

Význam hysteroskopie v diagnostice gynekologických malignit – vlastní zkušenosti

MUDr. Monika Dvorská¹, MUDr. Daniel Driák, Ph.D.¹, RNDr. Iva Švandová³, MUDr. Borek Sehnal¹, MUDr. Petr Holý¹, prof. MUDr. Michael Halaška, DrSc.¹, MUDr. Kamila Benková², MUDr. Zuzana Špůrková²

¹Gynekologicko-porodnická klinika, 1 LF UK a FN Na Bulovce, Praha

²Oddělení patologie, FN Na Bulovce, Praha

³Katedra fyziologie živočichů, Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta

Úvod: Hysteroskopie poskytuje optické zhodnocení nálezů v dutině děložní. Hysteroskopii lze využít v rámci diagnostiky, transcervikální chirurgie či mapování lymfatické soustavy u pacientek s karcinomem endometria. Karcinom endometria je druhou nejčastěji se vyskytující gynekologickou malignitou. Jeho incidence má v naší zemi trvale vzestupný charakter. V České republice se incidence pohybuje kolem 32/100 000 žen a rok. Častou obavou při hysteroskopické diagnostice karcinomu endometria je potenciální riziko průniku nádorových buněk do peritoneální dutiny a jejich diseminace. Cílem práce bylo ověřit přítomnost maligních buněk v peritoneální laváži po předchozí hysteroskopii.

Metodika: V průběhu let 2007–2009 bylo na našem pracovišti odebráno při hysteroskopicko-resekcích výkonech 407 vzorků sliznice endometria. V 56 případech byl diagnostikován karcinom endometria. U 46 pacientek, které následně podstoupily operační řešení, byla v průběhu operace odebrána lavage dutiny břišní na cytologické vyšetření.

Výsledky: Z celého souboru pacientek byla vyselektována skupina 56 pacientek, u kterých byl histologicky potvrzen karcinom endometria. V žádném vzorku nebyl popsán histologicky nepříznivý typ, tj. serózní (seropapilární) a světlobuněčný (clear cell) adenokarcinom. U 45 ze sledovaných žen, které následně podstoupily operační řešení, nebyly ve vyšetřovaných nátěrech nalezeny nádorové buňky. U 1 pacientky byla popsána cytologie laváže jako suspektní.

Závěr: V souladu s dostupnou tuzemskou i zahraniční literaturou a na základě vlastních výsledků jsme přesvědčeni, že hysteroskopicko-resekcí výkonů v rámci diagnostiky karcinomu endometria nezvyšují riziko jeho diseminace do peritoneální dutiny a nezhoršují tím prognózu onemocnění. Naopak vzhledem k cílenému odběru materiálu je považujeme za maximálně přínosné v časně diagnostice tohoto onemocnění.

Klíčová slova: karcinom endometria, hysteroskopie, resektoskopie.

Significance of hysteroscopy in diagnostics of gynaecological malignancy – clinical experience

Objectives: Hysteroscopy provides optical evaluation of uterine cavity. Hysteroscopy can be performed in diagnostics, transcervical surgery or lymphatic mapping in patients with endometrial cancer.

Endometrial cancer is the second most common malignancy of the female genital tract. Its incidence in the Czech Republic is 32/100,000 women and year with a permanent increasing tendency. The most controversial issue is the potential risk of microscopic extrauterine dissemination of cancerous cells within the peritoneal cavity and circulation during hysteroscopy, and the question if the relatively high pressure of distension medium used during hysteroscopies may or may not multiply the risk. The aim of our study was to verify presence of malignant cells in peritoneal washing performed after previous hysteroscopy.

Materials and Methods: Totally, 407 endometrial biopsies were collected during years 2007–2009 at our clinic. In 56 patients, endometrial cancer was diagnosed. Afterwards, 45 women underwent surgery, during which peritoneal washing (lavage) and cytological examination were done.

Results: Fifty-six patients with histologically verified endometrial carcinoma were studied. The samples examined in the study were classified by grading as follows: G1 n = 34, G1–2 n = 10, G2 n = 10, G3–4 n = 2. In 45 cases that underwent radical surgery, no cancerous cells in peritoneal washings were found. Only in 1 case, the cytology obtained from peritoneal washing was considered to be suspicious. In 9 cases, carcinoma on the base of the polyp was detected, and in 2 cases, no residuum of cancer was observed after hysterectomy.

Conclusion: In accordance with contemporary literature and based on result of our study, we suggest that hystero-resectoscopy does not increase the risk of dissemination of malignant cells within the peritoneal cavity and does not worsen the prognosis of the disease. On the contrary, the samples taken under visual control provide more precise and earlier diagnostics of endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, dilatation & curettage, hysteroscopy.

Endoskopie 2010; 19(2): 50–52

Úvod

Karcinom endometria je po karcinomu prsu druhou nejčastěji se vyskytující gynekologickou

malignitou a jeho incidence má v naší zemi, stejně jako v ostatních vyspělých zemích, povolna ale trvale vzestupný charakter. V České

republice je ročně diagnostikováno přibližně 1 500 nových onemocnění, incidence se pohybuje kolem 32/100 000 žen a rok.

Mortalita je v porovnání s incidencí relativně nízká – 6,7/100 000 žen a rok, v absolutních číslech ročně zemře v České republice na toto onemocnění přibližně 390 žen (1). Pokles mortality lze vysvětlit především velmi časnou diagnostikou tohoto onemocnění. Medián věku při stanovení diagnózy je 61 let (1, 2, 3). S prodlužující se délkou života narůstá také absolutní počet žen v rizikové skupině. Stoupající incidenci karcinomu endometria lze vysvětlit nárůstem počtu žen v období postmenopauzy a zvýšenou expozicí rizikovým faktorům. V současné době neexistuje žádná vhodná screeningová metoda k plošnému použití v diagnostice tohoto onemocnění.

Frakcionovaná kyretáž jako výkon prošla v poslední době kritickým přehodnocením. Jedná se o výkon prováděný *de facto* naslepo, což je spojeno s rizikem nezastižení ložiskových lézí. Riziko falešně negativních výsledků při klasické probatorní kyretáži se uvádí až ve 20–30% (2, 3, 4). V současné době na většině pracovišť v České republice nahradila necílenou probatorní kyretáž právě diagnostická hysteroskopie v kombinaci s cílenou kyretáží či resektoskopií (hysteroskopie operační). Hysteroskopická diagnostika a hysteroskopicko-resektční metody umožňují cílenou biopsii ložisek, makroskopické zhodnocení dutiny děložní a přesnou lokalizaci suspektní léze a také umožňují inspekci endocervixu. V posledních letech se množí práce a diskuze o využití hysteroskopie při detekci sentinelové uzliny a mapování lymfatické drenáže u pacientek s karcinomem endometria. Dosavadní zkušenosti naznačují, že využití hysteroskopické aplikace radiokoloidu technecia a izosulfanové modři (Patent Blau) subendometriálně do peritumorózní oblasti pravděpodobně nejlépe respektuje přirozenou lymfatickou drenáž endometria (5, 6).

Častou obavou při hysteroskopické diagnostice karcinomu endometria je riziko zavléčení maligních buněk distenčním médiem do peritoneální dutiny a krevního oběhu. Kontroverzí je také, zda vyšší tlak distenčního média při resektčních výkonech toto riziko ještě násobí, či nikoliv a zda hystero-resektční výkony mohou zhoršit prognózu onemocnění (3, 4, 7). Během studií, které byly prováděny v rámci IVF programu, bylo prokázáno, že minimální intrauterinní tlak, při kterém dochází k otevření tubárních ústí a tedy riziku průniku média do dutiny břišní je 70–80 mm Hg. Intrauterinní tlak při běžné diagnostické hysteroskopii nutný k dobré vizualizaci celé dutiny děložní se pohybuje kolem 25–40 mm Hg (5).

Soubor pacientek a metodika

V průběhu let 2007–2009 bylo na našem pracovišti odebráno při hystero-resektčních výkonech 407 vzorků sliznice endometria. Průměrný věk žen s diagnostikovaným karcinomem endometria byl 66,9 let.

K výkonu byly primárně indikovány pacientky v období peri- a postmenopauzy. Vedoucí symptomatologií bylo nepravidelné děložní krvácení a spotting v postmenopauze. Pacientky podstoupily výkon, a to i při negativě transvaginálního ultrazvukového vyšetření. Indikovány byly rovněž pacientky asymptomatické se suspektním či patologickým ultrazvukovým nálezem. K jednotlivým vyšetřením byl použit hysteroskop firmy Olympus, Germany (4 mm teleskop s 5,5 mm pouzdrem a 12° optikou) nebo bipolární jehla „Versapoint“ (Versapoint Bipolar Electrosurgical Systém, Gynecare, Ethicon, USA). Jako distenční médium byl použit fyziologický roztok nebo směs manitolu s glycinem (Glycin 1% a Mannitol 1%, Vak Clear Flex, Baxter, CZ). U operačních výkonů byla rutinně sledována intravazace, a to s ohledem na riziko vzniku „fluid overload syndromu“. Nastavení tlaku průtoku distenčního média bylo 40–50 mm Hg u diagnostických hysteroskopických výkonů a 70–100 mm Hg u výkonů resektčních, tedy hysteroskopií operačních.

Odebrané vzorky endometria byly standardně fixovány do 24 hodin v 10% formaldehydu, zataveny do parafínu a dále zpracovány pro účely histopatologického stanovení diagnózy.

Výsledky

Podle výsledků histopatologického vyšetření byly vzorky rozděleny do 5 základních skupin: normální endometrium (NE = 130), hyperplastické endometrium bez atypií (SHE = 128), hyperplastické endometrium s atypiemi (AHE = 18), atrofické endometrium (AE = 58) a endometrium kancerózní (CE = 56).

Pro účely této studie byly vyselektovány vzorky s histologicky potvrzeným karcinomem endometria. Zastoupení karcinomů v souboru podle gradingu bylo následující: dobře diferencovaný G1 n = 34, dobře až středně diferencovaný G1–2 n = 10, středně diferencovaný G2 n = 10 a nízce až nediferencovaný karcinom G3–4 n = 2. Diagnostika karcinomu endometria byla v těchto 56 případech následující. Pomocí trans-cervikální resektce polypu (TCAP) bylo získáno 32 vzorků, 24 vzorků bylo odebráno po předchozí diagnostické hysteroskopii pomocí cílené probatorní kyretáže. U 46 pacientek, které následně podstoupily operační řešení, byla vždy

na začátku operace odebrána laváž dutiny břišní na cytologické vyšetření.

Ve 33 případech diagnostikovaných karcinomů byl výsledek histologie s drobnými obměnami téměř identický: „obraz simplexní či komplexní hyperplazie, v jednom fokusu zastíženy změny charakteru G1–2 endometroidního karcinomu“. Velmi často se též jednalo o změny v polypu – „v bazi endometriálního polypu zachyceno ložisko G1 endometroidního karcinomu“. U 2 pacientek při následné operaci již nebylo v definitivním histologickém vyšetření dělohy ložisko endometroidního karcinomu přítomno.

U 45 sledovaných žen, které po předchozím hysteroskopicko-resektčním výkonu podstoupily operaci, nebyly ve vyšetřovaných nátěrech detekovány nádorové buňky. U 1 pacientky byl cytologický nález suspektní. V laváži peritoneální dutiny byla při cytologickém vyšetření popsána výrazná cytolyza, skupinky mezotelií, fokálně klustry a výrazná pleomorfie jader. U této pacientky byla výrazná diskrepance histologického nálezu z probatorní kyretáže a definitivní pooperační histologie. Z materiálu probatorní kyretáže byl popsán „obraz simplexní hyperplazie a ojedinělý fokus G1 endometroidního karcinomu“.

Definitivní výsledek histologie byl však popsán takto: „ve fundu šedobílý tumor prorůstající do vnější poloviny stěny děložní, 2 × 2 × 1,5 cm. V lumen čípku v jednom řezu zastížena propagace endometroidního karcinomu z dutiny děložní (stadium T2a, grade 2). Grading karcinomů z definitivní histologie u zbylých 45 žen byl následující: G1 n = 26, G1–2 n = 10 a G2 n = 8, nízce diferencovaný či nediferencovaný karcinom nebyl v této skupině přítomen. Podle FIGO klasifikace byla stadia karcinomu endometria operovaných pacientek IA a IB. Nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve výsledcích cytologie mezi pacientkami, které podstoupily pouze hysteroskopii s následnou probatorní kyretáží a souborem pacientek po resektčním výkonu.

Zajímavostí, která úzce koreluje se znalostmi o rizikových faktorech vzniku karcinomu endometria je, že průměrný BMI u žen s karcinomem endometria byl 30,5 kg/m² pásmo I. stadia obezity.

Diskuze

Během posledních let se hysteroskopie a posléze i resektoskopie staly zlatým standardem v diagnostice intrauterinních patologií. Především hysteroskopicko-resektční techniky však dosud nejsou všeobecně přijímány jako metody bezpečné a vhodné k diagnostice i vysoce suspektních lézí. Pacientka s diagnózou

karcinomu endometria, u níž je pozitivní cytologie laváže peritoneální dutiny, je podle FIGO klasifikace zařazena do stadia IIIA, což významně mění prognózu i management následné terapie. Obava z případné diseminace je proto pochopitelná.

Jednu ze studií, která poukazuje na rizika hysteroskopie u diagnózy karcinomu endometria, publikoval v roce 2000 Obermair. Obermair ve své práci uvádí pozitivitu peritoneální cytologie v 9% po předchozí hysteroskopii (8). My jsme průnik maligních elementů do břišní dutiny po provedení hysteroskopie nebo hysteroresekcce nezjistili. Vysoké riziko falešně negativních výsledků při klasické kyretáži je dobře známé, literatura uvádí 20–30% (1, 3, 4). Odstranění korporálního polypu naslepo kyretou je spíše náhodné a recidiva ze zbytkového pahýlu je velmi častá. Ablace polypu kličkou s následnou resekcí spodiny polypu nebo odstranění polypu pomocí bipolární koagulační jehly (Versapoint) tuto možnost recidivy výrazně eliminuje. V případech, že karcinom je přítomen v bázi polypu, pravděpodobnost jeho minulé při prosté kyretáži je vysoká. Sharma M. ve své práci uvádí záchyt korporálního polypu při prosté kyretáži pouze ve 43%, z 95 případů korporálního polypu pak ve 12 (téměř 10%) byla nalezena malignita v podobě endometroidního karcinomu (9). Damiao ve svém článku z roku 2009 srovnává několik prací, které poukazují na rizika průniku distenčního média do dutiny břišní při použití různých médií a rozdílných intrauteriních plnicích tlaků. Ve většině prací se plnicí tlak média pohyboval mezi 80–100 mm Hg, pozitivita peritoneální laváže byla od 0% do 15%. Při intrauterinním tlaku nad 150 mm Hg se však pozitivita laváže přiblížila

30–37% sledovaných případů. Proto za bezpečný intrauterinní tlak během výkonu je dnes považována hranice 80 mm Hg (10).

Další předností resekcí techniky je možnost odstranění ložiskových lézí (včetně karcinomu endometria) u žen s přáním zachování fertility (1).

Srovnáním možnosti pozitivity laváže a 30% rizika minutí ložiskové léze a tím falešně negativního výsledku se ve shodě s řadou dalších prací domníváme, že přínos hysteroskopie a resektoskopie je značný a nesporný. Viabilita a schopnost implantace, event. proniknuvších maligních buněk do peritoneální dutiny je dle dostupné literatury minimální (2, 3, 4, 5, 11, 12).

Závěr

V souladu s dostupnou tuzemskou i zahraniční literaturou a na základě vlastních výsledků jsme přesvědčeni, že hysteroskopicko-resekcí výkony v rámci diagnostiky karcinomu endometria nezvyšují riziko jeho diseminace do peritoneální dutiny a nezhoršují tím prognózu onemocnění. Naopak vzhledem k cílenému odběru materiálu jsou maximálně přínosné v časně diagnostice tohoto onemocnění. V současné době se hysteroskopie jeví perspektivní při detekci sentinelové uzliny a mapování lymfatických uzlin u pacientek s karcinomem endometria.

Tento projekt vznikl za podpory grantu NR 9313–3/2007 IGA MZ ČR.

Literatura

1. Cibula D, Petruželka L, a kol. Onkogynekologie. Praha: Grada Publishing, 2009: 42–47, 457–489, 503–557.

2. Bijen C, de Bock G, ten Hoor K, et al. Role of endocervical curettage in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Gynec. Oncol.*, 2009; 112: 521–525.

3. Kudela M, Pilka R, Dzvinkuk P, et al. Risks in hysteroscopy in patients with endometrial carcinoma. *Čes. Gynek.*, 2002; 67: 74–78.

4. Gutman G, Almong N, Lessing J, et al. Diagnosis of endometrial cancer by hysteroscopy does not increase the risk for microscopic extrauterine spread in early-stage disease. *Gynecol. Surg.*, 2005; 21–23.

5. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Gemignani ML, et al. Techniques of sentinel node identification for early-stage cervical and uterine cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2008; 111: S44–S50.

6. Feranec R, Otevřel P, Frgala, a kol. Mapování lymfatické biopsie sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria. *Klinická onkologie*. 2007; 20: 199–204.

7. Solima E, Brusati V, Ditto A, et al. Hysteroscopy in endometrial cancer: new methods to evaluate transtubal leakage of saline distension medium. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008; 198: 241.e1–241.e4.

8. Obermair A, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? *Cancer* 2000; 88: 139–143.

9. Sharma M, Taylor A, Magos A, et al. Management of endometrial polyps: a clinical review. *Reviews in Gynaecological Practice* 2004; 4: 1–6.

10. De Sausa-Damiao R, Lopes RGC, Santos ES, et al. Evaluation of the risk of spreading endometrial cell by hysteroscopy. *Obst. Gynecol. Int.*, 2009; article ID 397079, 4 pages.

11. Cravello L, Stolla V, Bretelle F, et al. Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases. *Eu. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2000; 93: 131–134.

12. Shushan A, Revel A, Lafer N, et al. Hysteroscopic treatment of intrauterine lesions in pre- and postmenopausal women. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 2002; 9: 209–13.

MUDr. Monika Dvorská

Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK a FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 00 Praha 8
m.dvorska@seznam.cz

