

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Jitka Fridrichová

Nádory děložního čípku a jejich terapie

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2012

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Název práce

Nádory děložního čípku a jejich terapie.

Název práce v AJ:

Cervical tumours and the methods of their treatment.

Datum zadání: 2012-01-16

Datum odevzdání: 2012-05-11

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Jitka Fridrichová

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Oponent práce: MUDr. Vlastislav Šrámek

Abstrakt v ČJ:

Bakalářská práce se zabývá nádory děložního čípku a jejich léčbou. Tato problematika neustále nabývá na důležitosti kvůli jejich rostoucímu výskytu v populaci. Předpokladem pro tvorbu práce byly všeobecné informace o těchto nádorech, přístrojích a látkách, které se užívají k jejich léčbě. Zkoumaný problém práce je: „Jaké informace byly opublikovány o nádorech děložního čípku a jejich terapii?“

Cíl 1. Předložit opublikované poznatky o nádorech děložního čípku.

Cíl 2. Předložit poznatky o terapii děložního čípku a jejich principech.

Poznatky nutné pro tvorbu bakalářské práce byly dohledány v periodikách Onkologická péče, Klinická onkologie, Časopis lékařů českých, Gynekolog, Zdravotnické noviny, Postgraduální medicína.

Abstrakt v AJ:

This bachelor thesis deals with cervical tumours and the methods of their treatment. This issue is becoming increasingly important because of the rising occurrence of cervical tumours in the population. The prerequisite for this thesis is general information about tumours of this type and apparatus and substances which are used for their treatment. This work attempts to answer the question: “What information was published about cervical tumours and their treatment?”

Aim 1: Present published information about cervical tumours.

Aim 2. Present information about the cervical tumours treatment and its principles.

The information which was necessary for this thesis were found in publications like Onkologická péče, Klinická onkologie, Časopis lékařů českých, Gynekolog, Zdravotnické noviny, Postgraduální medicína.

Klíčová slova v ČJ:

Nádory děložního čípku, děložní čípek, radioterapie, chemoterapie, chemoradioterapie.

Klíčová slova v AJ:

Cervical tumour, uterine cervix, radiotherapy, chemotherapy, chemoradiotherapy.

Rozsah: 46 stran.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické zdroje.

Olomouc 11. 5. 2012

Podpis

Děkuji MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení a za cenné rady při zpracování této bakalářské práce.

OBSAH

ÚVOD.....	8
1 NÁDORY DĚLOŽNÍHO ČÍPKU.....	9
1.1 Rizikové a prognostické faktory.....	10
1.2 Histopatologická klasifikace.....	12
1.3 Staging.....	13
1.4 Diagnostika.....	15
1.4.1 Cytologické vyšetření.....	16
1.4.2 Digitální cervikografie.....	16
1.4.3 Ultrasonografie.....	17
1.4.4 Magnetická rezonance.....	17
1.4.5 Výpočetní tomografie.....	18
1.4.6 PET.....	18
1.5 Prevence a screening.....	19
1.5.1 Vakcíny proti HR HPV.....	19
2 TERAPIE NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU.....	21
2.1 Chirurgická léčba.....	21
2.1.1 Operační techniky u jednotlivých stádií onemocnění.....	22
2.1.2 Lymfatické mapování a detekce sentinelové uzliny.....	23
2.2 Radioterapie.....	24
2.2.1. Zevní radioterapie.....	26
2.2.2 Brachyterapie.....	29
2.2.3 Schémata kombinované léčby karcinomu hrdla děložního.....	33
2.3 Chemoterapie.....	34
2.3.1 Neoadjuvantní chemoterapie.....	35
2.3.2 Adjuvantní chemoterapie.....	35
2.3.3 Konkomitantní chemoradioterapie.....	36
ZÁVĚR.....	38
LITERATURA A PRAMENY.....	39
SEZNAM ZKRATEK.....	43

SEZNAM TABULEK.....	45
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	46

ÚVOD

Autorka bakalářské práce se věnovala problému: „Jaké informace byly opublikovány o nádorech děložního čípku a jejich terapii?“ Za účelem zpracování práce byly formulovány tyto cíle:

Cíl 1. Předložit opublikované poznatky o nádorech děložního čípku.

Cíl 2. Předložit poznatky o terapii děložního čípku a jejich principech.

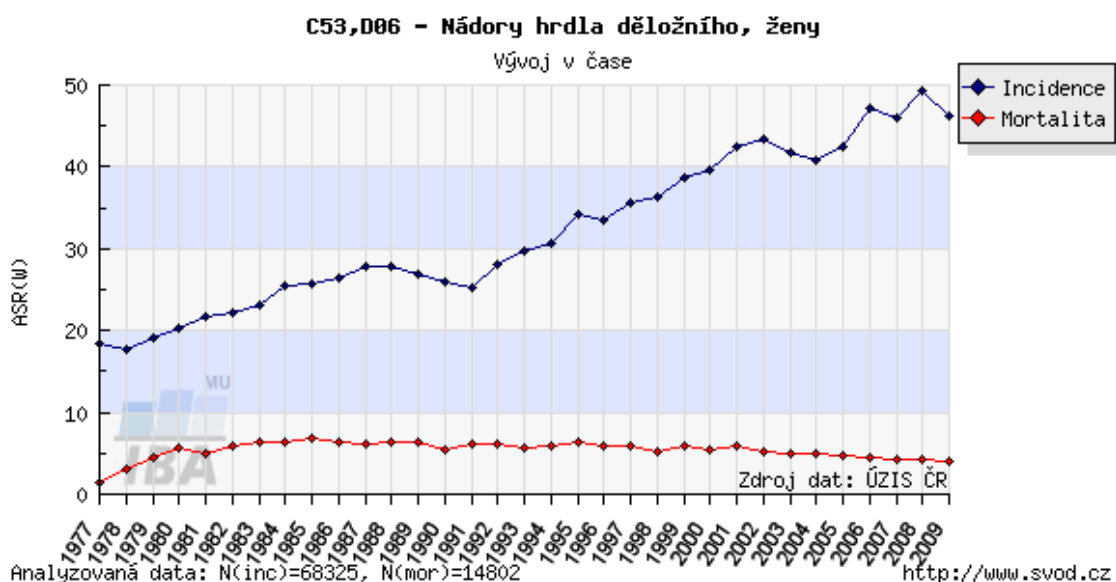
K vyhledávání relevantních zdrojů byla použita vyhledávací databáze Bibliographia medica Čechoslovaca a vyhledávače Google a Google Scholar. Kromě databází byly prohledány také archívy časopisů z oblasti onkologie, gynekologie a všeobecného lékařství – Klinická onkologie, Onkologická péče, Gynekolog, Zdravotnické noviny, Sestra, Postgraduální medicína, Praktická gynekologie, Onkologie, Časopis lékařů českých, Praktická radiologie, Medicína pro praxi. Celkem bylo nalezeno 85 relevantních zdrojů, v bakalářské práci bylo použito jen 45 zdrojů, 40 zdrojů nebylo použito z toho důvodu, že jejich obsah nebyl nijak přínosným pro práci z pohledu nových informací. Kritéria pro vyhledávání: český a slovenský jazyk, rok vydání 1998-2011. K vyhledávání byla použita tato klíčová slova: nádory děložního čípku, děložní čípek, radioterapie, chemoterapie, chemoradioterapie.

Jako vstupní studijní literatura byly použity tyto tituly:

1. PETERA, J., ŠLAMPÁ, P., et al. Radiační. onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
2. CIBULA, D., PETRUŽELKA, L. a kol. Onkogynekologie. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 614 s. ISBN 978-80-2472665-6.
3. BAUER, J. a kol. Obecná a speciální onkologie: učební texty pro studující lékařských fakult. 1. vyd. Praha: Anomal, 1993. 204 s. ISBN (Brož.).
4. KOCÁKOVÁ, I., SOUMAROVÁ, R., ŠLAMPÁ, P., et al. Konkominantní chemoradioterapie solidních nádorů. 1.vyd. Praha: Galén, 2005. 167 s. ISBN 80-7262-276.

1 NÁDORY DĚLOŽNÍHO ČÍPKU

Karcinom cervixu je jedním z nejzávažnějších onemocnění a jeho výzkum a léčba patří bezesporu k nejvýznamnějším zdravotnickým prioritám. Je příčinou 4% úmrtí na nádorová onemocnění u žen a je jednou z nejčastějších malignit žen do padesáti let. (11) Nejrizikovější skupinou jsou ženy ve věku 45-55 let a 65-75 let. Prevalence nádorů děložního čípku je stoupající. V roce 1996 bylo nemocných 236,5/100 000 obyvatel s ročním přírůstkem 5-6 %. (24) Na Obr. 1 lze porovnat závislost incidence a mortality u karcinomu děložního hrdla v letech 1977-2009.



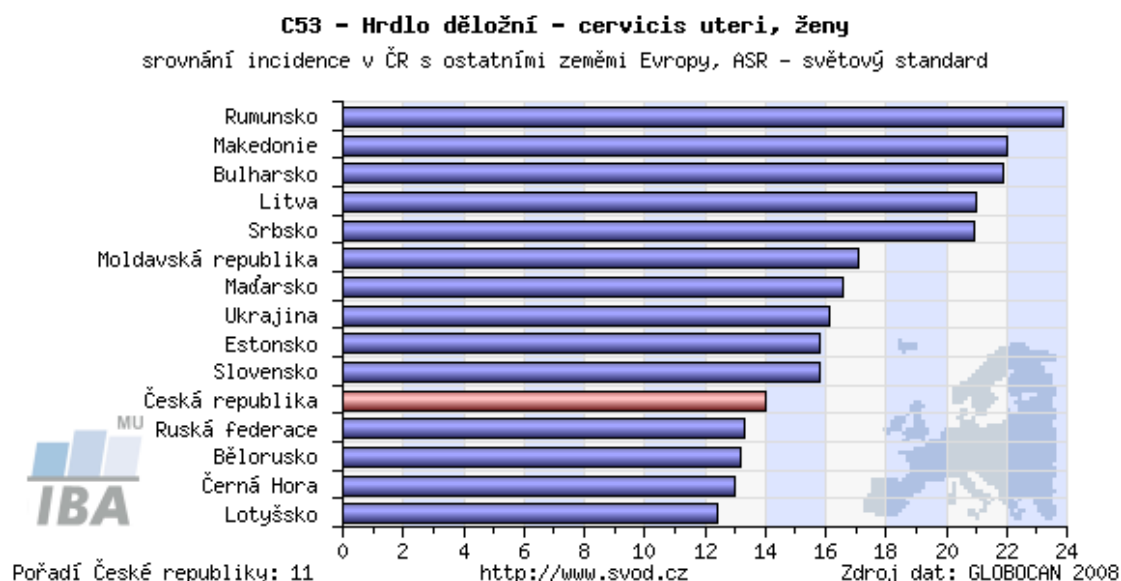
Obr. 1: Graf incidence a mortality u karcinomu děložního hrdla v letech 1977-2009.

Zdroj:

<http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>

Incidence onemocnění se mění v závislosti na čase i prostoru. Ve vyspělých zemích je incidence vyšší než v rozvojových a také u městské populace oproti venkovu. (3) Bouda sdělil, že geografické odlišnosti jsou spojeny s rasovou odlišností, nestejným životním stylem, rozdílnou stravou, věkovým zastoupením obyvatel a životním prostředím. Dle zjištěných informací, které Bouda uvedl ve své studii v rámci ČR, je nejvyšší incidence karcinomu cervixu v západočeském regionu a naopak nejnižší je v jihomoravském regionu. Mortalita je však největší v severočeském regionu a nejnižší

je ve východočeském regionu. (4) Na Obr. 2 je patrný rozdíl v incidenci karcinomu děložního čípku mezi evropskými zeměmi.



Obr. 2: Incidence karcinomu děložního hrdla ve vybraných evropských zemích.

Zdroj:

<http://www.svod.cz/analysez.php#>

1.1 Rizikové a prognostické faktory

Rizikové faktory

Doc. Rob uvádí: „Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla jsou dnes jednoznačně patogeneticky spojovány s infekcí lidským papillomavirem (HPV). V průběhu života ženy děložní hrdlo a jeho epiteliální povrch prodělává řadu změn. Metaplastický nezralý epitel je snadno „napadnutelný“ infekcí lidským papillomavirem.“ (29) HPV je sexuálně přenosný původce, pro vstup do organismu mu slouží mikrotraumata na kůži a sliznicích. Inkubační doba nákazy je v rozmezí 1,5-8 měsíců, obvykle je však kolem 3 měsíců. (31) HPV patří mezi DNA viry a jsou zařazeny do čeledi Papovaviridae, doposud bylo zjištěno více než 100 typů. (29)

HPV se dělí do dvou skupin:

1. S nízkým onkogenním potenciálem (low risk – LR) – nedochází k integraci do genomu, vytváří jen benigní kondylomata.

2. S vysokým onkogenním potenciálem (high risk – HR) – jsou schopny se zabudovat do genomu a podílí se na tvorbě prekanceróz a maligních transformací. (29)

Mezi LR HPV viry patří 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, HR HPV jsou 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82. Nejčastěji vyskytující se jsou viry 16, 18, 31 a 45. Světová zdravotnická organizace (WHO) schválila typy 16 a 18 za lidské kancerogeny. (31)

Většinu těchto virů imunitní systém inaktivuje a zničí patologicky pozměněné buňky, proto samotná HPV infekce není dostačující ke vzniku prekanceróz a karcinomů. (29) Samovolná clearance trvá v průměru 7-24 měsíců. Pro maligní přeměnu je však nutná perzistentní infekce HR HPV, při níž je infekce detekována více než jednou během 6 a více měsíců. Časový rozestup mezi infekcí a rozvojem malignity je alespoň 10 let, zpravidla ale ještě delší. (31)

Mezi přední rizikové faktory vzniku karcinomu čípku se řadí:

- Přetrvávající infekce HPV s vysokým onkogenním potenciálem.
- Časné zahájení pohlavního styku.
- Větší promiskuita.
- Rizikový partner.
- Kouření.
- Vysoký počet porodů.
- Nízký věk prvorodičky.
- Špatné socioekonomické postavení.
- HIV pozitivita, imunologická nedostatečnost.
- Hormonální antikoncepce.
- Výživa s nedostatečným množstvím folátů, betakarotenu a vitamínu C. (6)

Z toho vyplývá, že mezi protektivní faktory patří screeningový program, dodržování principů bezpečného sexu, nekuřáctví a užití vakcín zamezujících nákazu HPV. (6)

Prognostické faktory

Prognosticky se onemocnění zhoršuje s:

- Velikostí primárního nádoru.
- Postižením uzlin.
- Biologickou aktivitou – angioinvaze, lymfangioinvaze.
- Povahou růstu.
- Postižením parametří.
- Histopatologickým typem a mírou diferenciací. (38)

Obecně lze tedy říci, že prognóza onemocnění je v časných stádiích velmi dobrá, avšak v pokročilejších stádiích se významně zhoršuje. Na prognózu onemocnění má také vliv způsob léčby, jako jsou odpovídající radikalita chirurgické léčby či nejvhodnější užití radioterapie a chemoterapie, případně jejich konkomitance. (6)

1.2 Histopatologická klasifikace

Ve velké míře jsou zastoupeny mezi nádory děložního čípku spinocelulární karcinomy, jejichž původ je v dlaždicovém epitelu. Tyto nádory představují až 85% všech malignit čípku děložního. V pořadí četnosti jsou hned za nimi adenokarcinomy, které tvoří 10 až 15%. Zbylé histopatologické druhy jsou zastoupeny jen velmi vzácně. (29) Mezi ně patří například mezenchymální nádory - leiomyosarkom, endometriální stromální sarkom a nediferencovaný sarkom. (41) V zemích, kde byl zaveden screeningový program, se zřetelně změnil poměr mezi incidencí spinocelulárních karcinomů a adenokarcinomů. (29) Tato situace nastává zřejmě z toho důvodu, že přednádorové stavy adenokarcinomů jsou mnohem hůře detekovatelné. (35)

Cibula a Petruželka uvádí, že: „Ze sekundárních nádorů je nejčastější přímé prorůstání karcinomu těla děložního a dalších nádorů z oblasti pánve (karcinom rekta, nádory močového měchýře). Můžeme se však setkat i se šířením nádorů z dalších oblastí vnitřního genitálu a vzácněji i z jiných oblastí.“ (6)

V Tab. 1 je uveden přehled klasifikace nádorů děložního hrdla.

	Histologický typ
Epitelové nádory	
<i>-nádory z dlaždicového epitelu</i>	Dlaždicobuněčný karcinom
	Mikroinvazivní dlaždicobuněčný karcinom
<i>-žlázové nádory</i>	Mucinózní adenokarcinom
	Endometroidní adenokarcinom
	Světlobuněčný adenokarcinom
	Serózní adenokarcinom
	Mezonefrický adenokarcinom
<i>-ostatní epitelové nádory</i>	Adenoskvamózní karcinom
	Karcinom z „matnicových“ buněk
	Malobuněčný karcinom
	Nediferencovaný karcinom
	Adenoidně cystický karcinom
	Adenoidně bazocelulární karcinom
Mezenchymální nádory	Leiomyosarkom
	Endometriální stromální sarkom, low grade
	Nediferencovaný endocervikální sarkom
Smíšené epitelové a mezenchymální nádory	Karcinosarkom (smíšený maligní mülleríánský nádor)
	Adenosarkom
	Wilmsův nádor
Melanocytární nádory	Maligní melanom

Tab. 1: Histopatologická klasifikace nádorů děložního hrdla. (6)

1.3 Staging

Tento druh klasifikace se užívá pro karcinomy nehledě na endocervikální či exocervikální umístění. (6)

Hodnocení primárního nádoru

K hodnocení využíváme klasifikaci TNM a FIGO. V Tab. 2 můžeme vidět, že došlo ke sjednocení označení obou klasifikací.

Primární nádor		
TNM kategorie	Stádium FIGO	Charakteristika
TX	-	Nelze hodnotit primární nádor.
T0	-	Nenalezen primární nádor.
Tis	-	Preinvazivní karcinom (CIS).
T1	I	Karcinom je omezen na čípek.

T1a -T1a1 -T1a2	IA -IA1 -IA2	Invazivní karcinom zjistitelný jen mikroskopicky: -minimální mikroskopická invaze, není větší než 3 mm do hloubky. -nádor s invazí do hloubky nepřesahující 5 mm od bazální membrány, horizontální šíření nepřesahuje 7 mm.
T1b -T1b1 -T1b2	IB -IB1 -IB2	Léze větší než IA: -ložisko menší než 4 cm. -ložisko větší než 4 cm.
T2 -T2a -T2b	II -IIA -IIB	Karcinom se šíří mimo čípek, ale nedosahuje pánevních stěn nebo postihuje horní třetinu pochvy: -bez postižení parametrií. -šíří se do parametrií.
T3 -T3a -T3b	III -IIIA -IIIB	Karcinom se šíří k pánevním stěnám a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny: -je postižena dolní třetina pochvy bez šíření k pánevním stěnám. -postižení parametrií k pánevní stěně a/nebo hydronefróza, či afunkce ledvinyv souvislosti s nádorovým infiltrátem.
T4	IV -IVA -IVB	Karcinom se šíří za hranice malé pánve a/nebo prorůstá do sliznice močového měchýře nebo rekta: -prorůstání do okolních orgánů (močový měchýř, rektum). -vzdálené metastázy.

Tab. 2: Klasifikace TNM a FIGO zhoubných nádorů děložního čípku. (10)

Hodnocení postižení regionálních mízních uzlin

K regionálním lymfatickým uzlinám patří uzliny paracervikální, parametriální, obturatorní, presakrální, sakrální, společné a zevní ilické. Jsou-li postiženy také uzliny paraaortální, řadí se k vzdáleným metastázám. (13)

K hodnocení užíváme těchto značek:

- NX – nelze hodnotit postižení regionálních mízních uzlin.
- N0 – v regionálních mízních uzlinách se nevyskytují žádné metastázy.
- N1 – jsou postiženy regionální mízní uzliny. (6)

Hodnocení přítomnosti vzdálených metastáz

Karcinom děložního čípku nejčastěji metastazuje do paraaortální a mediastinálních uzlin, plic a skeletu. (6)

Přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz značíme takto:

- MX – nelze hodnotit přítomnost vzdálených metastáz.
- M0 – nejsou přítomny vzdálené metastázy.
- M1 – vzdálené metastázy jsou přítomny. (6)

Hodnocení histopatologického gradingu

Stupeň diferenciaci (vyzrálosti) primárního nádoru hodnotíme takto:

- GX – nelze hodnotit stupeň diferenciaci.
- G1 – nádor je dobře diferencovaný.
- G2 – nádor je středně diferencovaný.
- G3 – nádor je špatně diferencovaný nebo nediferencovaný. (38)

Hodnocení přítomnosti reziduálního nádoru po operaci

K tomuto hodnocení slouží následující značení:

- RX – přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit.
- R0 – nevyskytuje se reziduální nádor.
- R1 – je přítomen mikroskopický reziduální nádor.
- R2 – výskyt makroskopického reziduálního nádoru. (38)

Všechna tato kritéria jsou důležitá pro prognózu onemocnění a slouží jako parametr k určení léčebné strategie.

1.4 Diagnostika

Anatomické dispozice a přístupnost klinického vyšetření tvoří dobrý předpoklad pro časnou diagnostiku karcinomu děložního čípku. (10) Základem pro diagnostiku jsou prebiptické metody, kterými jsou onkologická cytologie a kolposkopie. (29)

K odběru vzorku biopsie slouží několik metod, například minibiopsie, cílená excize skalpelem, kyretáž ostrou kyretou, konizace. Po histopatologickém vyšetření vzorku tkáně je definitivně potvrzena závažnost nálezů. (16) Je-li potvrzena přítomnost karcinomu, pak by měla následovat doplňující vyšetření, která určí rozsah

onemocnění – velikost nádoru, invazi do okolí, postižení lymfatického systému a případný výskyt vzdálených metastáz. (13) „Vyšetřovací postup zahrnuje laboratorní vyšetření, cystoskopii, rektoskopii, kolposkopii, RTG vyšetření plic, intravenózní urografii, CT nebo MR břicha a pánve. V případě nutnosti indikujeme další specializované vyšetřovací metody.“ (13)

1.4.1 Cytologické vyšetření

Cytologické vyšetření je metoda, která je běžně dostupná, hodnověrná a finančně nenáročná. (21) Tato metoda má však také svá omezení, která jsou zapříčiněna lékaři, kteří provádí odběry z čípku. Další příčiny vzniku chyb se mohou objevit v celém procesu zpracování vzorků až po zhodnocení výsledků v jednotlivých laboratořích. Aby se jednotlivé laboratoře vyhnuly chybám, měly by provádět pravidelné školení svých zaměstnanců. Kulhánková a kolektiv uvedly, že až 50% chybných cytologických diagnóz je způsobeno špatnou fixací, nedostatečným odběrem vzorku tkáně a chybným nanesením vzorku na sklo. Za tyto chyby odpovídá gynekolog, který odebírá vzorky. (17) Cílem cytologického screeningu je odhalit prekursorové léze a ne již rozvinutý invazivní karcinom. Spolehlivost správné diagnózy je zajištěna využitím většího množství vyšetřovacích metod (cytologie, kolposkopická minibiopsie a typizace HPV). (21) U žen, jejichž výsledek cytologie je abnormální, je obtížné zvolit vhodné klinické vyšetření a určit, zda má žena vyšší pravděpodobnost onemocnění cervixu. (33)

1.4.2 Digitální cervikografie

Cervikografie nahradila v diagnostice kolposkopické vyšetření, neboť její nespornou výhodou je možnost dokumentace. Klasickou cervikografií ovšem postupně nahradila digitální cervikografie. (9) Velkou výhodou digitální cervikografie je, že není třeba film, ani jeho vyvolávání, snímky lze odeslat emailem nebo vypálit na CD, všechny tyto výhody zajišťují také velkou finanční úsporu. Jako samostatná metoda cervikografie není vhodná ke screeningu karcinomu cervixu. Avšak ve spojení

s cytologií se jedná o citlivou a finančně vhodnou možnost detekce karcinomu cervixu. (32)

1.4.3 Ultrasonografie

Ultrasonografie je velmi dobře dostupná a časově nenáročná metoda, k níž není třeba aplikovat kontrastní látku. Další výhodou je to, že nevyužívá ionizujícího záření k získání obrazu. (19) Ultrasonografie však není vhodná ke stanovení operability nádoru. Velkou výhodou oproti jiným zobrazovacím metodám je zobrazení vaskularizace, která je důležitým prognostickým faktorem. (43)

K ultrazvukovému vyšetření se využívá transvaginální nebo transrektální sonda, kterou přiložíme do blízkosti děložního čípku. Transrektální zobrazení nám umožní zobrazení nádoru ve třech rozměrech, zhodnocení postižení parametří, šíření do pochvy, stěn močového měchýře nebo rekta. (6) Transvaginální sondu využíváme k zobrazení velikosti primárního nádoru a jeho šíření do okolí. (19) Velkou výhodou této metody je schopnost vyloučení postižení stěny močového měchýře. (6)

Je velmi vhodné, aby obě tyto metody byly doplněny abdominální ultrasonografií. (19)

1.4.4 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance je velmi spolehlivá metoda, která slouží k posouzení celkových rozměrů nádoru a ke zhodnocení invaze nádoru do parametří. Pomocí magnetické rezonance dobře odlišíme nádorovou tkáň od zdravé, aniž bychom podali kontrastní látku. Tato metoda je také přijatelná k hodnocení postižení lymfatických uzlin. (1)

Belšan publikoval: „Pro zobrazení dělohy, adnex a lymfatických uzlin lze využít jak T1, tak T2 vážené sekvence. Pro zobrazení karcinomu děložního hrdla jsou jednoznačně nejvýhodnější T2 vážené sekvence v modu TSE (turbo-spin echo) nebo FSE (fast-spine echo), které umožňují zobrazení jak normální anatomie a zonální struktury dělohy, tak jejich patologických změn při nádorovém postižení. Při zobrazení v oblasti pánve a retroperitonea lze s výhodou použít T2 vážené sekvence s potlačením

signálu tuku pro optimální kontrast mezi zvětšenými lymfatickými uzlinami a okolní pojivovou tkání.“ (1)

MR se neindikuje k detekci nádoru ale ke klasifikaci nádoru, který byl již diagnostikován. S pokročilostí onemocnění se zlepšuje spolehlivost MR zobrazení. Oproti CT dosáhla magnetická rezonance lepších výsledků v zobrazení dolního segmentu dělohy. (6) Na získaném obraze má nádor větší intenzitu signálu oproti děložnímu hrdlu, které má intenzitu signálu nižší. (1)

1.4.5 Výpočetní tomografie

Výhodou CT oproti MR je jeho lepší dostupnost a také cena. Jeho velkou nevýhodou oproti MR je menší kontrast měkkých tkání, radiační zátěž a aplikace jodových kontrastních látek. Užití CT spočívá v hodnocení pokročilých stádií. Kvůli menšímu tkáňovému kontrastu se obtížně posuzuje rozsah nádoru u nižších stádií. (5)

Burgetová uvedla: „CT je naopak užitečné pro detekci invaze do pánevní stěny, postižení ilických cév, k posouzení infiltrace do okolních orgánů většího rozsahu (propagace tumorů do močového měchýře, rekta) a hodnocení obstrukce vývodného systému močového, kdy nahradilo klasickou IVU. Dále je CT přínosem v diagnostice lokálních i vzdálených infiltrovaných uzlin, ačkoliv nedokáže odlišit zvětšené reaktivní či zánětlivé uzliny od uzlin maligních, při kritériích postavených zvláště na velikosti uzlin (>1cm).“ (5)

CT je bezesporu velkým přínosem v detekci vzdálených metastáz a postižených uzlin. (6)

1.4.6 PET

PET vyšetření se užívá k hodnocení postižení lymfatických uzlin či přítomnosti vzdálených metastáz. Výsledky této metody mohou být lepší než jiné zobrazovací metody (MR, CT). Mikrometastázy však mohou způsobovat falešně negativní nález. Naopak falešně pozitivní nálezy jsou často špatně interpretované zánětlivé reakce. (6)

1.5 Prevence a screening

Prevenci výskytu nádorů děložního čípku máme dvojího typu:

- Primární.
- Sekundární. (16)

K primární prevenci patří vlivy, které je člověk schopen ovlivnit svým jednáním, například zdravý styl života, nekuřáctví, stálý sexuální partner nebo chráněný sexuální styk, aplikace profylaktických HPV vakcín. Všechna tato opatření předcházející vzniku onemocnění jsou pouze vlastním rozhodnutím žen na základě jejich vztahu k vlastnímu zdraví a budoucnosti. (16)

Sekundární prevencí se rozumí detekce přednádorových změn nebo časných stádií nemoci. K tomuto účelu slouží screening děložního hrdla, který také funguje v ČR. (16) V České republice byl screening zahájen díky Věstníku MZ ČR č. 07/2007. (22) V Evropě největšího úspěchu ve screeningu dosáhlo Finsko a Lucembursko, jejichž incidence je méně než 4<100 000. (6) Jako velmi jednoduchá metoda se ke screeningu užívá odběr vzorku na cytologii, kdy stěr provádíme z hrdelního kanálu a jeho povrchu. (30)

1.5.1 Vakcíny proti HR HPV

Profylaktické vakcíny

Vývoj profylaktických vakcín souvisí se snahou snížit množství perzistentních infekcí HR-HPV. (10) „Dnes je na trhu dostupná tetravalentní vakcína firmy MSD-SILGARD a bivalentní vakcína firmy GlaxoSmithKline – CERVARIX. Jedná se o neinfekční kvadrivalentní nebo bivalentní vakcíny připravované z vysoce čištěných viru podobných částic (VLP) velkého kapsidového proteinu L1 HPV typů 6, 11, 16, 18 (Silgard) nebo 16, 18 (Cervarix).“ (10)

Vakcíny se aplikují intramuskulárně v průběhu 6 měsíců a to ve schématu 0., 2. a 6. měsíc nebo 0., 1. a 6. měsíc. Obě vakcíny jsou dle výzkumných testů vysoce bezpečné a spolehlivé. Období vakcinace je určeno v rozpětí 9-26 let věku. (31)

Za nejefektivnější je považována aplikace profylaktických vakcín u dosud neinfikovaných jednotlivců, tedy ještě před začátkem sexuálního života. (27)

Terapeutické vakcíny

Kvůli odlišnému imunitnímu mechanismu je vývoj terapeutických vakcín velmi obtížný. Jejich vývoj je však nutný, neboť předpokládaný přínos profylaktických vakcín se očekává až v několika desetiletích. Profylaktické vakcíny byly také testovány z terapeutického hlediska, ale kvůli jejich mechanismu nemají žádný léčebný efekt na vzniklé léze. (31)

Kombinované vakcíny

Tyto vakcíny jsou určeny pro ženy, které jsou již infikované, ale dosud se u nich nevyskytuje patologický nález. (7)

„Terapeutické a kombinované vakcíny jsou prozatím ve stádiu klinických experimentů.“ (7)

2 TERAPIE NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU

Za nejlepší možný léčebný přístup je považována komplexní péče v onkogynekologických centrech, kde se léčbou zabývá celý tým specialistů. V tomto týmu by neměl beze sporu chybět gynekolog, radiační i klinický onkolog, radiolog, histopatolog, anesteziolog a také psycholog. Tento tým samozřejmě dále spolupracuje ještě i s internisty, chirurgy a urology. Z toho důvodu by měla v této oblasti fungovat dobrá spolupráce, což může být někdy také kámen úrazu. (42)

Rozhodujícím prvkem pro stanovení léčebné strategie je stupeň pokročilosti onemocnění. Před zahájením léčby by měly být vždy zváženy rizikové a prognostické faktory, které také významně ovlivňují výslednou léčebnou strategii. Hlavní kritéria, která ovlivňují volbu léčebné strategie jsou věk, celkový zdravotní stav a přidružená onemocnění, fertilita a v některých případech hraje roli také přání pacientky. V současné době je upřednostňováno, aby léčba byla multidisciplinární, což znamená, že na léčbě se podílí chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie a podpůrná léčba. (13)

2.1 Chirurgická léčba

„Trendem v současné chirurgické léčbě je výrazná individualizace, která vychází z předoperačních a pooperačních rizikových faktorů. Za nejvýznamnější rizikový faktor u časných „operabilních stádií“ považujeme objem nádoru (poměr rozměrů nádorové invaze a zbytku strumou).“ (28) Dalším velmi významným faktorem je postižení lymfatických uzlin. V časných stádiích se karcinomy šíří převážně lymfogenně, jen vzácně hematogenně. Z toho důvodu se v současnosti provádí peroperační lymfatické mapování a detekce sentinelových uzlin. (28)

Chirurgie zaujala vedoucí pozici v terapii časných stádií cervikálního karcinomu a nyní se využívá v některých případech také ke stagingu pokročilých stádií. Z toho plyne, že je velmi důležitá v terapii, diagnostice i stagingu. (42) Chirurgie se jako léčebná modalita užívá ve stádiích IA – IIB. V těchto stádiích může chirurgii nahradit

také radioterapie, například u pacientek s kontraindikací celkové anestezie, pacientek vysokého věku a v celkovém špatném zdravotním stavu. U pokročilejších stádií přejímá hlavní roli radioterapie. (6)

V současnosti máme široké spektrum operačních technik, které lze využít (od konvenční konizace po radikální Wertheimovu operaci). (29) Snahou chirurgické léčby je snížit morbiditu, množství a závažnost pozdních komplikací, které mohou významně ovlivnit kvalitu života. Z toho důvodu se do praxe zavádí nové techniky, díky nimž můžeme šetřit zdravé tkáně – nervy šetřící operace. (42)

2.1.1 Operační techniky u jednotlivých stádií onemocnění

Stádium Tis

U tohoto stádia je rozhodující, zda žena v budoucnu plánuje těhotenství. U žen, které těhotenství plánují, je léčebnou technikou konizace, tato technika je také postačující v případech, kdy jsou čisté okraje, tedy bez nádorové infiltrace.. U žen neplánujících těhotenství se provádí hysterektomie, tu provádíme metodou vaginální, abdominální nebo laparoskopicky. (38)

Stádium T1a1

U tohoto stádia nám konizace slouží jako terapeutický i diagnostický úkon. Ženám, které již dále neplánují těhotenství, se provádí prostá hysterektomie. V případě kontraindikace chirurgické léčby je alternativní léčbou brachyterapie. (38)

Stádium T1A2, IB, IIA

U mladších pacientek se dává přednost chirurgickému výkonu, neboť je doprovázen menším množstvím komplikací. Chirurgickým výkonem, který se v těchto případech provádí je Wertheimova hysterektomie. Je-li v průběhu operace zjištěno metastatické postižení lymfatických uzlin, pak výrazně klesá pětileté přežití pacientky. Z toho důvodu se indikuje adjuvantní radioterapie, která zlepšuje pětileté přežití. Nepříznivým účinkem užití adjuvantní radioterapie je však zvýšený výskyt komplikací, hlavně gastrointestinálních. Obdobných výsledku jako radikální chirurgický výkon dosahuje samostatná teleterapie s brachyterapií, popř. konkomitantní chemoradioterapie. (38)

Stádium T1IB, IIIA, IIIB, IVA, IVB

V těchto stádiích se chirurgie neuplatňuje, neboť dominantní léčbou je radioterapie a chemoradioterapie. Nicméně se u některých pacientek ve stádiu IIB využívá chirurgický výkon ke stagingu lymfatických uzlin. (42)

Léčba recidiv

Recidivy karcinomu děložního čípku jsou špatně léčitelné a mají velmi špatnou prognózu. Při léčbě recidiv je nezbytné postupovat podle individuálního nálezu, předchozí léčbě a především také dle celkového zdravotního stavu pacientky. (18)

U spinocelulárního karcinomu je významným prognostickým faktorem postižení lymfatických uzlin, na rozdíl od adenokarcinomu, kde hraje významnou roli grading. (18) Chirurgická léčba se využívá v léčbě recidiv obzvláště po předchozí primární radioterapii. Operační léčba zahrnuje exenterační výkony pánve, ty se řadí k nejradikálnějším v onkochirurgii. Řada lékařů je pokládá za přehnaně rozsáhlé a vedoucí k velké mortalitě a morbiditě. (6)

Fertilitu zachovávající výkony

Tyto výkony se provádí u žen ve fertilním věku s přáním mít dítě do stádia T1B1. Podstatou výkonu je konizace, amputace děložního čípku, tracheoplastika, kterou doplňujeme laparoskopickou nebo laparotomickou lymfadenektomií. (13)

2.1.2 Lymfatické mapování a detekce sentinelové uzliny

Lymfatické mapování je velkým přínosem, jelikož jeho výsledek nám poskytne řadu informací o vzájemném vztahu nádoru a jeho lymfatického řečiště. (6) Detekce SLN má velký význam jak v diagnostice, tak i v terapii časných stádií karcinomu čípku děložního. Po provedení detekce SLN a její exstirpaci můžeme provést detailní histopatologické vyšetření. Na jeho základě jsme schopni stanovit léčebnou strategii a radikalitu léčby. Z toho důvodu je nezbytná dobrá kooperace s histopatologem v průběhu peroperačního vyšetření. Právě pozitivita postižení sentinelových uzlin může být příčinou upuštění od chirurgického výkonu, a tím přistoupením k radioterapii nebo chemoradioterapii. Samozřejmě i negativní výsledek může hrát velkou roli,

neboť jeho důsledkem může být snížení radikality chirurgického výkonu, který má zásadní vliv na morbiditu. (42) Nicméně doposud neexistuje hodnověrná studie, která by poskytla data o bezpečnosti léčebné strategie, která byla zvolena na základě výsledků SLN. Detekci SLN lze provádět předoperačně nebo peroperačně, řada studií však doporučuje kombinaci obou metod, neboť se tak můžeme vyhnout případným chybám. (6)

Lymfatické mapování nelze provést u všech pacientek s karcinomem děložního čípku. Pacientky vhodné pro tuto proceduru musí splňovat určitá kritéria, kterými jsou histologicky doložený karcinom, stádium IA1 – IIA, nádor o velikosti méně než 4 cm, způsobilost prodělat laparoskopickou operaci, při níž by došlo k exstirpaci SLN. V pokročilejších stádiích se lymfatické mapování neprovádí, neboť objemný nádor zcela nahradí děložní hrdlo, z toho důvodu není tkáň, do které bychom mohli vpravit barvivo nebo koloid. (6)

2.2 Radioterapie

„Radioterapie je lékařská disciplína zabývající se léčbou zhoubných nádorů především ionizujícím zářením.“ (44) Jejím cílem je vpravení letální dávky záření do makroskopického objemu nádoru (GTV), ale i do míst, kde je předpoklad jeho mikroskopického šíření (CTV). Je nutno brát zřetel, aby v cílovém objemu byl obsažen také bezpečnostní lem (PTV), který koriguje pohyby orgánů (např. peristaltika střev) a pacienta (dýchání) při ozáření. (44)

Radioterapie je u všech stádií karcinomu děložního čípku považována za velmi efektivní léčbu. Do stádia IIB je preferována jako primární léčba chirurgie, avšak i v těchto stádiích je radioterapie její vhodnou alternativou. Od stádia IIB je radioterapie již metodou první volby. (20) Pro úspěšnost léčby je nezbytné bezchybné stanovení rozsahu onemocnění, vymezení cílového objemu a vhodnost indikace RT. (34) Úspěšnost léčby u karcinomu hrdla je zajištěna kombinací teleterapie a brachyterapie, obě modalitty užíváme v různém poměru dle objemu nádoru a metastatickému postižení lymfatických uzlin. (38)

Kontraindikace radioterapie

K absolutním kontraindikacím radioterapie patří přání pacientky, předešlé ozáření pánve vysokou dávkou a akutní zánět v pánvi a břišní dutině. K relativním kontraindikacím se řadí špatná krevetvorba a chronická zánětlivá onemocnění dolních částí gastrointestinálního traktu, například m. Crohn. (38)

Strategie léčby

U stádií IA1-IIA je radioterapie pouze alternativní metodou při kontraindikaci chirurgického výkonu. Ve stádiích IIB a III je radioterapie užívána jako radikální léčba, kdy kombinujeme zevní ozáření a brachyterapii. U pacientek, které jsou v dobrém celkovém stavu, využíváme konkomitantní chemoradioterapii, kdy současně provádíme ozáření a aplikujeme chemoterapeutika. Dle mnoha provedených studií bylo zjištěno, že konkomitantní chemoradioterapie zlepšuje přežití o 10 %. Nevýhodou této terapie je však zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Jako paliativní léčba se užívá radioterapie u stádia IV, kdy se většinou provádí pouze zevní ozáření, jen u některých případech je doplněno brachyterapií. (6)

Při plánování radikální radioterapie je nezbytné, aby plánování brachyterapie i teleterapie probíhalo v součinnosti, a aby se dosažené dávky u obou modalit vzájemně respektovaly. Podíl obou modalit na terapii se mění v závislosti na rozsahu onemocnění. (20) Samostatné zevní ozáření se provádí zřídka, pouze u pacientek, kdy je kontraindikace k brachyradioterapii. Aby byla aplikována dostatečná dávka do cílového objemu, provádíme dosycení zevním ozářením. Limitem aplikované dávky je tolerance zdravých tkání v okolí ozařovaného objemu. K těmto orgánům patří močový měchýř, tenké střevo a rektum. V případech, kdy nelze využít brachyterapii, provádíme zevní ozáření pomocí techniky IMRT, při níž dochází k přesnému tvarování ozařovaného pole, a tím i ochraně okolních tkáňových struktur. Brachyterapie se samostatně realizuje jen ve stádiu IA2 a IB1, kdy pacientka odmítla operační výkon. Adjuvantní radioterapii užíváme jen v určitých případech, kdy se vyskytují špatné prognostické faktory. Kromě teleterapie se provádí také brachyterapie v oblasti poševní jizvy. Ve Francii a USA se provádí ve stádiích T1b2 a T2a také neoadjuvatní ozáření, jejímž cílem je eliminace metastáz v lymfatických uzlinách. (6)

Nežádoucí účinky radioterapie děložního čípku

Dysurie, průjmy, kožní a slizniční reakce (pálení, erytém) patří mezi běžné reakce nižšího stupně. Dále se vyskytují pozdní účinky radioterapie, které jsou bohužel nevratné, ale vyskytují se jen velmi málo. Mezi ně patří postaktnická cystitida, enteritida a proktitida, dále tvorba vezikálních či rektálních ulcerací, vznik vezikálních a rektálních píštělí, fibróza parametrií a rozvoj lymfedému dolních končetin. (10)

„Komplikace jsou podle své závažnosti děleny do 4 stupňů (stupeň I. odezní do 6 měsíců po symptomatické léčbě, stupeň II. odezní po více než 6 měsících a vyžaduje hospitalizaci, stupeň III. vyžaduje léčbu chirurgickou, stupeň IV. s letálními důsledky). Výjimkou nejsou pozdní komplikace v podobě sekundárních karcinomů v ozářené oblasti.“ (10)

2.2.1 Zevní radioterapie

Podstata teleterapie spočívá v tom, aby došlo k zasažení oblasti nádoru a jeho spádových lymfatických uzlin. Jsou-li postiženy lymfatické uzliny, je nutné rozšířit ozařovaný objem. (20) Cílový objem, který bude ozařován, je určen na základě provedeného CT vyšetření. (39)

Plánování léčby

Do procesu plánování léčby je zapojen nejen lékař, ale také radiační fyzik a radiologický asistent. Úlohou lékaře je určit plánovací cílový objem (PTV) a kontury kritických orgánů na CT řezech plánovací konzoly ve všech třech rovinách. Dále je vybrána ozařovací technika a způsoby, kterými modifikujeme svazek záření. Výsledkem plánovacího procesu je izodózní plán. (2) Aby mohl lékař zhodnotit homogenitu rozložení dávky, provádíme výpočet dávky v ICRU bodě, minimální a maximální ložiskovou dávku, maximální a střední dávku na kritických orgánech a také vyhotovení dávkově-objemového histogramu. Za konečnou verzi ozařovacího plánu a její schválení je zodpovědný lékař. (38) Díky zaměřovacím laserům jsme schopni zakreslit na pacientku místa vstupu izocentra při samotném ozáření. Poloha pacientky při plánovacím CT se musí přesně shodovat s polohou při samotném ozařování, včetně užití fixačních pomůcek. Z toho důvodu by tato poloha měla být

pro pacientku pohodlná, aby v ní vydržela požadovanou dobu, a zároveň dobře interpretovatelná. (2)

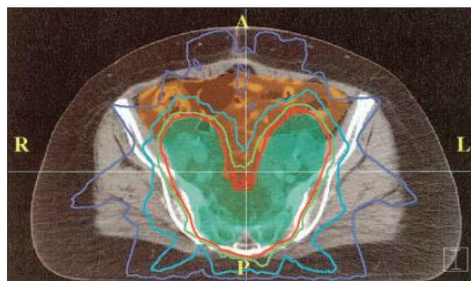
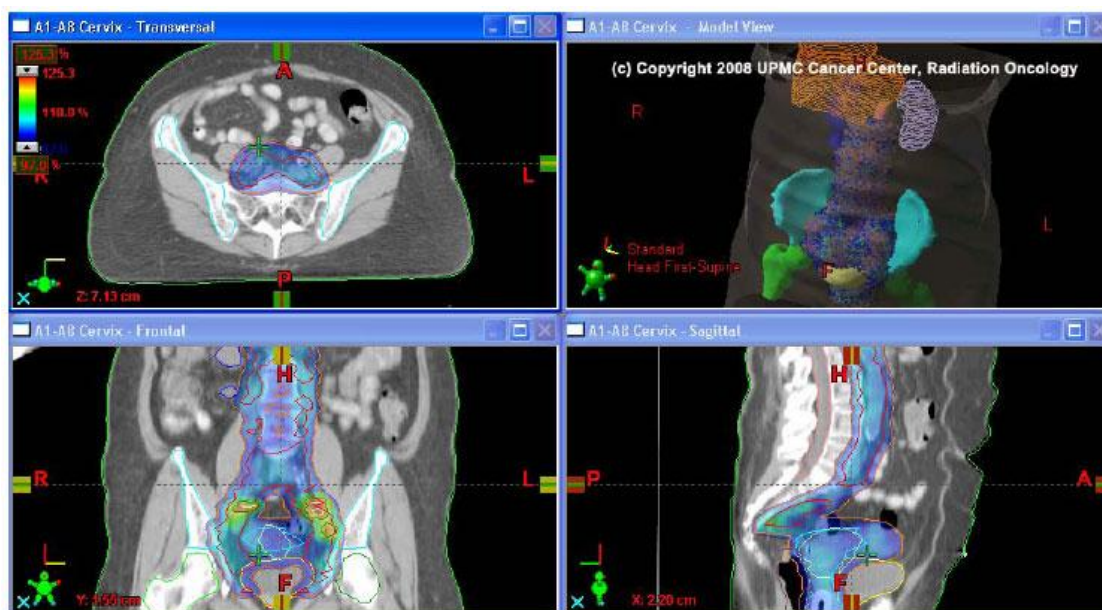


Figure 2: Radiotherapy Plan in a Patient With Cervical Cancer—Isodose curves from an intensity-modulated whole-pelvic radiotherapy plan superimposed on an axial computed tomography slice through the upper pelvis. The small bowel and planning target volume are shaded in orange and green, respectively. Highlighted are the 100% (red), 90% (green), 70% (light blue), and 50% (purple) isodose curves.

Obr. 3: Izodózní plán pacientky s karcinomem čípku děložního.

Zdroj:

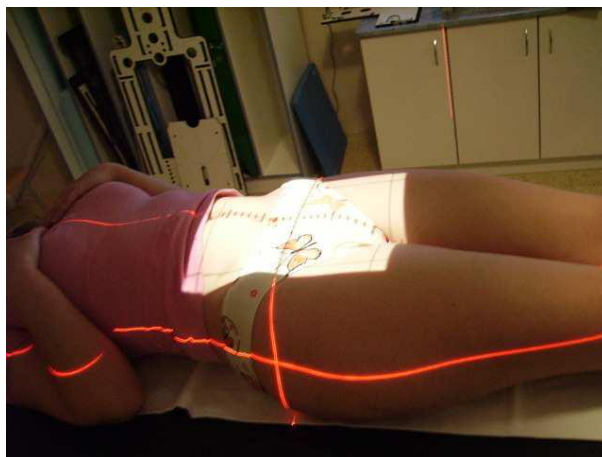
<http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/journals/oncology/200611/ONC111506p1557f2.jpg>



Obr. 4: Ozařovací plán cervikálního karcinomu při použití techniky IMRT a rozšíření pole i na paraaortální uzliny.

Zdroj:

<http://www.bijj.org/2008/3/e40/fig.asp?p=165&o=443>



Obr. 5: Zaměření cílového objemu pomocí světelného pole na simulátoru.

Zdroj:

http://theses.cz/id/h6qphj/downloadPraceContent_adipIdno_7258

„Nejmodernější techniky radioterapie používají 4D plánování a 4D aplikaci záření, tzn. plánování a aplikace záření se řídí také změnami polohy nádoru a cílového objemu v čase (adaptivní radioterapie). Během radioterapie je základní podmínkou reprodukovatelnost a verifikace určené polohy nemocného. Přesnost aplikace záření se s technologickým pokrokem v posledních letech značně zlepšuje. Lokalizace nádoru a zdravých tkání je nezbytně nutná nejen při plánování, ale i za účelem přesného dodání dávky záření do cílového objemu.“ (42) Na převážné většině pracovišť se tato technika stala již standardem. (42)

Cílové objemy

Cílový objem (PTV), který má být ozářen, je ohraničen zpravidla anatomickými útvary. Kraniálně hranici tvoří přechod bederních obratlů L4-5. Kaudálně je hranice vymezena sedacími hrboly, ventrálně prochází středem symfýzy, dorzální hranicí tvoří S2 (včetně). Laterálně cílový objem ohraničuje linie 2cm vně skeletu pánve. Jsou-li postiženy metastaticky vnější ilické lymfatické uzliny, dochází k posunu kraniální hranice až k přechodu L3-4. Při postižení paraaortálních lymfatických uzlin je kraniální hranice až v oblasti Th12-L1. (39)

Ozáření

Jako zdroj záření se užívá lineární urychlovač, jehož energie je 15-18MeV. K tvarování polí slouží mnoholistový kolimátor, který zajišťuje nejen přesné tvarování pole, ale i šetření zdravých tkání v blízkosti ozařovaného pole. Pomocí listů kolimátorů lze vytvořit pole nepravidelných tvarů, která užíváme u jednotlivých cílových objemů. Velkým přínosem pro zevní radioterapii je také technika IMRT (modulovaná intenzita svazku záření), při níž dochází k modulaci svazku záření v jednotlivých polích jejich rozdělením na dílčí segmenty. (42) Při užití techniky IMRT odpovídá rozložení dávky tvaru nádoru, čímž dochází k maximálnímu šetření okolních tkání. Nutností IMRT je inverzní plánování, kdy onkolog zadá do plánovacího systému požadovanou dávku do cílového objemu a mezní dávky okolních zdravých tkání a plánovací systém sám optimalizuje ozařovací plán. IMRT lze využít u radikální RT a pooperační RT. (26)

Pro ozáření je velmi nutná stabilní a snadno reprodukovatelná poloha uložení pacientky během ozáření. Pacientka je uložena na zádech s rukama za hlavou nebo složenými na prsou, nohy má podložené. (38)

Standardně se k ozáření užívá technika BOX (4 pole). BOX technika je využita při ozáření malé pánve. Jsou-li postiženy paraaortální uzliny, pak k jejich ozáření uijeme techniku dvou protilehlých polí, přičemž využíváme asymetrických clon. V minulosti před zavedením MLC bylo využíváno individuálních bloků k vykrytí kritických orgánů (rektum, močový měchýř), které byly zhotoveny podle ozařovacího plánu. (39)

K ozáření užíváme klasické frakcionace, kdy ozařujeme pětikrát týdně, přičemž dávka je 1,8-2 Gy na jednu frakci. Dle výzkumů neměla hyperfrakcionace žádný vliv na zlepšení výsledků a délku přežití, naopak při jejím užití došlo ke zvýšenému výskytu komplikací. (20)

2.2.2 Brachyterapie

Brachyterapie je nedílnou složkou radioterapie karcinomu cervixu. Její velkou výhodou je, že nám umožní dosáhnout vysoké dávky v primárním nádoru a zároveň šetří okolní tkáně, neboť její dávka strmě klesá se vzdáleností od zdroje. Brachyterapii

aplikujeme samostatně nebo v kombinaci s teleterapií. Samostatně je užívána zejména u časných stádií nádoru, zatímco v pokročilých stádiích onemocnění se aplikuje v průběhu zevního ozáření. (26) Při užití HDR zdrojů je brachyterapie zahájena v průběhu 3. týdne teleterapie, zatímco u LDR zdrojů se její začátek posouvá až na období 4.-5. týdne teleterapie. Užití brachyterapie spolu se zevním ozářením nesmí prodloužit celkovou dobu léčby tak, aby její délka byla větší než 7-8 týdnů. (6)

V léčbě karcinomu děložního čípku se užívá intrakavitární brachyterapie, při níž je zdroj ionizujícího záření vpraven do bezprostřední blízkosti ložiska tumoru. (8) V současnosti se nejvíce využívá metoda automatického afterloadingu, kdy nejprve zavedeme duté aplikátory a až po ověření jejich polohy do nich vsuneme zdroj záření. (39) Duté aplikátory se zavádí do poševních kleneb, čípku a dělohy. K jejich lokalizaci nám slouží rentgenové snímky ve dvou na sebe kolmých projekcích provedené C ramenem. (20) K běžně užívaným aplikátorům patří Fletcherův aplikátor, Henschkeho aplikátor a ring aplikátor, pouze u hodně úzké vagíny se používá lineární aplikátor. (38)



Obr. 6: Fletcherův aplikátor.

Zdroj:

<http://www.nucletron.com/en/ProductsAndSolutions/Pages/FletcherWilliamsonApplicatorSet.aspx>



Obr. 7 : Henschkeho aplikátor.

Zdroj:

http://www.seedos.co.uk/hdr_gynae_applicators.htm#CT_Henschke



Obr. 8: Ring aplikátor.

Zdroj:

http://www.varian.com/us/oncology/brachytherapy/hdr_brachytherapy.html

K ozáření proximálních 2/3 po radikální hysterektomii se užívá vaginální válece, které jsou dostupné v různých průměrech dle šířky vaginy.



Obr. 9: Vaginální válec.

Zdroj:

<http://www.nucletron.com/en/ProductsAndSolutions/Pages/TiVaginalCylinderApplicatorSet.aspx>

Již zmíněná verifikace aplikátorů pomocí C ramene neslouží jen k ověření umístění aplikátorů, ale i k tvorbě ozařovacího plánu, kdy jsou stanoveny kritické a cílové orgány a je proveden výpočet dávky. Výpočet je proveden počítačovým systémem plánovací konzole. (39) Aby mohla být správně ověřena poloha aplikátorů, je nutné rektum a močový měchýř kontrastně označit. Ke kontrastnímu označení močového měchýře používáme Foleyho katétr, ten po zavedení do močového měchýře naplníme 5-7 ml kontrastní látky, následně katétr zatáhnutím posuneme dolů, čímž dojde k umístění balónku do hrdla močového měchýře. K označení rekta užíváme hadičky, na nichž jsou kontrastní značky. (38)

„Dávku vypočítáváme ve trojdimenzionálním prostoru, kalkulujeme ji do bodu A, který se nachází 2 cm proximálně a laterálně od cervikálního ústí. Leží v místě, kde arteria uterina kříží ureter a je referenčním bodem pro dávku v děložním čípku, o 3 cm laterálněji ležící bod B je referenčním bodem pro obturatorní uzliny a laterální parametrium.“ (8) Tento princip výpočtu dávky se provádí dle mezinárodního doporučení ICRU Report 38 z roku 1985. Kromě cílového objemu bychom měli brát v úvahu také dávku, kterou aplikujeme kritickým orgánům, kterými jsou rektum a močový měchýř. Po součtu dávky ze zevního ozáření a brachyterapie by velikost dávky aplikovaná močovému měchýři neměla přesáhnout 80 Gy a u rekta 75Gy. Při překročení těchto dávek prudce stoupá výskyt nežádoucích účinků. Snížení dávky na kritických orgánech dosáhneme vhodným prostorovým rozložením dutých aplikátorů, umístěním tamponády, která oddálí rektum a močový měchýř, a optimalizací ozařovacího plánu, který je tvořen individuálně pro každou pacientku. (6)

„V posledních letech se na řadě zahraničních pracovišť a již také v České republice prosazuje tendence k 3D plánování brachyterapie na základě určení nádorového (GTV) a klinického (CTV) cílového objemu podle aktuálního zobrazení zavedených aplikátorů, nádoru a okolních orgánů pomocí MR a CT. Koncepte 3D plánování brachyterapie se blíží koncepci 3D plánování konformní zevní radioterapie a jeho cílem je přesnější aplikace záření do nádoru s možností zvýšení dávky při současném větším šetření okolních zdravých tkání. Toto plánování vyžaduje náročné technické zázemí, včetně časově a místně snadno dostupného CT a MR.“ (42) 3D plánová brachyterapie pomocí MR zlepšuje lokální kontrolu nádoru a celkové přežití pacientky. Největší význam má její užití u pokročilejších stádií onemocnění, současně snižuje pravděpodobnost výskytu pozdních komplikací, které jsou spojeny s léčbou. (26) Plánování brachyterapie nesmí být v žádném případě odděleno od plánování zevního ozáření, vždy musí být obě metody brány v potaz. (38)

Cílový objem u brachyterapie děložního čípku tvoří děložní čípek, poševní klenby a proximální část parametria a má hruškovitý tvar. Nevýhodou této metody je, že nerespektuje individuální rozsah nádoru. (26)

V brachyterapii lze užít zdroje záření s nízkým (LDR) nebo vysokým (HDR) dávkovým příkonem. Avšak dominantní roli u nás i ve světě hrají zdroje s vysokým

dávkovým příkonem, jako je Ir192. (20) Výhodou užití HDR zdrojů je jejich menší rozměr a kratší čas ozáření než u LDR zdrojů. Zásadní nevýhodou je to, že ozáření musí být rozděleno do více frakcí, dále také větší pravděpodobnost, že dojde k poškození zdravých tkání. Úspěšnost obou metod je však ve výsledku stejná. (8)

Při užití HDR zdrojů se aplikace brachyterapie provádí jednou nebo dvakrát týdně, přičemž jedná-li se o aplikaci jednou týdně, pak dávka na frakci je 5-7 Gy. Celkový počet frakcí při HDR brachyterapii je 3-5. Využíváme-li LDR zdrojů, pak je postačující jedna nebo dvě aplikace celkem. (38)

2.2.3 Schémata kombinované léčby karcinomu hrdla děložního

Léčebná strategie se odlišuje na každém pracovišti, což je způsobeno především rozdílným technickým vybavením. Největší rozdíly jsou v celkové dávce aplikované na oblast pánve a ve frakcionaci brachyterapie. (6) Důležité je, aby se přes všechny rozdíly celková dávka aplikovaná v bodech A a B ze zevního ozáření i brachyterapie řídila podle stádia onemocnění. (38)

Primární radioterapie

Při zevním ozáření je celková dávka na pánev 42-46 Gy, přičemž jednotlivá dávka na frakci je 1,8-2,0 Gy, ozáření probíhá jednou denně, pětikrát týdně. Dávka ze současně aplikované brachyterapie je 30-42 Gy. U pokročilých stádií je po ukončení brachyterapie nutné dosycení parametria, jsou-li postiženy také paraaortální lymfatické uzliny, aplikujeme dávku 44-45 Gy. Délka léčby by však celkově neměla být delší než 7-8 týdnů. Je-li prodloužena doba léčby, její účinnost se snižuje. Některé studie uvádí, že každé prodloužení léčby o jeden den snižuje efekt léčby asi o 1%. (6)

Pooperační (adjuvantní) radioterapie

Při zevním ozáření je aplikována dávka na pánev 45-50 Gy, kdy trvání léčby je 5-5,5 týdne a je provedeno 25-28 frakcí. Je-li zevní ozáření doplněno brachyterapií apexu pochvy, je dávka z brachyterapie 15-20 Gy. (38)

Paliativní radioterapie

„Cílem paliativní radioterapie je především úleva od obtíží, proto se při paliativní radioterapii používá minimální cílový objem a zkrácená doba léčby, tzn. dodání dávky záření v menším počtu frakcí (16 x 2,5 Gy, 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy, 1-2 x 8 Gy).“ (38) Paliativní radioterapii užíváme u velmi pokročilých stádií onemocnění, metastatickém postižení nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav je velmi špatný. Provedení a aplikovaná dávka se odvíjí od projevů onemocnění. Nejčastějším důvodem k užití paliativní radioterapie je ovlivnění krvácení, kdy zevním ozářením jednorázově aplikujeme 8-10 Gy na oblast dělohy a tumoru. (6)

2.3 Chemoterapie

Protinádorová chemoterapie je léčba, při níž podáváme cytostatika, která neselektivně usmrcují nádorové buňky. Cílem této terapie je narušit genetické informace nádorových buněk v DNA. Nevýhodou této léčby je, že působí na všechny buňky, které se nachází ve fázi dělení – tedy i buňky nenádorové. Z toho důvodu je chemoterapie provázena řadou nežádoucích účinků. (45)

Chemoterapie je v dnešní době již nedílnou součástí léčby karcinomu děložního čípku. Právě snaha zlepšit výsledky léčby stála za zavedením chemoterapie do praxe. Chemoterapie se však nepodílí na léčbě karcinomu cervixu v takové míře jako u jiných onemocnění, neboť velkou efektivitu má chirurgická léčba a radioterapie. (42) Chemoterapie se v léčbě nádorů děložního čípku užívá v pokročilejších stádiích, a to buď samostatně nebo v kombinaci s chirurgií nebo radioterapií. Chemoterapii aplikujeme neadjuvantně (před chirurgickým výkonem), adjuvantně (pooperačně) a nebo konkomitantně (současně s RT). (6)

Nežádoucí účinky chemoterapie děložního čípku

Nejčastějším projevem léčby cytostatiky je nauzea a zvracení, které se mohou objevit do 24 hodin (akutní) nebo později (pozdní). Hlavním limitujícím faktorem léčby cytostatiky je hematologická toxicita, kdy klesá hladina leukocytů, erytrocytů a trombocytů. U léčby pomocí 5-FU byl také často pozorován Flu-like syndrom,

který je provázen bolestmi hlavy, svalů, horečkou a únavou. Obzvláště pro ženy nepříjemnou komplikací je alopecie, kdy dochází k dočasné ztrátě vlasů. Tato komplikace může mít také nepříznivý vliv na psychický a sociální stav pacientky. K pozdním nežádoucím účinkům řadíme periferní neuropatii, kterou způsobuje převážně cisplatina. Dle studií byla popsána také ototoxicita ve 40% případů, kdy byla užitá cisplatina. (23)

2.3.1 Neoadjuvantní chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie (NACT) se v léčbě karcinomu cervixu užívá pouze před plánovaným chirurgickým výkonem, neboť dle provedených studií, užití chemoterapie před radioterapií není pro léčbu přínosem. Podle výsledků studií je chemoterapie provedená před chirurgickým výkonem obdobně účinná jako primární radioterapie. Avšak výhodou NACT kombinované s chirurgickým výkonem je snížení počtu urologických komplikací ze 7% na 1%. (42) NACT se předoperačně užívá pouze u stádií Ib2 a IIa, obzvláště u bulky nádoru. Očekávaným efektem NACT je zmenšení primárního nádoru, čímž dojde ke zlepšení operability, a také ke snížení pravděpodobnosti diseminace nádoru v průběhu operace a zakládání vzdálených metastáz. Nejčastěji se k NACT užívá kombinace cisplatiny a ifosfamidu. (10)

2.3.2 Adjuvantní chemoterapie

Výsledky provedených studií zabývajících se adjuvantní CHT jsou dosti rozporuplné. Větší léčebný efekt nebyl prokázán ani při užití kombinace více cytostatik, naopak se zvýšila toxicita léčby. Adjuvantní chemoterapie se užívá u pacientek, u nichž je prokázána přítomnost metastatického postižení. V těchto případech dochází k dočasné stabilizaci, popřípadě k regresi onemocnění a díky tomu také ke zlepšení kvality pacientčina života. Největší uplatnění v adjuvantní CHT mají tyto kombinace cytostatik: cisplatina/5-FU, bleomycin/holoxan/cisplatina, cisplatina/metotrexát, holoxan/karboplatina, cisplatina/holoxan, holoxan/5-FU. (12)

2.3.3 Konkomitantní chemoradioterapie

Cílem konkomitantní CHRT je zvýšit letální účinek terapie při zvládnutelných vedlejších účincích, které tuto léčbu provází ve zvýšené míře oproti samostatné RT. (36) Používá se jako primární léčba u stádií IIB, IIIA, IIIB a IVA u pacientek, jejichž celkový zdravotní stav je dobrý. Provedené studie prokázaly, že konkomitantní RCHT zlepšuje celkové přežití o 6-10%, zároveň dochází k prodloužení období bez progresu o 34% a snížení počtu vzdálených metastáz a lokálních recidiv. (42)

Velkou výhodou současné aplikace radioterapie i chemoterapie je nejen vzájemné ovlivnění, ale také to, že nedochází k odkladu léčby následkem toxicity, jako je tomu u neadjuvantní chemoterapie. Rovněž velké plus je, že nedochází k prodlevě v léčbě, a tím i tvorbě rezistence. Zavedení konkomitantní RCHT do strategie léčby karcinomu cervixu bylo z důvodu snahy o zlepšení léčebných výsledků, které byly pozorovány i u jiných nádorů (např. nádory hlavy a krku, jícnu a rekta). (12) Z důvodu zvýšeného výskytu nežádoucích účinků je nutné, aby lékař indukující CHRT pečlivě zvážil její přínos a současně přihlédl k celkovému zdravotnímu stavu pacientky. Zvýšená míra nežádoucích účinků musí být vyváжена léčebným účinkem, jinak by měla být raději užitá monoterapie. Konkomitantní RCHT by se měla provádět pouze na specializovaných pracovištích, kde se nachází potřebné technické vybavení a je zde zároveň kvalifikovaný personál, který má zkušenosti s podáváním cytostatik a aplikací radioterapie. (37)

CHT i RT ovlivňují buněčný cyklus, přičemž se vzájemně ovlivňují. Při užití obou léčebných modalit současně dochází v metabolismu buněk k farmakokinetickým změnám v důsledku indukce enzymů, které se podílí na těchto procesech. RCHT ovlivňuje aktivitu těchto enzymů, čímž může dojít k inhibici oprav DNA, která byla poškozena účinkem RT. Tato inhibice nastává po aplikaci některých cytostatik. Konkomitantní RCHT může navodit apoptózu, neboť dojde k přechodu buněk z fáze G0 do fáze buněčného cyklu, tento efekt se nazývá recruitment. RCHT může také způsobit přechod buněk z oblasti G1-S do G2-M, kdy jsou buňky více citlivé na záření. Tento řízený posun se nazývá synchronizace. (40)

Efekt kombinace RT a CHT není pouze na buněčné úrovni, neboť jejich kombinace ovlivňuje vaskulární zásobení nádorové i zdravé tkáně. Po ozáření dochází ke zvýšení krevního průtoku, čímž se zároveň zvýší množství cytostatika v nádorové tkáni, z toho

důvodu dojde k většímu léčebnému účinku. V důsledku zmenšení nádorového ložiska a zvýšení prokrvení je dosaženo větší okysličené tkáně, což způsobuje větší radiosenzitivitu buněk na záření. Díky zmenšení velikosti tumoru dochází ke zmenšení velikosti cílového objemu, je však nutné, aby byl zachován bezpečnostní lem. (36) Někteří odborníci navrhuji, aby došlo ke snížení dávky záření o 10-25%. Důsledkem tohoto snížení by došlo ke snížení výskytu akutních i chronických nežádoucích účinků radioterapie. Velkým rizikem je, že může dojít k poddávkování. Většina lékařů není zastáncem tohoto postupu, proto nedochází k redukci dávky záření. (15)

Prvním cytostatikem, které bylo použito v léčbě karcinomu děložního hrdla, byla hydroxyurea. Přestože hydroxyurea prokázala velkou efektivitu, z důvodu velké hematologické toxicity nebyla zavedena do standardních léčebných postupů. (15) Nejčastěji používanými cytostatiky jsou cisplatina a 5-fluorouracil (5-FU), které podáváme samostatně nebo v různých kombinacích. Dobrých výsledků studie, kterou provedla Gynecologic Oncology Group (GOG), dosáhla kombinace cisplatina/holoxan. Její léčebná odpověď je 33%, což je více než při užití cisplatiny v monoterapii. Užití více cytostatik je však provázeno vyšším výskytem toxických nežádoucích účinků. Léčebným standardem je proto u pokročilých stádií monoterapie cisplatinou, dávka 25-40 mg/m² je aplikována jednou týdně v kombinaci s radioterapií. (39)

Supraaditivní nebo aditivní účinek byl pozorován také u paklitaxelu. Mechanismus účinku paklitaxelu je velmi složitý a není doposud zcela objasněn. Velkou výhodou paklitaxelu je, že kontinuálně podávané nízké hladiny podporují vznik acidózy, která může trvat až 2 dny. Podle studie GOG je velmi efektivní jeho využití u pokročilých forem onemocnění. Ještě lepších výsledků lze dosáhnout jeho kombinací s karboplatinou. Průměrných výsledků dosáhl také topotecan. Gemcitabin má pouze minimální léčebný účinek. (14)

Podle všech provedených studií je užití konkomitantní chemoradioterapie mnohem efektivnější, má rychlou a zvýšenou odpověď tumoru na léčbu a vykazuje také mnohem lepší lokální kontrolu oproti samostatné radioterapii. (25) Nevýhodou této léčby je to, že je pro pacientky velmi náročná a z finanční stránky dosti nákladná. Tato fakta jsou důvodem, proč je velký důraz kladen na časný záchyt těchto onemocnění. (12)

ZÁVĚR

První část bakalářské práce se zabývá charakteristikou, epidemiologií, histopatologií, diagnostikou a prevencí nádorů děložního čípku. Z předložených informací je jasně patrná závažnost problematiky nádorů děložního čípku, neboť jejich incidence v populaci neustále roste. Z toho důvodu by měla být velká důležitost věnována prevenci jejich výskytu a také zavedení plošného screeningu, aby došlo k zachycení nádorů v časnějších stádiích.

Druhá část práce je zaměřena na léčbu nádorů děložního čípku. Důležitým předpokladem pro úspěšnou léčbu je, aby probíhala komplexně ve spolupráci více odborníků (gynekolog, chirurg, onkolog...). Volba léčebné strategie je závislá na pokročilosti onemocnění. Je tedy důležité, aby byly pečlivě zváženy všechny rizikové a prognostické faktory. Velký vliv na volbu léčebné strategie má věk, celkový zdravotní stav a přání pacientky. Na základě těchto kritérií tým rozhoduje mezi chirurgickou léčbou, radioterapií nebo chemoterapií. V současné době je však upřednostňován multidisciplinární přístup, který kombinuje několik druhů léčby v různém poměru a pořadí. Nesmíme proto zapomenout, že léčebná strategie je tvořena individuálně pro každou pacientku.

LITERATURA A PRAMENY

- 1) BELŠAN, T., BELŠANOVÁ G. Magnetická rezonance v diagnostice karcinomu děložního hrdla. *Postgraduální medicína*. 2008, **10**(1), s. 82-91. ISSN 1212-4184.
- 2) BINAROVÁ, A. *Radioterapie*. Ostrava : Ostravská univerzita v Ostravě, 2010. s. 253. ISBN 978-80-7368-701-4.
- 3) BOUDA, J. Invazivní zhoubné nádory děložního hrdla v České republice. *Gynekolog*. 1998, **7**(3), s. 98-101. ISSN 1210-1133.
- 4) BOUDA, J., BOUDA, J. Gynekologické zhoubné nádory v regionech České republiky. *Gynekolog*. 2000, **9**(2), s. 82-84. ISSN 1210-1133.
- 5) BURGETOVÁ, A., FISCHEROVÁ, D., VANĚČKOVÁ, M., SEIDL, Z. Přínos počítačové tomografie a magnetické rezonance ve stanovení rozsahu nádorového onemocnění v onkogynekologii. *Onkologie*. 2010, **4**(6), s. 349-352. ISSN 1802-4475.
- 6) CIBULA, D., PETRUŽELKA, L., a kolektiv. *Onkogynekologie*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009. 616 s. ISBN 978-80-247-2665-6.
- 7) DRIÁK, D., DYRHONOVÁ, M., TACHEZY, R. Vakcinace proti lidským papilomavirům a jejich kontroverze – část II. *Gynekolog*. 2009, **18**(5), s. 176-118. ISSN 1210-1133.
- 8) FÍNEK, J. Chemoterapie a radioterapie tří nejčastějších gynekologických malignit. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2002, **51**(18), s. 5-7. ISSN 1805-2355.
- 9) HAVRÁNKOVÁ, A., STAFL, A. Digitální cervikografie. *Praktická gynekologie*. 2004, č. 4, s. 33-35. ISSN 1211-6645.
- 10) CHOVANEC, J., DOSTÁLOVÁ, Z., NAVRÁTILOVÁ, J. Karcinom hrdla děložního. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2008, **57**(7), s. 30-33. ISSN 1805-2355.
- 11) JANOUT, V., BEŠKA, F., LISOŇKOVÁ, Š., a BURDOVÁ, P. Hodnocení trendů mortality na karcinom děložního čípku v České republice a v Belgii. *Klinická onkologie*. 1998, **11**(3), s. 89-93. ISSN 0862-495X.

- 12) KALÁBOVÁ, R. Uplatnění chemoterapie ve strategii léčby pokročilého cervikálního karcinomu. *Klinická onkologie*. 2002, **15**(5), s. 170-175. ISSN 0862-495X.
- 13) KALÁBOVÁ, R. Zhoubné nádory děložního čípku. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2003, **52**(17), s. 23-26. ISSN 1805-2355.
- 14) KALÁBOVÁ, R., NEUMANOVÁ, R., KOUKALOVÁ, H. Taxol nebo cisplatina v konkomitantní chemoradioterapii karcinomu děložního čípku? *Klinická onkologie*. 2004, **17**(5), s. 167-171. ISSN 0862-495X.
- 15) KALÁBOVÁ, R., SOUMAROVÁ, R., ŠENEKLOVÁ Z. Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě karcinomu čípku děložního. *Časopis lékařů českých*. 2003, roč. 142, suppl. 1, s. 44-50. ISSN 0008-7335.
- 16) KAREŠOVÁ, J. Karcinom děložního hrdla a jeho prevence. *Sestra*. 2006, **16**(1), s. 47-48. ISSN 1210-0404.
- 17) KOBILKOVÁ, J., FEYEREISL, J., TOMAN, J. Možnosti cytologického vyšetření v diagnostice cervikálního karcinomu a jeho prekursorů a přínos minibiopsií u diskrepantních nálezů (Kulhánková, J., Horká, J., Kupcová, L., Zůchová, M. - Prakt. Gyn. 2002, 6, 22-24). *Praktická gynekologie*. 2003, č. 3, s. 6-7. ISSN 1211-6645.
- 18) KOKEŠ, V. Karcinom děložního hrdla. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2002, **51**(18), s. 20-21. ISSN 1805-2355.
- 19) KRJAK, M., MLYNČEK, M. Prínos transvaginálnej sonografie pre staging carcinoma cervicis uteri. *Gynekolog*. 1998, **7**(4), s. 161-162. ISSN 1210-1133.
- 20) KUBECOVÁ, M. Možnosti radioterapie v léčbě gynekologických malignit v roce 2011. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2011, **50**(11), s. 23-24. ISSN 1805-2355.
- 21) KULHÁNKOVÁ, J., HORKÁ, J., KUPCOVÁ, L., ZŮCHOVÁ, M. Možnosti cytologického vyšetření v diagnostice cervikálního karcinomu a jeho prekursorů a přínos minibiopsií u diskrepantních nálezů. *Praktická gynekologie*. 2002, č. 6, s. 22-24. ISSN 1211-6645.
- 22) MÁJEK, O., DANEŠ, J., ZAVORAL, M. a kol. Aktuální výsledky programů screeningu zhoubných nádorů. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2011, **60**(5), s. 5-8. ISSN 1805-2355.

- 23) MECHL, Z., BRANČÍKOVÁ, D. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. *Medicína pro praxi*. 2009, **6**(6), s. 325-329. ISSN 1214-8687.
- 24) NEKULOVÁ, M., KALÁBOVÁ, R., PECEN, L., ŠIMÍČKOVÁ, M., NEUMANNOVÁ, R., VALÍK, D. Nádory děložního čípku, jejich terapie a vyšetření nádorových markerů. *Labor Aktuell*. 2003, č. 4, s. 4-6. ISSN 1211-5665.
- 25) PETERA, J. Přehled kombinované chemo-radioterapie v léčbě karcinomu čípku děložního. *Klinická onkologie*. 1998, **11**(3), s. 67-72. ISSN 0862-495X.
- 26) PETERA, J., SIRÁK, I. Pokroky v nechirurgické léčbě karcinomu hrdla děložního. *Postgraduální medicína*. 2011, **13**(2), s. 155-158. ISSN 1212-4184.
- 27) REDECHA, M., REDECHA, M., KORBEL, M., NÍŽŇANSKÁ, Z. Perspektivy prevence karcinomu maternicového krčka. *Praktická gynekologie*. 2008, **12**(1), s. 42-46. ISSN 1211-6645.
- 28) ROB, L., PLUTA, M., CHMEL, R., ROBOVÁ, H. Karcinom děložního hrdla – současné trendy. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2011, **60**(5), s. 31-34. ISSN 1805-2355.
- 29) ROB, L. Incidence zhoubných nádorů děložního hrdla a těla i nádorů ovárií v ČR patří k nejvyšším v Evropě. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 1999, **48**(39), s. 4-5. ISSN 1805-2355.
- 30) ROB, L. Screening karcinomu děložního hrdla. *Onkologická péče*. 2007, **11**(1), s. 12-14. ISSN 1214-5602.
- 31) SLÁMA, J., FREITAG, P. Vakcíny proti lidským papilomavirům. *Praktická gynekologie*. 2007, **11**(1), s. 30-32. ISSN 1211-6645.
- 32) STAFL, A. a kolektiv. Prevence cervikálního karcinomu, kolposkopie a cervikální patologie. *Praktická gynekologie*. 2003, č. 2, s. 12-14. ISSN 1211-6645.
- 33) STAFL, A., DVOŘÁK, V. Vyšetření žen s abnormalitami v cervikální cytologii. *Praktická gynekologie*. 2002, č. 6, s. 25-26. ISSN 1211-6645.
- 34) STANKUŠOVÁ, H. Současná radioterapie karcinomu děložního hrdla. *Gynekolog*. 1998, **7**(4), s. 158-160. ISSN 1210-1133.

- 35) ŠEVČÍK, L., MLÁDĚNKA, J. Incidence, diagnostika a léčebné výsledky gynekologických zhoubných nádorů. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2000, **49**(11), s. 3-4. ISSN 1805-2355.
- 36) ŠLAMPA, P. Konkomitantní radiochemoterapie nádorů. *Postgraduální medicína*. 2002, **4**(9), s. 964-970. ISSN 1212-4184.
- 37) ŠLAMPA, P. Přehled konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. *Časopis lékařů českých*. 2003, roč. 142, suppl. 1, s. 4-8. ISSN 0008-7335.
- 38) ŠLAMPA, P., PETERA, J. et al. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
- 39) ŠLAMPA, P., SOUMAROVÁ, R., KOCÁKOVÁ I. et al. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. Praha: Galén, 2005. s. 167. ISBN 80-7262-276-5.
- 40) ŠLAMPA, P., VYZULA, R., ČOUPEK, P. Konkomitantní chemoradioterapie. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2001, roč. 51-52, s. 29-37. ISSN 1805-2355.
- 41) ŠPAČEK, J., ŠTIPL, S., HALADA, P. Jaké jsou zásady racionálního přístupu u pacientek s karcinomem děložního hrdla?. *Postgraduální medicína*. 2011, **13**(2), s. 149-154. ISSN 1212-4184.
- 42) TOMANCOVÁ, V. Léčba karcinomu děložního hrdla. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2010, **59**(7), s. 27-30. ISSN 1805-2355.
- 43) UHLÍŘ, M., JANOUŠEK, M. Možnosti transvaginální ultrasonografie v diagnostice zhoubných nádorů hrdla děložního. *Gynekolog*. 1998, **7**(4), s. 182-183. ISSN 1210-1133.
- 44) VELÍŠKOVÁ, D. Radioterapie karcinomu čípku děložního na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice v letech 1993 - 1998 - statistické zpracování. *Praktická radiologie*. 2005, **10**(3), s. 13-17. ISSN 1211-5053.
- 45) VORLÍČKOVÁ, H., SÝKOROVÁ, Z. Protinádorová chemoterapie. *Onkologická péče*. 2007, **11**(2), s. 17-18. ISSN 1802-7407.

SEZNAM ZKRATEK

3D	Trojměrný prostor
4D	Čtyřměrný prostor
5-FU	5-Fluorouracil
CD	Kompaktní disk (Compact disk)
CIS	Carcinoma in situ
CM	Centimetr
CT	Výpočetní tomografie (Computer tomography)
CTV	Klinický cílový objem (Clinical target volume)
ČR	Česká republika
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FSE	Fast-spin echo
GOG	Gynecologic Oncology Group
GTV	Objem nádoru (Gross tumor volume)
GY	Absorbovaná dávka (Gray)
HIV	Virus lidské imunitní nedostatečnosti (Human Immunodeficiency Virus)
HPV	Human papillomavirus
HR	High risk
CHRT	Chemoradioterapie
CHT	Chemoterapie
ICRU	International Commission on Radiological Units and Measurements
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy)
IR192	Iridium 192
IVU	Intravenózní vylučovací urografie
LR	Low risk
M2	Metr čtvereční
MEV	Megaelektronvolt
MG	Miligram

ML	Mililitr
MLC	Mnoholistový kolimátor (Multileaf collimator)
MR	Magnetická rezonance (Magnetic resonance imaging)
MSD	Společnost Merck & Co.
MZ	Ministerstvo zdravotnictví
NACT	Neoadjuvantní chemoterapie
OBR	Obrázek
PET	Pozitronová emisní tomografie (Positron emission tomography)
POPŘ	Popřípadě
PTV	Plánovací cílový lem (Planning target volume)
RT	Radioterapie
RTG	Rentgenové vyšetření
SLN	Sentinelová uzlina
TAB	Tabulka
TNM	Tumor-Nodus-Metastasis
TSE	Turbo-spin echo
USA	Spojené státy americké (The united states of America)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 - Histopatologická klasifikace nádorů děložního hrdla.....	13
Tab. 2 - Klasifikace TNM a FIGO zhoubných nádorů děložního čípku.....	13

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 - Graf incidence a mortality u karcinomu děložního hrdla v letech 1977-2009.....	9
Obr. 2 - Incidence karcinomu děložního hrdla ve vybraných evropských zemích.....	10
Obr. 3 - Izodózní plán pacientky s karcinomem čípku děložního.....	27
Obr. 4 - Ozařovací plán cervikálního karcinomu při použití techniky IMRT a rozšíření pole i na paraaortální uzliny.....	27
Obr. 5 - Zaměření cílového objemu pomocí světelného pole na simulátoru.....	28
Obr. 6 - Fletcherův aplikátor.....	30
Obr. 7 - Henschkeho aplikátor.....	30
Obr. 8 - Ring aplikátor.....	31
Obr. 9 - Vaginální válec.....	31