

MASARYKOVA UNIVERZITA

Lékařská fakulta

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV



**Vyhodnocení výsledků léčby u pacientek léčených adjuvantní
radioterapií pro nádor hrdla děložního**

Bakalářská práce

v oboru radiologický asistent

Vedoucí bakalářské práce:

MUDr. Denis Princ

Autor práce:

Martina Svobodová

Brno, březen 2018

Jméno a příjmení:

Martina Svobodová

Název bakalářské práce:

Vyhodnocení výsledků léčby u pacientek léčených adjuvantní radioterapií pro nádor hrdla děložního

Pracoviště:

Masarykův onkologický ústav, Klinika radiační onkologie

Vedoucí práce:

MUDr. Denis Princ

Rok obhajoby bakalářské práce:

2018

Souhrn:

Tato bakalářská práce na téma *Vyhodnocení výsledků léčby u pacientek léčených adjuvantní radioterapií pro nádor hrdla děložního* přispívá analýzou souboru dat zahrnujícího 68 pacientek, u kterých byla jako léčebná metoda zvolena hysterektomie s následnou adjuvantní terapií.

Práce je koncipována do dvou celků, části teoretické a praktické. Teoretická část uvádí do dané problematiky, popisuje anatomii ženského genitálu, vznik nádorů hrdla děložního, rizikové faktory a prekancerózy, klasifikaci nádorů a jejich diagnostiku. Podrobněji je zaměřena na chirurgickou léčbu a následnou adjuvantní zevní radioterapii, brachyterapii a chemoterapii. Část praktická tak plynule navazuje na část předchozí, kdy vyhodnocuje a statisticky zhodnocuje výsledky adjuvantní léčby.

Klíčová slova:

nádor hrdla děložního, chirurgická léčba, adjuvantní radioterapie, zevní radioterapie, brachyterapie, chemoterapie

Name of the author:

Martina Svobodová

The title of thesis:

Evaluation of treatment outcomes in patients treated with adjuvant radiotherapy for cervical carcinoma

Workplace:

Masaryk Memorial Cancer Institute, Department of Radiation Oncology

Supervisor of thesis:

MUDr. Denis Princ

Year of defence of thesis:

2018

Abstract:

This bachelor thesis on topic *Evaluation of treatment outcomes in patients treated with adjuvant radiotherapy for cervical carcinoma* contributes by analyzing the data set of 68 patients for which it was selected as a treatment method hysterectomy followed by adjuvant therapy.

The thesis is divided into two parts, theoretical and practical. The theoretical part describes female genital anatomy, the formation of cervical cancer, risk factors and precancerosis, tumor classification and diagnosis. More specifically, it focuses on surgical treatment and subsequent adjuvant external radiotherapy, brachytherapy and chemotherapy. The practical part is so continuously linked to the previous part, where it evaluates and statistically evaluates the results of the adjuvant treatment.

Keywords:

cervical cancer, surgical treatment, adjuvant radiotherapy, radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma *Vyhodnocení výsledků léčby u pacientek léčených adjuvantní radioterapií pro nádor hrdla děložního* vypracovala samostatně pod vedením MUDr. Denise Prince a uvedla jsem v seznamu literatury všechny použité literární a odborné zdroje.

Souhlasím s tím, aby byla moje práce použita ke studijním účelům Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

V Brně dne 30. března 2018

.....

Martina Svobodová

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce panu primáři MUDr. Denisovi Princovi za odborné vedení, materiály, cenné rady a doporučení, které mi byly poskytnuty při jejím zpracovávání.

Dále bych touto cestou chtěla poděkovat radiologickým asistentům Masarykova onkologického ústavu Kliniky radiační onkologie za ochotu a předání cenných informací během praxí a svým rodičům za jejich důvěru a podporu během studia.

OBSAH

1. ÚVOD	8
2. TEORETICKÁ ČÁST	9
2.1. ANATOMIE	9
2.1.1. <i>Mikroskopická struktura</i>	<i>11</i>
2.2. EPIDEMIOLOGIE	12
2.3. PREVENCE A SCREENING	12
2.3.1. <i>Vakcinace</i>	<i>14</i>
2.4. ETIOLOGIE	14
2.5. RIZIKOVÉ FAKTORY	15
2.5.1. <i>HPV</i>	<i>15</i>
2.6. SYMPTOMATOLOGIE	16
2.7. PREKANCERÓZY	16
2.8. LOKALIZACE A KLASIFIKACE	17
2.8.1. <i>Klasifikace FIGO a TNM</i>	<i>17</i>
2.8.2. <i>Klasifikace G a R</i>	<i>18</i>
2.9. PROGNOTICKÉ FAKTORY	18
2.10. POSTUP DIAGNOSTIKY NÁDORU HRDLA DĚLOŽNÍHO	19
2.10.1. <i>Biopsický odběr</i>	<i>21</i>
2.11. LÉČEBNÉ STRATEGIE	22
2.11.1. <i>Léčebné strategie podle FIGO stádií nemoci</i>	<i>22</i>
2.12. CHIRURGICKÉ ZÁKROKY	24
2.12.1. <i>Neoadjuvanční chemoterapie</i>	<i>26</i>
2.13. ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE	26
2.14. ADJUVANTNÍ BRACHYTERAPIE A CHEMOTERAPIE	28
2.15. SLEDOVÁNÍ PO LÉČBĚ	30
3. PRAKTICKÁ ČÁST	32
3.1. CÍL PRÁCE	32
3.2. METODIKA PRÁCE	32
3.3. VÝSLEDKY PRÁCE	32

4. ZÁVĚR	38
5. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ	39
6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	41
7. SEZNAM OBRÁZKŮ.....	42
8. SEZNAM GRAFŮ A TABULEK.....	43

1. ÚVOD

Karcinom hrdla děložního představuje zhoubné nádorové onemocnění ženského genitálu, které se nejčastěji objevuje na hranici jednovrstevného cylindrického a mnohvrstevného dlaždicového epitelu. Celosvětově představuje jednu z nejčastějších malignit u žen. V České republice se toto onkologické onemocnění řadí na páté místo po nádorech prsu, tlustého střeva a rekta, děložního těla a nádoru vaječníků. Míra mortality se u nás pohybuje kolem 380 žen za rok a úmrtí je často způsobeno špatnou prevencí a odhalením nádoru až v pokročilých stádiích. Pravidelná preventivní vyšetření zastávají velice důležitou úlohu, protože při včasném odhalení nádoru je možné použít méně invazivní postupy při jeho léčbě a je také větší pravděpodobnost celkové remise.

Teoretická část bakalářské práce se skládá z patnácti kapitol, které postupně přibližují problematiku nádoru hrdla děložního. První kapitola popisuje anatomii vnitřního pohlavního ústrojí včetně mikroskopické struktury. Další část je věnována faktům epidemiologie, prevenci a screeningu, vakcinaci, nejčastějším činitelům nákazy a symptomům. Hlavní část začíná prekancerózami a histopatologickou klasifikací nádorů, které jsou dále rozdělené i podle dvou klasifikačních systémů a dalších kritérií. Hlavní kapitoly tvoří diagnostické postupy, léčebná strategie, chirurgická léčba a adjuvantní terapie. Poslední kapitola týkající se sledování pacientek po léčbě volně navazuje na část praktickou, která zahrnuje popis výzkumu a statistické vyhodnocení výsledků adjuvantní léčby. Cílem vypracované statistiky bylo především zjištění pětiletého přežití pacientek společně s dalšími ovlivňujícími faktory.

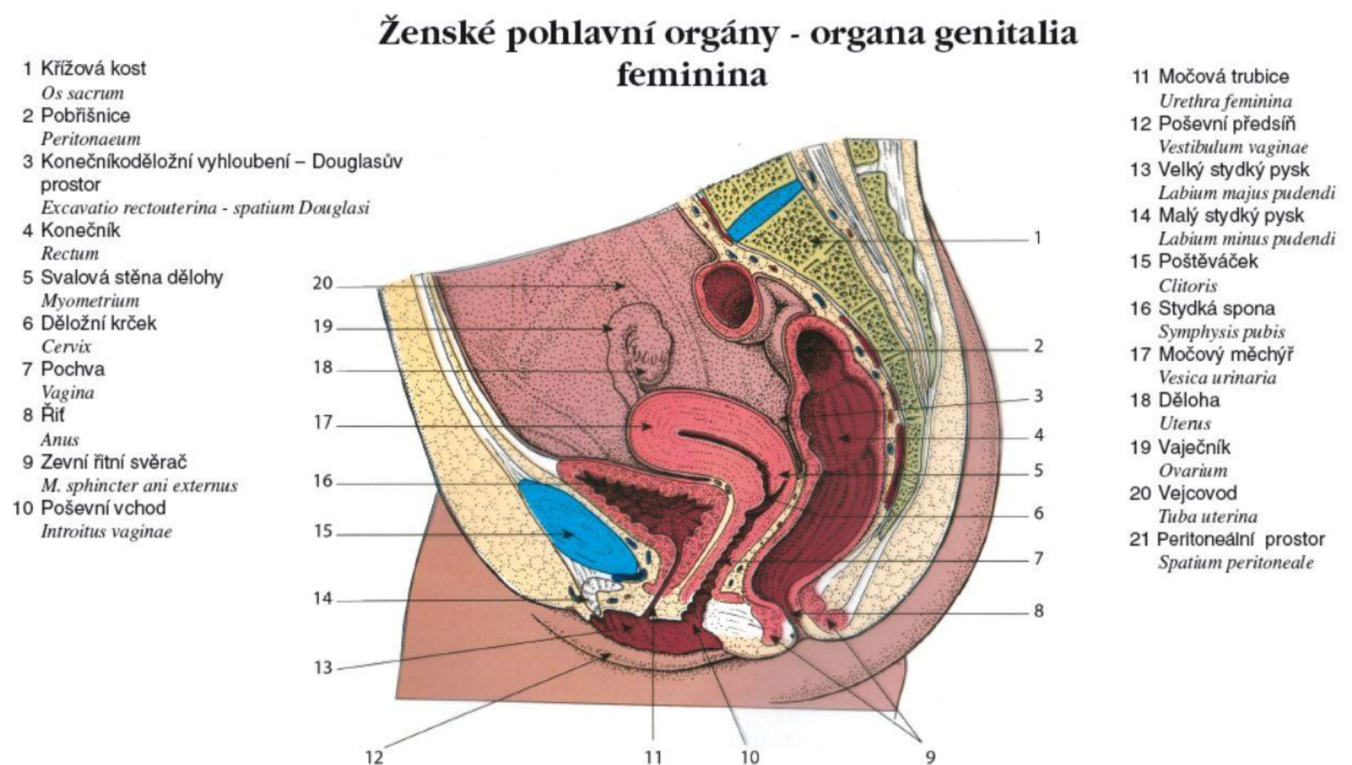
2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. ANATOMIE

Ženské pohlavní ústrojí (organa genitalia feminina) se dělí na zevní a vnitřní.

Zevní pohlavní ústrojí (organa genitalia feminina externa) zahrnuje velké stydké pysky (labia majora pudendi), malé stydké pysky (labia minora pudendi) a poštváček (clitoris).

Vnitřní pohlavní ústrojí (organa genitalia feminina interna) obsahuje párové vaječníky (ovarium) a vejcovody (tuba uterina). V kaudálním směru dále zahrnuje dělohu (uterus) a pochvu (vagina), což jsou orgány nepárové.



Obr. 1 Sagitální řez ženskými pohlavními orgány pro znázornění souvislosti s okolními strukturami

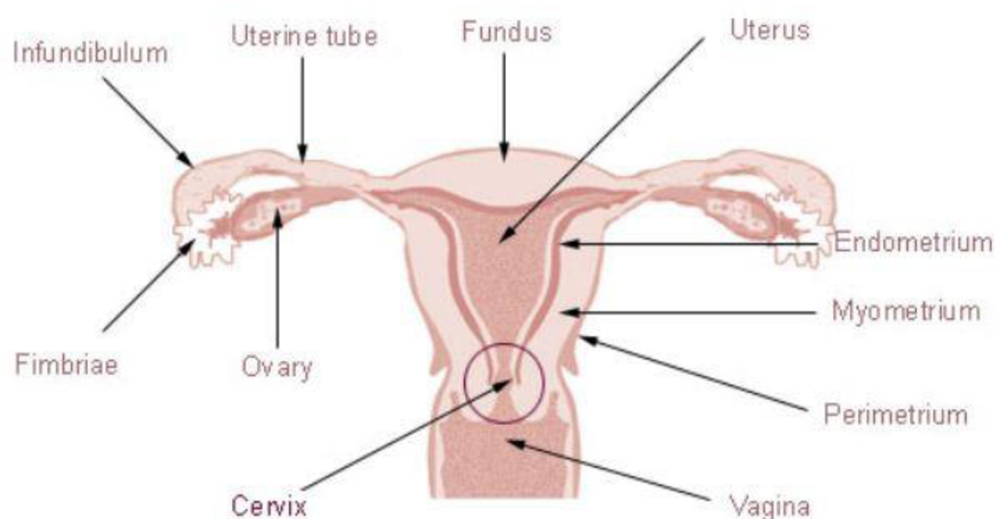
Ovarium (vaječník) – orgán uložený v dutině pánevní o velikosti zhruba $5 \times 3 \times 1,5$ cm. Skládá se ze tří vrstev. Na povrchu je povrchový epitel s vrstvou zahuštěného vaziva, směrem dovnitř kůra (cortex ovarii) a dřeň (medulla ovarii). V kůře dozrávají ženské pohlavní buňky – oocyty. Další funkcí této žlázy je produkce pohlavních hormonů, například estradiol, nejdůležitější hormon z řady estrogenů, vznikající v Graafově folikulu.

Tuba uterina (vejcovod) – svalová nálevkovitá trubice spojující okolí vaječníku s děložní dutinou o délce přibližně 13 cm. Pod povrchem vejcovodu (tunica serosa) je vrstva svaloviny (tunica muscularis), poslizniční vazivo (tunica submucosa) a sliznice (tunica mucosa), která dále vybíhá v podélné řasy. Zastává funkci transportní, kdy pomocí řasinkového epitelu a peristaltických pohybů zachycuje Graafův folikul při ovulaci z ovaria a pasivně jej posouvá směrem k děložnímu ústí (ostium uterinum tubae). Ve vejcovodech dochází k oplození nebo v opačném případě zániku vajíčka. V případě, že se oplozené vajíčko usadí přímo ve vejcovodu, jedná se o mimoděložní těhotenství.

Děloha (uterus) – orgán hruškovitého tvaru o přibližné velikosti $8 \times 4 \times 2,5$ cm uložený v malé pánvi mezi konečníkem a močovým měchýřem. V těhotenství se dokáže zvětšit až desetinásobně, což má za následek mírné zvětšení dělohy po porodu.

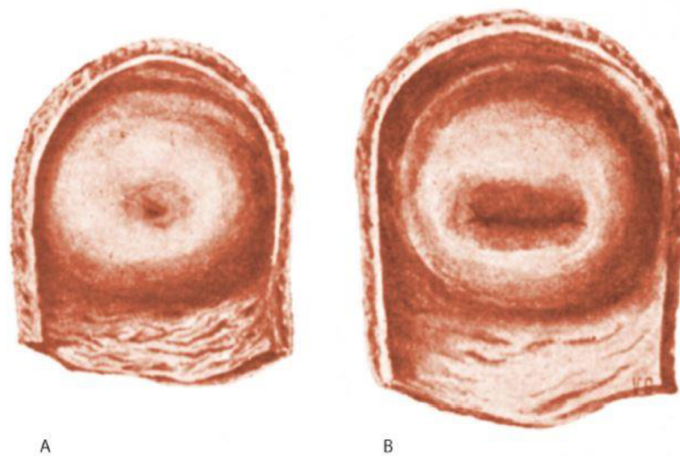
Stěna dělohy je tvořena ze tří vrstev. Sliznice (endometrium), mohutná, spirálně uspořádaná svalovina děložní (myometrium) a peritoneum (perimetrium). Fixační aparát dělohy (parametrium) je tvořen ze zhuštěného vaziva a zajišťuje anatomickou polohu. Děloha je uložena v anteflexi (tělo je oproti krčku nakloněno ventrálně) a anteverti (osa hrdla a pochvy svírá úhel $70 - 100^\circ$).

Dominantní částí je tělo dělohy (corpus uteri), které se kranálně vyklenuje v děložní dno (fundus uteri). Po stranách se nachází děložní hrany (margo uteri), které jsou v horní části ukončeny děložními rohy (cornua uteri), kudy vstupují vejcovody. Směrem kaudálně se tělo zužuje do úžiny děložní (isthmus uteri), která je zakončena děložním hrdlem (cervix uteri). To zasahuje částečně do pochvy v podobě děložního čípku.



Obr. 2 schéma rozložení dělohy a jejích vrstev

Děložní hrdlo (cervix) – místo tvořící bariéru mezi tělem dělohy a pochvou. Jeho velice silná stěna je tvořena hladkou svalovinou s hustým kolagenním vazivem. Hrdlo vybíhá do pochvy jako děložní čípek (portio vaginalis cervicis). Na čípku děloha vstupuje do pochvy zevní brankou děložní (ostium uteri). Tvar branky závisí na tom, zda žena již rodila. U žen, které nerodily je tvar kruhovitý, po porodu se tvar mění na štěrbinovitý. Uprostřed děložního hrdla je kanálek otvírající se do dělohy vnitřním děložním otvorem (ostium uteri internum) a ústící do pochvy zevním děložním otvorem (ostium uteri externum) na děložním čípku. Průměr tohoto kanálku je asi 8 mm, při porodu i více než 10 cm. Řasy ústící ze sliznice otvor dokonale uzavírají a zabraňují tak průniku nečistot a choroboplodných zárodků do dělohy, vejcovodů a břišní dutiny.



Obr. 3 znázornění tvaru branky A – před porodem B – po porodu

Pochva (vagina) – trubicovitý orgán o délce 8 cm a šířce 3 cm. Poševní vchod je opatřen panenskou blánou (hymen) upevněnou na zadní stěnu poševní, která se po první souloži trhá (deflorace) a po porodu se úplně rozpadá a zůstávají jen bradavčité zbytky (carunculae hymenales).

2.1.1. Mikroskopická struktura

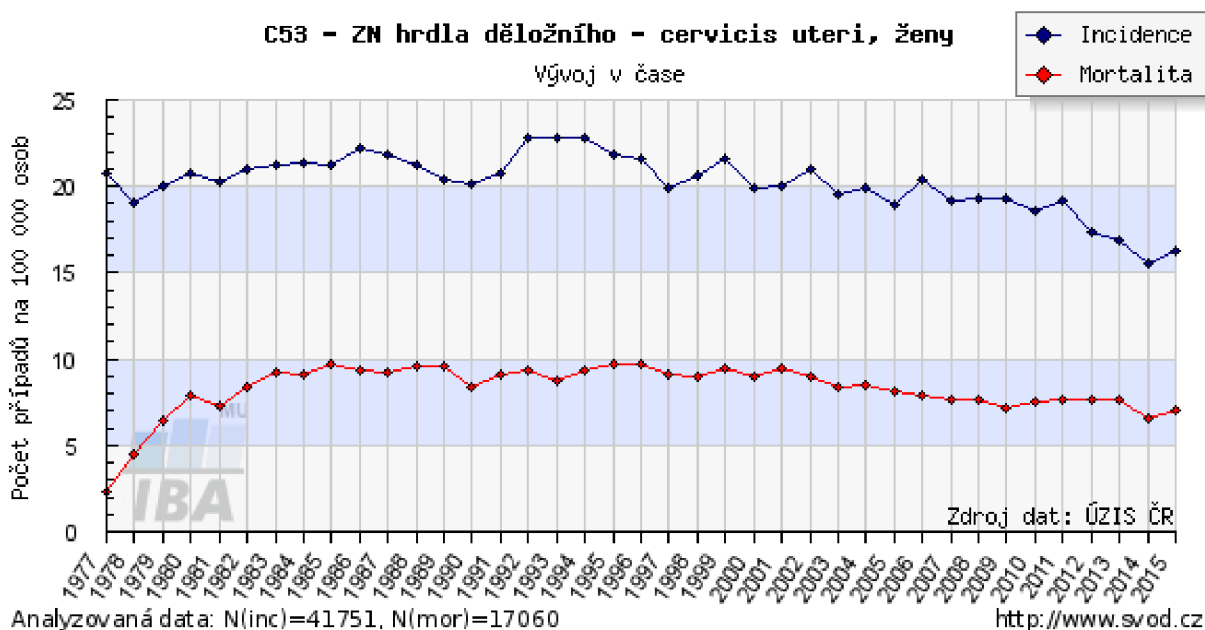
Stěna dělohy je silná 10-15 mm. Její sliznici (endoterium) tvoří jednovrstevný cylindrický epitel s řasinkami. Pod tímto epitelem je podslizniční vazivo s četnými žlázkami (glandulae uterinae) tubulózního charakteru. Vazivo obsahuje mnohem větší množství fibroblastů, které produkují extracelulární matrix, kolagen a jiné. V místě děložního čípku přechází epitel děložní v epitel poševní, kdy jejich hranice je velmi ostrá. Pochvu a čípek vystýlá epitel mnohovrstevný dlaždicový bez žlázek. Může se stát, že děložní epitel přesahuje až na zevní plochu čípku. Tento jev se nazývá eroze čípku. Hormonální vlivy způsobují, že se epitel děložní sliznice cyklicky

mění, čemuž říkáme menstruační cyklus. Dochází k pravidelnému růstu a odlučování povrchových vrstev. Navenek se děj projeví menstruačním krvácením.

Vaginální epitel, který se odlupuje a uvolňuje, obsahuje značné množství glykogenu, který je štěpen bakteriemi přirozené vaginální flory. Lactobacillus acidophilus metabolizuje glykogen na kyselinu mléčnou, kyselé prostředí pak potlačuje ostatní bakteriální floru a je tak součástí slizniční bariéry. [12]

2.2. EPIDEMIOLOGIE

V České republice se ročně diagnostikuje okolo 900 nádorů děložního hrdla a více než třetina pacientek jsou ženy v produktivním věku. Incidence onemocnění v posledních deseti letech lehce klesá. *V roce 2015 byla 16.2 což je 870 nových onemocnění. To nás incidencí stále řadí na nelichotivé 13 místo ze zemí EU. Mortalita (počet žen, na 100 000, které na toto onemocnění zemřou za rok) je též poměrně vysoká a bohužel nesleduje trend poklesu incidence. V roce 2015 byla 7.1 což znamená, že na tento preventabilní karcinom zemřelo 380 žen. [18]*



Graf 1 znázornění incidence v závislosti na letech 1977 - 2015

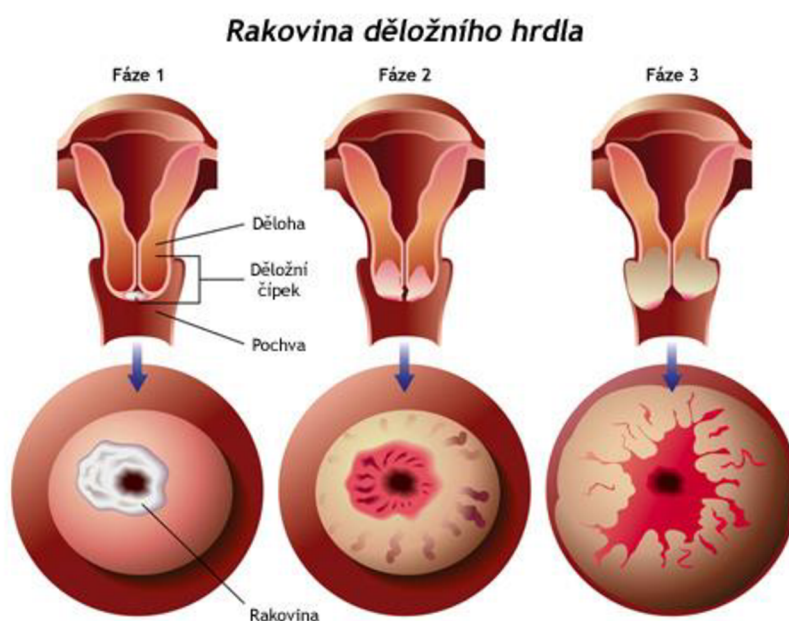
2.3. PREVENCE A SCREENING

Z nově diagnostikovaných tumorů bylo v roce 2015 téměř 33 % žen v pokročilých stádiích III nebo IV. Čím méně pokročilé stádium je objeveno, tím je i vyšší šance na vyléčení a přežití pacientky. To potvrzuje důležitost prevence a pravidelného gynekologického screeningu.

Prevence se dělí na primární a sekundární. Primární prevence je směřována na zdravého člověka, jeho omezený kontakt s rizikovými faktory a tím cílené snižování rizika výskytu prekanceróz. V rámci gynekologické onkologie je sem zařazen boj proti kouření a alkoholismu, vakcinace proti papilomavirům nebo preskripce hormonálních přípravků. U sekundární prevence jde již o pravidelný screening včetně provedení prebiopických metod a tím brzké nalezení onemocnění a včasné nasazení léčby. Preventivní prohlídka by se měla podstupovat nejméně jednou za dva roky, nejlépe však jedenkrát ročně, v případě nálezu lézí i jednou za půl roku.

Zařazují se i další dva stupně. Terciální prevence se prezentuje jako včas zachycená recidiva nádoru a zahájení terapie, kdy je ukazatelem kvality hlavně délka celkového přežití pacientky. Kvartérní prevence se zahajuje v případě nevléčitelného onkologického onemocnění, kdy je hlavním ukazatelem kvalita zbývajících života.

Celorepublikový screeningový program byl zahájen Ministerstvem zdravotnictví ČR začátkem roku 2008 a navazuje na screeningový program rakoviny prsu. Součástí preventivní prohlídky je odběr stěru z hrdla děložního a kolposkopie. *Samotná onkologická cytologie neumožňuje přesně odhadnout závažnost cervikální léze. Velká část high grade lézí je detekována u pacientek s jen lehce abnormním výsledkem onkologické cytologie. Kolposkopie je výrazně senzitivnější než onkologická cytologie, a umožňuje predikci závažnosti cervikální léze s vyšší jistotou. Její využití je ale limitováno přehledností junkční zóny.* [5]



Obr. 4 Fáze karcinomu děložního hrdla

2.3.1. Vakcinace

Na vzniku rakoviny se velkou mírou podílí infekce způsobená vysoce rizikovými lidskými papillomaviry HPV. Těchto virů je mnoho typů, nejčastější je však typ 16 a 18. Princip očkování spočívá v podání látky s pouhými obaly těch typů HPV, proti kterým je vakcína zaměřena. Tělo si tak vytvoří protilátky a umí s touto infekcí bojovat a zároveň se nemůže nakazit z vakcíny. *Očkování nechrání před všemi typy papillomavirů, ale navozuje tvorbu protilátek proti těm typům HPV, jejichž souvislost s rozvojem rakoviny děložního čípku je prokázána v největším procentu případů.* [8]

První vakcinace proti karcinomu krčku děložního se v České republice začaly provádět v prosinci roku 2006. Ze zákona je tato vakcína plně hrazena třináctiletým dívkám. Doporučuje se i již sexuálně aktivním ženám a to až do 45 let. Očkování je prospěšné i pro muže, kteří tak mohou zamezit případnému přenosu viru a dalším pohlavním chorobám. Vakcína pomáhá zabraňovat i dalším problémům jako je rakovina zevních rodidel, pochvy, konečníku, krku a rozvoj všech stádií prekancerózních změn v těchto oblastech. Česká republika nyní disponuje třemi druhy vakcíny (Gardasil 9, Silgard a Cervarix). Nejnovější z nich je vakcína Gardasil 9, která je na trhu od roku 2016. *Je účinná proti celkem devíti typům HPV - jak proti typům HPV virů způsobujících rakovinu děložního čípku (typy 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), tak proti dvěma typům HPV virů (typy 6 a 11), které jsou zodpovědné za tvorbu špičatých kondylomů.* [8]

2.4. ETIOLOGIE

Hlavním činitelem nákazy je infekce HPV virem. Nákaza HPV je považována za nejčastější infekci vůbec. *Některé studie odhadují, že většina sexuálně aktivní dospělé populace (75-90%) je v průběhu života vystavena jednomu nebo více typům HPV virů (avšak infekce často proběhne bezpříznakově).* [8]

Maligní tumory hrdla děložního se jako invazivní léze vyvíjejí z prekanceróz. Prekancerózám předchází buňkové dysplastické změny. Průměrná doba přeměny prekancerózy v tumor, což je vícestupňový komplexní proces, se pohybuje od 10 do 15 let. Riziko zhoršení prekanceróz závisí na velikosti postižené plochy čípku, pravidelnosti gynekologických vyšetření, stavu imunity a typu viru, který vyvolal změnu.

2.5. RIZIKOVÉ FAKTORY

Rizikových faktorů vedoucích k buněčným změnám a následnému rozvoji prekanceróz na děložním hrdle existuje mnoho. Hlavním rizikem vedoucím ke vzniku změn je chronická infekce onkogenními HPV viry. Cervikální tumor se často označuje jako sexuálně přenosné onemocnění z důvodu zvýšení rizika při zahájení sexuálního života v mladém věku, častých změnách sexuálních partnerů, časném těhotenství a neošetřeném poporodním poranění čípku ale i u dlouhodobého užívání hormonální antikoncepce.

Mezi další nepříznivé faktory patří genetické predispozice, snížená obranyschopnost organismu (imunodeficiency, imunosuprese), nákaza HIV, kouření, vitaminové deficity, špatné sociální podmínky a hygienické návyky.

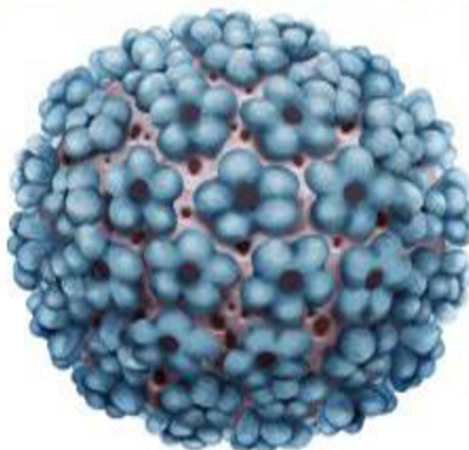
2.5.1. HPV

Lidský papilomavirus (human papilloma virus) patří do virů DNA útočící na buňky sliznic a lidské pokožky (genitál, konečník, dutina ústní) přenášený jako vysoce nakažlivý infekční pohlavním stykem. Imunitní odpověď organismu je specifická k jednotlivým typům HPV. Identifikováno je již více než 100 typů, kdy s některými z nich přijde za svůj život do kontaktu okolo 80% sexuálně aktivní populace.

Pokroky molekulární biologie a objasnění genových sekvencí úseků DNA, které jsou odpovědné za onkogenní potenciál jednotlivých typů, pomohl rozdělit HPV viry na dvě základní skupiny. [6] Dle rizika vzniku prekanceróz lze rozdělit papilomaviry na LR (nízké riziko – low risk), které způsobují lehké změny v podobě lézí a mohou za tvorbu genitálních kondylomů a rekurentní respirační papilomatózy (typ 6, 11, 42, 43, 44) a HR (vysoké riziko - high risk), které na děložním čípku vyvolávají závažné prekancerózní a nádorové změny (typ 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56). Jeden z nejdůležitějších kooperačních faktorů je stav imunity, který bývá zpravidla oslaben po 55 roku života, kdy je statisticky dlouhodobě zaznamenáváno druhé vysoce predispoziční období vzniku karcinomu.

Problematická oblast náchylná k infekci papilomavirem je přechod endocervixu a ektocervixu, respektive ostrý přechod mezi cylindrickým epitelem dělohy a dlaždicovým epitelem v pochvě. Toto pásmo je označováno jako junkční zóna. Lokalizace přechodu buněk však není stálá. U dívek prepubertálního věku se nachází uvnitř zevní branky, vývojem a vlivem hormonů tato oblast endocervixu podléhá metaplazii – transformaci subcylindrických buněk v dlaždicový epitel a vzniká transformační zóna. Všechny metaplastické buňky v této oblasti jsou k onkogenním přeměnám nejnáchylnější.

Human Papilloma Virus



Obr. 5 virus HPV (Human Papilloma Virus)

2.6. SYMPTOMATOLOGIE

Zpočátku bývá klinický obraz němý, počáteční fáze a prekancerózy jsou asymptomatické. Vznik a růst nádoru hrdla děložního má dlouhotrvající vývoj a předchází mu celá řada změn. Mezi první viditelné příznaky patří krvácivost po pohlavním styku, nepravidelný krvavý vodnatý nebo hutný zabarvený zápachající výtok ukazující na vznik infekce. V pokročilejších stádiích se objevuje krvácení a bolest v podbřišku. Neléčená větší masa nádoru může způsobit častou potřebu močení a také ovlivnit peristaltiku a tím funkčnost střev. Může být přítomna i hematurie.

2.7. PREKANCERÓZY

Prekancerózy hrdla děložního vycházejí z dlaždicobuněčného i žlázového epitelu a jsou diagnostikovatelné jako dysplastické změny při pravidelném screeningu. *Incidence dlaždicobuněčných prekanceróz (CIN) vůči adenoprekancerózám (CGIN) se v ČR pohybuje v poměru 60- 80 : 1. Naproti tomu incidence spinocelulárního karcinomu vůči adenokarcinomu děložního hrdla je v naší republice přibližně v poměru 5 – 7 : 1.* [3]

Dlaždicobuněčné prekancerózy se vyskytují i v rané dospělosti, u adenoprekancerózy je nález do 30 roku života vzácný.

Prekurzorem invazivního dlaždicobuněčného karcinomu je cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN), která je spojená s nákazou HPV virem. Neoplazie progreduje ve 3 stupních, kdy jde v epitelu hlavně o jaderné abnormality, rozšíření bazální zóny a poruchu maturace.

CIN 1 - přítomnost změn ve spodní třetině epitelu, zvýšená mitotická aktivita, porucha maturace, jaderné atypie

CIN 2 – maturace horní třetiny epitelu, ve spodních dvou třetinách častější mitózy, porucha maturace, buněčné atypie

CIN 3 – porucha maturace v celém epitelu, výrazné jaderné atypie, v případě těžkých změn lze hodnotit jako karcinom in situ

2.8. LOKALIZACE A KLASIFIKACE

Nádor hrdla děložního vzniká a roste dvěma způsoby. Exocervikální formou na povrchu děložního čípku a nebo endocervikální formou v cervikálním kanále. Častěji se vyskytující je exocervikální karcinom, který vytváří objemné kvěťakovité nádorové masy. Ty prostupují do pochvy a při kontaktu krvácí. Endocervikální karcinom často dlouhodobě roste nepozorovaně asymptomaticky, ale rychle se šíří do lymfatické spádové oblasti.

2.8.1. Klasifikace FIGO a TNM

TNM kategorie	FIGO stadium	Rozsah postižení
TX		primární nádor nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
Tis	0	karcinom <i>in situ</i> , preinvazivní karcinom
T1	I	
T1a	IA	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IA1	stromální invaze ne větší než 3 mm do hloubky a horizontální šíření 7 mm nebo méně
T1a2	IA2	stromální invaze více než 3 mm, ale ne více než 5 mm s horizontálním šířením 7 mm nebo méně
T1b	IB	klinicky viditelná léze omezená na čípek nebo mikroskopická léze větší než T1a2
T1b1	IB1	klinicky zřetelná léze 4 cm nebo méně v největším rozměru
T1b2	IB2	klinicky zřetelná léze větší než 4 cm v největším rozměru
T2	II	karcinom čípku se šíří mimo dělohu, ale ne až ke stěně pánevní a ne do dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	bez šíření do parametrií
T2b	IIB	se šířením do parametrií
T3	III	nádor čípku se šíří ke stěně pánevní a/nebo se šíří na dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
T3a	IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy, bez šíření ke stěně pánevní
T3b	IIIB	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci
T4	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev
N		regionálními mizními uzlinami jsou uzliny paracervikální, parametriální, hypogastrické (vnitřní ilické, obturatorní), společné a zevní ilické, presakrální a laterální sakrální uzliny
NX		regionální mizní uzliny nelze hodnotit
N0		v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy
N1		metastázy v regionálních mizních uzlinách
M1	IVB	vzdálené metastázy
pTN		odpovídá kategoriím T a N. Histologické vyšetření vzorků z pánevní lymfadenektomie má zahrnovat 10 a více mizních uzlin

Tab. 1 nádor hrdla děložního - TNM a FIGO klasifikace

Klinická stádia nádoru hrdla děložního se hodnotí převážně podle dvou klasifikačních systémů, které si vzájemně neodporují, ale používají se nezávisle na sobě.

Klasifikace FIGO (Mezinárodní federace pro gynekologii a porodnictví) je založena na klinických vyšetřeních a histopatologickém vyšetření preparátů získaných chirurgickým stagingem. Člení onemocnění do 4 stádií (I - IV).

Klasifikace TNM je sestavena z popisu 3 anatomických parametrů onemocnění.

T (tumor) popisuje rozsah primárního nádoru (TX, Tis, T1 – T4) a je často doplněný o podrobnější vyjádření zařazením do podskupiny (např. T1a)

N (nodus) značí přítomnost nebo nepřítomnost a rozsah metastáz v regionálních lymfatických uzlinách (NX, N0 – N2)

M (metastáza) označuje přítomné nebo nepřítomné vzdálené metastázy (MX, M0 – M1)

2.8.2. Klasifikace G a R

Další možné rozdělení nádorů je podle G – klasifikace a R- klasifikace.

G - klasifikace dělí nádory podle histopatologického gradingu na 4 typy. GX (stupeň diferenciaci nelze hodnotit), G1 (dobře diferencovaný), G2 (středně diferencovaný a G3 (nízce diferencovaný nebo nediferencovaný).

R - klasifikace hodnotí přítomnost nebo nepřítomnost reziduálního nádoru po léčbě a je rovněž sestavena ze 4 stádií. RX (nelze hodnotit přítomnost reziduálního nádoru), R0 (bez reziduálního nádoru), R1 (mikroskopický reziduální nádor) a R2 (makroskopický reziduální nádor).

2.9. PROGNOTICKÉ FAKTORY

Prognóza onemocnění je nejvíce závislá na rozsahu (T) a velikosti nádoru čili na jeho klinickém stádiu. Zhoršuje se s pozitivními uzlinami (N+), velikostí primárního nádoru nad 4 cm a s biologickou aktivitou (angioinvaze, lymfangioinvaze) - případnými vzdálenými metastázami (M).

Podstatný vliv má také charakter růstu (prognóza je horší u endocervikálně infiltrativně rostoucího karcinomu), postižení unilaterální vs bilaterální a histologický typ a stupeň diferenciaci (G - grading). U spinocelulárních karcinomů, které vznikají v 75 % všech případů, je méně častá lokální recidiva a i méně vzdáleně metastazují, než je tomu u adenokarcinomů.

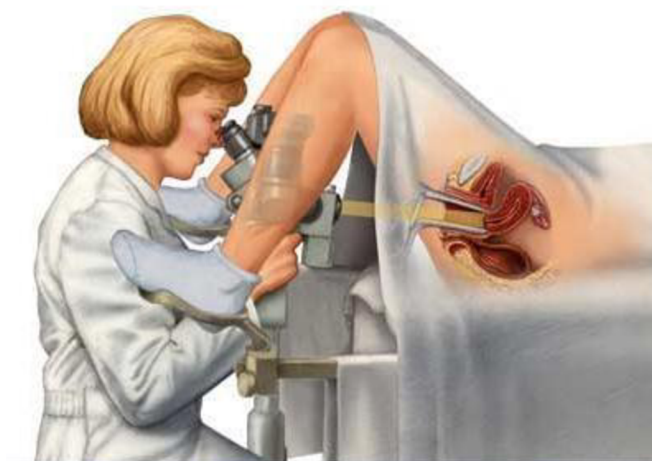
Velice vzácně se objevují neepitelové nádory, například sarkom – nádor pojivové tkáně. Stejně jako u adenokarcinomu je tento typ nádoru často doprovázen recidivou a častými metastázami.

2.10. POSTUP DIAGNOSTIKY NÁDORU HRDLA DĚLOŽNÍHO

Diagnostikovat nádor hrdla děložního lze několika způsoby, u kterých výsledky záleží především na tom, jestli je nález mikroskopické nebo makroskopické úrovně. Nejčastějšími způsoby je cílená biopsie a triáda prebiopických metod, která je tvořena kolposkopií, cytologickým stěrem a HPV testem. V některých případech, kdy je podezření z invaze, je využíváno i onkogynekologické vyšetření ultrazvukem.

Kolposkopie

Kolposkopie je běžné gynekologické vyšetření pomocí mikroskopu a gynekologických zrcadel, při kterém lékař vyšetřuje pochvu a viditelnou část děložního čípku. Provádí se pomocí binokulárního kolposkopu. U tohoto mikroskopu je potřebný silný zdroj světla a vyšetřovaná oblast se dá zvětšit až 40krát. Dnes se již častěji využívá videokolposkop. Při této metodě se vyšetřovaná oblast zobrazí na obrazovce. Gynekolog při nativní kolposkopii hodnotí případné změny struktury čípku děložního, které se dají při rozšířené kolposkopii zvýraznit aplikací malého množství kyseliny octové (3 nebo 5 % roztok) nebo Lugolova roztoku. Aplikací těchto látek se změní zbarvení děložního krčku a tím se zlepší přehlednost eliminací podobně zbarvených narušujících faktorů (krev, výtok). Zároveň se zvýrazní případně abnormality. Při nejasnostech nebo nálezu se provádí stěr pro cytologické vyšetření nebo se odebere vzorek tkáně pro histologické zhodnocení.



Obr. 6 zobrazení vyšetřovací metody kolposkopie

Mezi abnormální nálezy patří po aplikaci roztoku kyseliny octové sytě bílý epitel (BE), který značí zvýšenou hustotu jader, leukoplakie (L) – zvrásnělý promimující epitel, puntičkování (P) – kapiláry se zobrazují jako tečky, mozaika (M) – novotvorba cév se znázorňuje jako políčkovité vzorování, atypické cévy (V) a atypická transformační zóna (ATZ). [16]

Povrch léze může být hladký nebo nepravidelný. S výjimkou kondylomů znamenají nepravidelnosti povrchu zpravidla lézi HG (high- grade) nebo invazi. S nárůstem závažnosti léze nabývají okraje léze na ostrosti. [7]

Cytologický stěr



Obr. 7 schéma provedení cytologického stěru

Cytologický stěr je hlavní screeningovou metodou a mikroskopickým vyšetřením hodnotícím buňky z povrchu cervixu. Cílem tohoto vyšetření je odhalit možné nepravidelnosti buněk. Vzorek se dává na sklíčko nebo do tekutého média. V ČR se využívá cytologická klasifikace z roku 2001 tzv. Bethesda, která komplexně zhodnocuje kvalitu stěru a interpretuje nález včetně hormonálního stavu pacientky. Odběr musí být z ektocervixu, entocervixu i transformační zóny kvůli rozdílům epitelu a provádí se pomocí špátlí a brush kartáčku. Preparát je nehodnotitelný při špatné fixaci a zacházení, zánětu aj.

HPV test

Přítomnost HPV virů se testuje pomocí biologických technik DNA hybridizace a PCR. Stanovuje se přítomnost virové DNA a vyšetření je přínosné jako doplnění prebioptických metod ale při testování pouze HR (high risk) genotypů. Test se provádí až po 30 roce života kvůli spontánní clearance v mladším věku a standardně testuje pouze HPV 16 a 18. Testování LR (low risk) genotypů není klinicky přínosné.

2.10.1. Bioptický odběr

Cílená biopsie

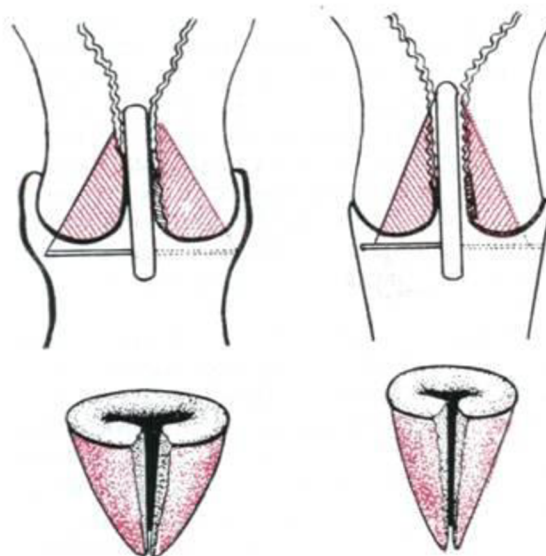
Prebioptická vyšetření mají v dnešní době vysokou hodnotu, zvláště kvůli více modalitám zkoumání, k definitivnímu potvrzení jejich závěru je ale zapotřebí bioptického cíleného odběru. Vzorek se zkoumá cytologicky, histopatologicky a histochemicky. Kousek tkaniva je možné získat pomocí minibiopsie – punch biopsie (PB), cold knife excize, endocervikální kyretáže (ECC), konizace nebo cylindrickou disekcí.

Endocervikální kyretáž

Kyretáž dělohy (výškrab) je diagnostický i chirurgický výkon v oblasti endocervixu pomocí zavedené kovové kyrety. Tou se odebere tkáň, která se dále histopatologicky hodnotí. Zákrok trvá okolo 20 minut a provádí se pod celkovou anestézií s následnou krátkodobou hospitalizací.

Konizace

Konizace je malý gynekologický zákrok možný pouze u stádia IA1 bez přítomnosti angioinvaze, prováděný k odběru většího množství tkáně ve tvaru kuželu (konusu) v případě podezření na schování léze hlouběji do hrdla nebo k detekci většího průniku abnormálních buněk ve tkáni. Výřez tkáně se provádí elektrickými kličkami (LOOP, LETZ, LEEP), elektrickými jehlami, skalpelem, nůžkami nebo laserem. Konizace se používá i k trvalému odstranění léze, kdy se klade důraz na to, aby byl zákrok minimální a odstranil se pouze potřebný objem děložního hrdla. Získaný konus se zasílá k mikroskopickému vyšetření, na jehož základě se stanoví další postup léčby.



Obr. 8 odebrání konusu (kuzele) tkáně při konizaci

2.11. LÉČEBNÉ STRATEGIE

Rozhodující pro zvolení správného postupu a léčebné strategie je stupeň pokročilosti onemocnění. Léčebný postup vyplývá z posouzení a zhodnocení výsledků obligatorních a fakultativních vyšetření. Jedná-li se o časné stádium (IA- IIA), lze přihlížet k přání ženy a k tomu, jestli ještě plánuje otěhotnět. V raných stádiích se uplatňuje především léčba chirurgická, u stádií pokročilejších je nejčastější možnou léčbou zevní radioterapie, dále chemoterapie a brachyterapie.

Karcinom děložního hrdla diagnostikovaný u těhotné pacientky může komplikovat léčbu. Naštěstí se u těhotných žen vyskytuje asi pouhé jedno procento rakoviny děložního hrdla. [2]

2.11.1. Léčebné strategie podle FIGO stádií nemoci

stádium 0

Ve stádiu 0 je u pacientek plánujících těhotenství za předpokladu čistých okrajů bez přítomnosti nádorové infiltrace dostačující konizační chirurgický výkon. U žen, které si již nepřejí být v budoucnu gravidní se provádí hysterektomie (abdominální, vaginální nebo laparoskopicky asistovaná). Ta se provádí i v případech, kdy v konizačním preparátu dosahuje nádor až do jeho okrajů či do vrcholu konusu a u karcinomu in situ (CIS) se spornou invazí, ve zbytku hrdla nebo v případech sdružené indikace s myomatózní dělohou.

stádium IA1

V případech nádoru s angioinvazí je vhodné provést rekonizaci (tracheloplastiku – plastickou úpravu cervixu) se současnou laparoskopickou lymfadenektomií v oblasti pánve. Pozitivita uzlin zjištěná během operace vede k indikaci konverze na radikální hysterektomii podle Wertheima-Meigse. U pacientek, které již neplánují graviditu je indikována hysterektomie.

stádium IA2, IB, IIA

Ve větší míře se využívá primární kombinované radioterapie. Samotná kombinace zevní radioterapie a brachyterapie, případně konkomitantní chemoradioterapie, vedou k podobným výsledkům pětiletého přežití jako je tomu u radikální operace. Radikálnímu chirurgickému výkonu se v těchto stádiích dává přednost u mladších pacientek kvůli menšímu výskytu vedlejších účinků a komplikací. V tomto směru je indikována radikální hysterektomie dle Wertheima-Meigse. *Pokud se během chirurgického výkonu zjistí metastázy v lymfatických uzlinách, klesá naděje na pětileté přežití u stadia I z 90% na 30%. Adjuvantní radioterapie aplikovaná pooperačně zlepšuje tyto nepříznivé výsledky asi o 10 – 15%.* [4] Se zajišťovací léčbou ale také stoupá riziko vedlejších účinků, zejména gastrointestinálních komplikací.

Kromě těchto dvou ověřených metod léčby se začíná využívat a zkoumat možnost neoadjuvantní chemoterapie a následného chirurgického zákroku radikální hysterektomií. Hlavním prognostickým faktorem u všech možností léčby je velikost nádoru, kdy při velikosti nad 4 cm stoupá riziko pozitivního nálezu v pánevních uzlinách.

další stádia (IIB – IVB)

U ostatních pokročilejších stádií lze využít chirurgického zákroku pouze u stádia IVA, kdy je tato metoda velice radikální a je spojena se značnou morbiditou. Ve stádiích do IVA se indikuje kurativní léčebný plán sestavený individuálně každé pacientce podle všech dosažených informací a vyšetření, který sestává ze zevní radioterapie, chemoterapie a brachyterapie a jejich vzájemných kombinací. Ve velice pokročilých stádiích IVA a IVB je léčebný plán paliativního charakteru. Využívá se zevní radioterapie a chemoterapie a je kladen důraz na zmírnění příznaků a zlepšení kvality života.

2.12. CHIRURGICKÉ ZÁKROKY

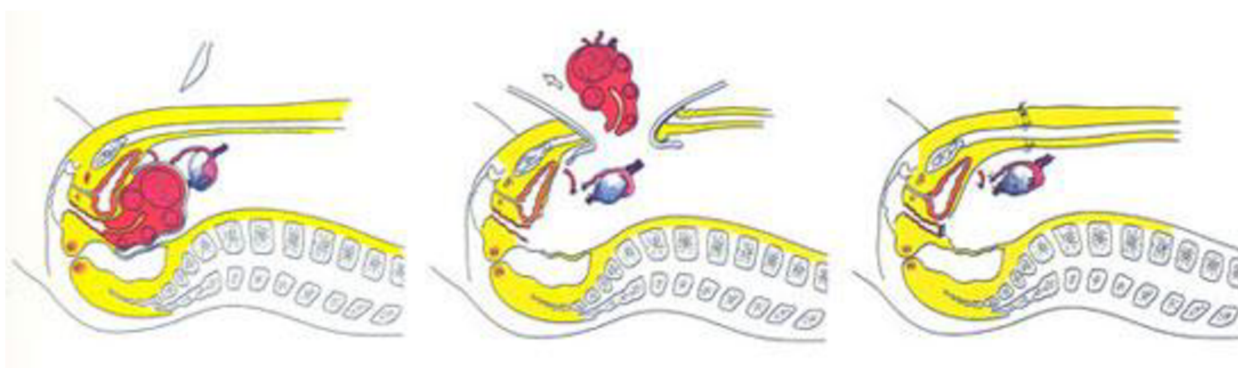
Operovat lze pouze nemocné, u kterých růst nádorových buněk nepřesahuje hranice děložního hrdla. Při volbě chirurgického postupu u časných fází onemocnění se, pokud je to možné, bere ohled na pacientku, a hlavně na to, jestli ještě plánuje otěhotnět. Pokud těhotenství plánuje, provádí se konizace hrdla, v případě že graviditu neplánuje, využívá se prosté hysterektomie.

U stádií IA2 až IIA je prováděnou chirurgickou metodou radikální hysterektomie podle Wertheima-Meigse, což je pánevní lymfadenektomie společně s resekci parametrií při pánevní stěně a odstraněním poševní manžety s kraniální 1/3 až 1/2 pochvy. [15]

prostá hysterektomie

Na rozdíl od hysterektomie radikální je odstraněna pouze děloha. Podle operačního přístupu lze obecně hysterektomii rozdělit na abdominální, vaginální, laparoskopickou a laparovaginální.

Abdominální přístup je zajištěn svislým řezem ve střední čáře nebo vodorovným řezem nad stydkou sponou a je zvolen u pacientek s výrazně zvětšenou dělohou, úzkou pochvou a u žen s rizikem četných srůstů v malé pánvi. Po proniknutí jsou přerušeny všechny vazy držící dělohu se zřetelem na podvázání děložních cév a opatrností v průběhu močovodu, který mezi těmito vazy prochází. Močový měchýř, který je zavěšen na přední straně dělohy, musí být sesunut. Pochva se protne v oblasti úponu na dělohu a je zašita a zavěšena na vazy, které držely dělohu tak, aby byla v původním sklonu a nedocházelo k sestupu.



Obr. 9 ukázka abdominálního přístupu u hysterektomie

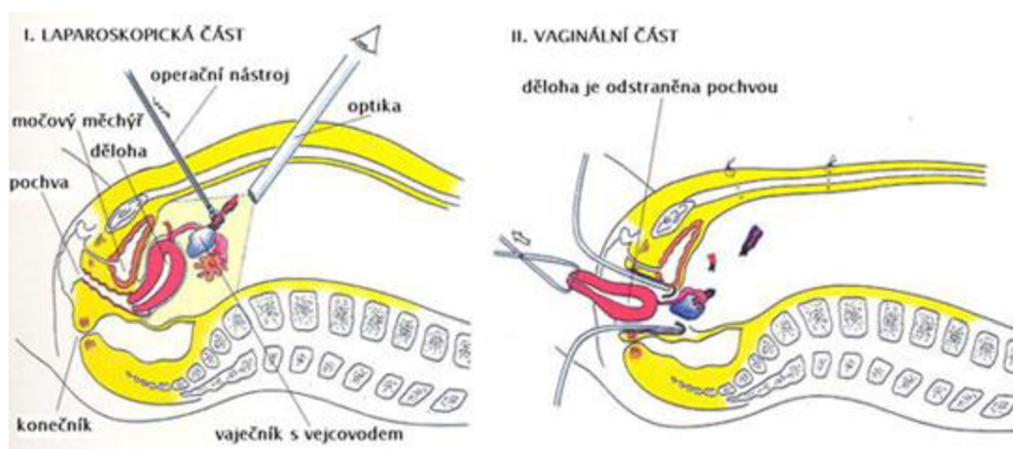
U vaginálního přístupu je děloha odstraněna pochvou a je vhodná pro menší dělohy. Pochva je odříznuta v okolí čípku. V malé pánvi se protínají vazy držící dělohu i s děložními cévami a nakonec jsou přerušeny vejcovody. Po odstranění je opět pochva sešita a zavěšena na děložní vazy v původním sklonu.

Laparoskopický a laparovaginální přístup je kombinací laparoskopie s vaginálním odstraněním dělohy. Pod laparoskopickou kontrolou vstupující pupeční jizvou nebo oblastí dolní části břicha do břišní dutiny lze pomocí nástrojů bezpečně uvolnit vaječníky a děložní vazy. Poté se operace dokončuje z oblasti pochvy.

Radikální hysterektomie podle Wertheima-Meigse

Radikální hysterektomie je rozšířenou variantou hysterektomie prosté, kdy se kromě dělohy odstraňují i děložní přívěsky, regionální mízní uzliny (pánevní, paraaortální) a provádí se i resekce horní 1/3 až 1/2 pochvy. *Radikální hysterektomie bývá historicky spojována se jménem vídeňského gynekologa Wertheima a od počátku minulého století doznala různých modifikací spojovaných nejvíce se jménem Meigse.* [11]

Operace je prováděna laparotomicky nebo i laparoskopicky, kdy záleží na rozsahu nádoru. Často se provádí i peroperační detekce sentinelových uzlin (první uzlina mezi nádorem a lymfatickými uzlinami). *Detekce se provádí po aplikaci lymfotropní látky (patentová modř a radiokoloid technecia) do okolí nádoru. Tato uzlina je po biopsii peroperačně histologicky vyšetřena a v případě, že tato uzlina není nádorem postižena, lze předpokládat, že postiženy nejsou ani další regionální uzliny. Tím lze zmenšit radikalitu výkomu.* [14]



Obr. 10 provedení radikální hysterektomie

2.12.1. Neoadjuvantní chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie (NACT) se preoperačně provádí za předpokladu zmenšení nádoru a tím snížení radikalizace operačního výkonu. Dalším možným důvodem je zmenšení objemu u dosud neresekabilní léze a tím předpoklad umožnění chirurgického zákroku.

Eventuální pozitivní ovlivnění všech rizikových faktorů tumoru (lymfovaskulární invaze, celková velikost tumoru, hloubka stromální invaze, poměr objemu tumoru a zbylého cervikálního stromatu) by mělo vést k nižší potřebě indikovat adjuvantní radioterapii. Systémová aplikace by měla snížit výskyt vzdálených metastáz a tím zlepšit celkovou kontrolu nad onemocněním. [13]

Obecně chemoterapie zahrnuje i riziko řady nepříznivých účinků. Cytostatika nerozpoznávají rychle se dělící nádorovou buňku od ostatních rychle rostoucích buněk, a to vede například k dočasnému poklesu erytrocytů, leukocytů a trombocytů. Nejčastěji se ale vyskytuje zvracení, nevolnost, únava a vypadávání vlasů. Zároveň chemoterapie značně ovlivňuje a omezuje přesnou vizualizaci tumoru. Po podání dochází k nekrotickým změnám v tumoru, které zároveň vyvolávají zánětlivou reakci se zvýšeným prokrvením v okolní zdravé tkáni. Pro zobrazovací metody je mnohdy až nemožné odlišit změny ve zdravé tkáni od tumoru.

Nejčastěji používané cytostatika – ifosfamid, cisplatina, karboplatina, bleomycin, paclitaxel, 5-fluorouracil. [1]

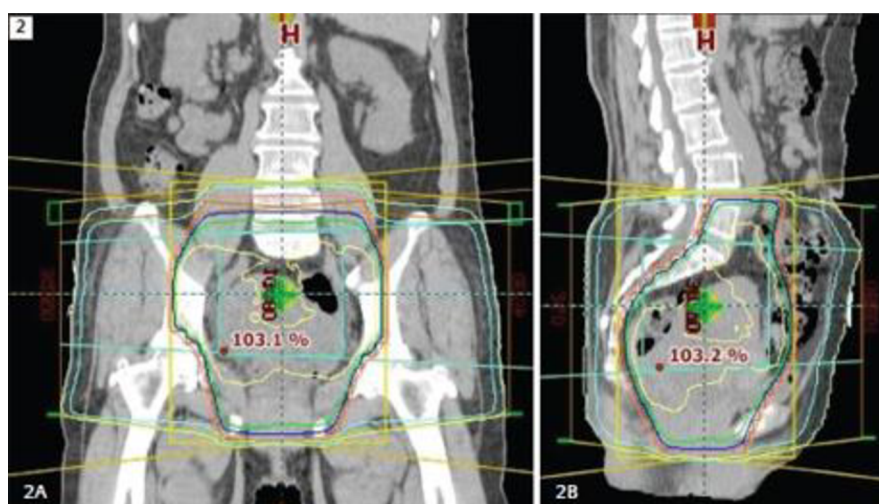
Nejlepší odpověď tumoru na NACT byla zaznamenána u léčebných programů obsahujících cisplatinu a při aplikaci v cyklech kratších než 14 dní. *Je doloženo, že neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatin v cca 50 – 80 % případů významně zmenšuje primární lézi a snižuje výskyt závažných rizikových faktorů. [9]*

Přínos neoadjuvantní chemoterapie byl potvrzen dlouhodobou studií (54 až 114 měsíců), která byla provedena na skupině 476 žen s lokálně pokročilým stádiem onemocnění (IB2-IIB). Ve skupině pacientek léčených NACT následovanou radikální hysterectomií a disekcí lymfatických uzlin bylo zjištěno statisticky významně vyšší pětileté přežití pacientek (85 %) oproti pacientkám léčeným samotnou chirurgickou léčbou (77,4%). [17]

2.13. ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE

Adjuvantní (zajišťovací) radioterapie se cíleně zaměřuje na odstranění možného zbytkového mikroskopického nálezu nejčastěji po chirurgické léčbě a tím snižuje riziko vzniku lokální nebo regionální recidivy. Tímto kladně ovlivňuje celkovou dobu přežití pacientky.

Ozáření zahrnuje oblast primárního nádoru, svodné lymfatické oblasti a jizvy. Jako adjuvantní léčba se používá radioterapie, při které se využívá zevního ozáření pánve s případným doplněním brachyterapií na poševní jizvu, nebo radioterapie v kombinaci s chemoterapií. Důležité je si uvědomit, že s kombinovanou léčbou stoupá i riziko.



Obr. 11 Isodózy PTV

U zhoubných nádorů děložního hrdla se pooperační radioterapie týká odoperovaných případů T1b a T2a stádií podle klasifikace TNM, u kterých byly shledány některé nepříznivé faktory. Mezi ukazatele pro další léčbu patří pozitivní uzliny (N1) a nehodnotitelnost regionálních mízních uzlin, nález angioinvasze, těsné či pozitivní okraje poševní manžety a rozsah primárního nádoru vyššího stadia než T2a. Provádí se také u objemných T1b a T2a stádií a u T1bI (klinicky zřetelná léze do 4 cm) s infiltrací více než dvou třetin stromatu děložního hrdla.



Obr. 12 ukázka lineárního urychlovače k zevnímu ozáření

U zevní radioterapie se volí energie fotonů podle velikosti pánve a zvolené ozařovací techniky. Při postižení spádových lymfatických uzlin se ozařované pole rozšiřuje. Nejčastěji se používá technika VMAT, IGRT nebo čtyř polí (BOX), ve výjimečných případech technika protilehlých polí AP/PA.

Aplikované dávky adjuvantní radioterapie jsou obvykle nižší než u kurativní léčby. Zpravidla je také aplikována standardní frakcionací $5 \times 1,8 - 2,0$ Gy/týden. [6]

2.14. ADJUVANTNÍ BRACHYTERAPIE A CHEMOTERAPIE

Brachyterapie

Při aplikaci brachyterapie se zavádí vodiče/aplikátory radioaktivních zdrojů, u kterých se vždy kontroluje jejich poloha a až v další fázi aplikace se zavádí radioaktivní zdroj (^{192}Ir) do aplikátorů a probíhá vlastní ozáření automatickým afterloadingovým přístrojem.

Adjuvantní brachyterapie se provádí zavedením vaginálního válce nebo kolpostatu do pochvy po chirurgickém odstranění dělohy. Způsob uložení radionuklidového zářiče je intrakavitární. Zákrok se provádí bez použití celkové anestezie a pacientka na něj může docházet ambulantně. Aplikátory se zavádí v gynekologické poloze na brachyterapeutickém sále, kdy je napřed provedeno gynekologické vyšetření zrcadly a teprve poté je zaveden vaginální válec nebo kolpostat, u kterého jsou do kleneb pochvy aplikovány ovidy. Velikost vaginálního válce a ovidů určuje lékař podle velikosti pochvy. Aplikátory jsou k tělu upevněny pomocí gumových popruhů, čímž se zabraňuje nežádoucí změně polohy. Do konečníku je zavedena rentgen kontrastní cévka pro měření dávky.



Obr. 13 různé velikosti vaginálního válce



Obr. 14 kolpostat

Existuje řada metod k určení správného prostorového uložení aplikátorů. Ortogonální metoda využívá nejčastěji dvou na sebe kolmých rentgenových snímků pořízených pomocí C ramena. Dalšími možnostmi jsou RT simulátor nebo plánování 3D brachyterapie pomocí CT či MR, ke kterému je potřeba zajistit kompatibilní speciální aplikátory. Data ze snímků se přenesou do plánovacího systému, ve kterém radiologický fyzik společně s lékařem stanoví cílový objem, referenční body a vyznačí kritické orgány. Radiologický fyzik dále vypočte distribuci dávky a ozařovací čas dle doporučení a standardů ICRU. Tato část výkonu trvá přibližně 20 – 30 minut. Samotné ozáření trvá u iridiových zdrojů 5 – 15 minut.



Obr 15 snímkování pánve (bočná pojeckce) po zavedení aplikátoru a před zahájením ozáření

Pro plánování i provedení adjuvantní zevní radioterapie i brachyterapie karcinomu hrdla děložního platí stejné zásady jako pro kurativní radioterapii karcinomu děložního hrdla. *Kritickými orgány jsou rektum (60 Gy), močový měchýř (60 – 65 Gy), tenké střevo (45 – 50 Gy), příp. mícha (45 – 50 Gy) a ledviny (20 Gy) při ozařování paraaortálních uzlin.* [4]

U pacientek středního rizika po radikální operaci zejména s kompletním chirurgickým stagingem uzlin je možné provedení adjuvantní vaginální brachyterapie (ke snížení rizika poševních recidiv), alternativou je i pouhé sledování. U pacientek vysokého rizika by měla být vždy zvažována adjuvantní radioterapie. [10]

Chemoterapie

Zevní radioterapii lze kombinovat i s chemoterapií, většinou u lokálně pokročilejších forem (konkomitantní léčba). V tomto případě narůstá množství nežádoucích účinků z důvodu zvýšené agresivity léčby. Konkomitantní léčba významně snižuje riziko úmrtí o 28 – 50% v porovnání se samotnou zevní radioterapií. Aby byla pacientka vhodná pro tuto kombinovanou léčbu, musí projít řadou vyšetření a mít v pořádku hodnoty krevního obrazu, biochemické testy a musí disponovat správnou funkcí ledvin.

Adjuvantní chemoterapie se indikuje pacientkám, které mají pozitivní chirurgické okraje, postihnuté parametria a nebo regionální mízní uzliny. Podání samotné adjuvantní chemoterapie bez adjuvantní radioterapie není u karcinomu hrdla děložního podpořeno zatím žádnou jednoznačnou studií.

2.15. SLEDOVÁNÍ PO LÉČBĚ

Poléčebné sledování (follow up) plynule navazuje na dokončenou léčbu a lze jej rozdělit do tří období podle intervalů mezi jednotlivými kontrolami. První dva roky po ukončené léčbě se provádí kontroly každé tři měsíce s tím, že v období prvních třech měsíců se hodnotí léčebný efekt radioterapie (většinou 4 – 6 týdnů po ukončení). Při hodnocení léčebného efektu se dělá kompletní vyšetření zahrnující vyšetření krevního obrazu, moči, kreatininu a provádí se ultrazvuk malé pánve. Po druhém roce až do pátého se četnost kontrol snižuje na jednu kontrolu za šest měsíců a další roky je již kontrola standardně jedenkrát ročně. Vyšetření zahrnuje gynekologické vyšetření a PAP test z vaginální klenby. Po ukončení léčby se s časovým odstupem také hodnotí vedlejší účinky proběhlé terapie.

Recidivy tumoru děložního hrdla se nejčastěji objevují během prvních dvou let od ukončení terapie. Po pěti letech se recidiva objeví pouze z 11%.

Pacientka, u které následovala po operačním výkonu na hrdle děložním další zajišťovací léčba je také nadále v trvalém sledování onkologického pracoviště, které vedlo léčbu a dle diagnózy je sledována i na dalších specializovaných pracovištích.

3. PRAKTICKÁ ČÁST

3.1. CÍL PRÁCE

Pro praktickou část práce *Vyhodnocení výsledků léčby u pacientek léčených adjuvantní radioterapií pro nádor hrdla děložního* bylo stanoveno především určení pětiletého přežití pacientek vyhodnocovaného vzorku a jeho závislost na stádiu onemocnění a dalších faktorech.

3.2. METODIKA PRÁCE

V praktické části mé práce jsem k vyhodnocení výsledků použila soubor 68 pacientek u kterých probíhala adjuvantní léčba a započala v období od ledna 2002 do února 2015 na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu v Brně.

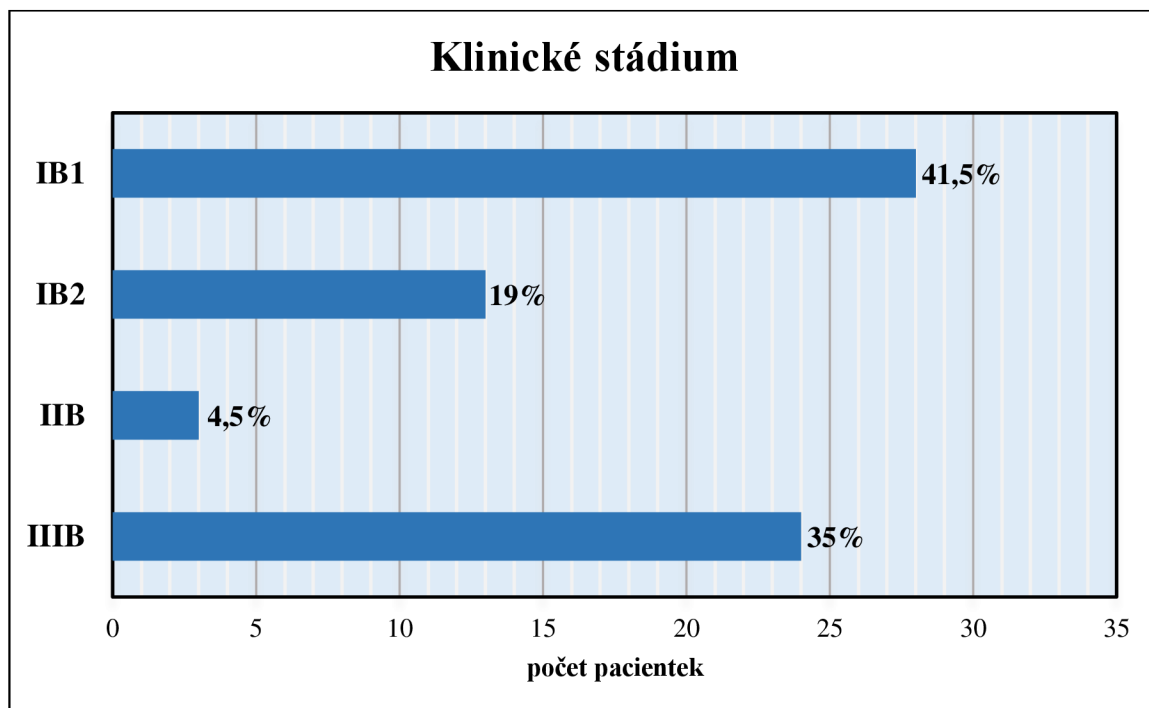
Vyhodnocovaný vzorek pacientek byl vyselektován ze souboru žen narozených od roku 1930 po rok 1986 léčených pro nádor hrdla děložního různými léčebnými postupy. U všech žen, které splňovaly stanovenou oblast zájmu jsem vyhledala informace o klinickém stádiu podle FIGO a TNM klasifikace, histologii a grade nálezu. Data sbíraná k adjuvantní terapii zahrnovala datum zahájení léčby, lokalitu a dávku zevního ozáření, dávku a frakcionaci brachyterapie, zda byla aplikována chemoterapie a celkovou léčebnou odpověď na adjuvantní léčbu. Pokud se následně objevila recidiva onemocnění, zjišťovala jsem lokalizaci, zvolenou léčbu a po jaké době od adjuvantní léčby se recidiva objevila. U znovu se vyskytujících recidiv byla vždy stanovena doba od léčby recidivy předchozí. V případě úmrtí jsem zjišťovala, zda pacientka umřela v důsledku tumoru, léčby nebo z jiného důvodu. Ze sesbíraných dat jsem vyhodnotila procentuální zastoupení jednotlivých zkoumaných oblastí a vypočítala celkové procentuální pětileté přežití pacientek.

3.3. VÝSLEDKY PRÁCE

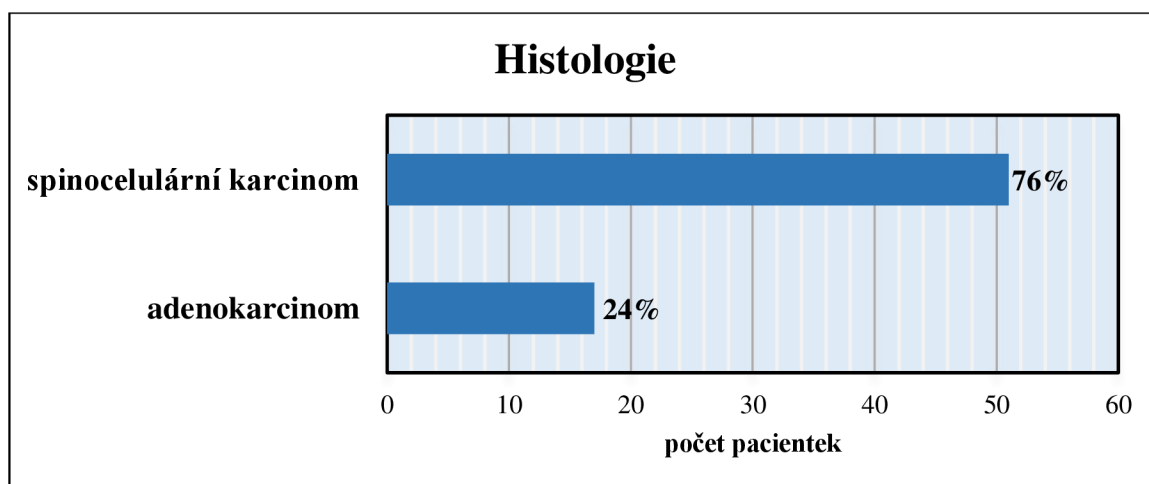
Sledovaná skupina žen zahrnuje 68 pacientek, u kterých se věk v době diagnózy onemocnění pohyboval v rozmezí 28 - 78 let. Věkový medián je 45 let.

Všem vybraným pacientkám byl proveden chirurgický zákrok (hysterektomie) s následnou adjuvantní terapií, která zahrnovala zevní ozáření lokality pánve (horní okraj na rozmezí L5/S1, spodní hranici tvoří dolní okraj foramina obturatoria) nebo pánve s rozšířením pole o paraaortální uzliny (horní okraj posunut na rozmezí L3/L4 nebo až po Th 12) lineárním urychlovačem o celkové dávce 45 Gy (25 frakcí × 1,8 Gy). Brachyterapie byla

aplikovaná intrakavitárně (kolpostat nebo lineární zářič) na oblast pochvy a byla prováděna ve 2 – 5 frakcích o dávce 5 – 5,5 Gy. V některých případech byla konkomitantně indikována chemoterapie, která probíhala ve 2 – 4 cyklech v režimu cDDP jednou týdně (cisplatina 35-50 mg/m²).



Graf 2 Zastoupení klinických stádií

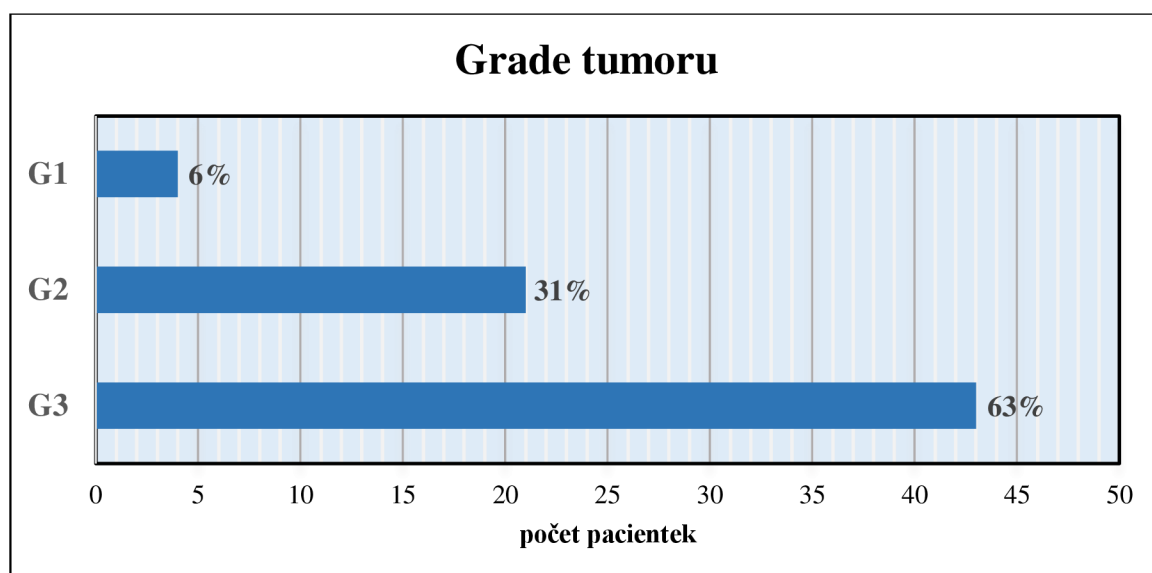


Graf 3 Zastoupení jednotlivých histologických typů nádoru

Nejhojněji zastoupené jsou klinická stádía IB1 (klinicky zřetelná léze 4 cm nebo méně v největším rozměru) a IIIB (pozitivita uzlin nebo nádor šířící se ke stěně pánevní a/nebo způsobující hydronefrózu či afunkci). U stádía IIIB byly ve všech případech postiženy

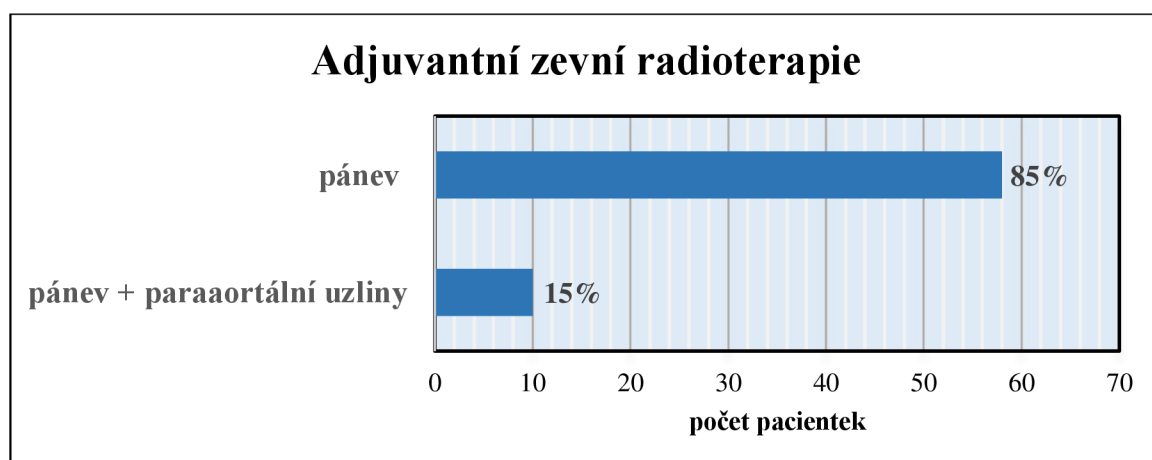
regionální lymfatické uzliny v rozsahu N1. Při zjištění pozitivivity uzlin se nádor zpravidla neoperuje. Pozitivita však může být odhalena až z peroperačního histologického vyšetření, což vysvětluje vysoké procento pacientek s diagnostikovaným klinickým stádiem IIIB.

Histologicky se jedná ve většině případů o spinocelulární karcinom, v menší míře o adenokarcinom, který se u pacientek vyskytoval ve 24%.

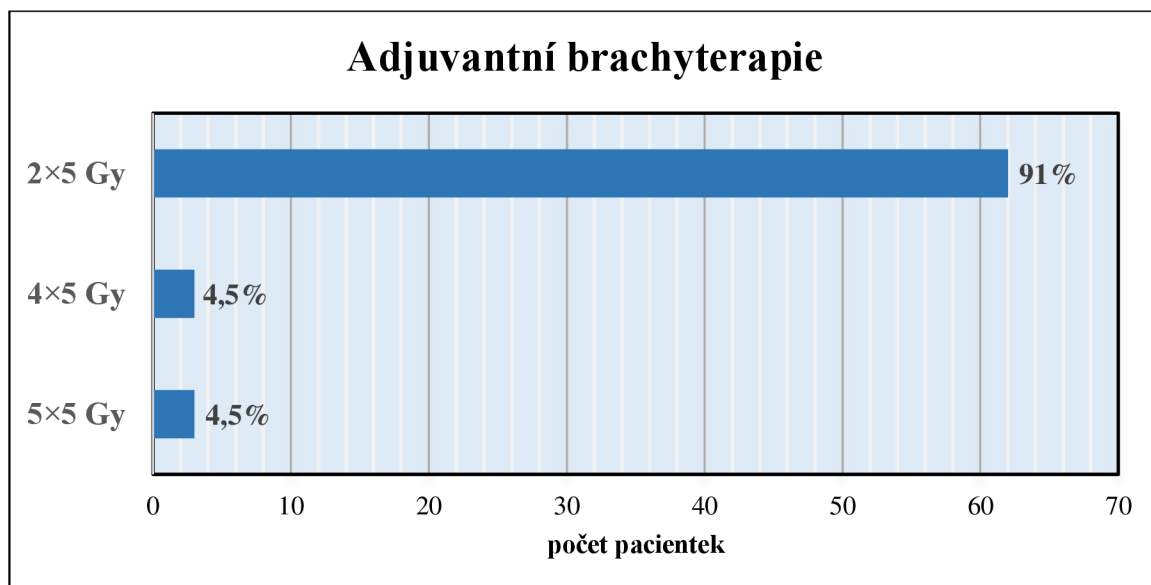


Graf 4 Zastoupení histologického gradingu

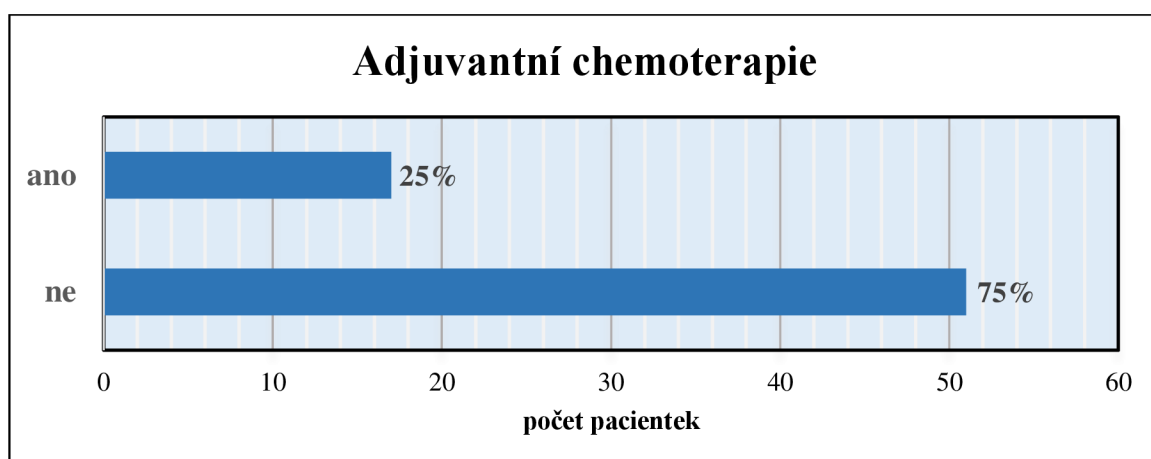
Z mikroskopického určení stupně diferencovanosti lze určit grade tumoru. Dobře diferencovaný nádor (G1) byl ve sledovaném souboru zastoupen pouze v 6%, ve většině případů se jednalo o nádory s nízkou diferencovaností (G3). Obecně platí, že čím je nádor méně diferencovaný, tím je agresivnější.



Graf 5 Zastoupení ozařovaných lokalit při adjuvantní zevní radioterapii celkovou dávkou 45 Gy

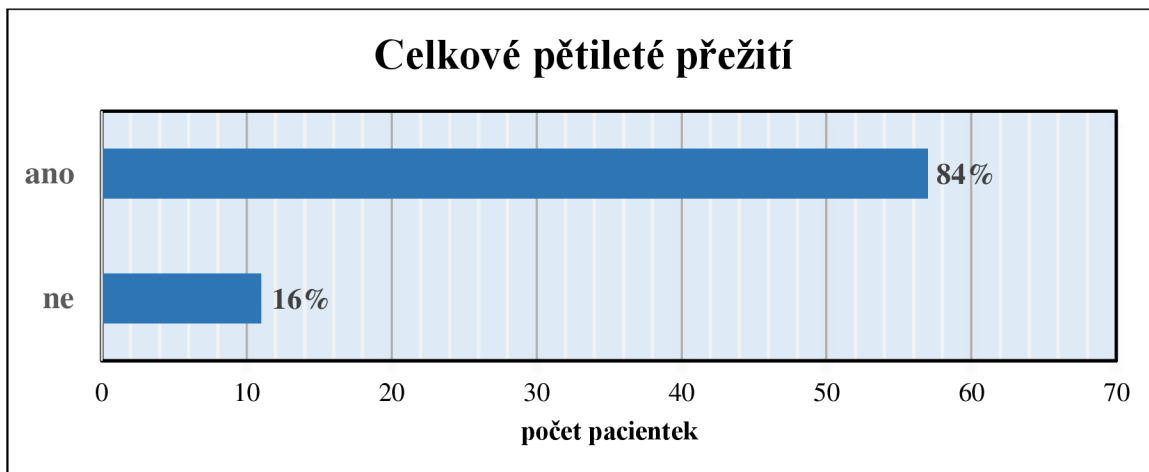


Graf 6 Zastoupení dávky a frakcionace adjuvantní brachyterapie

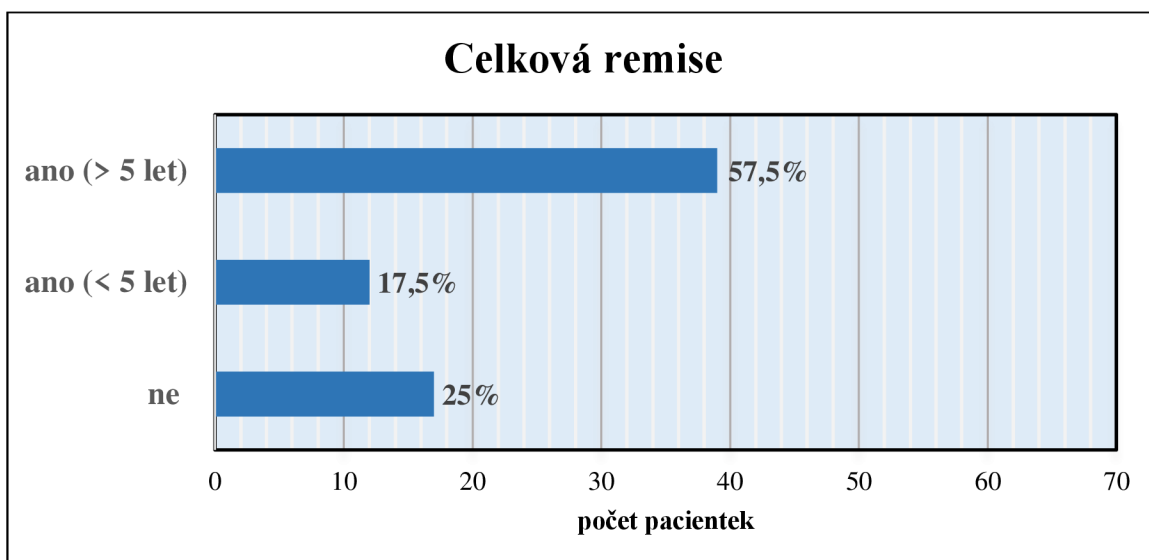


Graf 7 Zastoupení indikace adjuvantní chemoterapie

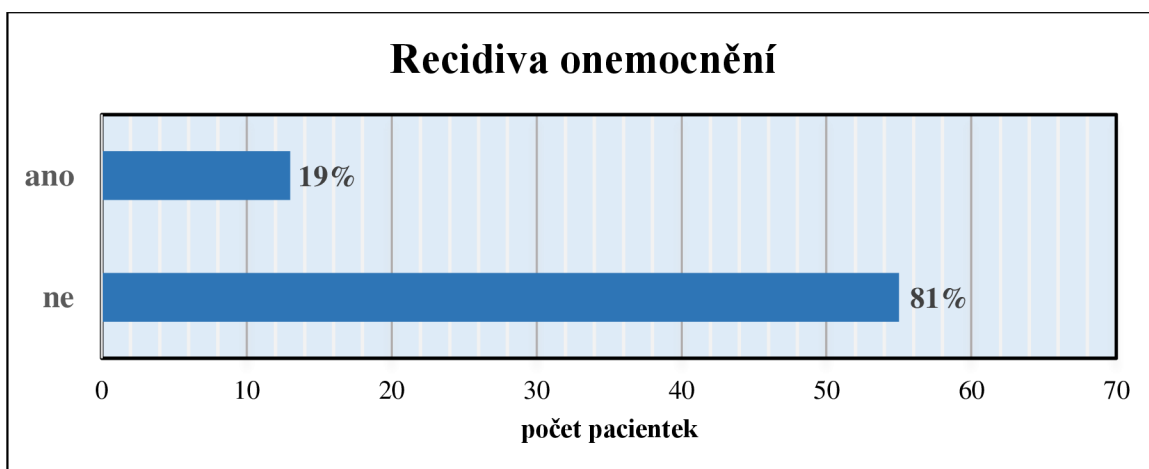
Z předchozích grafů adjuvantní terapie je patrné, že 85% pacientek bylo ozařováno na oblast pánve. Z dalších výpočtů se ukázalo, že 42% žen, které byly diagnostikovány v klinickém stádiu IIIB, bylo ozařováno včetně paraaortálních uzlin. Brachyterapie probíhala ve více než 86% s celkovou dávkou 10 Gy ve dvou frakcích. Zbylé procento pacientek mělo brachyterapii aplikovanou v jiném frakcionačním režimu. Konkomitantní chemoterapie byla aplikována u 25% pacientek. Přínos neoadjuvantní chemoterapie, jenž byla aplikována u dvou pacientek, se v tomto souboru neprokázal (1 pac. v celkové remisi, 1 pac. s recidivou onemocnění po dvou letech a následně úmrtí).



Graf 8 Zastoupení pětiletého přežití po aplikaci adjuvantní terapie



Graf 9 Zastoupení celkové remise



Graf 9 Zastoupení recidivy onemocnění

Při zhodnocení celkového pětiletého přežití byla vypočítána 16% úmrtnost do pěti let od zahájení adjuvantní terapie. Přeživších pacientek bylo celých 84%.

Celková remise trvající déle než 5 let nastala u 57,5% pacientek a probíhá i u dalších 17,5%, u kterých však nebyla překonána pětiletá hranice sledování (zahájení adjuvantní radioterapie v posledních pěti letech).

U 19% žen se objevila recidiva onemocnění a u 54% pacientek z nich se projevila opakovaně. S propuknutím recidivy onemocnění se zvyšuje riziko úmrtí. Ze všech zemřelých bylo 67% žen s recidivou.

Klinické stádium	Celkové 5 leté přežití
IB	68,5%
IIB + IIIB	31,5%

Tab. 2 procentuální celkové 5 leté přežití podle klinického stádia nemoci

Výzkum potvrdil, že časná stádia mají významně vyšší pravděpodobnost na přežití, než je tomu u stádií pokročilých. Klinická stádia IIB a IIIB se vyznačují šířením nádoru do parametrií nebo spádových uzlin, které může být během operace na mikroskopické úrovni a tím je více pravděpodobná progrese onemocnění, než je tomu u stádií, kdy je nádorová masa bez dalšího šíření.

4. ZÁVĚR

Nádory hrdla děložního patří k nejlépe diagnostikovatelným nemocem v rámci pravidelného gynekologického screeningu. Přesto však tento druh nádoru tvoří okolo 1,8 % ze všech úmrtí na ženskou malignitu a v gynekologických zhoubných nádorech tvoří podíl velikosti skoro jedné pětiny. U produktivních žen ve věku 20 – 40 let se jedná o druhou nejčastější příčinu smrti, hned po rakovině prsu. Je proto žádoucí, aby ženy dbaly na své zdraví a chodily na preventivní prohlídky.

U časných stádií nádorů hrdla děložního je nejčastějším postupem chirurgická léčba případně s následnou adjuvantní radioterapií. Prováděným chirurgickým zákrokem je prostá nebo radikální hysterektomie. Jako adjuvantní terapie se indikuje zevní ozáření s možností kombinace s brachyterapií. Někdy se konkomitantně přidává i chemoterapie. U pokročilejších stádií se využívá kurativní radioterapie, ve fázích nejpokročilejších už je častokrát možná jen léčba paliativní a symptomatická.

Tato práce obsahuje vyhodnocení výsledků léčby adjuvantní terapie v souboru 68 pacientek léčených v Masarykově onkologickém ústavu na Klinice radiační onkologie v Brně. Adjuvantní léčba u pacientek započala v rozmezí roku 2002 až 2015.

Výsledky výzkumu ukázaly, že po adjuvantní terapii dosahuje více než pětiletého přežití 84% pacientek. Celkem 16% léčených žen umírá na následky další recidivy, progresse onemocnění nebo v důsledku kombinace s dalšími nemocemi. Celková remise delší než 5 let nastala u 57,5% žen.

Výzkum potvrdil, že včasné odhalení nádoru díky pravidelnému screeningu zvyšuje šanci na pětileté přežití. U časných stádií IB1 (klinicky zřetelná léze menší než 4 cm v největším rozměru) a IB2 (klinicky zřetelná léze větší než 4 cm v největším rozměru) bylo pětileté přežití významně vyšší (68,5%), než u stádií pokročilých (31,5%) zahrnujících klinická stadia IIB (nádor se šířením do parametrií) a IIIB (nádor s prokázanou pozitivitou uzlin nebo šířící se ke stěně pánevní a/nebo způsobující hydronefrózu či afunkci).

5. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- [1] ADAM, Zdeněk., VANÍČEK, Jiří., VORLÍČEK, Jiří. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada, 2002. ISBN 8071697923.
- [2] BERRIA, Matthew. Cervical, ovarian, and uterine cancers. *Magill 19s Medical Guide (Online Edition)* [online]. 2013 [cit. 2018-03-05].
- [3] CIBULA, David a Luboš PETRUŽELKA. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 614 s. ISBN 978-80-247-2665-6.
- [4] CITTERBART, Karel. *Gynekologie*. 1. vyd. Praha: Galén ; Karolinum, c2001, 278 s. ISBN 80-7262-094-0.
- [5] DVOŘÁK, V., R. PILKA, M. LUBUŠKÝ a K. LANGOVÁ. Prebioptické metody při screeningu karcinomu děložního hrdla. *Czech Gynaecology / Ceska Gynekologie* [online]. 2014, 79(4), 260-268 [cit. 2018-03-01]. ISSN 12107832.
- [6] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6.
- [7] HERBECK, Georg. *Atlas kolposkopie*. Praha: Maxdorf, 2011, 514 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-249-0.
- [8] INFO Očkování proti rakovině čípku děložního. Váš průvodce HPV infekcí – HPV srozumitelně [online]. Dostupné z: <http://hpvinfo.cz/cipku-delozniho-ockovani-proti-rakovine>
- [9] KUMMEL J, TRHLÍK M, BUČKO R. Neoadjuvantní chemoterapie karcinomu děložního hrdla ve světle medicíny založené na důkazech. *Actual Gyn*. 2017;9:20-24.
- [10] KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA. *Chirurgická onkologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2014, 872 s. ISBN 978-80-247-4284-7.

- [11] MACKŮ, František. *Kompendium gynekologických operací*. Vyd. 1. Praha: Grada, 1995, 599 s. ISBN 80-7169-154-2.
- [12] NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ. *Přehled anatomie*. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2015, 416 s. ISBN 978-80-7492-206-0.
- [13] SARDI JE. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. In: Ayhan A, et al. *Textbook of Gynecolog Oncol*. Ankaray; Günefi 2010:817-820.
- [14] SLEZÁKOVÁ, Lenka, Martina ANDRÉSOVÁ, Petra KADUCHOVÁ, Monika ROUČOVÁ, et al. *Ošetřovatelství v gynekologii a porodnictví*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2017, 272 s. Sestra. ISBN 978-80-271-0214-3.
- [15] ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén ;, Karolinum, c2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
- [16] TURÝNA, Radovan, Jiří SLÁMA a Václav HEJDA. *Kolposkopie děložního hrdla*. Praha: Galén, 2010, 173 s. ISBN 978-80-7262-679-3.
- [17] YIN, Mingzhu, Falin ZHAO, Ge LOU, et al. The Long-Term Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Hysterectomy Compared With Radical Surgery Alone or Concurrent Chemoradiotherapy on Locally Advanced-Stage Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* [online]. 2011, **21**(1), 92-99 [cit. 2018-03-06]. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181fe8b6e. ISSN 1048891X.
- [18] Zhoubné nádory děložního hrdla (čípku) » Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně » Linkos.cz [online]. Copyright © 2018 ČOS ČLS JEP [cit. 05.03.2018]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/zhoubne-nadory-delozniho-hrdla-cipku/>

6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

3D	trojrozměrný (three-dimensional)
AP/PA	předozadní/zadopřední zobrazení (anterior-posterior/ posterior-anterior)
ATZ	atypická transformační zóna
BOX	ozařovací technika (technika čtyř konvergentních polí)
BRT	brachyterapie
CGIN	cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie
CIN	cervikální intraepiteliální neoplazie
CIS	carcinoma in situ
CT	počítačová tomografie (computer tomography)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
ECC	endocervikální kyretáž
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G	grading
Gy	jednotka dávky záření Gray (Gy = J/kg)
HDR	vysoký dávkový příkon (high dose rate)
HPV	lidský papilomavirus (Human Papiloma Virus)
HR	vysoko rizikový (high risk)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
LEEP	Elektrochirurgická excizní procedura smyčkou
LETZ	Elektrochirurgická excizní procedura transformační zóny smyčkou
LR	nízko rizikový (low risk)
M	metastáza
MR	magnetická rezonance (magnetic resonance)
N	nodus - přítomnost metastáz v regionálních mízních uzlinách
NACT	neoadjuvantní chemoterapie
PAP test	Papanicolaouův test (stěr onkologické cytologie)
PB	punch biopsie
PCR	polymerázová řetězová reakce (Polymerase Chain Reaction)
PTV	plánovaný cílový objem (planning target volume)
R	reziduální nádor
RT	radioterapie
T	tumor

7. SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obr. 1 sagitální řez ženskými pohlavními orgány pro znázornění souvislosti s okolními strukturami
- Obr. 2 schéma rozložení dělohy a jejích vrstev
- Obr. 3 znázornění tvaru branky A – před porodem B – po porodu
- Obr. 4 fáze karcinomu děložního hrdla
- Obr. 5 virus HPV (Human Papilloma Virus)
- Obr. 6 zobrazení vyšetřovací metody kolposkopie
- Obr. 7 schéma provedení cytologického stěru
- Obr. 8 odebrání konusu (kužele) tkáně při konizaci
- Obr. 9 ukázka abdominálního přístupu u hysterektomie
- Obr. 10 provedení radikální hysterektomie
- Obr. 11 Isodózy PTV
- Obr. 12 provedení radikální hysterektomie
- Obr. 13 různé velikosti vaginálního válce
- Obr. 14 koplostat
- Obr. 15 snímkování pánve (bočná pojekce) po zavedení aplikátoru a před zahájením ozáření

1. SEZNAM GRAFŮ A TABULEK

Graf 1	znázornění incidence v závislosti na letech 1977 – 2015
Graf 2	zastoupení klinických stádií
Graf 3	zastoupení jednotlivých histologických typů nádoru
Graf 4	zastoupení histologického gradingu
Graf 5	zastoupení ozařovaných lokalit při adjuvantní zevní radioterapii celkovou dávkou 45 Gy
Graf 6	zastoupení dávky a frakcionace adjuvantní brachyterapie
Graf 7	zastoupení indikace adjuvantní chemoterapie
Graf 8	zastoupení pětiletého přežití po aplikaci adjuvantní terapie
Graf 9	zastoupení celkové remise
Graf 10	zastoupení recidivy onemocnění
Tab. 1	nádor hrdla děložního - TNM a FIGO klasifikace
Tab. 2	procentuální celkové 5-roční přežití podle klinického stádia nemoci