

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program
Klinická onkologie a radioterapie

Urologická toxicita při léčbě gynekologických malignit

Urinary toxicity after the treatment of gynecological malignancies

MUDr. Jiří Špaček

Školitel: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Školitel konzultant: prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.

Hradec Králové, 2024

Prohlášení autora

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dále dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, prosinec 2024

Jiří Špaček

Poděkování

Rád bych touto cestou vyjádřil své upřímné poděkování mému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Peterovi, Ph.D., přednostovi Kliniky onkologie a radioterapie FNHK za přátelský přístup a odborné vedení, které se mi od něho během celého studia dostávalo.

Taktéž jsem se setkal s pochopením a podporou ze strany vedení mého mateřského pracoviště a chci poděkovat panu přednostovi prof. MUDr. Miloši Broďákovi, Ph.D. a jeho zástupci primáři MUDr. Josefu Košinovi, kteří pro mě měli vždy pochopení.

A moje zvláštní poděkování patří pracovníkům urogynekologické skupiny Porodnické a gynekologické kliniky FN HK za skvělou spolupráci, neboť to jsou oni, kdo mi umožnili realizaci prospektivní části této studie a tímto děkuji MUDr. Ondřeji Dvořákovi, MUDr. Dominiku Habešovi a MUDr. Danielu Leškovi.

V rámci statistického zhodnocení dat a jejich prezentací patří můj velký dík paní doktorce Evě Čermákové.

Neměl bych zapomenout ani na svého otce, prof. MUDr. Jiřího Špačka, Ph.D., IFEPAG, se kterým jsem měl možnost danou problematiku diskutovat.

Obsah

1 ÚVOD	11
1.1 Současný stav problematiky	11
1.2 Klasifikace urotoxicity	14
1.3 Chirurgická léčba a urologické komplikace.....	14
1.4 Radioterapie a urologické komplikace	16
1.5 Systémová léčba a urologické komplikace	20
1.6 Dolní močové cesty a deficit estrogenů	21
2 HYPOTÉZY A HLAVNÍ CÍLE PRÁCE	22
3 CHARAKTERISTIKA SOUBORU A POUŽITÉ METODY	23
3.1 Retrospektivní část	23
3.1.1 Močové a ureteroarteriální píštěle.....	23
3.1.2 Postradiační cystitida	24
3.2 Prospektivní část	24
3.2.1 Urodynamické vyšetření.....	24
3.2.2 Dotazník kvality života.....	27
4 VÝSLEDKY	29
4.1 Retrospektivní část – anatomické postižení, chirurgické a postradiační komplikace	29
4.1.1 Močové píštěle	29
4.1.2 Ureteroarteriální píštěle.....	32
4.1.3 Postradiační cystitida	34
4.2 Prospektivní pozorování – hodnocení kvality života pacientek léčených pro karcinom endometria.....	37
4.2.1 Urodynamické vyšetření.....	37
4.2.2 Dotazník kvality života.....	43
5 DISKUSE	47
5.1 Retrospektivní část výzkumu – anatomické postižení, chirurgické a postradiační komplikace	47
5.1.1 Močové píštěle	47
5.1.2 Ureteroarteriální píštěle.....	49
5.1.3 Postradiační cystitida	52
5.1.4 Pokroky v léčbě chirurgických komplikací – recentní přehled	56

5.2 Prospektivní část výzkumu – hodnocení kvality života v souvislosti s léčbou karcinomu endometria	59
5.2.1 Urodynamické vyšetření.....	59
5.2.2 Dotazník kvality života.....	61
6 ZÁVĚR	64
7 SEZNAM LITERATURY	65
8 SEZNAM GRAFŮ A TABULEK.....	76
9 PŘÍLOHY	79

Seznam zkratek

ASA	acidum acetylsalicylicum (kyselina acetylsalicylová)
BMI	body mass index
CT	Computed Tomography (výpočetní tomografie)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ICD	International Classification of Diseases (mezinárodní klasifikace onemocnění)
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms (symptomy dolních močových cest)
PORTEC	The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer
PROs	Patient Reported Outcomes
QoL	Quality of Life (kvalita života)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RTOG/EORTC	Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer
SD	standard deviation (směrodatná odchylka)
UDN	Urodynamika
UFM	Uroflowmetrie
UZ	Ultrasonografie
WHO	World Health Organisation (Světová zdravotnická organizace)

Souhrn

Úvod

Léčba gynekologických malignit proděla za poslední dvě dekády velký pokrok. Ten se projevuje nejenom v chirurgickém oboru ale i v onkologii. Snaha o individualizaci léčby směřuje k volbě optimálního terapeutického postupu. Tím myslíme dosažení dlouhodobé remise na straně jedné a na straně druhé zachování dobré kvality života. Většina prací hodnotící kvalitu života v souvislosti s léčbou gynekologických malignit se zaměřuje na pacientky s karcinomem děložního čípku. Z hlediska incidence ale v současné době dominuje v onkogynekologii diagnóza karcinomu endometria. Cílem této práce je posoudit vliv léčby gynekologických malignit na močové cesty a s tím související ovlivnění kvality života.

Metody

Výzkum jsme rozdělili na retrospektivní a prospektivní část. V rámci retrospektivní analýzy jsme se zaměřili na nejtěžší komplikace, které vznikly v důsledku chirurgické a onkologické léčby. Za období deseti let byla sledována celková četnost výskytu a úspěšnost léčby urogenitálních píštělí, postradiační cystitidy a chirurgických komplikací u žen s anamnézou léčby gynekologické malignity. Prospektivní studie posuzovala vliv moderní chirurgické a onkologické léčby karcinomu endometria na funkci dolních močových cest a na kvalitu života. Vliv léčby na dolní močové cesty byl hodnocen pomocí urodynamického vyšetření, které bylo provedeno před operací a šest měsíců po operaci, případně šest měsíců po dokončení adjuvantní onkologické léčby. Kvalita života byla hodnocena na základě vyplněných dotazníků kvality života EORTC QLQ-C30 a QLQ-EN24.

Výsledky a diskuse

Retrospektivní analýza potvrdila, že velmi těžkou komplikací, která vzniká v souvislosti s léčbou gynekologických malignit je urologická píštěl. Tento stav znamená bezprecedentní ovlivnění kvality života, ale může být příčinou i jeho ohrožení, tak jako v případě ureteroarteriálních píštělí. V naprosté většině se jednalo o pacientky, které podstoupily primární nebo adjuvantní radioterapii pro karcinom děložního čípku. Výsledky prospektivního výzkumu neprokázaly významný nárůst urologických komplikací v souvislosti s adjuvantní onkologickou léčbou u pacientek

léčených pro karcinom endometria ve srovnání s kontrolní skupinou pacientek, které pro stejnou diagnózu podstoupily pouze operaci.

Závěr

Moderní přístupy v léčbě gynekologických malignit znamenají příslib, který by mohl vést k lepší onkologické kontrole zhoubných onemocnění a současně zachování kvality života. Urologické komplikace léčby pánevních malignit patrně zcela nevymizí, ale dá se očekávat, že se budeme setkávat s méně závažnými nežádoucími účinky na urologický trakt a celý organismus.

Abstract

Background

The treatment of gynecological malignancies has significantly enhanced over the last two decades. This is manifested not only in the surgical field but also in oncology. The effort to individualize treatment is aimed at choosing the optimal therapeutic procedure. By this, we mean achieving long-term remission on the one hand and maintaining a good quality of life on the other. Most studies evaluating the quality of life in connection with the treatment of gynecological malignancies focus on patients with cervical cancer. However, in terms of incidence, the diagnosis of endometrial cancer currently dominates in gynecologic oncology. This study aims to assess the effect of treating gynecological malignancies on the urinary tract and its related influence on quality of life.

Methods

We divided the research into a retrospective and a prospective part. In the retrospective analysis, we focused on the most severe complications that arose as a complication of surgical and oncological treatment. Over ten years, the overall frequency and success of treatment of urogenital fistulas, post-radiation cystitis, and surgical complications in women with a history of the treatment of gynecological malignancy were monitored. A prospective study assessed the effect of modern surgical and oncological treatment of endometrial cancer on lower urinary tract function and quality of life. The effect of treatment on the lower urinary tract was evaluated by urodynamic examination, which was performed before surgery and, six months after surgery, or six months after completion of adjuvant oncological treatment. Quality of life was assessed based on completed EORTC QLQ-C30 and QLQ-EN24 quality of life questionnaires.

Results and discussion

A retrospective analysis confirmed that urological fistulas are a very severe complication that arises in association with the treatment of gynecological malignancies. This condition has an unprecedented impact on the quality of life, but it can also cause endangerment, as in the case of ureteroarterial fistulas. The vast majority of these were patients who had undergone primary or adjuvant radiotherapy

for cervical cancer. The results of the prospective research did not show a significant increase in urological toxicity associated with adjuvant oncological treatment in patients treated with endometrial cancer compared to the control group of patients who underwent only surgery for the same diagnosis.

Conclusion

Modern approaches in the treatment of gynaecological malignancies hold promise that could lead to better oncological control of malignant diseases while maintaining quality of life. Urological complications of the treatment of pelvic malignancies will probably not disappear altogether. Still, we expect to encounter less serious adverse effects on the urological tract and the whole organism.

1 Úvod

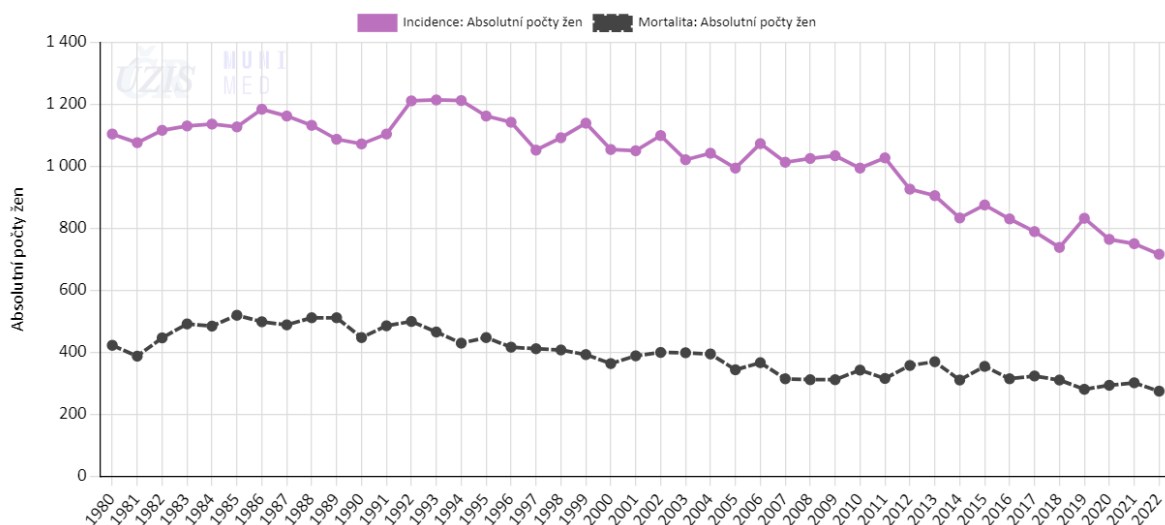
1.1 Současný stav problematiky

Anatomická blízkost pohlavního a močového traktu dává tušit, že v průběhu nádorového onemocnění gynekologických orgánů může dojít ke komplikacím, které postihují také urologický trakt a vše začíná již ve chvíli primárního záchytu, kdy musíme myslet i na nejbližší okolí tumoru včetně jeho vztahu k dolním močovým cestám a močovodům.

Urologická toxicita byla v minulosti sledovaná zejména u nádorů děložního čípku, jehož incidence se v poslední době snižuje (Graf 1). Naopak incidence karcinomu endometria je v České republice vysoká (Graf 2). Za rizikové faktory vzniku tohoto onemocnění je kromě vyššího věku považován životní styl s výskytem obezity, vyššího příjmu živočišných tuků a bílkovin, dále pozdní menopauza, ovariální poruchy s neoponovaným prolongovaným působením estrogenů, diabetes mellitus, hormonálně aktivní nádory ovaria atd. Ojedinele vznikají nádory v dutině děložní také po dlouhodobé antiestrogenní léčbě Tamoxifenem [1]. Na druhé straně je třeba zmínit i možné protektivní - ochranné faktory, například vyšší parita, dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce [2].

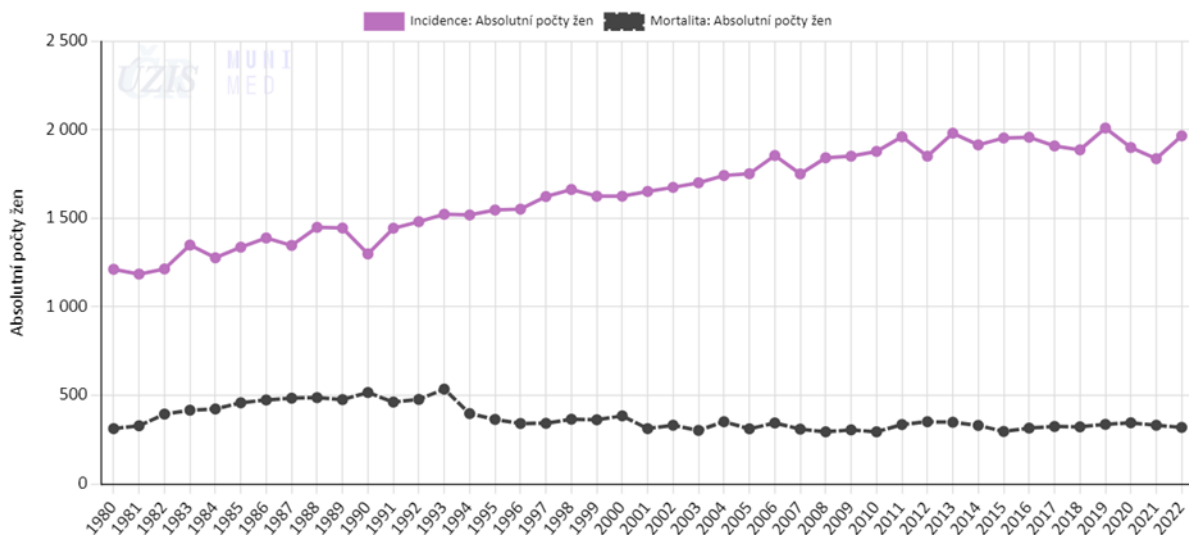
Cílem této studie je snaha prozkoumat vliv onkologické léčby na močový trakt, nevyjímaje kvalitu života a s ní spojenou funkci dolních močových cest. Vzhledem k vysoké incidenci karcinomu endometria v ČR se logicky tato práce věnuje v prospektivní části této nejfrekventovanější gynekologické malignitě [3, 4].

Incidence a mortalita. Aplikované filtry: (incidence N = 44038, mortalita N = 16 884) Typ zhoubného nádoru: ZN hrdla děložního (cervicis uteri) (C53) Pohlaví: ženy Kraj: celá ČR
Rozsah: 1980–2022 Výpočetní metoda: Absolutní počty žen Zdroj dat: incidence: NOR, mortalita: ČSÚ, korekce dle NOR



Graf 1 Vývoj incidence a mortality karcinomu děložního čípku
(převzato z www.svod.cz)

Incidence a mortalita. Aplikované filtry: (incidence N = 74413, mortalita N = 16 493) Typ zhoubného nádoru: ZN těla děložního (C54) Kraj: celá ČR
Rozsah: 1980–2022 Výpočetní metoda: Absolutní počty žen Zdroj dat: incidence: NOR, mortalita: ČSÚ, korekce dle NOR



Graf 2 Vývoj incidence a mortality karcinomu děložního těla
(převzato z www.svod.cz)

Po stanovení diagnózy onkologického onemocnění je vytvářen léčebný plán, po jehož stanovení následuje léčba. Základní léčebnou modalitou je většinou chirurgická léčba - snaha o odstranění nádorového ložiska včetně „zdravého okraje“. Cílem je nulový residuální tumor a v řadě případů bývá součástí výkonu i chirurgický

staging (detekce sentinelové uzliny, event. regionální lymfadenektomie) [5]. Někdy se může jednat i o výkony s vyšším podílem radikality. Zatímco u nádorů vulvy, děložního těla, vejcovodů, vaječníků a primárního karcinomu peritonea platí koncepce cytoreduktivní chirurgie, tak naopak u karcinomu děložního čípku s postižením parametrií (nejbližší okolí čípku), tedy od stadia IIB není chirurgická léčba doporučována a tyto pacientky jsou indikovány k primární radioterapii (konkomitantní chemoradioterapii) [6]. Obdobná situace je i u nádorů pochvy, kde se operují zejména počáteční stadia onemocnění.

Pooperační, adjuvantní léčba je indikována v případě potřeby (přítomnost negativních klinických a histopatologických prognostických faktorů). U gynekologických nádorů se jedná o radioterapii (vulva, pochva, děložní čípek, děložní tělo) nebo chemoterapii (děložní tělo, vejcovod, vaječník a primární karcinom peritonea).

Zdaleka ne všechny případy jsou však vhodné k primární chirurgii a v případě pokročilejšího onemocnění je hlavní léčebnou modalitou nechirurgický způsob onkologické léčby. U nádorů pochvy a děložního čípku je to radioterapie a u nádorů vejcovodu, vaječníku a primárního karcinomu peritonea chemoterapie. V poslední době přichází do úvahy v některých případech i využití biologické léčby [7].

Primární postižení urologického traktu při gynekologických malignitách souvisí zejména se stadiem onemocnění a v úvahu přicházejí i případy, které v rámci pokročilosti v době záchytu postihují současně i urologický trakt. Toto je možné u nádorů zevního genitálu (T2 – nádor jakékoliv velikosti s rozšířením do přilehlých perineálních struktur: dolní třetina uretry, dolní třetina pochvy, anus; T3 – nádor jakékoliv velikosti se šířením do následujících struktur: horní 2/3 pochvy, sliznice močového měchýře, sliznice rekta nebo je nádor fixován ke kosti) [8]. U nádorů pochvy (T4 – nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta) a u nádorů čípku (T3b – nádor se šíří ke stěně pánevní, způsobuje obstrukční nefropatii, T4 – nádor postihuje sliznici močového měchýře či rekta nebo se šíří mimo malou pánev, přičemž bulózní edém sliznice močového měchýře nepostačuje ke klasifikaci nádoru jako T4 a toto by mělo být biopticky ověřeno) [9].

Se vznikem onkogynekologických center (minimálně 100 nových záchytů a minimálně 60 radikálních operací/rok) a možností onkogynekologické subspecializace došlo v ČR přibližně v posledních 20 letech k zásadnímu kvalitativnímu vylepšení péče o pacientky s gynekologickými malignitami. Snahou

je zajistit a poskytnout péči, která je na nejvyšší úrovni s přítomností specialistů, kteří mají patřičnou erudici a náležitě zkušenosti. Postupně se zvyšuje doba přežití a narůstající prevalence bude o to více klást důraz na otázky týkající se kvality života. S ohledem na intimní blízkost vývodných cest močových a vnitřních pohlavních orgánů bývá u těchto pacientek urologická kvalita života vnímána jako kruciólní.

Rozdělení nežádoucích účinků postihujících urologický trakt vyplývá z toho, ve které části léčebného procesu vzniknou. Logické je tedy tyto komplikace rozdělovat na ty, jež souvisejí s operační nebo systémovou léčbou, případně s radioterapií. Dolní močové cesty jsou navíc pod vlivem estrogenů a při výpadku jejich produkce dochází v této oblasti také k nežádoucím projevům souvisejících s jejich nedostatkem.

1.2 Klasifikace urotoxicity

Urologické komplikace v onkogynekologii je možné rozdělit z více pohledů (doba vzniku od ukončení léčby, charakter postižení, typ použité primární léčby).

a) Rozdělení podle časového vztahu k ukončení léčby

Akutní (do 90 dní) a pozdní komplikace (3 měsíce až desítky let po ukončení léčby).

b) Rozdělení podle charakteru postižení

Anatomické komplikace, poruchy funkce (dysfunkce dolních močových cest).

c) Rozdělení podle typu použité primární léčby

Chirurgické komplikace, komplikace po radioterapii a komplikace související se systémovou léčbou (chemoterapie, cílená léčba).

d) Specifické komplikace protinádorové léčby

Postradiační cystitida, striktura močovodu s rozvojem obstrukční nefropatie, patologické komunikace (píštěl), sekundární malignity.

1.3 Chirurgická léčba a urologické komplikace



Primární chirurgická terapie je klíčovým krokem protinádorové léčby u většiny lokalizovaných gynekologických malignit. Kritickou oblastí z hlediska poranění močových cest je distální močovod a močový měchýř. U močovodu se jedná především o oblast jeho křížení s uterinní arterií a infundibulopelvickým ligamentem [10, 11]. Pravděpodobnost poranění močových cest klesá se zvětšující se vzdáleností od místa nádorového postižení. Nicméně je třeba si uvědomit, že rozsah operačního zákroku zasahuje v případě paraaortální lymfadenektomie

až k renálním cévám [12] . Gynekolog se tak dostává do míst, která byla donedávna vyhrazena urologovi eventuálně cévnímu chirurgovi. Laparoskopický a roboticky asistovaný přístup umožnily snížení rizika operačního poranění, časnější rehabilitaci a pozitivně ovlivnily celkovou morbiditu [13, 14]. Základní nevýhodou minimálně invazivní chirurgie je však nemožnost pohmatu, tedy absence taktilního vjemu. Na straně druhé je možné v současné době během operačního výkonu využít barevného mapování klíčových anatomických struktur jako jsou močovod a lymfatické uzliny pomocí hlavně indocyaninové zeleně – ICG [15]. Nově začíná pronikat do minimálně invazivní chirurgie augmentovaná realita a umělá intelligence [16] . Primární účast urologa u gynekologických výkonů je však spíše výjimečná, urolog je volán *ad hoc* nejčastěji k peroperačnímu poranění močových cest. Těchto komplikací je více u onkogynekologických výkonů než u chirurgie benigních lézí [17]. Frekvence poranění distálního močovodu je nejvyšší u laparoskopické hysterektomie (0,2-6,0 %) a u močového měchýře při robotické radikální hysterektomii (4,38-4,59 %) [18,19]. V časném pooperačním období se můžeme u pacientek setkat s dysfunkcí močových cest ve smyslu snížení kapacity močového měchýře, snížení senzitivity, poruchy vyprazdňování močového měchýře a snížení compliance. Příčinou této hypertonické fáze je selektivní denervace vedoucí k dominanci parasymptiku a zvýšenému napětí hladké svaloviny detruzoru. Druhá fáze je hypotonická s distendovaným močovým měchýřem. Hypotonický až atonický měchýř vzniká zpravidla v důsledku špatného pooperačního managementu a opomenutí pravidelného kontrolování charakteru mikce a postmikčního rezidua (měřeného ultrasonograficky) [20].

Sekundární chirurgie, tedy operační léčba recidiv v sobě zahrnuje chirurgii solitární recidivy (možnost exenterace a chirurgii generalizované nemoci řešící lokální problém). Indikace k těmto výkonům vzniká v rámci víceoborového konsilia a elektivní přítomnost urologa bývá mnohem častější. Z našeho pracoviště pochází například společná práce urologů a gynekologů týkající se oblasti retroperitonea a recidiv sarkomů dělohy [21]. Příkladem plánované přítomnosti urologa při onkogynekologickém výkonu je přední exenterace, kde urolog provádí cystektomii a zpravidla derivuje moč do exkludované kličky terminálního ilea a vytváří ortotopickou nebo heterotopickou derivaci moče [22]. Gynekolog v některých případech žádá o přechodnou derivaci horních močových cest zavedením ureterání cévky nebo stentu. Tento krok může znamenat pro operátora výhodu ve smyslu snazší identifikace

močovou [23]. Nicméně je třeba si uvědomit, že takový zákrok nesnižuje počet poranění ureteru, ale zvyšuje pravděpodobnost jeho případného peroperačního rozpoznání a primárního ošetření [24, 25]. Ukazuje se, že tento postup je z hlediska urologa prozíravý, protože větší část poranění močovodů je rozpoznána s časovým odstupem od operace, kdy může být okamžitá reparační významně složitější a často je odkládána [26, 27]. Základní rozdělení poranění horních a dolních močových a možnosti léčby jsou zmíněny v tabulce (Tab.1). Specifickou problematikou je vznik píštělí, striktur močovou, dysfunkce dolních močových cest a uroinfekce.

Tabulka 1 Rozdělení a terapeutické možnosti poranění horních a dolních močových cest

Lokalita poranění	Možnosti léčby
Močovod  Proximální  Střední  Distální	Endoskopie - zavedení stentu, dilatace balónkovým katetrem, endoureterotomie Ostatní metody (otevřená revize, laparoskopicky nebo roboticky asistovaný operační přístup) - ureteroureteroanastomóza (ureterografie) - transureteroanastomóza - ureterocystoneoanastomóza (reimplantace močovodu) - psoas hitch, Boariho laloková plastika - revize močovou s případnou deliberací podvazu - náhrada močovou střevem (interpozice ilea nebo appendixu) - autotransplantace ledviny
Močový měchýř  Intraperitoneální  Extraperitoneální	Konzervativní léčba (většina extraperitoneálních perforací) - derivace močového měchýře (močový katetr, punkční epicystostomie) 7-14 dní Operační korekce perforace (intraperitoneální perforace) - primární sutura (v průběhu primárního chirurgického výkonu) - sekundární sutura (operační revize se suturou močového měchýře a drenáží abdominální dutiny)
Močová trubice	Peroperační poranění uretry v průběhu onkochirurgického výkonu je u žen vzácné

1.4 Radioterapie a urologické komplikace

Radioterapie se v léčbě malignit uplatňuje přibližně u 50 % pacientů [28]. U gynekologických malignit se léčba zářením aplikuje především u tumorů děložního

hrdla a děložního těla. Také u vzácnějších nádorů vulvy a pochvy je radioterapie velmi důležitou léčebnou modalitou. Radioterapie gynekologických malignit může vést ke vzniku komplikací na úrovni horních i dolních močových cest. Tyto nežádoucí účinky jsou podmíněné velikostí dávky a typem zvoleného ozařování [29]. Nežádoucí účinky radioterapie na horní a dolní močové cesty se dělí na akutní a pozdní, přičemž časová hranice akutních nežádoucích účinků je do 90 dní. Pro zhodnocení změn po ozáření se nejčastěji využívá skórování akutních a chronických změn po ozáření mezinárodní společnosti pro radiační onkologii, biologii a fyziku (RTOG/EORTC) (Tab. 2 a Tab.3) [30]. Existují ale i jiné skórovací systémy jako například CTCA (Common Terminology Criteria for Adverse Events), jehož výhodou je přesnější specifikace sledované komplikace (Tab. 4) [31].

Tabulka 2 Hodnocení akutních změn po ozáření dle RTOG/EORTC

Stupeň 0	Bez změny kvality močení
Stupeň 1	Dvojnásobná frekvence mikce či nykturie/dysurie, nucení na močení nevyžadující terapii
Stupeň 2	Močení méně často než 1x za hodinu, dysurie, urgence, spasmus močového měchýře vyžadující lokální anestetika
Stupeň 3	Močení častěji než 1x za hodinu, dysurie, bolest v pánvi či spasmus močového měchýře vyžadující často narkotika/silná hematurie s/bez koagul
Stupeň 4	Hematurie vyžadující transfúze/akutní obstrukce močového měchýře (ne koaguly), ulcerace či nekróza
Stupeň 5	Není definován

Tabulka 3 Hodnocení chronických změn po ozáření dle RTOG/EORTC

Stupeň 0	Normální cystoskopický nález
Stupeň 1	Lehká atrofie epitelu, drobné telangiektázie, intermitentní makroskopická hematurie
Stupeň 2	Středně časté močení, generalizované telangiektázie intermitentní makroskopická hematurie
Stupeň 3	Velmi časté močení a dysurie, těžké generalizované telangiektázie (často s petechiemi); časté hematurie; snížená kapacita měchýře(<150ml)
Stupeň 4	Nekróza/kontrahovaný měchýř (kapacita <100ml); těžká hemoragická cystitida
Stupeň 5	Smrt přímo související s pozdními následky radioterapie

Tabulka 4 Systém hodnocení závažnosti hematurie dle CTCAE

Stupeň 1	Asymptomatická; observace; intervence není indikována
Stupeň 2	Symptomatická; katetrizace moč. měchýře, event. kontinuální irigace; limitovaná manuální zručnost při aktivitách běžného života
Stupeň 3	Masivní hematurie; hemosubstituce, parenterální medikace nebo indikovaná hospitalizace; indikována elektivní endoskopická, radiologická nebo operační intervence; limitovaná manuální zručnost při aktivitách běžného života
Stupeň 4	Život bezprostředně ohrožující stav; indikován urgentní radiologický nebo operační výkon
Stupeň 5	Úmrtí pacienta

Za obecně akceptovatelnou je považována urotoxicita do druhého stupně dle RTOG/EORTC klasifikace, těžší obtíže jsou hodnoceny jako velmi závažné komplikace a měly by být řešeny po dohodě s příslušným specialistou. Časné nežádoucí účinky radioterapie se mohou projevit již během léčby a jsou důsledkem přímého působení záření na rychle se dělící buňky sliznice močových cest a konečníku [32]. Pozdní (chronické) nežádoucí změny jsou důsledkem porušení cév a vaziva. Následná fibrotická přestavba má za následek změnu základních vlastností močových cest [33]. V kontextu dalšího vlivu radioterapie se zmiňuje vznik nebo akcelerace neuropatie autonomního nervového systému s přímým dopadem na funkci dolních močových cest. Podobné spektrum nežádoucích účinků řeší také onkolog a urolog při péči o pacienta po radioterapii pro karcinom prostaty. U obou těchto diagnóz jsou zmiňované rizikové faktory, které souvisí s mírou urotoxicity. Jedná se především o samotné parametry radioterapie: kumulativní radiační dávku, cílový objem a typ ozařování – zevní radioterapie, brachyterapie nebo jejich kombinace [29, 34]. Specifickou problematikou je otázka vzniku sekundárních malignit. Chaturvedi et al. prokázali v mezinárodní studii pacientek po radioterapii pro karcinom čípku a těla děložního nárůst incidence pánevních malignit včetně močového měchýře o 12 % oproti skupině bez radioterapie [35]. To je jistě fakt, který musí zohlednit nejen urolog při péči o takového pacienta. Specifickou komplikací, která souvisí s chirurgickou léčbou, radioterapií nebo komplikací těchto metod je vznik píštělí mezi močovými cestami a pánevními orgány. Píštěle můžeme dělit na základě více kritérií. Nejčastěji je zmiňována anatomické klasifikace. S ohledem na prognózu a volbu léčebné strategie zde také uvádíme WHO klasifikaci píštělí z roku 2006 (Tab. 5) [36].

Tabulka 5 Rozdělení píštělí dle prognózy (dle WHO 2006)

Simplexní píštěl s dobrou prognózou	Komplexní píštěl s nejasnou prognózou
Píštěl o velikosti <4 cm	Píštěl o velikosti ≥ 4 cm
Vezikovaginální píštěl	Vícečetné píštěle
Bez vztahu k uzávěrovému mechanismu	Rektovaginální nebo smíšená píštěl
Minimální ztráta tkáně	Uzávěrový mechanismus je postižen
Bez vztahu k ureterům	Jizvení
První pokus operace (reparace píštěle)	Jedná se o defekt celého obvodu
Nejedná se o defekt celého obvodu	Postradiční píštěl (ureteroarteriální)
	Selhání primární operace píštěle
	Extenzivní ztráta tkáně

A. Primární radioterapie

Radioterapie nebo konkomitantní chemoradioterapie je indikovaná zejména u karcinomů čípku od stadia IIB včetně. Zde je relativně vyšší incidence (17-40 %) akutních komplikací nižšího stupně (stupeň 1 a 2) [29, 37]. Často je též používána jako primární léčba u nádorů pochvy. Radiotolerance proximální části pochvy je 140 Gy, dávka na celou vagínu by neměla přesáhnout 80 Gy [38]. Zadní stěna pochvy je více radiovulnerabilní než přední a laterální stěny.

B. Adjuvantní radioterapie

Zásadně bychom se měli snažit vyhnout kombinaci radikální chirurgie (zejména radikální přístup v oblasti retroperitonea) s následnou radikální radioterapií, kdy hrozí vyšší pravděpodobnost rozvoje fibrotických změn s postižením ureterů a následným rozvojem hydronefrózy. Z hlediska vzniku závažných komplikací je nejméně žádoucí kombinovat dvě nebo tři radikální léčebné metody a musíme mít stále na mysli, že úspěšnost naší léčby závisí zejména na kvalitě po ukončení léčby [39]. Ze strany pacientek jsou velmi úzkostlivě vnímány právě obtíže související se symptomy dolních močových cest. Studie PORTEC 2, která mimo jiné prokázala vyšší incidenci frekventního močení a urgencí u brachyterapie oproti zevní radioterapii (vzestup o 6 % versus 1 % nad bazální úroveň) [40].

C. Konkomitantní chemoradioterapie

Potenciačního efektu chemoterapie podávaného současně s radioterapií se dosahuje vyšší úspěšnosti onkologické léčby. Její využití v onkogynologii je zaměřeno na především na vysoce rizikový karcinom čípku a těla děložního. Dle výsledků studie PORTEC 3 (The Postoperative Radiation Therapy

in Endometrial Cancer), která porovnávala mimo jiné také míru toxicity, byla zaznamenána vyšší míra akutní urotoxicity (stupeň 2) právě v rameni s chemoradioterapií oproti rameni se samotnou radioterapií (7 % versus 3 %). Nicméně, u vyššího stupně toxicity u akutních komplikací a pozdních komplikací bez ohledu na jejich závažnost, byly obě tyto metody stran urologických komplikací rovnocenné [41].

D. Paliativní radioterapie

Je indikována u nemocných ve špatném celkovém stavu, při diseminaci onemocnění nebo při inoperabilní recidivě. Dle Nguyenga byl u pacientek s inoperabilním karcinomem endometria, které podstoupily HDR brachyterapii, nález komplikací vyššího stupně až 16 % [42].

1.5 Systémová léčba a urologické komplikace

Spolupráce onkologa a urologa spočívá mimo jiné v péči o ledvinné funkce pacientky. Jejich zachování je podmínkou prevence vzniku nebo zhoršení renální insuficience a stává se tak důležitým aspektem plánování a podání chemoterapie, která je v onkogynekologii založená na využití platinových derivátů a taxanů. Samotný nefrotoxický efekt podané cisplatiny může renální insuficienci značně prohloubit. Cisplatina s cyklofosfamidem je považována za více nefrotoxickou kombinaci než cisplatina s paklitaxelem [43]. V některých případech obstrukční nefropatie s progresí azotémie je nezbytným krokem derivace ledviny pomocí zavedení ureterálního stentu nebo punkční nefrostomie [44]. Tento postup sice vede ke zlepšení renálních parametrů, ale zhoršuje kvalitu života pacientky. Dalším a často opomíjeným aspektem je vyšší riziko vzniku nebo recidivy uroinfekce související se zavedeným cizím tělesem [45, 46]. Důležitým faktorem je riziko imunosuprese pacientky související se základním onkologickým onemocněním, protinádorovou léčbou a případnou malnutricí. Výskyt hemoragické cystitidy jako komplikace podání cyklofosfamidu a ifosfamidu zmiňujeme jen na okraj. Setkáváme se s ní spíše u vysokodávkované chemoterapie před transplantací hematopoetických buněk [47]. Biologická terapie přinesla významný pokrok pro pacientky s pokročilým nebo metastatickým karcinomem vaječníku a recidivou karcinomu děložního čípku. Urologické komplikace jsou spíše okrajové. Výzkum terapeutických ale i možných nežádoucích účinků nadále pokračuje.

1.6 Dolní močové cesty a deficit estrogenů

Často opomíjeným prvkem bývá u léčby gynekologických malignit hypoestrogenismus, který ovlivňuje kvalitu života ženy na několika úrovních.

Významný pokles plazmatické koncentrace estrogenů (hypoestrinismus) má za následek rozvoj somatických, funkčních a psychických změn. Část z nich je vyvolána jednoznačně nedostatkem estrogenů, u dalších je obtížné odlišit podíl stárnutí. Z hlediska rychlosti nástupu rozdělujeme tyto projevy na časné a pozdní. Chirurgická léčba, radioterapie a chemoterapie pánevních malignit se významně podílejí na vzniku a prohloubení hypoestrinismu [48]. Nově se klinicko-patologické jednotky související s deficitem estrogenů v oblasti močopohlavního systému (atrofická vaginitida, urogenitální atrofie a jiné) shrnují pod společné označení „urogenitální syndrom v menopauze/klimakteriu“ (genitourinary syndrom of menopause) [49]. Vzhledem ke stejnému embryonálnímu původu močové trubice, trigona močového měchýře a pochvy je logická úvaha o společné estrogení dependenci této oblasti [50, 51]. Zvýšení poševního pH v důsledku redukce laktobacilů vede k poševní dysmikrobii s vyšším rizikem vzniku a recidivy uroinfekce. Základní urologické znaky související s deficitem estrogenů jsou zmíněny v Tabulce č.6.

Tabulka 6 Možné projevy deficitu estrogenů v oblasti vývodného močového systému

Snížení prokrvení uretrálního plexu
Stenóza zevního meatu uretry, retrakce meatu směrem do pochvy
Cystokéla, rektokéla
Prolaps uretry, karunkula uretry
Atrofie svalstva, snížení elasticity a množství podpůrné tkáně (stenóza močové trubice)
Snížení množství periuretrálních alfa adrenergických receptorů

2 Hypotézy a cíle práce

V rámci studie jsme vycházeli z několika hypotéz:

Hypotéza 1: Míra urotoxicity současné onkogynekologické léčby je nízká.

Hypotéza 2: Vznik močové píštěle považujeme za nejtěžší projev možné urotoxicity.

Hypotéza 3: Vzhledem k poklesu incidence karcinomu děložního čípku a setrvale vysoké incidenci karcinomu endometria považujeme právě u tohoto onemocnění jako možnou alternativu kombinace chirurgické léčby a radioterapie, tedy i potenciální nárůst urotoxicity. Přesto předpokládáme, že na funkci dolních močových cest bude mít spíše minimální vliv.

Hypotéza 4: Kombinace moderní chirurgické léčby a adjuvantní radioterapie by neměla z hlediska urologického komfortu významně ovlivnit kvalitu života.

Na základě těchto hypotéz jsme si stanovili následující cíle

Cíl 1: Kritické zhodnocení vlivu současné onkogynekologické léčby na dolní močové cesty pohledem urologa – retrospektivní urologický audit nejzávažnějších komplikací, které byly na našem pracovišti řešeny v desetiletém období a byly zaměřeny na píštěle a těžké formy postradiačních zánětů.

Cíl 2: Stanovení podílu jednotlivých léčebných modalit na vzniku těchto nejzávažnějších komplikací se snahou o identifikaci nejvýznamnějšího rizikového faktoru.

Cíl 3: Určení statistické významnosti rozdílů základních parametrů urodynamických funkcí u pacientek s karcinomem endometria před léčbou a po ní.

Cíl 4: U pacientek s karcinomem endometria porovnat skupinu, kde byla provedena pouze operační léčba se skupinou, která podstoupila i adjuvantní radioterapii.

Cíl 5: Zhodnocení kvality života souvisejícího s funkcí dolních močových cest u pacientek s karcinomem endometria.

3 Charakteristika souboru a použité metody

Na základě cílů práce byl definován soubor pacientek pro retrospektivní audit a prospektivní studii. V rámci retrospektivní části byl stanoven interval deseti let, v průběhu kterého jsme sledovali výskyt závažných urologických komplikací. V každém pododdílu této kapitoly je následně uveden přesný časový interval, kritéria pro zařazení do studie a vyloučení ze studie. V prospektivní části výzkumu jsme pomocí urodynamických vyšetření a dotazníků kvality života hodnotili efekt chirurgické a onkologické léčby karcinomu endometria na dolní močové cesty. Data byla sbírána z nemocničního informačního systému AMISH*HD a Medicalc4.

Souhlas s retrospektivním auditem a prospektivní studií byl řádně získán od Etické komise Fakultní nemocnice Hradec Králové (pořadové číslo 202005S07P).

3.1 Retrospektivní část

3.1.1 Močové a ureteroarteriální píštěle

Design studie: Retrospektivní studie urologických píštělí souvisejících s gynekologickými malignitami ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Data byla sbírána v časovém intervalu od 1. ledna 2011 do 31. prosince 2020.

Kritéria pro zařazení do studie a vyloučení ze studie: Všechny případy urologických píštělí pozorované u dospělých žen ve věku ≥ 18 let, které měly v anamnéze gynekologickou malignitu. Zahrnuty byly všechny typy gynekologických malignit. Případy s chybějícími nebo neúplnými záznamy byly ze studie vyloučeny.

Sběr dat: Byly získány záznamy o všech pacientkách, u kterých se objevily urologické píštěle během sledovaného období. Píštěle byly klasifikovány jak podle anatomie, tak podle prognózy dle Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2006. Cíleně byla sbírána data o gynekologické malignitě, věku pacientky, časovém intervalu od ukončení léčby po manifestaci píštěle, dále data o léčbě malignity, dosažení remise, diagnostice píštěle, typu píštěle, případné korekci píštěle a úspěšnosti této intervence. V neposlední řadě byla zaznamenána data o funkci horních močových cest a nutnosti založení derivace moče.

Statistická analýza: Popisné statistiky píštěle a léčebné charakteristiky žen s maligními píštělemi byly provedeny pomocí statistického softwarového programu NCSS 22 (NCSS, Keyville, Utah). Kategorické proměnné byly prezentovány jako

frekvence a procenta, zatímco spojité proměnné byly prezentovány jako průměr a standardní odchylka.

3.1.2 Postradiační cystitida

Design studie: Retrospektivní studie zaměřená na výskyt klinicky signifikantní hematurie u žen, která si vynutila léčbu za hospitalizace na Urologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. Sledovanými parametry byla etiologie hematurie, případná koincidence s patologií horních a dolních močových cest a eventuelní podíl radioterapie pánve na vzniku hematurie. Data byla sbírána od 1.1.2013 do 31.12.2022.

Kritéria pro zařazení do studie a vyloučení ze studie: Všechny případy klinicky signifikantní hematurie u dospělých žen ve věku ≥ 18 let, které vedly k přijetí na lůžko Urologické kliniky FN Hradec Králové. Případy s chybějícími nebo neúplnými záznamy byly ze studie vyloučeny.

Statistická analýza byla provedena stejným způsobem a pomocí stejného softwaru jako u studie urologických píštělí.

Vzhledem ke stanoveným hypotézám disertace jsme se zaměřili na zhodnocení náročnosti hospitalizace pacientek, které prodělaly onkologickou léčbu gynekologické malignity. Podrobněji jsme analyzovali data žen, u kterých byla diagnostikována postradiační cystitida. Závažnost postižení byla hodnocena pomocí kritérií CTCAE.

3.2 Prospektivní část

3.2.1 Urodynamické vyšetření

Design prospektivní studie: monocentrická, kohortová studie

Kritéria pro zařazení do studie:

- věk ≥ 18 let
- podpis informovaného souhlasu
- indikace k operační léčbě pro biopticky verifikovaný karcinom endometria
- první urodynamické vyšetření v rozmezí 1 týdne před operací
- druhé urodynamické vyšetření 6 měsíců (180 dní ± 14 dní) po operaci nebo od ukončení adjuvantní onkologické léčby.

Kritéria pro nezařazení do studie:

- věk <18 let
- odmítnutí účasti ve studii
- předchozí urogynekologický výkon pro inkontinenci.

Kritéria vyřazení ze studie:

- odvolání informovaného souhlasu
- neprovedení urodynamického vyšetření v definovaném časovém termínu
- provedení jednoho nebo žádného urodynamického vyšetření
- anamnéza perioperačního poranění horních nebo dolních močových cest.

V časovém období od 24.02.2017 do 20.01.2023 bylo identifikováno celkem 154 pacientek vhodných k zařazení do studie. S účastí ve studii souhlasilo 127 pacientek a na základě vstupních a vylučovacích kritérií bylo zařazeno 115 pacientek. Studii úspěšně dokončilo 101 pacientek. Čtrnáct pacientek bylo ze studie vyloučeno z důvodu neprovedení kontrolního urodynamického vyšetření nebo nekvalitního, případně nekompletního druhého urodynamického vyšetření. Početnější skupinou byla skupina pacientek po operaci a následné adjuvantní léčbě (N=55) ve srovnání se skupinou pacientek, které adjuvantní léčbu nepodstoupily (N=46).

Kalkulace velikosti souboru byla provedena pomocí software PASS 2023 Power Analysis and Sample Size Software, NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass. Velikost souboru $n=100$ je dostatečná k detekci klinicky významného rozdílu urodynamických parametrů.

Statistická analýza: demografické údaje jsou prezentovány pomocí průměru a směrodatné odchylky. Výsledky urodynamických studií byly vzhledem k převážně zamítnuté normalitě popsány mediánem a mezikvartilovým rozpětím (1.–3. kvartil). Ke grafické prezentaci byl využit krabicový graf.

Ke statistickému vyhodnocení byl použit statistický software NCSS 2023 Statistical Software (2023). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss. Vzhledem k problémům s normalitou jsme použili pro vyhodnocení rozdílů před operací a za 6 měsíců po operaci (resp. po skončení adjuvantní onkologické léčby) neparametrický Wilcoxonův párový test. Pro porovnání skupin a podskupin pacientek byly využity neparametrické testy Mann-Whitney

a Kolmogorov-Smirnov, popřípadě parametrický dvouvýběrový t-test. Zvolená hladina významnosti byla $\alpha=0,05$.

Metodika urodynamického vyšetření:

Vyšetření byla prováděna v časovém intervalu od 24.02.2017 do 20.01.2023 na urogynekologickém pracovišti Porodnicko gynekologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Samotné vyšetření bylo provedeno urogynekologem v průběhu jednoho týdne před operací, ale nejčastěji den před operací na urodynamickém přístroji (UMS Dynamic Mini, společnosti Medetron s.r.o.). Kontrolní urodynamické vyšetření bylo provedeno 180 dní po operaci nebo v případě následné adjuvantní léčby byla kontrolní urodynamika provedena 180 dní po ukončení adjuvance. Tolerance pro druhé vyšetření byla ± 14 dní. Urodynamické vyšetření vyhodnocuje funkci močového měchýře a močové trubice. Hodnotí funkci dolních močových cest a močové trubice pomocí třech kroků. I v rámci této studie bylo vyšetření provedeno obvyklým způsobem a skládalo se z plnicí cystometrie, měření parametrů uretrálního tlakového profilu (profilometrie) a uroflowmetrie. Druhé (kontrolní) vyšetření bylo provedeno ambulantně neboť urodynamické vyšetření je minimálně invazivní a probíhá bez nutnosti anestezie v ambulantním režimu. Před každým vyšetřením byla pacientka poučena a podepsán informovaný souhlas. Po vycévkování močového měchýře byl v gynekologické poloze zaveden třicestný uretrální katétr (9 French).

Plnicí cystometrie

Principem tohoto vyšetření je změřit tlakové změny, ke kterým dochází během plnění močového měchýře fyziologickým roztokem o pokojové teplotě rychlostí 50ml/min. Výsledkem této části urodynamiky je cystometrická křivka, do níž jsou zaznamenány i subjektivní pocity vnímání náplně močového měchýře. Z křivek může být vyhodnoceno, jak je močový měchýř citlivý na zvětšující se náplň. Další z kritérií hodnocení je i aktivita močového měchýře, jeho kapacita nebo tzv. compliance (poddajnost). Sledovanými parametry jsou první nucení na močení, cystometrická kapacita močového měchýře, efekt stresových manévrů, známky detruzorové nestability a detruzorový tlak.

Profilometrie

Profilometrie spočívá ve vytahování cévky z močového měchýře a měřením tlakových poměrů v močové trubici. Používá se např. k rozlišení dvou základních druhů močové inkontinence. Sledovanými parametry jsou funkční délka uretry a uzávěrový tlak.

Uroflowmetrie

Uroflowmetrie je základní urodynamická metoda sloužící k diagnostice poruch močení., která nemá žádnou kontraindikaci a jejíž výsledky jsou okamžitě k dispozici. Její provedení spočívá v močení do speciálního WC a následném vyhodnocení křivky zobrazující průběh vylučování moče. Hodnocenými parametry jsou mikční objem, mikční čas, maximální rychlost průtoku, případně průměrná rychlost průtoku a známky detruzorové instability. Na závěr je stanoveno postmikční reziduum pomocí změřeného objemu docévkované tekutiny.

3.2.2 Dotazník kvality života

Charakteristika souboru: vstupní a vylučovací kritéria byla stejná jako v případě urodynamických vyšetření. Celkem bylo v časovém období 24.02.2017 do 20.06.2022 identifikováno 154 pacientek vhodných k zařazení do prospektivní části studie hodnocení kvality života po léčbě pro karcinom endometria pomocí dotazníků kvality života. Zařazeno do studie bylo celkem 80 pacientek, z nich 42 podstoupilo adjuvantní onkologickou léčbu a 38 pacientek bylo po operaci sledováno.

Metody: pro subjektivní zhodnocení kvality života u pacientek léčených pro karcinom endometria jsme zvolili českou verzi dotazníku kvality života EORTC QLQ-C30 (verze 3.0) a specifický dotazník pro karcinom endometria EORTC QLQ – EN24 (dotazníky jsou součástí přílohy). Souhlas s klinickým a nekomerčním využitím dotazníku byl získán ze sekretariátu Evropské organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění (EORTC). Oba dotazníky obsahují otázky, na které pacient většinou odpovídá ve stupnici od 1 do 4, respektive od 1 do 7. K vyhodnocení výsledků bylo postupováno dle oficiálního manuálu EORTC. Při hodnocení symptomů platí, že čím vyšší je skóre, tím větší je závažnost symptomu. V případě hodnocení funkčních výsledků naopak platí, že čím vyšší je skóre, tím je lepší funkce.

EORTC-QLQ-C30 sleduje QoL obecně u pacientů s nádorovým onemocněním a obsahuje celkem 30 otázek. Skládá se ze tří hlavních oddílů : z celkového

zdravotního stavu, funkční a symptomové škály. Funkčních stupnic je celkem pět a sledují fyzické, osobní, emoční, kognitivní a sociální fungování v životě (physical, role, emotional, cognitive, social functioning). Mezi symptomy jsou zařazeny: únava, nauzea a zvracení, bolest, dušnost, nespavost, ztráta chuti, obstipace, průjem a finanční potíže. EORTC QLQ – EN24 je doplňkový dotazník navazující na EORTC-QLQ-C30, který se používá u pacientek s karcinomem endometria. I v tomto případě jsou otázky děleny do podskupiny funkční a symptomové škály. Postup výpočtu hodnot jednotlivých parametrů škál je uveden níže a je rozdělen do několika kroků.

Postup při výpočtu:

1. výpočet „RawScore“ (RS) = $(I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n) / n$,
2. dosazení RS do vzorce pro výpočet skóre funkční a symptomové škály :
 - a. **funkční škála**
skóre = $\{1 - (RS - 1) / \text{rozmezí}\} \times 100$,
 - b. **symptomová škála, celkový zdravotní stav**
skóre = $\{(RS - 1) / \text{rozmezí}\} \times 100$.

Hodnoty jednotlivých odpovědí (I), které jsou v dotazníku vyjádřeny formou čísel, nejprve sečteme a vypočítáme jejich aritmetický průměr (RS). Ten dosadíme do vzorce pro jednotlivé škály, kde „rozmezí“ znamená rozdíl mezi nejnižší a nejvyšší hodnotou v rámci odpovědi na danou otázku. V tabulkách jsou za výsledky ponechány odpovědi, které byly dle manuálu použity pro výpočet skóre.

4 Výsledky

4.1 Retrospektivní část – anatomické postižení, chirurgické a postradiační komplikace

4.1.1 Močové píštěle

Tabulka 7 Základní informace o souboru pacientek

Diagnóza (kód dle ICD-10 klasifikace)		Počet pacientek (N)	Průměrný věk v době diagnózy píštěle Směrodatná odchylka (s)
Maligní	Karcinom pochvy (C52)	1	59
	Karcinom děložního čípku (C53)	36	57.22 (15,64)
	Karcinom endometria (C54)	4	60.5 (12,58)
	Karcinom ovaria (C56)	6	63.33 (15,67)
Benigní	Leiomyom dělohy (D25, D26)	11	52.35 (14,57)
	Poranění břicha ,dolní části zad a pánve (S39)	2	13
	Divertikl uretry (N36.1)	1	62
	Endometrióza (N80)	1	31
	Urgentní císařský řez (O82)	1	36
	Císařský řez při placenta praevia (O44)	1	30

Tabulka 8 Anatomická klasifikace píštělí, rozdělení dle základní diagnózy a historie léčby malignity, čas od ukončení léčby do manifestace píštěle

Typ píštěle (anatomická klasifikace)	ICD-10 kód	Počet	Historie léčby malignity	Průměrný čas od ukončení léčby malignity do manifestace píštěle (rok)
Vezikovaginální	C53	15	46,67 % radikální hysterektomie a adjuvantní radioterapie 40 % radioterapie nebo chemoradioterapie 13.33% žádná předchozí léčba *	14,5

	C54	3	radikální chirurgická léčba	0,24
	C56	5	debulking operace **	0,67
Ureterovaginální	C53	3	radikální hysterektomie	0,03
Ureteroiliacká/ ureteroaortální	C53	3	66,66 % chemoradioterapie 33,33 % radikální hysterektomie a adjuvantní radioterapie	11,67
Vezikointestinální	C52	1	radioterapie	5
	C53	6	a brachyterapie	9,91
	C56	1	radioterapie nebo chemoradioterapie chemoterapie***	2
Vezikorektovaginální	C53	7	86 % radioterapie nebo chemoradioterapie 14 % radikální hysterektomie a adjuvantní radioterapie	13,6
	C54	1	radikální hysterektomie a adjuvantní radioterapie	3
Vezikokutánní	C53	2	radikální hysterektomie a adjuvantní radioterapie	7,5

**primárně lokálně pokročilý tumor s vezikovaginální píštělí*

***hysterektomie, adnexektomie, lymfadenektomie, omentektomie, 80 % píštělí bylo diagnostikováno do jednoho měsíce od operace*

****vezikointestinální píštěl diagnostikována spolu s relapsem onemocnění*

Tabulka 9 Léčba píštělí s ohledem na anatomickou klasifikaci a WHO klasifikaci z roku 2006 ve skupině pacientek s gynekologickou malignitou

Typ píštěle (anatomická klasifikace)	Typ píštěle (WHO klasifikace z roku 2006) (%)	Terapie píštěle (primární krok)	Dlouhodobá úspěšnost léčby (%)
Vezikovaginální	simplexní (26)	transvaginální, transperitoneální (otevřená, laparoskopická nebo roboticky asistovaná) fistulorafie	83,33
	komplexní (74)	transvaginální, transperitoneální (otevřená) fistulorafie derivace moče (ureteroileostomie)	14,29 100
Ureterovaginální	komplexní	ureterocystoneostomie	100
Ureteroilická	komplexní	vazografie, embolizace, zavedení stentgraftu	50
Ureteroaortální	komplexní	náhrada aorty cévním štěpem	*
Vezikointestinální nebo Vezikorektovaginální	komplexní	v 33,3 % případů založena terminální stomie (trasversostomie, kolostomie nebo sigmoideostomie) v 66,7 % případů bez léčby (špatný celkový stav)	**
Vezikokutánní	komplexní	augmentace močového měchýře	***

**exitus letalis – exsanguinace při reoperaci pro krvácení z aorty*

***81,25 % pacientek mělo definitivní derivaci moče nefrostomií*

*** *Pro recidivu píštěle byla v obou případech založena ureteroileostomie.*

Tabulka 10 Postižení horních močových cest ve sledované skupině pacientek s gynekologickou malignitou

Dilatace horních močových cest	ICD-10 kód a počet pacientek (N)	Typ derivace horních močových cest (N)
Unilaterální hydronefróza	C53 (N=13) C56 (N=1)	Stent (N=4) Nefrostomie (N=6) Bez derivace (N=4)
Bilaterální hydronefróza	C53 (N=17) C54 (N=2) C56 (N=1)	Unilaterální derivace (stent nebo nefrostomie) (N=7) Bilaterální derivace (stent nebo nefrostomie) (N=10) Neznámo (N=3)

4.1.2 Ureteroarteriální píštěle

Tabulka 11 Základní charakteristika souboru pacientek s ureteroilickými píštělemi

	Pacientka č.1	Pacientka č.2	Pacientka č.3
Základní diagnóza	Karcinom děložního čípku	Karcinom děložního čípku	Karcinom děložního čípku
Stádium	pT2b pN1 M0	pT2b pN0 M0	pT3b N1 M0
Historie léčby	chemoradioterapie	radikální hysterektomie s adjuvantní radioterapií, paliativní chemoterapie	chemoradioterapie
Dosažení dlouhodobé remise	ano	ne	ano
Doba od ukončení léčby do manifestace píštěle (roky)	12	10	13
Charlson comorbidity index	4	10	4

Tabulka 12 Specifikace pacientek s ohledem na typ a léčbu ureteroilické píštěle

	Pacientka č.1	Pacientka č.2	Pacientka č.3
Věk v době diagnózy píštěle (rok)	41	55	72
Typ píštěle	uretero-aortální *	uretero-ilická, vesiko-rekto-vaginální	uretero-ilická
Diagnostika	CT angiografie	CT angiografie, cystoskopie	CT angiografie
Léčba	operační revize cévním chirurgem	vasografie, zavedení stentgraftu	vasografie, zavedení stentgraftu
Anamnéza derivace močových cest	ureterální stenty oboustranně, ureteroileostomie (dle Brickera), definitivní derivace nefrostomiemi oboustranně	ureterální stenty oboustranně, definitivní derivace nefrostomiemi oboustranně	ureterální stent vpravo, přechodně nefrostomie a implantace extraanatomického stentu
Vývoj renálních funkcí, stupeň CHRI	postupná progresse renální insuficience do stadia CKD 3 b	CHRI stadia CKD 2	postupná progresse renální insuficience do stadia CKD 3 b
Definitivní derivace moče ipsilaterální ledviny	nefrostomie	nefrostomie	extraanatomický stent
Úspěšnost léčby	úmrtí v důsledku exsanguinace při reoperaci (<i>mors in tabula</i>) **	úmrtí v důsledku recidivy malignity	úmrtí v důsledku exsanguinace ***

* Pacientka, která v rámci těžké dysfunkce dolních močových cest v důsledku radioterapie podstoupila primárně derivaci moče (ureteroileostomie). Samotná píštěl vznikla s časovým odstupem mezi levým močovodem a aortou a projevila se jako masivní krvácení z ureteroileostomie.

** Píštěl mezi aortou a levým močovodem byla řešena náhradou aorty autologním cévním štěpem z femorální žíly. Pacientka zemřela při akutní chirurgické revizi z důvodu masivního krvácení při ruptuře štěpu.

*** V průběhu hospitalizace pro COVID 19 s těžkou respirační insuficiencí byla zjištěna disekce ilické arterie v blízkosti stentgraftu.

4.1.3 Postradiační cystitida

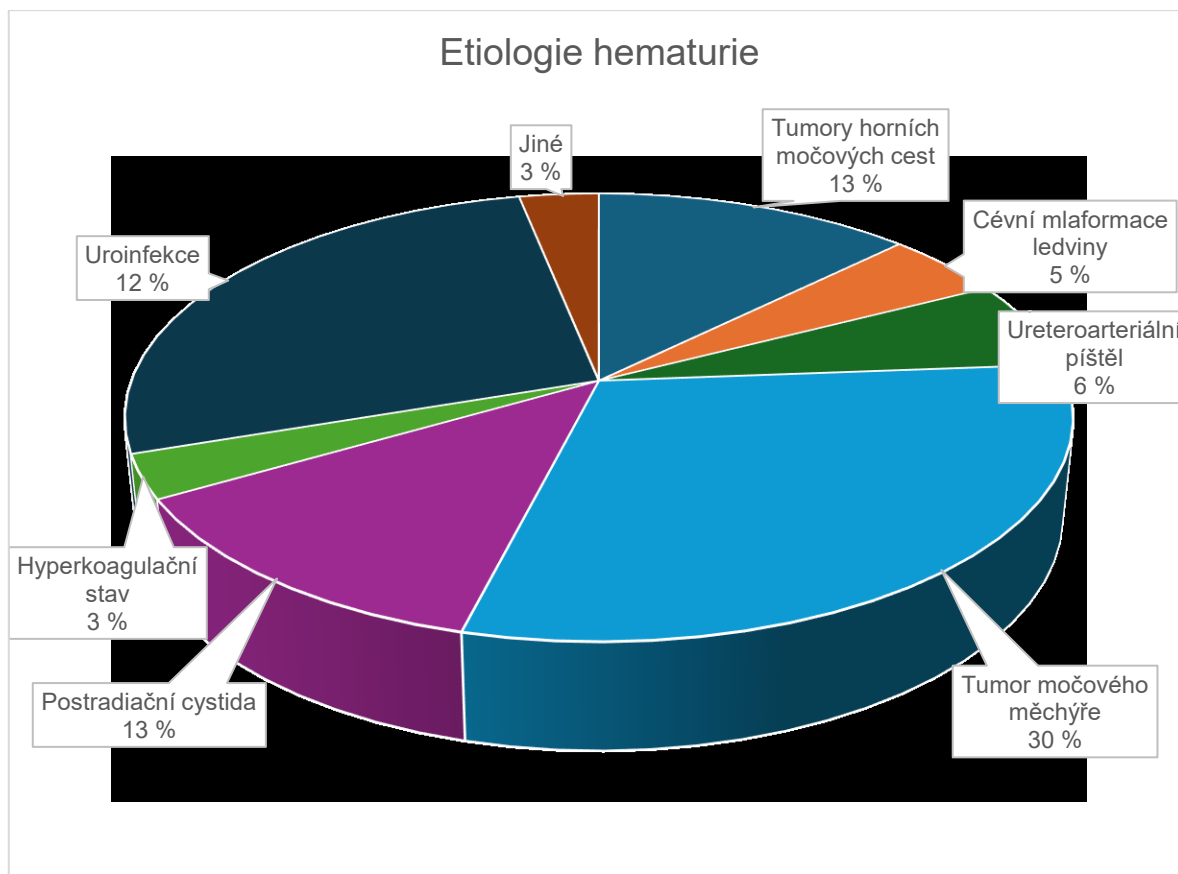
Tabulka 13 Etiologie makroskopická hematurie ve vztahu k močovým cestám, doba hospitalizace a četnost rehospitalizací pacientek ve sledovaném období (1.1.2013 -31.12.2022)

	Etiologie hematurie	Počet případů (N)	Průměrná doba hospitalizace (dny)	Opakovaná hospitalizace (N)
Horní močové cesty	Zhoubný novotvar ledviny	4	11,5	1
	Nezhoubný novotvar ledviny	2	7,5	1
	Zhoubný novotvar močovodu	1	12	0
	Ureteroarteriální píštěl*	4	25,5	6
	iatrogenní příčina**	2	6,5	0
Dolní močové cesty	Zhoubný novotvar močového měchýře	20	11,4	6
	Zhoubný novotvar rekta (stadium T4)	1	18	1
	Postradiační cystida	8	5,9	7
	Hemoragická cystida (infekční)	18	5,1	1
	Hyperkoagulační stav	3	23***	0

*Ve třech případech se jednalo o ureteroilické píštěle a v jednom případě byla prokázána komunikace mezi aortou a levostranným ureterem u pacientky s ureteroileostomií.

**Krvácení z ledviny z oblasti arteriovenózního zkratu (stav po perkutánní nefrolitopaxi a ve druhém případě masivní krvácení po výměně nefrostomie).

***V jednom případě, kdy byla celková doba hospitalizace 53 dní byla kombinace hyperkoagulačního stavu s nově zjištěným lokálně pokročilým tumorem močového měchýře.



Graf 3 Etiologie hematurie ve sledovaném souboru 63 pacientek

Tabulka 14 Obecné informace o pacientkách hospitalizovaných pro postradiační cystitidu ve sledovaném období (1.1.2013 -31.12.2022)

Pacientka	Věk (roky)	ICD-10 kód	Doba od ukončení radioterapie (rok)	Trvání hospitalizace (den)	Rehospitalizace
1.	41	C53	7	6	ano (1x)
2.	64	C53	15	2	ne
3.	74	C20	14	2	ano (3x)
4.	74	C53	36	12	ano (1x)
5.	79	C53	47	6	ne
6.	87	C53	38	7	ne
7.	91	C54	15	8	ano (2x)
8.	95	C54	15	4	ne

Tabulka 15 Informace o pacientkách hospitalizovaných pro postradiační cystitidu se zaměřením na diagnostiku, závažnost hematurie a její léčbu

Pacientka	Diagnostika	Nejnižší hladina hemoglobinu (g/l) *	Zvolená strategie léčby	Podání transfúze	Stupeň závažnosti hematurie (CTCAE)	Anamnéza antiagregační nebo antikoagulační léčby
1.	UCS, CT	71	laváž	ano	3	ne
2.	UCS, UZ	95	laváž	ne	2	5-ASA
3.	UCS, CT	75	laváž	ano	3	ne
4.	UCS, UZ	82	endoskopie	ano	3	warfarin
5.	UCS, UZ	83	laváž	ne	2	ne
6.	UCS, UZ	66	laváž	ano	3	ne
7.	UCS, CT	66	embolizace	ano	4	ne
8.	UCS, UZ	116	laváž	ne	2	5-ASA

**nejnižší hladina hemoglobinu zaznamenaná během hospitalizace*

***v celkové anestezii byla provedena endoskopie, výplach koagul a elektrokoagulace viditelných zdrojů krvácení*

4.2 Prospektivní pozorování – hodnocení kvality života u pacientek léčených pro karcinom endometria

4.2.1 Urodynamické vyšetření

Tabulka 16 Základní demografická data hodnoceného souboru

	Pacientky BEZ adjuvantní léčby	Pacientky PO adjuvantní léčbě
Počet	46	55
Věk (roky)		
Průměr	63	64,2
SD	10,7	8,3
Věkové rozmezí	36-83	43-81
BMI		
Průměr	33	31,3
SD	5,5	6,4
Typ operace (počet)		
- roboticky asistovaná	33 (32,67 %)	20 (19,8 %)
- otevřená	13 (12,87 %)	35 (34,66 %)

Tabulka 17 Výsledky urodynamických studií před operací a šest měsíců po operaci (bez adjuvantní onkologické léčby)

	UDN před operací (medián 1.-3. kvartil)	UDN 6 měsíců po operaci (medián 1.-3. kvartil)	p-value
První nucení na močení (ml)	224 171 – 299,3	204,5 163 – 276,8	0,119
Kapacita močového měchýře (ml)	428 341,5 - 455,8	439 360,8 – 455,3	0,087
Detruzorový tlak (cmH ₂ O)	20,9 9,75 – 39,7	19,8 10,9 – 29,8	0,157
Délka uretry (cm)	3,1 2,6 – 3,4	3,2 2,7 – 3,7	0,486
Uzávěrový tlak (cmH ₂ O)	69,1 50,15 – 92,8	70 47,2 – 92,4	0,611
Mikční objem (ml)	442,25 347,5 – 484,5	459,5 383,8 - 504	0,014
Mikční čas (s)	30 20 – 41,3	28,5 22,7 – 39	0,677
Maximální rychlost průtoku (ml/s)	24,4 20,5 – 32,9	25,3 20,7 - 36	0,244
Postmikční reziduum (ml)	0 0–0	0 0–0	0,002

† výsledky neparametrického Wilcoxonova párového testu

Tabulka 18 Výsledky urodynamických studií před operací a šest měsíců po ukončení adjuvantní onkologické léčby

	UDN před operací (medián 1.-3. kvartil)	UDN 6 měsíců po ukončení adjuvantní onkologické léčby (medián 1.-3. kvartil)	p-value
První nucení na močení (ml)	192 149–300	235 157–346	0,001
Kapacita močového měchýře (ml)	436 345–457	404 333–468	0,204
Detruzorový tlak (cmH ₂ O)	25 18,8 – 34	22,1 14,9 – 32	0,265
Délka uretry (cm)	3,1 2,3 – 3,4	3 2,4 – 3,4	0,843
Uzávěrový tlak (cmH ₂ O)	64,2 46,3 – 83,8	64 47 – 89,7	0,877
Mikční objem (ml)	435 370–488	425 332–489	0,697
Mikční čas (s)	29 23–38	29 21–38	0,733
Maximální rychlost průtoku (ml/s)	22,9 18–33	23,1 18–33	0,627
Postmikční reziduum (ml)	0 0–0	0 0–0	0,187

† výsledky neparametrického Wilcoxonova párového testu

Tabulka 19 Porovnání kvantitativních parametrů urodynamického vyšetření mezi skupinou pacientek s adjuvantní onkologickou léčbou a skupinou bez adjuvantní onkologické léčby

	UDN před operací (p-value)	UDN 6 měsíců po léčbě * (p-value)	Rozdíly UDN ** (p-value)
První nucení na močení	0,366 †	0,132 †	0,000351 †††
Kapacita močového měchýře	0,830 †	0,355 †	0,0342 †
Detruzorový tlak	0,392 †	0,502 †	0,402 †††
Délka uretry	0,555 †	0,172 †	0,729 †††
Uzávěrový tlak	0,510 †	0,636 †	0,556 †
Mikční objem	0,791 ††	0,037 ††	0,0221 †
Mikční čas	0,989 †	0,614 †	0,850 †
Maximální rychlost průtoku	0,658 †	0,392 †	0,435 †††
Postmikční reziduum	0,926 †	0,999 †	0,998 †††

† *neparametrický test Mann-Whitney*

†† *dvouvýběrový t-test*

††† *neparametrický test Kolmogorov-Smirnov*

**šest měsíců po operaci nebo ukončení onkologické adjuvantní léčby*

***porovnání rozdílů parametrů urodynamického vyšetření před operací a 6 měsíců po operaci nebo ukončení adjuvantní onkologické léčby*

Tabulka 20 Porovnání kvantitativních parametrů urodynamického vyšetření ve skupině pacientek po operaci, bez adjuvantní onkologické léčby s ohledem na techniku operace (OTEVŘENÁ versus ROBOTICKY asistovaná hysterektomie)

	UDN před operací (p-value)	UDN 6 měsíců po operaci (p-value)
První nucení na močení	0,140 †	0,354 †
Kapacita močového měchýře	0,464 †	0,208 †
Detruzorový tlak	0,161 †	0,951 †
Délka uretry	0,138 ††	0,179 †
Uzávěrový tlak	0,143 †	0,0174 †
Mikční objem	0,300 †	0,373 †
Mikční čas	0,913 †	0,932 †
Maximální rychlost průtoku	0,742 †	0,634 †
Postmikční reziduum	0,959 †	1,000 ††

† *neparametrický test Mann-Whitney*

†† *neparametrický test Kolmogorov-Smirnov*

Tabulka 21 Porovnání kvantitativních parametrů urodynamického vyšetření ve skupině pacientek po operaci, s následnou adjuvantní onkologickou léčbou s ohledem na techniku operace (OTEVŘENÁ versus ROBOTICKY asistovaná hysterektomie)

	UDN před operací (p-value)	UDN 6 měsíců po operaci (p-value)
První nucení na močení	0,643 †	0,834 †
Kapacita močového měchýře	0,581 †	0,401 †
Detruzorový tlak	0,306 †	0,119 †
Délka uretry	0,293 †	0,663 ††
Uzávěrový tlak	0,306 †	0,800 †
Mikční objem	0,184 †	0,391 †
Mikční čas	0,0926 †	0,483 †
Maximální rychlost průtoku	0,0963 †	0,0398 †
Postmikční reziduum	0,180 †	0,461 †

† *neparametrický test Mann-Whitney*

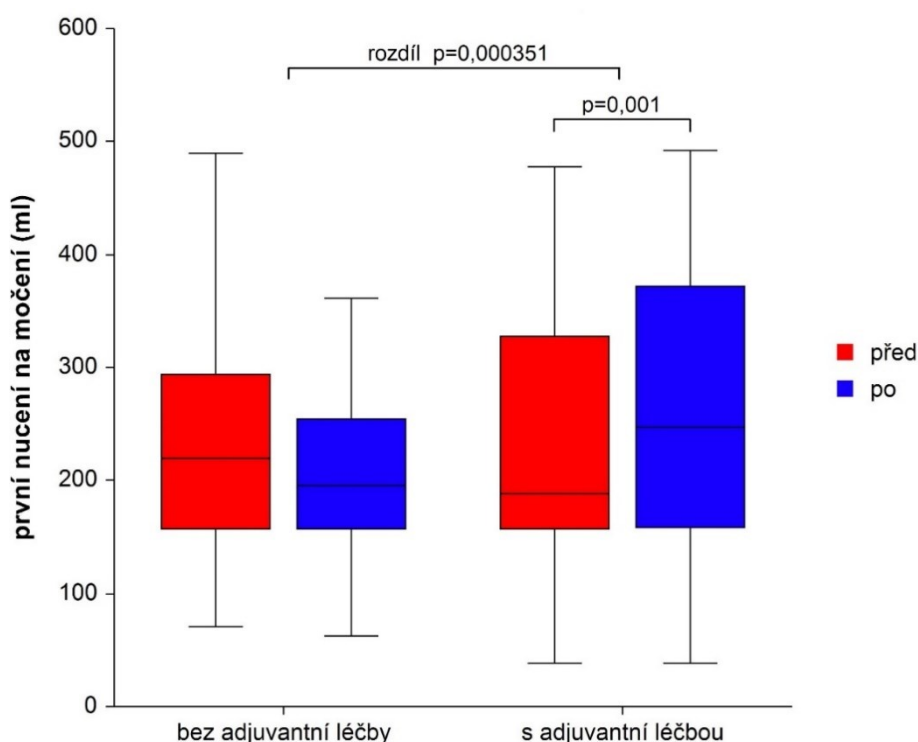
†† *neparametrický test Kolmogorov-Smirnov*

Tabulka 22 Porovnání kvantitativních parametrů urodynamických vyšetření před léčbou a po ukončení adjuvantní onkologické léčby, rozdělní dle typu adjuvantní léčby

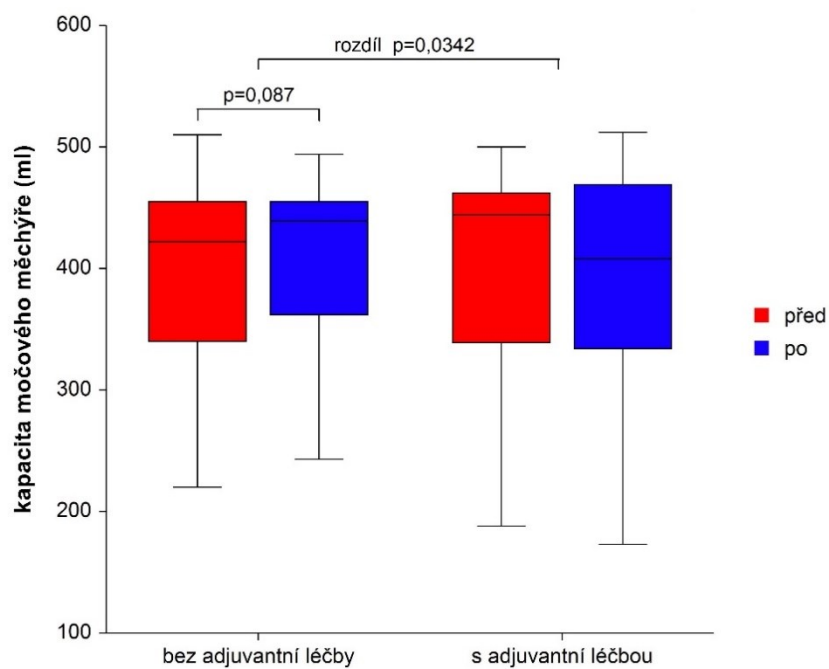
	Zevní radioterapie a brachyterapie	Brachyterapie	Chemoterapie a radioterapie *
	p-value	p-value	p-value
První nucení na močení	0,0304 †	0,0925 †	0,0908 †
Kapacita močového měchýře	0,0249 †	0,142 †	0,212 †
Detruzorový tlak	0,305 †	0,326 †	0,198 †
Délka uretry	0,671 †	0,832 †	0,322 †
Uzávěrový tlak	0,182 †	0,673 †	0,243 †
Mikční objem	0,0543 †	0,944 †	0,131 †
Mikční čas	0,536 †	0,944 †	0,115 †
Maximální rychlost průtoku	0,459 †	0,725 †	0,856 †
Postmikční reziduum	0,578 †	0,101 †	0,271 †

† neparametrický Wilcoxonův párový test

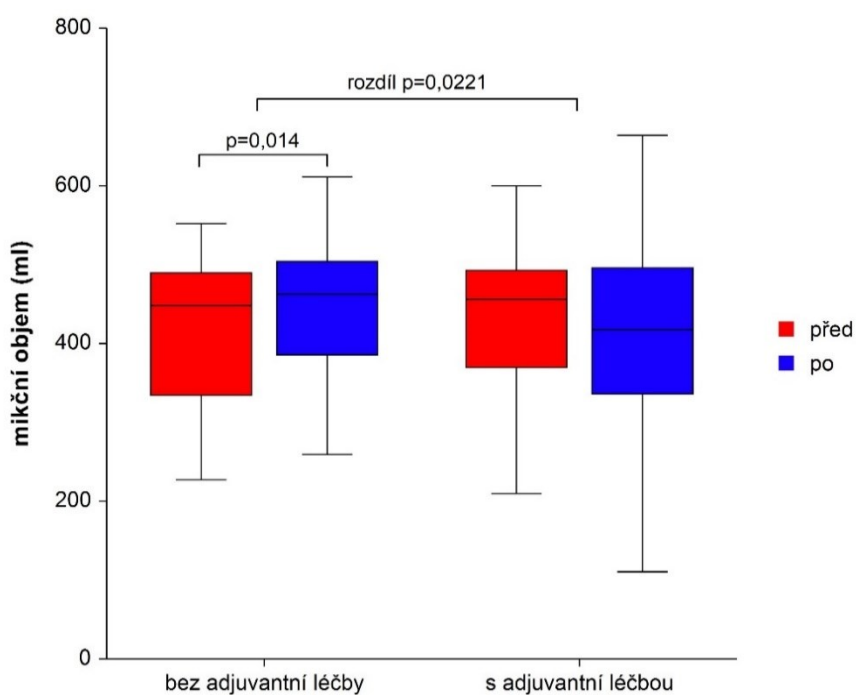
*Chemoterapie se zevní radioterapií v kombinaci s brachyterapií nebo chemoterapie se zevní radioterapií, případně chemoterapie s brachyterapií



Graf 4 Porovnání parametrů cystometrie mezi skupina žen s anamnézou adjuvantní terapie a bez adjuvance pro karcinom endometria



Graf 5 Porovnání parametrů cystometrie mezi skupina žen s anamnézou adjuvantní terapie a bez adjuvance pro karcinom endometria



Graf 6 Porovnání parametrů uroflowmetrie mezi skupina žen s anamnézou adjuvantní terapie a bez adjuvance pro karcinom endometria

4.2.2 Dotazník kvality života

Tabulka 23 Výsledky dotazníků kvality života EORTC QLQ C30 před operací ve skupinách pacientek s karcinomem endometria, které byly dále pouze sledovány anebo podstoupily adjuvantní onkologickou léčku

	BEZ adjuvance (N=38) Bodové hodnoty (směrodatná odchylka)	S ADJUVANCÍ (N=42) Bodové hodnoty (směrodatná odchylka)
Celkový zdravotní stav	65,789 (16,867)	67,857 (13,720)
Symptomová škála		
Únava	22,515 (14,496)	22,751 (12,740)
Nevolnost a zvracení	14,474 (21,978)	7,540 (17,731)
Bolest	9,211 (18,461)	3,968 (8,072)
Dušnost	7,895 (14,361)	4,762 (11,806)
Nespavost	17,544 (16,867)	15,079 (16,792)
Ztráta chuti k jídlu	14,035 (21,409)	13,492 (19,561)
Zácpa	7,018 (13,772)	3,175 (9,903)
Průjem	9,649 (18,836)	6,349 (15,156)
Finanční potíže	0,877 (5,407)	0 (0)
Funkční škála		
Fyzické **	90,351 (14,010)	92,063 (11,237)
Osobní**	80,702 (19,190)	82,936 (16,250)
Emoční**	92,325 (8,078)	89,286 (7,870)
Kognitivní**	94,298 (8,013)	93,254 (8,280)
Sociální**	86,842 (21,630)	88,095 (17,763)

** *fungování v běžném životě*

Tabulka 24 Výsledky dotazníků kvality života EORTC QLQ C30 šest měsíců
od operace nebo ukončení adjuvantní onkologické léčby

	BEZ adjuvance (N=38) Bodové hodnoty (směrodatná odchylka)	S ADJUVANCÍ (N=42) Bodové hodnoty (směrodatná odchylka)
Celkový zdravotní stav	65,7989 (17,522)	65,079 (14,046)
Symptomová škála		
Únava	23,980 (16,241)	23,810 (11,130)
Nevolnost a zvracení	12,719 (22,068)	9,921 (17,289)
Bolest	7,895 (12,091)	4,762 (8,463)
Dušnost	7,018 (13,772)	4,762 (11,806)
Nespavost	18,421 (16,797)	16,667 (16,869)
Ztráta chuti k jídlu	13,158 (21,280)	15,873 (18,388)
Zácpa	6,140 (13,095)	3,175 (9,903)
Průjem	9,649 (18,837)	7,143 (15,679)
Finanční potíže	0,877 (5,407)	0,794 (5,143)
Funkční škála		
Fyzické **	90,702 (12,643)	91,905 (10,672)
Osobní**	81,140 (18,246)	84,127 (15,157)
Emoční**	93,421 (7,028)	88,492 (8,425)
Kognitivní**	93,860 (8,148)	94,048 (8,083)
Sociální**	87,281 (19,542)	89,683 (17,247)

** *fungování v běžném životě*

Tabulka 25 Výsledky dotazníků kvality života EORTC QLQ-EN24 před operací ve skupinách pacientek s karcinomem endometria, které byly dále pouze sledovány anebo podstoupily adjuvantní onkologickou léčku

	BEZ adjuvance (N=38) Bodové hodnoty (směrodatná odchylka)	S ADJUVANCÍ (N=42) Bodové hodnoty (směrodatná odchylka)
Symptomová škála		
Lymfedém	7,018 (10,705)	4,365 (9,061)
Urologické příznaky	11,154 (16,698)	6,746 (10,926)
Gastrointestinální příznaky	10,702 (13,018)	5,238 (10,258)
Nízké sebevědomí*	13,426 (15,846)	15,041 (18,183)
Sexuální/vaginální obtíže	**	**
Bolest zad a pánve	19,300 (25,269)	15,873 (16,850)
Brnění/necitlivost	5,263 (18,218)	1,587 (7,185)
Bolest svalů	7,018 (17,601)	3,174 (9,903)
Vypadávání vlasů	6,140 (13,095)	3,175 (9,903)
Změna chuti	18,421 (25,347)	7,937 (19,211)
Funkční škála		
Zájem o sex (libido)	93,333 (19,470)	95,833 (11,164)
Sexuální aktivita	89,216 (21,273)	93,333 (13,503)
Sexuální prožitek	60 (26,294)	55,556 (16,667)

* *týkající se vlastního těla*

***obtížně interpretovatelné výsledky pro nízký počet vyplněných odpovědí*

Tabulka 26 Výsledky dotazníků kvality života EORTC QLQ-EN24 šest měsíců od operace nebo ukončení adjuvantní onkologické léčby

	BEZ adjuvance (N=38) Bodové hodnoty (směrodatná odchylka)	S ADJUVANCÍ (N=42) Bodové hodnoty (směrodatná odchylka)
Symptomová škála		
Lymfedém	7,018 (10,705)	5,159 (10,073)
Urologické příznaky	9,430 (13,994)	8,730 (13,393)
Gastrointestinální příznaky	10 (13,842)	6,667 (11,214)
Zhoršení sebehodnocení*	13,333 (16,068)	13,889 (17,622)
Sexuální/vaginální obtíže	**	**
Bolest zad a pánve	15,789 (16,867)	14,286 (16,696)
Brnění/necitlivost	3,509 (15,086)	3,174 (12,340)
Bolest svalů	6,140 (15,217)	4,762 (13,913)
Vypadávání vlasů	5,263 (12,318)	3,968 (10,926)
Změna chuti	15,789 (24,183)	10,317 (21,449)
Funkční škála		
Zájem o sex (libido)	91,176 (20,612)	97,561 (8,789)
Sexuální aktivita	88,889 (18,002)	94,309 (12,698)
Sexuální prožitek	72,222 (23,925)	66,667 (21,082)

* *týkající se vlastního těla*

** *obtížně interpretovatelné výsledky pro nízký počet vyplněných odpovědí*

5 Diskuse

Retrospektivní část výzkumu – anatomické postižení, chirurgické a postradiční komplikace

5.1.1 Močové píštěle

Porušení kontinuity močových cest s únikem moči mimo tento prostor považujeme za jednu z nejhorsích komplikací, ke kterým může vůbec v medicíně dojít. Naše práce potvrzuje, že se s těmito případy nejčastěji setkáváme po proběhlé onkologické léčbě (73 % pacientek), kde je dominující podskupina s karcinomem děložního čípku (57 %). Zbývající částí sledovaného souboru jsou ženy po operacích pro benigní léze, zejména po hysterektomii pro děložní myom a nejmenší podskupinou jsou píštěle po traumatu a porodu (Tab.7). U části pacientek se tedy i dnes na vzniku píštěle podílí pouze chirurgická léčba, při které může dojít k nepoznanému poranění uropoetického traktu, jehož následkem může být vznik píštěle. Naopak v porodnictví se v našich podmínkách jedná víceméně o vzácné případy, což potvrzuje i náš soubor (pouze 2 pacientky). V dnešní době může být velmi rizikový císařský řez u vcestného lůžka s poruchou placentace ve smyslu *placenta praevia increta-percreta*, při kterém musí být provedena i peripartální hysterektomie. Prorůstající placenta se může dostat až do močového měchýře (1 pacientka). V nizozemské prospektivní studii bylo zjištěno poranění močových cest až u 15 % pacientek, které podstoupily peripartální hysterektomii [52]. V onkogynekologii je potom velmi důležité, zda se jedná o primární chirurgii nebo o recidivu (sekundární chirurgie). Velmi důležitým pokrokem je centralizace těchto případů s možností kvalitního předoperačního vyšetření, narůstajícími zkušenostmi a plánovanou spoluúčastí urologa při onkogynekologické intervenci. V literatuře se setkáváme nejčastěji s retrospektivními studiemi případů, které poskytují heterogenní data [53].

Nejvíce ohroženou skupinou v našem souboru jsou tedy pacientky po léčbě karcinomu děložního čípku (37 pacientek), kde překvapivě největší počet případů je pouze po primární radioterapii (18 pacientek). Menší část tvoří odoperované případy s adjuvantní radioterapií, kde je kumulace chirurgie a radioterapie zásadním rizikovým faktorem, což souvisí s velmi těsnou anatomickou blízkostí cervixu a močového měchýře. To, že jsme v našem souboru zaznamenali nejvyšší počet

případů u karcinomu cervixu po primární radikální radioterapii tedy neodpovídá obecnému tvrzení o kumulaci rizika při použití dvoukombinační radikální léčby, tedy radikální chirurgie, po které následuje radikální radioterapie. Tento fakt si vysvětlujeme větším počtem případů s primárně pokročilým onemocněním v našem souboru. U větších souborů pacientek po radioterapii se setkáváme s mírně vyšším počtem píštělí po zevní radioterapii (1,9 %) ve srovnání s intravaginální brachyterapií (0,8 %) [54]. Průměrná doba manifestace píštěle od ukončení léčby se však liší podle léčebné modalit. Zatímco u pooperačních píštělí je to nejčastější diagnóza v prvních dnech a týdnech po operaci, tak postradiační píštěl se může manifestovat s odstupem i více let (Tab.8).

S ohledem na lokalizaci postižení jsou nejčastější píštěle vesikovaginální, méně časté jsou píštěle ureterovaginální a uretrovaginální. U ostatních píštělí je četnost výskytu výrazně nižší. S ureteroilickou píštělí se setkáváme výjimečně. V našem souboru se jednalo o tři pacientky (5 %) s nálezem komunikace ureteru s cévou. U těchto případů se ale jedná vždy o závažný stav s rizikem život ohrožujícího krvácení, což potvrzují také naše výsledky. O to větší výzvou tak zůstává jejich správná a včasná diagnostika. I když se snažíme cílevědomě kombinaci radikální chirurgické léčby a adjuvantní radikální radioterapii vyhýbat, tak na straně druhé je nutné konstatovat, že dojde-li ke kumulaci více negativních prognostických faktorů u konkrétního nádorového onemocnění (nepříznivý histopatologický typ, agresivní chování nádoru, neúplná resekce nádoru atd.), tak je právě adjuvantní radioterapie jedinou možností jak celkový onkologický léčebný efekt posílit a v určitých případech se této potenciálně velmi rizikové kombinaci nevyhneme ani dnes [55]. Naprostá většina postiradiačních píštělí jsou píštěle komplexní, kde péče o tyto pacientky je vždy mnohem náročnější. Významným faktorem, který ovlivňuje jejich morbiditu může být navíc recidivující uroinfekce a renální insuficience, která vzniká v souvislosti s postradiační fibrózou retroperitonea. Za rizikové faktory eventuální urotoxicity v onkogynekologii je obecně vedle zmíněné rizikové dvoukombinační léčby u karcinomu cervixu považovaná též léčba inhibitory neoangiogeneze bevacizumabem po proběhlé chemoterapii u suboptimálně resekovaného karcinomu ovaria [56]. V našem souboru jsme se však s takovouto pacientkou nesešli.

Terapie píštělí zůstává i přes současné léčebné možnosti velkou výzvou. Naprosto zásadními prvky, které rozhodují o úspěchu léčby, zůstává kvalitní diagnostika a informovanost pacientky. Dalším velmi důležitým krokem je načasování

případného řešení. V rámci jednotlivých publikací se definice „časné“ korekce vesikovaginální píštěle udává interval 2-6 týdnů [57]. V našem souboru byla provedena časná fistulografie do jednoho měsíce od operace u 8 pacientek. V ostatních případech, kdy byla píštěl diagnostikována později, byla chirurgická korekce provedena s odstupem minimálně pěti měsíců. Zcela jasným limitujícím faktorem, který rozhoduje o úspěšnosti terapie píštělí je kvalita tkání postiženého úseku urogenitálního traktu. Smysluplný argument pro odloženou terapii některých píštělí je časový interval nutný pro reparaci změn po předchozím chirurgickém výkonu. Zatímco pooperační změny jsou dané otokem, zánětem a nekrózou tkání, tak u postradičních píštělí zůstává bezprostřední okolí ohroženo ischemií související s ozářením indukovanou endarteritidou [58]. Výsledky léčby komplexních píštělí se, s ohledem na poruchu vaskularizace ozářených tkání, vyznačují vyšším procentem relapsů. V našem souboru byla primární fistulografie komplexní vesikovaginální píštěle provedena u 7 pacientek a ve všech případech došlo k relapsu (Tab. 9). Britští autoři v retrospektivní analýze uvádějí celkovou úspěšnost chirurgické korekce postradiační vesikovaginální píštěle ve 25 % [59]. Jak již bylo zmíněno, u onkologických pacientek bychom neměli zapomínat na možnost recidivy základního onemocnění.

Prognóza pacientky a eventuální zahájení další linie protinádorové léčby mohou být ovlivněny manifestací obstrukční nefropatie s rozvojem renální insuficience při sekundární fibróze retroperitonea [58, 60]. V našem souboru byla u 36 pacientek (55 %) zjištěna unilaterální nebo bilaterální hydronefróza a v 27 případech byla založena derivace ureterálním stentem nebo nefrostomií (Tab.10). Nejzávažnější z hlediska ohrožení života jsou ureteroilické píštěle, které byly v našem souboru celkem tři. Vždy se jednalo o komplexní postiradiační píštěl, která vznikla v terénu dlouhodobě zavedeného ureterálního stentu. Jedná se o nejproblematictější typy píštělí s vysokou mortalitou, což potvrzuje i úmrtí dvou našich pacientek na exsanguinaci.

5.1.2 Ureteroarteriální píštěle

Patologická komunikace mezi cévním řečištěm a močovými cestami je raritním, ale o to závažnějším stavem. Úspěšnost léčby závisí na rychlé diagnostice a dostupnosti metod intervenční radiologie a konzultaci cévního chirurga. V literatuře se setkáváme spíše s kazuistickými sděleními nebo s přehledy, které vycházejí z hodnocení sérií případů a publikovaná data jsou heterogenní. Uvádí se, že přibližně

v 15 % se jedná o píštěl primární vznikající na podkladě cévních onemocnění (cévní malformace, aneurysma) a v 85 % případů je etiologie sekundární, u kterých mezi nejvýznamnější rizikové faktory patří především operace nebo radioterapie pro malignitu v oblasti pánve [61]. Nejnovější práce však uvádí ještě vyšší podíl sekundárně vzniklých píštělí (97,5 %). Specifickým rizikem je přítomnost ureterálního stentu či stentgraftu v pánevních tepnách. Kolektiv nizozemských autorů, který publikoval doposud jeden z nejobsáhlejších přehledů (metaanalýza) ureteroarteriálních píštělí (N=470) udává, že dominantní skupinou byli pacienti s onkologickou diagnózou (N=311) a ve 26 % případů se jednalo o pacientky s diagnózou karcinomu děložního čípku [62]. V našem souboru se jednalo o tři pacientky (6 %) s nálezem komunikace ureteru s cévou. V souladu s publikovanými daty naše práce potvrzuje přítomnost výše zmíněných rizikových faktorů vedoucích ke vzniku píštěle. Ve všech třech případech se jednalo o pacientky s diagnózou karcinomu děložního čípku a všechny podstoupily v průběhu léčby radioterapii. U dvou z nich to byla provedena primární chemoradioterapie a v jednom případě se jednalo o adjuvantní radioterapii po radikální chirurgické léčbě (Tab.11). I když se snažíme cílevědomě kombinaci radikální chirurgické léčby a adjuvantní radikální radioterapii vyhýbat, tak na straně druhé je nutné konstatovat, že dojde-li ke kumulaci více negativních prognostických faktorů u konkrétního nádorového onemocnění (nepříznivý histopatologický typ, agresivní chování nádoru, neúplná resekce nádoru atd.), tak je právě adjuvantní radioterapie jedinou možností jak celkový onkologický léčebný efekt posílit a v určitých případech se této potenciálně velmi rizikové kombinaci nevyhneme ani dnes [55]. Patofyziologie vzniku sekundární ureteroilické píštěle je multifaktoriální. Za fyziologických podmínek může volně ureter klouzat po pulzující arterii. Fixace ureteru k adventicii cév v důsledku proběhlé operace, ischemie tkání vzniklá v souvislosti s radioterapií, nebezpečí nekrózy tkání při přítomnosti ureterálního stentu nebo cévního stentgraftu a uroinfekce [63]. To jsou patrně nejčastější příčiny, které vedou k narušení elasticity, flexibility a mikroprostředí močovodu a cév v úrovni jejich křížení a vedou v konečném důsledku ke vzniku píštěle [64]. Základním klinickým nálezem byla v naprosté většině případů hematurie různé intenzity. Mikroskopická nebo makroskopická hematurie je symptomem, který může mít více příčin. V případě zavedeného stentu se uvádí možnost koincidence hematurie od 10-27 % [65]. Masivní makroskopická hematurie, která mění svoji intenzitu, manifestuje se periodicky a objevuje se u pacientů s výše uvedenými

rizikovými faktory, by měla být vyšetřena ze strany urologa s mimořádnou obezřetností. Specifikem a nebezpečím ureteroarteriálních píštělí je fakt, že se nemusí vyskytovat a zpravidla také nevyskytují jako kontinuální nález. Nejvyšší senzitivitu radiologických (angiografie, CT angiografie) nebo urologických (cystoskopie, ureteropyelografie) vyšetření se dosahuje při aktivitě píštěle, která se projeví především přítomností nebo zintenzivněním hematurie. Provokační manévry mohou citlivost těchto diagnostických vyšetření zvýšit (ale s rizikem progresu krvácení) a měly by být provedeny v podmínkách, které umožňují neprodlenou intervenci [66]. V našem souboru zvolil urolog jako základní vyšetření CT angiografii, která měla velmi dobrou senzitivitu. Toto si vysvětlujeme, že vyšetření bylo provedeno v období vyšší intenzity hematurie. V literatuře se však setkáváme s nižší senzitivitou těchto vyšetření [67]. Samotná lokalizace píštěle závisí na průběhu močovodu. Nejčastěji to bývá v oblasti křížení se společnou nebo vnitřní ilickou arterií. Primární nebo sekundární fibróza retroperitonea, stav po transplantaci ledviny nebo operace s derivací moče mohou měnit přirozený průběh ureteru a píštěle tak vznikají v méně obvyklých lokalizacích [68, 69]. V posledních dvou dekádách prodělala léčba těchto komplikací velký posun. Rozvoj a aplikace metod intervenční radiologie znamenaly méně invazivní alternativu řešení těchto urgentních stavů ve srovnání s klasickým chirurgickým přístupem. Publikovaná data porovnávající výsledky léčby v období před rokem 2000 a po přelomu milénia dokládají pokles mortality vázané na přítomnost ureteroarteriální píštěle z 11 % na 7 % [70]. Endovaskulární intervenci s embolizací či zavedením endovaskulárních léčebných stentgraftů jsme využili u dvou našich pacientek. Tato metoda měla u nich dobrou toleranci i bezprostřední úspěšnost. V jednom případě došlo s odstupem tří let k úmrtí při masivním krvácení v důsledku krvácení kolem stentgraftu. Potenciální rizika dlouhodobě zavedeného cévního stentgraftu zahrnují především možnou recidivu krvácení nebo infekci [71]. Při úspěchu endovaskulární intervence by u pacientů v dobrém výkonnostním stavu mělo následovat plánování definitivního řešení cévním chirurgem [72]. V případě ureteroarteriální píštěle u pacientky s derivací moče (urostomií dle Brickera) byl tento nález řešen cévním chirurgem resekci aorty a náhradou cévním štěpem. V tomto případě se celkový stav dále komplikoval recidivou krvácení a pacientka zemřela při jedné z dalších operačních revizí na exanguinaci. Intervence cévního chirurga tak zůstává velmi důležitým prvkem v terapii ureteroarteriálních píštělí (Tab.12). Úspěšným uzávěrem píštěle by se mohlo zdát, že je problém vyřešen. Z urologického

hlediska však stále stojíme před otázkou derivace moče horních močových cest na postižené straně a v případě oboustranně zavedených stentů také na straně druhé. Ponechání stentů je spojeno s trvajícím nebezpečím recidivy ureteroilické píštěle. Případná infekce stentgraftu přináší další eskalaci rizika a významně zvyšuje morbiditu [73]. Rozhodnutí urologa o dalším postupu tak ovlivňuje více faktorů : stav pacienta, prognóza, funkce ledvin, preference a zázemí. V konečném důsledku může urolog nabídnout omezené spektrum řešení, která mohou znamenat významnou změnu ve kvalitě života. V případě afunkce ledviny přistupujeme spíše k provedení nefrektomie [74]. V ostatních případech je dočasnou nebo trvalou derivací ledviny nefrostomie [75]. Jistou alternativu v indikovaných případech přináší zavedení extraanatomického stentu [76]. Všechny tyto derivace mají svá specifika, možné komplikace a v konečném důsledku zasahují do kvality života pacientů [77]. V našem souboru byl v jednom případě po založení nefrostomie proveden podvaz ureteru s následnou implantací extraanatomického stentu. V ostatních případech byla definitivní derivací nefrostomie.

V souhrnu zbývá zopakovat, že ureteroilické a v širším smyslu ureteroarteriální píštěle představují závažný projev urologické toxicity. V našem souboru jsme se setkali se třemi případy těchto komplikací. Vždy se jednalo o postiradiační píštěl s anamnézou obstrukční nefropatie se zavedeným ureterálním stentem. Narůstající počet publikovaných případů bývá dáván do souvislosti s kumulací rizikových faktorů pro vznik píštěle a současně prodloužením doby přežití [78].

5.1.3 Postradiační cystitida

Radioterapie je jednou ze základních léčebných modalit maligních onemocnění. Stejně jako u ostatních terapeutických přístupů musíme v průběhu nebo po ukončení léčby počítat s možným rizikem vzniku komplikací. V souvislosti se změnami dolních močových cest po radioterapii se můžeme setkat s diagnózou postradiační cystitidy. Publikované studie prokázaly incidenci postradiační cystitidy až v 11 % případů pánevních malignit, u kterých proběhla radioterapie v rámci primární nebo adjuvantní léčby [79]. Jednalo se především o pacienty s karcinomem prostaty, močového měchýře, rekta a pacientky s karcinomem cervixu. S hematurií se také můžeme setkat v souvislosti se systémovým podáním cyklofosfamidů a ifosfamidů [80]. Komplikace spojené s ozářením dělíme podle časového odstupu od ukončení léčby na akutní (časné), chronické (pozdní) a velmi pozdní. V rámci

klinické praxe se používají klasifikační systémy nežádoucích účinků, které se dále dělí dle závažnosti symptomů do několika stupňů. Nejčastěji je používáno skórovací schéma RTOG/EORTC (Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer) a dále CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Tyto klasifikace rozdělují komplikace do čtyřech, respektive u chronických změn po ozáření dle RTOG/EORTC do pěti stupňů. Patogeneze postradiační cystitidy má více fází a konečné stadium je charakteristické endarteritidou, poklesem elasticity tkání a výrazně nižší odolností k uropatogenům a hematurií [81]. Publikované výsledky rozsáhlé retrospektivní analýzy amerických autorů, poukazují na významný podíl množství pacientů, kteří byli akutně hospitalizováni pro postradiační cystitidu. V této studii se autoři zaměřili na pacienty s anamnézou prodělané radioterapie pro malignitu, u kterých si toxicita předchozí protinádorové léčby vyžádala akutní hospitalizaci. Sledovanými parametry byly onkologická diagnóza, věk pacientů, průměrná doba hospitalizace, úmrtnost pacientů v nemocničním zařízení a finanční náročnost péče. Z hlediska celého spektra zjištěných komplikací po ozáření byla postradiační cystitida nejčastější důvodem pro akutní příjem s průměrnou dobu hospitalizace 3,6 dne. Ve sledovaném intervalu deseti let (2005-2016) stála léčba těchto pacientů přes 180 miliónů amerických dolarů. Analýza dále potvrdila, že postradiační cystitida byla nejčastěji diagnostikována u pacientů ozářených pro karcinom prostaty a močového měchýře. Naopak častějšími postradiačními komplikacemi u karcinomu rekta, cervixu a endometria byla střevní neprůchodnost a kolitida [82]. Naše retrospektivní analýza byla zaměřena na pacientky, u kterých si intenzita hematurie vynutila akutní hospitalizaci. Ve sledovaném období se jednalo o skupinu 63 žen ve věkovém rozmezí 40 až 95 let (Tab.13). Čtyřicet patientek (63,49 %) mělo anamnézu pánevní malignity nebo tumoru horních močových cest. Ve zbývajících případech byla příčina hematurie dávana do souvislosti s prokázaným hyperkoagulačním stavem, cévní malformací ledviny po perkutánní extrakci konkrementu, krvácením z cyst ledviny nebo infekcí dolních močových cest (Graf č.3). Klíčovým prvkem úspěšné terapie hematurie je kvalitní diagnostika, která umožňuje zvolit nejefektivnější léčbu. Úvodním krokem při vyšetření bývá, kromě získání kompletní anamnézy, provedení laboratorních vyšetření krve a moče. Z hlediska zobrazovacích vyšetření volíme zpravidla ultrasonografii urotraktu a v případech, kde dominují symptomy obstrukční nefropatie nebo máme podezření na krvácení z horních močových cest indikujeme CT urografii. V případě hemoragické

cystitidy bývá zpravidla dostatečné provedení ultrasonografie urotraktu. Cystoskopie umožňuje zpravidla dobře zhodnotit nálezy v močovém měchýři a vyloučit jiné možné zdroje hematurie jako je tumor močového měchýře nebo cystolitiáza. V případě postradiační cystitidy se setkáváme s obrazy teleangiktázií, kontaktního krvácení a atrofie urotelu. Cystoskopické změny typické pro postradiační cystitidu jsou mimo jiné součástí hodnocení chronických změn po radioterapii dle RTOG/EORTC. V našem souboru mělo 47 pacientek provedenou cystoskopii v průběhu hospitalizace a v osmi případech byl endoskopický nálezy kompatibilní se změnami typickými pro postradiační cystitidu, tedy grade 1 až 4 dle RTOG/EORTC. Zajímavým parametrem byla doba od ukončení radioterapie do klinické manifestace samotné postradiační hemoragické cystitidy. V průměru se jednalo o 23,38 let a ve třech případech se tato komplikace projevila po více než 30 letech po ukončení radioterapie pro karcinom hrdla děložního. U dalších pacientek byla radioterapie provedena pro karcinom těla děložního a v jednom případě se jednalo o pacientku po onkologické léčbě pro karcinom rekta. Doba hospitalizace se pohybovala od dvou do dvanácti dnů (Tab.14). Ve srovnání s ostatními případy dominuje u postradiační cystitidy vysoký počet opakovaných hospitalizací pro recidivu obtíží. Tento jev souvisí s faktem, že změny po ozáření dolních močových cest jsou trvalé, velmi obtížně kauzálně řešitelné a samotným cílem urologické péče je dosažení remise a prodloužení asymptomatické periody, kdy má pacient dobrou kvalitu života. Léčba symptomů postradiační hemoragické cystitidy zůstává nadále terapeutickou výzvou. I přes známá data a řadu aplikovaných režimů neexistují doposud jednotná doporučení, která by byla široce akceptována. Základním krokem je stanovení závažnosti hematurie a s tím souvisejícího zhodnocení nutnosti hospitalizace. Méně závažné stavy (grade 1 dle CTCAE) bývají poměrně dobře zvládnuty v rámci ambulantní léčby s důrazem na hydrataci a dle symptomů také nasazení spasmolytik. Komplikace vyšších stupňů vyžadují zpravidla hospitalizaci a diagnosticko-terapeutické kroky s cílem stabilizace stavu a ústupu hematurie. Při trvání hematurie se invazivita léčby zvyšuje: zavedení močového katetru, aspirace koagul a v některých případech intermitentní nebo kontinuální laváž močového měchýře. To je zpravidla iniciální krok v případě středně těžké a těžké hematurie (grade 2 až 4 dle CTCAE). Součástí konzervativního postupu jsou hydratace pacienta, podání hemostyptik, spasmolytik a empirická nebo ideálně cílená antimikrobiální terapie. Při trvající hematurii s progredující anemizací je dalším krokem v některých

případech hemosubstituce a snaha o cílené ošetření zdroje krvácení. V naší skupině pacientek s postradiační cystitidou byla v polovině případů podána erymasa. Konzervativní léčba s katetrizací měchýře a případnou laváží byla úspěšná v 75 % případů. U jedné pacientky urolog provedl endoskopický výkon v celkové anestezii s výplachem močového měchýře a koagulací krvácející sliznice. V jednom případě, i přes veškerou snahu o kontrolu krvácení, byla indikována selektivní embolizace v povodí vnitřních ilických arterií (Tab.15). Payne et al. ve své práci z roku 2013 popisuje soubor 10 pacientů s postradiační cystitidou refrakterní k jiné léčbě, kteří podstoupili selektivní embolizaci. Šest pacientů bylo v kompletní remisi po prvním ošetření, další dva po druhém kole embolizace [83]. V námi sledovaném desetiletém intervalu byly touto metodou ošetřeny celkem čtyři pacientky, jedna pro cévní malformaci ledviny po perkutánní extrakci nefrolitiázy, dvě pacientky s krvácením z tumoru močového měchýře a jedna pacientka s krvácením při postradiační cystitidě. Tato metoda měla u našich pacientek dobrý efekt a minimum komplikací. I přes řadu možných léčebných postupů v péči o pacienty s hemoragickou postradiační cystitidou není v tuto chvíli jasně stanovené a všeobecně uznávané doporučení pro optimální vedení terapie. Řada recentních prací se odvolává na publikaci americko-chilských autorů, kteří aktualizovali souhrn současných možností léčby s ohledem na závažnost hematurie a úspěšnost předešlého terapeutického kroku [81].

Pokud bychom toto doporučení porovnali s našimi daty tak zjistíme, že zvolená léčebná strategie u pacientek více či méně odpovídá uvedenému schématu. Ani v jednom případě nebyla využita hyperbarická oxygenoterapie. Princip této metody spočívá v inhalačním podávání kyslíku za podmínek zvýšeného atmosférického tlaku. Dochází k plnému dosycení hemoglobinu kyslíkem a mnohonásobnému zvýšení parciálního tlaku kyslíku. Všechny tyto děje vedou ke zvýšené dodávce kyslíku i ve tkáních postižených ischemií a hypoxií. Prospektivní randomizovaná multicentrická studie norských autorů z roku 2019 potvrdila bezpečnost a efektivitu této metody u indikovaných pacientů se symptomy postradiační cystitidy [84]. Na závěr je potřeba zmínit i možnost instilační terapie. Roztoků, které byly v této indikaci použity, je velké množství. Jde o nehomogenní skupinu látek. Některé svým mechanismem účinku parciálně ovlivňují patofyziologické děje probíhající ve stěně močového měchýře. Další skupinu tvoří roztoky látek, jejichž mechanismy účinku nejsou kauzální, ale pouze symptomatické (alum, argentum nitrát, formaldehyd). Účinkují na principu sterilizace, mechanického proplachu močového měchýře

a zástavě krvácení. Často se jedná o roztoky, které reagují s bílkovinami povrchových vrstev tkání, působí proti šíření zánětlivé reakce, eventuální infekce a způsobují vazokonstrikci [85].

5.1.4 Pokroky v léčbě chirurgických komplikací – recentní přehled

Operační léčba zůstává nadále jedním ze základních pilířů moderní terapie pánevních malignit. Dobrá znalost anatomie pánevní oblasti a retroperitonea je klíčovým prvkem, který umožňuje radikalitu výkonu na jedné straně a prevenci vzniku komplikací na straně druhé. Z pohledu operátora je zásadním benefitem minimálně invazivní chirurgie možnost dokonalé vizualizace. V současné době se navíc v plánování výkonu stále více uplatňují 3D modely a augmentovaná virtuální realita. Velký potenciál bude mít i využití umělé inteligence. U roboticky asistované chirurgie se operátor přesunul od operačního stolu ke konzoli. Hitem velkých symposií je telechirurgie, kde operátora za konzolí a pacienta dělí mnohdy i tisíce kilometrů. Roboticky asistovaná chirurgie přináší velké benefity, ale současně zbavuje operátora taktilního vjemu. Tyto nové metody přinášejí nové výzvy, ale i velká očekávání z hlediska možné redukce chirurgických komplikací.

Trauma ureteru

Z hlediska etiologie poranění močovodu jsou nejrizikovějšími výkony hysterektomie, resekce rekta, ureterorenoskopie a radikální prostatektomie. Rizikovými faktory, které mohou zvyšovat incidenci iatrogeních poranění ureterů jsou patologie, která ovlivňuje anatomii pánevních orgánů, pokročilá malignita, předchozí chirurgický výkon nebo radioterapie, divertikulitida, endometrióza a obtížně kontrolovatelné krvácení ze tkání v blízkosti ureteru. Odhad incidence poranění ureterů u gynekologických výkonů vychází ze starších publikací. Nejvyšší riziko bylo zaznamenáno u laparoskopické hysterektomie (0,13-6,0%), nižší u abdominální (0,03-2,0%) a vaginální hysterektomie (0,02-0,5%) [86]. Zajímavé srovnání přinesly recentní práce porovnávající incidenci poranění ureterů v rámci roboticky asistovaných výkonů u operací pánevních malignit. Zatímco u minimálně invazivních výkonů prováděných pro tumor kolorekta došlo k poklesu incidence iatrogeních poranění močovodů, tak v případě gynekologických operací zůstává incidence bez změny [87, 88]. Časná diagnostika komplikací zásadně ovlivňuje úspěšnost léčby a celkovou morbiditu. Při detekci poranění ureteru v průběhu operace v naprosté většině případů

přístupujeme k její bezprostřední reparaci. U inkompletních lézí ureteru provádíme primární suturu. Krátký defekt s dobrou vitalitou obou konců ureteru můžeme řešit ureterorafii a u lézí distálního ureteru přístupujeme spíše k provedení ureterocystoneoanastomózy. Větší ztrátové poranění distálního ureteru, kdy nelze vytvořit anastomózu bez tahu, řeší urolog mobilizací močového měchýře s fixací k *musculus psoas* (psoas hitch) a následně samotnou ureterocystoneoanastomózou. Obligátní součástí reparačních výkonů na ureteru je zavedení ureterálního stentu. V případě rozsáhlé ztráty močovodu, kdy není možné provést plastiku, provádí urolog většinou podvaz ureteru s následným založením nefrostomie. Pooperační diagnostika lézí ureteru souvisí především se symptomy obstrukční nefropatie, sepse nebo urinózní sekrece z břišního drénu. Sonograficky detekovaná hydronefróza a případně tekutinová kolekce v pánvi by měly vést k doplnění multifázického CT vyšetření břicha. Urolog následně zpravidla indikuje zajištění drenáže ledviny stentem nebo nefrostomií a v některých případech drénuje urinom. S časovým odstupem, zpravidla minimálně tří měsíců, je provedeno prográdní nebo retrográdní zobrazení ureteru. U menších lézí ureteru může na stentu dojít ke zhojení ad integrum a v případě průkazu striktury je plánována reparace s ohledem na výkonnostní stav pacientky a na rozsah postižení močovodu. Problematiku striktur ureteru dělíme do třech skupin dle lokalizace (horní, střední a dolní třetinu močovodu). V souvislosti s léčbou pánevních malignit dominují především zúžení distálního a výjimečně i středního ureteru. U krátkých striktur distálního močovodu provádíme ureterocystoneoanastomózu. Pokud nelze vytvořit anastomózu ureteru s močovým měchýřem bez tahu, tak může urolog provést *psoas hitch* močového měchýře nebo využívá vytnuté stěny měchýře s modelací laloku (Boariho plastika). V literatuře je uváděna vysoká úspěšnost těchto metod. Ta činí u *psoas hitch* techniky až 97 % a u Boariho plastiky 81-88 % [89]. Využití transureteroanastomózy, tedy interpozice a anastomóza na kontralaterální ureter je technika, kterou doporučení evropské urologické společnosti uvádí jako relevantní alternativu při řešení léze středního ureteru [90]. Je třeba říct, že naše zkušenost s touto technikou je malá. V přiloženém posteru „Sekundární řešení iatrogenní léze močovodu“ jsme prezentovali případ, kdy na okresním pracovišti došlo v průběhu hysterektomie k přerušení ureteru. Chirurgický konziliář se rozhodl provést trasureteroanastomózu, bez zajištění ureterálním stentem. V konečném důsledku musel provést urolog ureterorafii na jedné straně a *psoas hitch* s ureterocystoneoanastomózou na druhé straně s bilaterálně zavedenými stenty.

V současné době je hodně diskutována technika provedení těchto operací. Standardem se stává roboticky asistovaný výkon, který v ideálním případě zrychluje rekonvalescenci, snižuje morbiditu a přináší srovnatelnou úspěšnost s klasickou otevřenou technikou. Logickým krokem je snaha o centralizaci těchto relativně raritních výkonů. Urologické klinika FN Hradec Králové se dlouhodobě věnuje léčbě iatrogenních komplikací horních i dolních močových cest. V poslední dekádě došlo k posunu od otevřené operativy, přes laparoskopii až k roboticky asistované minimálně invazivní chirurgii. V současné době bylo provedeno 11 roboticky asistovaných ureterocystoneoanastomóz pro strikturu distálního ureteru. Tato technika prokázala dobrou úspěšnost s nízkou incidencí recidivy striktury a současně nízkou morbiditou pacientů. I nadále ale platí, že jednotlivé případy mají být posuzovány přísně individuálně a tomu odpovídá také rozhodování mezi otevřeným a minimálně invazivní výkonem.

Trauma močového měchýře

Močový měchýř je v rámci urogenitálního traktu nejčastěji poškozeným orgánem. Nejvyšší procento intraperitoneálních a extraperitoneálních perforací měchýře mají zpravidla sami urologové v rámci endoskopických intervencí. V gynekologii a porodnictví se tato komplikace vyskytuje zpravidla u hysterektomií. Incidence perforací močového měchýře logicky koreluje s radikalitou výkonu. U roboticky asistované radikální hysterektomie uvádějí publikovaná data nález perforací močového měchýře v 4,19-4,59 % případů [91]. Nižší incidence byla zaznamenána u otevřených radikálních hysterektomií, stejně tak u laparoskopických nebo vaginálních hysterektomií prováděných pro benigní diagnózu [92]. Většina těchto komplikací bývá detekována již v průběhu operace. Provedením tlakové zkoušky, kdy Foleyovým katetrem napouštíme do močového měchýře fyziologický roztok, můžeme prokázat nebo vyloučit intraperitoneální perforaci močového měchýře. V případě urogynekologických výkonů, při podezření na extraperitoneální perforaci měchýře, doplňujeme ureterocystoskopii. Okamžité ošetření intraperitoneální perforace vodotěsnou dvouvrstevnou suturou v průběhu operace zpravidla neovlivňuje perioperační morbiditu. Samostatnou problematikou traumat měchýře s pozdními následky jsou urogenitální píštěle. Ty jsou podrobněji diskutovány v samostatné kapitole disertační práce.

5.2 Prospektivní část výzkumu – hodnocení kvality života v souvislosti s léčbou karcinomu endometria

V prospektivní části našeho souboru byl věkový průměr pacientek ve skupině bez adjuvantní léčby 63 let. Ve skupině žen, které podstoupily adjuvantní radioterapii byl pak věkový průměr 64,2 let. V obou skupinách jsme zaznamenali poměrně širokou variabilitu věkového rozmezí, ale věkový rozdíl mezi skupinou pacientek po operaci bez adjuvance a s adjuvantní léčbou nebyl statisticky významný ($p = 0,515$). Pacientky bez adjuvance měly průměrné BMI 33, zatímco druhá skupina pacientek měla průměrné BMI 31,3 (Tab.16). Stejně tak porovnání BMI nepřineslo u těchto skupin staticky významný rozdíl ($p = 0,167$). Řada publikovaných metaanalýz studovala podíl samotného BMI a metabolického syndromu na riziku vzniku karcinomu endometria. Zatímco některé studie poukazují na jednoznačný negativní vliv samotné obezity, tak jiné epidemiologické studie naopak zdůrazňují riziko rozvoje metabolického syndromu jako celku pro vznik karcinomu endometria [93, 94].

5.2.1 Urodynamické vyšetření

Dysfunkce dolních močových cest je jedním z parametrů, který může významně ovlivnit kvalitu života v souvislosti s léčbou gynekologických malignit. Je potřeba ale poznamenat, že ve většině případů se jedná o minimální obtíže, které spontánně ustupují v řádu několika týdnů od ukončení léčby. Urodynamické vyšetření bylo opakovaně využito ve snaze o objektivní posouzení změn kvality života při zavádění nových postupů nebo změn schémat léčby pánevních malignit. Typickým příkladem je práce pražských autorů, kteří prokázali příznivý efekt nervy šetřící radikální hysterektomie s pánevní lymfadenektomií na zachování funkce dolních močových cest u pacientek s karcinomem cervixu [95]. Také v našem souboru pacientek jsme prokázali, že se jedná ve většině případů o minimální obtíže, které spontánně ustupují v řádu několika týdnů od ukončení léčby.

S ohledem na hypotézu této práce a stanovené cíle jsme provedli urodynamické vyšetření u pacientek s karcinomem endometria před léčbou a půl roku po ukončení léčby. V první skupině byly pacientky po operaci dále jen sledovány a ve druhé skupině byla, na základě výsledků histologie, indikována adjuvantní onkologická léčba. Většina prací se shoduje na prvním urodynamickém vyšetření před léčbou. Nicméně kontrolní vyšetření po léčbě jsou již v jiných prospektivních studiích

prováděny s odstupem třech, šesti, dvanácti a více měsíců. V tomto ohledu není specifikován časový interval, který bychom mohli označit za ideální. Hodnocení poruch funkce dolního močového traktu po radikální hysterektomii má význam minimálně po 6 měsících od operace, protože nemalé procento dysfunkcí během této doby spontánně vymizí [96]. V našem případě je homogenita skupiny pacientek po adjuvantní léčbě navíc ovlivněna rozdílnou dobou mezi operací a definitivním ukončením onkologické léčby, tedy i plánovaným kontrolním urodynamickým vyšetřením. Otázkou vlivu chemoterapie, radioterapie nebo chemoradioterapie na možné dysfunkci dolních močových cest se věnovala řada studií. Nutno říct, že publikované výsledky nepřinesly jednoznačný konsenzus. Zatímco Lin et al. neprokázali negativní vliv chemoradioterapie na dolní močové cesty, tak Cao et al. naopak prokázali snížení poddajnosti (compliance) detruzoru močového měchýře a snížení cystometrické kapacity u pacientek, které podstoupily adjuvantní chemoradioterapii pro karcinom děložního čípku [97, 98]. V poslední zmíněné studii čínských autorů bylo kontrolní urodynamické vyšetření provedeno v časovém rozmezí 3-24 měsíců od operace. V našem souboru pacientek, které po operaci podstoupily adjuvantní léčbu bylo kontrolní vyšetření provedeno v průměru 11,35 měsíce od operace.

Samotná prostá hysterektomie je obecně považována za jeden z potenciálních rizikových faktorů rozvoje stresové inkontinence moči. Milsom et al. ve svém rozsáhlém souboru poukázali na to, že ženy po hysterektomii ve srovnání s neoperovanými udávaly symptomy inkontinence častěji (21 % vs. 16 %) [99]. Etiologie inkontinence je multifaktoriální. Podílí se na ní těhotenství a porod (především vaginální), menopauza, diabetes a obezita. Anamnéza pánevní operace, především již zmíněné hysterektomie, je jen jeden z parametrů, který musíme brát v potaz [100]. V našem souboru jsme zaznamenali 15 pacientek, které měly nižší stupeň stresové inkontinence před operací. V jednom případě došlo ke vzniku *de novo* stresové inkontinence ve skupině pacientek bez adjuvantní onkologické léčby.

V rámci urodynamických vyšetření jsme srovnávali výsledky mezi skupinami pacientek podle podání adjuvantní léčby, dále byly porovnány parametry před léčbou a po léčbě. Hodnotili jsme parametry plnicí cystometrie, profilometrie a uroflowmetrie. Ve skupině bez adjuvantní léčby jsme zaznamenali statisticky významné výsledky u mikčního objemu ($p = 0,014$) a postmikčního rezidua po léčbě ($p = 0,002$) (Tab. 17). Na druhé straně ve skupině pacientek, které podstoupily adjuvantní léčbu byla

statisticky významná změna pouze v parametru prvního nucení na močení ($p = 0,001$). Změny ostatních parametrů byly statisticky nevýznamné (Tab. 18).

Při vzájemném porovnání těchto dvou skupin bylo zaznamenáno statisticky významné rozdíly pro parametry prvního nucení na močení (Graf 4), kapacity močového měchýře (graf 5) a mikčního objemu (Graf 6).

Ve skupině s adjuvantní onkologickou léčbou byl vyšší podíl otevřených radikálních hysterektomií (34,66 %), zatímco v druhé skupině převyšovaly roboticky asistované radikální hysterektomie (32,67 %). V rámci vzájemného porovnání urodynamických parametrů s ohledem na techniku operace, byl zjištěn statisticky významný rozdíl pouze u uzávěrového tlaku ($p = 0,0174$) 6 měsíců po otevřené operaci (tab.20). Ve skupině pacientek po adjuvantní léčbě jsme zjistili statisticky významný rozdíl v parametru maximálního průtoku po léčbě ($p = 0,0398$) (Tab. 21). Opět platí, že další porovnání dalších parametrů nepřineslo statisticky významné rozdíly.

A konečně zhodnocení skupin podle typu adjuvantní léčby přineslo statisticky významné hodnoty u skupiny žen, které po operaci podstoupily zevní radioterapii. Jednalo se o parametry prvního nucení na močení, kapacity močového měchýře a mikčního objemu (Tab.22).

5.2.2 Dotazník kvality života

Hodnocení kvality života (QoL) je významnou součástí všech terapeutických postupů. Cílem je dosažení dlouhodobé kompletní remise onemocnění při nezměněné kvalitě života. Dotaz na QoL nebo případně její změnu by mělo být neodmyslitelnou součástí každé dispenzární kontroly. Světová zdravotnická organizace definuje kvalitu života tak, jak jedinec vnímá své postavení v životě v kontextu kultury a hodnotových systémů, ve kterých žije a ve vztahu k jeho osobním cílům, očekáváním, zájmům a životnímu stylu [101]. Logickou otázkou, kterou si musíme položit je, jak správně QoL měřit? Nejznámější dotazník k měření QoL onkologických pacientů byl vytvořen pracovní skupinou European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [102]. Otázce kvality života a jejích parametrů hlášených pacienty (PROs) po léčbě karcinomu endometria se věnovala rozsáhlá metaanalýza amerických autorů z roku 2018. Vstupní kritéria splnilo 27 studií, které posuzovaly QoL pomocí různých typů validizovaných dotazníků. Nejčastěji používaným dotazníkem hodnotícím PROs byl EORTC QLQ-C30 ($n=9$), dále Short Form 36 Questionnaire (SF-36, $n=8$),

the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G, n=5) a Female Sexual Function Index (FSFI, n = 4). Tato metaanalýza poskytla data, která potvrzují, že pacientky po laparoskopickém výkonu udávají lepší QoL ve srovnání s laparotomií. Z hlediska adjuvantní léčby byla v tomto ohledu lépe hodnocenou metodou brachyterapie ve srovnání se zevní radioterapií [103]. Je potřeba zdůraznit, že se jedná většinou o studie, které jsou nyní více než deset let staré. Není třeba opakovat, jakým způsobem se za poslední dekádu chirurgická a onkologická léčba karcinomu endometria vyvinula.

Pro naši studii jsme si vybrali dotazník kvality života EORTC QLQ-C30 a doplňující modul otázek pro pacientky s karcinomem endometria EORTC QLQ-EN24. Celkem má pak dotazník 54 otázek. Ty hodnotí funkční a symptomové parametry kvality života. Další krokem s mnoha otázkami je načasování provedení dotazníkového šetření. Většina studií se shoduje na prvním vyplnění dotazníku před léčbou. Nicméně načasování poléčebného hodnocení se již značně liší. Nejčastějšími intervaly pro vyplnění dotazníku po ukončení léčby jsou tři, šest nebo dvanáct měsíců. Dalším faktorem, který znesnadňuje vytvoření homogenní skupiny jsou pacientky po adjuvantní terapii. Námi zvolený interval šesti měsíců od ukončení léčby (operace nebo adjuvantní léčby po operaci) je kompromisem mezi empirií a vědeckými poznatky.

Na základě skórovacího systému EORTC jsme provedli vyhodnocení funkční a symptomové škály pacientek před operací a šest měsíců po operaci nebo ukončení adjuvantní léčby po operaci.

Porovnání celkového zdravotního stavu pacientek před léčbou a po léčbě pro karcinom endometria nebylo v obou skupinách statisticky významné (Tab. 23 a Tab. 24) V podskupině symptomové škály dotazníku QLQ-C30 byly nejhůře hodnocené parametry únava a nespavost. V obou skupinách došlo dále k mírnému nesignifikantnímu zhoršení po léčbě. Zajímavým trendem byl zaznamenán u parametrů nevolnosti a zvracení, bolesti a ztráty chuti k jídlu, kde došlo k mírnému zlepšení hodnocení po léčbě ve skupině bez adjuvantní léčby, a naopak mírnému zhoršení ve skupině po adjuvantní léčbě. V podskupině funkční škály dotazníku QLQ-C30 bylo zaznamenáno zhoršení emoční složky ve skupině pacientek po adjuvantní léčbě. Při celkovém srovnání výsledků dotazníků QLQ-C30 u obou skupin jsou absolutní hodnoty jednotlivých parametrů funkční a symptomové škály horší ve skupině pacientek, které v rámci léčby nepodstoupily adjuvantní léčbu. Současně je třeba

poznamenat, že se tyto hodnoty po léčbě v jedné a druhé skupině skokově nemění (Tab. 24). Dle hodnocení pacientek došlo ke zhoršení celkového zdravotního stavu po léčbě u pacientek po adjuvantní léčbě a tato změna byla statisticky významná ($p = 0,023$).

Druhá část dotazníku (QLQ-EN24) je opět dělena na podskupinu funkční a symptomové škály. Stejně jako u výsledků QLQ-C30 jsou absolutní hodnoty výsledků horší ve skupině pacientek bez adjuvantní léčby, ale dochází k jejich mírnému zlepšení s odstupem od operace. Zajímavým úkazem je zlepšení subjektivního vnímání urologických příznaků v obou skupinách po ukončení léčby (Tab. 25 a Tab. 26) Pokud bychom se snažili porovnat naše data s některou z recentních studií, tak se nabízí práce slovinských autorů z roku 2022. Jejich soubor čítal 79 pacientek. Stejně jako v naší studii se jednalo o dvě skupiny pacientek. V první, podstoupily pacientky operaci a dále byly sledovány a ve druhé skupině proběhla adjuvantní onkologická léčba. Ke zhodnocení kvality života použili dotazník EORTC QLQ-EN24. Podobně jako v našem případě nebyl prokázán statisticky významný rozdíl PROs mezi těmito dvěma skupinami [104]. Naopak práce švédských autorů prokázala signifikantně horší výsledek ve výskytu lymfedému, gastrointestinálních symptomů, bolestí zad a pánve v prvních třech měsících po radioterapii. Nicméně autoři udávají že došlo ke spontánnímu zlepšení mezi třetím a dvanáctým měsícem po ukončení radioterapie [105].

6 Závěr

Z hlediska urologické toxicity považujeme za nejzávažnější projev vznik píštěle, jejíž management bude vždy řídit urolog a u onkologických pacientek není péče o tyto pacientky totožná s řešením pooperačních komplikací po operaci pro benigní diagnózu. Není překvapující, že močové píštěle v našem souboru jednoznačně dominují u karcinomu děložního čípku včetně jejich nejzávažnější formy ureteroarteriálních komunikací, které mohou mít i přímý fatální dopad. Jako nejvýznamnější negativní prognostický faktor jsme v naší skupině identifikovali kombinaci pokročilého onemocnění karcinomu děložního čípku a následující radioterapie. Tyto komplikace se mohou projevit i s delším časovým i víceletým odstupem. V souboru našich pacientek jsme však neprokázali souvislost kombinace radikální operační léčby a adjuvantní radioterapie, což je všeobecně uváděno jako nejvýznamnější rizikový faktor. Kauzální řešení těchto komplikací není jednoduché a někdy je i nemožné. Rizikovým faktorem v tomto ohledu zůstává anamnéza radioterapie. Elektivní spolupráce multioborového týmu onkogynekologa, onkologa, chirurga a urologa včetně eventuální spoluúčasti při indikacích a operačních výkonech je u vybraných případů velmi žádoucí. Z hlediska léčby komplikací je pro urologa zásadní znalost prognózy pacientky a plán případné další onkologické léčby.

Na druhou stranu jsme se v rámci naší prospektivní části studie přesvědčili o velmi dobré toleranci adjuvantní radioterapie u pacientek léčených pro karcinom endometria. Provedená urodynamická vyšetření neprokázala signifikantní rozdíly před operační léčbou a po jejím provedení včetně pacientek s adjuvantní radioterapií bez ohledu na to, zda se jednalo o brachyterapii nebo zevní ozáření. Dysfunkce dolních cest močových může zásadním způsobem poškodit kvalitu života, což naše studie neprokázala. Z hlediska lokoregionální onkologické kontroly však bude i v budoucnu radioterapie nadále součástí léčebného managementu karcinomu endometria a naše studie prokázala bezpečnost této léčby i s ohledem na prezentovanou kvalitu života, což potvrdil i náš dotazník.

Přínosem naší studie je ověření bezpečnosti a dobré tolerance moderní léčby karcinomu endometria. Tato práce poskytuje ucelený pohled na komplexní problematiku urologické kvality života u pacientek léčených pro gynekologické malignity.

7 Seznam literatury

1. Arthur RS, Kabat GC, Kim MY, Wild RA, Shadyab AH, Wactawski-Wende J, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Causes & Control*. 2019;30:355-63. doi: 10.1007/s10552-019-01139-5.
2. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Prevention strategies in endometrial carcinoma. *Current oncology reports*. 2018;20:1-8. doi: 10.1007/s11912-018-0747-1.
3. Systém pro vizualizaci onkologických dat (SVOD) .[Available from: https://www.svod.cz/incidence?form%5Bsubmenu%5D=by_year&form%5BdiagnosisMenu%5D%5B%5D=76&form%5Bsex%5D=2&form%5Bregion%5D=&form%5BageGroupFrom%5D=&form%5BageGroupTo%5D=&form%5ByearFrom%5D=1977&form%5ByearTo%5D=2022&form%5Bcomputing%5D=1&form%5Bsend%5D=.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
5. Obermair A, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer—areas where further research is needed. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2020;30(3):283-4. doi: 10.1136/ijgc-2019-001089.
6. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(1):64-84. doi: 10.6004/jnccn.2019.0001.
7. Suneja G, Viswanathan A. Gynecologic malignancies. *Hematology/Oncology Clinics*. 2020;34(1):71-89. doi: 10.1016/j.hoc.2019.08.018.
8. Sehnal B, Kmoníčková E, Maxová K, Koutníková H, Driák D, Neumannová H, et al. Důvody změn ve stagingu karcinomu vulvy. *Klinická onkologie*.319-22. doi: 10.14735/amko2013319.
9. Sehnal B, Kmoníčková E, Sláma J, Tomancová V, Zikán M. Současný FIGO staging karcinomu děložního hrdla a léčba jednotlivých stadií. *Klinická onkologie*. 2019;32(3):224-31. doi: 10.14735/amko2019224.

10. Yabuki Y. Twenty-first century radical hysterectomy—journey from descriptive to practical anatomy. *Gynecologic Oncology Reports*. 2020;34:100623. doi: 10.1016/j.gore.2020.100623.
11. Záleský M, Zachoval R, Vik V, Nencka P, Klemenc V. Urologické konsekvence gynekologických operací. *Urol List*. 2008;1:78-84.
12. Ouldamer L, FICHET-DJAVADIAN S, Marret H, Barillot I, Body G. Upper margin of para-aortic lymphadenectomy in cervical cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(8):893-900. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01443.x.
13. Fader AN, Weise RM, Sinno AK, Tanner EJ, Borah BJ, Moriarty JP, et al. Utilization of Minimally Invasive Surgery in Endometrial Cancer Care: A Quality and Cost Disparity. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(1):91-100. doi: 10.1097/AOG.0000000000001180.
14. Casarin J, Multinu F, Ubl DS, Dowdy SC, Cliby WA, Glaser GE, et al. Adoption of Minimally Invasive Surgery and Decrease in Surgical Morbidity for Endometrial Cancer Treatment in the United States. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(2):304-11. doi: 10.1097/AOG.0000000000002428.
15. Mendivil AA, Abaid LN, Brown III JV, Mori KM, Beck TL, Epstein HD, et al. The safety and feasibility of minimally invasive sentinel lymph node staging using indocyanine green in the management of endometrial cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;224:29-32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.02.027.
16. Lecointre L, Verde J, Goffin L, Venkatasamy A, Seeliger B, Lodi M, et al. Robotically assisted augmented reality system for identification of targeted lymph nodes in laparoscopic gynecological surgery: A first step toward the identification of sentinel node: Augmented reality in gynecological surgery. *Surgical endoscopy*. 2022;36(12):9224-33. doi: 10.1007/s00464-022-09409-1.
17. Wu HH, Yang PY, Yeh GP, Chou PH, Hsu JC, Lin KC. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2006;13(5):403-8. doi: 10.1016/j.jmig.2006.04.018.
18. El Abd AS, El-Abd SA, El-Enen MA, Tawfik AM, Soliman MG, Abo-Farha M, et al. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience. *Arab journal of urology*. 2015;13(4):250-7. doi: 10.1016/j.aju.2015.07.004.

19. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Makinen J, et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Human reproduction(Oxford, England)*. 2011;26(7):1741-51. doi: 10.1093/humrep/der116.
20. Plotti F, Ficarola F, Terranova C, Montera R, Guzzo F, Nardone CDC, et al. Bladder Dysfunction After Radical Hysterectomy: The Role of Tailoring Parametrectomy and Nerve Sparing Surgery in Early Cervical Cancer (Stage IA-IIA FIGO). *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2020;31(2):23990-5. doi: 10.26717/BJSTR.2020.31.005062
21. Brodak M, Spacek J, Pacovsky J, Krepinska E. Multidisciplinary approach as the optimum for surgical treatment of retroperitoneal sarcomas in women. *European journal of gynaecological oncology*. ISSN. 2013;392:2936.
22. Loran OB, Veliev EI, Seregin AV, Khachatryan AL, Guspanov RI, Seregin IV. [Quality of life in women after anterior pelvic exenteration]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*. 2016(2):58-62.
23. Speicher PJ, Goldsmith ZG, Nussbaum DP, Turley RS, Peterson AC, Mantyh CR. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. *Journal of surgical research*. 2014;190(1):98-103. doi: 10.1016/j.jss.2014.02.025.
24. Brandes S, Coburn M, Armenakas N, McAninch J. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU international*. 2004;94(3):277-89. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04978.x.
25. Chou MT, Wang CJ, Lien RC. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *International urogynecology journal of pelvic floor dysfunction*. 2009;20(6):689-93. doi: 10.1007/s00192-008-0788-3.
26. Parpala-Sparman T, Paananen I, Santala M, Ohtonen P, Hellstrom P. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2008;42(5):422-7. doi: 10.1080/00365590802025857.
27. Visco AG, Taber KH, Weidner AC, Barber MD, Myers ER. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. *Obstetric and gynecology*. 2001;97(5 Pt 1):685-92. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01193-0.

28. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(8):790-801. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70211-5.
29. Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, Horowitz NS, Konstantinopoulos PA, Mirabeau-Beale KL, et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. *Cancer*. 2014;120(24):3870-83. doi: 10.1002/cncr.28849.
30. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 1995;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
31. INSTITUTE NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2018, March 1 [updated 03/01/18. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
32. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The Lancet Oncology*. 2003;4(9):529-36. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01191-4.
33. Čoupková MI, Čoupek MP, Krupa MP. Komplikace spojené s radioterapií karcinomu prostaty, jejich prevence a léčba. *Urologie pro praxi*. 2011;12(5):292-4.
34. Nicholas S, Chen L, Choflet A, Fader A, Guss Z, Hazell S, et al., editors. *Pelvic radiation and normal tissue toxicity. Seminars in radiation oncology*; 2017: Elsevier. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.04.010.
35. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(21):1634-43. doi: 10.1093/jnci/djm201.
36. De Bernis L. Obstetric fistula: guiding principles for clinical management and programme development, a new WHO guideline. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;99:S117-S21. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.06.032.
37. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;83(3):e353-e62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.

38. Wang Z, Guo X, Zhao H. Dose-response relationship between volume base dose and tumor local control in definitive radiotherapy for vaginal cancer. *BMC cancer*. 2024;24(1):707. doi: 10.1186/s12885-024-12486-1.
39. Jarosek SL, Virnig BA, Chu H, Elliott SP. Propensity-weighted long-term risk of urinary adverse events after prostate cancer surgery, radiation, or both. *European urology*. 2015;67(2):273-80. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.061.
40. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *European journal of cancer*. 2012;48(11):1638-48. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.014.
41. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):295-309. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2.
42. Nguyen T-V, Petereit DG. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1998;71(2):196-203. doi: 10.1006/gyno.1998.5148.
43. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(1):1-6. doi: 10.1056/NEJM199601043340101.
44. Song Y, Fei X, Song Y. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stent in the management of gynecological malignancies. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(4):697-702. doi: 10.1097/IGC.0b013e318243b475.
45. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World journal of urology*. 2012;30(1):77-83. doi: 10.1007/s00345-011-0725-9.
46. Emmert C, Rassler J, Köhler U. Survival and quality of life after percutaneous nephrostomy for malignant ureteric obstruction in patients with terminal cervical cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1997;259(3):147-51. doi: 10.1007/BF02505324.

47. Moy B, Schild SE. Cystitis in patients with cancer. UpToDate version. 2018;20.
48. Eng PC, Phylactou M, Qayum A, Woods C, Lee H, Aziz S, et al. Obesity-related hypogonadism in women. *Endocrine Reviews*. 2024;45(2):171-89.
doi: 10.1210/edrev/bnad027.
49. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(6):704-11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.
50. Donát J. *Klinické aspekty klimaktéria a postmenopauzy*: Avicenum; 1987.
51. Goldstein I, Alexander JL. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *The journal of sexual medicine*. 2005;2:154-65.
doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00131.x.
52. Kwee A, Bots ML, Visser GH, Bruinse HW. Emergency peripartum hysterectomy: a prospective study in The Netherlands. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;124(2):187-92.
doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.06.012.
53. Hillary CJ, Osman NI, Hilton P, Chapple CR. The aetiology, treatment, and outcome of urogenital fistulae managed in well-and low-resourced countries: a systematic review. *European urology*. 2016;70(3):478-92.
doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.015.
54. Kucera H, Skodler W, Weghaupt K. Complications of postoperative radiotherapy in uterine cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1984;44(8):498-502.
doi: 10.1055/s-2008-1036704.
55. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(12):1224-33. doi: 10.6004/jnccn.2023.0062.
56. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget* 8, 12389–12405. 2017.
doi: 10.18632/oncotarget.13310.
57. Simforoosh N, Soltani MH, Lashay A, Ojand A, Nikkar MM, Ahanian A, et al. Laparoscopic vesicovaginal fistula repair: report of five cases, literature review,

- and pooling analysis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2012;22(9):871-5. doi: 10.1089/lap.2012.0141.
58. Lobo N, Kulkarni M, Hughes S, Nair R, Khan MS, Thurairaja R. Urologic complications following pelvic radiotherapy. *Urology*. 2018;122:1-9. doi: 10.1016/j.urology.2018.07.017.
59. Toia B, Pakzad M, Hamid R, Greenwell T, Ockrim J. Surgical outcomes of vesicovaginal fistulae in patients with previous pelvic radiotherapy. *International Urogynecology Journal*. 2020;31:1381-5. doi: 10.1007/s00192-019-04217-z.
60. Wit EM, Horenblas S. Urological complications after treatment of cervical cancer. *Nature reviews Urology*. 2014;11(2):110-7. doi: 10.1038/nrurol.2013.323.
61. Bergqvist D, Pärsson H, Sherif A. Arterio-ureteral fistula—a systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2001;22(3):191-6. doi: 10.1053/ejvs.2001.1432.
62. Kamphorst K, Lock TM, van den Bergh RC, Moll FL, De Vries J-PP, Lo RT, et al. Arterio-ureteral fistula: systematic review of 445 patients. *The Journal of Urology*. 2022;207(1):35-43. doi: 10.1097/JU.0000000000002241.
63. DiCostanzo GA, Kalman PG, Trachtenberg J. Erosion of the ureter by ileofemoral arterial prosthesis. *Journal of vascular surgery*. 1988;8(2):190-2.
64. Heers H, Netsch C, Wilhelm K, Secker A, Kurtz F, Spachmann P, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of arterioureteral fistula: the urologist's perspective. *Journal of Endourology*. 2018;32(3):245-51. doi: 10.1089/end.2017.0819.
65. Ingelfinger JR. Hematuria in adults. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(2):153-63. doi: 10.1056/NEJMra1604481.
66. Augustin AM, Dalla Torre G, Kocot A, Bley TA, Kalogirou C, Kickuth R. Endovascular therapy of arterioureteral fistulas. *Vasa*. 2020. doi: 10.1024/0301-1526/a000922.
67. Hagspiel KD, Turba UC, Bozlar U, Harthun NL, Cherry KJ, Ahmed H, et al. Diagnosis of aortoenteric fistulas with CT angiography. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2007;18(4):497-504. doi: 10.1016/j.jvir.2007.02.009.
68. Das A, Lewandoski P, Laganosky D, Walton J, Shenot P. Ureteroarterial fistula: a review of the literature. *Vascular*. 2016;24(2):203-7. doi: 10.1177/1708538115585261.

69. Jadhav KK, Kumar V, Punatar CB, Joshi VS, Sagade SN. Retroperitoneal fibrosis-clinical presentation and outcome analysis from urological perspective. *Investigative and Clinical Urology*. 2017;58(5):371-7. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.371.
70. Subiela JD, Balla A, Bollo J, Dilme JF, Soto Carricas B, Targarona EM, et al. Endovascular management of ureteroarterial fistula: single institution experience and systematic literature review. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2018;52(4):275-86. doi: 10.1177/1538574418761721.
71. Daye D, Walker TG. Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2018;8(Suppl 1):S138. doi: 10.21037/cdt.2017.09.17.
72. Titomihelakis G, Feghali A, Nguyen T, Salvatore D, DiMuzio P, Abai B. Endovascular management and the risk of late failure in the treatment of ureteroarterial fistulas. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*. 2019;5(4):396-401. doi: 10.1016/j.jvscit.2019.06.010.
73. Vicaretti M. Pathophysiology of vascular graft infections. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]. 2011.
74. Zelhof B, McIntyre IG, Fowler SM, Napier-Hemy RD, Burke DM, Grey BR, et al. Nephrectomy for benign disease in the UK: results from the British Association of Urological Surgeons nephrectomy database. *BJU International*. 2016;117(1):138-44. doi: 10.1111/bju.13141.
75. Šámal V, Richter I, Paldus V, Mečl J, Špaček J. Maligní obstrukce močového. *Onkologie*. 2022;16(6):322-5. doi.org/10.36290/xon.2022.068
76. Košina J, Balík M, Holub L, Hušek P, Pacovský J, Broďák M. EXTRA-ANATOMICKÉ STENTY JAKO ALTERNATIVA NEFROSTOMIE. *Czech Urology/Ceska Urologie*. 2015;19(3).
77. Aravantinos E, Anagnostou T, Karatzas AD, Papakonstantinou W, Samarinas M, Melekos MD. Percutaneous nephrostomy in patients with tumors of advanced stage: treatment dilemmas and impact on clinical course and quality of life. *Journal of endourology*. 2007;21(11):1297-302. doi: 10.1089/end.2006.0104.
78. Matsunaga F, Dambaeva A, Ponsky LE, Kashyap VS, Tavri S. Systematic review of the management of ureteroarterial fistulas after ileal conduit urinary diversion. *American Journal of Roentgenology*. 2021;216(6):1452-61. doi: 10.2214/AJR.20.23132.

79. Martin SE, Begun EM, Samir E, Azaiza MT, Allegro S, Abdelhady M. Incidence and morbidity of radiation-induced hemorrhagic cystitis in prostate cancer. *Urology*. 2019;131:190-5. doi: 10.1016/j.urology.2019.05.034.
80. Almalag HM, Alasmari SS, Alrayes MH, Binhameed MA, Alsudairi RA, Alosaimi MM, et al. Incidence of hemorrhagic cystitis after cyclophosphamide therapy with or without mesna: A cohort study and comprehensive literature review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021;27(2):340-9. doi: 10.1177/1078155220920690.
81. Zwaans BM, Nicolai HG, Chancellor MB, Lamb LE. Challenges and opportunities in radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Reviews in urology*. 2016;18(2):57. doi: 10.3909/riu0700.
82. Tonse R, Ramamoorthy V, Rubens M, Saxena A, McGranaghan P, Veledar E, et al. Hospitalization rates from radiotherapy complications in the United States. *Scientific Reports*. 2022;12(1):4371. doi: 10.1038/s41598-022-08491-8.
83. Payne H, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C, et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU International*. 2013;112(7):885-97. doi: 10.1111/bju.12291.
84. Oscarsson N, Müller B, Rosén A, Lodding P, Mölne J, Giglio D, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2–3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2019;20(11):1602-14. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30494-2.
85. Šurík M, Pokorný J, Študent Jr V, Vidlář A, Študent V, Hájek M. Postradiační hemoragická cystitida-terapeutické možnosti se zaměřením na hyperbarickou oxygenoterapii. *Czech Urology/Ceska Urologie*. 2020;24(4).
86. Wu HH, Yang PY, Yeh GP, Chou PH, Hsu JC, et al. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2006;13(5):403-8. doi: 10.1016/j.jmig.2006.04.018.
87. Mayo JS, Brazer ML, Bogenberger KJ, Tavares KB, Conrad RJ, Lustik MB, et al. Ureteral injuries in colorectal surgery and the impact of laparoscopic and robotic-assisted approaches. *Surgical Endoscopy*. 2021;35:2805-16. doi: 10.1007/s00464-020-07714-1.
88. Petersen SS, Doe S, Rubinfeld I, Davydova Y, Buekers T, Sangha R. Rate of urologic injury with robotic hysterectomy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018;25(5):867-71. doi: 10.1016/j.jmig.2018.01.004.

89. Wenske S, Olsson CA, Benson MC. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. *Urology*. 2013;82(1):231-6. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.046.
90. Serafetinidis E, Campos-Juanatey F, Hallscheidt P, Mahmud H, Mayer E, Schouten N, et al. Summary paper of the updated 2023 European Association of Urology guidelines on urological trauma. *European urology focus*. 2024;10(3):475-85. doi: 10.1016/j.euf.2023.08.011.
91. Shazly SA, Murad MH, Dowdy SC, Gostout BS, Famuyide AO. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2015;138(2):457-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.009.
92. Billfeldt NK, Borgfeldt C, Lindkvist H, Stjerndahl J-H, Ankardal M. A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;222:113-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.019.
93. Bjørge T, Stocks T, Lukanova A, Tretli S, Selmer R, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *American journal of epidemiology*. 2010;171(8):892-902. doi: 10.1093/aje/kwq006.
94. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEER–medicare linked database. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2015;24(1):261-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0923.
95. Novackova M, Pastor Z, Chmel R, Brtnicky T, Chmel R. Urinary tract morbidity after nerve-sparing radical hysterectomy in women with cervical cancer. *International Urogynecology Journal*. 2020;31:981-7. doi: 10.1007/s00192-019-04083-9.
96. Naik R, Nwabinelli J, Mayne C, Nordin A, de Barros Lopes A, Monaghan J, et al. Prevalence and management of (non-fistulous) urinary incontinence in women following radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2001;22(1):26-30.
97. Lin H, Sheu B, Lo M, Huang S. Abnormal urodynamic findings after radical hysterectomy or pelvic irradiation for cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1998;63(2):169-74. doi: 10.1016/s0020-7292(98)00158-1.

98. Cao T-T, Wen H-W, Gao Y-N, Lyu Q-B, Liu H-X, Wang S, et al. Urodynamic assessment of bladder storage function after radical hysterectomy for cervical cancer. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(19):2274-80. doi: 10.1097/CM9.0000000000001014.
99. Milsom I, Ekelund P, Molander U, Arvidsson L, Areskoug B. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *The Journal of urology*. 1993;149(6):1459-62. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36415-7.
100. Vaughan CP, Markland AD. Urinary incontinence in women. *Annals of internal medicine*. 2020;172(3):ITC17-ITC32. doi: 10.7326/AITC202002040.
101. Organization WH. WHOQOL: measuring quality of life: World Health Organization. World Health Organization. 2019.
102. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
103. Shisler R, Sinnott JA, Wang V, Hebert C, Salani R, Felix AS. Life after endometrial cancer: a systematic review of patient-reported outcomes. *Gynecologic oncology*. 2018;148(2):403-13. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.007.
104. Sobočan M, Gašpar D, Gjuras E, Knez J. Evaluation of Patient-Reported Symptoms and Functioning after Treatment for Endometrial Cancer. *Current Oncology*. 2022;29(8):5213-22. doi: 10.3390/currenol29080414.
105. Holmqvist A, Axelsson A, Mikivier R, Redelius K, Odelram Wiréen U, Uppugunduri S. Urologic, lymphedema, pelvic pain and gastrointestinal symptoms increase after radiotherapy in patients with primary uterine tumors: a prospective longitudinal Swedish cohort study. *Clinical and Translational Oncology*. 2021;23:1752-60. doi.org/10.1007/s10552-019-01139-5.

8 Seznam grafů a tabulek

Seznam grafů

Graf 1 Vývoj incidence a mortality karcinomu děložního čípku	12
Graf 2 Vývoj incidence a mortality karcinomu děložního těla	12
Graf 3 Etiologie hematurie ve sledovaném souboru 63 pacientek	35
Graf 4 Porovnání parametrů cystometrie mezi skupina žen s anamnézou adjuvantní terapie a bez adjuvance pro karcinom endometria	41
Graf 5 Porovnání parametrů cystometrie mezi skupina žen s anamnézou adjuvantní terapie a bez adjuvance pro karcinom endometria	42
Graf 6 Porovnání parametru uroflowmetrie mezi skupina žen s anamnézou adjuvantní terapie a bez adjuvance pro karcinom endometria	42

Seznam tabulek

Tabulka 1 Rozdělení a terapeutické možnosti poranění horních a dolních močových cest	16
Tabulka 2 Hodnocení akutních změn po ozáření dle RTOG/EORTC.....	17
Tabulka 3 Hodnocení chronických změn po ozáření dle RTOG/EORTC.....	17
Tabulka 4 Systém hodnocení závažnosti hematurie dle CTCAE.....	18
Tabulka 5 Rozdělení píštělí dle prognózy (dle WHO 2006).....	19
Tabulka 6 Možné projevy deficitu estrogenů v oblasti vývodného močového systému	21
Tabulka 7 Základní informace o souboru pacientek.....	29
Tabulka 8 Anatomická klasifikace píštělí, rozdělení dle základní diagnózy a historie léčby malignity, čas od ukončení léčby do manifestace píštěle.....	29
Tabulka 9 Léčba píštělí s ohledem na anatomickou klasifikaci a WHO klasifikaci z roku 2006 ve skupině pacientek s gynekologickou malignitou	31
Tabulka 10 Postižení horních močových cest ve sledované skupině pacientek s gynekologickou malignitou	32
Tabulka 11 Základní charakteristika souboru pacientek s ureteroilickými píštělemi..	32
Tabulka 12 Specifikace pacientek s ohledem na typ a léčbu ureteroilické píštěle	33

Tabulka 13 Etiologie makroskopická hematurie ve vztahu k močovým cestám, délka hospitalizace a četnost rehospitalizací pacientek ve sledovaném období (1.1.2013 -31.12.2022)	34
Tabulka 14 Obecné informace o pacientkách hospitalizovaných pro postradiační cystitidu ve sledovaném období (1.1.2013 -31.12.2022).....	35
Tabulka 15 Informace o pacientkách hospitalizovaných pro postradiační cystitidu se zaměřením na diagnostiku, závažnost hematurie a její léčbu	36
Tabulka 16 Základní demografická data hodnoceného souboru.....	37
Tabulka 17 Výsledky urodynamických studií před operací a šest měsíců po operaci (bez adjuvantní onkologické léčby)	37
Tabulka 18 Výsledky urodynamických studií před operací a šest měsíců po ukončení adjuvantní onkologické léčby.....	38
Tabulka 19 Porovnání kvantitativních parametrů urodynamického vyšetření mezi skupinou pacientek s adjuvantní onkologickou léčbou a skupinou bez adjuvantní onkologické léčby	39
Tabulka 20 Porovnání kvantitativních parametrů urodynamického vyšetření ve skupině pacientek po operaci, bez adjuvantní onkologické léčby s ohledem na techniku operace (OTEVŘENÁ versus ROBOTICKY asistovaná hysterektomie)	40
Tabulka 21 Porovnání kvantitativních parametrů urodynamického vyšetření ve skupině pacientek po operaci, s následnou adjuvantní onkologickou léčbou s ohledem na techniku operace (OTEVŘENÁ versus ROBOTICKY asistovaná hysterektomie)	40
Tabulka 22 Porovnání kvantitativních parametrů urodynamických vyšetření před léčbou a po ukončení adjuvantní onkologické léčby, rozdělní dle typu adjuvantní léčby	41
Tabulka 23 Výsledky dotazníků kvality života EORTC QLQ C30 před operací ve skupinách pacientek s karcinomem endometria, které byly dále pouze sledovány anebo podstoupily adjuvantní onkologickou léčbu	43
Tabulka 24 Výsledky dotazníků kvality života EORTC QLQ C30 šest měsíců od operace nebo ukončení adjuvantní onkologické léčby.....	44
Tabulka 25 Výsledky dotazníků kvality života EORTC QLQ-EN24 před operací ve skupinách pacientek s karcinomem endometria, které byly dále pouze sledovány anebo podstoupily adjuvantní onkologickou léčbu	45

Tabulka 26 Výsledky dotazníků kvality života EORTC QLQ-EN24 šest měsíců od operace nebo ukončení adjuvantní onkologické léčby	46
--	----

9 Přílohy

Příloha 1: Souhlas etické komise	80
Příloha 2: Dotazník kvality života EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-EN24	82
Příloha 3: Informovaný souhlas	86

Příloha 1: Souhlas etické komise

Etická komise, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
Ethics Committee, University Hospital Hradec Kralove, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

STANOVISKO ETICKÉ KOMISE/Opinion of the Ethics Committee

Vážený pan
MUDr. Jiří Špaček
Urologická klinika
FN Hradec Králové

Číslo jednací/Reference number: 202005 S07P

Název studie/Full Title of study: Urologická toxicita protinádorové léčby pánevních gynekologických malignit
Urological complications after treatment of gynecological pelvic malignancies

Datum doručení žádosti/Date of submission of the Application Form: 24Apr2020 and 19May2020
Datum jednání EK + čas/Date and time of Ethics Committee's session: 07May2020 (14.00.-15.00)

Seznam hodnocených dokumentů/List of all submitted documents:

- Žádost o vyjádření EK FNHK
- Informovaný souhlas nemocného se zařazením do studie
- Dotazník - EORTC QLQ-C30
- Dotazník -QLQ-EN24

Seznam míst hodnocení s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled/List of clinical trial sites in the Czech Republic where EC has given its opinion and will perform supervision:

- MUDr. Jiří Špaček, Urologická klinika FN Hradec Králové

Vyjádření EK/ Ethics Committee's opinion:
EK vydává / EC issues

- Souhlasné stanovisko/Favourable opinion
- Podmíněné stanovisko/ Conditionally approved (see attached letter)
- Nesouhlasné stanovisko/Unfavourable opinion

University Hospital Hradec Králové
Ethics Committee
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Czech Republic



Datum/Date: 21May2020

MUDr. Jiří Vortel, předseda EK
Signature of Chairperson of the EC

vyřizuje: Ing. Petra Doležalová, tel.: 49 583 3795; E-mail: etikom@fnhk.cz

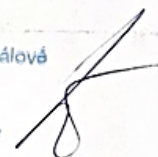
Seznam členů etické komise/List of the Ethics Committee Members:

Jméno a příjmení First name and surname	Muž/ Žena Male/ Female	Odbornost Specialization	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK Role in EC	Přítomen Attendance		Hlasoval Voted	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
Petra Doležalová, Ing.	F	Economist, University Hospital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ivana Dvořáčková, M.A.	F	Vice-Head Nurse, University Hospital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Eduard Havel, M.D., PhD.	M	Physician of the Surgery Dept., University Hospital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Josef Herink, Assoc.Prof., M.D., PhD.	M	Physician, Dept. of Toxicology	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marta Horáková, Ing.	F	Retired	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jaromír Hrubecký, M.D.	M	Retired	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Petr Hůlek, Prof., M.D., PhD.	M	Physician, The 2nd Dept. of Internal Medicine, University Hospital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Štěpán Klásek	M	Diocesan bishop of Hradec Králove	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bohuslav Král, Prof., M.D., PhD.	M	Physician, The 2nd Dept. of Internal Medicine, University Hospital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jaroslava Pečenková	F	Retired	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Rosvita Ševčíková, M.A.	F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Petra Rozsívalová, PhamDr.	F	Pharmacy, University Hospital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hubert Vaníček, M.D., PhD.	M	Physician, Department of Pediatric Medicine, University Hospital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jiří Vortel, M.D.	M	Cardiologist – private physician	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	chairman	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jiřina Zatloukalová, M.A.	F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Petr Žďánský, M.A.	M	Gerontological and Metabolic Department, University Hospital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vice-Chairperson	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

(
pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Ethics Committee composition meets the requirements of ICH GCP standards and is working according to its written procedure which is in compliance with the above-mentioned standards (ICH E6)

University Hospital Hradec Králové
Ethics Committee
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Czech Republic



Datum/Date: 07May2020

MUDr. Jiří Vortel, předseda EK
Signature of Chairperson of the EC

Příloha 2: Dotazník kvality života EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-EN24

CZECH



EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

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

Uveďte prosím své iniciály:

--	--	--	--	--

Vaše datum narození (den, měsíc, rok):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Dnešní datum (den, měsíc, rok):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Vůbec ne	Trochu	Dost	Velmi hodně
1. Máte nějaké potíže při vykonávání namáhavějších činností jako je nošení těžké nákupní tašky nebo kufru?	1	2	3	4
2. Míváte potíže při <u>dlouhé</u> procházce?	1	2	3	4
3. Míváte potíže při <u>krátké</u> procházce venku?	1	2	3	4
4. Musíte setrvat na lůžku nebo v křesle během dne?	1	2	3	4
5. Potřebujete pomoc při jídle, oblékání, mytí nebo při používání záchodu?	1	2	3	4

Během minulého týdne:

	Vůbec ne	Trochu	Dost	Velmi hodně
6. Byl/a jste omezen/a ve své práci nebo při výkonu jiných každodenních činností?	1	2	3	4
7. Byl/a jste omezen/a v provádění svých koníčků nebo jiných činností ve volném čase?	1	2	3	4
8. Nedostávalo se Vám dechu?	1	2	3	4
9. Měl/a jste bolesti?	1	2	3	4
10. Potřeboval/a jste si odpočinout?	1	2	3	4
11. Měl/a jste potíže se spaním?	1	2	3	4
12. Cítil/a jste se slabý/á?	1	2	3	4
13. Chyběla Vám chuť k jídlu?	1	2	3	4
14. Měl/a jste žaludeční potíže?	1	2	3	4
15. Zvracel/a jste?	1	2	3	4
16. Měl/a jste zácpu?	1	2	3	4

Prosím, přejděte na následující stranu

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

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

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

1 2 3 4 5 6 7

Velmi špatné

Vynikající

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

1 2 3 4 5 6 7

Velmi špatná

Vynikající



EORTC OLO – EN24

Pacientky někdy uvádějí, že mají následující příznaky nebo problémy. Označte, prosím, v jakém rozsahu se tyto příznaky nebo problémy vyskytovaly u Vás.

Během minulého týdne:	Vůbec ne	Trochu	Dost	Velmi hodně
31. Měla jste někdy otoky jedné nebo obou nohou?	1	2	3	4
32. Měla jste někdy tíhu v jedné nebo obou nohách?	1	2	3	4
33. Měla jste bolesti v bederní nebo pánevní oblasti?	1	2	3	4
34. Pokud se vyskytlo nucení na močení, bylo třeba spěchat na toaletu?	1	2	3	4
35. Močila jste často?	1	2	3	4
36. Měla jste únik moče?	1	2	3	4
37. Máte bolesti nebo pálení během močení?	1	2	3	4
38. Pokud se vyskytlo nucení na stolici, bylo třeba spěchat na toaletu?	1	2	3	4
39. Došlo u Vás k samovolnému odchodu stolice?	1	2	3	4
40. Obtěžoval Vás únik větrů?	1	2	3	4
41. Měla jste křeče v břiše?	1	2	3	4
42. Měla jste pocit nadmutého břicha?	1	2	3	4
43. Měla jste brnění nebo poruchy citlivosti ve Vašich rukách nebo nohách?	1	2	3	4
44. Bolely Vás svaly nebo klouby?	1	2	3	4
45. Padaly Vám vlasy?	1	2	3	4
46. Chutnalo Vám jídlo a pití jinak než obvykle?	1	2	3	4

Prosím, přejděte na následující stranu

Během minulého týdne:

	Vůbec ne	Trochu	Dost	Velmi hodně
47. Cítíte se méně přitažlivá důsledku Vašeho onemocnění nebo léčby?	1	2	3	4
48. Cítíte se méně žensky v důsledku Vašeho onemocnění nebo léčby?	1	2	3	4

Během minulých 4 týdnů:

	Vůbec ne	Trochu	Dost	Velmi hodně
49. Do jaké míry jste měla zájem o sex?	1	2	3	4
50. Do jaké míry jste byla sexuálně aktivní?	1	2	3	4

**Zodpovězte následující otázky,
pokud jste byla sexuálně aktivní v minulých 4 týdnech:**

51. Pociťovala jste suchost v pochvě během sexuální aktivity?	1	2	3	4
52. Měla jste pocit, že Vaše pochva je příliš krátká a/nebo úzká?	1	2	3	4
53. Měla jste bolesti během pohlavního styku nebo sexuální aktivity?	1	2	3	4
54. Byla pro Vás sexuální aktivita uspokojivá?	1	2	3	4

Příloha 3: Informovaný souhlas

Urologická klinika, Porodnicko-gynekologická klinika a Klinika onkologie
a radioterapie Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Informovaný souhlas nemocného se zařazením do studie

Urologická toxicita moderní protinádorové léčby pánevních gynekologických malignit.

Jméno pacienta (tiskacím písmem), rodné číslo

.....

Název studie: Urologická toxicita moderní protinádorové léčby pánevních gynekologických malignit.

Hlavní řešitel: MUDr. Jiří Špaček

email: jiri.spacek@fnhk, tel.: 495833585

Kontaktní osoba: MUDr. Jiří Špaček

email: jiri.spacek@fnhk.cz, tel.: 49583585

Místo řešení: Fakultní nemocnice, Sokolská 581, Hradec Králové 500 05, ČR

Vážená paní / vážená slečno,

byla jste oslovena jako možný účastník ve vědecké studii zabývající se výzkumem vlivu léčby gynekologických malignit na funkci a stav dolních močových cest (močového měchýře a močové trubice). Cílem současné terapie je kromě dosažení maxima protinádorového efektu též snaha o zachování kvality života, tedy eliminaci nežádoucích projevů léčby. S ohledem na intimní blízkost dolních cest močových a vnitřních pohlavních orgánů ženy je zejména urologická problematika v tomto ohledu klíčová.

V případě souhlasu s účastí ve studii bude provedeno vstupní gynekologické a urologické vyšetření, které spočívá ve vstupním pohovoru, vyplnění dotazníku

(EORTC C30 a EORTC EN24) a urodynamickém vyšetření. Po operaci nebo ukončení onkologické léčby bude následovat kontrola, která proběhne šest měsíců od operace nebo ukončeno následná léčba (adjuvantní léčba). Při této kontrole budou výše uvedená vyšetření zopakována.

Vzorky budou analyzovány **anonymně**. Vaše identifikační údaje nebudou nikde zveřejněny. V rámci zpracování výsledků a statistik budou získané údaje prezentovány v odborných publikacích nebo na vědeckých konferencích, vždy však **anonymně**. V případě souhlasu s výzkumným využitím nebude materiál použit pro výzkum jiných nemocí než pro výzkum nádorového onemocnění, pro které se léčíte. Účast ve studii je zcela dobrovolná a není finančně honorována. Můžete se svobodně rozhodnout a vůbec se studii nemusíte účastnit. Rozhodnete-li se pro účast, můžete svůj souhlas kdykoliv odvolat. **Vaše účast či případné odmítnutí účasti ve studii, nebude mít žádný dopad na Vaši léčbu.**

Souhlasem se zařazením do studie a podstoupením jmenovaných vyšetření získáme data, která jsou na jedné straně důležitá pro náš výzkum, ale na druhé straně budou v případě obtíží využívána v léčbě konkrétní pacientky, tedy i ve Vašem případě. Pokud nastanou v průběhu léčby nebo po jejím ukončení urologické obtíže (bolestivé močení, krev v moči, nucení na močení, obtížné močení, močová inkontinence atd.) tak budou využity i výchozí údaje, které byly získány v rámci této studie před léčbou a tím budeme moci lépe a rychleji rozhodnout a zvolit optimální postup.

Člen výzkumného týmu mi vysvětlil celou studii a její obsah a odpověděl na mé otázky.

Rozumím, co znamená že souhlasím s účastí ve studii.

Souhlasím s provedením urodynamického vyšetření, odběrem moče a vyplněním dotazníku pro výzkumné účely.

.....

místo a datum podpis pacientky

.....

místo a datum podpis lékaře /lékařky/člena týmu