

# Předoperační rozlišení děložních myomů a sarkomů

## Preoperative discrimination between uterine myomas and sarcomas

F. Frühauf<sup>1</sup>, A. Burgetová<sup>2</sup>, L. Lambert<sup>2</sup>, K. Němejcová<sup>3</sup>, M. Mára<sup>1</sup>, D. Fischerová<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup> Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

**Souhrn:** Přehledový článek se věnuje především možnostem a limitacím moderních zobrazovacích metod v předoperační diferenciální diagnostice mezenchymových nádorů dělohy. Při plánování vhodného chirurgického výkonu se řídíme nejen klinickými symptomy, věkem a reprodukčními plány, ale i zobrazovacími metodami, zejména ultrazukovým vyšetřením a magnetickou rezonancí (MR). U těchto dvou zobrazení lze na základě recentních studií definovat znaky, které svědčí pro přítomnost malignity. V případě ultrazukového vyšetření se jedná o obraz objemného, většinou solitárního nádoru nehomogenní struktury s cystami nepravidelného tvaru, s porušeným zevním pouzdrém, absencí kalcifikací a akustických stínů a střední nebo vysokou vaskularizací intraparenchymatózně. Maligním znakem je rovněž rychlý růst nádoru v průběhu sledování, zvláště peri- a postmenopauzálně. Při zobrazení MR mají děložní sarkomy nepravidelné ohraničení, jsou patrné hyperintenzní oblasti na T1 i T2 vážených sekvencích a centrální nekrotická oblast bez syčení kontrastní látkou. Při difúzně váženém zobrazení (DWI/MR) je patrná výrazná restrikce, ale tento znak se může objevovat i u některých variant myomů. Při suspektních nálezech v rámci předoperačního zobrazení ultrazukem či MR lze využít biopsii silnou jehlou či hysteroskopicky, a to zejména při plánování fertilitu zachovávajících výkonů, nebo zvažujeme-li konzervativní management u asymptomatických pacientek. Co se týče dalších zobrazovacích metod, přínos výpočetní tomografie (CT) nebo pozitronové emisní tomografie v kombinaci s CT (PET/CT) je v rámci diferenciální diagnostiky značně omezený. Obě metody slouží pouze pro stanovení rozsahu onemocnění. Význam laboratorních markerů, především laktátdehydrogenázy, v diferenciální diagnostice nebyl dosud prokázán. Závěr: Ultrazukové vyšetření anebo magnetická rezonance mohou přispět k předoperačnímu rozlišení děložních sarkomů od mnohem častějších myomů na základě přítomnosti kombinace maligních znaků. V této skupině žen se suspektními nálezy je potřeba zvolit adekvátní typ a rozsah chirurgického výkonu, především je nutné vyvarovat se intraperitoneální morcelace, která by mohla vést k iatrogení diseminaci a zhoršení prognózy.

**Klíčová slova:** myom – děložní sarkom – ultrazuk – magnetická rezonance – biopsie – laboratorní markery

**Summary:** The narrative review article is focused on the strengths and limitations of modern imaging methods in the preoperative differential diagnosis of uterine mesenchymal tumours. In order to tailor the surgical procedures, imaging methods, namely ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI), should be taken into account as well as clinical symptoms, age, and fertility plans. On ultrasound scans, uterine sarcomas have the appearance of large, usually solitary tumours of non-homogenous structure with irregular cysts, ill-defined outline borders (interrupted capsule), absence of calcifications with acoustic shadowing, and moderate to rich internal vascularisation. Rapid growth between follow-ups or atypical growth in peri- or post-menopause is also a sign of malignancy. On MRI, uterine sarcomas are characterized by irregular borders, hyperintense areas on T1-weighted and T2-weighted images, and central non-enhancing necrotic areas. On diffusion-weighted imaging (DWI/MRI), sarcomas exhibit markedly restricted diffusion but there is a significant overlap with some variants of fibroids. Core-needle or hysteroscopic biopsy can be used preoperatively if suspicious features are detected on ultrasound or MRI scans, particularly before myomectomy if fertility preservation is required or when conservative management is considered in asymptomatic women. Other imaging methods, such as positron emission tomography fused with CT (PET-CT) or computed tomography (CT) have limited role to distinguish uterine sarcomas from myomas and are suitable only for staging purposes. The importance of tumour markers including lactate dehydrogenase in preoperative work-up have not been verified yet. Conclusion: Uterine sarcomas can be distinguished from much more common myomas based on a combination of malignant features on ultrasound or MR imaging. In these suspicious cases the type and extent of surgery should be adjusted, avoiding intraperitoneal morcellation, which could lead to iatrogenic tumour spread and worsening of the patient's prognosis.

**Key words:** myoma – uterine sarcoma – ultrasound – magnetic resonance imaging – biopsy – biomarkers

## Úvod

Děložní myomy představují vůbec nejčastější benigní nádory vyskytující se u žen. Podle dostupných dat se s nimi můžeme setkat u 50–60 % žen ve fertilním věku a lze je zachytit až u 70 % 50letých. Jedná se o hormonálně dependentní nádory, které jeví ve fertilním věku stacionární růst s průměrným zvětšením objemu o cca 9 % za 6 měsíců [1]. Většina myomů je zcela asymptomatických, a jsou tak náhodným nálezem při zobrazovacím vyšetření. Pouze ve 30 % případů doprovází výskyt myomů různě vystupňované chronické klinické příznaky – abnormální děložní krvácení (především hypermenorea), tlakové obtíže („bulky“ symptomy) a jen vzácně vede torze či nekroza myomů k akutní pánevní bolesti. Myomy mohou být příčinou sterility či infertility anebo zdrojem porodnických komplikací.

Naproti tomu děložní sarkomy se řadí mezi vzácné gynekologické nádory tvořící jen 3 % všech děložních malignit s odhadovanou průměrnou incidencí 0,6–1/100 000 žen za rok, přitom věková distribuce vykazuje nárůst až po 40. roce života. Obecně připadá jeden děložní sarkom na 2 000–8 300 hysterektomií provedených pro jakékoli benigní gynekologické patologie, resp. na 416–7 400 gynekologických výkonů provedených pro myomatózu. Při výkonech spojených s morcelací, kdy se jedná o objemnější léze, je riziko okultního sarkomu odhadováno na 0,24 % (1/416) [2]. Podle histopatologické klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2020 náleží k děložním sarkomům – leiomyosarkomy (LMS, maximum výskytu mezi 50. a 55. rokem života; 67 %), low-grade a high-grade endometriální stromální sarkomy (LG-ESS, maximum mezi 40. a 55. rokem života; HG-ESS, maximum mezi 55. a 60. rokem života; souhrnně 21 %), nediferencované děložní sarkomy (UUS, maximum mezi 55. a 60. rokem života; 6 %) a adenosarkomy (6 %) [3]. Nejčastější leiomyosarkomy patří k agresivním malignitám se

špatnou prognózou i v časných stádiích. Karcinosarkomy se v současnosti řadí vzhledem k přítomnosti maligní epiteliální složky mezi „high-risk“ endometriální karcinomy, nikoli sarkomy.

V rozhodovacím procesu při indikaci a volbě typu operačního výkonu pro děložní myomy se řídíme klinickými symptomy, věkem pacientky a přáním zachování fertility, důležitou informací však také přináší zobrazovací metody, specificky ultrazvukové vyšetření a magnetická rezonance (MR). Tyto metody nás mohou předoperačně upozornit na možnou přítomnost maligního chování. Při hodnocení nálezů je důležité zohlednit, že malignizace benigních myomů je raritní, a proto u dlouhodobě sledovaných myometriálních lézí vysoce nepravděpodobná. Význam jiných zobrazovacích metod (CT a PET/CT) nebo laboratorních markerů v diferenciální diagnostice mezenchymových nádorů dělohy je značně omezený. Přínos předoperační biopsie v rámci odlišení děložních myomů a sarkomů v případě diagnostické nejistoty není zatím dostatečně ověřen. Cílem tohoto článku je shrnout možnosti předoperační diferenciální diagnostiky děložních myomů a sarkomů se zaměřením na ultrazvukové vyšetření.

## Předoperační diferenciální diagnostika děložních myomů a sarkomů

Klinické projevy děložních sarkomů jsou podobné myomům. Jedná se o abnormální děložní krvácení vč. postmenopauzálního (56 %), přítomnost hmatné pánevní masy doprovázené tlakem (54 %) a pánevní bolest (22 %). Část děložních sarkomů (především LG-ESS) zůstává zcela asymptomatických (25 %). Vzácně jsou akutní symptomy vyvolané rupturou nádoru s hemoperitoneem nebo projevy vzdálených metastáz. Hlavním klinickým znakem sarkomů dělohy odlišujícím je od myomů je rychlý růst, zvláště v období peri- a postmenopauzy [4].

Při diagnostice je potřeba mít na paměti typický makroskopický patologický obraz děložních sarkomů. Leiomyosarkomy jsou nejčastěji solitární nádory (50–75 %) o průměru cca 6–9 cm, nejčastěji se jedná o intramurální léze (66 %), méně často mají lokalizaci submukózní (20 %) nebo subserózní (10 %). V případě mnohočetné myomatózy představuje leiomyosarkom ten největší z přítomných nádorů. Endometriální stromální sarkomy dosahují typicky velikosti 5–10 cm v největším průměru a nejčastěji postihují nejen myometrium, ale i endometrium. Nediferencované sarkomy mají nejčastěji podobu polypovitých nádorů klenoucích se do děložní dutiny z myometria [4].

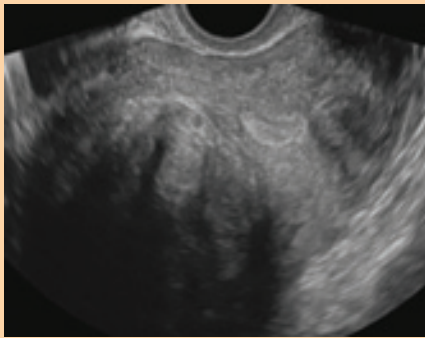
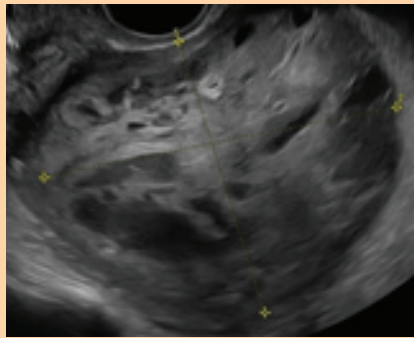
## Ultrazvukové vyšetření

Ultrazvukové vyšetření představuje metodu první volby pro předoperační vyšetření všech pánevních nádorů u žen díky své dostupnosti, dobré toleranci, absenci jakýchkoli kontraindikací a radiační zátěže a také relativně nižší ceně. V gynekologii funguje dvoustupňové uspořádání, kdy na základní ultrazvukové vyšetření provedené gynekologem v terénu při podezřelém nebo nejistém nálezu navazuje vyšetření expertním ultrasonografistou v onkogynekologickém centru. Expertní ultrazvukové vyšetření zahrnuje transvaginální nebo transrektální přístup vždy v kombinaci s transabdominálním, takže umožňuje zobrazení nádoru s velkým rozlišením v celé jeho velikosti vč. vyloučení jeho abdominálního šíření.

Děložní myomy jsou většinou zobrazeny jako kulovité léze s dobře definovaným ohraničením proti okolí. Jejich echogenita je variabilní. Nejčastěji se jedná o homogenní útvary, izo- nebo hypoechogenní při srovnání s okolním myometriem, častá jsou hyperechogenní ložiska a kalcifikace (tab. 1). Většinu myomů doprovází akustické stíny způsobené právě nakupením kalcifikací, které mohou být difuzně rozptýleny v parenchymu (vějířovitý stín) nebo nahromaděny periferně

**Tab. 1. Ultrazukové charakteristiky myomů a děložních sarkomů.**

Tab. 1. Ultrasound characteristics of myomas and uterine sarcomas.

Ultrazuková charakteristika	Myom	Děložní sarkom
Zobrazení		
Tvar, velikost, početnost	kulovité mnohočetné léze různé velikosti	oválná solitární léze velkých rozměrů
Centrální nekróza	nepřítomná	přítomná
Zevní hranice	pravidelný povrch s neporušeným pouzdem	nepravidelný laločnatý povrch s porušeným pouzdem
Intraparenchymatózní vaskularizace	žádná nebo nízká	střední nebo vysoká
Kalcifikace a akustické stíny	přítomné	nepřítomné
Růst nádoru	žádný nebo minimální v průběhu 3 měsíců sledování	rychlý růst v průběhu 3 měsíců sledování nebo atypický růst (v peri- a postmenopauze, po UAE*, při léčbě aGnRH**...)
Známky extrauterinního šíření	nepřítomné	přítomné

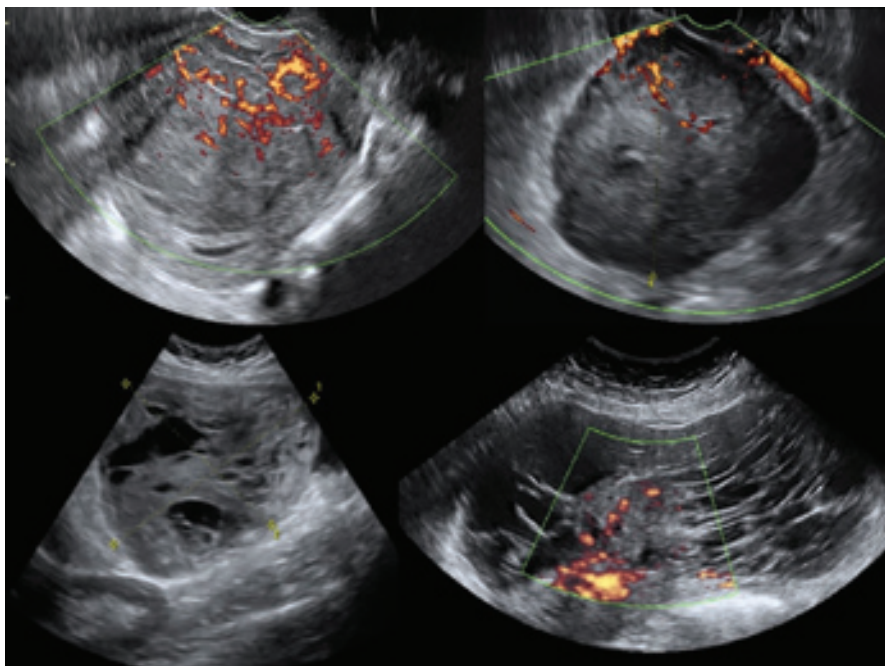
\*UAE – embolizace uterinních artérií, \*\*aGnRH – analoga gonadoliberinů

(okrajový stín) [5]. Hyalinní degenerace se v ultrazukovém obraze projevuje vznikem neostře ohraničených, hypoechogenních ložisek nekrózy. V případě cystické a myxoidní degenerace jsou tyto změny vystupňované. Při vzácné tukové degeneraci se setkáváme s rozsáhlými hyperechogenními a avaskulárními oblastmi bez akustických stínů. Krevní perfuze je u typických myomů lokalizována především v kapsule, takže při dopplerovském vyšetření pozorujeme cirkulární tok. Vaskularizace uvnitř léze není přítomna vůbec nebo je nízká, existují však výjimky z tohoto pravidla, vyšší perfuzi lze zobrazit u celulárních myomů a myomů s bizarními jádry [6].

V současnosti již máme k dispozici data o typických ultrazukových rysech děložních sarkomů. V roce 2019 publikovali Ludovisi et al. retrospektivní analýzu doposud největšího souboru 195 ultrazukových nálezů děložních sarkomů shromážděných mezi

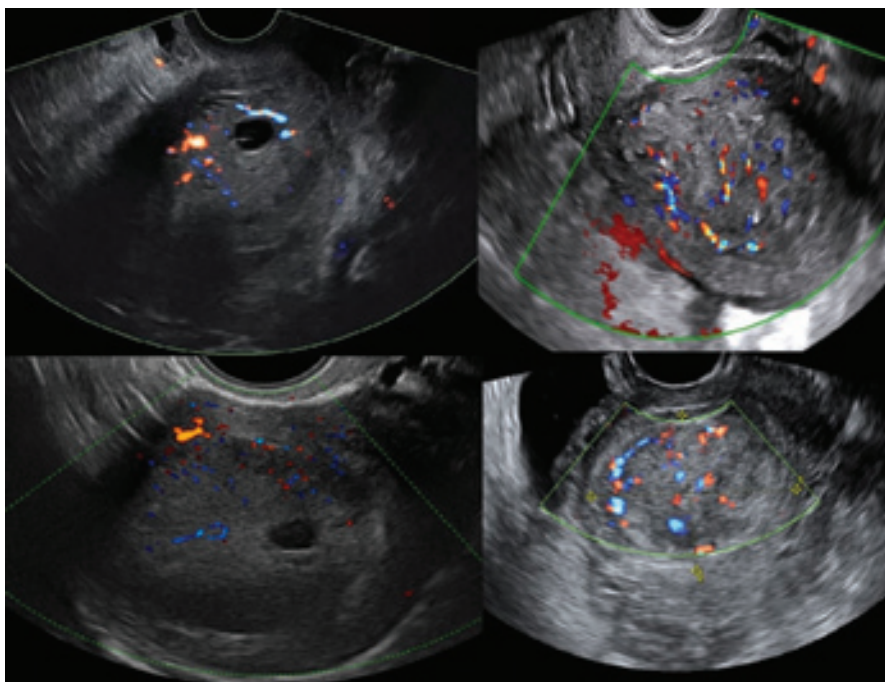
lety 1996 a 2016 z 13 evropských center [4]. Naprostá většina děložních sarkomů byla charakterizována jako solidní (80 %), cystická složka podle definice v nich tedy tvořila méně než 80 % objemu. Většina těchto lézí měla nehomogenní strukturu (77 %). Zásadním rysem byla ve valné většině případů absence kalcifikací (84 %) a v 75 % případů také absence akustických stínů. V nadpoloviční většině případů byla hranice nádoru proti okolí nepravidelná jako znak porušení pouzdra a infiltrace přilehlého myometria (54 %). Naproti tomu intraparenchymatózní cysty s nepravidelnou vnitřní stěnou a anechogenním či hypoechogenním obsahem jako korelát nekrózy či intraparenchymatózního krvácení byly nalezeny jen u 45 % děložních sarkomů. Dopplerovské vyšetření vaskularizace je dalším nezbytným krokem ultrazukové diagnostiky. V recentní retrospektivní studii vykazovala většina děložních sarkomů střední nebo vysoký

stupeň krevní perfuze (68 %), nicméně část sarkomů měla minimální krevní zásobení nebo byla dokonce avaskulární, především pokud převažovala nekróza tkáně. Specificky střední nebo vysoká vaskularizace intraparenchymatózně, tedy nikoli jen cirkulární tok v pouzdru, byla zastoupena u 53 % případů. Většina sarkomů byla zachycena ve stadiu I dle FIGO (64 %) [7], tedy omezená na dělohu, v ostatních případech bylo možné ultrazukem odhalit extrauterinní šíření nádoru jako další znak maligního onemocnění. Při vyšetření expertním ultrasonografistou bylo 79 % ultrazukových nálezů děložních sarkomů označeno jako odlišné od typických myomů s vysokou pravděpodobností malignity (senzitivita 79 %) [4]. Obdobně Exacoustos et al. ve své retrospektivní práci dosáhli senzitivity záchytu leiomyosarkomů 88 % při specifitě 96 %, když jako klíčový marker využili přítomnost vaskularizace uvnitř nádoru [8].



**Obr. 1. Ultrazvukové nálezy leiomyosarkomů.**

Fig. 1. Ultrasound findings of leiomyosarcomas.



**Obr. 2. Ultrazvukové nálezy low-grade endometriálních stromálních sarkomů.**

Fig. 2. Ultrasound findings of low-grade endometrial stromal sarcomas.

Při detailní analýze výsledků velké retrospektivní studie z roku 2019 zjistíme, že předoperačně nebylo správně identifikováno jako maligní 22 % leiomyosarkomů (LMS), 27 % low-grade endomet-

riálních stromálních sarkomů (LG-ESS), ale jen 3 % high-grade endometriálních stromálních sarkomů nebo nediferencovaných sarkomů (HG-ESS, UUS). Při ultrazvukovém vyšetření vykazovalo jasně

maligní rysy 52 % LMS (obr. 1), pouze 23 % LG-ESS (obr. 2) a naopak 68 % HG-ESS nebo UUS (obr. 3). Z porovnání vyplývá, že low-grade endometriální stromální sarkomy byly většinou menší než leiomyosarkomy (medián největšího rozměru 68 vs. 106 mm), častěji měly zachovanou neporušenou zevní konturu (60 %) a minimální nebo žádné cévní zásobení (43 %), jejich předoperační detekce ultrazvukovým vyšetřením proto byla obtížnější, zatížena větší mírou nejistoty [4]. Naproti tomu nejméně časté nediferencované sarkomy (HG-ESS a UUS) jako velice agresivní nádory s velmi špatnou prognózou v sobě koncentrují většinu popsaných suspektních ultrazvukových charakteristik, a jsou proto lépe předoperačně rozpoznatelné.

Při ultrazvukovém vyšetření se snažíme zaměřit na důležitý histopatologický znak společný pro všechny děložní sarkomy, kterým je přítomnost nekrózy. Nekróze při ultrazvukovém vyšetření odpovídá neostře ohraničená, nehomogenní, avaskulární oblast s cystami s nepravidelnou vnitřní stěnou [5]. Ultrazvukem nelze spolehlivě odlišit jednotlivé typy nekrózy, tedy koagulační (specifickou pro děložní sarkomy) od hyalinní (vznikající při ischemii tkáně), a z toho vyplývá i nepřesnost odlišení děložních sarkomů od degenerativně změněných myomů. Nelze se proto spoléhat na jeden jediný znak, je potřeba zohlednit i další rysy děložních sarkomů, jako je přítomnost objemné solitární oválné léze s nepravidelným laločnatým povrchem a vysokou vaskularizací bez kalcifikací a akustických stínů (tab. 1) [9].

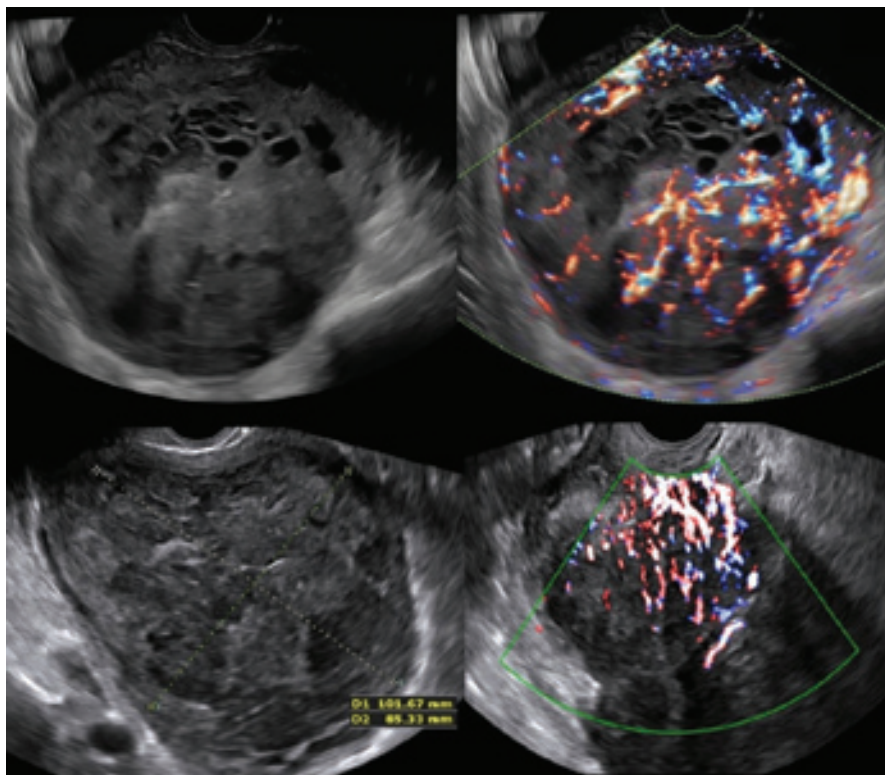
Možnou cestou, jak zohlednit všechny maligní sarkomové znaky, jsou skórovací systémy. V roce 2023 byla publikována práce, která testovala prospektivně na souboru 545 pacientek šest hlavních ultrazvukových charakteristik děložních sarkomů („rychlý růst nádoru“: > 20 % objemu nebo > 1 cm alespoň v jednom rozměru za 3 měsíce; atypický růst v postmenopauze nebo na terapii

aGnRH (analoga gonadoliberinů); vysoká perfuze v lézi – color score 4; nepravidelná zevní kontura, centrální nekróza, solitární oválná masa) [10]. Autoři vytvořili tzv. basilejské sarkomové skóre, ve kterém každému znaku přisoudili 1 bod (rozmezí 0–6 bodů) a za malignitu považovali nádory s hodnotou skóre  $\geq 2$ , dosáhli tak pro záchyt děložních sarkomů (16 z 545) vysoké senzitivity 93 %, specifity 98 % a především negativní prediktivní hodnoty téměř 100 %. Tento test může sloužit spolehlivě především k vyloučení malignity, je-li negativní, a vybrat tak skupinu žen, jimž je možné nabídnout minimálně invazivní výkony vč. případné morcelace. Na druhou stranu pozitivní výsledek testu ještě neznamená jasnou diagnózu malignity, falešně pozitivní výsledky jsou dány především vysokou vaskularizací a rychlým růstem benigních myomů v premenopauzálním věku. Z detailní analýzy je patrné, že u postmenopauzálních žen je senzitivita detekce sarkomů poněkud nižší (90 %) než u premenopauzálních (100 %), a proto se autoři kloní k onkologicky bezpečnějšímu přístupu, tedy vyvarovat se morcelace u postmenopauzálních žen, pokud je přítomen alespoň jeden maligní znak (skóre  $\geq 1$ ).

### Zobrazení magnetickou rezonancí

Zobrazení MR umožňuje spojit zobrazení morfologie pánevního nádoru (T1 a T2 vážené sekvence) s funkčním zobrazením založeným na restrikci difuze molekul vody v závislosti na míře celularity nádorové tkáně (DWI – difuzně vážené sekvence) nebo na dynamice sycení tkáně intravenózní kontrastní látkou odpovídající míře prokrvení léze (DCE – postkontrastní dynamické zobrazení) [11].

Typické myomy vykazují při MR vyšetření hypointenzní signál na T1 i T2 vážených sekvencích. Objemnější léze se v T2 vážených obrazech vyznačují hypersignálním lemem, jehož korelátem je perifokální edém vyvolaný útlakem okolního myometria, tím je zároveň po-



**Obr. 3. Ultrazvukové nálezy nediferencovaných děložních sarkomů.**

Fig. 3. Ultrasound findings of undifferentiated uterine sarcomas.

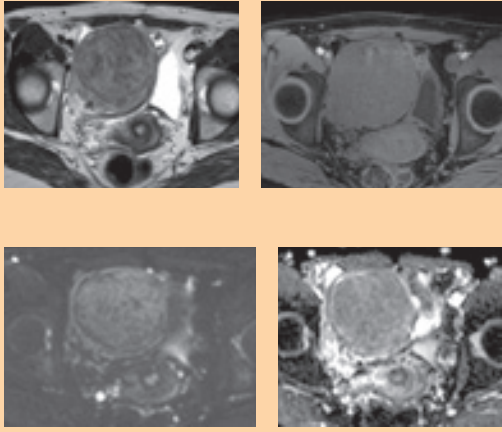
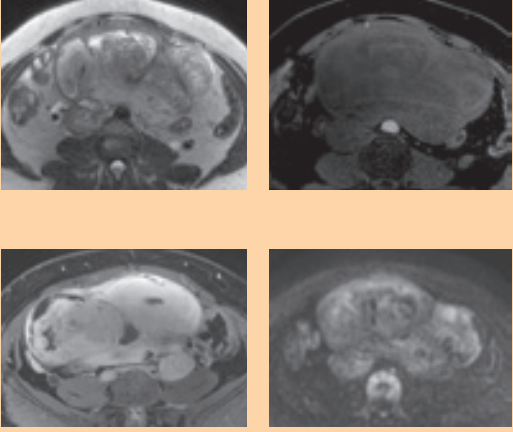
tvrzen expanzivní růst, nikoli infiltrace okolí (tab. 2). Hyalinní degenerace vyskytující se až v 60 % všech myomů se projevuje vznikem ložisek nekrózy, hyperintenzních v T2 vážených sekvencích, která jsou neostře ohraničená a rozptýlená v parenchymu. Hyalinizace vede také ke sníženému sycení kontrastní látkou. Cystická degenerace jako vystupňovaná forma hyalinní nekrózy s kolikvací se projevuje tvorbou cyst vyplněných tekutinou (hypointenzní T1 signál, hyperintenzní T2 signál) bez sycení kontrastní látkou. Obdobně myxoidní degenerace charakteristická nahromaděním extracelulárního hleny způsobuje snížení signálu v T1 vážených sekvencích, zatímco v T2 vážených sekvencích je signál významně zvýšený, někdy s obrazem vrstvení mucinózních hmot. Hemoragická degenerace vyskytující se především v graviditě je způsobena akutní ischemií tkáně myomu při uzávěru vyživujících cév a v MR obraze je pro ni charakteristický hyperintenzní T1 signál a variabilní

T2 signál v závislosti na stupni rozkladu hemoglobinu v prokrvácených ložiscích. Při tukové degeneraci nacházíme hyperintenzní signál v T1 i T2 vážených sekvencích, navíc sekvence s potlačením tuku umožňují přímou diagnostiku díky poklesu signálu. Celulární myomy a myomy s bizarními jádry se na difuzně vážených sekvencích vyznačují restrikcí difuze, která se zásadně neliší od restrikce doprovázející sarkomy [12].

Děložní sarkomy vykazují na T1 vážených sekvencích heterogenní hypointenzní signály s fokusy zvýšené intenzity, při T2 vážených sekvencích jsou signály střední až vysoké intenzity vlivem přítomnosti nekros. Hranice léze proti okolní tkáni je neostrá. Po aplikaci kontrastní látky dochází u děložních sarkomů k časnému, ale nehomogennímu sycení, přitom je častý obraz centrálně uložené oblasti bez sycení kontrastní látkou odpovídající nekróze či intraparenchymatóznímu krvácení (tab. 2). U děložních sarkomů lze pozorovat

**Tab. 2. Magnetická rezonance (MR) charakteristiky myomů a děložních sarkomů – upraveno podle doporučení ESUR 2018 (European Society of Urogenital Radiology) [8].**

Tab. 2. Magnetic resonance imaging characteristics of myomas and uterine sarcomas – modified according to the recommendations of ESUR 2018 (European Society of Urogenital Radiology) [8].

MR charakteristika	Myom	Děložní sarkom
Zobrazení		
	T2 WI* DWI <sup>§</sup>	T2 WI* T1-Gd WI** T1 WI** DWI <sup>§</sup>
Tvar, velikost, početnost	mnohočetné léze různé velikosti	solitární léze velkých rozměrů (> 10 cm)
Zevní hranice	dobře definovaná	nepřavidelná, často <b>nodulární</b>
Invaze do okolních struktur	nepřítomná	přítomná
Signál na T2WI*	homogenní nízký střední až vysoký při myxoidní a cystické degeneraci	nehomogenní, střední až vysoký s „ <b>dark areas</b> “ oblasti krvácení – dle stadia hematomu
Signál na T1WI**	nízký až středně vysoký	nehomogenní a nízký vysoký při <b>krvácení</b> v nekroze
DWI <sup>§</sup> a ADC <sup>§</sup>	variabilní nižší signál na DWI střední až vysoké hodnoty ADC	vyšší signál na DWI nízké hodnoty ADC
Vaskularizace	variabilní vaskularizace jako v myometriu avidní sycení u celulárních myomů	časné sycení tkáně na periférii. hypervaskularizace absence sycení v <b>centrální nekroze</b>
Tučně jsou zvýrazněny klíčové MR charakteristiky děložních sarkomů. Pokud jsou zastoupeny alespoň tři tyto znaky, pak je specifita diagnostiky až 95 % [14].		
*T2WI – T2-vážené sekvence, **T1WI – T1-vážené sekvence		
§DWI – difúzně vážené sekvence, §ADC – aparentní difúzní koeficient		

výraznou restrikcí difuze – vyšší signál na DWI a s tím související nižší signál na mapě aparentního difúzního koeficientu (ADC) [13].

I přes pokroky v diferenciální diagnostice pomocí MR se obdobně jako u ultrazvukového vyšetření stále setkáváme s překryvnými rysy mezi děložními sarkomy a myomy, především degenerativně změněnými. Obecně platí, že homogenní sycení léze svědčí spíše pro benigní léze, zatímco heterogenní struktura s ložisky vyššího signálu spíše pro

maligní. Vyšší spolehlivost je popisována pro restrikcí difuze (DWI), i v tomto případě však pozorujeme podobné charakteristiky u benigních celulárních myomů a sarkomů, navíc nelze stanovit spolehlivý práh, který by myomy a sarkomy jednoznačně odlišil. Hodnocení děložních nádorů s využitím MR vyžaduje, podobně jako při ultrazvukovém vyšetření, zohlednit kombinaci všech popsaných charakteristik (tab. 2) [14]. Některé práce popisují při předoperačním rozlišení děložních sarkomů od benigních

myomů pomocí MR (zahrnující difúzi vážené obrazy a podání kontrastní látky) senzitivitu až 88 % při specifitě 96 %, problematický ale zůstává retrospektivní design a početně malé soubory [13–15].

#### Další zobrazovací metody

Využití CT nemá žádný význam v rozlišení děložních myomů a sarkomů především z důvodu nedostatečného měkkotkáňového kontrastu této zobrazovací metody. Na přítomnost sarkomu tak může CT poukázat nepřímo při znám-

kách invazivního růstu nádoru do okolních struktur nebo při přítomnosti metastáz. Vyšetření CT zahrnující hrudník, břicho a pánev zůstává doporučenou standardní zobrazovací metodou pro předoperační stanovení rozsahu onemocnění, využíváme ho i pooperačně k doplnění stagingu v případech děložních sarkomů náhodně odhalených finálním histopatologickým vyšetřením po hysterektomiích nebo myomektomiích [16].

PET/CT není standardní součástí doporučených předoperačních vyšetření u pacientek s děložními sarkomy. V diferenciální diagnostice děložních myomů a sarkomů může PET/CT sloužit jako negativní test k vyloučení maligního onemocnění. Pokud nedochází ke zvýšené akumulaci fluorodeoxyglukózy (FDG) v lézi, je přítomnost děložního sarkomu vysoce nepravděpodobná. Naopak vysoká FDG avidita ještě neznamená stanovení diagnózy děložního sarkomu, protože některé benigní celulární myomy anebo běžné varianty myomů s vysokou vaskularizací mají také vysokou akumulaci radiofarmaka. V recentně publikované práci porovnávající intenzitu akumulace FDG byly děložní sarkomy zachyceny při vysoké akumulaci glukózy ( $SUV_{max}$ , maximal standardized uptake value > 7,5) se senzitivitou 81 % a specifivitou 100 % [13].

### Předoperační biopsie

Jednou z dostupných možností předoperační diagnostiky nádorů myometria je biopsie provedená při hysteroskopii nebo transcervikální biopsie silnou jehlou (core-needle biopsie). Při hysteroskopii se jedná o odběr biopsie ze submukózně lokalizovaných lézí nebo intrakavitálně prominujících porcí transmuralních nádorů [17]. V případě transcervikální biopsie prochází jehla pod ultrazvukovou kontrolou pouze děložním hrdlem, myometriem a event. děložní dutinou bez porušení perimetria [18]. Vycházíme-li z analogie s retroperitoneálními sarkomy, u kterých je jehlová biopsie standardně používána, pak ani

v případě děložních sarkomů při dodržení výše uvedených pravidel neočekáváme větší incidenci recidiv a zhoršení prognózy, protože nedochází k průniku jehly do peritoneální dutiny a při následné hysterektomii je kompletně odstraněn nejen vlastní nádor, ale i celý, nádorovými buňkami kontaminovaný bioptický kanál [19]. Problémem předoperační diagnostické biopsie může být zachycení reprezentativního vzorku u nádorů heterogenní struktury nebo významně nekrotických, kdy je obtížné zachytit viabilní okrsky nádorové tkáně.

Hlavní body, na které se patolog při vyšetření mezenchymových nádorů dělohy zaměřuje, jsou přítomnost a závažnost buněčných atypií, přítomnost koagulační nekrózy a mitotický index. Z malého množství materiálu získaného biopsií zpravidla nelze určit vztah k okolním strukturám, tedy případný infiltrativní růst, je však možné stanovit výše popsané charakteristiky. Vzorky z jehlové biopsie jsou zpravidla dostatečné pro imunohistochemické vyšetření, jenž lze využít pro rozlišení leiomyocelulární a stromální diferenciace nádoru i určení jeho biologické povahy [3].

V současnosti chybí relevantní informace o úspěšnosti předoperační biopsie děložních sarkomů s ohledem na detekci malignity a na shodu s histopatologickým vyšetřením definitivního preparátu. Jako racionální přístup se jeví indikace jehlové biopsie pod ultrazvukovou kontrolou pouze při podezření plynoucího z vyšetření ultrazvukem nebo MR [18]. V práci z roku 2014 dosáhla jehlová biopsie při identifikaci sarkomů z celkového počtu 63 nádorů vykazujících maligní znaky při vyšetření MR senzitivitu 92 % a specificitu 100 % [20]. Biopsií nebyl zachycen pouze jeden low-grade endometriální stromální sarkom potvrzený následně hysterektomií. Přínosem tohoto přístupu bylo, že 24 asymptomatickým ženám z 51 případů biopticky ověřených myomů mohlo být nabídnuto pouze sledování bez chirurgické intervence. Další přidanou hodnotou biopsie bylo potvr-

zení diagnózy sarkomu minimálně invazivním postupem bez nutnosti operační zátěže jednak u pacientek ve špatném klinickém stavu, a dále u pacientek s pokročilým (neresekeabilním) onemocněním. Z 63 provedených biopsií se závažnější komplikace objevily ve dvou případech a v obou se jednalo o infekci vyžadující chirurgickou revizi. Předoperační biopsie nádorů myometria vyžaduje dostatečnou erudici onkogynekologa i patologa a měla by být prováděna v rámci zkušeného týmu v onkogynekologickém centru.

Mimo cílenou biopsii děložního nádoru stojí systematická frakcionovaná kyretáž nebo aspirační biopsie endometria pipelou. Podle současných doporučení by měla být biopsie endometria provedena u všech pacientek před plánovanou hysterektomií, u nichž se objevuje v postmenopauze krvácení, špinění nebo krvavý výtok. Primárním úkolem biopsie endometria je vyloučit endometriální karcinom nebo prekancerózu [21]. Podle publikovaných dat je endometriální biopsie schopna rovněž zachytit děložní sarkomy, a to nejen endometriální stromální sarkomy, ale i leiomyosarkomy. Studie z roku 2016 prokázala předoperační detekci leiomyosarkomů pomocí endometriální biopsie v 36 % případů, a zahrneme-li jako pozitivní i méně jednoznačné předoperační histopatologické nálezy atypické hladkosvalové proliferace, pak v 52 % [22]. Vzhledem k nízké senzitivitě záchytu samozřejmě platí, že negativní výsledek endometriální biopsie nevylučuje přítomnost děložních sarkomů.

### Laboratorní markery v diagnostice děložních sarkomů

Doposud byla testována řada cirkulujících markerů, které připadají v úvahu pro odlišení děložních myomů a sarkomů. Jedná se o markery vázané jednak na přítomnost nádorového onemocnění, jednak na imunitní reakci vyvolanou v organizmu (imunopresi). Ze standardně dostupných laboratorních

ukazatelů se jedná především o antigen CA 125 a laktátdehydrogenázu. Další markery zahrnující interleukiny, růstové faktory, gangliosidy a také poměr neutrofilů ku lymfocytům již přesahují rámec tohoto článku, navíc nebyl zatím jejich přínos pro diferenciální diagnostiku jasně prokázán [23].

V případě markeru CA 125 je potřeba zmínit, že jeho elevaci prokázaly studie nejen u děložních sarkomů, ale i u myomů, adenomyózy a dalších benigních i maligních onemocnění gynekologického i negynekologického původu. Navíc v časných stádiích děložních sarkomů je jeho sérová hladina zvýšená jen v cca 40 % případů a absolutní hodnoty se překrývají se sérovými koncentracemi při výskytu myomů [23]. Specifita markeru CA 125 je velmi nízká, a není proto vhodné ho do diagnostického algoritmu vůbec zařazovat.

Laktátdehydrogenáza představuje nejslibnější marker pro odlišení děložních myomů a sarkomů, i přesto nejsou data o jejím přínosu jednoznačná. Sérová hladina laktátdehydrogenázy koreluje s nekrózou tkání, a to ve všech lokalizacích lidského těla a nezávisle na jejím typu. V případě děložních sarkomů, pro které je typická patognomická přítomnost rychle se dělicích maligních buněk a koagulační nekrózy, lze očekávat zvýšení hodnot, jak prokázaly některé práce [23–25]. K elevaci laktátdehydrogenázy dochází však i u některých myomů, především pokud u nich nastala ischemie s navazující hyalinní nekrózou.

Význam LDH v diferenciální diagnostice narůstá zejména v kombinaci se zobrazovacími vyšetřeními a klinickými parametry, jako je věk, menopauzální status a další. Nagai et al. publikovali v roce 2014 skórovací systém pro předoperační stratifikaci pacientek k operačnímu výkonu podle odhadnutého rizika přítomnosti děložního sarkomu (PRESS – preoperative sarcoma score) [25]. Původní model kombinoval věk, koncentraci LDH, nález při vyšetření MR a výsledek endometriální cytolo-

gie a dosáhl v retrospektivním souboru 63 pacientek senzitivity 80 % a specifity 85 %. Revidovaný model (rPRESS) nepoužívá zobrazení MR a dosahuje v tomtéž souboru senzitivity 80 % a specifity 98 %. Před rutinním využitím tohoto skórovacího systému v klinické praxi by bylo nutné ověřit ho prospektivně na velkém souboru pacientek.

### Volba chirurgického výkonu

V managementu všech děložních sarkomů je klíčové jejich kompletní chirurgické odstranění hysterektomií bez intraperitoneální morcelace, která by vedla k obtížnému histopatologickému hodnocení preparátu, ale především k diseminaci nádorových buněk. Bylo prokázáno, že peroperační rozsev nádorové tkáně je spojen s vyšším rizikem časně lokální recidivy v pánvi, ale i vyšším rizikem vzdálených metastáz a obecně zkracuje u všech sarkomů interval bez onemocnění. Specificky u leiomyosarkomů dochází vlivem morcelace v dutině břišní i k významnému zkrácení celkového přežití (10leté přežití 32 vs. 57 %) [26].

V případě podezření na přítomnost děložního sarkomu nebo při jeho náhodném záchytu po operačním výkonu je doporučeno CT vyšetření hrudníku a břicha cílené na popis lymfatických uzlin a odhalení případných vzdálených metastáz. Standardním výkonem při diagnóze děložního sarkomu je extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnektomií, explorací peritoneální dutiny a orientačním zhodnocením retroperitonea. Ponechání ovarií se řídí především věkem a přáním pacientky, při vyloučení přidružené ovariální patologie je možné ovaria u žen mladších 45 let zachovat. V případě LG-ESS by měla být bilaterální ovarektomie zvažována vždy nezávisle na věku pacientky a vzhledem k vysoké expresi hormonálních receptorů v těchto nádorech není doporučena ani pooperační hormonální substituční terapie. Preferovaným přístupem je laparotomie, navíc provedená onkogynologem, laparoskopie bez morce-

lace je však přípustná. V průběhu chirurgického výkonu platí, že makroskopický popis hladkého nesuspektního nádoru je často zavádějící a nelze se jím peroperačně řídit, klíčová je totiž vnitřní struktura. Ani peroperační histopatologické vyšetření není přínosné, protože ze zmrazeného řezu a v omezeném čase často není možné stanovit přesnou diagnózu vyžadující detailní vyšetření mitotického indexu a někdy rovněž připojit imunohistochemické vyšetření. Fertilitu zachovávající výkony s ponecháním dělohy nejsou standardně doporučovány ani v časných stádiích onemocnění bez ohledu na typ sarkomu. Systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie pro účely chirurgického stagingu není rutinně indikována pro nižší riziko uzlinového postižení, protože sarkomy metastazují především hematogenní cestou. Při známkách jakéhokoli extrauterinního šíření je metodou volby chirurgický „debulking“ s odstraněním všech suspektních ložisek nebo uzlin s cílem dosáhnout nulového nádorového rezidua [27].

Správná předoperační identifikace děložních sarkomů může mít pro prognózu pacientky zásadní význam, protože chirurgické postupy v terapii myomů a děložních sarkomů se zásadně liší. Podle Evropské společnosti pro gynekologickou onkologii (ESGO) je v případě nízkého rizika přítomnosti sarkomu povoleno provádět laparoskopické enukleace myomů s jejich případnou morcelací u žen plánujících graviditu nebo doplnit morcelaci preparátu dělohy při totální laparoskopické nebo (laparoskopicky asistované) vaginální hysterektomii [21]. Cílem těchto technik je zachovat výhody minimálně invazivního přístupu – prokazatelně kratší rekonvalescenci a dobu hospitalizace, nižší peroperační krevní ztrátu, nižší riziko ranné infekce a menší pooperační bolest. Původně extrémně kritické stanovisko americké Agentury pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) proti laparoskopické morcelaci myomů z roku 2014 [28] bylo zmírněno a morcelace je



dle současných doporučení kontraindikována pouze u pacientek se suspektní nebo prokázanou malignitou dělohy, u postmenopauzálních žen (věk > 50 let) a v případech, kdy ji lze snadno nahradit odstraněním preparátu *in toto* vaginálně nebo transabdominálně. Morcelace podle doporučení FDA z roku 2020 zůstává vyhrazena pro nízkorizikovou skupinu žen, a navíc by měla být provedena ve speciálním ochranném vaku [29].

## Závěr

V předoperační diferenciální diagnostice myomů a děložních sarkomů zůstává zobrazovací metodou první volby ultrazvukové vyšetření kombinující transvaginální nebo transrektální přístup s transabdominálním. V případě ultrazvukového nálezu děložního nádoru se suspektní rysy anebo při rychlém růstu nádoru v období peri- a postmenopauzy je racionální odeslat pacientku k expertnímu ultrazvukovému vyšetření. Variantou tohoto postupu je doplnit v druhém kroku MR pánve. Vzhledem k vysoké prevalenci děložních myomů a naopak velmi nízkému riziku přítomnosti sarkomů není odůvodněné indikovat MR pánve u všech pacientek s děložní myomatózou. Náklady v porovnání s přínosy by byly při takovém postupu neopodstatněné.

U pacientek s vysokým rizikem přítomnosti děložního sarkomu je zásadním úkolem zabránit jeho intraperitoneální morcelaci. Při podezřelých nálezech v rámci expertního ultrazvukového vyšetření nebo při MR pánve je indikováno u pacientek neplánujících těhotenství provedení minimálně extrafasciální hysterektomie s bilaterální salpingektomií, revizí ovarií, exploračí peritoneální dutiny a orientačním zhodnocením retroperitonea.

Jedná-li se o pacientku s neuzavřenými reprodukčními plány, která si přeje fertilitu zachovávající myomektomií, je namísto zajistit maximum dostupných předoperačních vyšetření. Při podezře-

lých nálezech je kromě expertního ultrazvukového vyšetření možné připojit i MR pánve. V dalším kroku lze zvážit transcervikální jehlovou biopsii nebo hysteroskopii s cílenou biopsií. S pacientkou je potřeba konzultovat diagnostickou přesnost všech použitých metod. Pokud závěry vyšetření svědčí pro přítomnost malignity, měla by následovat extrafasciální hysterektomie s odstraněním dělohy *in toto* a bilaterální salpingektomií.

## Literatura

1. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016; 22(6): 665–686. doi: 10.1093/humupd/dmw023.
2. Multinu F, Casarin J, Tortorella L et al. Incidence of sarcoma in patients undergoing hysterectomy for benign indications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(2): 179.e1–179.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1086.
3. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R. Mesenchymal tumours. In: WHO classification of tumours of female reproductive organs. 5th ed. Lyon: IARC Press 2020.
4. Ludovisi M, Moro F, Pasciuto T et al. Imaging in gynecological disease (15): clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54(5): 676–687. doi: 10.1002/uog.20270.
5. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(3): 284–298. doi: 10.1002/uog.14806.
6. Fascilla FD, Cramarossa P, Cannone R et al. Ultrasound diagnosis of uterine myomas. *Minerva Ginecol* 2016; 68(3): 297–312.
7. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(3): 177–178. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.12.008.
8. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A et al. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? *J Clin Ultrasound* 2007; 35(8): 449–457. doi: 10.1002/jcu.20386.
9. Amant F, Van den Bosch T, Vergote I et al. Morcellation of uterine leiomyomas: a plea for patient triage. *Lancet Oncol* 2015; 16(15): 1454–1456. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00375-7.
10. Knipprath-Meszaros AM, Tozzi A, Butenshon A et al. High negative prediction for the Basel sarcoma score: sonographic assessment of features suspicious of uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 2023; 174: 182–189. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.05.005.
11. Kubik-Huch RA, Weston M, Nougaret S et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of leiomyomas. *Eur Radiol* 2018; 28(8): 3125–3137. doi: 10.1007/s00330-017-5157-5.
12. Bura V, Pintican RM, David RE et al. MRI findings in-between leiomyoma and leiomyosarcoma: a Rad-Path correlation of degenerated leiomyomas and variants. *Br J Radiol* 2021; 94(1125): 20210283. doi: 10.1259/bjr.20210283.
13. Sun S, Bonaffini PA, Nougaret S et al. How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *Diagn Interv Imaging* 2019; 100(10): 619–634. doi: 10.1016/j.diii.2019.07.007.
14. Lakhman Y, Veeraraghavan H, Chaim J et al. Differentiation of uterine leiomyosarcoma from atypical leiomyoma: diagnostic accuracy of qualitative MR imaging features and feasibility of texture analysis. *Eur Radiol* 2017; 27(7): 2903–2915. doi: 10.1007/s00330-016-4623-9.
15. Lin G, Yang LY, Huang YT et al. Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in the differentiation between uterine leiomyosarcoma / smooth muscle tumor with uncertain malignant potential and benign leiomyoma. *J Magn Reson Imaging* 2016; 43(2): 333–342. doi: 10.1002/jmri.24998.
16. Pérez-Fidalgo JA, Ortega E, Ponce J et al. Uterine sarcomas: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up, by Spanish group for research on sarcomas (GEIS). *Ther Adv Med Oncol* 2023; 28:15:17588359231157645. doi: 10.1177/17588359231157645.
17. Stukan M, Rutkowski P, Smadja J et al. Ultrasound-guided trans-uterine cavity core needle biopsy of uterine myometrial tumors to differentiate sarcoma from a benign lesion-description of the method and review of the literature. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(6): 1348. doi: 10.3390/diagnostics12061348.
18. Kawamura N, Ichimura T, Ito F et al. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002; 94(6): 1713–1720. doi: 10.1002/cncr.10382.
19. Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA et al. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(3): 853–858. doi: 10.1245/s10434-014-4059-x.
20. Tamura R, Kashima K, Asatani M et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of 63 uterine tumors having high signal intensity upon T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(6): 1042–1047. doi: 10.1097/IGC.0000000000000189.
21. Halaska MJ, Haidopoulos D, Guyon F et al. European Society of Gynecological Oncology Statement on fibroid and uterine morcellation. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27(1): 189–192. doi: 10.1097/IGC.0000000000000911.

**22.** Hinchcliff EM, Esselen KM, Watkins JC et al. The role of endometrial biopsy in the preoperative detection of uterine leiomyosarcoma. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23(4): 567–572. doi: 10.1016/j.jmig.2016.01.022.

**23.** Glorie N, Baert T, Van den Bosh T et al. Circulating protein biomarkers to differentiate uterine sarcomas from leiomyomas. *Anticancer Res* 2019; 39(8): 3981–3989. doi: 10.21873/anticancer.13553.

**24.** Nishigaya Y, Kobayashi Y, Matsuzawa Y et al. Diagnostic value of combination serum assay of lactate dehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein for uterine leiomyosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45(1): 189–194. doi: 10.1111/jog.13792.

**25.** Nagai T, Takai Y, Akahori T et al. Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. *Springerplus* 2015; 4: 520. doi: 10.1186/s40064-015-1318-7.

**26.** Raspagliesi F, Maltese G, Bogani G et al. Morcellation worsens survival outcomes in pa-

tients with undiagnosed uterine leiomyosarcomas: a retrospective MITO group study. *Gynecol Oncol* 2017; 144(1): 90–95. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.11.002.

**27.** Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: a review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol* 2018; 151(3): 562–572. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010.

**28.** US Food and Drug Administration Updated laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA safety communication. 2014 [online]. Available from: [https://www.wilsonlaw.com/wp-content/uploads/2014/12/UPDATED-Safety-Communication\\_Laparoscopic-Power-Morcellation.pdf](https://www.wilsonlaw.com/wp-content/uploads/2014/12/UPDATED-Safety-Communication_Laparoscopic-Power-Morcellation.pdf).

**29.** US Food and Drug Administration The FDA recommends performing contained morcellation in women when laparoscopic power morcellation is appropriate: FDA safety communication. 2020 [online]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/update-perform-only-contained-morcel->

lation-when-laparoscopic-power-morcellation-appropriate-fda.

#### ORCID autorů

F. Fruhauf 0000-0002-4161-1890  
 A. Burgetová 0000-0002-9975-2338  
 L. Lambert 0000-0003-2299-4707  
 K. Němejcová 0000-0001-9340-9320  
 M. Mára 0000-0001-8222-3141  
 D. Fischerová 0000-0002-7224-3218

*Doručeno/Submitted: 6. 1. 2024*

*Přijato/Accepted: 10. 4. 2024*

*MUDr. Bc. Filip Frühauf, Ph.D.*

*Klinika gynekologie, porodnictví  
a neonatologie*

*1. LF UK a VFN v Praze*

*Apolinářská 18*

*128 51 Praha 2*

*filip.fruhauf@vfn.cz*

**Publikační etika:** Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

**Publication ethics:** The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

**Konflikt zájmů:** Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

**Conflict of interests:** The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.