

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2016

Monika Hanáková

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Monika Hanáková

Léčba karcinomu děložního čípku

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D, MBA

Olomouc 2016

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

Olomouc 9. února 2016

podpis

Ráda bych poděkovala MUDr. Vlastislavovi Šrámkovi, Ph.D., MBA za odborné vedení bakalářské práce, za poskytnutí odborných rad a za připomínky při její tvorbě.

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Léčba karcinomu děložního čípku

Název práce v ČJ: Léčba karcinomu děložního čípku – možnosti terapie

Název práce v AJ: Treatment of cervical cancer – possibilities of therapy

Datum zadání: 23. 9. 2015

Datum odevzdání: 30. 4. 2016

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav radiologických metod

Autor práce: Hanáková Monika

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ:

Bakalářská práce na téma Léčba karcinomu děložního čípku se zaměřuje okrajově na rizikové faktory vzniku tohoto nádoru, jaká je prevence před nádory děložního čípku, jaká je klasifikace nádorů a jak lze nádory diagnostikovat. Práce hlavně pojednává o léčebných metodách při tomto onemocnění. Terapie nádorů může být radikální, kdy je předpokládáno vyléčení pacienta nebo paliativní, kdy lze pacientovi ulevit od bolesti a zkvalitnit život. Nejdůležitější léčebnou modalitou v brzkých stádiích je upřednostněna chirurgická léčba, v pokročilejších stádiích je léčba zastoupena radioterapií v kombinaci s brachyterapií nebo s chemoterapií, kde je vysoká pravděpodobnost vyléčení pacientky. U paliativní terapie se užívá samostatná radioterapie či systémová léčba.

Abstrakt v AJ:

Bachelor's thesis on the topic of the Treatment of carcinoma of the cervix focuses marginally in the risk factors in the development of this tumor, what is the prevention of tumors of the cervix, what is the classification of tumors and how the tumors to diagnose. The work mainly discusses the treatment methods for this condition. Therapy of tumors can be radical, when it is anticipated the cure of the patient or the palliative, where the patient to relieve pain and improve the quality of life. The most important therapeutic modality in the early stages is the preferred surgical treatment, in the more advanced stages of treatment is represented by radiation therapy in combination with brachytherapy or with chemotherapy, where there is a high probability of cure of the patient. For palliative therapy is used for a single radiotherapy or systemic treatment.

Klíčová slova v ČJ: karcinom děložního čípku, nádory děložního čípku, léčba karcinomu děložního čípku, brachyterapie, radioterapie, uterovaginální aplikace

Klíčová slova v AJ: cervical carcinoma, tumors of cervix, treatment of cervical carcinoma, brachytherapy, radiotherapy, uterovaginal application

Rozsah: 45 stran

Obsah

Úvod.....	8
1. Incidence karcinomu děložního čípku.....	10
2. Rizikové faktory karcinomu děložního čípku	11
3. Prevence proti vzniku karcinomu děložního čípku	12
4. Klasifikace karcinomu děložního čípku.....	14
4.1. TNM klasifikace	14
4.2. Klasifikace FIGO	15
5. Zhoubný nádor a rozdělení nádorů děložního čípku	17
5.1. Epitelové nádory	17
5.2. Mezenchymální nádory.....	18
5.3. Smíšené epitelové a mezenchymální nádory	18
5.4. Melanocytární nádory	18
6. Diagnostika karcinomu děložního čípku.....	20
7. Léčebné metody u karcinomu děložního čípku.....	22
7.1. Radioterapie karcinomu děložního čípku	23
7.2. Systémová léčba – chemoterapie karcinomu děložního čípku	35
7.3. Chirurgická léčba karcinomu děložního čípku	37
8. Shrnutí léčby karcinomu děložního čípku podle FIGO stadií.....	38
Závěr	39
Referenční zdroje	40
Seznam zkratek	44
Seznam obrázků	46

Úvod

Maligní nádory čípku děložního jsou častým onemocněním žen zejména středního věku. Incidence těchto zhoubných nádorů roste, avšak se zvyšuje počet vyléčených žen díky moderním terapeutickým metodám. Úmrtnost na toto zhoubné onemocnění klesá díky včasným záchytům zhoubného nádoru. Přednádorová a časná stádia jsou většinou bez příznaků, ojediněle se může objevit krvácení nebo krvavý výtok po pohlavním styku. Většinou u časných stádií se upřednostňuje chirurgická léčba, kdy se může odstranit celá děloha nebo jen čípek děložní. Velká pravděpodobnost vyléčení ženy je i při pokročilejších nádorech, které jsou kurativně léčeny radioterapií a to kombinací zevní a vnitřní radioterapie nebo také radiochemoterapií. Je tedy možné se ptát: Jaké jsou možnosti léčby při zhoubném onemocnění děložního čípku?

Cílem bakalářské práce je shrnout vyhledané poznatky o zhoubných nádorech děložního čípku a o léčbě těchto zhoubných nádorů. Hlavní cíl je vymezen do čtyř dílčích cílů:

- předložit informace o rizicích vzniku a prevenci zhoubného nádoru děložního čípku
- předložit informace o typech karcinomů a diagnostice zhoubného nádoru děložního čípku
- předložit poznatky o léčbě zhoubného nádoru děložního čípku radioterapií
- předložit údaje o ostatních léčebných modalitách při léčbě karcinomu děložního čípku

Ke tvorbě přehledové bakalářské práce byly využity odborné články a publikace získané na základě rešeršní činnosti. Pro vyhledávání byla využita databáze Medvik, internetový vyhledávač Google Scholar a katalog VKOL. Hlavním vyhledávacím jazykem byl český, méně pak anglický. Klíčová slova pro vyhledávání článků v českém jazyce: karcinom děložního čípku, nádory děložního čípku, léčba karcinomu děložního čípku, brachyterapie, radioterapie, uterovaginální aplikace. Pro vyhledání článků v databázích bylo nastaveno vyhledávací období v rozmezí let 2000 – 2015. Bylo dohledáno celkem 145 článků, přičemž použito bylo 18 článků. Ostatní zdroje nebyly využity z důvodu nedostatku informací potřebných pro zpracování dané problematiky nebo nevyhovujícího obsahu pro splnění cílů bakalářské práce. Pro tvorbu práce bylo rovněž využito 7 knižních publikací z toho jedna v anglickém jazyce. Celkový počet použitých dokumentů je tedy 25.

Pro uvedení do dané problematiky byla využita tato vstupní literatura:

1. ŠLAMPA, Pavel et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
2. KRŠKA, Zdeněk et al. *Chirurgická onkologie*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2014. 872 s. ISBN 978-80-247-4284-7.
3. PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody: V. díl Brachyterapie*. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998. 33 s. ISBN 80-7013-266-3.
4. ADAM, Zdeněk a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. 684 s. ISBN 80-247-0896-5.
5. CIBULA, David a kol. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 614 s. ISBN 978-80-247-2665-6.
6. ADAM, Zdeněk, KOPTÍKOVÁ, Jana a VORLÍČEK, Jiří. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. Vyd. 1. Praha: Grada Publishing, 2003. 787 s. ISBN 80-247-0677-6.

1. Incidence karcinomu děložního čípku

Karcinom děložního hrdla je třetí nejrozšířenější gynekologickou malignitou. Výskyt se celosvětově odlišuje například 48,2/100 000 žen v Kolumbii a 3,8/100 000 žen v Izraeli (Adam a kol., 2004, s. 215).

Zhoubný nádor děložního hrdla je poměrně častým nádorem, postihujícím v mnoha případech mladší ženy. Každý rok je v České republice nově diagnostikováno asi 1000 žen s touto chorobou a skoro 400 žen na něj zemře. V trendech výskytu i úmrtnosti je v celém sledovaném období pozorována stagnace, teprve v předešlých několika letech je zaznamenáván mírný pokles. V roce 2013 bylo nově zjištěno 895 případů nádorů děložního hrdla, což je více než 16 nádorů na 100 000 žen. V roce 2013 zemřelo na zhoubný nádor hrdla děložního 388 žen, což je více než 7 úmrtí na 100 000 žen (Mužík, Šnajdrová a Gregor, 2015).

Nejvíce postižené věkové oblasti jsou ve věku 25 – 34 let a to s epitelální dysplazií, karcinom in situ se velmi často objevuje ve věku 35 – 44 let a invazivní karcinomy cervixu jsou nejčastěji zjištěny ve věku 45 – 54 let (Adam a kol., 2004, s. 215).

Každý rok je na světě zjištěno asi 500 000 nových případů a více než jedna polovina nemocných žen na tuto chorobu zemře. Výskyt a úmrtnost na karcinom cervixu se v České republice dlouhou dobu nemění.

Vrcholy výskytu jsou kolem 45. roku a druhý kolem 60. roku života. Přibližně 80% případů vytváří dlaždicobuněčné karcinomy, ostatních 20 % případů je tvořeno hůře diagnostikovatelnými adenokarcinomy (Krška a kol., 2014, s. 773).

V rozvojových zemích jako je Afrika, Asie a Jižní Amerika je karcinom děložního hrdla na druhém místě ve výskytu zhoubných onemocnění žen. Nejčastěji jsou postiženy ženy s nepříznivým sociálním postavením. Spinocelulární karcinom se takřka nevyskytuje u žen žijících v celibátu. V České republice je incidence zhoubných nádorů děložního hrdla díky nefunkčnímu screeningu nejvyšší v Evropě. Nejvyšší záchyt je v Karlovarském a Ústeckém kraji a v Praze. (Cibula a kol., 2009, s. 393).

2. Rizikové faktory karcinomu děložního čípku

Za nejdůležitější rizikový faktor se v současné době považuje infekce lidským papilomavirem (HPV), především typem 16 a 18. HPV infekce je přítomna podle literárních zdrojů až ve 44 % u závažných dysplazií, u 77 % případů karcinomu in situ a u 89 % případů invazivního spinocelulárního karcinomu. Výše uvedené dva typy HPV virů se považují za kancerogenní. Existuje i mnoho dalších typů například 31, 33, 35, 39, 45, které jsou hodnoceny jako kancerogeny (Adam a kol., 2004, s. 215).

Dohromady 99,7 % incidentů karcinomu hrdla děložního je HR HPV (high-risk human papillomavirus) pozitivních. Na asi 70 % se podílí vysoce rizikové typy 16 a 18, na ostatních 20 % typy 31, 33, 45, 52 a 58. Další mnohé nejznámější rizikové faktory jsou spojeny se sexuálním chováním ženy. Patří sem brzké zahájení sexuálního života, zpravidla před 16. rokem věku, více sexuálních partnerů (10 a více partnerů zvyšuje riziko dvakrát až třikrát). Dále vysoký počet porodů a potratů, ale tento rizikový faktor neplatí pro adenokarcinom děložního hrdla, první porod ve velmi nízkém věku, mužský partner, který měl větší počet partnerek nebo má v anamnéze sexuálně přenosnou chorobu, tento faktor souvisí s přenosem HPV infekce, kouření, které poškozuje lokální imunitu – doloženo hlavně pro dlaždicobuněčný karcinom, nízké společenskoeconomické postavení, které zčásti vysvětluje rasové a etnické rozdíly v incidenci a mortalitě, HIV pozitivita – u HIV pozitivních je doloženo zrychlování vývoje karcinomu z existujících přednádorových stavů, hormonální antikoncepce, další STD (sexually transmitted diseases, sexuálně přenosné nemoci) infekce, kde patří například chlamydiová infekce, infekce herpesvirem -2 a další, dieta – hlavně s nedostatkem vitamínu C, betakarotenu a folátů.

Mimořádně důležitý rizikový faktor je z organizačního pohledu absence cytologického screeningu, protože je doloženo snížení výskytu v zemích se zavedeným screeningem a dosažením vysokého pokrytí sledované populace (Cibula a kol., 2009, s. 399 – 400).

3. Prevence proti vzniku karcinomu děložního čípku

I přes špatná epidemiologická data patří karcinom děložního hrdla mezi onkologickou chorobu, které lze předcházet. Základním prostředkem systematizovaného screeningu je opakovaný odběr cytologických stěrů u žen ve věku od 25 – 65 let. Další možností prevence zhoubného onemocnění děložního hrdla je předběžná vakcinace proti HPV infekci. Dostupné látky na očkování zabraňují infekci nejčastějšími onkogeny HPV 16 a 18 (Krška a kol., 2014, s. 774).

Díky systematizovanému screeningu je možno zajistit velmi efektivní dohled jeho výskytu. Země se zavedeným screeningovým programem dokládají výskyt $< 10/100\ 000$. V Evropě dosahuje nejlepších výsledků Finsko a Lucembursko s incidencí $< 4/100\ 000$.

Oportunistický screening vybudovaný na nedostatečně kvalitně posuzovaných (cytologie) anebo dokonce nemístných vyšetřovacích postupech (kolposkopie) byl při dnešní nedostačující účasti cílové populace žen příčinou pro špatné výsledky v České republice.

Základ pro screeningové programy je onkologická cytologie, většinou konvenční s potřením na sklo, popřípadě možno i cytologie v tekutém médiu (LBC – liquid base cytology). Onkologická cytologie má 97 % specifitu, ale v jednorázovém vykonání má poměrně malou senzitivitu, jen 60%. Senzitivita cytologických stěrů pro vyhledávání epitelových abnormit roste až s jejím opakováním. Částečně kvalitnějších výsledků je možno dosáhnout při použití LBC, ale ta je nákladnější a vyžaduje jiný způsob organizace práce. Zvýšení původní citlivosti a pokles falešné negativity, jenž se pohybuje v rozmezí 15 – 40%, je možné rozšířením screeningu o vykonání HPV HR testu.

Použití onkologické cytologie nezávisí na věku. HPV test má význam zařadit až po 30. roce života kvůli věkovému šíření HPV infekce. Výhodou cytologie v tekutém médiu je možnost dnešního provedení HPV HR testu z totožného vzorku bez nutnosti dalšího odběru.

Efektivní screening potřebuje kontrolní postupy na všech úrovních jako je kontrola kvality provádění a zhodnocování vyšetření v cytologických laboratořích s dostačujícím počtem vyšetření za jeden rok i kontrolu přítomnosti cílové populace na screeningových prohlídkách. Data o trvání šíření od přetrvávající infekce HR HPV přes fáze prekanceróz až do invazivního zhoubného nádoru jsou základem pro změnu intervalu prohlídek. Ideální interval do této doby nebyl stanoven, ale ve státech se systematizovaným screeningem je v rozmezí 2 – 10 let, s frekvencí po 3 letech. Nejrizikovější populace žen je od 35 – 50 let.

Od prvního pohlavního styku do 35 let je screening oportunistický, založený na cytologii a provádí se vždy jednou za rok do zisku dvou po sobě jdoucích negativních nálezů s následným prodloužením intervalu na 3 roky. Od 35-50 let je screening organizovaný. První kontrola ve 35 letech obsahuje cytologické stěry a HPV HR test, když je test i stěry negativní další cytologický stěr se provádí ve 40 letech, při negativním výsledku následuje cytologická prohlídka za 5 let i s provedením HPV HR testu. S negativním výsledkem obou vyšetření posouvá ženu v 50 letech do oportunistického screeningu. Kontroly jsou v intervalu 3 let (Cibula a kol., 2009, s. 401 – 402).

Důležitá je také prevence proti lidskému papilomaviru, který se přenáší pohlavním stykem a je důležitým faktorem pro vznik karcinomu děložního hrdla. Nejlepší prevencí je vyhnout se přímému kontaktu s virem. Neúplnou ochranu představuje použití kondomu při sexuálním styku. Nejspolehlivějším postupem ochrany proti HPV infekci je vakcinace. Očkovací látky obsahují jen obaly virů, nejsou obsaženy virové genetické údaje nezbytné pro rozvoj infekce a nemůžou vyvolat vlastní chorobu. Používané vakcíny jsou hlavně proti rakovinotvornému typu HPV 16 a HPV 18, jenž jsou důvodem asi 70 % případů karcinomu děložního hrdla. Tím má každá vakcinovaná žena mnohem nižší riziko onemocnět zhoubnou chorobou. Zhoubné onemocnění se objevit může i u očkované ženy, protože vakcíny neobsahují všechny HPV typy, proto by každá žena měla docházet na pravidelné gynekologické prohlídky. Vakcíny jsou velmi bezpečné a rizika jejich podání jsou málo pravděpodobné. Mezi nežádoucí účinky patří zarudnutí, bolestivost místa vpichu a horečka. Nejlepší účinnost vakcíny je u dívek, které neměly pohlavní styk (Poršová, 2008, s. 223).

4. Klasifikace karcinomu děložního čípku

Klasifikace se užívá jen pro zhoubné nádory bez ohledu na to, zda je nádor lokalizován na povrchu čípku děložního nebo v cervikálním kanále (Cibula a kol., 2009, s. 402). Přednádorové stavy a časná stádia onemocnění děložního hrdla jsou většinou bez příznaků. V malé míře se mohou projevovat krvácením nebo krvavým výtokem po souloži. V pozdních stádiích je zvykem nepravidelné krvácení s krvavým a zapáchajícím výtokem (Krška, 2014, s. 774).

4.1. TNM klasifikace

Tato klasifikace určuje velikost nádoru (T - tumor), postižení uzlin (N - noduli) a velikosti metastáz (M).

Rozlišují se dvě formy TNM klasifikace. První je známá jako klinická klasifikace (preterapeutická, cTNM), kde záleží na výsledcích, které jsou získány před začátkem léčby z biopsií, endoskopií, zobrazovacích postupů, ale také při diagnostických výkonech. Druhá se nazývá patologická klasifikace (postoperativní, pTNM), kde tato klasifikace požaduje odstranění původního nádoru (pT) nebo vykonání více biopsií ke stanovení nejvyšší pT kategorie. Patologické vyhodnocení místních uzlin vyžaduje resekci uzlin v takovém rozsahu, aby mohl být výsledek o nepřítomnosti postižení místních uzlin důvěryhodný. Patologické zhodnocení vzdálených metastáz vyžaduje výsledky z histologického vyšetření.

4.1.1. Klinická klasifikace

Písmenem T se značí primární nádor – označení TX znamená, že primární nádor nelze zhodnotit. T0 značí nepřítomnost primárního nádoru. Tis je označení pro preinvazivní karcinom. T1 – T4 je postupně zvětšující se nádor.

Písmenem N se značí regionální neboli místní uzliny – označení NX znamená, že uzliny nelze zhodnotit pro nedostačující vyšetření. N0 označuje, že uzliny nejsou postiženy. N1 – N3 představuje to, že se postupně zvětšuje postižení uzlin.

Písmenem M se značí vzdálené metastázy – označení MX znamená, že vzdálené metastázy není možno posoudit pro neprovedená dostačující vyšetření. M0 představuje nepřítomnost vzdálených metastáz. M1 představuje, že vzdálené metastázy jsou přítomny.

4.1.2. Patologická klasifikace

Primární nádor pT – označení TX je histologicky nehodnotitelný primární nádor. T0 představuje, že vyšetření z histologie neprokázalo žádný nádor. Tis je označení pro preinvazivní karcinom. T1 – T4 je postupně zvětšující se nádor.

Regionální lymfatické uzliny – označení NX znamená, že místní uzliny jsou histologicky nehodnotitelné. N0 vyjadřuje, že infiltrace místních uzlin je histologicky nepotvrzena. N1 – N3 představuje postupně zvětšující se postižení místních lymfatických uzlin při histologickém hodnocení.

Přímé prorůstání tumoru do místní uzliny je hodnoceno jako metastazování do uzliny. Metastázy do jiných tkání než místních uzlin jsou označovány jako vzdálené metastázy.

Písmenem M se značí vzdálené metastázy – MX označuje, že vzdálené metastázy nejsou mikroskopicky hodnotitelné. M0 vyjadřuje, že mikroskopicky nejsou přítomny vzdálené metastázy. M1 značí, že jsou mikroskopicky přítomné vzdálené metastázy.

Histopatologický grading se označuje písmenem G a určuje diferenciaci neboli rozlišení nádoru. U označení GX nelze stanovit diferenciaci. G1 je dobře diferencovaný nádor. G2 je středně diferencovaný nádor. G3 je špatně diferencovaný nádor a G4 je nediferencovaný nádor. Grade 3 a 4 je někdy uváděn jako G3 – 4 to znamená špatně diferencovaný až nediferencovaný nádor (Adam a kol., 2003, s. 242 – 243).

4.2. Klasifikace FIGO

Figo klasifikace je založena na klinických vyšetřeních, i když je v poslední revizi evidentní posun ke klasifikaci na základě histopatologického vyšetření preparátů získaných chirurgickým stagingem.

Figo klasifikace dělí onemocnění do 4 stádií. První stádium označuje časně onemocnění omezené na primární nádor. Druhé stádium vyjadřuje onemocnění s místní progresí mimo primární orgán zasahující přilehlé tkáně. Třetí stádium označuje onemocnění s rozsáhlejším, ale lokoregionálním šířením. Ve čtvrtém stádiu je zjištěno metastatické onemocnění (Cibula a kol., 2009, s. 99).

Tab. 2 – Souhrn TNM a FIGO klasifikace zhoubných nádorů děložního hrdla

	TNM	FIGO
T1	omezení na dělohu	
T1a	preklinický invazivní nádor diagnostikovaný mikroskopicky	IA
T1a1	stromální invaze ≤ 3 mm vertikálně a ≤ 7 mm horizontálně	IA1
T1a2	stromální invaze > 3 mm a ≤ 5 mm vertikálně a ≤ 7 mm horizontálně	IA2
T1b	klinicky viditelná léze ohraničená na dělohu	IB
T1b1	≤ 4 cm	IB1
T1b2	> 4 cm	IB2
T2	šíření mimo dělohu, ne na distální třetinu pochvy, ale ne k pánevní stěně	II
T2a	šíření na proximální 2/3 pochvy	IIA
T2a1	≤ 4 cm	IIA1
T2a2	> 4 cm	IIA2
T2b	šíření do parametrií	IIB
T3	šíření mimo dělohu, rozvoj hydronefrózy, afunkce ledviny	III
T3a	šíření na distální třetinu pochvy, ne k pánevní stěně	IIIA
T3b	šíření k pánevní stěně a/nebo hydronefróza a/nebo $\downarrow$ funkce ledviny	IIIB
T4	šíření na sliznici močového měchýře/sliznici rekta/mimo malou pánev	IVA
N1	postižení regionálních uzlin	IIIB a výše
M1	vzdálené metastázy	IVB

Obr. 1 – Klasifikace FIGO a TNM

Zdroj: Špaček, Štipl a Halada, 2011

5. Zhoubný nádor a rozdělení nádorů děložního čípku

Zhoubný nádor čípku děložního má sklony k prorůstání do okolních tkání, a tím je porušovat. V případě zhoubného nádoru čípku děložního se to uskutečňuje nejčastěji do vazivových tkání a to parametrií. Tam probíhají močovody, nervy a cévy a občas první symptomy nádorové nemoci vyplývá z útlaku těchto orgánů. Dále se nádor může šířit na okolní orgány jako je močový měchýř a rektum. Dalším znakem maligního nádoru je schopnost zakládat vzdálená sekundární ložiska takzvané metastázy. Tyto ložiska se nejčastěji šíří mizními cévami do mizních uzlin nebo ojediněle krevní cestou do kostí, plic a jater. Sekundární ložiska jsou stejného druhu jako primární nádor, nejedná se o další zhoubný nádor (Masarykův onkologický ústav, 2015).

5.1. Epitelové nádory

5.1.1. Nádory z dlaždicového epitelu

- Spinocelulární (dlaždicobuněčný) karcinom
- Mikroinvazivní spinocelulární (dlaždicobuněčný) karcinom

5.1.2. Žlázové nádory

- Mucinózní adenokarcinom
- Endometroidní adenokarcinom
- Světlobuněčný adenokarcinom
- Serózní adenokarcinom
- Mezonefrický adenokarcinom

5.1.3. Ostatní epitelové nádory

- Adenoskvamózní karcinom
- Karcinom z „matnicových“ buněk
- Malobuněčný karcinom
- Nediferencovaný karcinom

- Adenoidně cystický karcinom
- Adenoidně bazocelulární karcinom

5.2. Mezenchymální nádory

- Leiomyosarkom
- Endometriální stromální sarkom, low grade
- Nediferencovaný endocervikální sarkom

5.3. Smíšené epitelové a mezenchymální nádory

- Karcinosarkom
- Adenosarkom
- Wilmsův nádor

5.4. Melanocytární nádory

- Maligní melanom

Zhoubné epitelové nádory jsou nejčastější nádory hrdla děložního, mezi těmito nádory převládá dlaždicobuněčný neboli spinocelulární karcinom, který tvoří 60 – 80 % všech zhoubných nádorů této oblasti. Většina tumorů vzniká v oblasti transformační zóny děložního hrdla. Adenokarcinomy různého typu tvoří 10 – 15 % zhoubných nádorů, ostatní nádory jsou vzácné například adenoskvamózní karcinom, adenoidně bazocelulární karcinom, adenoidně cystický karcinom a nádory s neuroendokrinní diferenciací. Ve státech se zřízeným screeningovým programem dochází k poklesu výskytu invazivních dlaždicobuněčných karcinomů, naopak roste výskyt adenokarcinomů.

Zhoubné mezenchymální nádory hrdla děložního jsou velice výjimečné. Nejčastějším nádorem v této oblasti je leiomyosarkom. Dále se může objevit embryonální rabdomyosarkom, endometriální stromální sarkom a nediferencovaný endocervikální sarkom. Další typy zhoubných mezenchymálních nádorů, jako je například angiosarkom, alveolární sarkom měkkých tkání se vyskytují vzácně.

Smíšené zhoubné epitelové a mezenchymální nádory jsou skupinou vzácných nádorů, který zahrnuje zhoubný smíšený mulleriánský nádor, adenosarkom a nádor připomínající Wilmsův nádor ledviny. Adenosarkom je ojedinělý nádor, který je histologicky tvořený nezhoubnou epitelovou a zhoubnou mezenchymální složkou (Cibula a kol., 2009, s. 394 - 399).

6. Diagnostika karcinomu děložního čípku

Stejně jako u přednádorových stavů, tak i podezření na invazivní karcinom zjistí prebiptické postupy, jakými jsou kolposkopie a onkologická cytologie. Závěrečnou diagnózu určuje histologické vyšetření vzorku patologické tkáně, kdy u subklinického zhoubného nádoru bývá materiálem kónus, u klinicky zřejmého nádoru se provádí jen excize neboli vyříznutí.

Z dlaždicového epitelu vychází většina karcinomů děložního hrdla a vytváří skoro 85 % všech malignit děložního hrdla. Adenokarcinomů je výrazně méně. Ve státech, kde funguje screening se ale tento poměr zvyšuje ve prospěch nádorů ze žlázových buněk, protože zjištění přednádorových stavů na zevním povrchu čípku neboli exocervixu je daleko snadnější než diagnostika atypií v oblasti kanálu hrdla.

Zda-li histologické vyšetření prokáže podezření na invazivní karcinom děložního hrdla, je na místě stanovit rozsah zhoubného onemocnění neboli staging z klinického hlediska.

Korektní zhodnocení stádia onemocnění umožní vybrat odpovídající léčebný postup. Klinická vyšetření jsou podstatou stagingu. Ta zahrnují celkové gynekologické vyšetření minimálně dvěma lékaři, kteří jsou zkušení v léčbě gynekologických malignit.

Při potvrzení karcinomu následuje vyšetření k upřesnění rozsahu onemocnění a eliminaci vzdálených metastáz. Mezi základní vyšetřovací postup patří předozadní rentgenový snímek plic, ultrasonografie ledvin a cystoskopie.

Doplňující vyšetření při nejednoznačném nálezů mohou být rektoskopie s biopsií podezřelého ložiska, vylučovací urografie, výpočetní tomografie (CT), nebo magnetická rezonance (MR) v oblasti pánve a břicha. Magnetická rezonance se využívá hlavně k posouzení nálezů v oblasti parametrií nebo k určení velikosti a objemu nádoru.

Po vyhodnocení rozsahu choroby a interním a laboratorním vyšetření se v týmu onkologů určuje léčebný postup (Tikovský, 2004, s. 38).

CT vyšetření je významné pro zjištění stavu mízních uzlin.

Intravenózní urografie (IVU), kdy po aplikaci kontrastní látky intravenózně se udělá série rentgenových snímků ledvin a vývodných cest močových, protože karcinom čípku děložního může svým růstem tláčit na močovody a tím značně omezit funkci ledvin.

Radioizotopová nefrografie, kdy se vyšetřuje funkce ledvin a vývodných cest močových za pomoci podání minimálního množství radioaktivní látky nitrožilně, jejíž vylučování močovody a ledvinami je snímáno pod speciální kamerou.

Vyšetření ultrazvukem, který poskytuje přehled o stavu v celé dutině břišní s přístupem poševním.

Rentgenový snímek plic se provádí z důvodu vyloučení metastáz do plic.

Cystoskopie a rektoskopie se provádí kvůli těsnému vztahu čípku děložního k močovému měchýři a konečníku pomocí endoskopu.

Odběry krve na takzvané tumorové markery SCC a Cyfra, kde se jedná o látky, které jsou tumorem čípku děložního uvolňovány do krevního oběhu. Pro stanovení diagnózy nemají podstatný význam, důležité jsou více pro sledování pacientek po terapii.

Na základě těchto vyšetřovacích postupů je maligní onemocnění zařazeno do nějakého ze 4 stádií. V prvním stádiu je nádor omezen jen na čípek děložní. Ve druhém stádiu tumor přechází na okolní tkáň, ale toto šíření není moc pokročilé. Ve třetím stádiu je pokročilejší šíření do okolních tkání, ne však do močového měchýře a konečníku. Ve čtvrtém stádiu nádor proniká do okolních orgánů nebo je prokázáno sekundární šíření tedy vzdálené metastázy (Masarykův onkologický ústav, 2015).

7. Léčebné metody u karcinomu děložního čípku

98 % tumorů hrdla děložního vytváří karcinomy dlaždicobuněčné z 80 % a adenokarcinomy jen z 18 %. Základní léčebný postup se u těchto dvou nejčastějších karcinomů neliší (Rob, 2014). Rozdělení zhoubného onemocnění do čtyř stádií onemocnění má zásadní vliv na léčbu. Nádory prvního stádia jsou většinou léčeny chirurgickým zákrokem. Zda je potvrzeno, že nádor je mikroskopické velikosti, stačí konzervativní operace, při níž je odstraněn jen čípek, a to v případě, že si žena přeje mít další dítě nebo je odstraněna celá děloha. V tomto stádiu je šíření nádoru do okolních tkání zcela minimální, proto není nutné pacientku zatěžovat rozsáhlou operací.

Pokud má nádor větší rozměry je na místě provést radikální chirurgický zákrok. Je to jedna z nejrozsáhlejších a nejnáročnějších gynekologických operací. Při této operaci je nutno resekovat celou dělohu ale i okolní tkáň, do kterých by nádor mohl prorůst. Jedná se o parametria, horní úsek pochvy a lymfatické uzliny v pánvi.

Jestliže je potvrzeno prorůstání nádoru do okolních tkání, chirurgická léčba nebývá úspěšná. V těchto stádiích je léčba založena na účincích ionizujícího záření takzvané radioterapii, kdy ionizující záření může být aplikováno dvěma způsoby, a to buď jako zevní ozáření – teleterapii nebo jako vnitřní ozáření – brachyterapii.

Novou léčebnou modalitou při léčbě nádoru čípku děložního je kombinace ozařování s chemoterapií, kdy jsou pacientce podávány cytostatika nitrožilně (Masarykův onkologický ústav, 2015).

Invazivní maligní nádory patří do specializovaných onkogynekologických center (v současné době je v ČR akreditováno 14 onkogynekologických center), které mají k dispozici kvalitní diagnostiku a mají zkušenosti se samotnou léčbou. Tato pracoviště musí být napojena na kvalitně vybavené pracoviště radioterapie a jsou součástí komplexního onkologického centra.

I u stádií pokročilejších, kdy užíváme radioterapii je možno vyléčit vysoké procento žen. Ojedinělé nádory děložního hrdla jsou sarkomy, neuroendokrinní karcinomy a mnoho dalších velice vzácných nádorů. Řešení těchto nádorů je nutno individualizovat a jejich prognóza je všeobecně horší (Rob, 2014).

7.1. Radioterapie karcinomu děložního čípku

Velice kvalitních léčebných výsledků u rakoviny děložního čípku je dosaženo pomocí dvou léčebných modalit a to zevním ozářením spolu s brachyterapií. Různým podílem těchto dvou léčebných metod zářením lze co nejefektivněji vpravit nezbytnou dávku záření do klinického cílového objemu v závislosti na postižení uzlin a velikosti nádoru. 3D tedy trojrozměrné plánování zevní radioterapie je v současné době standard. V mnoha evropských, ale i amerických státech se na pracovištích prosazuje také 3D plánování brachyterapie na základě samotného nádorového (GTV) a klinického (CTV) cílového objemu dle aktuálního zobrazení dělohy pomocí MR s aplikátorem in situ. Toto plánování požaduje složité technické vybavení a zřejmě pro většinu pracovišť nebude ještě dlouhou dobu denně dostupný (Šlampa a kol., 2007, s. 251).

Kontraindikace radioterapie

Jako absolutní kontraindikace se uvádějí neschopnost spolupráce pacientky, akutní zánět v pánvi nebo dutině břišní, předchozí vysokodávkové ozáření pánve, silný útlum krvetvorby. Mezi relativní kontraindikace se uvádí chronické záněty gastrointestinálního traktu například Crohnova nemoc (Stankušová, 2010, s. 16 - 17).

Primární radioterapie

Provádí se od stádia IIB a u pokročilejších stádií. Může být metdou volby u stádií IA – IIA v případě, kdy nemůže být proveden chirurgický zákrok, kontraindikace vysokého operačního rizika a nesouhlas pacientky s operační léčbou. Jen u velice pokročilých stádiích onemocnění a to jsou IVA nebo IVB či u pacientek s jinými závažnými nemocemi je určena paliativní metoda léčby. U mnoha pacientek je možné řádné provedení radikální léčby s aplikací dávky v klinickém cílovém objemu, který odpovídá klinickému stádiu choroby.

Léčba pomocí záření je uskutečňována nejčastěji v kombinaci zevního ozáření a brachyterapie. Pokročilá stadia T4a nebo u pacientek nevhodných pro brachyterapii kvůli anatomickým poměrům a pacientek, které nemohou podstoupit krátkodobou narkózu, je možno léčit samostatnou teleterapií. Kombinace vnitřního ozáření a teleterapie se dělá u většiny pacientek s karcinomem děložního hrdla léčeným zářením. Podíl a rozsah teleterapie se zvyšuje s pokročilostí nádoru. Vnitřní ozáření je v čase řazena s ohledem na velikost tumoru hrdla, aby referenční izodóza co nejlépe pokryla nádorový objem (Šlampa a kol., 2007, s. 252; Chovanec a Náležinská, 2014, s. 271 – 272).

Paliativní radioterapie

Nežádoucí příznaky jako je krvácení nebo bolest vycházející z lokálně pokročilého nádoru může být zmírněna maloobjemovou a krátkou radioterapií. CT plánování se používá k lokalizaci GTV s 1,5 až 2 cm rozpětím pro PTV. Technika tří a čtyř polí se používá ke snížení toxicity pro okolní tkáň (Barrett, 2009, s. 377).

Ozařované objemy

Dle velikosti tumoru a stavu uzlin se rozeznávají při plánování různé klinické cílové objemy a tomu náležité plánovací cílové objemy pro teleterapii.

Pánev – klinický cílový objem obsahuje určený objem nádoru čípku i jeho prorůstání do parametrií nebo na pochvu. Dále je vymezen oblastí čípku, postranními děložními vazy, dělohou a sakrouterinním vazem. Také součástí objemu vnitřní uzliny, zevní společné ilické uzliny, uzliny obturatorní, jestliže je postižena distální část pochvy včetně uzlin invaginálních. Definice cílového objemu je dána pomocí PTV (plánovací cílový objem). V pánvi se určuje dolní rozmezí – sedací hrboly, minimálně pod foramina obturatoria, horní rozmezí – místo mezi obratli L4 a L5, přední rozmezí – střed symfýzy, zadní rozmezí – i obratel S2 a boční rozmezí – 1,5 – 2 cm vně skeletu pánve.

Rozšířený pánevní objem – určuje se při postižení ilických zevních uzlin, stanovení objemu v pánvi je totožné (pánev + společné ilické uzliny), avšak horní okraj plánovacího objemu sahá k hranici obratlů L3 – L4.

Paraaortální uzliny a pánev – při postižení paraaortálních nebo společných ilických uzlin se dole plánovací cílový objem váže na objem pánve, horní hranice PTV sahá mezi obratli Th12 – L1, zadní hranice je stanovena předním okrajem těl obratlů, přední a boční hranice se stanovuje podle CT nálezů. Dle průběhu mízních uzlin jsou ozařovaná pole samostatně tvarována.

Parametria – vrchní a spodní hranice jsou stanoveny shodně jako u PTV pro pánev v případě anterioposteriálních polí. Ozařování se provádí pomocí dvou protilehlých polí se středovým stíněním za pomoci stínících bloků, které kontrolují divergenci svazku a umožňují stínění v šířce 4 cm v rovině izocentra. Mnoholamelový kolimátor je další možností při vykrývání. Jinou možností bloků pro stínění jsou samostatně vyrobené bloky podle velikosti a tvaru zvolené izodózy z brachyterapie, konkrétně z uterovaginální aplikace. Vazy se můžou také ozařovat technikou dvou páru protilehlých polí předozadně a zadopředně.

Děloha – objem je vytvářen dělohou, obsahuje děložní hrdlo, tělo děložní, horní část vagíny, střední parametria (Šlampa a kol., 2007, s.252 – 253).

7.1.1. Léčba karcinomu děložního čípku brachyterapií

Brachyterie neboli vnitřní ozáření je terapeutický postup, při kterém se zdroj ionizujícího záření vkládá přímo do postižené oblasti tedy do nádoru. Brachyterie většinou doplňuje teleterapii. U vnitřního ozařování je výhodou možnost aplikace vyšších dávek přímo do ložiska nebo do jeho těsné blízkosti. Efektivní metoda, kdy ve srovnání s teleterapií je ozáření objemu s maximálním nádorovým postižením za většího šetření přilehlých tkání a v krátkém čase. Za pomoci zdrojů záření vložených do cílového objemu je dosaženo aplikace vysoké dávky záření do tumoru, s prudkým poklesem záření směrem k přilehlým zdravým tkáním. Při léčbě nádoru čípku děložního se užívá intrakavitární brachyterie, to znamená zavedení zdrojů záření do dělohy tedy dutých orgánů. K plánování vnitřního ozáření se na většině pracovišť používá k provedení rentgenových snímků pánve pojízdný rentgenový přístroj s C ramenem. V posledních letech se na mnoha pracovištích v zahraničí ale i v České republice prosazuje 3D plánování brachyterie na základě určení nádorového (GTV) a klinického (CTV) cílového objemu podle současného zobrazení zavedených aplikátorů, nádorů a přilehlých orgánů pomocí magnetické rezonance a výpočetní tomografie (Tomancová, 2010, s. 27; Chovanec a Náležinská, 2014, s. 272). Dříve byly radioaktivní zdroje aplikovány přímo do nádoru nebo jeho lůžka, od roku 1960 se začal rozvíjet afterloading, kdy neaktivní aplikátory nebo jehly jsou zaváděny do cílového objemu, do kterých ve druhé fázi aplikujeme radioaktivní zdroj.

Dle dávkového příkonu se brachyterie dělí na brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem (LDR – low dose rate) od 0,2 – 2 Gy/h, brachyterapii se středním dávkovým příkonem (MDR – medium dose rate) od 2 – 12 Gy/h, brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem (HDR – high dose rate) více jak 12 Gy/h.

Využívaný zdroj pro LDR brachyterapii je radium, kdy poločas rozpadu je 1620 let a čas nutný k docílení potřebné dávky je řádově v hodinách.

V dnešní době se rozšiřuje užívání HDR zdrojů. Výhodou je větší komfort pro nemocné související s kratší dobou záření a malými aplikátory, optimalizace dávky. Přístroje s vysokým dávkovým příkonem užívají ¹⁹²Iridium o aktivitě 370 GBq (Doležel, 2009).

V terapii ženských zhoubných nádorů se užívají většinou jednotlivé HDR frakce o velikosti 4 – 7 Gy jedenkrát nebo dvakrát za týden (Peters, 1998, s. 31).

Uterovaginální aplikace (UVAG)

Tato aplikace brachyterapie se používá při léčbě maligních nádorů hrdla děložního. Terapie nádoru hrdla děložního může být v počátečních stádiích onemocnění operační, v pokročilejších stádiích je efektivnější terapie zářením. Chirurgický výkon lze pouze provádět u nemocných, kde růst rakovinných buněk nepřesahuje hranice hrdla děložního. Pokročilejší nádory, které už nelze léčit operativně, jsou nadále velmi dobře léčitelné a v hodně případech vyléčitelné zářením (Masarykův onkologický ústav, 2000 – 2012, s. 1).

Uterovaginální aplikace (UVAG) je určena pro ženy se zhoubným nádorem děložního hrdla od klinického stadia IIb a v pokročilejších fázích onemocnění. V těchto případech má terapie zářením podstatně lepší terapeutické výsledky než případný chirurgický zákrok.

Radikální radioterapie používá kombinaci zevního ozařování a brachyterapie. Cílové objemy pro zevní ozařování jsou určeny při 3D plánování na základě výpočetní tomografie plánovacího vyšetření a zahrnují nádor a místní lymfatickou oblast. Většinou se užívá kombinace čtyř polí (BOX technika) nebo technika modulovaného svazku IMRT (Intensity modulated radiation therapy), při které se maximálně šetří okolní zdravé tkáně a orgány.

Uterovaginální aplikace se zahajuje obvykle ve 3. – 4. týdnu zevního ozařování. Před samotným provedením na ozařovně či menším sálku musí radiologický asistent vykonat a prověřit identifikaci pacienta a zajistit potřebnou zdravotnickou dokumentaci. Samotné ozáření se odehrává v krátkém čase, a to v 8-12 minutách, zavedení a fixace aplikátorů trvá až půlhodiny a plánování asi 20 minut.

K brachyterapii se používá přístroj s iridiovým zdrojem. Před zákrokem musí radiologický asistent připravit sterilní stůl s nástroji a uložit pacientku do gynekologické pozice. Výkon se provádí v krátkodobé celkové anestezii. Po vydesinfikování zevního genitálu a vagíny je pomocí močové cévky vstříknuta kontrastní látka do balonku na konci močového katetru situovaného v močovém měchýři.

Lékař poté vpraví vodič pro uterovaginální aplikaci. Také provede tamponádu vagíny, aby připevnil aplikátor a tím oddálil močový měchýř a rektum od aplikátoru. Do rekta je vložena úzká cévka pro měření dávky záření (dosimetr). Radiologický asistent poté vloží do aplikátoru kontrastní značky a udělá rentgenové snímky pomocí pohyblivého C ramene

v semiortogonální projekci malé pánve (předozadní AP a laterolaterální LL projekci). Snímky jsou přeneseny do počítače do plánovacího systému, kde lékař s fyzikem stanoví cílové objemy, referenční izodózu a vypočítají dávku.

Radiologický asistent pak zapojí pomocí přenosových vodičů aplikátor k brachyterapeutickému přístroji a informuje pacientku s průběhem samotného ozáření. Poté se uzavřou dveře od ozařovny a je započato ozařování. Spojení s pacientkou je zajištěn kamerovým systémem.

Po ukončení aplikace lékař vyjme in vivo dozimetr, močovou cévku, tamponádu a aplikátor. Radiologický asistent změří krevní tlak a zabezpečí transport pacientky na oddělení (Macharová a Tomková, 2013).



Obr. 2 – Uterovaginální aplikátor pro ozařování nádoru hrdla děložního

Zdroj: Pracovníci Kliniky radiační onkologie Lékařské fakulty MU, 2000 – 2012, s. 1



Obr. 3 – Snímkování pánve po zavedení aplikátorů a před plánováním ozáření

Zdroj: Pracovníci Kliniky radiační onkologie Lékařské fakulty MU, 2000 – 2012, s. 2

Po zákroku musí pacientka ještě minimálně dvě hodiny ležet na lůžku. Celková doba aplikace brachyterapie je 1 – 2 hodiny. Výkon se většinou opakuje jednou až dvakrát týdně, dohromady tří až pětkrát (Masarykův onkologický ústav, 2000 – 2012, s. 2).



Obr. 4 - Samotné provedení ozáření brachyterapií

Zdroj: Pracovníci Kliniky radiační onkologie Lékařské fakulty MU, 2000 – 2012, s. 2-

Kolpostat

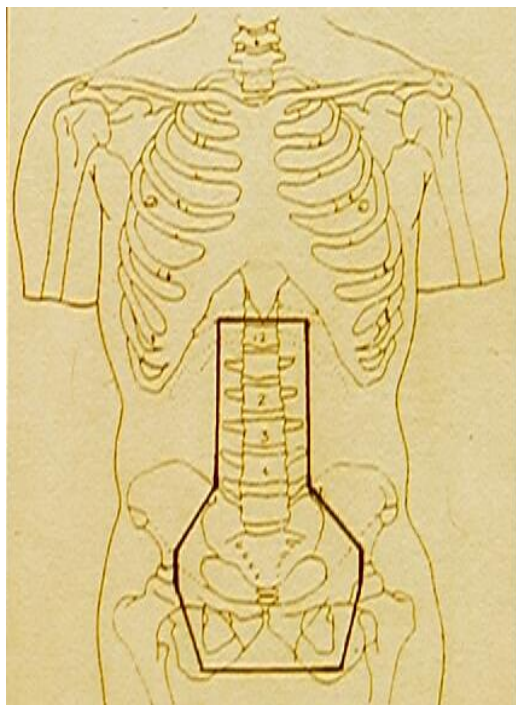
Je složen z vaginálních ovoidů. Využívá se k ozáření kleneb poševních u zhoubného nádoru cervixu po radikální hysterektomii. Dávka se většinou určuje v 0,5 cm od povrchu aplikátoru (Petera, 1998, s. 23).

7.1.2. Léčba karcinomu děložního čípku teleterapií

Zevní radioterapie je často kombinována s další léčebnou modalitou, kterou často bývá chirurgický zákrok a podle vztahu k němu se radioterapie rozděluje na neoadjuvantní (předoperační), intraoperativní (v průběhu operace) a adjuvantní (pooperační) (Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky, ©2005 - 2016).

Samostatná zevní radioterapie neboli teleradioterapie se provádí jenom u pokročilých fází onemocnění a to T4a, či v případě abnormálních anatomických poměrů, které neumožňují uterovaginální aplikaci, nebo taky v případě absolutní kontraindikace i ke krátkodobému zákroku v celkové anestézii.

Zda nelze provést uterovaginální aplikace, je na místě provedení boostu na tumorózní infiltraci technikou modulovaného svazku (IMRT) (Soumarová, 2014, s. 8 – 9).



Obr. 6 – Hranice při ozařování karcinomu děložního čípku

Zdroj: Soumarová, 2014, s. 8 – 9

Zdroje používané k zevnímu ozařování

Zevní ozařování užívá zdroje záření uloženého v jisté vzdálenosti od těla pacienta. Ionizující záření prochází do těla přes kůži pacienta z různých směrů (polí). Na onkologických pracovištích využívají brzdné záření z lineárních urychlovačů. Svazek záření se tvaruje pomocí mnohalistového kolimátoru, který poskytuje přesné ozáření dané oblasti technikou konformní radioterapie nebo IMRT technikou. S využíváním těchto novodobých technik jsou minimálně ozářeny zdravé tkáně. K terapii může být použito kromě brzdného záření také záření svazku elektronů. Lineární urychlovač má výhodu v možnosti volby různé energie záření dle umístění nádoru. Čím vyšší je energie záření, tím více proniká záření do hloubky (Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky, ©2005 - 2016). Energie brzdného svazku je 15 – 18 MeV (Šlampa a kol., 2007, s.253).

Plánování léčby zářením

Po všech vstupních vyšetřeních pacienti jdou na zaměření, které se koná na simulátoru. Simulátor je rentgenový přístroj, který simuluje podmínky stejné jako u ozařování. Na simulátoru je určena oblast, která se bude ozařovat. Na kůži se pacientům zakreslí nesmyvatelnou barvou značky, které musí vydržet do příští návštěvy.

K nastavení správné polohy se využívají různé pomůcky například klíny pod kolena, podložky a další. Potom následuje plánovací CT. Toto vyšetření je potřebné k naplánování způsobu ozáření a také k přesnému výpočtu dávky. Po vyšetření dané oblasti se skeny z CT posílají do počítače, který je určený pro plánování terapie zářením.

Dále lékař stanoví ozařovací oblast tedy cílový objem a okolní struktury, které jsou citlivé na záření takzvané kritické orgány. V případě děložního čípku to je močový měchýř, rektum a tenké střevo. Nakonec radiologický fyzik vytvoří ideální plán k ozařování a udělá kontrolní měření (Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky, ©2005 - 2016).

Za konečné schválení plánu ozáření je zodpovědný lékař. Definitivní ověření plánu je možno stvrdit až po verifikaci na simulátoru a po pořízení verifikačního snímku na lineárním urychlovači (Šlampa a kol., 2007, s. 253). Samotné ozařování se provádí technikou trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT) (Soumarová, 2014, s. 8 – 9).

Frakcionace a dávka

Dávka na jednu frakci je 1,8 Gy, dohromady je 5 frakcí za týden a celková dávka je po ukončení léčby 45 Gy. Popřípadě se může provést boost na parametria 6 – 10 Gy u stádia IIB – IIIB nebo boost na lymfadenopatii 10 – 15 Gy s použitím techniky s modulovanou intenzitou svazku neboli IMRT (Soumarová, 2014, s. 8 – 9).

Dávka na kritické orgány

Močový měchýř snese dávku maximálně do 65 Gy odpovídá komplikacím grade 3 < 6%.

Konečník se ozařuje do maximální dávky V 75 Gy < 10% tkáně odpovídá 10% riziku grade 3 komplikací.

Tenké střevo se ozařuje do maximální dávky ≥ 45 Gy a odpovídá riziku komplikací grade 3 podle RTOG < 10 %.

Limity pro vnitřní ozařování: celková dávka (teleterapie + brachyterapie) do 2 cm³ konečníku a sigmoidu ≤ 75 Gy, do 2 cm³ močového měchýře ≤ 90 Gy (Sirák, 2015, s. 8).

Poloha a příprava pacientky

K simulaci zevního ozařování užíváme plánovací CT či PET/CT a trojrozměrné plánování. Pacientka leží na ozařovacím stole na zádech v takzvané supinační poloze, má fixované dolní končetiny, obě kolena má podložena speciální podložkou – klínem, aby byla mírně pokrčená. Ruce má na hrudi nebo za hlavou, aby nepřekážely při ozařování cílového objemu. Dále musí být pacientka informována o tom, že na simulaci i každodenní ozáření musí být vyprázdněna, pokud při simulaci tak není, musí se simulace zopakovat. Doporučuje se ozařovat i plánovat s prázdným močovým měchýřem (Sirák, 2015, s. 8).

Komplikace radioterapie

Nežádoucí účinky léčby zářením se rozdělují na akutní, které se vyskytují do 1 – 2 měsíců a chronické, které se vyvíjí po dobu 18 měsíců i více po skončení terapie a jsou už doživotního trvání. Při zevní radioterapii pánve se můžou akutně vyskytnout průjemy, nucení na stolicí, častý pocit na močení, pálení a řezání při močení. Tyto komplikace ustupují po běžné léčbě do 4 týdnů.

Základní prevencí po dobu léčby zářením je zvýšit příjem tekutin a nenadýmavý jídelníček. Během ozařování v oblasti pánve a 4 týdny po skončení ozařování je vhodné nemít pohlavní styk.

Chronickými komplikacemi radioterapie v oblasti pánve může být chronický průjem, zmenšení objemu močového měchýře, edém v podbříšku, edém dolních končetin a ztráta pružnosti stěny pochvy (Masarykův onkologický ústav, 2000 – 2012, s. 6).

Ozařovací techniky

Nejčastější užívanou technikou je technika IMRT radioterapie s modulovanou intenzitou. Při této technice se přizpůsobí svazek záření tvaru cílového objemu, je usměrněna i intenzita svazku záření. Pomocí techniky IMRT lze ozařovat geometricky složitější cílové objemy a touto technikou se dosahuje i většího šetření zdravých tkání. Užívá se především u konkávního tvaru cílového objemu nebo je nádor umístěn v blízkosti kritických struktur jako je rektum. Příprava ozařovacího plánu je prováděna tzv. inverzním plánováním, kdy lékař určí požadované pokrytí dávkou pro plánovací cílový objem a kritické orgány.

Plánovací zařízení pak určuje pro každý svazek rozložení intenzity tak, aby bylo dosaženo požadované distribuce dávky. Celý proces naplánování je i ozařování technikou IMRT je časově obtížnější oproti 3D-CRT. Když se pozice cílového objemu mění v důsledku pohybu vnitřních orgánů, moderní ozařovače umí verifikovat polohu cílového objemu pomocí 3D systému přímo na radioterapeutickém přístroji. Tím se snižuje zatížení zdravých tkání zářením (Adam a kol., 2011, s. 113 - 114).

Dále se užívá při konvenčním ozařování technika čtyř polí nazývaná BOX technika. Při ozařování pánve BOX a paraaortálních uzlin (AP/PA) je při spojení obou cílových objemů používáno asymetrických clon. Izocentrum je v rovině centrálního svazku v oblasti horní hranice PTV pánve. Ozařovací pole jsou samostatně tvarována pomocí mnohalamelového kolimátoru či pomocí samostatně zhotovených stínících bloků dle plánu ozáření. Kritickými orgány jsou rektum, močový měchýř, při rozšířeném PTV na paraaortální uzliny jsou dalšími rizikovými orgány taky mícha, ledviny a tenké střevo (Šlampa a kol., 2007, s. 254).

Radikální radioterapie karcinomu čípku děložního

Radikální radioterapie je kombinace zevní radioterapie a brachyterapie. Ukončení léčby je většinou do 7 – 8 týdnů (Soumarová, 2014, s. 8 – 9).

Cílem radikální radioterapie je zničit nádor a zcela vyléčit pacienta. Je základní volbou léčby u karcinomu děložního hrdla. Při radikální radioterapii je vpravena maximální dávka záření (v případě teleterapie 60 – 80 Gy) s akceptovatelnou mírou vážnějších komplikací. Většinou je aplikována standartní frakcionací 2 Gy jednou denně a pět krát za týden. Kombinace zevní radioterapie a vnitřního ozáření je nejčastější radikální léčbou u karcinomu děložního čípku od stadia IIb a pokročilejší (Adam a kol., 2011, s. 116).

Kombinací těchto dvou léčebných modalit lze co nejefektivněji aplikovat potřebnou dávku záření do klinického cílového objemu, kdy závisí na objemu původního nádoru a postižených uzlin. K zajištění kurativní radioterapie tohoto karcinomu je potřeba vhodné technické vybavení pro plánování léčby a taky její provedení. Standardními přístroji jsou CT a RTG simulátor nebo CT simulátor pro přípravu naplánování léčby, systém pro plánování 3D zevní radioterapie, lineární urychlovač a automatický afterloadingový přístroj pro vnitřní ozařování včetně plánovacího systému a rentgenové zařízení (pojízdny rentgenový přístroj, CT simulátor) pro verifikaci pozice zavedených aplikátorů a získání dat pro výpočet dávky v cílovém objemu a v rizikových orgánech (Stankušová, 2010, s. 16).

Adjuvantní (pooperační) radikální radioterapie děložního hrdla

Cílem adjuvantní radioterapie je vyloučit předpokládanou zbytkovou mikroskopickou nemoc. Tím se snižuje riziko, že může vzniknout lokální nebo regionální recidiva choroby (Adam a kol., 2011, s. 116).

Adjuvantní radioterapie maligních nádorů děložního hrdla se týká už odoperovaných případů T1b a T2a stádií, u kterých byly nalezeny některé nepříznivé faktory. Mezi tyto faktory patří pozitivní uzliny (N1), u pT1b1 s infiltrací více než dvou třetin stromatu děložního hrdla, u objemných T1b2, pT2a, zjištění angioinvasze, T vyšší fáze než pT2a.

„Základem ozařovací techniky je zevní ozáření pánve, případně doplněné brachyterapií na poševní jizvu“. U teleterapie se energie fotonů volí dle rozměrů pánve a zvolené ozařovací techniky (nejčastěji BOX). „Základním plánovacím ozařovaným objemem je pánev se stejným

prostorovým vymezením jako u primární radioterapie“. (Stankušová, 2010, s. 18) Při zasažení lymfatických uzlin (N1) se objem ozařování zpravidla rozšiřuje.

Vnitřní ozáření spočívá v zavedení poševních ovoidů do vrcholů vagíny a ozáření pomocí afterloadingového přístroje. Vnitřní ozáření nemá obvykle opodstatnění být aplikována individuálně jako pooperační radioterapie, jediné v kombinaci s teleterapií. „Dávka z pooperační brachyterapie se počítá v hloubce 0,5 cm tkáně od povrchu ovoidů a pohybuje se kolem 15 – 20 Gy (LDR) nebo 2 x 5 Gy (HDR).“ (Stankušová, 2010, s. 18)

Zevní radioterapie pánve dávkou 45 – 50 Gy při 25 – 28 frakcích/5 – 5,5 týdne. Zda jsou pozitivní uzliny (pN1) nebo pozitivní okraj preparátu tak se doporučuje dávka 50 Gy/5,5 týdne se současným podáváním cisplatiny. Zevní radioterapie pánve 45 Gy při 25 frakcích za 5 týdnů a vnitřní ozáření na apex pochvy - ekvivalentní dávka v 0,5 cm 15 – 20 Gy při LDR.

Pro plánování a provádění pooperační zevní radioterapie i vnitřního ozáření nádorů děložního hrdla platí stejné zásady jako pro kurativní radioterapii karcinomu hrdla děložního. Kritickými orgány jsou konečník, močový měchýř, tenké střevo, popřípadě mícha a ledviny při ozařování paraaortálních uzlin (Stankušová, 2010, s.19).

Paliativní radioterapie karcinomu čípku děložního

Paliativní aplikace radioterapie je zvažována samostatně u klinického stádia IVa,b. Většinou se aplikuje zevní radioterapie nebo se může kombinovat s brachyterapií dle celkového stavu pacientky. U pacientek s velmi závažnými vedlejšími nemocemi se může provést zevní ozáření pánve dávkou 50 Gy nebo ozáření metastatických ložisek například nadklíček (Soumarová, 2014, s. 17).

Paliativní ozařování se uskutečňuje u lokálně velmi pokročilých nebo metastazujících tumorů, rovněž u pacientek v celkově špatném zdravotním stavu. Nejčastěji jde o usměrnění krvácení. Časté jsou komplikace vedlejších účinků po radiační léčbě. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří postaktnická cystitida, enteritida a proktitida, dále vytváření vezikálních či konečnickových ulcerací, vznik vezikálních a rektálních píštělí, fibróza parametrií a rozvoj otoku dolních končetin.

Komplikace jsou dle své závažnosti děleny do 4 stupňů (stupeň I. vymizí do 6 měsíců po symptomatické léčbě, stupeň II. ustane po více než půl roku a požaduje hospitalizaci, ve III. stupni je třeba chirurgická léčba, IV. stupeň je se smrtelnými důsledky). Můžou nastat pozdní

komplikace v podobě sekundárních karcinomů v ozářené oblasti (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008).

7.2. Systémová léčba – chemoterapie karcinomu děložního čípku

Samostatná chemoterapie se využívá u nádorů děložního čípku jako paliativní léčba pokročilé či recidivující choroby po vyčerpání jiných léčebných modalit (chirurgická léčba, radioterapie). Výsledky této léčby nejsou příznivé, zda neozářený zhoubný nádor děložního čípku lze považovat za chemosenzitivní chorobu, pak se po ozáření možnosti chemoterapie výrazně snižují, a to jak pro sníženou prostupnost cytostatika k tumoru, tak pro sníženou dřeňovou rezervu u těchto pacientů. Jako základní cytostatika v léčbě karcinomu cervixu se užívají platinové deriváty a ifosfamid v kombinacích (Fínek, 2002, s. 5).

7.2.1. Konkomitantní chemoradioterapie karcinomu čípku děložního

Kombinace radioterapie a cytostatik je v současné době na mnoha pracovištích léčbou první volby pro klinická stadia IIB, IIIA, IIIB a IVA u pacientek v dobrém celkovém stavu (Fínek, 2002, s. 5).

I přes dosažený technický rozvoj v radioterapii je prognóza pacientek ve stadiu III a IVA špatná. S cílem zlepšení výsledků léčby se kombinuje radioterapie s aplikací chemoterapeutik. Konkomitantní aplikace chemoterapie s radikální radioterapií přináší nejlepší výsledky kombinované léčby u pokročilých stádií choroby (st. IIB – IV).

Odpověď nádoru je rychlejší a zřetelnější ve srovnání se samostatnou léčbou zářením. Akutní toxicita při použití chemoterapeutik a zároveň záření je vyšší ve srovnání se samostatnou radioterapií (výrazný úbytek bílých a červených krvinek, urologické a gastrointestinální potíže). Kontrolované studie prokazují vylepšení lokální kontroly a případný vliv i na prodloužení celkové doby přežívání.

Kompletní odpovědi jsou uváděny v 63 – 88 %. Z chemoterapeutik, která byla využita k léčbě karcinomu čípku děložního vykazuje nejvyšší účinnost cisplatina. Dále se v léčbě chemoradioterapií využívají karboplatina, doxorubicin, cyklofosfamid, ifosfamid, 5-fluorouracil, bleomycin, etoposid, hydroxyurea, mitomycin C, taxany (Šlampa, Vyzula a Čoupek, 2001, s. 29)

7.2.2. Neoadjuvantní chemoterapie karcinomu děložního čípku

Před operačním zákrokem by měla snížit riziko uzlinových metastáz a zmenšit velikost tumoru. Neoadjuvantní nebo taky předoperační chemoterapie má velmi dobré léčebné odpovědi, ovšem v klinických studiích neprokázala v kombinaci s operací ve srovnání operace a následnou léčbou zářením prodloužení přežití (Fínek, 2002, s. 5).

Tato chemoterapie byla zkoumána nejčastěji u klinického stádia IB2, IIA a IIB. U použití kombinace neoadjuvantní chemoterapie a poté použití radioterapie nebyl prokázán jednoznačný přínos. Neoadjuvantní chemoterapie je užívána s cílem zmenšit nádor před radikálním operačním zákrokem (Cibula a kol., 2009, s. 444). Taky zmenšuje riziko diseminace nádoru při operačním zákroku. Dobré výsledky prokazuje kombinovaná chemoterapie s cisplatinou a ifosfamidem (Šlampa a kol., 2007, s. 260).

7.2.3. Adjuvantní chemoterapie karcinomu děložního čípku

Adjuvantní chemoterapie po kurativním operačním zákroku nepřináší žádnou výhodu pro pacienty. Při postižení mízních uzlin se osvědčila současně podávána cytostatika a záření čili konkomitantní radiochemoterapie. Tato kombinace v různých schématech léčby přináší určité výhody v dlouhodobějším přežívání nemocných (Fínek, 2002, s. 5).

7.2.4. Paliativní chemoterapie karcinomu děložního čípku

Chemoterapie se podává při návratu onemocnění a u metastatických ložisek. U recidiv na intenzivně ozářeném místě není možné od cytostatické léčby očekávat větší efekt v důsledku špatného prokrvení tkáně. Zda recidiva či metastatické ložiska vzniknou mimo ozařovaný objem, chemoterapeutická léčba s cisplatinou individuálně nebo v kombinaci s jinými cytostatiky má dlouhodobější paliativní efekt. Kombinovaná chemoterapie má větší výskyt toxických projevů, proto je paliativní léčba cytostatiky prováděna jako monoterapie. Nejvíce užívanými cytostatiky jsou cisplatina, ifosfamid, 5 – fluorouracil, carboplatina, paclitaxel, bleomycin, mitomycin C (Šlampa a kol., 2007, s. 260).

7.3. Chirurgická léčba karcinomu děložního čípku

V časných fázích, tedy nádorů omezených jen na dělohu, se volí ve většině případech chirurgická léčba. U tumorů s invazí do 3 mm (stadium IA1) je dostačujícím výkonem malý výkon nazývaný konizace. Ty se v současné době provádějí radiochirurgickými vysokofrekvenčními přístroji. Tato technika má velmi malé rizika dlouhodobějších komplikací.

U stadií IA2, IB1, IB2 tedy u pokročilejších nádorů je třeba odstranit i spádové pánevní mizní uzliny. Tyto kurativní operace je možno provádět laparoskopicky u menších nádorů nebo laparotomicky u pokročilejších nádorů (Rob, 2007). Výhodou chirurgické léčby je možnost histopatologického stagingu, který umožní zhodnotit prognostické faktory a na jejich základě lze doplnit jiný druh terapie (Tikovský, 2004, s. 38).

Chirurgická léčba má své místo i ve vybraných případech lokálních recidiv onemocnění v pánvi, v poslední době se užívá i v chirurgickém stagingu pokročilých stádií. Kromě významu léčebného má taky i význam diagnostický a stagingový. Žádná z dostupných moderních zobrazovacích postupů nedosahuje potřebné přesnosti ve vyšetření rozsahu choroby a operační výkon tak zůstává zlatým standardem v určení stagingu, zejména v časných stádiích.

U pokročilých fází může být chirurgický zákrok ojediněle metodou radikální, může ale upřesnit staging onemocnění, zlepšit kvalitu života, prodloužit dobu bez progresu, případně i celkové přežití. Nejčastěji při bolestech, krvácení nebo poruchách pasáže se prosazují výkony paliativní, kdy jejím hlavním cílem je zlepšení kvality života pacienta. Důležitou součástí některých rozsáhlých operačních zákroků jsou i výkony plastické a rekonstrukční například zajištění derivace moči a stolice po pánevních exenteracích.

Hlavním trendem operační léčby posledních let je upřesňování rozsahu zákroku ve smyslu modifikace radikality u každé pacientky v závislosti na přítomnosti hodnocených prognostických parametrů (Tomancová, 2010, s. 27).

8. Shrnutí léčby karcinomu děložního čípku podle FIGO stadií

Stadium IA1

Riziko postižení mizních uzlin metastázami je minimální. Zda se nevyskytuje lymfangioinvaze či angioinvaze, může se za dostatečný výkon považovat konizaci nebo prostou hysterektomii.

Stadium IA2, IB1 (nádor do velikosti 2 cm)

Tady je riziko postižení mizních uzlin už vyšší. U mladých pacientek s přáním mít ještě dítě se užívá výkon zachovávající plodnost (tracheloplastika s laparoskopickou lymfadenektomií). U ostatních pacientek je doporučena radikální hysterektomie s pánevní lymfadenektomií se zákrokem na adnexech dle věku a předoperačního nálezu.

Stadium IB1 (nádor o velikosti větší než 2 cm), IIA1

Radikální chirurgické odstranění dělohy se systematickou pánevní lymfadenektomií, popřípadě doplnění paraaortální lymfadenektomie při předoperačně zjištěné pozitivitě pánevních uzlin.

Stadia I – IIA

Léčba zářením je metoda volby při kontraindikaci nebo zamítnutí chirurgické léčby pacientkou.

Stadia IIB – III

Základem léčby je kombinace vnitřního ozáření tedy brachyterapie primárního nádoru a zevního ozáření malé pánve a uzlinového systému. V některých indikovaných případech konkomitantní chemoradioterapie.

Stadium IV

V léčbě IV stadia se užívá paliativní chemoterapie nebo radioterapie dle převažující symptomatologie. Hlavním cílem je zlepšení kvality života pacientek, úleva od bolesti (Adam a kol., 2004, s. 220; Chovanec a Náležinská, 2014, s. 271).

Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo předložit vyhledané informace, poznatky a údaje o karcinomech děložního čípku a jejich léčbě různými léčebnými modalitami. Hlavní cíl byl vymezen čtyřmi dílčími cíli tyto cíle byly splněny. Bakalářská práce je rozdělena do osmi hlavních kapitol, které postupně popisují základní rysy a obecné charakteristiky nádorů děložního čípku a možnosti jejich léčby různými terapeutickými postupy zejména radioterapie a kombinace radioterapie s chemoterapií a také paliativní léčba.

Zhoubné nádory čípku děložního se poměrně často vyskytují u žen středního věku, ale nejsou výjimkou ani u mladších žen kolem 25 - 30 let. Tyto zhoubné nádory jsou u žen jedny z nejčastějších nádorů a stále jejich incidence vzrůstá, avšak úmrtnost na tohle onemocnění klesá z důvodů moderních terapeutických přístrojů a vyspělosti současné doby. Nejčastěji se u žen vyskytují spinocelulární karcinomy a adenokarcinomy. Ostatní nádory jsou ojedinělé a vzácné.

Hlavním rizikovým faktorem je přenos HPV infekce typu 16 a 18 a sexuální chování ženy například brzký pohlavní styk, promiskuita partnerů a mnoho sexuálních partnerů. Prevence u těchto nádorů je opakovaný odběr cytologických stěrů, vakcinace proti HPV infekci a také užívání ochrany při pohlavním styku. Také je důležitá prevence proti lidskému papilomaviru.

Základní léčebnou modalitou u časných stádií je chirurgický zákrok nazývaný hysterektomie neboli odstranění celé dělohy a konizace neboli odstranění děložního čípku.

Konkomitantní chemoradioterapie tedy kombinace cytostatik s radioterapií se indikuje u stádií IIB, IIIA, IIIB a IVA u pacientek v dobrém celkovém stavu a pacientky se s vysokou pravděpodobností zcela vyléčí. Samostatná chemoterapie se užívá jako paliativní metoda léčby u pokročilých až recidivujících onemocnění po absolvování ostatních léčebných modalit. Samostatná zevní radioterapie se může indikovat také jako paliativní léčba na zmírnění bolesti a zlepšení kvality života. Brachyterapie konkrétně uterovaginální aplikace se využívá v kombinaci se zevním ozářením. Tato aplikace se zahajuje ve 3. – 4. týdnu zevního ozařování. Vnitřně se ozařuje jednou až dvakrát týdně a dohromady je 3 – 5 aplikací. Je velice účinná, protože se aplikuje vysoká dávka záření přímo do nádorového ložiska za krátký čas.

V blízké době se očekává rozšíření a vývoj nových technologií a postupů využívajících ionizující záření, proto se může předpokládat, že radioterapie bude i nadále sloužit jako základní metoda volby při léčbě zhoubných nádorů čípku děložního v pokročilejších stádiích.

Referenční zdroje

ADAM, Zdeněk a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. 684 s. ISBN 80-247-0896-5.

ADAM, Zdeněk a kol., ©2011. *Obecná onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 394 s. ISBN 978-80-7262-715-8.

BARRETT, Ann et al., 2009. *Practical Radiotherapy Planning*. 4. vyd. Londýn: Hodder Education, 432 s. ISBN 9780340927731.

CIBULA, David a kol. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 614 s. ISBN 978-80-247-2665-6.

DOLEŽEL, Martin. 3D HDR brachyterapie v léčbě gynekologických malignit. *Postgraduální medicína* [online]. 2009, roč. 2009, č. 3 [cit. 2016-01-24]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/3d-hdr-brachyterapie-v-lecbe-gynekologickych-malignit-414592>

FÍNEK, Jindřich. Chemoterapie a radioterapie tří nejčastějších gynekologických malignit. *Lékařské listy* [online]. 2002, roč. 2002, č. 18, s. 5 [cit. 2016-01-30]. ISSN 1805-2355. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/chemoterapie-a-radioterapie-tri-nejcastejsich-gynekologickych-ma-144692>

CHOVANEK, Josef a Monika NÁLEŽINSKÁ. Přehled diagnostiky a léčby karcinomu 1děložního hrdla. *Onkologie* [online]. 2014, roč. 8, č. 6, s. 269 – 274 [cit. 2016-01-22]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/06/07.pdf>

CHOVANEK, Josef, Zuzana DOSTÁLOVÁ a Jana NAVRÁTILOVÁ. Karcinom hrdla děložního. *Profesní aktuality* [online]. 2008. [cit. 2016-01-30]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/karcinom-hrdla-delozniho-355388?category=profesni-aktuality>

KRŠKA, Zdeněk a kol., 2014. *Chirurgická onkologie*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 872 s. ISBN 978-80-247-4284-7.

MACHAROVÁ R. a D. TOMKOVÁ. XXXVII. Brněnské onkologické dny. *Sborník abstrakt – Asistence radiologického asistenta při uterovaginální aplikaci v léčbě karcinomu děložního hrdla, které se konalo ve dnech 18. – 19. dubna 2013 v Brně*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2013, s. 125. ISBN 978-80-904596-9-4. Dostupné z: http://www.eonkologie.cz/images/stories/KO_2013/KO_2013-BOD.pdf

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV. O nádoru děložního čípku. *Linkos* [online]. ©2009 – 2016 [cit. 2016-01-05]. Dostupný z: <https://www.mou.cz/o-nadoru-delozniho-cipku/t2030>

MUŽÍK, Jan, Lenka ŠNAJDROVÁ a Jakub Gregor, ©2016. Epidemiologie karcinomu hrdla děložního v České republice. *Cervix.cz* [online]. [cit. 2016-03-27]. Dostupné z: <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho>

PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody: V. díl Brachyterapie*. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998. 33 s. ISBN 80-7013-266-3.

PORŠOVÁ, Martina. Lidský papilomavirus. *Medicina pro praxi* [online]. 2008, roč. 5, č. 5, s. 218 – 223 [cit. 2015-11-15]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/med/2008/05/10.pdf>

Pracovníci Kliniky radiační onkologie Lékařské fakulty MU. *Pokyny pro nemocné léčené brachyradioterapií*. Masarykův onkologický ústav v Brně [online]. 2000 – 2012, s. 1 – 7 [cit. 2016-01-24]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/ostatni-informacni-materialy/t2544>

ROB, Lukáš. Zhoubné nádory děložního hrdla (čípku). *Linkos* [online]. ©2016 [cit. 2016-01-12]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/zhoubne-nadory-delozniho-hrdla-cipku/>

SIRÁK, Igor. *Protokol pro léčbu karcinomu hrdla dělohy*. Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové [online]. 2015, s. 1 – 9 [cit. 2016-01-29]. Dostupné z: <https://www.fnhk.cz/fs875/nadory-hrdla-delozniho.pdf>

SOUMAROVÁ, Renáta. *Léčebné standardy – Nádory čípku děložního*. Oddělení radioterapie a onkologie, Nemocnice Nový Jičín, a. s. 2014, s. 1 -20. Dostupné z: Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

SROBF ČLS JEP, ©2005 – 2010. Plánování léčby zářením. *Srobf.cz* [online]. [cit. 2016-01-27]. Dostupné z: <http://www.srobf.cz/cz/Planovani/>

SROBF ČLS JEP, ©2005 – 2010. Zevní radioterapie. *Srobf.cz* [online]. [cit. 2016-01-27]. Dostupné z: <http://www.srobf.cz/cz/Vysetreni/>

STANKUŠOVÁ, Hana. XVII. Jihočeské onkologické dny. *Sborník přednášek – Diagnostika a léčba nádorů vaječníků, čípku a těla děložního, které se konalo ve dnech 14. – 16. října 2010 v Českém Krumlově*. České Budějovice: Nemocnice České Budějovice, a. s., 2010, 105 s. ISBN neuvedeno. Dostupný z: http://www.linkos.cz/files/abstrakta/JOD_2010_sbornik.pdf

ŠLAMPA, Pavel a kol., 2007. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.

ŠLAMPA, Pavel, Rostislav VYZULA a Petr ČOUPEK. Konkomitantní chemoradioterapie. *Lékařské listy* [online]. 2001, roč. 2001, č. 51 – 52, s. 29 [cit. 2016-01-30]. ISSN 1805-2355. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/konkomitantni-chemoradioterapie-141345>

ŠPAČEK, Jiří, Stanislav ŠTIPL a Petr HALADA. Jaké jsou zásady racionálního přístupu u pacientek s karcinomem děložního hrdla? *Postgraduální medicína* [online]. 2011, roč. 2011 č. 2 [cit. 2016-01-24]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/jake-jsou-zasady-racionalniho-pristupu-u-pacientek-s-karcinomem-delozniho-hrdla-457920>

TIKOVSKÝ, Jiří. Současný pohled na diagnostiku a terapii karcinomu hrdla děložního. *Sanquis* [online]. 2004, roč. 2004, č. 33. s. 38 [cit. 2015-12-19]. ISSN 1212-6535. Dostupné z: <http://www.sanquis.cz/index2.php?linkID=art518>

TOMANCOVÁ, Věra. Léčba karcinomu děložního hrdla. *Lékařské listy* [online]. 2010, roč. 2010, č. 7, s. 27 [cit. 2016-01-24]. ISSN 1805-2355. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/lecba-karcinomu-delozniho-hrdla-450786>

Seznam zkratek

3D	trojrozměrný
3D – CRT	trojrozměrná konformní radioterapie
AP	předozadní
BRT	brachyterapie
cm	centimetr
CT	výpočetní tomografie
cTNM	klinická (preterapeutická) klasifikace
CTV	klinický cílový objem
ČR	Česká republika
FIGO	Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví
G	grading
GBq	giga Becquerel
GTV	nádorový objem
Gy	Gray
Gy/h	Gray/hodinu
HDR	high dose rate
HIV	human immunodeficiency virus
HPV	human papillomavirus
HR HPV	high - risk human papillomavirus
IMRT	intensity modulated radiation therapy
IVU	intravenózní urografie
LBC	liquid base cytology
LDR	low dose rate
L	bederní obratel

LL	laterolaterální
MeV	mega volt
MDR	medium dose rate
MR	magnetická rezonance
PA	zadopřední
PET/CT	hybridní zobrazovací metoda pomocí pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie
pTNM	patologická (postoperativní) klasifikace
PTV	plánovací cílový objem
RTG	rentgenový
SCC	squamous cell carcinoma antigen
st	stadium
STD	sexually transmitted diseases, sexuálně přenosné nemoci
Tis	preinvazivní karcinom
TNM	tumor,noduli = uzliny, metastázy
tzv.	takzvaný
Th	hrudní obratel
UVAG	uterovaginální aplikace
V	objem
RTOG	radiation therapy oncology group

Seznam obrázků

Obrázek 1 – Klasifikace FIGO a TNM.....	16
Obrázek 2 – Uterovaginální aplikátor pro ozařování nádoru hrdla děložního.....	27
Obrázek 3 – Snímkování pánve po zavedení aplikátorů a před plánováním ozáření..	28
Obrázek 4 – Samotné provedení ozáření brachyterapií.....	28
Obrázek 5 – Hranice při ozařování karcinomu děložního čípku.....	29