The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2005, **193**(4):1369-1375.
27. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D: **Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis.** *Endocrine* 2014, **45**(1):28-36.
28. Amant F, Vandenput I, Van Gorp T, Vergote I, Moerman P: **Endometrial carcinosarcoma with osteoclast-like giant cells.** *European journal of gynaecological oncology* 2006, **27**(1):92-94.
29. Singh P, Smith CL, Cheetham G, Dodd TJ, Davy ML: **Serous carcinoma of the uterus-determination of HER-2/neu status using immunohistochemistry, chromogenic in situ hybridization, and quantitative polymerase chain reaction techniques: its significance and clinical correlation.** *Int J Gynecol Cancer* 2008, **18**(6):1344-1351.
30. MacDonald ND, Salvesen HB, Ryan A, Iversen OE, Akslen LA, Jacobs IJ: **Frequency and prognostic impact of microsatellite instability in a large population-based study of endometrial carcinomas.** *Cancer research* 2000, **60**(6):1750-1752.
31. Caduff RF, Johnston CM, Frank TS: **Mutations of the Ki-ras oncogene in carcinoma of the endometrium.** *The American journal of pathology* 1995, **146**(1):182-188.
32. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, Sarrío D, Cassia R, Garcia-Rostan G, Prat J, Guo M, Herman JG, Matias-Guiu X *et al*: **Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer.** *Oncogene* 2002, **21**(52):7981-7990.
33. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP, Eng C: **Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers.** *Journal of the National Cancer Institute* 2000, **92**(11):924-930.
34. Matias-Guiu X, Prat J.: **Molecular pathology of endometrial carcinoma.** 2013, **62**:111-123.
35. Albertson DG, Collins C, McCormick F, Gray JW: **Chromosome aberrations in solid tumors.** *Nature genetics* 2003, **34**(4):369-376.
36. Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L: **p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis.** *The American journal of pathology* 1997, **150**(1):177-185.
37. Moreno-Bueno G, Sanchez-Estevez C, Cassia R, Rodriguez-Perales S, Diaz-Uriarte R, Dominguez O, Hardisson D, Andujar M, Prat J, Matias-Guiu X *et al*: **Differential gene expression profile in endometrioid and nonendometrioid endometrial carcinoma: STK15 is**

- frequently overexpressed and amplified in nonendometrioid carcinomas.** *Cancer research* 2003, **63**(18):5697-5702.
38. Liu FS: **Molecular carcinogenesis of endometrial cancer.** *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2007, **46**(1):26-32.
 39. Purdie DM, Green AC: **Epidemiology of endometrial cancer.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001, **15**(3):341-354.
 40. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, Lazovich D, Folsom AR: **Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10**(6):611-616.
 41. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA: **Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden).** *Cancer Causes Control* 2000, **11**(2):185-192.
 42. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P: **Use of HRT and the subsequent risk of cancer.** *J Epidemiol Biostat* 1999, **4**(3):191-210; discussion 210-195.
 43. Comerci JT, Jr., Fields AL, Runowicz CD, Goldberg GL: **Continuous low-dose combined hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer.** *Gynecol Oncol* 1997, **64**(3):425-430.
 44. Archer DF: **The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women.** *Menopause* 2001, **8**(4):245-251.
 45. Zarbo G, Caruso G, Zammitti M, Caruso S, Zarbo R: **The effects of tamoxifen therapy on the endometrium.** *European journal of gynaecological oncology* 2000, **21**(1):86-88.
 46. Ozsener S, Ozaran A, Itil I, Dikmen Y: **Endometrial pathology of 104 postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen.** *European journal of gynaecological oncology* 1998, **19**(6):580-583.
 47. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J *et al*: **Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study.** *J Natl Cancer Inst* 1998, **90**(18):1371-1388.
 48. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A: **Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland.** *Int J Cancer* 2002, **98**(6):912-915.
 49. Littman AJ, Voigt LF, Beresford SA, Weiss NS: **Recreational physical activity and endometrial cancer risk.** *Am J Epidemiol* 2001, **154**(10):924-933.
 50. Statistics OfN: **Cancer Trends In England and Wales 1950-1999.** *Studies on Medical and Population Subjects No1966 HMSO, London* 2001.
 51. Johnatty SE, Tan YY, Buchanan DD, Bowman M, Walters RJ, Obermair A, Quinn MA, Blomfield PB, Brand A, Leung Y *et al*: **Family history of cancer predicts endometrial cancer risk independently of Lynch Syndrome: Implications for genetic counselling.** *Gynecologic oncology* 2017, **147**(2):381-387.
 52. Win AK, Reece JC, Ryan S: **Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Obstetrics and gynecology* 2015, **125**(1):89-98.
 53. Spurdle AB, Bowman MA, Shamsani J, Kirk J: **Endometrial cancer gene panels: clinical diagnostic vs research germline DNA testing.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2017, **30**(8):1048-1068.
 54. O'Mara TA, Glubb DM, Painter JN, Cheng T, Dennis J, Attia J, Holliday EG, McEvoy M, Scott RJ, Ashton K *et al*: **Comprehensive genetic assessment of the ESR1 locus identifies a risk region for endometrial cancer.** *Endocrine-related cancer* 2015, **22**(5):851-861.
 55. Carvajal-Carmona LG, O'Mara TA, Painter JN, Lose FA, Dennis J, Michailidou K, Tyrer JP, Ahmed S, Ferguson K, Healey CS *et al*: **Candidate locus analysis of the TERT-CLPTM1L cancer risk region on chromosome 5p15 identifies multiple independent variants associated with endometrial cancer risk.** *Human genetics* 2015, **134**(2):231-245.

56. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL, Committee SGOCP: **Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions.** *Gynecol Oncol* 2015, **136**(1):3-7.
57. Schweizer P, Moisisio AL, Kuismanen SA, Truninger K, Vierumaki R, Salovaara R, Arola J, Butzow R, Jiricny J, Peltomaki P *et al*: **Lack of MSH2 and MSH6 characterizes endometrial but not colon carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal cancer.** *Cancer research* 2001, **61**(7):2813-2815.
58. Zhou XP, Kuismanen S, Nystrom-Lahti M, Peltomaki P, Eng C: **Distinct PTEN mutational spectra in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome-related endometrial carcinomas compared to sporadic microsatellite unstable tumors.** *Human molecular genetics* 2002, **11**(4):445-450.
59. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW: **Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening.** *CA Cancer J Clin* 2009, **59**(1):27-41.
60. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, Ryan A, Seif MW, Amso NN, Turner G *et al*: **Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort.** *Lancet Oncol* 2011, **12**(1):38-48.
61. Lewin SN, Wright JD: **Comparative Performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for Uterine Corpus Cancer.** *Obstetrics and gynecology* 2011, **117**(5):1226.
62. Kilgore JE, Jackson AL, Ko EM, Soper JT, Van Le L, Gehrig PA, Boggess JF: **Recurrence-free and 5-year survival following robotic-assisted surgical staging for endometrial carcinoma.** *Gynecologic oncology* 2013, **129**(1):49-53.
63. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T: **Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review.** *Gynecologic oncology* 2006, **101**(3):520-529.
64. Esselen KM, Boruta DM, del Carmen M, Schorge JO, Goodman A, Growdon WB: **Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: a 15-year single-institution review.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2011, **21**(6):1078-1083.
65. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, Euscher E, Hecht JL, Horn LC, Ioffe O *et al*: **Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade).** *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2019, **38** Suppl 1:S93-s113.
66. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR: **Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients?** *Cancer* 2003, **98**(11):2368-2377.
67. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E *et al*: **Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.** *Lancet (London, England)* 2000, **355**(9213):1404-1411.
68. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP: **Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study.** *Cancer* 1996, **77**(6):1115-1121.
69. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE: **Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1992, **22**(5):905-911.

70. Lindahl B, Ranstam J, Willen R: **Five year survival rate in endometrial carcinoma stages I--II: influence of degree of tumour differentiation, age, myometrial invasion and DNA content.** *British journal of obstetrics and gynaecology* 1994, **101**(7):621-625.
71. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK *et al*: **Risk Factors for Endometrial Cancer: An umbrella review of the literature.** *International journal of cancer* 2018.
72. Salvesen HB, Akslen LA, Albrektsen G, Iversen OE: **Poorer survival of nulliparous women with endometrial carcinoma.** *Cancer* 1998, **82**(7):1328-1333.
73. Ali A, Black D, Soslow RA: **Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma.** *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2007, **26**(2):115-123.
74. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR *et al*: **ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2016, **26**(1):2-30.
75. Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, Euscher E, Djordjevic B, Frauenhoffer E, Kim I, Hong SR, Montiel D, Ali-Fehmi R *et al*: **Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma.** *Human pathology* 2015, **46**(10):1529-1539.
76. Giede C, Le T, Power P: **The role of surgery in endometrial cancer.** *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2013, **35**(4):370-371.
77. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Soper JT: **Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology.** *Gynecol Oncol* 2006, **102**(1):92-97.
78. Tomisato S, Yamagami W, Susumu N, Kuwahata M, Takigawa A, Nomura H, Kataoka F, Hirasawa A, Banno K, Aoki D: **Clinicopathological study on para-aortic lymph node metastasis without pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer.** *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2014, **40**(6):1733-1739.
79. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, Chi DS, Barakat RR: **Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma?** *American journal of obstetrics and gynecology* 2008, **198**(4):457.e451-455; discussion 457.e455-456.
80. Fleming ND, Soliman PT, Westin SN, dos Reis R, Munsell M, Klopp AH, Frumovitz M, Nick AM, Schmeler K, Ramirez PT: **Impact of Lymph Node Ratio and Adjuvant Therapy in Node-Positive Endometrioid Endometrial Cancer.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2015, **25**(8):1437-1444.
81. Yasunaga M, Yamasaki F, Tokunaga O, Iwasaka T: **Endometrial carcinomas with lymph node involvement: novel histopathologic factors for predicting prognosis.** *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2003, **22**(4):341-346.
82. Kuroki J, Hasegawa K, Kato R, Mizukawa J, Nishio E, Nishizawa H, Udagawa Y: **Relationship between the classification of vascular invasion severity and the prognosis of uterine endometrial cancer.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2003, **13**(1):47-52.
83. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Smit VT, Nout RA: **Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials.** *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015, **51**(13):1742-1750.
84. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, Broaddus RR: **Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome.** *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008, **26**(36):5965-5971.
85. Masuda K, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kisu I, Ueki A, Ono A, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N *et al*: **Carcinoma of the Lower Uterine Segment (LUS): Clinicopathological Characteristics and Association with Lynch Syndrome**. *Current genomics* 2011, **12**(1):25-29.
 86. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, Kitagawa M, Hiraoka N: **Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma**. *The American journal of surgical pathology* 2017, **41**(7):896-905.
 87. Joehlin-Price AS, McHugh KE, Stephens JA, Li Z, Backes FJ, Cohn DE, Cohen DW, Suarez AA: **The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas**. *The American journal of surgical pathology* 2017, **41**(1):49-55.
 88. Pecorelli S: **Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium**. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2009, **105**(2):103-104.
 89. Network. NCC: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms**. *NCCN Guidelines*; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ 2017.
 90. Gayar OH, Patel S, Schultz D, Mahan M, Rasool N, Elshaikh MA: **The impact of tumor grade on survival end points and patterns of recurrence of 949 patients with early-stage endometrioid carcinoma: a single institution study**. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2014, **24**(1):97-101.
 91. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC: **Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer**. *Gynecol Oncol* 2001, **81**(1):100-104.
 92. Gasparri ML, Caserta D, Benedetti Panici P, Papadia A, Mueller MD: **Surgical staging in endometrial cancer**. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2019, **145**(1):213-221.
 93. Gemer O, Bergman M, Segal S: **Ovarian metastasis in women with clinical stage I endometrial carcinoma**. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2004, **83**(2):208-210.
 94. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, Zhou B, Zhu T, Wei J, Weng D *et al*: **Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis**. *Fertil Steril* 2013, **100**(3):782-787.
 95. Ignatov T, Eggemann H, Burger E, Ortmann O, Costa SD, Ignatov A: **Ovarian metastasis in patients with endometrial cancer: risk factors and impact on survival**. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2018, **144**(6):1103-1107.
 96. Han KH, Park NH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Song YS: **Peritoneal cytology: a risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer**. *Gynecol Oncol* 2014, **134**(2):293-296.
 97. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA: **Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer**. *Gynecol Oncol* 2013, **128**(1):77-82.
 98. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, Nakamura K, Kurosaki A, Satoh T, Fujiwara H *et al*: **Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)?** *Br J Cancer* 2013, **109**(7):1760-1765.
 99. Fu HC, Chen JR, Chen MY, Hsu KF, Cheng WF, Chiang AJ, Ke YM, Chen YC, Chang YY, Huang CY *et al*: **Treatment outcomes of patients with stage II pure endometrioid-type endometrial cancer: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG-2006) retrospective cohort study**. *Journal of gynecologic oncology* 2018, **29**(5):e76.
 100. Wright JD, Fiorelli J, Kansler AL, Burke WM, Schiff PB, Cohen CJ, Herzog TJ: **Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation**. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009, **200**(4):419.e411-417.

101. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB: **Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study.** *Cancer* 1987, **60**(8 Suppl):2035-2041.
102. Cho H, Kim YT, Kim JH: **Accuracy of preoperative tests in clinical stage I endometrial cancer: the importance of lymphadenectomy.** *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2010, **89**(2):175-181.
103. Sirisabya N, Manchana T, Worasethsin P, Khemapech N, Lertkachonsuk R, Sittisomwong T, Vasuratna A, Termrungruanglert W, Tresukosol D: **Is complete surgical staging necessary in clinically early-stage endometrial carcinoma?** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2009, **19**(6):1057-1061.
104. Altay A, Toptas T, Dogan S, Simsek T, Pestereli E: **Analysis of Metastatic Regional Lymph Node Locations and Predictors of Para-aortic Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer Patients at Risk for Lymphatic Dissemination.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2015, **25**(4):657-664.
105. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D *et al*: **Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial.** *Journal of the National Cancer Institute* 2008, **100**(23):1707-1716.
106. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK: **Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study.** *Lancet (London, England)* 2009, **373**(9658):125-136.
107. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N: **Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis.** *Lancet* 2010, **375**(9721):1165-1172.
108. Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS: **Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis.** *Jpn J Clin Oncol* 2012, **42**(5):405-412.
109. Guo W, Cai J, Li M, Wang H, Shen Y: **Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis.** *Medicine* 2018, **97**(1):e9520.
110. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, Ramirez PT, Levenback CF, Ramondetta LM: **Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists.** *Gynecol Oncol* 2010, **119**(2):291-294.
111. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, Jr., Gardner GJ, Sonoda Y, Chi DS, Barakat RR: **The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes.** *Gynecol Oncol* 2009, **115**(2):236-238.
112. Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A: **Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy--a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer.** *Gynecol Oncol* 2008, **111**(3):418-424.
113. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC: **Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging.** *Gynecol Oncol* 2008, **109**(1):11-18.
114. Mariani A, El-Nashar SA, Dowdy SC: **Lymphadenectomy in endometrial cancer: which is the right question?** *Int J Gynecol Cancer* 2010, **20**(11 Suppl 2):S52-54.
115. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR *et al*: **ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up.** *Int J Gynecol Cancer* 2016, **26**(1):2-30.
116. Simpkins F, Papadia A, Kunos C, Michener C, Frasure H, AbuShahin F, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Landrum L, Moore K *et al*: **Patterns of recurrence in stage I endometrioid**

- endometrial adenocarcinoma with lymphovascular space invasion.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2013, **23**(1):98-104.
117. Bogani G DS, Cliby WA et al **Role of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence.** *The journal of obstetrics and gynaecology research*, **40**:301–311.
 118. Sharma C, Deutsch I, Lewin SN, Burke WM, Qiao Y, Sun X, Chao CK, Herzog TJ, Wright JD: **Lymphadenectomy influences the utilization of adjuvant radiation treatment for endometrial cancer.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2011, **205**(6):562.e561-569.
 119. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, Canlorbe G, Touboul C, Graesslin O, Raimond E, Collinet P, Coutant C, Lavoue V et al: **Call for Surgical Nodal Staging in Women with ESMO/ESGO/ESTRO High-Intermediate Risk Endometrial Cancer: A Multicentre Cohort Analysis from the FRANCOGYN Study Group.** *Annals of surgical oncology* 2017, **24**(6):1660-1666.
 120. Kitchener HC: **Sentinel-node biopsy in endometrial cancer: a win-win scenario?** *The Lancet Oncology* 2011, **12**(5):413-414.
 121. Darai E, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R et al: **Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study.** *Gynecologic oncology* 2015, **136**(1):54-59.
 122. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, Leitao MM, Jr., Levine DA, Soslow RA, Alektiar KM, Makker V, Iasonos A, Abu-Rustum NR: **Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping.** *Annals of surgical oncology* 2016, **23**(1):196-202.
 123. Tran AQ, Gehrig P: **Recent Advances in Endometrial Cancer.** *F1000Research* 2017, **6**:81.
 124. M. K: **Možnosti objektivizace tkáňového traumatu u operací pro karcinom endometria.** *Čes Gynecol* 2013, **78**(1):78-83.
 125. Seamon LG, Cohn DE, Henretta MS, Kim KH, Carlson MJ, Phillips GS, Fowler JM: **Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: Robotics or laparoscopy?** *Gynecol Oncol* 2009, **113**(1):36-41.
 126. Lim PC KE, Park do H. : **Learning curve and surgical outcome for robotic-assisted hysterectomy with lymphadenectomy: case-matched controlled comparison with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer.** *Journal of minimally invasive gynecology* 2010(17(6)):739-748.
 127. Magrina JF, Mutone NF, Weaver AL, Magtibay PM, Fowler RS, Cornella JL: **Laparoscopic lymphadenectomy and vaginal or laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy for endometrial cancer: morbidity and survival.** *Am J Obstet Gynecol* 1999, **181**(2):376-381.
 128. Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A: **Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer--a prospective randomized trial.** *Gynecol Oncol* 2001, **80**(2):239-244.
 129. Barakat RR, Lev G, Hummer AJ, Sonoda Y, Chi DS, Alektiar KM, Abu-Rustum NR: **Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: a change in surgical and postoperative radiation approaches.** *Gynecol Oncol* 2007, **105**(1):150-156.
 130. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Spiegel G, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK: **Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(32):5331-5336.

131. Brudie LA, Backes FJ, Ahmad S, Zhu X, Finkler NJ, Bigsby GE, Cohn DE, O'Malley D, Fowler JM, Holloway RW: **Analysis of disease recurrence and survival for women with uterine malignancies undergoing robotic surgery.** *Gynecol Oncol* 2013, **128**(2):309-315.
132. Fleming ND, Ramirez PT: **Robotic surgery in gynecologic oncology.** *Current opinion in oncology* 2012, **24**(5):547-553.
133. duPont NC, Chandrasekhar R, Wilding G, Guru KA: **Current trends in robot assisted surgery: a survey of gynecologic oncologists.** *Int J Med Robot* 2010, **6**(4):468-472.
134. Paley PJ, Veljovich DS, Shah CA, Everett EN, Bondurant AE, Drescher CW, Peters WA, 3rd: **Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: analysis of first 1000 cases.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2011, **204**(6):551 e551-559.
135. Jung YW, Lee DW, Kim SW, Nam EJ, Kim JH, Kim JW, Kim YT: **Robot-assisted staging using three robotic arms for endometrial cancer: comparison to laparoscopy and laparotomy at a single institution.** *J Surg Oncol* 2010, **101**(2):116-121.
136. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, Fowler WC: **A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2008, **199**(4):360 e361-369.
137. Cardenas-Goicoechea J, Adams S, Bhat SB, Randall TC: **Surgical outcomes of robotic-assisted surgical staging for endometrial cancer are equivalent to traditional laparoscopic staging at a minimally invasive surgical center.** *Gynecol Oncol* 2010, **117**(2):224-228.
138. Veljovich DS, Paley PJ, Drescher CW, Everett EN, Shah C, Peters WA, 3rd: **Robotic surgery in gynecologic oncology: program initiation and outcomes after the first year with comparison with laparotomy for endometrial cancer staging.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2008, **198**(6):679 e671-679; discussion 679 e679-610.
139. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, Abaid LN, Mendivil A, Boggess JF: **What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman?** *Gynecol Oncol* 2008, **111**(1):41-45.
140. Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U, Suttle AW, Hunt S: **Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques.** *Gynecol Oncol* 2008, **111**(3):407-411.
141. Wright JD, Lewin SN, Barrera Medel NI, Sun X, Burke WM, Deutsch I, Herzog TJ: **Morbidity and mortality of surgery for endometrial cancer in the oldest old.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2011, **205**(1):66.e61-68.
142. Bourgin C, Lambaudie E, Houvenaeghel G, Foucher F, Leveque J, Lavoue V: **Impact of age on surgical staging and approaches (laparotomy, laparoscopy and robotic surgery) in endometrial cancer management.** *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2017, **43**(4):703-709.
143. Aloisi A, Tseng JH, Sandadi S, Callery R, Feinberg J, Kuhn T, Gardner GJ, Sonoda Y, Brown CL, Jewell EL *et al*: **Is Robotic-Assisted Surgery Safe in the Elderly Population? An Analysis of Gynecologic Procedures in Patients \geq 65 Years Old.** *Annals of surgical oncology* 2019, **26**(1):244-251.
144. Backes FJ, ElNaggar AC, Farrell MR, Brudie LA, Ahmad S, Salani R, Cohn DE, Holloway RW, Fowler JM, O'Malley DM: **Perioperative Outcomes for Laparotomy Compared to Robotic Surgical Staging of Endometrial Cancer in the Elderly: A Retrospective Cohort.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2016, **26**(9):1717-1721.
145. Fleming ND, Havrilesky LJ, Valea FA, Allen TK, Broadwater G, Bland A, Habib AS: **Analgesic and antiemetic needs following minimally invasive vs open staging for endometrial cancer.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2011, **204**(1):65.e61-66.

146. Aubrun F, Marmion F: **The elderly patient and postoperative pain treatment.** *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2007, **21**(1):109-127.
147. Bishop EA JJ, Moore KN, et al.: **Operative outcomes among a geriatric population of endometrial cancer patients: an ancillary data analysis of Gynecologic Oncology Group study LAP2, in 45th Annual Meeting on Women's Cancer.** *Gynecol Oncol* 2014, **133**(7).
148. **Overweight and obesity. The Center for Disease Control and Prevention. Prevention.** . <http://www.cdc.gov/obesity/data/trendshtml>.
149. Fornalik H, Zore T, Fornalik N, Foster T, Katschke A, Wright G: **Can Teamwork and High-Volume Experience Overcome Challenges of Lymphadenectomy in Morbidly Obese Patients (Body Mass Index of 40 kg/m² or Greater) with Endometrial Cancer?: A Cohort Study of Robotics and Laparotomy and Review of Literature.** *Int J Gynecol Cancer* 2018, **28**(5):959-966.
150. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, Fowler WC: **A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2008, **199**(4):360.e361-369.
151. Chan JK, Gardner AB, Taylor K, Thompson CA, Blansit K, Yu X, Kapp DS: **Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - a comparative analysis of total charges and complication rates.** *Gynecol Oncol* 2015, **139**(2):300-305.
152. Bernardini MQ, Gien LT, Tipping H, Murphy J, Rosen BP: **Surgical outcome of robotic surgery in morbidly obese patient with endometrial cancer compared to laparotomy.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2012, **22**(1):76-81.
153. Cosin JA, Brett Sutherland MA, Westgate CT, Fang H: **Complications of Robotic Gynecologic Surgery in the Severely Morbidly Obese.** *Annals of surgical oncology* 2016, **23**(12):4035-4041.
154. Scribner DR, Jr., Walker JL, Johnson GA, McMeekin DS, Gold MA, Mannel RS: **Laparoscopic pelvic and paraaortic lymph node dissection in the obese.** *Gynecologic oncology* 2002, **84**(3):426-430.
155. Subramaniam A, Kim KH, Bryant SA, Zhang B, Sikes C, Kimball KJ, Kilgore LC, Huh WK, Straughn JM, Jr., Alvarez RD: **A cohort study evaluating robotic versus laparotomy surgical outcomes of obese women with endometrial carcinoma.** *Gynecol Oncol* 2011, **122**(3):604-607.
156. Seamon LG, Cohn DE, Richardson DL, Valmadre S, Carlson MJ, Phillips GS, Fowler JM: **Robotic hysterectomy and pelvic-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer.** *Obstet Gynecol* 2008, **112**(6):1207-1213.
157. Lim PC, Kang E, Park DH: **Learning curve and surgical outcome for robotic-assisted hysterectomy with lymphadenectomy: case-matched controlled comparison with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer.** *Journal of minimally invasive gynecology* 2010, **17**(6):739-748.
158. Seamon LG, Fowler JM, Richardson DL, Carlson MJ, Valmadre S, Phillips GS, Cohn DE: **A detailed analysis of the learning curve: robotic hysterectomy and pelvic-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer.** *Gynecologic oncology* 2009, **114**(2):162-167.
159. Rocconi RP, Meredith C, Finan MA: **Evaluation of the learning curve of total robotic hysterectomy with or without lymphadenectomy for a gynecologic oncology service.** *Journal of robotic surgery* 2011, **5**(3):189-193.
160. Melendez TD, Childers JM, Nour M, Harrigill K, Surwit EA: **Laparoscopic staging of endometrial cancer: the learning experience.** *JSL : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 1997, **1**(1):45-49.

161. Fowler JM: **The role of laparoscopic staging in the management of patients with early endometrial cancer.** *Gynecol Oncol* 1999, **73**(1):1-3.
162. Lim PC, Kang E, Park do H: **Learning curve and surgical outcome for robotic-assisted hysterectomy with lymphadenectomy: case-matched controlled comparison with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer.** *J Minim Invasive Gynecol* 2010, **17**(6):739-748.
163. Lim PC, Kang E, Park do H: **A comparative detail analysis of the learning curve and surgical outcome for robotic hysterectomy with lymphadenectomy versus laparoscopic hysterectomy with lymphadenectomy in treatment of endometrial cancer: a case-matched controlled study of the first one hundred twenty two patients.** *Gynecologic oncology* 2011, **120**(3):413-418.
164. Reich H DJ, McGlynn F: **Laparoscopic hysterectomy.** *J Gynecol Surg* 1989, **5**:213-216.
165. Naumann RW, Coleman RL: **The use of adjuvant radiation therapy in early endometrial cancer by members of the Society of Gynecologic Oncologists in 2005.** *Gynecol Oncol* 2007, **105**(1):7-12.
166. Walker J MR, Piedmonte M: **Phase III trial of laparoscopy versus laparotomy for surgical resection and comprehensive surgical staging of uterine cancer: A Gynecologic Oncology Group study funded by the National Cancer Institute.** *Gynecol Oncol* 2006, **101**.
167. Rudy L. De Wilde AH: **Robotic surgery – Advance or gimminck?** *Best Practise and Research Clinical obstetrics and Gynecology* 2013, **27**:457-469.
168. DeNardis SA, Holloway RW, Bigsby GEt, Pikaart DP, Ahmad S, Finkler NJ: **Robotically assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer.** *Gynecologic oncology* 2008, **111**(3):412-417.
169. Holloway RW, Ahmad S, DeNardis SA, Peterson LB, Sultana N, Bigsby GEt, Pikaart DP, Finkler NJ: **Robotic-assisted laparoscopic hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer: Analysis of surgical performance.** *Gynecol Oncol* 2009, **115**(3):447-452.
170. Whiteside JL: **Robotic gynecologic surgery: a brave new world?** *Obstet Gynecol* 2008, **112**(6):1198-1200.
171. Kho RM, Hilger WS, Hentz JG, Magtibay PM, Magrina JF: **Robotic hysterectomy: technique and initial outcomes.** *Am J Obstet Gynecol* 2007, **197**(1):113 e111-114.
172. Payne TN, Dauterive FR: **A comparison of total laparoscopic hysterectomy to robotically assisted hysterectomy: surgical outcomes in a community practice.** *J Minim Invasive Gynecol* 2008, **15**(3):286-291.
173. Lenihan JP, Jr., Kovanda C, Seshadri-Kreaden U: **What is the learning curve for robotic assisted gynecologic surgery?** *J Minim Invasive Gynecol* 2008, **15**(5):589-594.
174. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA: **Robot-assisted laparoscopic surgery of the colon and rectum.** *Surg Endosc* 2012, **26**(1):1-11.
175. Miskovic D, Ni M, Wyles SM, Tekkis P, Hanna GB: **Learning curve and case selection in laparoscopic colorectal surgery: systematic review and international multicenter analysis of 4852 cases.** *Dis Colon Rectum* 2012, **55**(12):1300-1310.
176. Tomulescu V, Popescu I: **Unilateral extended thoracoscopic thymectomy for nontumoral myasthenia gravis--a new standard.** *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012, **24**(2):115-122.
177. Aly E: **Robotic colorectal surgery: summary of the current evidence.** *Int J Colorectal Dis* 2013.
178. Vigano L, Laurent A, Tayar C, Tomatis M, Ponti A, Cherqui D: **The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproducibility.** *Ann Surg* 2009, **250**(5):772-782.
179. Sgarbura O, Vasilescu C: **The decisive role of the patient-side surgeon in robotic surgery.** *Surg Endosc* 2010, **24**(12):3149-3155.

180. Susie Lau KB: **Relationship between body mass index and robotic surgery outcomes of women diagnosed with endometrial cancer.** *Int Journal of Gynecological cancer* 2011, **21**(4):722-729.
181. Lowe MP, Chamberlain DH, Kamelle SA, Johnson PR, Tillmanns TD: **A multi-institutional experience with robotic-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer.** *Gynecol Oncol* 2009, **113**(2):191-194.
182. Eklind S, Lindfors A, Sjolli P, Dahm-Kahler P: **A prospective, comparative study on robotic versus open-surgery hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for endometrial carcinoma.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2015, **25**(2):250-256.
183. Mok ZW, Yong EL, Low JJ, Ng JS: **Clinical outcomes in endometrial cancer care when the standard of care shifts from open surgery to robotics.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2012, **22**(5):819-825.
184. Holub Z, Jabor A, Sprongl L, Fischlova D, Urbanek S: **Clinical outcome, inflammatory response and tissue trauma in total laparoscopic hysterectomy: comparison to laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy.** *Ceska gynekologie* 2002, **67**(6):315-320.
185. Holub Z, Jabor A, Sprongl L, Kliment L, Fischlova D, Urbanek S: **Inflammatory response and tissue trauma in laparoscopic hysterectomy: comparison of electrosurgery and harmonic scalpel.** *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 2002, **29**(2):105-109.
186. Holub Z, Jabor A, Fischlova D, Palasek V: **[Tissue damage in alternative types of hysterectomy: prospective study].** *Ceska gynekologie* 1999, **64**(4):227-230.
187. Holub Z, Jabor A, Kliment L, Sprongl L: **Inflammatory responses after laparoscopic uterine myomectomy compared to open surgery in current clinical practice.** *Saudi medical journal* 2006, **27**(11):1693-1697.
188. Jabor A, Holub Z, Franekova J, Pavlisova M, Boril P, Fenclova E, Kliment L: **[Serum amyloid A as an effective marker for the assessment of surgical trauma and risk of post-operative complications].** *Ceska gynekologie* 2006, **71**(2):131-136.
189. Schmidt A, Bengtsson A, Tylman M, Blomqvist L: **Pro-inflammatory cytokines in elective flap surgery.** *The Journal of surgical research* 2007, **137**(1):117-121.
190. Ploder M, Neurauter G, Spittler A, Schroecksadel K, Roth E, Fuchs D: **Serum phenylalanine in patients post trauma and with sepsis correlate to neopterin concentrations.** *Amino acids* 2008, **35**(2):303-307.
191. Yan M, Chen G, Fang LL, Liu ZM, Zhang XL: **Immunologic changes to autologous transfusion after operational trauma in malignant tumor patients: neopterin and interleukin-2.** *Journal of Zhejiang University Science B* 2005, **6**(1):49-52.
192. Melichar B, Solichova D, Freedman RS: **Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2006, **16**(1):240-252.
193. Sucher R, Schroecksadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G: **Neopterin, a prognostic marker in human malignancies.** *Cancer letters* 2010, **287**(1):13-22.
194. Chen Y, Guillemin, GJ.: **Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy status.** *IJTR J*, 2009, **2**:1–19.
195. Rickards H, Dursun SM, Farrar G, Betts T, Corbett JA, Handley SL: **Increased plasma kynurenine and its relationship to neopterin and tryptophan in Tourette's syndrome.** *Psychological medicine* 1996, **26**(4):857-862.
196. Wang Y, Liu H, McKenzie G, Witting PK, Stasch JP, Hahn M, Changsirivathanathamrong D, Wu BJ, Ball HJ, Thomas SR *et al*: **Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation.** *Nature medicine* 2010, **16**(3):279-285.

197. Logters TT, Laryea MD, Altrichter J, Sokolowski J, Cinatl J, Reipen J, Linhart W, Windolf J, Scholz M, Wild M: **Increased plasma kynurenine values and kynurenine-tryptophan ratios after major trauma are early indicators for the development of sepsis.** *Shock (Augusta, Ga)* 2009, **32**(1):29-34.
198. Muehlberger T, Moresi JM, Schwarze H, Hristopoulos G, Laenger F, Wong L: **The effect of topical tretinoin on tissue strength and skin components in a murine incisional wound model.** *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005, **52**(4):583-588.
199. Vinha PP, Jordao AA, Jr., Farina JA, Jr., Vannucchi H, Marchini JS, Cunha SF: **Inflammatory and oxidative stress after surgery for the small area corrections of burn sequelae.** *Acta chirurgica brasileira* 2011, **26**(4):320-324.
200. Albina J, Mills, CD., Barbul, A., et al. : **Arginine metabolism in wounds.** *Am J Physiol* 1988, **4**(254):459-467.
201. Pintaudi AM, Tesoriere L, D'Arpa N, D'Amelio L, D'Arpa D, Bongiorno A, Masellis M, Livrea MA: **Oxidative stress after moderate to extensive burning in humans.** *Free radical research* 2000, **33**(2):139-146.
202. Debats IB, Wolfs TG, Gotoh T, Cleutjens JP, Peutz-Kootstra CJ, van der Hulst RR: **Role of arginine in superficial wound healing in man.** *Nitric oxide : biology and chemistry* 2009, **21**(3-4):175-183.
203. Zunic G, Savic J, Ignjatovic D, Taseski J: **Early plasma amino acid pool alterations in patients with military gunshot/missile wounds.** *The Journal of trauma* 1996, **40**(3 Suppl):S152-156.
204. Lutgens L, Lambin P: **Biomarkers for radiation-induced small bowel epithelial damage: an emerging role for plasma Citrulline.** *World journal of gastroenterology* 2007, **13**(22):3033-3042.
205. Gibson RJ, Bowen JM: **Biomarkers of regimen-related mucosal injury.** *Cancer treatment reviews* 2011, **37**(6):487-493.
206. Vissers YL, von Meyenfeldt MF, Luiking YC, Dejong CH, Deutz NE: **Interorgan synthesis of arginine is down-regulated in tumor-bearing mice undergoing surgical trauma.** *Metabolism: clinical and experimental* 2008, **57**(7):896-902.
207. Urbanek L, Solichova D, Melichar B, Dvorak J, Svobodova I, Solich P: **Optimization and validation of a high performance liquid chromatography method for the simultaneous determination of vitamins A and E in human serum using monolithic column and diode-array detection.** *Analytica chimica acta* 2006, **573-574**:267-272.
208. Solichova D, Korecka L, Svobodova I, Musil F, Blaha V, Zdansky P, Zadak Z: **Development and validation of HPLC method for the determination of alpha-tocopherol in human erythrocytes for clinical applications.** *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2003, **376**:444 - 447.
209. Melichar B, Solichová D, Freedman RS: **Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies.** *International Journal of Gynecological Cancer* 2006, **16**:240-252.
210. Melichar B, Gregor J, Solichova D, Lukes J, Tichy M, Pidrman V: **Increased urinary neopterin in acute myocardial infarction.** *Clinical Chemistry* 1994, **40**:338-339.
211. Solichova D, Juraskova B, Blaha V, Bratova M, Kusalova M, Zdansky P, Zadak Z: **Bioanalysis of age-related changes of lipid metabolism in nonagenarians.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2001, **24**:1157-1162.
212. Melichar B, Solichova D, Jebavy L: **Elevation de la neopterine apres traitement par le facteur stimulant des colonies granulo-macrophagiques (GM-CSF).** *Presse Medicale* 1994, **23**:581.
213. Melichar B, Touskova M, Dvorak J, Jandik P, Kopecky O: **The peripheral blood leukocyte phenotype in patients with breast cancer: Effect of doxorubicin/paclitaxel combination chemotherapy.** *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2001, **23**:163-173.

214. Melichar B, Touskova M, Solichova D, Kralickova P, Kopecky O: **CD4+ T-lymphocytopenia and systemic immune activation in patients with primary and secondary liver tumours.** *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations* 2001, **61**:363-370.
215. Burke F, Knowles RG, East N, Balkwill FR: **The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the anti-tumour activity of human interferon-gama *in vivo*.** *International Journal of Cancer* 1995, **60**:115 - 122.
216. Melichar B, Ferrandina G, Verschraegen CF, Loercher A, Abbruzzese JL, Freedman RS: **Growth inhibitory effects of aromatic fatty acids on ovarian tumor cell lines.** *Clinical Cancer Research* 1998, **4**:3069-3076.
217. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M, Mellor AL, Munn DH, Antonia SJ: **Indoleamin 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection.** *International Journal of Cancer* 2002, **101**:151 - 155.
218. Zezulova M, Bartouskova M, Hlidkova E, Adam T, Kujovska Krcmova L, Cervinkova B, Solichova D, Zlevorova M, Cwiertka K, Friedecky D *et al*: **Citrulline as a biomarker of gastrointestinal toxicity in patients with rectal carcinoma treated with chemoradiation.** *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2015, **53**:in press.
219. Faber M, Coudray C, Hida H, Mousseau M, Favier A: **Lipid peroxidation products, and vitamin and trace element status in patients with cancer before and after chemotherapy, including adriamycin. A preliminary study.** *Biological Trace Element Research* 1995, **47**:117 - 123.
220. Faure H, Coudray C, Mousseau M, Ducros V, Douki T, Bianchini F, Cadet J, Favier A: **5-Hydroxymethyluracil excretion, plasma TBARS and plasma antioxidant vitamins in adriamycin-treated patients.** *Free Radical Biology and Medicine* 1996, **20**:979 - 983.
221. Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Lentjes EGWM, Berger HM, Cleton FJ, Osanto S: **Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients.** *Annals of Oncology* 1998, **9**:1331-1337.
222. Debier C, Larondelle Y: **Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring.** *British Journal of Nutrition* 2005, **93**:153 - 174.
223. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL: **Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis.** *Journal of Clinical Oncology* 2003, **21**:2545 - 2550.
224. Erhola M, Nieminen MM, Ojala A: **Human plasma antioxidant capacity during radiotherapy for lung cancer: a clinical study.** *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 1998, **17**:325 - 330.
225. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, Biroccio A, Leonetti C, Jandolo B, Cognetti F *et al*: **Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy.** *Journal of Clinical Oncology* 2003, **21**:927 - 931.
226. High KP, Legault C, Sinclair JA, Cruz J, Hill K, Hurd DD: **Low plasma concentrations of retinol and alpha-tocopherol in hematopoietic stem cell transplant recipients: the effect of mucositis and the risk of infection.** *American Journal of Clinical Nutrition* 2002, **76**:1358-1366.
227. Jonas RC, Puckett AB, Jones DP, Griffith DP, Szeszycki EE, Bergman GF, Furr CE, Tyre C, Carlson JL, Galloway JR *et al*: **Plasma antioxidant status after high-dose chemotherapy: a randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients.** *American Journal of Clinical Nutrition* 2000, **72**:181 - 189.
228. Mayland C, Allen KR, Degg TJ, Bennet M: **Micronutrient concentrations in patients with malignant disease: effect of the inflammatory response.** *Annals of Clinical Biochemistry* 2004, **41**:138 - 141.
229. McMillan DC, Talwar D, Sattar N, Underwood M, O Reilly DSJ, McArdle C: **The relationship between reduced vitamin antioxidant concentrations and the systemic inflammatory response in patients with common solid tumours.** *Clinical Nutrition* 2002, **21**:161 - 164.

230. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S: **A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma.** *J Surg Oncol* 1997, **65**(2):82-87.
231. Wisner KP, Gupta S, Ahmad S, Holloway RW: **Indications and techniques for robotic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in gynecologic oncology.** *J Surg Oncol* 2015, **112**(7):782-789.
232. Chu KK, Chang SD, Chen FP, Soong YK: **Laparoscopic surgical staging in cervical cancer-- preliminary experience among Chinese.** *Gynecol Oncol* 1997, **64**(1):49-53.
233. Odunsi KO, Lele S, Ghamande S, Seago P, Driscoll DL: **The impact of pre-therapy extraperitoneal surgical staging on the evaluation and treatment of patients with locally advanced cervical cancer.** *European journal of gynaecological oncology* 2001, **22**(5):325-330.
234. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK, Kang KW, Lee JS, Jeong JY, Park SY: **Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study.** *Cancer* 2006, **106**(4):914-922.
235. Roh JW, Seo SS, Lee S, Kang KW, Kim SK, Sim JS, Kim JY, Hong EK, Cho DS, Lee JS *et al*: **Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic correlation study.** *Eur J Cancer* 2005, **41**(14):2086-2092.
236. Dauwen H, Van Calster B, Deroose CM, Op de Beeck K, Amant F, Neven P, Berteloot P, Leunen K, Timmerman D, Vergote I: **PET/CT in the staging of patients with a pelvic mass suspicious for ovarian cancer.** *Gynecol Oncol* 2013, **131**(3):694-700.
237. Hynninen J, Auranen A, Carpen O, Dean K, Seppanen M, Kempainen J, Lavonius M, Lisinen I, Virtanen J, Grenman S: **FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread.** *Gynecol Oncol* 2012, **126**(1):64-68.
238. Queiroz MA, Kubik-Huch RA, Hauser N, Freiwald-Chilla B, von Schulthess G, Froehlich JM, Veit-Haibach P: **PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison.** *Eur Radiol* 2015, **25**(8):2222-2230.
239. **ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer.** *Obstetrics and gynecology* 2005, **106**(2):413-425.
240. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S: **Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer.** *Int J Gynaecol Obstet* 2006, **95** Suppl 1:S105-143.
241. Herd J, Fowler JM, Shenson D, Lacy S, Montz FJ: **Laparoscopic para-aortic lymph node sampling: development of a technique.** *Gynecol Oncol* 1992, **44**(3):271-276.
242. Leiserowitz G: **Survival of endometrial cancer patients after laparoscopically assisted vaginal hysterectomy or total abdominal hysterectomy: analysis of risk factors.** *Gynecol Oncol* 2007:104.
243. Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P: **Technical development and results of left extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer.** *Gynecol Oncol* 2000, **77**(1):87-92.
244. Childers JM, Hatch K, Surwit EA: **The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma.** *Gynecol Oncol* 1992, **47**(1):38-43.
245. Andou M: **Extraperitoneal Endoscopic Total Retroperitoneal Lymphadenectomy: No Bowel Surgery.** *J Minim Invasive Gynecol* 2016, **23**(4):475.
246. LaPolla JP SJ, Gaddis O, Morrow CP: **The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma.** *Gynecol Oncol* 1986(24):194-206.

247. Vasilev SA, McGonigle KF: **Extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymph node dissection: development of a technique.** *Journal of laparoendoscopic surgery* 1995, **5**(2):85-90.
248. Fichez A LG, Mathevet P: **Left extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy: morbidity and learning curve of the technique.** *Gynecol Obstet Fertil* 2007(35):990-996.
249. Bats AS, Mimouni M, Bensaid C, Seror J, Douay-Hauser N, Nos C, Lecuru F: **Robotic extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy in gynecological cancers: feasibility, safety, and short-term outcomes of isolated and combined procedures.** *Int J Gynecol Cancer* 2014, **24**(8):1486-1492.
250. Cherif Akladios P, MD*, Valentine Ronzino, MD, Stephanie Schrot-Sanyan, MD, Karolina Afors, MD, Rodrigo Fernandes, MD, Jean Jacques Baldauf, MD, and Arnaud Wattiez, MD: **Comparison Between Transperitoneal and Extraperitoneal Laparoscopic Para-aortic Lymphadenectomy in Gynecologic Malignancies.** *J Minim Invasive Gynecol* 2015, **22**(2):268-274.
251. Fleming ND, Axtell AE, Lentz SE: **Operative and anesthetic outcomes in endometrial cancer staging via three minimally invasive methods.** *J Robot Surg* 2012, **6**(4):337-344.
252. Pakish J, Soliman PT, Frumovitz M, Westin SN, Schmeler KM, Reis RD, Munsell MF, Ramirez PT: **A comparison of extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic or robotic para-aortic lymphadenectomy for staging of endometrial carcinoma.** *Gynecol Oncol* 2014, **132**(2):366-371.
253. Akladios C, Ronzino V, Schrot-Sanyan S, Afors K, Fernandes R, Baldauf JJ, Wattiez A: **Comparison between transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies.** *J Minim Invasive Gynecol* 2015, **22**(2):268-274.
254. Supe AN, Kulkarni GV, Supe PA: **Ergonomics in laparoscopic surgery.** *Journal of minimal access surgery* 2010, **6**(2):31-36.
255. Salehi S, Avall-Lundqvist E, Legerstam B, Carlson JW, Falconer H: **Robot-assisted laparoscopy versus laparotomy for infrarenal paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: A randomised controlled trial.** *Eur J Cancer* 2017, **79**:81-89.
256. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C: **Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013, **24** Suppl **6**:vi33-38.
257. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T *et al*: **Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I.** *Gynecol Oncol* 2014, **134**(2):385-392.
258. Possover M KN, Plaul K, Khu"ne-Heid R, Schneider A: **Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature.** *Gynecol Oncol* 1998, **71**:19-28.
259. Ponce J, Barahona M, Pla MJ, Rovira J, Garcia-Tejedor A, Gil-Ibanez B, Gaspar HM, Sabria E, Bartolome C, Marti L: **Robotic Transperitoneal Infrarenal Para-Aortic Lymphadenectomy With Double Docking: Technique, Learning Curve, and Perioperative Outcomes.** *J Minim Invasive Gynecol* 2016, **23**(4):622-627.
260. Magrina JF, Long JB, Kho RM, Giles DL, Montero RP, Magtibay PM: **Robotic transperitoneal infrarenal aortic lymphadenectomy: technique and results.** *Int J Gynecol Cancer* 2010, **20**(1):184-187.
261. Franke O, Narducci F, Chereau-Ewald E, Orsoni M, Jauffret C, Leblanc E, Houvenaeghel G, Lambaudie E: **Role of a double docking to improve lymph node dissection: when robotically assisted laparoscopy for para-aortic lymphadenectomy is associated to a pelvic procedure.** *Int J Gynecol Cancer* 2015, **25**(2):331-336.

262. Lambaudie E, Narducci F, Leblanc E, Bannier M, Jauffret C, Cannone F, Houvenaeghel G: **Robotically assisted laparoscopy for paraaortic lymphadenectomy: technical description and results of an initial experience.** *Surg Endosc* 2012, **26**(9):2430-2435.
263. Fastrez M, Vandromme J, George P, Rozenberg S, Degueldre M: **Robot assisted laparoscopic transperitoneal para-aortic lymphadenectomy in the management of advanced cervical carcinoma.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009, **147**(2):226-229.
264. Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM: **Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer.** *Gynecol Oncol* 2007, **105**(3):604-608.
265. Gucer F, Misirlioglu S, Ceydeli N, Taskiran C: **Robot-assisted laparoscopic transperitoneal infrarenal lymphadenectomy in patients with locally advanced cervical cancer by single docking: Do we need a backup procedure?** *J Robot Surg* 2018, **12**(1):49-58.
266. Hudry D, Ahmad S, Zanagnolo V, Narducci F, Fastrez M, Ponce J, Tucher E, Lecuru F, Conri V, Leguevaque P *et al*: **Robotically assisted para-aortic lymphadenectomy: surgical results: a cohort study of 487 patients.** *Int J Gynecol Cancer* 2015, **25**(3):504-511.
267. Geppert B, Persson J: **Robotic infrarenal paraaortic and pelvic nodal staging for endometrial cancer: feasibility and lymphatic complications.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015, **94**(10):1074-1081.
268. James JA, Rakowski JA, Jeppson CN, Stavitzki NM, Ahmad S, Holloway RW: **Robotic transperitoneal infra-renal aortic lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer.** *Gynecol Oncol* 2015, **136**(2):285-292.
269. Ekdahl L, Salehi S, Falconer H: **Improving Double Docking for Robot-assisted Para-aortic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer Staging: Technique and Surgical Outcomes.** *J Minim Invasive Gynecol* 2016, **23**(5):818-824.
270. Maenpaa MM, Nieminen K, Tomas EI, Luukkaala TH, Maenpaa JU: **Robotic-Assisted Infrarenal Para-aortic Lymphadenectomy in Gynecological Cancers: Technique and Surgical Outcomes.** *Int J Gynecol Cancer* 2018, **28**(5):951-958.
271. Jacob KA, Zanagnolo V, Magrina JF, Magtibay PM: **Robotic transperitoneal infrarenal aortic lymphadenectomy for gynecologic malignancy: a left lateral approach.** *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2011, **21**(8):733-736.
272. Kim TJ, Yoon G, Lee YY, Choi CH, Lee JW, Bae DS, Kim BG: **Robotic high para-aortic lymph node dissection with high port placement using same port for pelvic surgery in gynecologic cancer patients.** *J Gynecol Oncol* 2015, **26**(3):222-226.
273. Menderes G, Azodi M, Clark L, Xu X, Lu L, Ratner E, Schwartz PE, Rutherford TJ, Santin AD, Silasi DA: **Impact of body mass index on surgical outcomes and analysis of disease recurrence for patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging.** *Int J Gynecol Cancer* 2014, **24**(6):1118-1125.
274. Diaz-Feijoo B, Gil-Ibanez B, Perez-Benavente A, Martinez-Gomez X, Colas E, Sanchez-Iglesias JL, Cabrera-Diaz S, Puig-Puig O, Magrina JF, Gil-Moreno A: **Comparison of robotic-assisted vs conventional laparoscopy for extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy.** *Gynecol Oncol* 2014, **132**(1):98-101.
275. Gorostidi M, Larreategui J, Bernal T, Goiri C, Arrue M, Navarrina P, Lekuona A: **Robotic retroperitoneal paraaortic lymphadenectomy at Donostia University Hospital.** *J Minim Invasive Gynecol* 2014, **21**(3):480-485.
276. Holloway RW, Patel SD, Ahmad S: **Robotic surgery in gynecology.** *Scand J Surg* 2009, **98**(2):96-109.
277. Morales S, Zapardiel I, Grabowski JP, Hernandez A, Diestro MD, Gonzalez-Benitez C, De Santiago J: **Surgical Outcome of Extraperitoneal Paraaortic Lymph Node Dissections Compared With Transperitoneal Approach in Gynecologic Cancer Patients.** *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2013, **20**(5):611-615.

278. Petitnicolas C, Azais H, Ghesquiere L, Tresch-Bruneel E, Cordoba A, Narducci F, Bresson L, Leblanc E: **Morbidity of Staging Inframesenteric Paraaortic Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Compared With Infrarenal Lymphadenectomy.** *Int J Gynecol Cancer* 2017, **27**(3):575-580.
279. Vergote I, Pouseele B, Van Gorp T, Vanacker B, Leunen K, Cadron I, Neven P, Amant F: **Robotic retroperitoneal lower para-aortic lymphadenectomy in cervical carcinoma: first report on the technique used in 5 patients.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, **87**(7):783-787.
280. Narducci F, Lambaudie E, Houvenaeghel G, Collinet P, Leblanc E: **Early experience of robotic-assisted laparoscopy for extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy up to the left renal vein.** *Gynecol Oncol* 2009, **115**(1):172-174.
281. Fastrez M, Goffin F, Vergote I, Vandromme J, Petit P, Leunen K, Degueldre M: **Multi-center experience of robot-assisted laparoscopic para-aortic lymphadenectomy for staging of locally advanced cervical carcinoma.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013, **92**(8):895-901.

10. Tabulky I.

Tabulka 1

Základní charakteristika případů konvertovaných z primární RALH na laparotomický přístup

Konverze RALH na laparotomický přístup			
	N <i>(počet konverzí)</i>	Věk	BMI
Konverze v celém souboru	6	67,8 \pm 9,5 (60,0 – 80,0)	31,3 \pm 9,6 (21,0 – 48,0)
Důvody konverzí			
Anesteziologická indikace (<i>oběhová nestabilita</i>)		2	
Rozsáhlý adhezivní proces střevních kliček		1	
Arteficiální léze střeva		2	
Velká krevní ztráta a fixace dělohy		1	

RALH – roboticky asistovaná laparoskopická hysterektomie

Tabulka 2

Základní charakteristika pacientek, operační čas, per-operační krevní ztráta, pokles hemoglobinu a počty získaných lymfatických uzlin

	Všechny případy (bez konverzí) N = 94 Průměr ± SD	RALH + PL + PAL N = 47 Průměr ± SD	RALH + PL N = 47 Průměr ± SD	p-value
Věk	65,1±9,5 (33-85)	65,1±9,2 (43-82)	65,1±9,9 (33-85)	1,000
BMI	31,0 (18-49)	31,5 (18-45)	31,0 (20-49)	0,850
Operační čas (min.)	206 (109-355)	207 (142-355)	205 (109-355)	0,686
Krevní ztráta (ml)	100 (5-1000)	50 (10-500)	100 (5-1000)	0,597
Rozdíl HGB (g/l)	14 (0-41)	12 (0-38)	14 (0-41)	0,915
Lymfatické uzliny celkem	24 (0-71)	28 (13-71)	18 (0-64)	<0,0001
Lymfatické uzliny pánevní	21 (0-64)	23 (8-60)	18 (0-64)	0,001
Lymfatické uzliny para-aortální	1 (0-28)	5 (1-28)		

RALH – roboticky asistovaná laparoskopická hysterektomie, PL – pánevní lymfadenektomie, PAL – para-aortální lymfadenektomie

Tabulka 3

Srovnání základních charakteristik pacientek, operačního výkonu a počtu získaných lymfatických uzlin mezi souborem prvních 30 případů a posledních 30 případů pacientek celého analyzovaného souboru

Parametry	Prvních 30 případů N = 30	Posledních 30 případů N = 30	p-level
Konverze	N = 3	N = 1	0,612
Robotické operace	N = 27	N = 29	
Věk	62,5 (47-85)	68,5 (33-81)	0,090
BMI	29,5 (18,0-48,0)	33,0 (24,0-49,0)	0,004
Operační čas (min.)	225 (133-343)	205 (110-265,0)	0,042
Krevní ztráta (ml)	100 (5-500)	100 (10-500)	0,905
Rozdíl HGB (g/l)	15,5 (0-41)	12,0 (1-33)	0,246
Lymfatické uzliny celkem	17 (5-32)	27 (12-64)	<0,0001
Lymfatické uzliny pánev	17 (5-29)	21 (8-64)	0,016
Lymfatické uzliny para-aortální	0 (0-6)	4 (0-28)	<0,0001

Tabulka 4

Charakteristika a četnost komplikací celého souboru

Charakteristika komplikací		N (počet)
Peroperační komplikace		
Krevní ztráta	500-1000ml	7 (7%)
	1000ml a vyšší	1 (1%)
Oběhová nestabilita		2 (2%)
Poranění střeva		2 (2%)
Poranění močového traktu	močový měchýř	1 (1%)
	močovod	1 (1%)
Pooperační komplikace časně 0-7den		
Krvácení do dutiny břišní		2 (2%)
Peritonitida – léze tenkého střeva		1 (1%)
Pooperační komplikace pozdní		
Dehiscence poševního pahýlu		2 (2%)
Lymfocysta		7 (7%)
Absces malé pánve		1 (1%)
Fistula rektosigmatu		1 (1%)

Tabulka 5

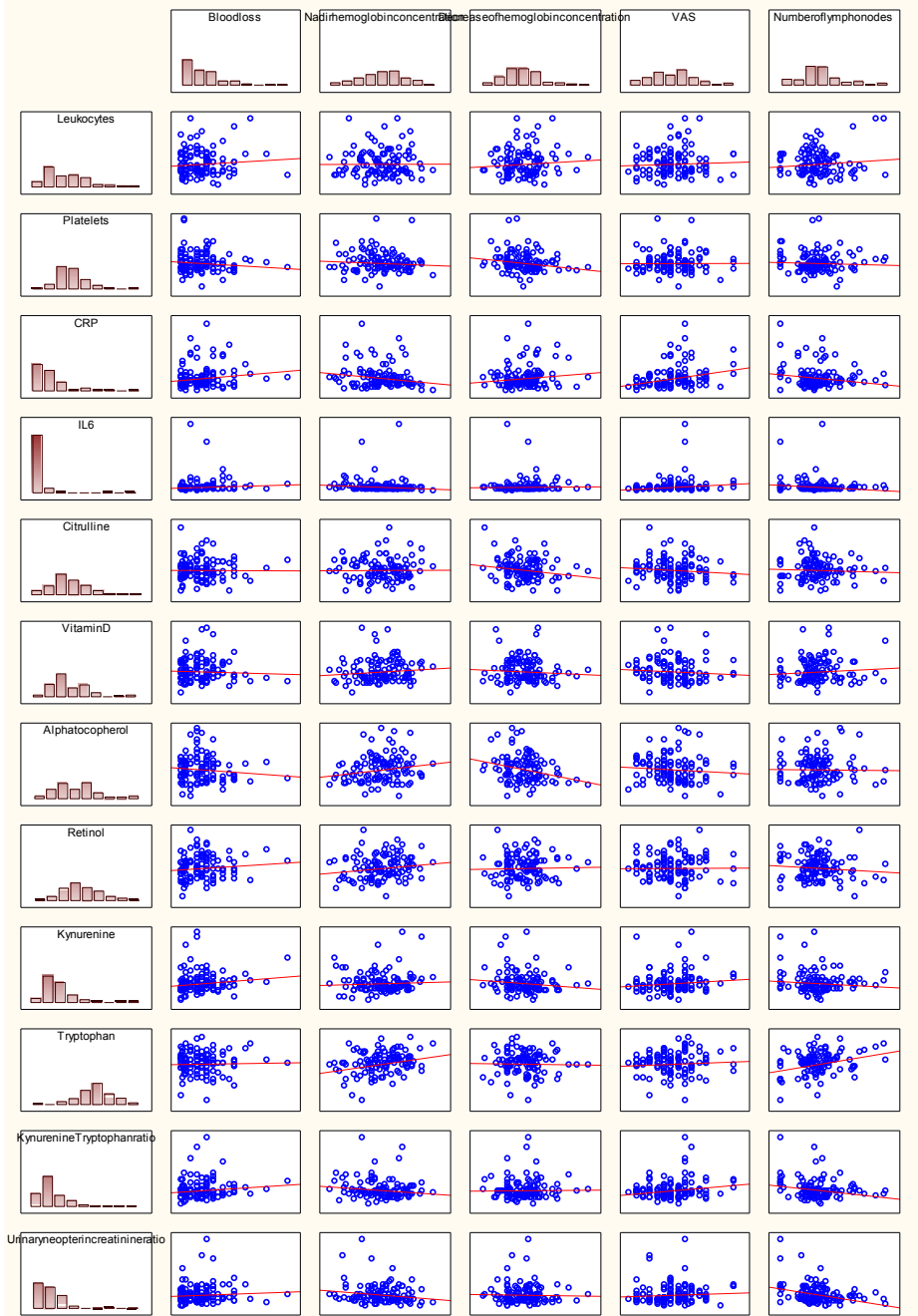
Srovnání základních charakteristik pacientek, operačního výkonu a počtu získaných lymfatických uzlin našeho analyzovaného souboru s výsledky publikovaných studií

	FN Olomouc	Holloway R.W. [276]	Lowe M.P. [181]	Seamon L.G. [156]	Eklind S. [182]	Zhun Wei Mok [183]
Rok	2015	2009	2009	2008	2014	2011
N (počet případů)	94	100	405	105	40	34
Věk (roky)	65,3	60,3	62,2		66	56,2
BMI (kg/m²)	31,9	29,0	32,4	34	29	25,6
Operační čas (min.)	211,6	171	170,5	242		166,8
Krevní ztráta (ml)	139,0	103	87,5	99	76	110,9
Lymfatické uzliny celkem	24,8	18,7	15,5	29	13	15,0
Lymfatické uzliny pánevní	21,6	13,7		21		
Lymfatické uzliny para-aortální	3,1	7,3		9		
Konverze	6%	4%	6,7%	12,4%	0	0

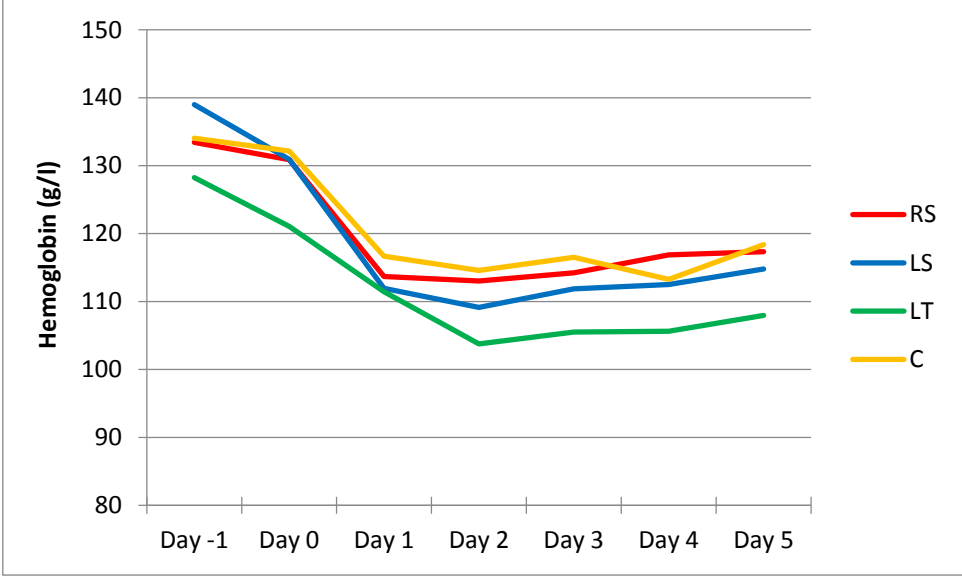
11. Tabulky a grafy II.

Tabulka 1-8

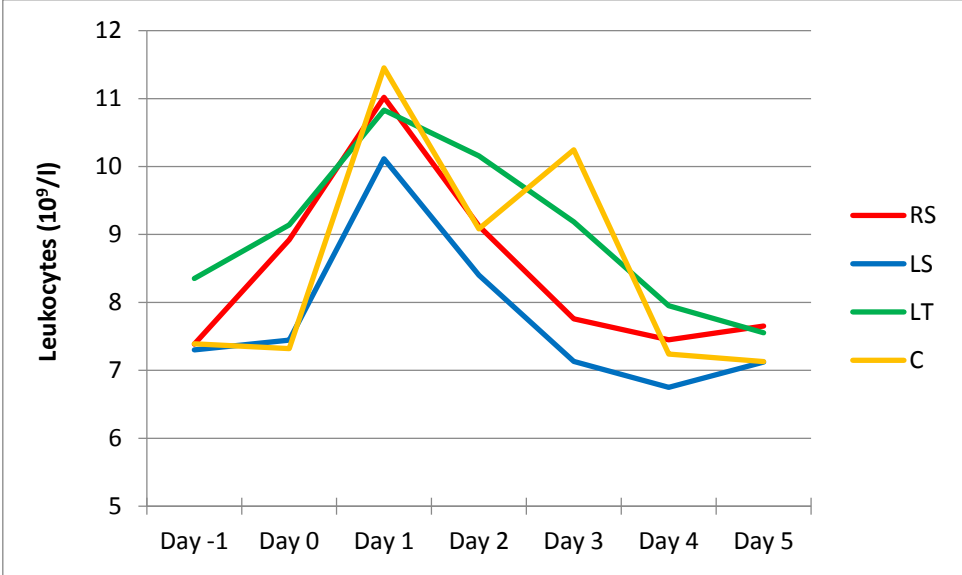
EC (n = 109)



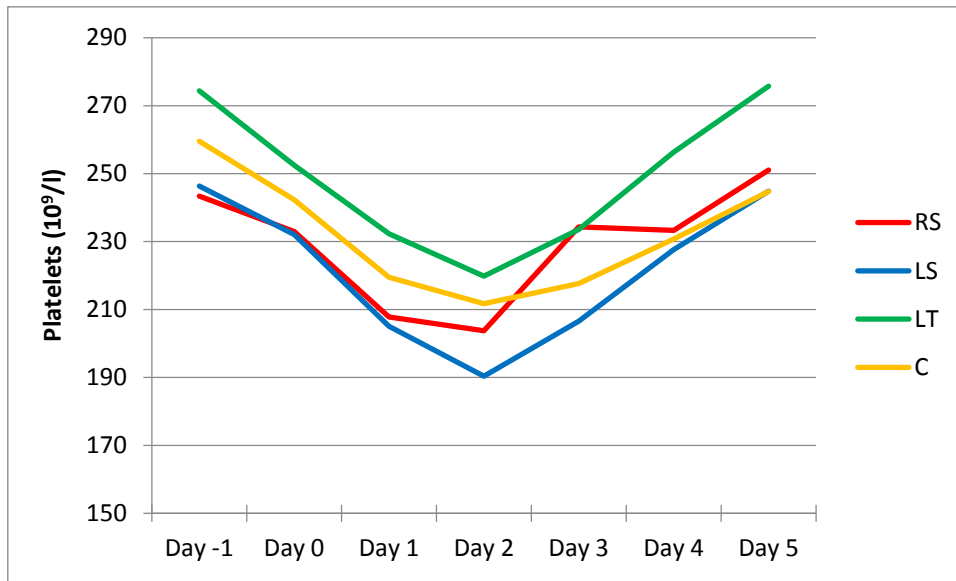
Graf 1A



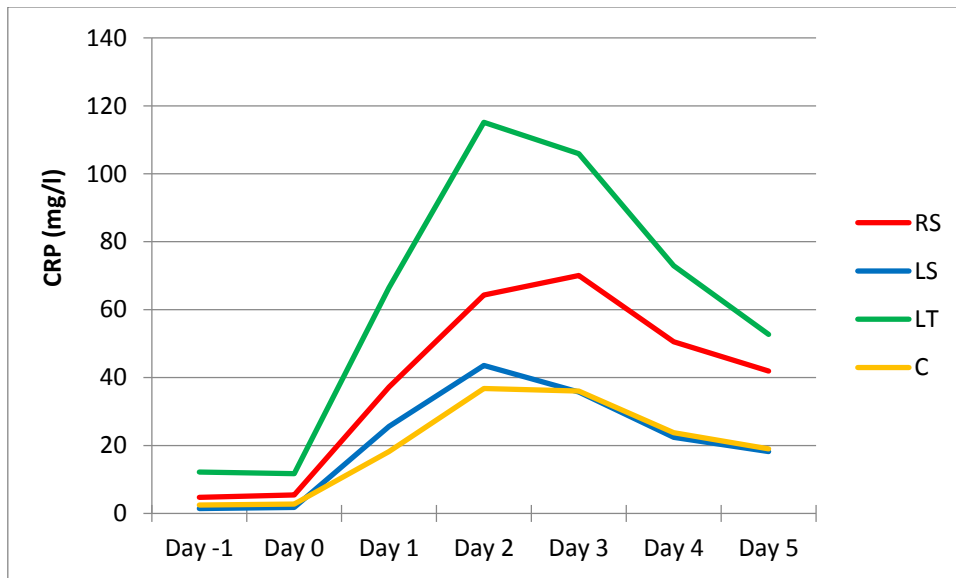
Graf 1B



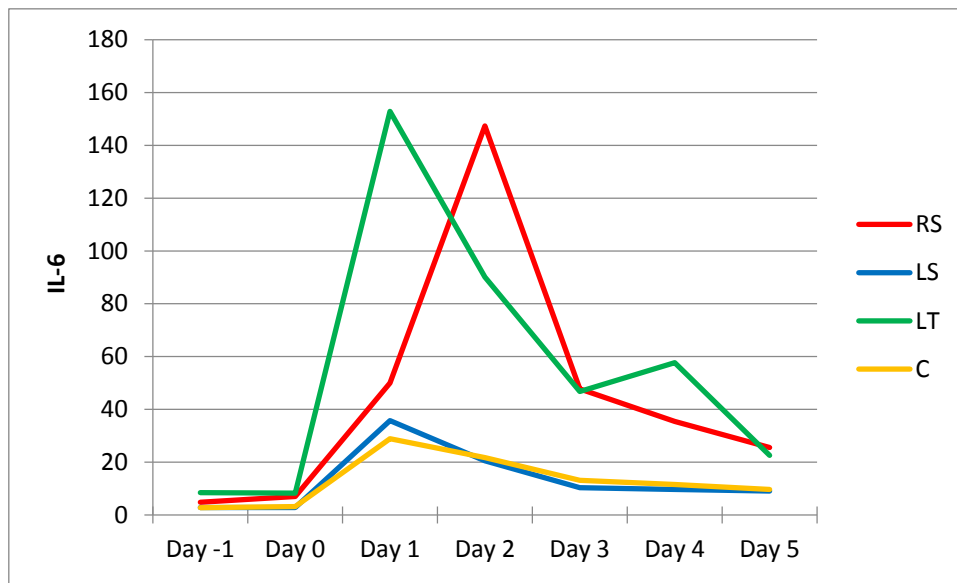
Graf 1C



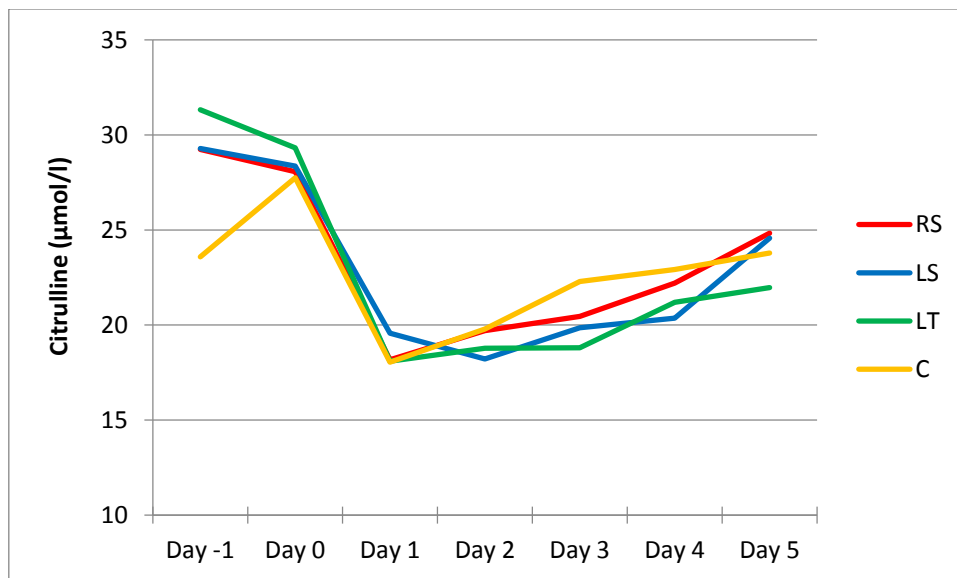
Graf 1D



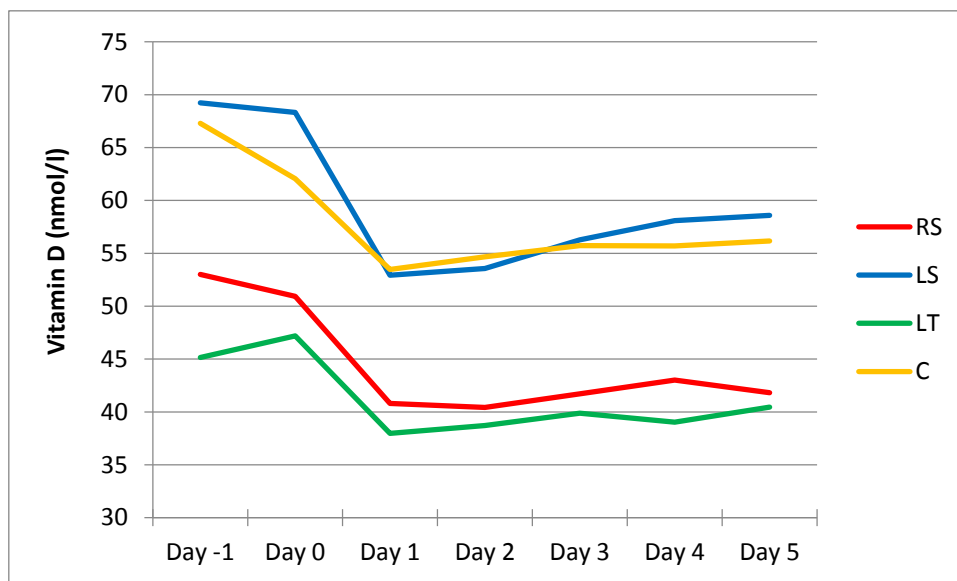
Graf 1E



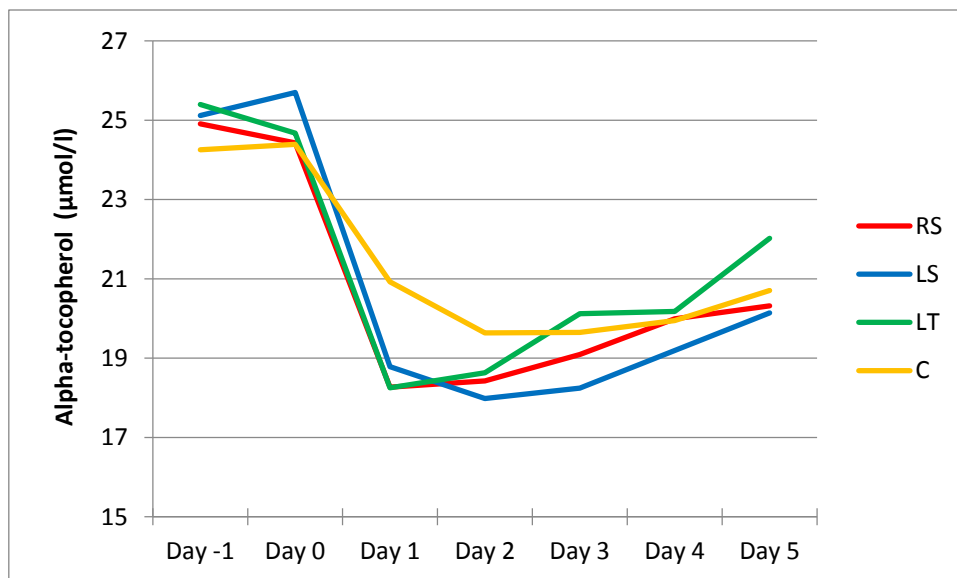
Graf 1F



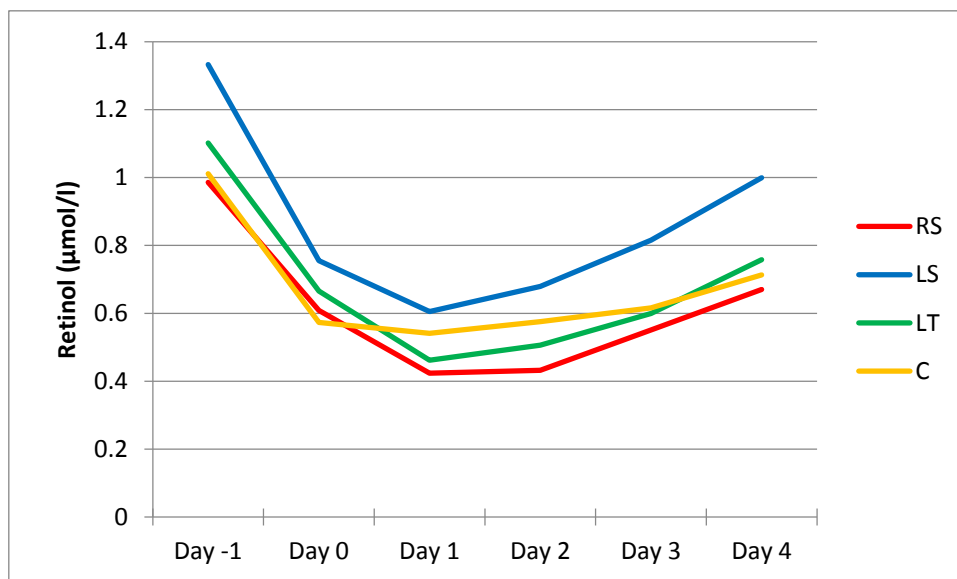
Graf 1G



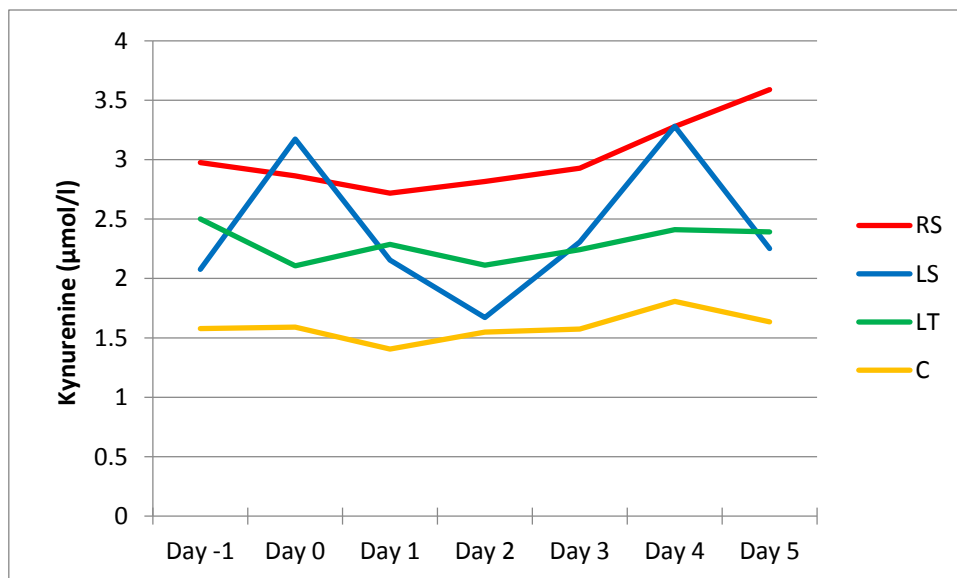
Graf 1H



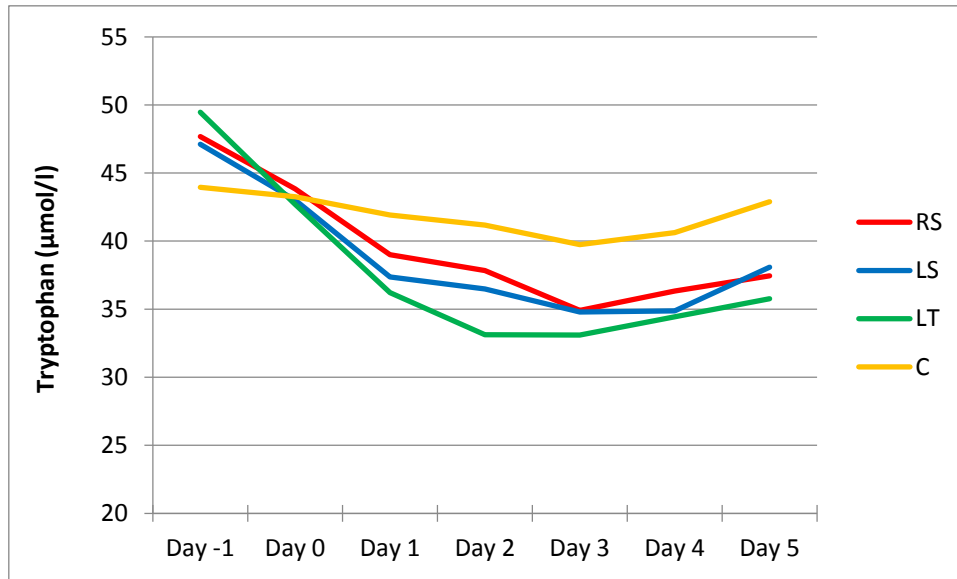
Graf 1J



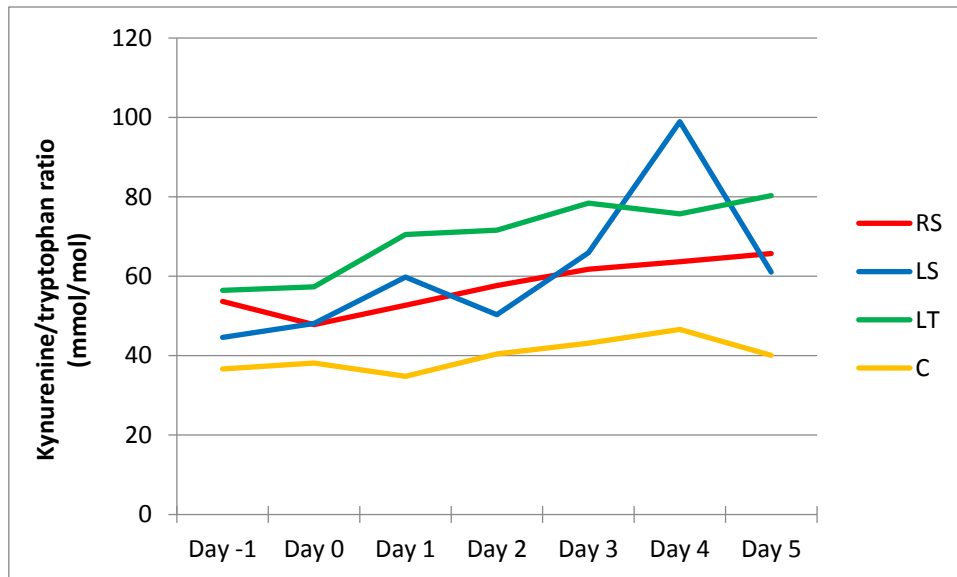
Graf 1K



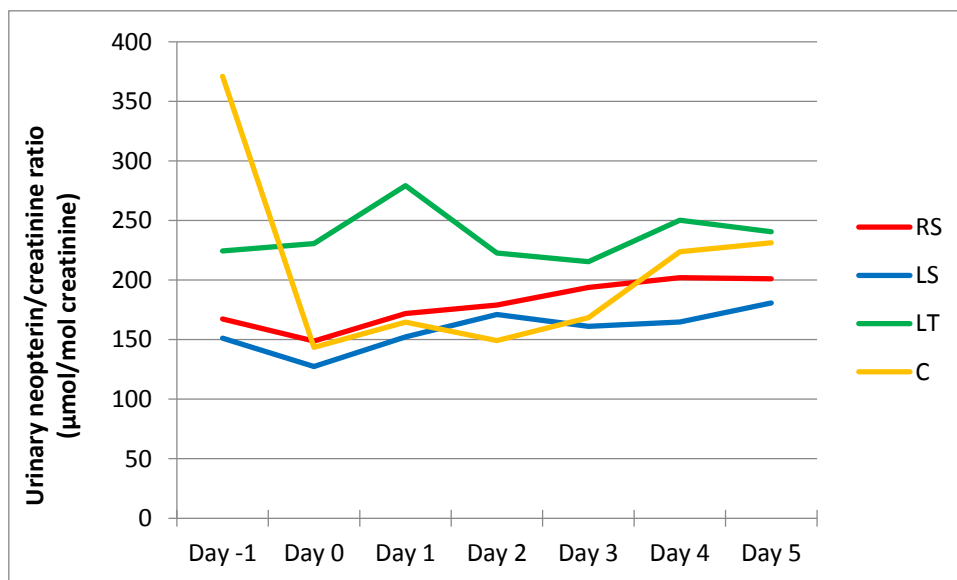
Graf 1L



Graf 1M



Graf 1N

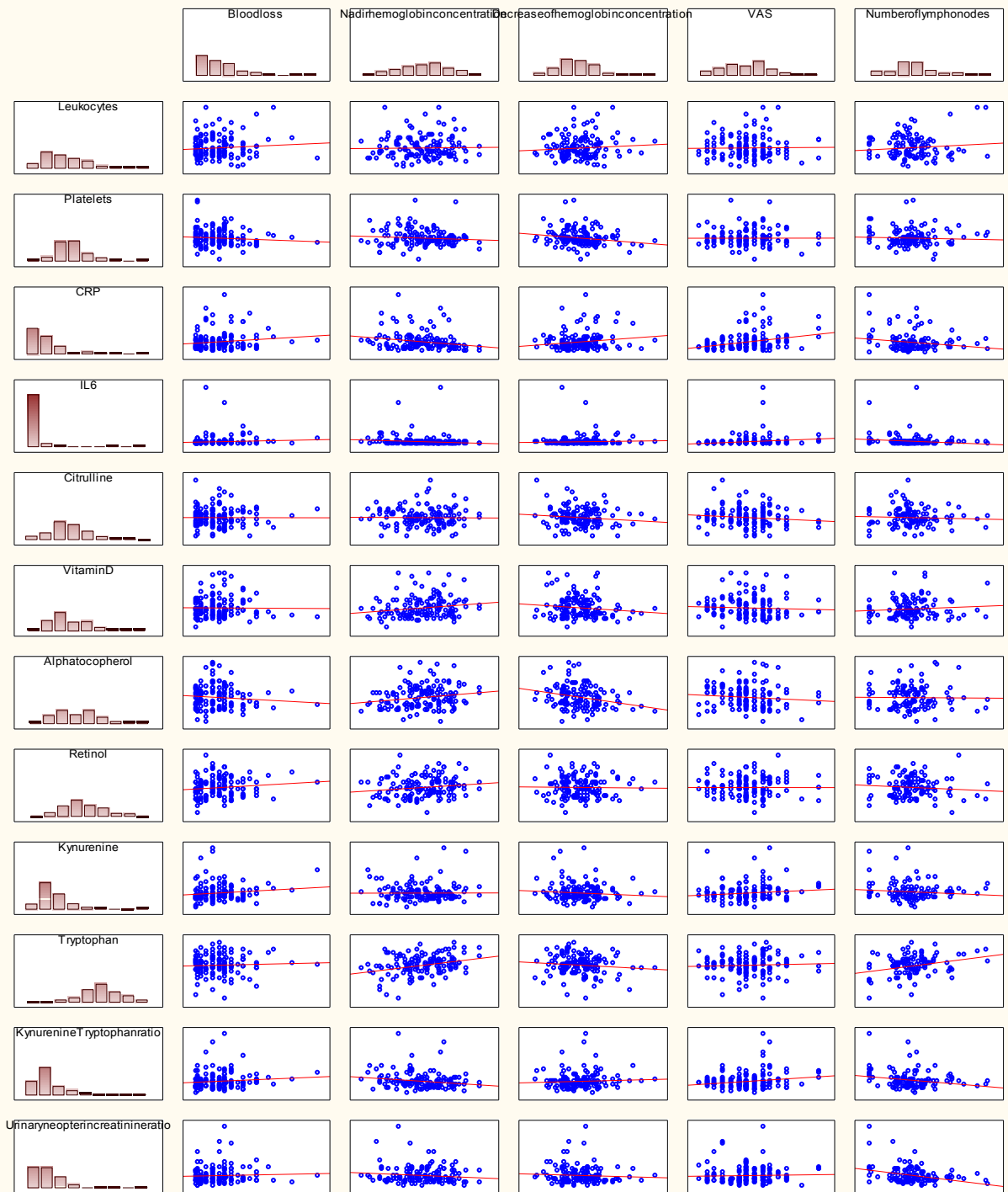


Tabulka 9

Korelace mezi klinickými indikátory chirurgického stresu a AUC zkoumaných biomarkerů nutrice a inflamatorní odpovědi u všech sledovaných pacientek.

All patients (n = 133)		Blood loss	Nadir hemoglobin concentration	Decrease of hemoglobin concentration	VAS	Number of lymphonodes
Leukocytes	Corr. Coef.	0,042	0,018	0,038	-0,030	-0,074
	Sig.	0,632	0,840	0,667	0,730	0,447
Platelets	Corr. Coef.	-0,024	-0,121	-0,206	0,031	0,005
	Sig.	0,787	0,166	0,017	0,720	0,956
CRP	Corr. Coef.	0,152	-0,246	0,135	0,262	-0,051
	Sig.	0,084	0,004	0,122	0,002	0,596
IL-6	Corr. Coef.	0,133	-0,261	0,159	0,164	-0,074
	Sig.	0,131	0,002	0,068	0,059	0,446
Citrulline	Corr. Coef.	-0,009	-0,045	-0,067	-0,099	-0,053
	Sig.	0,916	0,604	0,441	0,257	0,581
Vitamin D	Corr. Coef.	0,031	0,199	-0,077	-0,138	0,075
	Sig.	0,728	0,022	0,377	0,113	0,438
Alpha-tocopherol	Corr. Coef.	-0,068	0,183	-0,232	-0,147	-0,007
	Sig.	0,439	0,035	0,007	0,091	0,945
Retinol	Corr. Coef.	0,136	0,171	-0,029	0,011	-0,057
	Sig.	0,122	0,049	0,744	0,901	0,553
Kynurenine	Corr. Coef.	0,174	-0,031	-0,054	0,129	-0,021
	Sig.	0,047	0,720	0,537	0,139	0,829
Tryptophan	Corr. Coef.	0,048	0,266	-0,090	0,049	0,245
	Sig.	0,583	0,002	0,301	0,578	0,010
Kynurenine/Tryptophan ratio	Corr. Coef.	0,116	-0,212	0,073	0,112	-0,143
	Sig.	0,187	0,014	0,401	0,200	0,137
Urinary neopterin/creatinine ratio	Corr. Coef.	0,064	-0,096	-0,040	0,119	-0,231
	Sig.	0,467	0,271	0,648	0,171	0,015

Korelace (data pro AUC_2 179s*133ř)

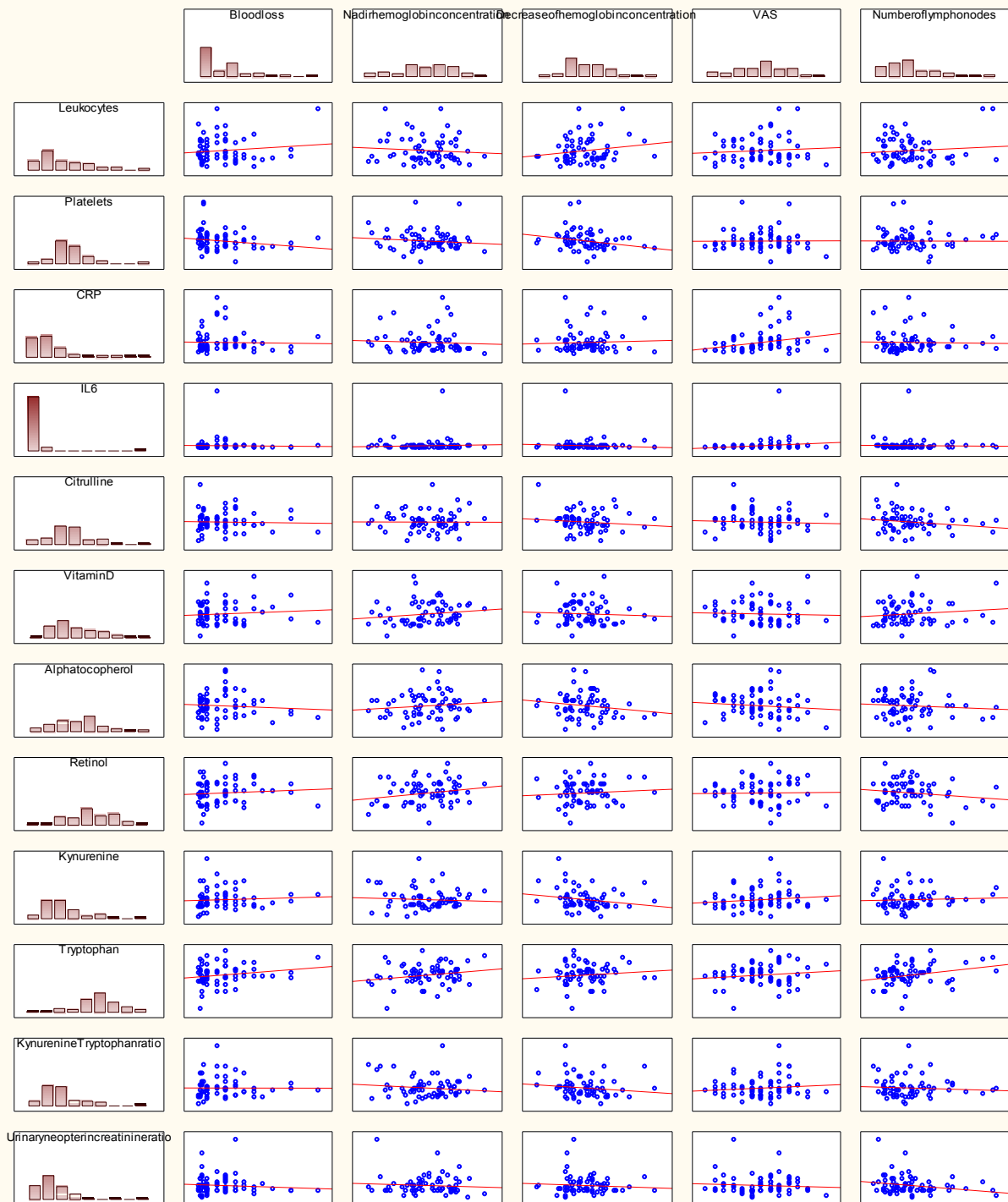


Tabulka 10

Korelace mezi klinickými indikátory chirurgického stresu a AUC zkoumaných biomarkerů nutrice a inflamatorní odpovědi u pacientek operovaných roboticky.

RS (n = 64)		Blood loss	Nadir hemoglobin concentration	Decrease of hemoglobin concentration	VAS	Number of lymphonodes
Leukocytes	Corr. Coef.	-0,022	-0,039	0,121	0,029	-0,149
	Sig.	0,862	0,758	0,343	0,817	0,240
Platelets	Corr. Coef.	-0,218	-0,157	-0,340	0,056	0,059
	Sig.	0,083	0,215	0,006	0,660	0,641
CRP	Corr. Coef.	0,085	-0,103	0,008	0,296	0,116
	Sig.	0,504	0,417	0,948	0,017	0,360
IL-6	Corr. Coef.	0,110	-0,056	0,027	0,207	0,025
	Sig.	0,389	0,661	0,833	0,101	0,846
Citrulline	Corr. Coef.	0,029	-0,058	-0,105	-0,050	-0,185
	Sig.	0,821	0,648	0,411	0,696	0,142
Vitamin D	Corr. Coef.	0,041	0,207	-0,062	-0,150	0,114
	Sig.	0,748	0,101	0,629	0,236	0,371
Alpha-tocopherol	Corr. Coef.	0,015	0,116	-0,130	-0,157	-0,089
	Sig.	0,908	0,360	0,306	0,215	0,483
Retinol	Corr. Coef.	0,152	0,195	0,060	0,044	-0,051
	Sig.	0,230	0,122	0,640	0,732	0,688
Kynurenine	Corr. Coef.	0,214	0,028	-0,245	0,169	0,120
	Sig.	0,089	0,829	0,051	0,183	0,346
Tryptophan	Corr. Coef.	0,131	0,172	0,125	0,062	0,272
	Sig.	0,304	0,174	0,325	0,626	0,030
Kynurenine/Tryptophan ratio	Corr. Coef.	0,091	-0,027	-0,241	0,086	-0,059
	Sig.	0,476	0,829	0,055	0,499	0,644
Urinary neopterin/creatinine ratio	Corr. Coef.	-0,040	0,035	-0,028	0,057	-0,178
	Sig.	0,756	0,785	0,828	0,653	0,158

Skupina=RS
Korelace (data pro AUC_2 179s*64ř)

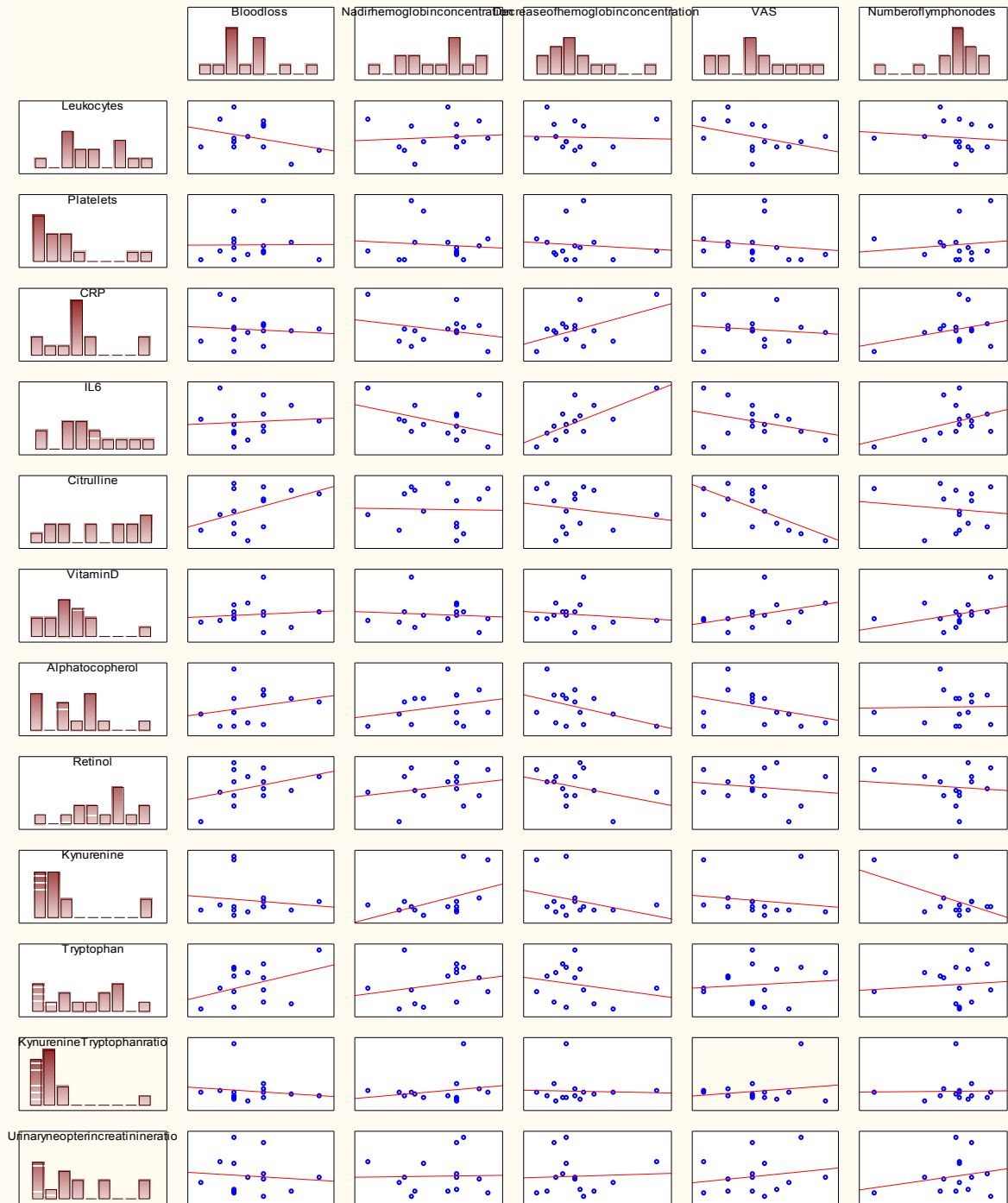


Tabulka 11

Korelace mezi klinickými indikátory chirurgického stresu a AUC zkoumaných biomarkerů nutrice a inflamatorní odpovědi u pacientek operovaných laparoskopicky.

LS (n = 14)		Blood loss	Nadir hemoglobin concentration	Decrease of hemoglobin concentration	VAS	Number of lymphonodes
Leukocytes	Corr. Coef.	-0,296	0,129	-0,264	-0,384	-0,283
	Sig.	0,305	0,661	0,361	0,176	0,327
Platelets	Corr. Coef.	0,082	0,064	-0,070	-0,366	-0,053
	Sig.	0,781	0,827	0,811	0,198	0,857
CRP	Corr. Coef.	0,016	0,027	0,222	-0,185	0,201
	Sig.	0,957	0,928	0,445	0,526	0,490
IL-6	Corr. Coef.	0,118	-0,364	0,716	-0,252	0,356
	Sig.	0,687	0,200	0,004	0,385	0,211
Citrulline	Corr. Coef.	0,343	-0,082	-0,139	0,644	-0,022
	Sig.	0,229	0,780	0,636	0,013	0,940
Vitamin D	Corr. Coef.	0,223	0,022	-0,200	0,528	0,454
	Sig.	0,444	0,940	0,492	0,052	0,103
Alpha-tocopherol	Corr. Coef.	0,387	0,278	-0,432	-0,357	-0,020
	Sig.	0,172	0,336	0,123	0,210	0,946
Retinol	Corr. Coef.	0,298	0,142	-0,291	-0,036	0,168
	Sig.	0,301	0,628	0,313	0,904	0,566
Kynurenine	Corr. Coef.	0,057	0,462	-0,300	-0,462	-0,117
	Sig.	0,847	0,096	0,298	0,097	0,690
Tryptophan	Corr. Coef.	0,287	0,251	-0,205	0,071	0,128
	Sig.	0,321	0,386	0,482	0,808	0,662
Kynurenine/Tryptophan ratio	Corr. Coef.	-0,109	0,167	0,068	-0,330	-0,084
	Sig.	0,710	0,569	0,817	0,249	0,775
Urinary neopterin/creatinine ratio	Corr. Coef.	-0,068	0,016	-0,022	0,167	0,201
	Sig.	0,817	0,958	0,940	0,568	0,490

Skupina=LS

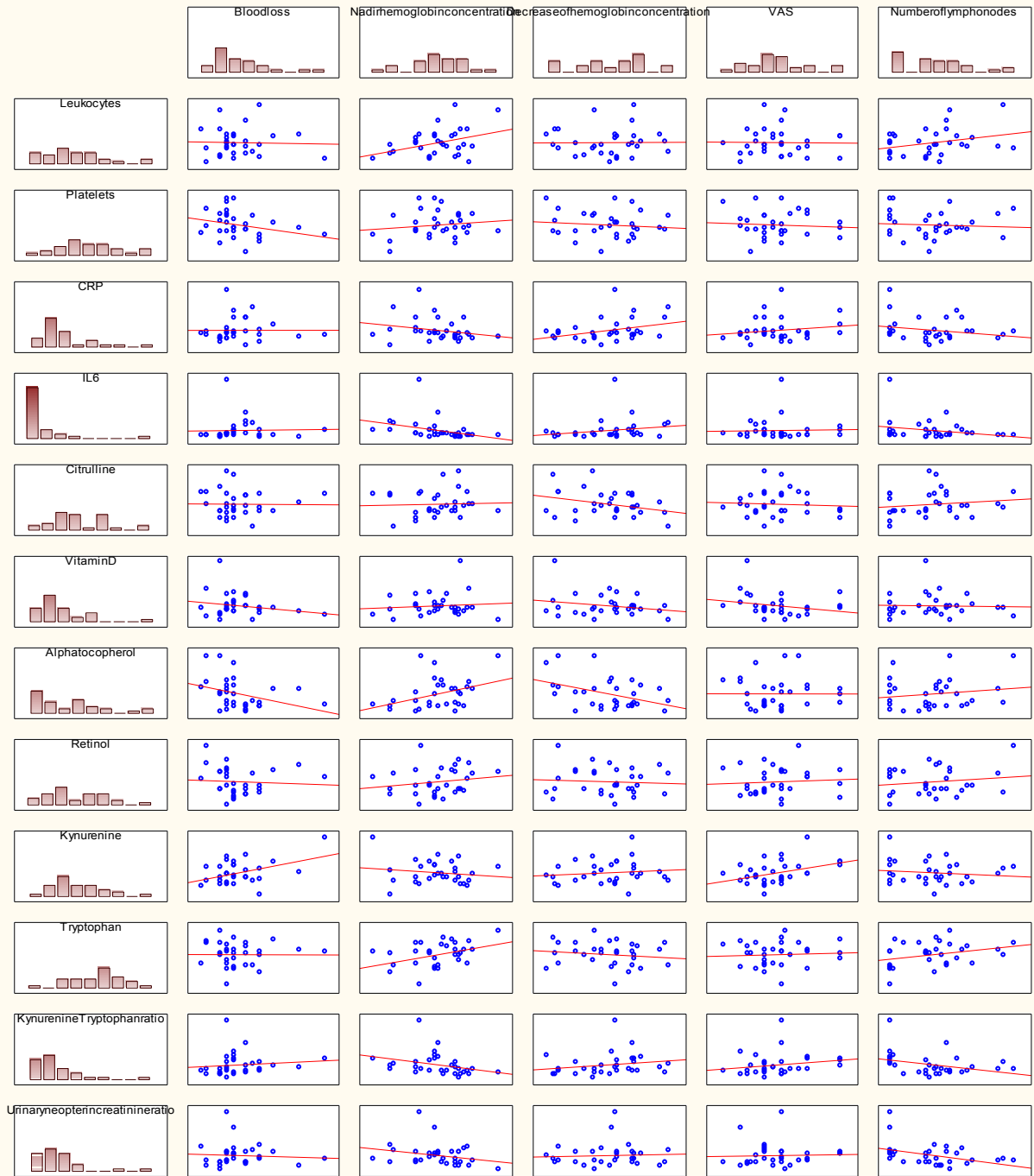


Tabulka 12

Korelace mezi klinickými indikátory chirurgického stresu a AUC zkoumaných biomarkerů nutrice a inflamatorní odpovědi u pacientek operovaných laparotomicky.

LT (n = 31)		Blood loss	Nadir hemoglobin concentration	Decrease of hemoglobin concentration	VAS	Number of lymphonodes
Leukocytes	Corr. Coef.	-0,001	0,235	0,056	-0,021	0,219
	Sig.	0,995	0,203	0,766	0,909	0,236
Platelets	Corr. Coef.	-0,322	0,136	-0,082	-0,040	-0,032
	Sig.	0,077	0,465	0,661	0,832	0,866
CRP	Corr. Coef.	0,187	-0,353	0,299	0,062	-0,153
	Sig.	0,315	0,052	0,102	0,742	0,410
IL-6	Corr. Coef.	0,366	-0,622	0,256	-0,043	-0,196
	Sig.	0,043	0,0002	0,164	0,820	0,291
Citrulline	Corr. Coef.	-0,076	0,160	-0,285	-0,004	0,213
	Sig.	0,686	0,388	0,120	0,983	0,250
Vitamin D	Corr. Coef.	-0,053	-0,004	-0,012	-0,324	0,032
	Sig.	0,777	0,983	0,948	0,075	0,863
Alpha-tocopherol	Corr. Coef.	-0,380	0,341	-0,294	0,033	0,151
	Sig.	0,035	0,061	0,108	0,861	0,416
Retinol	Corr. Coef.	-0,236	0,241	-0,036	0,146	0,071
	Sig.	0,201	0,191	0,849	0,433	0,702
Kynurenine	Corr. Coef.	0,253	-0,094	0,129	0,387	-0,063
	Sig.	0,169	0,616	0,488	0,031	0,737
Tryptophan	Corr. Coef.	-0,095	0,383	-0,153	0,076	0,304
	Sig.	0,611	0,033	0,410	0,684	0,096
Kynurenine/Tryptophan ratio	Corr. Coef.	0,345	-0,513	0,334	0,322	-0,321
	Sig.	0,058	0,003	0,067	0,077	0,078
Urinary neopterin/creatinine ratio	Corr. Coef.	0,196	-0,310	0,066	0,111	-0,348
	Sig.	0,290	0,090	0,723	0,553	0,055

Skupina=LT

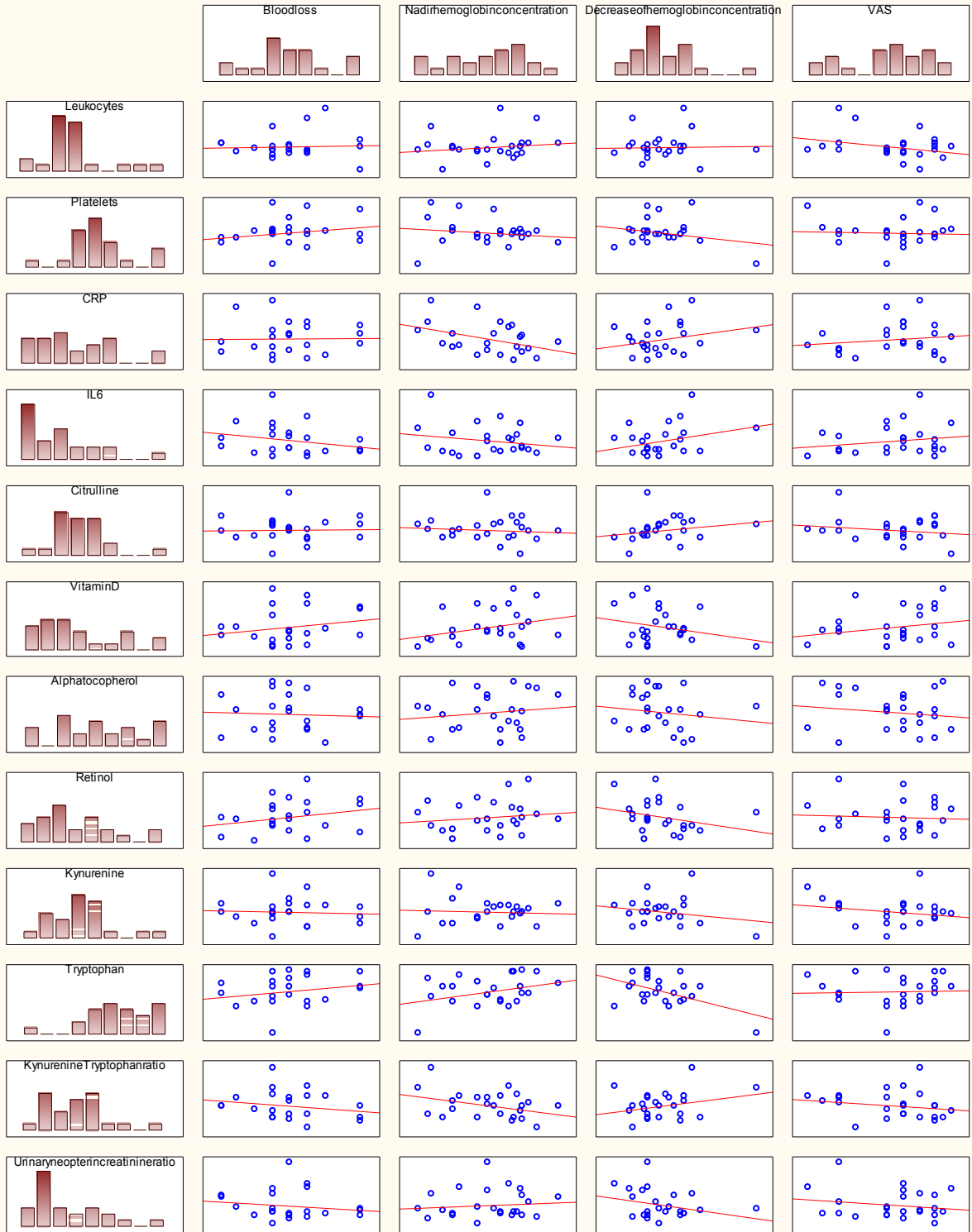


Tabulka 13

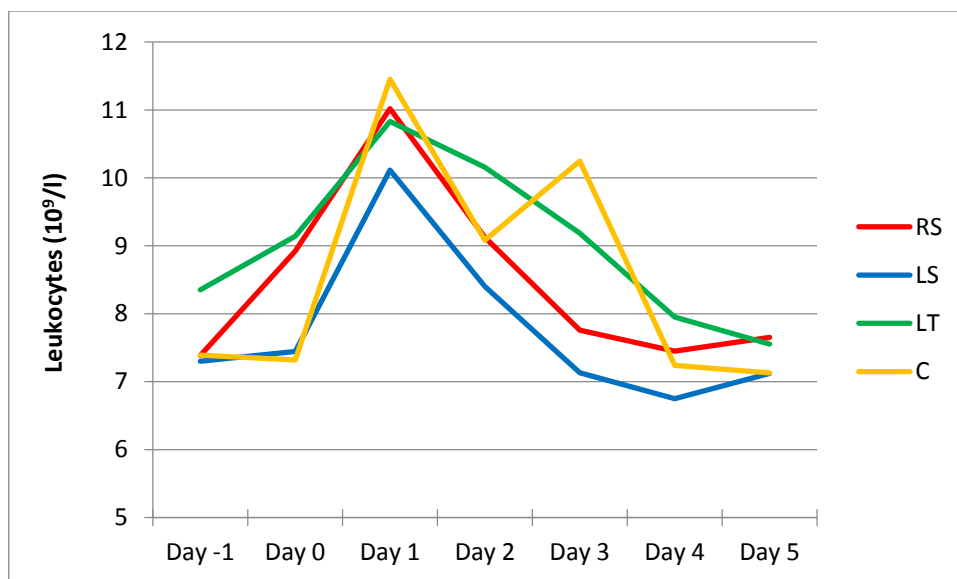
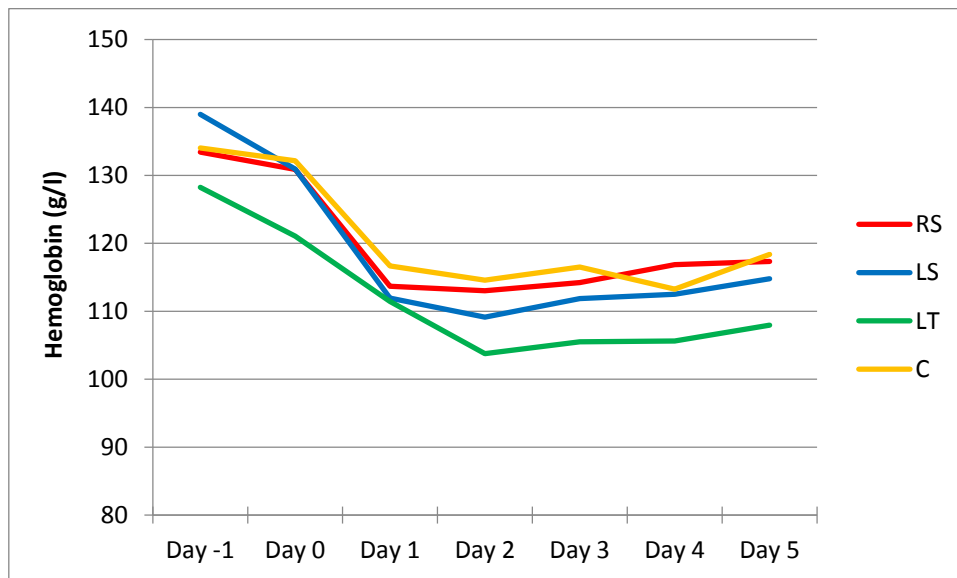
Korelace mezi klinickými indikátory chirurgického stresu a AUC zkoumaných biomarkerů nutrice a inflamatorní odpovědi u kontrolního souboru.

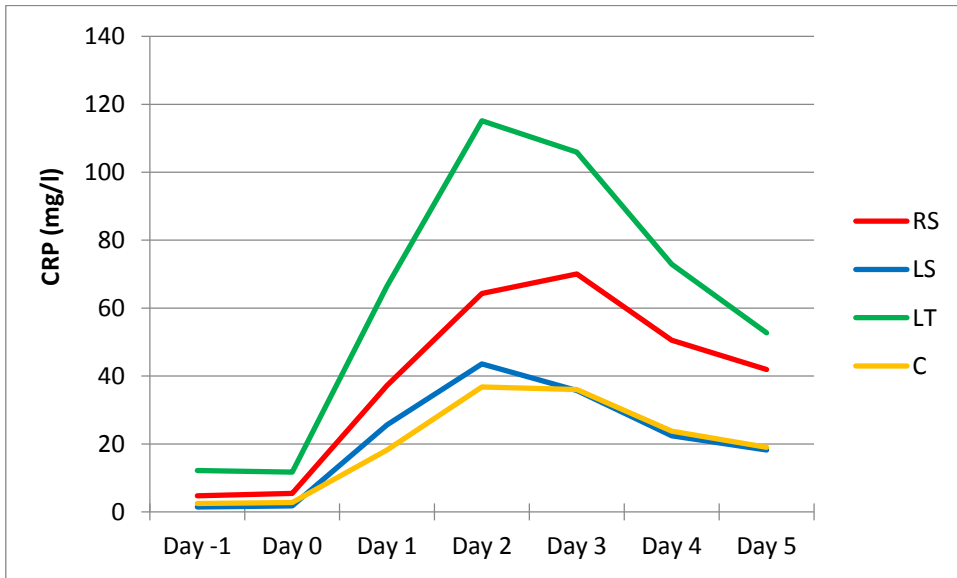
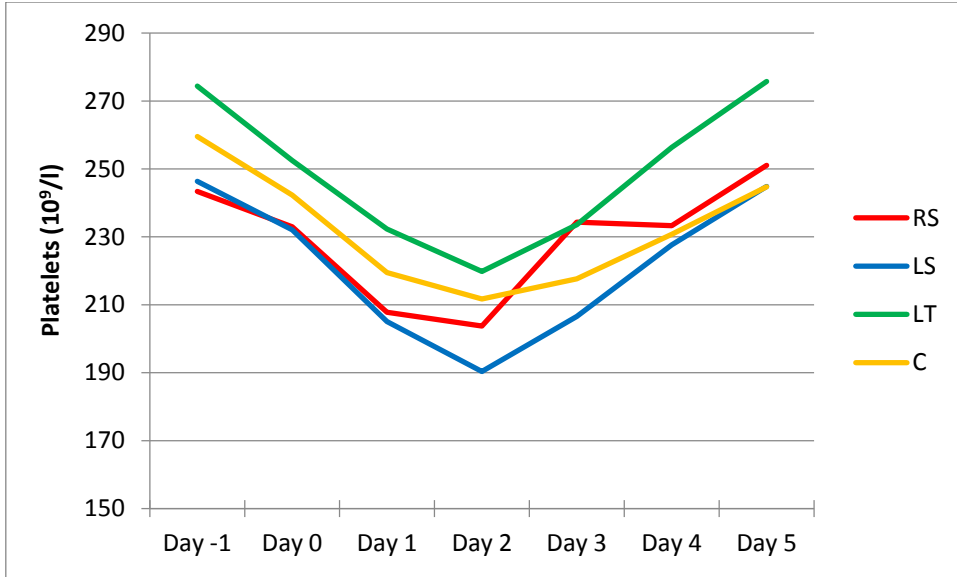
C (n = 24)		Blood loss	Nadir hemoglobin concentration	Decrease of hemoglobin concentration	VAS
Leukocytes	Corr. Coef.	-0,004	0,156	0,076	-0,141
	Sig.	0,986	0,466	0,725	0,512
Platelets	Corr. Coef.	0,186	-0,112	-0,014	0,015
	Sig.	0,407	0,603	0,950	0,945
CRP	Corr. Coef.	0,087	-0,405	0,232	0,043
	Sig.	0,701	0,049	0,276	0,840
IL-6	Corr. Coef.	-0,304	-0,077	0,226	0,108
	Sig.	0,168	0,719	0,287	0,615
Citrulline	Corr. Coef.	-0,011	-0,125	0,422	0,021
	Sig.	0,960	0,561	0,040	0,921
Vitamin D	Corr. Coef.	0,157	0,292	-0,082	0,214
	Sig.	0,486	0,166	0,703	0,315
Alpha-tocopherol	Corr. Coef.	-0,076	0,086	-0,182	-0,168
	Sig.	0,735	0,689	0,395	0,432
Retinol	Corr. Coef.	0,238	0,141	-0,327	0,016
	Sig.	0,285	0,512	0,118	0,940
Kynurenine	Corr. Coef.	0,019	0,003	-0,072	-0,225
	Sig.	0,933	0,989	0,739	0,292
Tryptophan	Corr. Coef.	0,219	0,335	-0,280	0,159
	Sig.	0,328	0,109	0,185	0,459
Kynurenine/Tryptophan ratio	Corr. Coef.	-0,224	-0,291	0,206	-0,327
	Sig.	0,316	0,168	0,335	0,118
Urinary neopterin/creatinine ratio	Corr. Coef.	-0,124	0,069	-0,196	-0,041
	Sig.	0,584	0,750	0,359	0,848

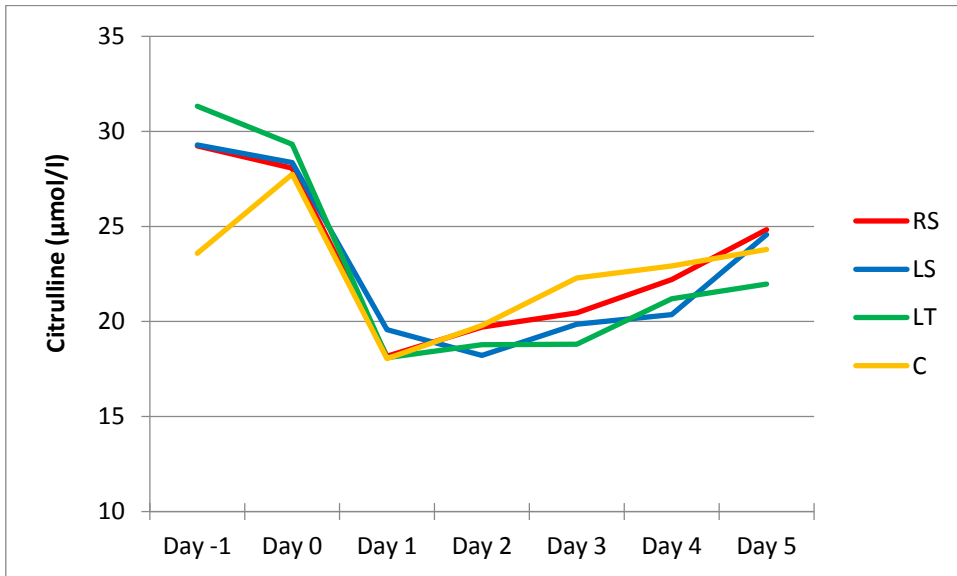
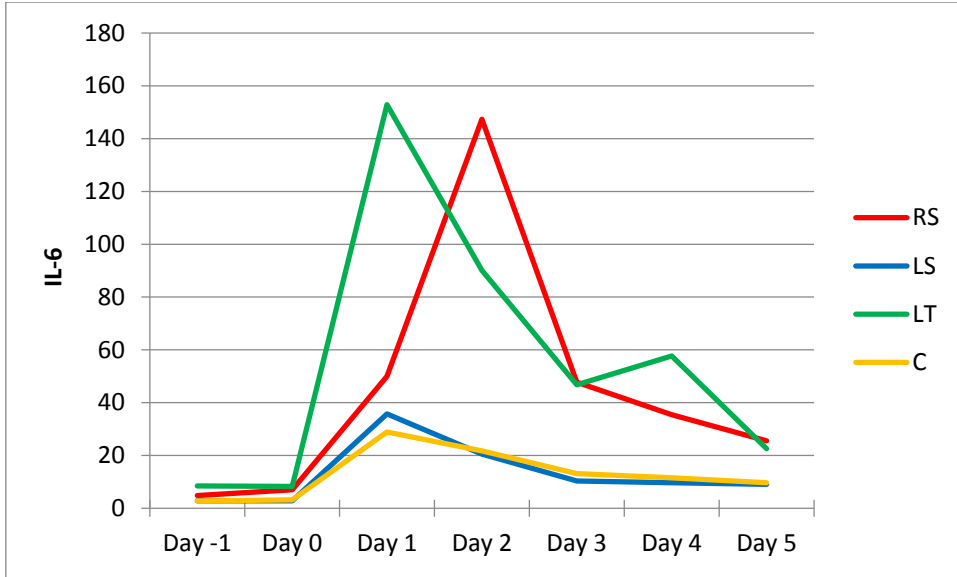
Skupina=C

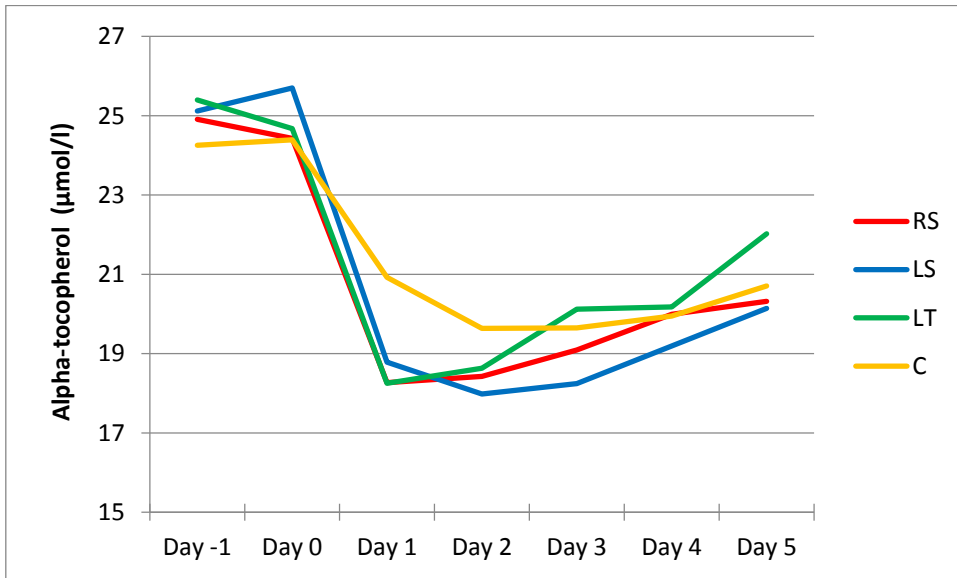
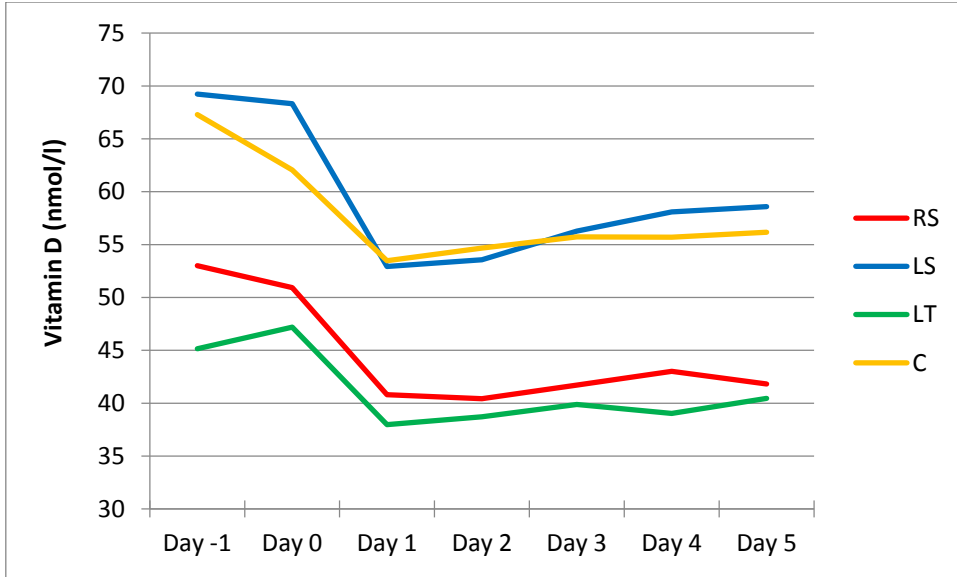


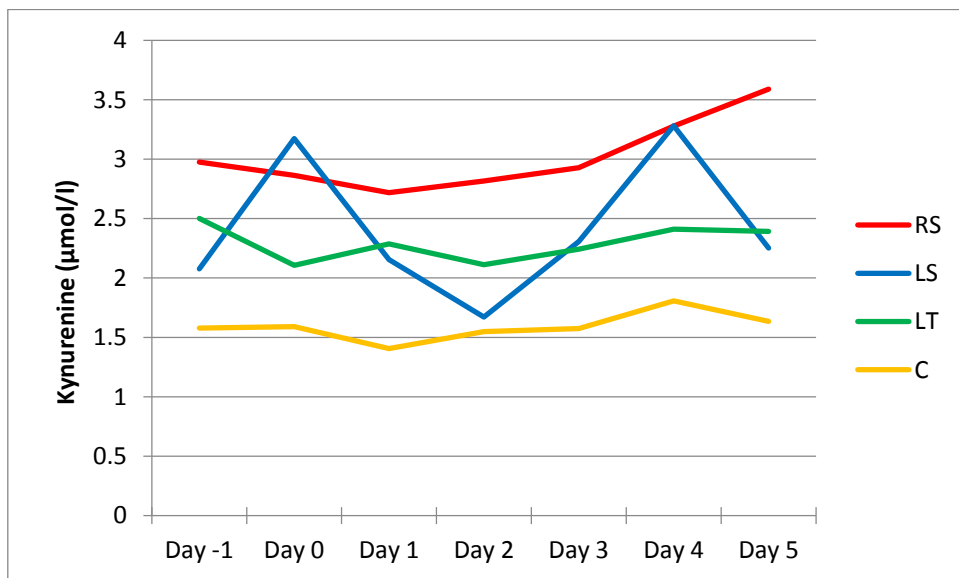
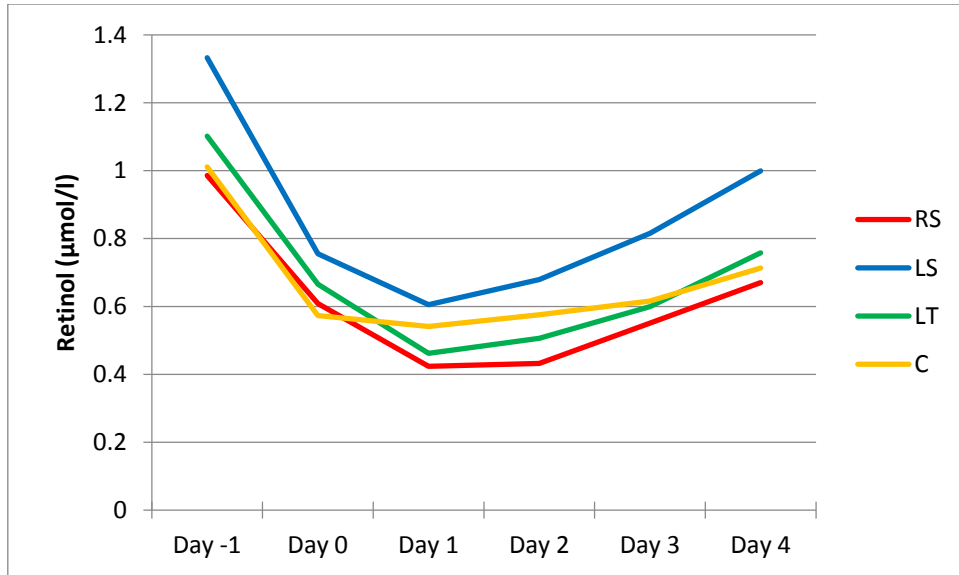
Spojnicové grafy vytvořené spojením průměrných hodnot naměřených u dané skupiny daný den:

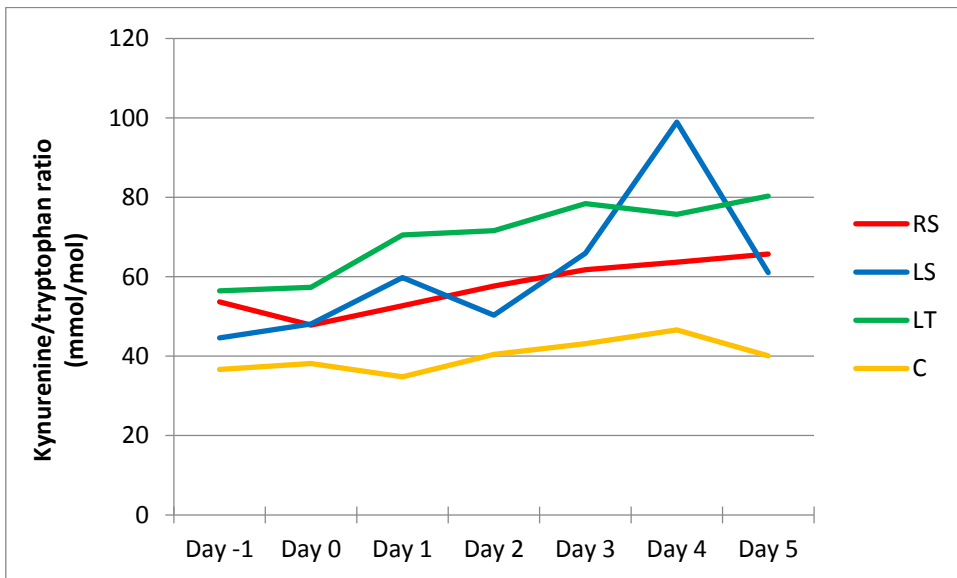
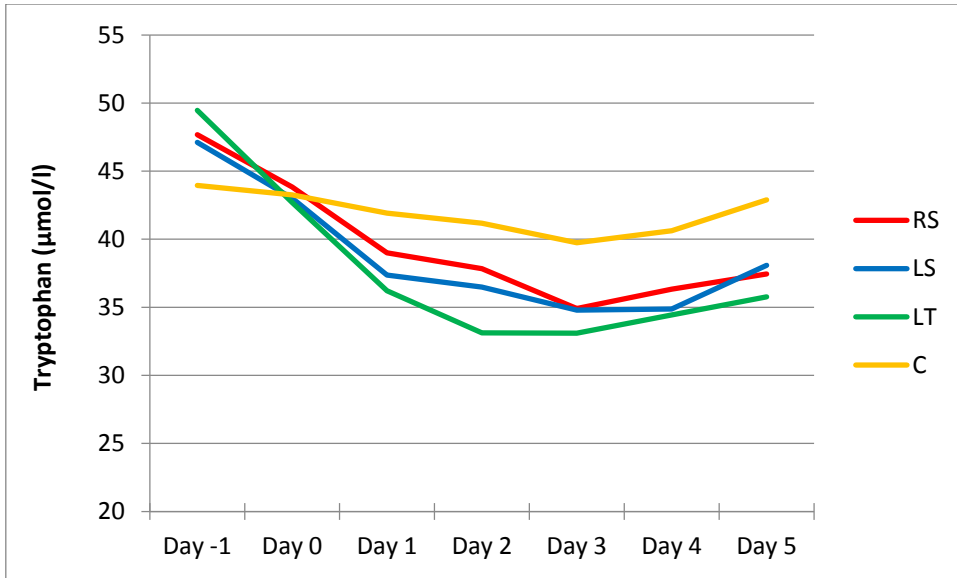


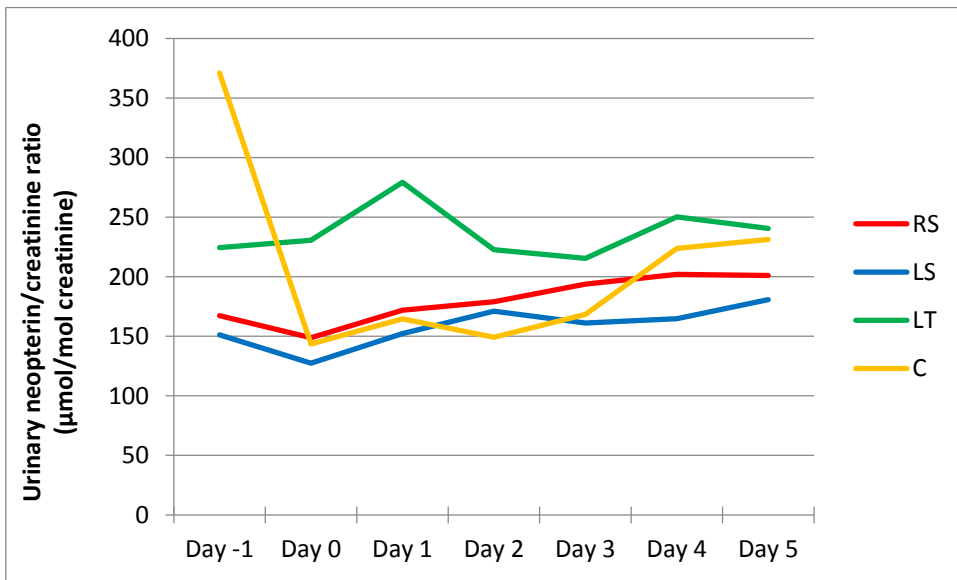
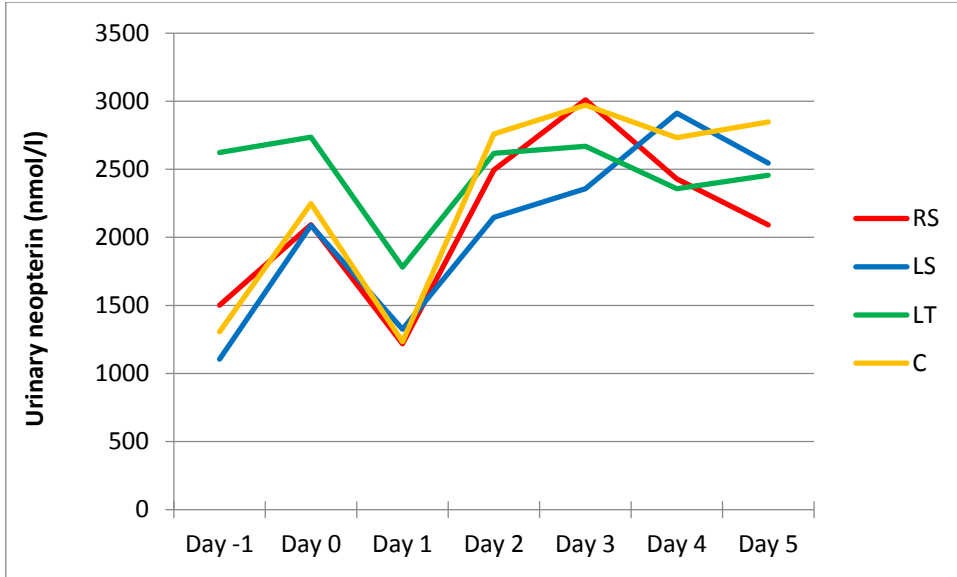




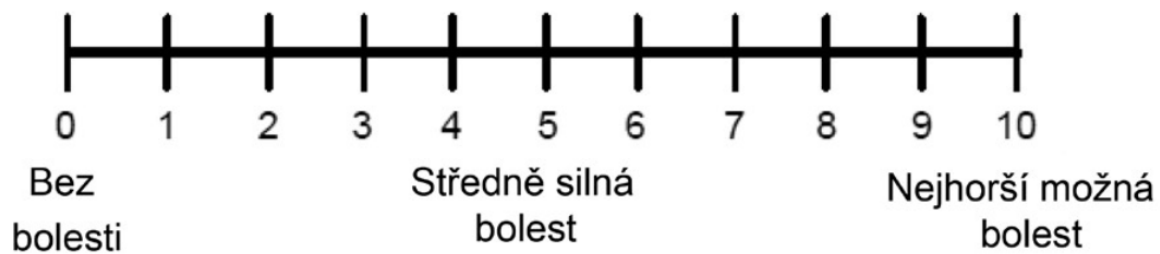








Vizuální analogová škála bolesti



12. Tabulky, grafy a obrazová příloha III.

Tabulka 1

Charakteristika souborů (single docking a dual docking)

	Docking		<i>p</i>
	single (n = 39)	dual (n = 28)	
věk (roky)	64,4 ± 8,5; 65 (43-82)	64,2 ± 8,6; 66 (46-82)	0,933 ^a
BMI	32,8 ± 8,4; 31,2 (19,5-57,4)	30,6 ± 7,2; 30,8 (19,8-51,6)	0,386 ^b
konzol time (h)	3,0 ± 1,2; 3,3 (0,2-5,1)	3,5 ± 1,4; 3,4 (0,2-6,4)	0,172 ^b
počet paraaortálních uzlin	3,7 ± 4,9; 0 (0-18)	4,9 ± 3,3; 5 (0-12)	0,028^b
počet pánevních uzlin	17,8 ± 9,4; 16 (0-50)	17,7 ± 8,6; 15 (5-40)	0,990 ^b

Data byla vyjádřena jako průměr ± SD; medián (minimum-maximum); n – počet pacientek
^at-test; ^bMannův-Whitneyův U-test

Tabulka 2

Kraniální limity pro paraaortální lymfadenektomii v souborech single a dual docking

	Docking		<i>p</i>
	single (n = 39)	dual (n = 28)	
dosažení v. renalis	1 (3 %)	15 (54 %)	<0,0001^c
infrarenální	11(28%)	8(29%)	1,000 ^c
inframesenterická	7 (18 %)	3 (11 %)	0,502 ^c
lymfocysta	2 (5 %)	1 (4 %)	0,624 ^c
lymfatický otok	3 (8 %)	3 (11 %)	0,494 ^c
chylošní ascites	0 (0 %)	1 (4 %)	0,418 ^c

^cFisherův přesný test; n – počet pacientek

Tabulka 3

Rozdíl v počtu získaných lymfatických uzlin při dosažení vena renalis sinistra a v situaci, kdy vena renalis dosažena nebyla.

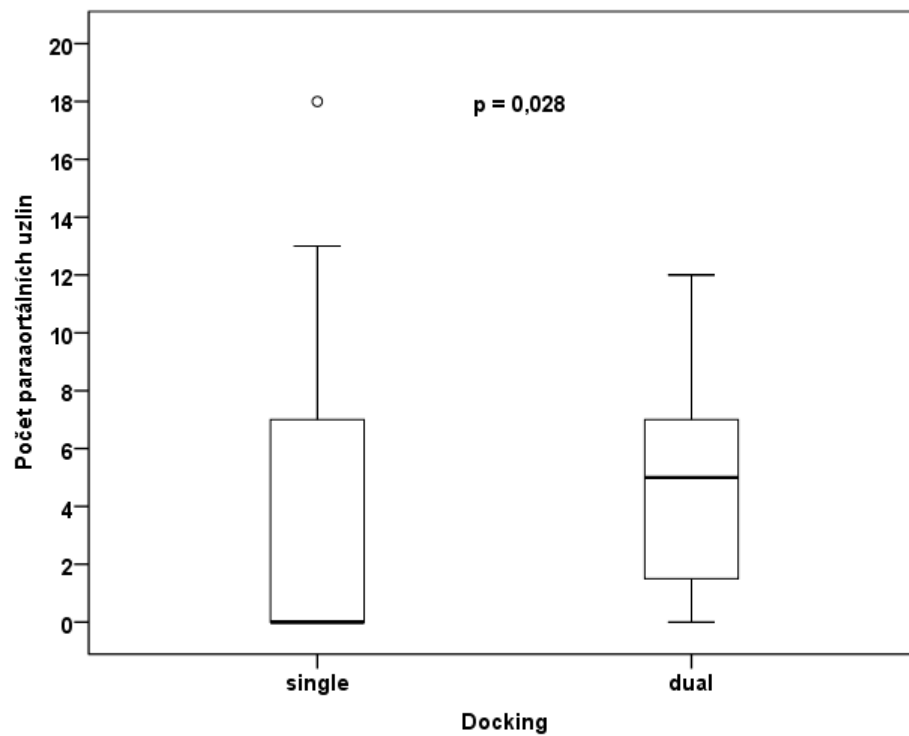
	dosažení v. renalis		<i>p</i>
	ano (n = 16)	ne (n = 51)	
celý soubor			
počet paraaortálních uzlin	6,1 ± 3,7; 6 (1-13)	3,5 ± 4,3; 2 (0-18)	0,009^b
BMI	28,6 ± 6,3; 29,9 (19,8-39,1)	33,0 ± 8,1; 31,4 (19,5-57,4)	0,091 ^b
single docking	ano (n = 1)	ne (n = 38)	
počet paraaortálních uzlin	13 ± NA; 13 (13-13)	3,4 ± 4,7; 0 (0-18)	NA
BMI	22,6 ± NA; 22,6 (22,6-22,6)	33,1 ± 8,3; 31,4 (19,5-57,4)	NA
dual docking	ano (n = 15)	ne (n = 13)	
počet paraaortálních uzlin	5,7 ± 3,3; 6 (1-12)	3,9 ± 3,1; 4 (0-8)	0,202 ^b
BMI	29,0 ± 6,4; 30,1 (19,8-39,1)	32,6 ± 7,8; 31,6 (22,8-51,6)	0,262 ^b

^bMannův-Whitneyův U-test

	LAPAROSKOPICKÁ PARAAORTÁLNÍ LYMFADENEKTOMIE							ROBOTICKÁ PARAAORTÁLNÍ LYMFADENEKTOMIE											
	EXTRAPERITONEÁLNÍ				TRANSPERITONEÁLNÍ			TRANSPERITONEÁLNÍ							EXTRAPERITONEÁLNÍ				
	Janelle Pakish 2014 [252]	Cherif Akladios 2014 [253]	Sara Morales 2013 [277]	Clothilde Pettincolas 2016 [278]	Janelle Pakish 2014 [252]	Cherif Akladios 2014 [253]	Sara Morales 2013 [277]	Janelle Pakish 2014 [252]	BARBARA GEPPERT & JAN PERSSON 2015 [267]	Eric Lambaudie, Fabrice Narducci 2012 [262]	Oona Franke (SINGLE DOCKING) 2015 [261]	Oona Franke (DOUBLE DOCKING) 2015 [261]	Sahar Salehi, Henrik Falconer 2017 [255]	Robotické centrum FN Olomouc 2018	Anne-Sophie Bats 2014 [249]	Vergote 2008 [279]	Narducci 2009 [280]	Fastrez 2013 [281]	Eric Lambaudie, Fabrice Narducci 2012 [262]
Počet pacientů	34	21	28	37	108	51	19	52	150	24	22	19	60	70	24	5	6	7	15
Konverze - LT	3 8,8%				17 15,7%	1 1,3%	0	2 3,9%	7 4,7%	0	1 4,5%	0	0	3 4,2%	-	-	-	-	0
Vaskulární poranění	1	2 9,5%	2 7,1%	5 13,5%	7 6,5%	2 4,0%	0	1 1,9%	1 0,67%	0	0	1 0,19%	0	0	-	-	-	-	0
Střevní poranění	-	0	0	0	-	2 4,0%	0	1 1,9%	0	1 4,2%	0	0	0	1 1,4%	-	-	-	-	0
Poranění močového traktu	-	1 4,8%	0	0	-	1 2,0%	0	-	0	0	0	0	0	2 2,9%	1 4,2%	-	-	-	0
Komplikace grade III-IV (Dindo)	-	2 9,5%	-	19 51,4%	-	1 2,0%	0	-	-	-	-	-	3 0,6%	3 4,2%	-	1 20,0%	-	1 14,3%	1 6,7%
Lymfocysty	-	-	-	25 67,6%	-	-	-	-	11 8%	1 4,2%	4 18,2%	0	-	3 4,2%	11 8%	-	-	-	-
Lymfedém	-	-	-	7 18,9%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6 8,6%	-	-	-	-	-

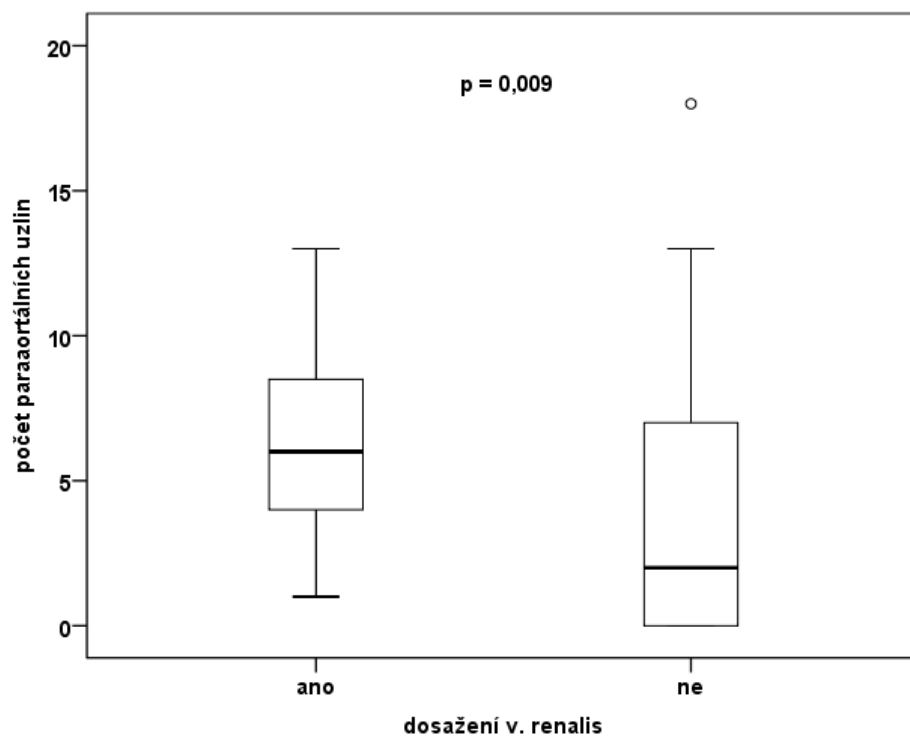
Graf 1

Srovnání počtu získaných lymfatických uzlin v souborech single a dual docking.



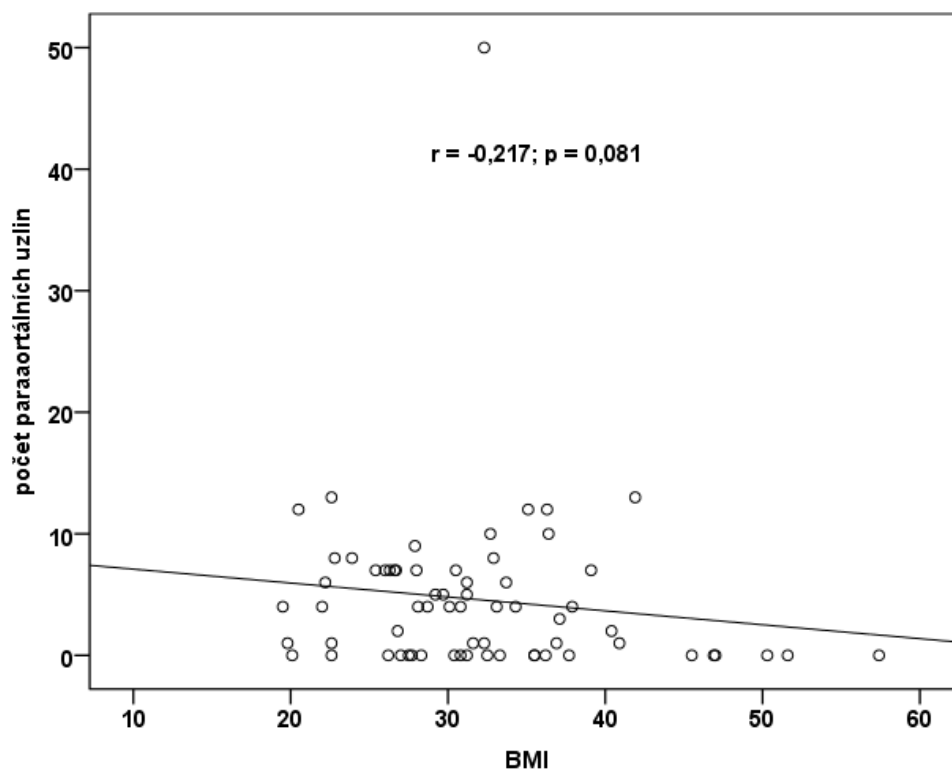
Graf 2

Počty získaných paraaortálních uzlin s ohledem na dosažení kraniálního limitu levé renální žíly



Graf 3

Korelace mezi BMI a počtem získaných paraaortálních uzlin

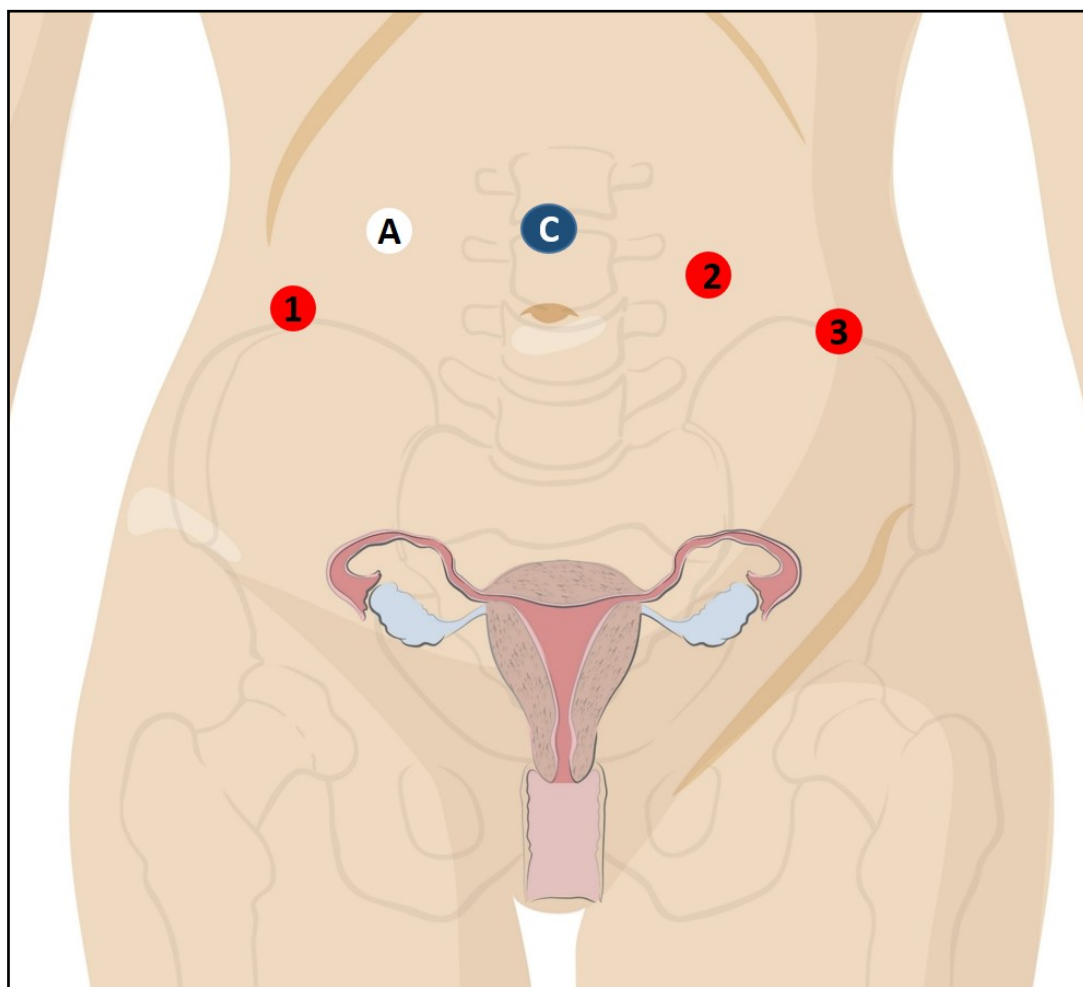


Korelační analýzou nebyla prokázána signifikantní korelace mezi BMI a počtem paraaortálních uzlin, $r = -0,217$; $p = 0,081$. Snížená hladina statistické významnosti, která se blíží hranici 0,05, ukazuje na trend v datech – u pacientek s vyššími hodnotami BMI byl získán nižší počet paraaortálních uzlin.

Obrázek 1

Rozmístění vstupu do dutiny břišní při jednoduchém bočním a centrálním umístění robotického systému

(Upraveno dle Intuitive Surgical)



C – optický trokar

A – asistenční trokar

1 – monopolární nůžky

2 – Maryland – bipolární

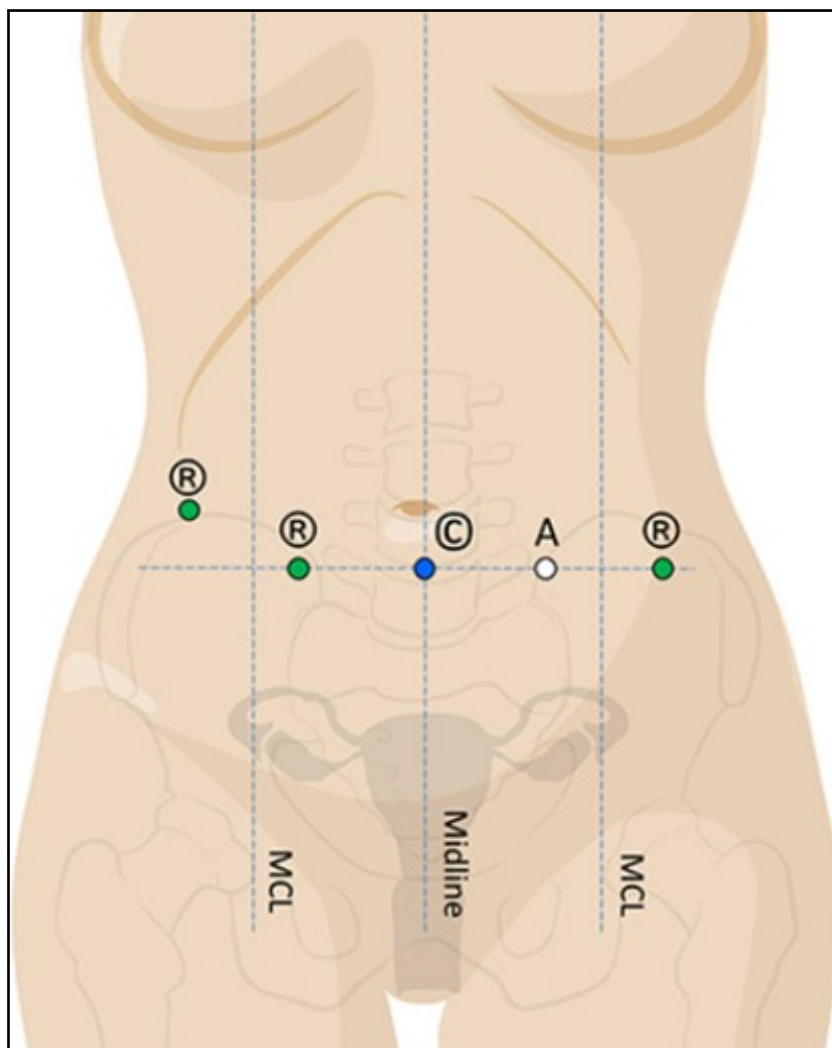
3 – úchopový fenestrovaný grasper

Obrázek 2

DUÁLNÍ DOKOVÁNÍ

Rozmístění vstupů do dutiny břišní při využití jednoho vstupu pro optiku

(Upraveno dle Intuitive Surgical, H.Falconer)

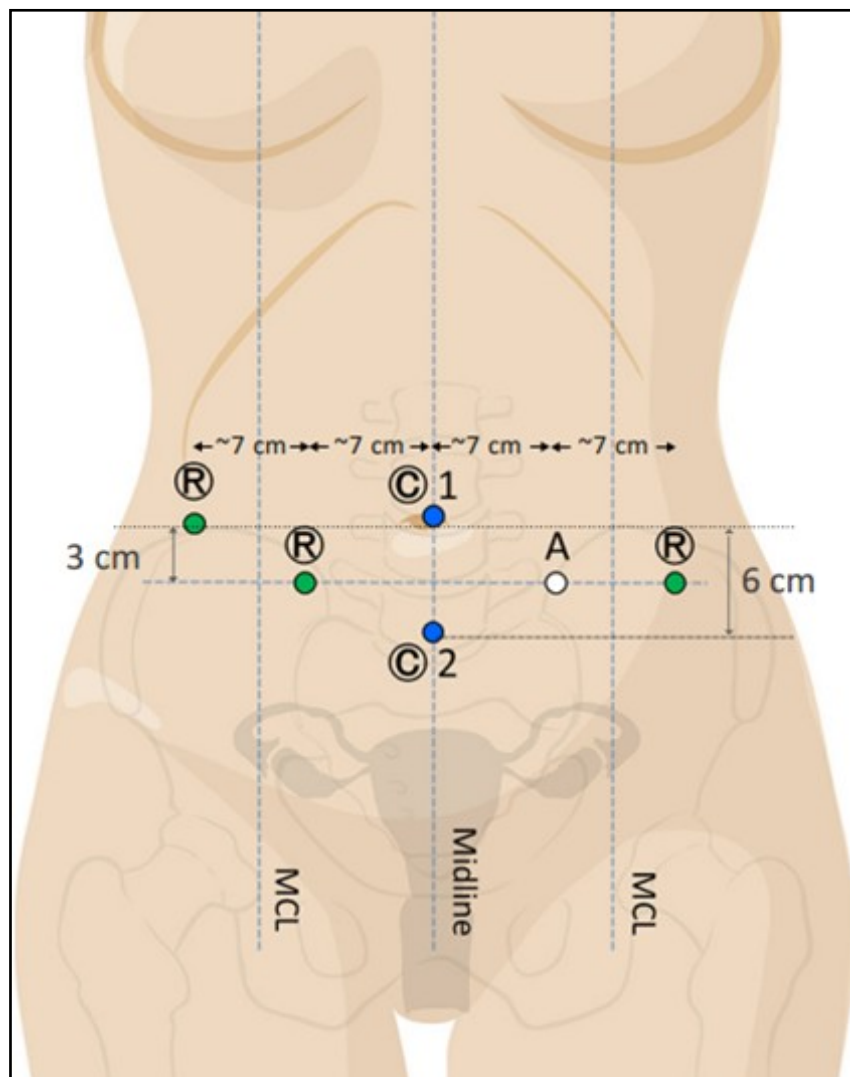


Obrázek 3

DUÁLNÍ DOKOVÁNÍ

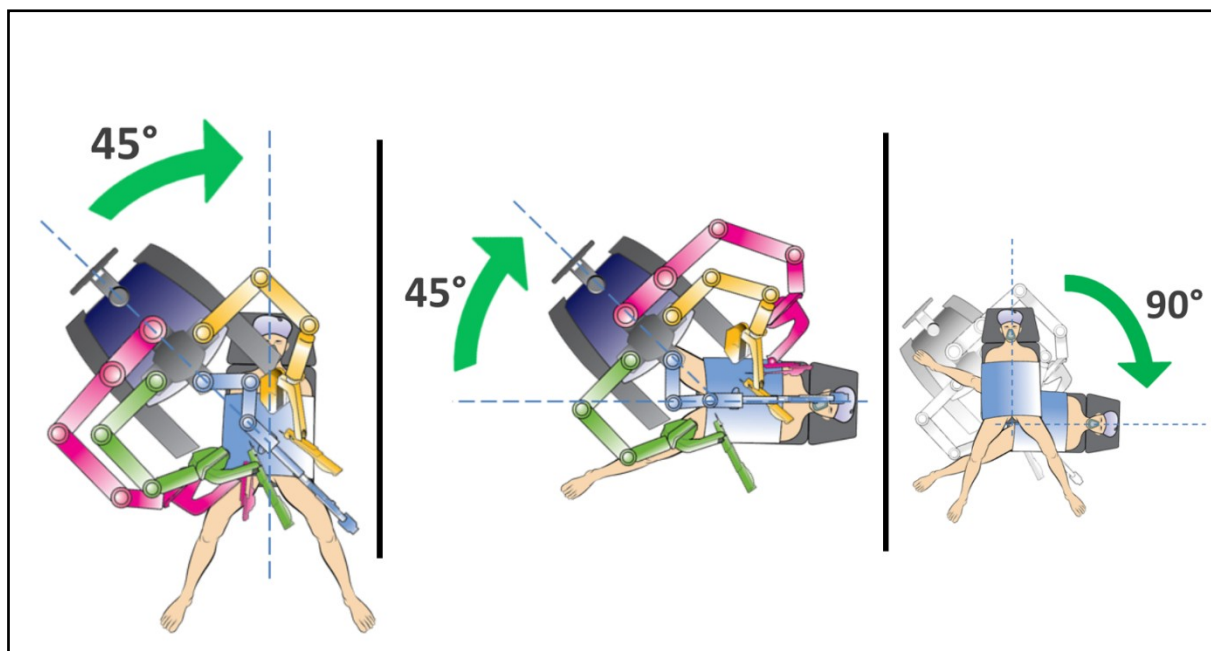
Rozmístění vstupů do dutiny břišní při využití dvou vstupů pro optiku

(Upraveno dle Intuitive Surgical, H.Falconer)



Obrázek 4

Duální dokování - změna robotického systému (upraveno podle Intuitive Surgical)



13. Seznam publikací a přednášek

13.1. Práce související s disertační prací

13.1.1. Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopise s IF

Pilka, R., **Marek, R.**, Adam, T., Kudela, M., Ondrová, D., Neubert, D., Hambálek, J., Maděrka, M., Solichová, D., Kujovská Krčmová, L., and Melichar, B.:
Systemic inflammatory response after open, laparoscopic and robotic surgery in endometrial cancer patients.
Anticancer research, 2016, 36: 2909-2922 IF 1,937
This study was supported by IGA MZ CR grant NT 13566-4/2012

13.1.2. Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v recenzovaném časopise

Kudela M., Pilka R., **Marek R.**
Možnosti objektivizace tkáňového traumatu u operací pro karcinom endometria
Česká Gynekologie, 2013, 78(1): 78-83.

Marek R., Dzvinčuk P, Kudela M., Hambalek P., Maderka M., Zapletalova J., Pilka R,
Robotem asistovaný staging karcinomu endometria-vyhodnocení prvních 100 operací
a srovnání prvních a posledních 30 operací.,
Česká Gynekologie 2015 Srpen;80(5):324-32.

Marek R.1, Dzvinčuk P.1, Hambálek J.1, Maděrka M.1, Jančková V.1, Kolářová V.1, Langová K.2, Pilka R.1
Robotická paraaortální lymfadenektomie v onkogynekologii. Duální dokování
da Vinci S systému zvyšuje úspěšnost vysoké paraaortální lymfadenektomie u
karcinomu endometria.
Česká gynekologie, 2019

13.1.3. Publikovaná abstrakta

Pilka R., **Marek R.**, Melichar B., Adam T., Kudela M.
Assessment of tissue trauma during surgical staging of endometrial carcinoma: A pilot
study comparing robotic, laparoscopic and open approach
15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society
Melbourne, Australia, november 8-11, 2014

13.2. Ostatní publikace a přednášky

13.2.1. Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopise s IF

Kudela M, Dzvincuk P, **Marek R**, Huml K, Hejtmanek P, et al. The Gynecological Surgery of Jehovah's Witnesses. Gynecol Obstet (Sunnyvale) (2015) 5: 297.

Pilka R., Neubert, D., Stejskal, D., Krejčí, G., Švesták, M., **Marek, R.**, Adam, T., Sobková, K., Ondrová, D., Hambálek, J., Maděrka, M., Solichová, D., Kujovská Krčmová L., Javorská, L., Melichar, B.:
Serum concentrations of TFF3, S100-A11 and AIF-1 in association with systematic inflammatory response, disease stage and nodal involvement in endometrial cancer. Pteridines 2018, 29(1), 1-7 IF 0,621

Jaworek H, Koudelakova V, Drabek J, Vrbkova J, Zborilova B, Oborna I, Brezinova J, **Marek R**, Huml K, Vanek P, Hajduch M
A head-to-head analytical comparison of cobas® 4800 HPV, PapilloCheck® HPV - Screening, and LMNX Genotyping Kit HPV GP for detection of human papillomavirus DNA in cervical and cervicovaginal swabs. The Journal of Molecular diagnostics. 2018 Nov;20(6):849-858.

13.2.2. Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v recenzovaném časopise

Pilka R, **Marek R.**, Dzvinčuk P., Kudela M., Neubert D.
Robotem asistovaná radikální hysterektomie ve fázi „learning curve“ a její srovnání se standardní laparoskopicky asistovanou radikální vaginální a otevřenou radikální hysterektomií.
Česká Gynekologie, 2013, č.1, 78

Fruhauf F, Dvořáková M, Haaková L, Hašlík L, Herboltová P., Chaloupková B., Kožnářková J., Kubešová B., Lukáčová I., **Marek R.**, Neumanová H., Pechout R., Příbyl V., Sedláková I., Smažinka M., Svobodová P., Vančo M., Vlasák P., Weinberger V., Zikán M., Fischerová D.,
Ultrazvukový staging karcinomu endometria doporučená metodika vyšetření, Česká Gynekologie, 2014, 79, č. 6, s. 466-476

M., Haaková L., Hašlík L., Herboltová P., Chaloupková B., Kožnářková J., Kubešová B., Lukáčová I., **Marek R.**, Neumannová H., Pechout R., Příbyl V., Sedláková I., Smažinka M., Svobodová P., Vančo M., Vlasák P., Fischerová D., Zikán M.,
Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla návrh,
Weinberger V., Dvořák
Česká Gynekoloige, 2014, 79, č. 6, s. 447-455

Kudela, M., **Marek, R.**, Pilka, R., Huml, K., Horvathova, K.,
Přínos a validita peroperační frozen section u suspektních ovariálních tumorů.
Česka Gynekologie 2015, Srpen;80(4):250-5

Pilka R., **Marek, R.**, Táborská, Š, Dzvínčuk P
Srovnání chirurgického stagingu karcinomu endometria provedeného roboticky a
standardní laparotomií.
Česká gynekologie

13.2.3. Publikovaná abstrakta

Pilka, R., Stejskal D., Krejčí, G., Švesták, M., **Marek, R.**, Adam, T., Sobková, K.,
Ondrová, D., Neubert, D., Hambálek, J., Maděrka, M., Solichová, D., Kujovská
Krémová, L., Javorská, L., Melichar, B.:
Serum concentrations of TFF3, S100-A11 and AIF-1 in association with systemic
inflammatory response and nodal involvement
in endometrial cancer.
ESGO CONGRESS, Vienna, 4.-7.11.2017, Sborník s.245

Marek R., Pilka R., Kudela M., Horváthová K.
Přesnost peroperační „frozen section“ pro stanovení optimální operační strategie u
ovariálních tumorů.
Sborník 10. Symposia molekulární pathologie a histo(cyto)chemie, Olomouc, 24.-
26.4.2014, s. 12

13.2.4. Přednášky a postery – hlavní autor

Marek R., Pilka R., Dzvínčuk P., Ondrová D.,
Vyhodnocení laparotomických a laparoskopických myomektomií v období 1/2005-
8/2011, Poděbrady 6.-7.října 2011

Marek R.,
Problematika stresové inkontinence u žen a její léčba
Konference praktických lékařů, Olomouc, 25.Červen2011

Marek R.,
Jednoduchá ultrazvuková pravidla (simple rules) k odlišení benigních a maligních lézí
Work shop, Celostátní konference ČGPS a SGPS, Praha, 16.5.2013

Marek R.,
Ultrazvukové modely pro hodnocení přítomnosti ovariálního maligního nádoru
34. celostátní konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČSL JEP, Brno (hotel
Voroněž), 28.září 2013

Marek R.,

Ultrazvuková diagnostika děložního myomů

Plzeň, 51. doškolovací seminář soukromých gynekologů ČR, 25. ledna 2014

Marek R., Pilka R., Horvátová K., Kudela M., Dzvinčuk P., Huml K., Přesnost předoperačního „Frozen section“ pro stanovení optimální operační strategie u adnexálních tumorů,

Dny molekulární patologie 24.4.-26.4.2014, Olomouc, 25. dubna 2014

Marek R.,

Diagnostics of malignant ovarian tumors-subjective assessment, mathematical models, tumour markers

International Workshop on Ultrasound in Gynecologic Oncology, Intensive course in gynecologic oncology scanning and implementation of ultrasound into the management of patients with gynecological cancer,

Prague, 22. listopad 2014, 10.-11.2016

Marek R.,

Komplikace adnexální laparoskopické chirurgie

Základní laparoskopický kurz, Hradec králové, Esculap akademie, 6.-7.říjen 2015

Marek R.,

Vysokofrekvenční elektrochirurgie, bezpečnost a techniky stavění krvácení.

Základní laparoskopický kurz, Hradec králové, Esculap akademie, 28. května 2016

13.2.5. Monografie – spoluautor

Pilka, R. a kolektiv

Robotická chirurgie v gynekologii,

2014, Maxdorf Jessenius, Praha, 177 s. ISBN:978-80-7345-398-5,

spoluautor kapitoly: karcinom děložního hrdla

Pilka, R. a kolektiv

Gynekologie,

2017, Maxdorf Jessenius, Praha, 332 s., ISBN: 978-80-7345-530-9

Spoluautor kapitol.

13.2.6. Grantové projekty

Tkáňové trauma a pooperační stres u pacientek s chirurgicky léčenými časnými stádii endometriálního karcinomu.

Radovan Pilka, Milan Kudela, **Radim Marek**, Dana Ondrová, Tomáš Adam,

IGA MZ CR grant NT 13566-4/2012

Žádost o udělení účelové podpory IGA MZ ČR
Kód žádosti: MZ13-ORG-Pilka Radovan-1
Radovan Pilka, **Radim Marek**
Grant nebyl přijat

14. Přílohy