



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Karcinom děložního čípku, porovnání léčby a výsledků

Carcinoma of the Cervix, Comparison of Treatment and results

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: MUDr. Emanuela Kmoníčková

Eliška Moudřichová

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Akademický rok: 2017/2018

Z a d á n í b a k a l á ř s k é p r á c e

Student: **Eliška Moudřichová**
Obor: Radiologický asistent
Téma: **Karcinom děložního čípku, porovnání léčby a výsledků**
Téma anglicky: Carcinoma of the Cervix, Comparison of Treatment and Results

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Předmětem bakalářské práce bude problematika onemocnění děložního čípku. Budu se věnovat porovnání léčby a výsledků u několika případů. Teoretická část bude pojednávat o principu zobrazovacích metod, o terapii a prevenci. Bude zde uvedena anatomie čípku děložního, klinické příznaky a dispenzarizace. V praktické části budou na určitých kazuistikách srovnány výsledky léčby u pacientek radikálně léčených brachyterapií i zevním ozářováním, léčených pouze zevním zářením a léčených konkomitantním ozářením s chemoterapií. Závěr bude pojednávat o zhodnocení výsledků léčby jednotlivých pacientek, podle stádia onemocnění a druhu terapie, kterou podstoupily.

Seznam odborné literatury:

- [1] NAG Subir, FUTURA PUBLISHING COMPANY, INC ,Principles and practice of brachytherapy, New York, 1997, 732 s., ISBN 0-87993-654-1
- [2] CIBULA David, PETRŽELKA Luboš a kolektiv, Onkogynekologie, Praha: GRADA, 2009, 616 s., ISBN 0-87993-654-1
- [3] Česká onkologická společnost, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, Modrá kniha České onkologické společnosti, Brno, 2017, 250 s., ISBN 978-80-86793-42-9
- [4] ŠLAMPA, Pavel, Radiační onkologie v praxi, ed. 2. aktual. vyd., Brno: Masarykův onkologický ústav, 2007, ISBN 978-80-86793-08-5

Zadání platné do: 20.09.2019

Vedoucí: MUDr. Emanuela Kmoníčková

Konzultant: Bc. Antonín Teplý

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářkou práci s názvem *Karcinom děložního čípku, porovnání léčby a výsledků* vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne 17. května 2018

.....

Eliška Moudřichová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovat paní MUDr. Emanuele Kmoníčkové za její odborné vedení mé bakalářské práce, vstřícný přístup, poskytování materiálu trpělivost a ochotu. Dále bych chtěla poděkovat pracovníkům Ústavu radiační onkologie v Nemocnici Na Bulovce za jejich milý přístup.

Abstrakt

Předmětem mé bakalářské práce je léčba pacientek s karcinomem děložního čípku. Budu se věnovat porovnání léčby a výsledků u několika případů.

Teoretická část bude pojednávat o anatomii ženského pohlavního ústrojí, diagnostice a principu zobrazovacích metod zhoubného bujení čípku děložního, klinice, terapii, prevenci a dispenzarizaci žen s karcinomem čípku děložního. Bude zde uvedena anatomie čípku děložního, klinické příznaky a dispenzarizace.

V praktické části budou na konkrétních kazuistikách srovnány výsledky léčby u pacientek radikálně léčených konkomitantní kombinovanou chemoradioterapií (tzn. teleradioterapií, brachyterapií i chemoterapií), léčených pouze zevním zářením a brachyterapií bez chemoterapie, léčených zevním ozářením s chemoterapií a léčených samostatnou teleradioterapií.

V závěru se soustředím na zhodnocení výsledků léčby jednotlivých pacientek, podle stádia onemocnění a druhu terapie, kterou podstoupily.

Klíčová slova

brachyterapie, radioterapie, karcinom, čípek děložní, diagnostika

Abstract

The subject of my bachelor thesis is the treatment of patients with cervical carcinoma. I will be comparing treatment and results in several cases.

The theoretical part will deal with the anatomy of the female genital tract, diagnostics and the principle of imaging methods of malignant uterine cervix, clinic, therapy, prevention and dispensarization of women with cervical cancer. There will be mentioned anatomy of the cervix, clinical symptoms and dispensarization.

In the practical part will be compared in some case studies, the particular results of the treatment in patients treated radically with concomitant combined chemoradiotherapy (ie, by teleradiotherapy, brachytherapy and chemotherapy), treated only with external radiation and chemotherapy-free brachytherapy, treated with external radiation chemotherapy and treated with separate teleradiotherapy.

The conclusion will deal with the evaluation of the results of individual patients' treatment, according to the stage of the disease and the type of therapy what they underwent.

Keynotes

Brachytherapy, radiotherapy, carcinoma, cervix uterine, diagnostics

Obsah

1. Úvod	9
2. Současný stav řešené problematiky	10
2.1 Anatomie ženských pohlavních orgánů	10
2.1.1. Zevní pohlavní orgány	10
2.1.2. Vnitřní pohlavní orgány	11
2.2. Fyziologické změny cervixu a tvorba transformační zóny	13
2.2.1. Šikmá metaplazie	15
2.2.2. Cytologická korelace	16
2.2.3. Vrozená transformace	17
2.2.4. Histogeneze vrozené transformační zóny	18
2.2.4. Cytologická korelace	19
2.3. Karcinom čípku děložního	19
2.3.1. Rizikové faktory pro vznik zhoubného bujení	19
2.3.2. Prognostické faktory	20
2.3.3. Prevence a screening	21
2.3.4. Diagnostika	22
2.4. Staging	24
2.5. Patologie	25
2.5.1. CIN 1	25
2.5.2. CIN 2	26
2.5.3. CIN 3	26
2.5.4. Spinocelulární karcinom čípku invazivní	27
2.5.5. Endocervikální adenokarcinom in situ	28
2.6. Léčba	28
2.6.1. Chirurgická léčba	29
2.6.2. Mapování a detekce sentinelové uzliny	30
2.6.3. Chemoterapie	31
2.6.4. Radioterapie	32
2.7. Sledování po léčbě (dispenzarizace)	39
3. Cíl práce	40
4. Metodika	41
4.1. Kazuistika 1	42
4.2. Kazuistika 2	42

4.3. Kazuistika 3.....	43
4.4. Kazuistika 4.....	44
5. Výsledky.....	45
6. Diskuze.....	48
7. Závěr.....	50
8. Seznam použitých zkratek.....	51
9. Seznam použité literatury.....	52
10. Seznam použitých obrázků a tabulek.....	53

1. Úvod

Bakalářská práce se zabývá tématem karcinomu děložního čípku. Problematika tohoto nádorového onemocnění je čím dál tím častější a diskutovanější. V současné době je karcinom děložního čípku jeden z nejčastějších malignit ženského pohlavního ústrojí. Velkou roli hraje věk ženy, ale i počet sexuálních partnerů. V bakalářské práci se tedy budu zajímat o prognostické faktory, které přispívají k narůstajícímu počtu karcinomu čípku děložního. Dále se budu zajímat o screeningový program, který by měl přispět k prevenci a tedy eliminaci tohoto druhu karcinomu. Screeningové programy by měly být nedílnou součástí preventivních gynekologických prohlídek. Bohužel některé ženy tyto pravidelné kontroly nedodržují a tedy u této skupiny žen je větší riziko, že se případná malignita děložního čípku diagnostikuje příliš pozdě a léčba těchto pacientek je mnohdy už pouze paliativní.

V bakalářské práci budu mimo jiné popisovat anatomii ženských pohlavních orgánů a budu se zajímat o staging tedy o stádia onemocnění karcinomem čípku děložního. Pomocí stagingu indikujeme druh léčby, popřípadě jakou vhodnou kombinaci zvolit. Budu se zde také zajímat o fyziologické změny cervixu a o tvorbu transformačních zón. Nedílnou součástí bakalářské práce je popis a možnosti léčby. Je zde uvedeno rozdělení léčebných modalit, podrobněji popíšu zevní radioterapii, léčbu brachyterapií a konkomitantní chemoterapií. Je zde popsáno i patologické rozdělení karcinomu čípku děložního.

V praktické části bakalářské práce jsou uvedeny čtyři kazuistiky nenáhodně vybraných žen, které se léčily pro karcinom čípku děložního. V kazuistikách je popsána diagnóza, věk, způsob léčby a výsledek léčby. Na základě těchto čtyř případů porovnávám způsob léčby a její účinnost u každé z pacientek.

2. Současný stav řešené problematiky

2.1. Anatomie ženských pohlavních orgánů

2.1.1. Zevní pohlavní orgány

Do ženských vnějších pohlavních orgánů patří stydký pahorek, velké stydké pysky, malé stydké pysky, klitoris, vstup do pochvy a vestibulární žlázy.

2.1.1.1. *Mons pubis*

Mons pubis je zaoblená, ochlupením pokrytá oblast kůže a tukové tkáně nad pubis symphysis a okolí stydké kosti. Před pubertou je mons pubis relativně plochá a holá, a labia minora jsou nevýrazně tvarovaná. V průběhu adolescence se mons stává prominentní s hrubým ochlupením a začíná mírně atrofovat během menopauzy.

2.1.1.2. *Velké stydké pysky*

Stydké pysky jsou dva podélné záhyby kůže, které sahají od mons pubis, k perineu. Společně tvoří boční hranice vulvy. Každé labium má pigmentovaný hladký povrch pokrytý chloupky s růžovým vnitřním povrchem a velkými mazovými folikuly. Mezi těmito plochami se nachází volná pojivová a tuková tkáň s hladkou svalovinou, cévami, nervy a žlázami. Podkožní vrstva se skládá z povrchové tukové vrstvy a z hluboké membranózní vrstvy. Patent processus vaginalis může také dosáhnout labia. Labia se vepředu spojují, aby zformovala přední komisury. Vzdálenost mezi konečníkem a vulvou je přibližně 2.5–3 cm a označuje se tak gynekologické perineum. (1)

2.1.1.3. *Malé stydké pysky*

Malé stydké pysky jsou dva malé kožní záhyby, bez tuku, které leží mediálně od velkých stydkých pysků. Rozšiřují se od klitorisu šikmo dolů, laterálně a lemují poševní otvor. Horní vrstva na každé straně přechází nad klitoris tvoří předkožku, zatímco spodní

vrstva přechází pod klitoris a tvoří uzdičku klitorisu. Mazové váčky se nacházejí na vnitřním povrchu. Srůsty mezi malými stydkými pysky jsou časté u prepubertálních dívek, což u nich způsobuje větší náchylnost ke vzniku infekce močových cest.

2.1.1.4. Vestibul

Je dutina, která leží mezi labia minora. Obsahuje poševní a vnější uretrální otvory, dále vývody párových Bartoliniho žláz (nachází se ve spodní části vstupu poševního) a Skeneho žláz (ty jsou v blízkosti ústí močové trubice). Močová trubice se otevírá asi 2,5 cm pod klitorisem nad oblastí vaginálního otvoru. Vestibulární žlázy se nachází po stranách a jejich přední konce jsou rozšířené. (1)

2.1.1.5. Klitoris

Klitoris je orgán topořivé struktury o délce cca 8 cm. Skládá se z kořene, těla a žaludu. Tělo lze nahmatat přes kůži. Obsahuje dvě topořivá tělesa složená z erektilní tkáně, která jsou v husté vazivové tkáni. Jeho epitel má vysokou citlivost a je důležitý v sexuální reakci. Vrozená absence klitorisu je považována za anomálii. (1)

2.1.2. Vnitřní pohlavní orgány

2.1.2.1. Pochva

Vagina je fibromuskulární trubice lemovaná non-keratinizovaným rozvrstveným epitelem. Sahá od začátku labia minora až do dělohy. Horní část pochvy se upíná na děložní hrdlo, tím se tvoří klenba (fornix). Klenba má různé části a to přední, zadní, pravé a levé boční. Pochva svírá úhel 90 stupňů k děložní ose, tento úhel se mění s obsahem močového měchýře a konečníku. Délka přední stěny je cca 7,5 cm dlouhá a zadní stěna je přibližně 9 cm dlouhá.

Pochva se otevírá zevně poševním vchodem. Velikost poševní vchodu se liší, ten je schopen velkého roztažení při porodu a v menší míře i při pohlavním styku. Blána je tenký

záhyb sliznice, který se nachází jen ve vaginální otvoru. Blány se velmi liší ve tvaru a rozměru. V poševním vchodu se před prvním pohlavním stykem nachází panenská blána, která se obvykle protrhne při prvním pohlavním styku, ale může prasknout dříve, během non-sexuální fyzické aktivity. (1, 2)

2.1.2.2. Děloha

Děloha je silnostěnný, svalnatý orgán nacházející se v pánvi, mezi močovým měchýřem a konečníkem. Je mobilní, což znamená, že její poloha se mění s roztahováním močového měchýře a konečníku. Dělohu tvoří tři vrstvy a to endometrium (slizniční výstelka), myometrium (děložní svalovina) a perimetrium (serózní blána, která dělohu kryje). Tělo dělohy je hruškovitého tvaru o velikosti cca 8 x 4,5 x 3,5 cm a sahá od fundu k děložnímu čípku. Slouží jako reprodukční orgán a zajišťuje vývoj oplozeného vajíčka. Mezi vývojové anomálie dělohy patří např. absence tvaru hrušky a to při selhání Mulleriánských kanálků. (1)

2.1.2.3. Děložní hrdlo

Děložní hrdlo je část dělohy, která prominuje do pochvy. U prvorodiček má čípek tvar kulatý, zatímco po porodu má tvar příčné štěrbin. Díky hrdlu se do dělohy nedostávají infekce, uzavírá ji a v těhotenství udržuje plod. Vnější konec čípku vstupuje na horním konci pochvy, kde dochází k dělení čípku do supravaginální a vaginální části. Děložní hrdlo se skládá ze dvou druhů epitelů a to dlaždicovitého a cylindrického. Přechodem mezi těmito dvěma epitely vzniká transformační zóna, kde dochází nejčastěji ke vzniku karcinomu děložního čípku.

2.1.2.4. Vejcovody

Neboli tuba uterina je párová trubice, která složí k transportu vajíček do dělohy. Vejcovod je 10–15 cm dlouhý a 0,5 široký. Je tvořen cylindrickým epitelem s řasinkami a díky jeho peristaltickým pohybům transportuje vajíčka do dutiny děložní. K oplození vajíčka dochází většinou už ve vejcovodu.

2.1.2.5. Vaječníky

Jedná se o párovou pohlavní žlázu, která v měsíčních cyklech produkuje vajíčka a ženské pohlavní hormony. U dospělých žen, které nejsou těhotné se vaječníky nachází po straně dělohy blízko k boční pánevní stěně a jsou zavěšené v pánevní dutině pomocí mesovaria. Mesovarium je připojeno k horní hranici zadní strany širokého děložního vazů (ligamentum ovarii proprium). Jejich průměrné rozměry jsou 4x2x3 cm v reprodukčním věku ženy, tyto rozměry se ale až zdvojnásobí v průběhu těhotenství. U novorozence jsou jejich rozměry 1.3x0.6x0.4 cm. Před první menstruací mají vaječníky třetinovou velikost oproti vaječnickům dospělé ženy. Jejich velikost se postupně zvětšuje s růstem a výrazně zmenšuje po menopauze.

V embryonálním a raném fetálním stadiu života jsou vaječníky umístěny v bederní oblasti v blízkosti ledvin. U dívek leží vaječníky na, nebo pod kyčelní kosti a nad stydkou sponou v jakémkoliv věku. Během těhotenství jsou vaječníky zvednuty v pánvi do 14 týdnu těhotenství, kdy se stanou částečně součástí břišní struktury. Ve třetím trimestru jsou už zcela břišní strukturou a leží svisle za sebou na boční straně dělohy. (1, 2)

2.1.2.6. Tepny

Arteriální prokrvení ženského zevního genitálu je odvozeno z povrchového a hlubokého větvení femorální tepny a vnitřní stydké tepny, které zajišťují prokrvení z každé strany.

2.1.2.7. Žíly

Žilní odtok z vulvy zajišťují vnější stydké žíly, které krev odvádí do vena saphena parva magna. K žilnímu odtoku z klitorisů dochází skrze hluboké dorzální žíly do vnitřní stydké žíly a přes povrchní dorzální žíly do vnější stydké a do dlouhé safenózní žíly.

2.2. Fyziologické změny cervixu a tvorba transformační zóny

Základem pro vývoj cervikálních epiteliálních abnormalit je tvorba transformační zóny. V této oblasti cervixu se nejčastěji objevuje cervikální intraepitelální neoplazie (dále jen

CIN) a případně invazivní karcinom skvamózních buněk. Před dosažením puberty je skvamosloupcový uzol umístěn na vnější cervikální ose. Během dospívání vzrůstá hladina cirkulujících ovariálních hormonů, což vede k nárůstu objemu jak těla dělohy, tak děložního čípku. Následkem tohoto zvýšení velikosti děložního čípku je to, že vyčnívá směrem ven, a to spíše výrazně přední a zadní částí čípku než po jeho stranách. V důsledku této změny tvaru děložního čípku leží endocervikální epitel spolu s podkladovými kryptami a stromatem na vaginální části děložního čípku. Ektopický endo-cervikální epitel se nachází na ektocervixu a je červený a drsný. Je červený, protože sloupcovitý epitel tvoří jedna tlustá buněčná vrstva v podstatě průhledná pro bohatou síť podkladových cév. A je drsný kvůli vilové struktuře endocervikální tkáně. K popisu vzhledu této červené, hrubé oblasti kolem vnější osy se používá termínu „eroze“, a to z důvodu, že rysy naznačují, že došlo ke ztrátě krycího epitelu v této oblasti, avšak od tohoto pojmenování by mělo být upuštěno z důvodu, že neexistují žádné známky ulcerace. Správné označení této oblasti je transformační zóna, protože v této zóně může nastat očekávaná transformace na metaplastický dlaždicový epitel a abnormální transformaci na CIN (tedy dělení pro histopatologický nález). Tvorba této tzv. transformační zóny není procesem, při kterém je jeden typ epitelu ulcerován a je nahrazen jiným, ani není otázkou jednoho typu epitelu, který pokrývá jiný. Výše popsané proto vede k závěru, že koncept léčivé eroze je zastaralý, a proto by měl být nahrazen podrobným pochopením transformační zóny, tedy její formací a zráním. Výskyt tzv. procesu everze, jenž vede ke vzniku transformační zóny, lze zaznamenat převážně během dospívání. Nadto lze zaznamenat výskyt tohoto procesu i v novorozeneckém období a s každým těhotenstvím, přičemž squamocolumnární spojení se po skončení těhotenství regresuje na přibližně stejnou pozici jako před těhotenstvím. Mimo tyto výše uvedené příklady vzniku transformační zóny přispívá taktéž podávání perorální antikoncepce. (2)

Běžný fyziologický výsledek rozvoje děložního čípku je nahrazením endocervikálního sloupcovitého epitelu epitelem procesem metaplazie. S blížícím se obdobím menopauzy nastává proces tzv. inverze, kdy se tento výše zmíněný proces everze změní tak, že transformační zóna má tendenci přejít zpět do cervikálního kanálu. Z tohoto důvodu, umístění celé transformační zóny uvnitř cervikálního kanálu, může být u postmenopauzální ženy viditelná transformační zóna kolposkopií či pouhým okem. U postmenopauzální ženy může být celá transformační zóna umístěna uvnitř kanálu a viditelná pouhým okem, tak i kolposkopií. Ve vztahu k děložnímu čípku je taktéž nezbytné zmínit termín „ektropion“, jehož význam spočívá v ohýbání a je synonymem pro výše zmiňovanou everzi. Zaznamenáváme

proto stupeň everze, kdy rugozní architektura endocervixu je obzvláště zřejmá na vaginální části cervixu, zatímco jiné znamenají dodatečný prvek úrazu děložního čípku, obvykle porodem.

2.2.1. Šikmá metaplazie

Mechanismus šikmé, tzv. dlaždicové metaplazie umožňuje nahrazovat vysoce specializované, křehké sloupcové buňky endocervikálního epitelu, jež jsou běžně přítomny, mnohem tvrdším a odolnějším šupinovitým epitelem. Přítomnost dlaždicové metaplazie však nenaznačuje žádné zvýšené riziko vývoje následné malignity. Podmínky musejí být příhodné pro dlaždicovou metaplazii předtím, než prekursori spinocelulárního karcinomu mohou iniciovat jejich vývoj v děložním hrdlu. Proces dlaždicové neboli skvamózní metaplazie spočívá v náhradě epitelu složeného z mucinózních, tzv. sloupcových buněk epitely dlaždicových buněk, přičemž se původní sloupcové buňky pochopitelně nemění na nové dlaždicové buňky, kdy důvodem k tomu je, že zralé epiteliální buňky jednoho typu se nemohou změnit a stát se dalším buněčným typem. Jako podnět k dlaždicové metaplazii v děložním čípku lze považovat zvýšenou aciditu vaginálního prostředí ve srovnání s cervikálním kanálem, kdy prvním příznakem je změna vzhledu rezervních buněk pod sloupcovými epiteliálními buňkami. Otázkou však stále zůstává příčina vzniku těchto rezervních buněk, kdy jejich přítomnost v malých počtech lze zaznamenat pod sloupcovým epitelem, jež hrají pomocnou úlohu při doplňování těchto sloupcových buněk ztracených exfoliací. (2)

Studie, které analyzovaly expresi cytokeratinu u různých typů cervikálního epitelu, a to včetně rezervních buněk, původních skvamózních buněk, endocervikálních sloupcových buněk, neoplastických buněk a metaplastických dlaždicových buněk, vykazovaly úzké vztahy v expresi cytokeratinu mezi rezervními buňkami a endocervikálními sloupci podporujícími tento původ u rezervních buněk. Odlišná alternativní teorie naopak hovoří o možnosti vzniku rezervních buněk ze stromálních buněk, či dokonce z krevních monocytů. Avšak rezervní buňky či metaplastický epitel neobsahují vimentin, což je intermediární vlákno přítomné v mnoha mezenchymálních buňkách, a to včetně cervikálních stromálních buněk, jež naopak neobsahují cytokeratin. Rezervní buňky se nejprve objevují jako řada nepopsatelných malých

kulatých buněk pod sloupcovým epitelem, obvykle po obrysu vil a často i povrchnějších kryptech. V tomto stadiu se tento stav obvykle označuje jako proliferace rezervních buněk. S pokračujícím podnětem dochází k proliferaci rezervních buněk, aby se vytvořila vrstva několika tlustých buněk, čímž se prostor mezi vilkami vylamuje, čímž se zploští povrch transformační zóny. Tato funkce je snadno zhodnotitelná pomocí kolposkopu. V tomto stadiu mohou sloupcové buňky zůstat na povrchu jako intaktní vrstva nebo budou pravděpodobněji vypadat jako fragmentované ostrovy mucinózních epiteliálních buněk. V této fázi epitel ukazuje vlastnosti neúplné a nezralé dlaždicové metaplazie. Neúplné, protože sloupcové buňky nejsou zcela nahrazeny dlaždicovými buňkami, a nezralé, protože dlaždicový epitel není zcela zralý. Současně se postupně zbývající fragmentované sloupcové buňky vylučují a dlaždicovité buňky, jež nyní tvoří celou tloušťku epitelu, se začínají přeměňovat na zralé a nakonec vytvářejí tzv. metaplastický epitel, jež je neodlišitelný od normálního zralého glykogenovaného dlaždicového epitelu. Ve většině případů zmizí již před úplným dozráním poslední sloupcové buňky, což může mít za následek, že metaplastický epitel je falešně pozitivní pro CIN. Při diagnostice CIN je za důležité kritérium považováno složení metaplastického epitelu skvamovými, tedy dlaždicovými buňkami, jež jsou nezralé až k jeho povrchu. V daném případě jsou však metaplastická jádra pravidelná a kulatá či oválná, obsahující jeden prominentní nukleol, což kontrastuje s CIN, jehož podstatou je mnohotvárnost. V tomto finálním stadiu postrádají tato jádra metaplastického epitelu hyperchromazii a současně je mitotických obrazů málo a nejsou nikdy abnormální. Proto v konečném stadiu může být zralý metaplastický skvamózní epitel histologicky neodlišitelný od původního dlaždicového epitelu a jediným důkazem je přítomnost krypt s jejich mucinózním epitelem. (1, 2)

2.2.2. Cytologická korelace

Jedním z nejdůležitějších aspektů spojených s cytologickým rozpoznáváním dlaždicové metaplazie je zhodnocení široké škály vzhledu metaplastických buněk. Jak nezralé, tak zralé buněčné typy jsou často vidět společně s celým spektrem změn v rámci jediného děložního hrdla. Z cytologického hlediska termíny "nezralé" a "zralé" mají mírně odlišný význam od pojmů, které používají histopatologové. Buňky vzniklé z histologicky zralého metaplastického epitelu budou prakticky nerozeznatelné od zralých dlaždicových buněk. Termín "zralý" používá cytolog k popisu buněk, které vykazují některé rysy

diferenciace, ale stále vykazují některé charakteristiky pozorované u nezralých metaplastických buněk. (2)

2.2.2.1. Reservační buněčné hyperplasie

Reservační buňky se objevují jako malé kulaté buňky s úzkým okrajem zeleného barvení cytoplazmy. Jádra jsou často hyperchromatická s hrubě shlukovým chromatinem. Jsou obvykle viděny v malých těsných skupinách, které usnadňují jejich rozpoznání. Pokud se vyskytují jako jednotlivé buňky, může být obtížné je odlišit od endometriálních buněk nebo lymfocytů, přestože jsou často spojeny s endocervikálními buňkami. (1, 2)

2.2.2.2. Nedostatečná metaplázie

Buňky vzniklé z oblasti nezralých metaplazií mají obvykle kulatý tvar s velkým, tmavým jádrem s hrubým chromatinovým vzorem, které mohou obsahovat nukleoly nebo chromocentry. Cytoplasma je hustá s dobře definovaným buněčným okrajem a obvykle se zelenými skvrnami. Diferenciace od těžké dyskaryózy, by měla být ve většině případů přímá vzhledem ke vzorci chromatinu. Nedostatečná metaplázie však zůstává zdrojem chyb v diagnostice. (1, 2)

2.2.2.3. Vyspělá metaplázie

Když metaplastický epitel dospěje, jednotlivé se buňky dostávají do skvamoidní fáze. Cytoplasma se stává hojnější a buňka je oválná nebo prodloužená. Cytoplasma může být zbarvena buď modře, nebo růžově, ale nedosahuje průhlednosti zralé skvamózní buňky. Často se cytoplasma vytáhne do konců, výčnělků a zbytků mezibuněčných můstků. Jádro se stává méně dominantní s jemnější strukturou chromatinu, ale vždy se zdá být větší v porovnání s jádrem dlaždicové buňky. Rozdíl mezi buňkami vzniklými v oblasti metaplázie a buňkami pocházejícími z oblasti opravy tkáně je obtížně rozpoznatelný. Výskyt buněk je v podstatě stejný, avšak klinická anamnéza může pomoci při diferenciální diagnostice. (2)

2.2.3. Vrozená transformace

Vrozená transformační zóna (dále jen CTZ) je běžnou variantou dlaždicové metaplázie, jež se nachází v periferní poloze získané transformační zóny a vyskytuje se jako

částečně zralý spinocelulární epitel, který má nepravidelný, zubovitý spoj se stromatem. V minulosti bylo CTZ pojmenovááno jako abnormálně diferencovaný epitel či označováno termínem zahrnujícím cervikální dystrofii. Kolposkopické znaky CTZ nelze považovat za abnormální, kdy při kolposkopických vyšetřeních je lze zpozorovat u nejméně 5 % žen. Stejně tak nelze považovat za výjimečné histologické znaky CTZ, jež jsou v případě rozpoznání zpozorovány u vysokého podílu cervikální biopsie a specifick excize. CTZ je varianta dlaždicové metaplazie a má společné histologické vlastnosti se skvamózní metaplazií. Zrání nemusí být úplné, avšak typicky vykazuje jeho poruchu, která kombinuje nadměrnost, projevující se keratinizací spolu se zpožděným zráním v hlubších vrstvách epitelu. Hlubší vrstvy vykazují stejné vlastnosti jako zralá dlaždicová metaplazie. Jádra jsou velká, avšak pravidelná s prominentními nukleoly, kde lze nalézt mitotické buňky, nepravidelně se vyskytující. K zrání dochází v horních vrstvách řad tloušťky tří čtyř buněk, rychle. Často se vyskytuje vrstva hyperkeratózy nebo parakeratózy a tato vrstva, pokud je hustá, odpovídá leukoplakii, která je jedním z charakteristických kolposkopických vlastností CTZ. Jednou z nejpozoruhodnějších histologických vlastností CTZ je vzorek jeho spodního okraje, epiteliální-stromální spojení, který je vždy nepravidelně zubatý a podobá se vzhledem kůži. Někdy se špičky těchto epiteliálních vpádů do stromy zdají oddělené od překrývajícího se epitelu, takže mohou poskytnout impresi invazivních pupenů. Tento dojem může být velice přesvědčivý, když centra procesů podléhají diferenciaci, takže ve středu je vidět závit keratinu. Podrobným zkoumáním cytologických znaků je možné prokázat, že CTZ není invazivním nádorem. Stromální reakce na CZT je velmi výjimečná. (2, 4)

2.2.4. Histogeneze vrozené transformační zóny

Kolposkopické a histologické podoby CTZ jsou shodné s jedním z výskytů v expozici diethylstilbestrolu (DES). Je velmi pravděpodobné, že mechanismus, kterým se tento stav vyvíjí, je stejný během embryogeneze, nahrazuje dlaždicový epitel glandulární epitelem mülleriánského typu, který původně lineuje uterovaginální kanál. Proces začíná kaudálně od urogenitálního sinu. Běžně je tento proces skvamózní změny dokončen, takže šupinatý epitel pokrývá celou vaginu a děložní čípek již v době narození, avšak v případě zpomalení přeměny šupinovitého epitelu na mülleriánský pak zůstane některý mülleriánský epitelem žlázovým. Pokud je hlavním směrem přeměna mülleriánského na šupinovitý epitel z nějakého důvodu zpomalena, pak zůstává nějaký mülleriánský žlázovým epitelem. Mülleriánský epitel, který je

pak znám jako adenóza v pochvě a ektopionu na ektoparazii, pravděpodobně podstupuje postupné nahrazení dlaždicovým epitelem v pozdějším nitroděložním životě a možná i po nějakou dobu po porodu. Produkt této pozdní spletité změny je považován za CTZ. Čára demarkace mezi CTZ a původním skvamózním epitelem je bodem, ve kterém byl zastaven normální vývoj šupinatého typu. Stejně jako u osob vystavených DES je to téměř vždy jediný řádek; proces se téměř nikdy neobjevuje náhodným způsobem, což by zanechalo oblasti CTZ ve vagině. Výskyty CTZ jsou často špatně interpretovány jako způsobené infekcí virem bradavice. Koilocyty mohou být skutečně pozorovány v epitelu, který ukazuje vlastnosti CTZ, ale je to sekundární jev a kombinace buněčných a architektonických vlastností není výsledkem působení viru. (2, 3, 4)

2.2.4. Cytologická korelace

Cytologické znaky buněk pocházejících z kongenní transformační zóny mají podobný vzhled jako ty, které vznikají z dlaždicové metaplazie, ačkoli příležitostně však může existovat převaha buněk vykazujících cytoplazmatickou keratinizaci.

2.3. Karcinom čípku děložního

2.3.1. Rizikové faktory pro vznik zhoubného bujení

Rizikové faktory souvisejí se sexuálním chováním ženy, nejdůležitějším faktorem je infekce lidskými papilomaviry (HR HPV), ty v dnešní době považujeme už za etiopatogenetický faktor. Papilomaviry jsou z 99,7 % příčinou vzniku karcinomů, přesněji typy 16 a 18. Menší procento, avšak stále důležité, jsou typy 31, 33, 45, 52 a 58. Mezi nejznámější rizikové faktory patří perzistující infekce HR HPV, kde jde tedy o faktor u etiopatologický, a řídí se vícestupňovou teorií kancerogeneze. Dalším rizikovým faktorem je zahájení sexuálního života před 16. rokem věku a větší počet sexuálních partnerů, při počtu deseti a více partnerů se riziko zvyšuje až 3×. Ne vše může žena ovlivnit. Pokud si najde partnera, který je rizikový, tedy promiskuitní, je pro ni zvýšené riziko karcinomu. Je to tedy partner s větším počtem sexuálních partnerek a/nebo s anamnézou sexuálně přenosné nemoci, tento faktor tedy souvisí s přenosem HPV infekce a dalších sexuálně přenosných nemocí.

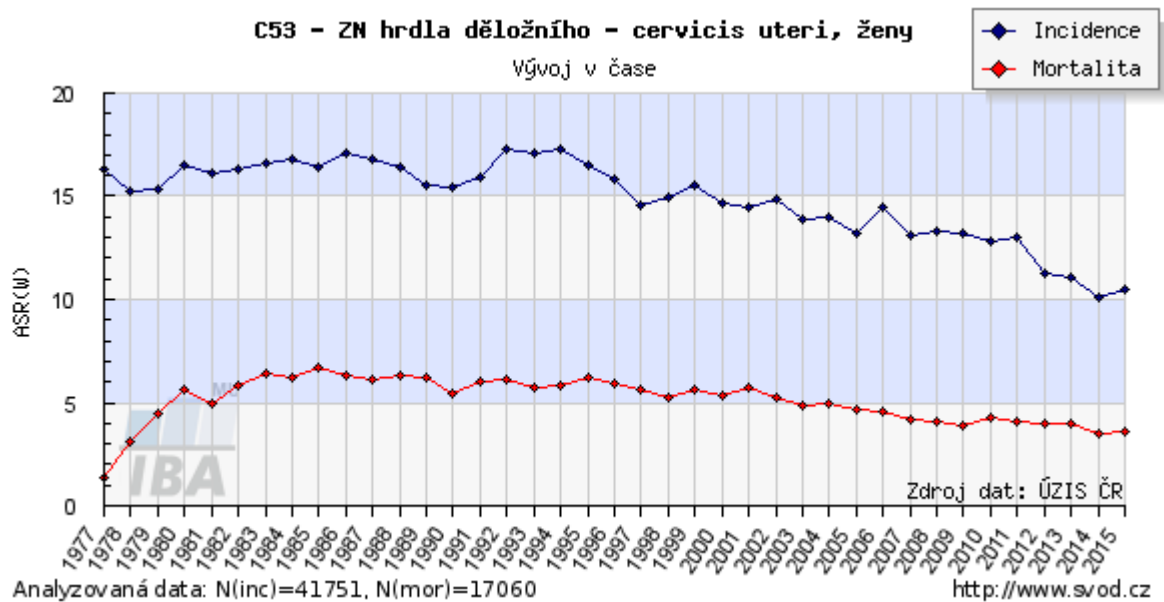
Mezi další rizika patří kouření, a to i pasivní, je to nezávislý rizikový faktor, který poškozují lokální imunitu. Dále hraje roli nízký věk při prvním porodu, což souvisí samozřejmě se sexuálním chováním a počtem partnerů. Multiparita také zvyšuje riziko, které lze prokázat až od 3 a více porodů. V neposlední řadě patří mezi rizikové faktory například dieta (nedostatek vitamínu C, betakarotenu a folátů), hormonální antikoncepce, další sexuálně přenosné choroby (infekce herpes virem nebo chlamydiemi, další data o zvýšení rizika jsou dána celkovým sexuálním chováním), HIV pozitivita, imunodeficience, imunosuprese (u těchto případů je vzestup vývoje prekanceróz a karcinomu), nízký socioekonomický status a absence cytologického screeningu. (2, 4, 5)

Tedy mezi ochranné primární faktory patří prevence a tu představuje vakcinace proti rizikovým lidským papilomavirům. Jako sekundární prevence je účast ve screeningovém programu, dále dodržování bezpečného sexu a nekuřáctví.

2.3.2. Prognostické faktory

Hlavním prognostickým faktorem je vyjádření a staging nádoru. Postižení regionálních a juxta-regionálních uzlin patří mezi nejdůležitější faktory, zejména je pak závažné postižení paraaortálních uzlin. V TNM a FIGO (Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, The International Federation of Gynecology and Obstetrics) kategoriích jsou tyto faktory zahrnuty do stagingu onemocnění. Prognosticky závažné je proniknutí nádoru do krevních cév, zde je nepříznivé intraperitoneální šíření. U tohoto nádoru čípku děložního má o něco menší prognostický význam histopatologický grading, ten se spíše uplatňuje u adenokarcinomu. Mezi nové prognostické faktory patří především faktory biomolekulární (např. protein p63 a TAp63, protein p16, protein p21, protein p27, Ki-67, COX-2). (4, 5)

Průběh onemocnění také zhoršuje HIV pozitivita a imunosuprese. Předléčebná hodnota SCCA (squamous cancer cell antigen neboli antigen skvamózních buněk) u některých případů koreluje s průběhem a výsledky léčby. Prognózu také ovlivňuje radikalita operačního výkonu a nastavení optimální radioterapie.



Obrázek 1. Incidence a mortalita u karcinomu děložního hrdla

Prognóza pětiletého přežití u karcinomu děložního hrdla podle jednotlivých stadií (DiSaia, 2007)

stadium	% patientek přežívajících pětiletý interval
IA	98–99
IB	87–90
IIA	62–83
IIB	62–68
III	33–48
IV	14

Cibula a kol. Onkogynekologie 2009

Obrázek 2. Prognóza přežívání podle stadií

2.3.3. Prevence a screening

Karcinom děložního čípku patří mezi nejlépe identifikovatelné a kontrolované onemocnění v gynekologické onkologii, je tedy pomocí častých a organizovaných screeningů možno efektivně zabránit nemocnosti. Nejlepších čísel v incidenci zaznamenáváme v Evropě,

konkrétněji Finsko a Lucembursko, ty vykazují omezení nemocnosti menší než 4 na 100 000 případů.

Onkologická cytologie je základem screeningových programů. Provádí se většinou konvenčně s nátěrem na sklo, popřípadě i odběrem cytologie do tekutého média (LBC neboli liquid base cytology). V jednorázovém provedení bývá onkologická cytologie málo senzitivní (kolem 60 %), až s opakováním cytologických stěrů citlivost narůstá. Při použití cytologie v tekutém médiu lze dosáhnout lepších výsledků. U LBC techniky je možnost rozšířit test o HPV HR a to bez dalšího nutného odběru, kdy dojde ke zvýšení primární citlivosti a snížení falešné negativity. Pro efektivní screeningový program je zapotřebí akreditovaná screeningová laboratoř a samozřejmě i dostatečný počet vyšetření za rok, aby byla možná kontrola účasti cílové populace. Vyžadujeme tedy kontrolní mechanismy na všech úrovních, především kontrolu kvality, a vyhodnocujeme prebioptické screeningové vyšetření. (4, 5)

Další nedílnou součástí prevence je spolupráce s médii, ty dopomáhají, aby se preventivní prohlídky konaly pravidelně, nebo se o to alespoň snažíme. Mediální podpora ze strany propagačních letáček nebo reklamy v televizích nás upozorňuje na případná rizika v případě špatné prevence. Tato podpora má výraznější dopad než aktivní zvaní na preventivní prohlídku. Právě ty ženy, které se do programu nezapojují, představují většinou nejrizikovější skupinu pro rozvoj karcinomu. Preventivní kontrola a cytologický stěr by se měly konat jednou ročně, v případě, že na předešlém cytologickém stěru byly nějaké změny, doporučuje se kontrola 2× za rok, někdy také i po 3. měsících. Kontrola by měla sloužit k potvrzení neměnného stavu, popřípadě předejít dalšímu zhoršení, anebo k ujištění, že cytologický stěr neprokázal žádnou změnu. Pojišťovny v ČR proplácejí cytologický stěr jednou za rok, nebo při průkazných změnách. Pokud tedy pacientka žádá stěr častěji než jednou do roka a je beze změn a/nebo vyžaduje lepší techniku výsledku, je tato služba zpoplatněna. Pokud se pacientka nedostaví v období 2 let, je pojišťovnou vyzvána k vyšetření.

2.3.4. Diagnostika

Základem stanovení diagnózy karcinomu čípku děložního je klinické gynekologické vyšetření, podrobná anamnéza a odebrání biopsie z podezřelých lézí. U pacientek s prokazatelnými přednádorovými změnami se provádí konizace, což je malý chirurgický zákrok, při kterém se odstraňuje změněná tkáň děložního čípku. Po tomto zákroku je dále

možné mít děti. V dnešní době je precizní klinický staging důležitým východiskem pro ideální léčbu, ten je stanoven pomocí zobrazovacích metod. Nejvhodnější je zvolit přesnou zobrazovací metodu pro diagnostiku, protože fyzikálním vyšetřením narůstá nepřesnost až o třetinu. Fyzikální vyšetření limituje také umístění nádorů, nemožnost nahmatat vzdálené metastázy nebo poznat postižení lymfatických uzlin, obtížná je klinická diagnostika u obézních pacientek. U digitálního vyšetření nemůžeme ani přesně zhodnotit vztah mezi nádorem a močovým měchýřem, popřípadě rektumem. K metodám, které jsou nezbytné k diagnostice gynekologických nádorů, patří magnetická rezonance, expertní gynekologický ultrazvuk a výpočetní tomografie. (4, 5)

2.3.4.1. Magnetická rezonance

Magnetickou rezonanci (MR) využíváme pro již prokázaný tumor, tedy pro jeho staging. Tato diagnostická metoda patří mezi nejindikovanější a také nejpřesnější v gynekologii pro MR děložního hrdla. MR vyšetření je přesnější pro pokročilejší stádia, u mikroinvazivních karcinomů se MR nevyužívá. Přesnost vyšetření MR oproti CT počítačové tomografii je lepší až o 69 %, bohužel ani jedna metoda neodliší stromální invazi. (4, 5)

2.3.4.2. Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie neboli CT má tedy menší rozpoznávací schopnosti proti magnetické rezonanci. U CT jsme limitováni tkáňovým kontrastem a je zde těžší posoudit šíření nádoru do okolních oblastí u časných stádiích tumorů. Proto vyšetření pomocí CT indikujeme v případech, kdy je tumor rozsáhlejších rozměrů a chceme vidět infiltraci do okolních orgánů jako je například močový měchýř, rectum nebo pánevní stěna. Magnetická rezonance společně s ultrazvukovým vyšetřením má přednost před CT vyšetřením, protože obě metody jsou přesnější v hodnocení lokální invaze. Naopak u CT vyzdvihneme vyšetření metastáz a lymfatických uzlin. (3, 5)

2.3.4.3. Ultrazvukové vyšetření

Při ultrazvukovém vyšetření používáme sondu, kterou zavádíme buď transvaginálně nebo transrektálně. Přístupem sondy transrektální cestou na rozdíl od přístupu transvaginálního nezpůsobíme krvácení ze zevně rostoucích nádorů. Sondou se dostaneme do těsné blízkosti děložního hrdla. Kvalitní zhodnocení a detailní obraz získáme při sondě zavedené transrektálně, vidíme zde obraz ze tří stran, což nám poskytuje dobré zhodnocení, zda nádor někam pronikl a/nebo se rozšířil do oblasti stěny močového měchýře, pochvy nebo stěn rektu. Expertní ultrazvukové vyšetření tak patří mezi nejpřesnější diagnostickou metodu. V porovnání s magnetickou rezonancí je transrektální ultrazvukové vyšetření přesnější co do kvality výstupních hodnot, zejména je pak přesnější v identifikaci zbylých nádorů např. po konizaci děložního čípku. Transrektální vyšetření má nad fyzickým vaginálním a rektálním vyšetřením tu výhodu, že jsme zde schopni identifikovat infiltrovaný nádor do parametrií a hodnotit stupeň postižení. Dále jsme schopni hodnotit velikost nádoru i jeho infiltraci do okolních orgánů, postižení lymfatických uzlin a detekci metastáz s jejich biopsií. (3, 5)

2.3.4.4. PET

Pozitronová emisní tomografie (PET) a její použití v rámci karcinomu děložního hrdla je poměrně novou metodou, které má v diagnostice karcinomu děložního čípku velký význam. Bohužel v naší republice je toto vyšetření zatím velmi omezeně dostupné.

2.4. Staging

I	karcinom omezený na cervix (šíření na tělo děložní se nezohledňuje)
IA	Invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky, invaze do hloubky ≤ 5 mm a horizontálním šířením ≤ 7 mm
IA1	stromální invaze do hloubky ≤ 3 mm a horizontální šíření ≤ 7 mm
IA2	stromální invaze > 3 mm, ne však > 5 mm s horizontálním šířením ≤ 7 mm
IB	klinicky zřetelná léze omezená na cervix nebo preklinická léze větší než IA

IB1	klinicky zřetelná léze ≤ 4 cm v největším rozměru
IB2	klinicky zřetelná léze > 4 cm v největším rozměru
II	nádor se šíří mimo dělohu, ale ne ke stěně pánevní či do dolní třetiny pochvy
IIA	bez šíření do parametria
IIA1	klinicky zřetelná léze ≤ 4 cm v největším rozměru
IIA2	klinicky zřetelná léze > 4 cm v největším rozměru
IIB	se šířením do parametria
III	nádor se šíří ke stěně pánevní nebo postihuje dolní třetinu pochvy nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy, bez šíření ke stěně pánevní
IIIB	nádor se šíří ke stěně pánevní nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
IV	nádor se šíří mimo malou pánev nebo postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta
IVA	šíření do sousedních orgánů
IVB	šíření do vzdálených orgánů, vzdálené metastázy

Tabulka převzata z TNM Klasifikace zhoubných nádorů, sedmé vydání 2011

Nejčastější metastázy karcinomu děložního hrdla nacházíme v lymfatických uzlinách pánevních a paraaortálních, ze vzdálenějších metastáz pak jmenujme plíce, játra, uzliny mediastinální, méně časně je postižení např. skeletu.

2.5. Patologie

Histopatolog rozliší z dodaného vzorku tkáně následující nálezy. Stav choroby umožňuje klasifikace CIN podle stupně dysplazie v kvalitativní a kvantitativní úrovni.

2.5.1. CIN 1

Horní dvě třetiny epitelu obvykle vykazují značnou až rozsáhlou diferenciaci, i když abnormální jádra přetrvávají po celé tloušťce epitelu. Pokud by tomu tak nebylo, nebyla by možná diagnóza cytologickým rozmazáním. V CIN 1 jsou diagnostické znaky koncentrovány

v dolní části epitelu, přičemž jaderné abnormality jsou nejzřetelnější v bazální třetině epitelu. Pokud jsou přítomny mitotické obrazce, tak málo a omezují se na bazální třetinu epitelu. Abnormální formy jsou neobvyklé, ale velmi poškozují diagnózu CIN. Dysplastické znaky v horní části epitelu zahrnují jednotlivá jádra s menším stupněm pleomorfismu ve vztahu k sousedním jádrům. Je zde vrásnění jaderné membrány a různé stupně hyperchromasie. (2, 4)

Obvykle jádra zůstávají mírně zvětšená, když migrují k povrchu. Bez ohledu na to je celkové procento jader na celkové epiteliální ploše v horní polovině šupinovité sliznice pod 60 %. Většina vzorků také odhalí souběžné znaky infekce HPV, zejména ve formě koilocytů. Ve skvrnách mají mírně dyskaryotické buňky dostatek cytoplazmy s dobře definovaným šupinatým tvarem. (2, 4)

2.5.2 CIN 2

V CIN 2 horní polovina epitelu vykazuje určitou diferenciaci a zrání, stejně jako u CIN 1, jaderná atypie přetrvávající na povrchu. Jaderné abnormality jsou výraznější než u CIN 1 a více jader s vyššími stupni abnormality se nachází v epitelu. Mitotická čísla, která mohou být abnormální, jsou přítomna v bazálních dvou třetinách epitelu. Pokud se pozornost soustředí na nálezy v horní části epitelu, změny by byly kvalitativně podobné, ale pokročilejší kvantitativně ve srovnání s CIN 1. Další jádra jsou pleomorfní ve vztahu k sousedním jádrům. Celkově je procentní podíl jaderné oblasti na celkové epiteliální oblasti zhruba 60–80 % v horní polovině epitelu. (2, 4)

2.5.3. CIN 3

V CIN 3 jsou jaderné abnormality vyznačeny po celé tloušťce epitelu. Podobně jsou na všech úrovních epitelu nalezeny mitotické obrazce – ty mohou být četné, s mnoha neobvyklými konfiguracemi. Zjištění v horní části epitelu zahrnují rozsáhlejší jaderné změny. Obecně platí, že procento buněčné oblasti jádra je v horní polovině epitelu vyšší než 80 %. V rozmezí je okraj cytoplazmy poměrně tenký a jádro obsazuje prakticky celou buňku. Mnohé z histologických vlastností používaných při klasifikaci CIN se mohou lišit nezávisle na sobě, takže je zřejmé, že důraz kladený na každé z těchto kritérií se může u každého vzorku lišit. Stejně jako u histologie je přiřazení celkové známky CIN k nátěru stejně subjektivní jako

posouzení pro vyšetření jednotlivých buněk. Cervikální nátěr často obsahuje buňky zobrazující všechny stupně CIN a je převládajícím typem buňky, který určuje stupeň. (2, 4)

Roztok obsahující pouze několik dyskaryotických buněk může vykazovat závažnou dyskaryózu u CIN 3, zatímco skvrna obsahující většinu dyskaryotických buněk středního stupně s pouze velmi těžkými dyskarkaiotickými buňkami může být považována za sugestující CIN 2. Byly navrženy nejrůznější klasifikace pro CIN rozlišování mezi malými buňkami, které nejsou keratinizujícími a keratinizačními formami, které nejsou keratinizující velkými buňkami. Histologický vzhled keratinizující formy, který vede ke klinické a kolposkopické leukoplakii, je zcela pozoruhodný. Tato klasifikace je analogická klasifikaci běžně používanou u histologických vzorků. (2, 4)

2.5.4. Spinocelulární karcinom čípku invazivní

Makroskopický nález:

- exofytický růst — polypózní nebo papilární formace červené barvy, křehké, snadno krvácejí
- endofytický růst — tuhé nodulární ložisko, často exulcerované, vede ke zvětšení čípku

Histologie:

- různé histologické typy (ne-rohovějící, bazaloidní, verukózní aj), stupně diferenciacie a mikroskopický typ růstu
- v okrajích nebo okolí běžný CIN
- na první pohled více podobný normálnímu dlaždicovému epitelu než HSIL
- trámce a solidní ostrůvky dosti velkých buněk s eozinofilní cytoplazmou, měchýřkovitým jádrem s nápadným nukleolem, mitózy vč. atypických ve všech vrstvách
- stroma s reaktivní, nejčastěji lymfoplasmocytární infiltrací, občas přítomnost obrovskobuněčných granulomů okolo regresivních buněk karcinomu
- dobře diferencovaný rohovějící karcinom s lamelární keratinizací v centru solidních ložisek — tzv. keratinové perly

- nediferencovaný karcinom s vřetenitými buňkami sarkomatoidního vzhledu (3)

2.5.5. Endocervikální adenokarcinom in situ

- kvůli endocervikální lokalizaci hůře dostupný pro screening (většina adenokarcinomů je zatím diagnostikována až ve fázi invazivní léze)

Histologie:

- normálně umístěné endocervikální žlázy jsou ložiskově nebo zcela vystlané cytologicky maligním epitelem, stratifikovaným, s osou buněk kolmou na bazální membránu
- žlázy často s komplexnější architektonikou, papilárními výběžky, naznačenou kribriformní strukturou
- cytoplazma redukována, s minimální přítomností hlenu (endocervikální typ)
- intestinální typ s pohárkovými buňkami
- jádra zvětšená, protáhlá, s hrubým chromatinem a výrazným nukleolem
- četné mitózy včetně mitóz atypických i apoptotické buňky
- nepřítomná stromální reakce nebo šíření žlázových struktur mimo rozsah normálních krypt (3)

2.6. Léčba

Na léčbě karcinomu děložního čípku se podílí mnoho lékařů, především z následujících oddělení: gynekologie, neurologie, chirurgie, radiologie, nefrologie, urologie, psychiatrie. Nejdůležitější je identifikovat karcinom včas a zahájit primární léčbu. Léčba je závislá na stadiu onemocnění.

2.6.1. Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je základní léčebnou metodou tam, kde je nález operabilní. Rozsah operačního výkonu se řídí pravidly pro jednotlivá stadia onemocnění, zároveň se minimalizují pozdní komplikace, které znehodnocují pozdější kvalitu života. Chirurgickou léčbu indikujeme u mikroinvazivních stadií IA, IB1, IB2 a IIA. U stadia a výše IIB preferujeme radioterapii, eventuálně chemoradioterapii. Pacientky mají u stadií IB2 a IIA šanci na pětileté přežití okolo 80 %. Alternativní léčbou i pro méně pokročilá stadia je radioterapeutická léčba. Na tuto léčbu přistupujeme, jestliže je pacientka ve špatném celkovém stavu, trpí více chorobami současně a /nebo je už ve vyšším věku (nad 70 let) či při jakékoliv kontraindikaci k operačnímu řešení nemoci. (3, 4, 5)

2.6.1.1. Stadium IA

Toto stádium se dělí ještě na stadia IA1 a IA2.

Stádium T1a1

- u premenopauzálních žen, kde si přejeme zachovat fertilitu volíme konizaci, pouze však při splnění těchto kritérií:

a) absence lymfovaskulární invaze- při lymfangioinvasi je nutno doplnit laparoskopický odběr sentinelových lymfatických uzlin + frozen section + pánevní lymfadenopatii

b) čisté okraje řezu – při pozitivních okrajích je třeba zvážit rekonizaci

- u postmenopauzálních žen a u žen bez přání zachování fertility se provádí extrafasciální hysterektomie

Pozn. vyšetření sentinelové uzliny je scintigrafické vyšetření na nukleární medicíně s aplikací radiofarmaka, snímáme zde spádový průtok uzlinami a na scintigramu se nám označí umístění sentinelové uzliny. Tímto výkonem tedy dostaneme informaci o umístění sentinelové uzliny pro její případnou resekci. (2, 3, 5)

Stádium T1a2

- je indikací k extrafasciální vaginální či abdominální hysterectomii dle věku s nebo bez adnexectomie + tam, kde je možno provedeme odběr sentinelové uzliny, není-li tato možnost provádí se pánevní lymfadenektomie
- při pozitivní sentinelové uzlině se pak výkon doplní i o paraaortální lymfadenectomii.

2.6.1.2. Stadium IB1

Jako u předchozího stádia je vhodným vyšetřením uzlin vyšetření sentinelové uzliny. Indikovaným výkonem je radikální hysterektomie s parametrectomií a s/nebo bez adnexectomie + pánevní lymfadenectomie.

- při pozitivitě sentinelové uzliny doplnit výkon i o paraaortální lymfadenectomii (3)

2.6.1.3. Stadium IB2

Dominantní léčbou je primární kombinovaná chemoradioterapie.

Radikální hysterektomie s parametrectomií, s nebo bez adnexectomie a pánevní lymfadenectomie je v některých zemích primární léčbou. V případě pozitivní sentinelové uzliny se výkon doplní o paraaortální lymfadenectomii. (3)

2.6.2 Mapování a detekce sentinelové uzliny

Vhodným orgánem pro lymfatické mapování je děložní hrdlo. Mapování lymfatického aparátu a okolí hrdla pomáhá v léčbě a diagnostice jednotlivých stadií onemocnění. Pozitivita nádoru v lymfatických uzlinách určuje indikaci k adjuvantní pooperační léčbě.

Důležitým kritériem pro mapování lymfatických uzlin je už prokázaný karcinom, který ale musí být menší než 4 cm, a schopnost pacientky podstoupit laparoskopickou operaci. Ideálními pacientkami jsou ty, u kterých se nádor prokázal v časném stadiu, a je tedy možnost resekovat lymfatickou uzlinu, potvrdit její negativitu a zachovat fertilitu s provedením neradikální operace. Naopak u pacientek s pokročilým stadiem karcinomu není toto vyšetření

vhodné z důvodu možné neprůchodnosti lymfatických cest, protože nádor už expandoval a nahradil tkáň děložního hrdla. Lymfatické cesty mohly tedy změnit tok, tudíž by bylo toto vyšetření neúspěšné. (3, 5)

Detekce sentinelových uzlin můžeme rozdělit na předoperační a peroperační; kombinací obou by se mělo dosáhnout lepší identifikovatelnosti uzlin. Předoperační detekce probíhá na pracovištích nukleární medicíny, kde je aplikováno radiofarmakum. Vyšetření je časově náročnější, ale má své výhody. Pomocí radionuklidu se nám zobrazí i uzliny, které jsou v netypických oblastech, díky čemuž může dojít v průběhu operace k resekci postižené uzliny. Při peroperační detekci používáme barvivo k vizualizaci a poté využíváme detekci radionavigační. Radionavigační koloid aplikujeme již před operací. Při kombinaci těchto dvou technik bychom měli odhalit i uzliny na neobvyklých místech. (3, 5)

2.6.3. Chemoterapie

2.6.3.1. Konkomitantní chemoradioterapie

Tato metoda léčby je ve srovnání s klasickou radioterapií účinnější a to až o 28-50 % ve snížení počtu úmrtí. Používá se u stádií IB2-IVA, kdy se podává cisplatina- CDDP v dávce 40 mg /m² dávka, jednotlivá dávka ale nepřesahuje 70mg. Při aplikaci CDDP musíme brát v potaz případnou toxicitu, zejména hematologickou, dále pak i toxicitu urologickou a gastrointestinálního traktu. Léčba je indikována u pacientech v dobrém fyzickém stavu a s optimálními laboratorními výsledky. (4, 5, 6)

2.6.3.2 Neoadjuvantní chemoterapie

Tuto léčbu indikujeme jako předoperační a nádor zmenšující. Snažíme tedy o zmenšení nádoru a o usnadnění operability nádoru před radikální chirurgií.

2.6.3.3. Paliativní chemoterapie u recidivujícího nebo metastatického onemocnění

Nejčastějšími místy metastáz jsou pánevní lymfatické uzliny, plíce, břišní dutina, nadklíčkové uzliny a paraaortální uzliny. Až 85 % recidivujících onemocnění se vrací do 2 let od ukončení léčby primární. Paliativní léčbu indikujeme při místních recidivách i generalizaci onemocnění. Musíme brát ohled na to, zda léčba pacientce přinese dobrou kvalitu života a tedy, je-li chemoterapie pro ni přínosem. Při metastatickém onemocnění přistupujeme ke každé pacientce individuálně a zvažujeme eventuálně i resekci metastáz, pokud jsou inoperabilní. Léčba cytostatiky je závislá také na umístění metastáz, kdy je pravděpodobnější léčebná odpověď v místech, kdy je recidivující oblast mimo oblast původně ozářenou. Léčení recidivujících nádorů ale není optimální, pokud pacientka podstoupila již primární chemoradioterapii. Odezvu chemoterapie čekáme již po dvou cyklech, počet doporučených cyklů léčby je však ryze individuální. (4, 5,7)

2.6.4. Radioterapie

2.6.4.1. Jednotky používané při radiační terapii

Léčba radiační spočívá v účinku zdroje záření na nádorovou tkáň. Vyskytuje se v četných formách. Nejběžnějšími formami používanými při radiační terapii jsou rentgenové záření, elektromagnetické záření, gama paprsky a elektrony. Rentgenové záření je také známé jako fotony. Jiné druhy záření, jako jsou protony, neutrony a těžší částice alfa, se v radiační terapii používají méně často, s výjimkou vybraných klinických situací. Protony se stále častěji využívají při léčení karcinomu prostaty, choroidálních melanomů, lebky a paraspinálních nádorů a dětských nádorů. Neutrony jsou použity pro nádory slinných žláz, sarkomy a maligní nádory prostaty. V zevní radioterapii nejvíce využíváme techniku IMRT (intensity modulated radiotherapy), ta nám zajistí, že se cílový objem rovnoměrně ozáří a šetří zdravé tkáně. (3, 4)

Rentgenové a gama záření jsou formy elektromagnetického záření podobného viditelnému světlu, ale s mnohem menší vlnovou délkou, tj. větší energií. Rentgenové záření je odvozeno z interakcí v atomu, které jsou mimo jádro, obvykle zničením atomu nebo cíle vysokorychlostními elektrony. Jedná se o zdroj záření vyrobený nejmodernějšími

radioterapeutickými zařízeními, označovanými jako lineární ozařovač – Linac. Jejich jméno pochází z akcelerace tohoto záření. Gama paprsky pocházejí z procesu uvnitř jádra atomu nazývaného radioaktivní rozpad, který je zdrojem brachyterapeutických a teleterapeutických přístrojů, např. kobaltových (^{60}Co). Tento typ elektromagnetického záření může pronikat několik milimetrů až několik centimetrů do lidské tkáně. (4)

Elektrony jsou malé, negativně nabitě částice. Z důvodu jejich vlastního náboje tyto částice silněji interagují s atomy nalezenými v tkáni. Elektrony přecházejí do tkáně jen několik milimetrů až centimetrů. Platí podobně jako u fotonů, že čím vyšší je energie elektronu, tím dále pronikne do tkáně. Elektrony se používají k léčbě nádorů nebo tkání blízko povrchu kůže, jako jsou povrchové inguinální uzliny a nádory kůže, včetně rakoviny zhoubných nádorů vulvy. Pokud jde o fotonové interakce s tkáněmi, vzniká zde dominantní proces při energiích používaných při radiační terapii, který nazýváme Comptonův efekt. Pravděpodobnost, že foton bude interagovat s cílovým atomem, je nepřímo úměrná energii dopadajícího fotonu a je téměř nezávislá na atomovém čísle cílového materiálu. To je důvod, proč při energiích používaných při radiační terapii nazývané megavoltážní (MV) je absorbovaná dávka zdravé tkáně srovnatelná s absorbovanou dávkou okolních kostí. U mnohem nižší energie nazývané kilovoltážní (kV) se absorbovaná dávka mění s atomovým číslem cíle s vyšší absorbovanou dávkou v kostech v porovnání se zdravými měkkými tkáněmi.

Kerma je uvolňování kinetické energie na jednotku hmotnosti, definuje přenosovou energii z fotonů přímo ionizovaných částic, které zase přenášejí část své energie na médium, jímž je tkáň. Tento přenos energie je definován jako absorbovaná dávka do média z radiačního paprsku. Jednotka SI pro kermu je Joule na kilogram J/kg neboli Gray.

2.6.4.2. Techniky radiační terapie pro ozáření čípku děložního

Dvěma hlavními druhy léčebného ozáření je zevní – externí ozáření (teleradioterapie) a ozáření vnitřní (brachyterapie). Externí ozáření se používá k léčbě celé pánve a parametrií včetně společných pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin, vnitřním ozářením pak navyšujeme dávku záření přímo na čípek a jeho okolí.

2.6.4.2.1. Vymezení cílového objemu pro teleradioterapii

Při léčbě invazivního karcinomu čípku děložního je nezbytné dodat adekvátní dávky ozařování do oblasti v závislosti na stadiu onemocnění; čím pokročilejší je nemoc, tím je cílový objem pro teleterapii větší.

Základní cílový objem je definován: horním okrajem obratlů L4–5, tak aby byly v objemu zahrnuty vnější a vnitřní ilické a hypogastrické lymfatické uzliny. Toto rozpětí musí být rozšířeno na meziprostor L3–4, nebo dokonce i na meziprostor L2, pokud se nádor rozšíří dále do společných ilických uzlin. (5)

Není-li postižení rozšířeno z čípku na vaginu, dolní okraj pole je na dolním okraji foramenu. Důležité je identifikovat distální šíření nádoru v době simulace a vložení markerů do vaginy. U těchto pacientek by velikost ozařovaných polí měla být upravena tak, aby pokryla inguinální lymfatické uzliny z důvodu zvýšené pravděpodobnosti metastáz.

Přední okraj ozařovaného pole je umístěn před symfýzu. Zadní okraj je obvykle rozšířen, a to tak, že zaujímá celou presakrální oblast. Vymezení bočních polí je cca 1–2 cm laterálně od otvoru v kostech pánevních.

2.6.4.2.2. Dávka z teleradioterapie

Základní objem malé pánve ozařujeme dávkou 4600–5000 cGy. Na místa postižených parametří ještě cíleně zvyšujeme dávku, obvykle 1400 cGy, v tomto v případě však již vykrýváme centrální struktury, které dozáríme (brachyterapií) z důvodu ochrany močového měchýře a rektosigmoidea.

Horní okraj pole je v meziprostoru T12–L1. Šířku polí (obecně 8–10 cm) lze stanovit pomocí CT vyšetření, MR nebo lymfangiogramu. Musíme zde však být obezřetní, abychom nepřekročili povolené dávky na kritické orgány v okolí. Kritickými orgány jsou: močový měchýř (65 Gy), rektum (60 Gy), tenké střevo (45 Gy), mícha (45 Gy) a ledviny (20 Gy).

Vzhledem k tloušťce pánve jsou pro tuto léčbu zvláště vhodné vysokoenergetické fotonové paprsky (210 MV). Snižují dávku radiačního záření dodávaného do periferních tkání, zejména močového měchýře, a poskytují homogennější distribuci dávky v tumoru. Měly by být použity tři nebo čtyři pole (technika box) nebo rotační techniky, přičemž se minimalizuje

dávka na močový měchýř a konečník a snižuje se poradiační fibróza v měkkých tkáních. (3, 4,5)

2.6.4.3. Brachyterapie

Existuje několik izotopů, které používáme pro brachyterapii. Podle užitého izotopu a jeho aktivity rozlišujeme HDR (high dose rate) a LDR (low dose rate) brachyterapii. Při použití HDR aktivity pracujeme s vysokými aktivitami (cca 400 GBq), expoziční doba se zkracuje až na desítky minut, dávka je tedy větší než 10 Gy/h. Naopak při použití LDR aktivit dochází k dlouhým expozičním dobám, a to až 2 dny, dodaná dávka je menší než 2 Gy/h. Zdrojem záření v LDR ozařovačích je nejčastěji kobalt či cesium. Zdrojem v HDR přístrojích je nejčastěji radioaktivní iridium. Výhodou HDR ozařovačů, které jsou v současnosti užívány nejčastěji, je krátký čas ozáření, a tudíž možnost ozářit více pacientek za den. (4, 5,7)



Obrázek 3. Přístroj GammaMed plus

2.6.4.4. Kurativní radioterapie

Primárním záměrem kurativní radioterapie je vyléčit tumor. Užívá se u stadií, kde neproběhla operace. Optimální léčbou je kombinace brachyterapie s teleterapií. Zlepšení

léčebných výsledků dosáhneme kombinací radioterapie s chemoterapií, tato léčba sníží riziko metastáz a lokálních recidiv. Tuto kombinovanou léčbu indikujeme pouze u pacientek v dobrém fyzickém stavu, akutní toxicita konkomitantní léčby narůstá a zhoršují se pozdní nežádoucí účinky léčby.

Velikost cílového objemu pro teleterapii volíme dle velikosti postižení, šíření choroby mimo čípek a dle postižení/nepostižení lymfatických uzlin. V případě, že brachyterapie nebude moci být použita z důvodů nevhodných patologicko – anatomických poměrů či pro kontraindikaci ze strany celkového stavu pacientky, indikujeme pouze zevní radioterapii. V tomto případě, kdy použijeme pouze zevní radioterapii je důležitý boost, to je dosycení dávkou na nejpostiženější oblast, v tom nás ovšem limituje dávka na kritické orgány, která by neměla být překročena.

2.6.4.5. Adjuvantní radioterapie

Pooperační (adjuvantní) ozařování indikujeme v případě, že byla provedena neradikální operace, byly nalezeny pozitivní okraje odoperovaného preparátu či byly při operaci nalezeny jiné rizikové faktory, zejména pak metastatické postižení lymfatických uzlin.

2.6.4.6. Paliativní radioterapie

Podle rozsahu onemocnění a stavu pacientky většinou používáme zevní radioterapii. V některých případech lze indikovat reiradiaci lokální recidivy, kdy je dávka limitována z předchozího ozařování. Paliativní radioterapii nejčastěji využíváme k potlačení krvácení či jako analgetické ozáření zejm. bolestí v kostních metastázách.

2.6.4.7. Brachyterapie děložního čípku

U karcinomu čípku děložního užíváme brachyterapii intrakavitárně. U pacientek, které mají radikální léčbu, nejsou po operaci provádíme uterovaginální aplikaci (UVAG), kde cílovým objemem je čípek a valná část dělohy, kraniální část pochvy. U pacientek, které

ozářujeme adjuvantně provádíme vaginální aplikaci, zvanou kolpostat či příčný válec. Cílovým objemem v tomto případě je zejména jizva poševní a její okolí. Spíše výjimečně můžeme k ozáření využít i techniky intersticiální, tzn. že standardní aplikátory doplníme intersticiálními jehlami, které dodají potřebnou léčebnou dávku do míst, kam se standardními aplikátory nedostaneme. Uterovaginální aplikace se provádí v celkové nebo svodné anestezii po řádné přípravě. Kolpostat se provádí pouze v mírné analgosedaci.

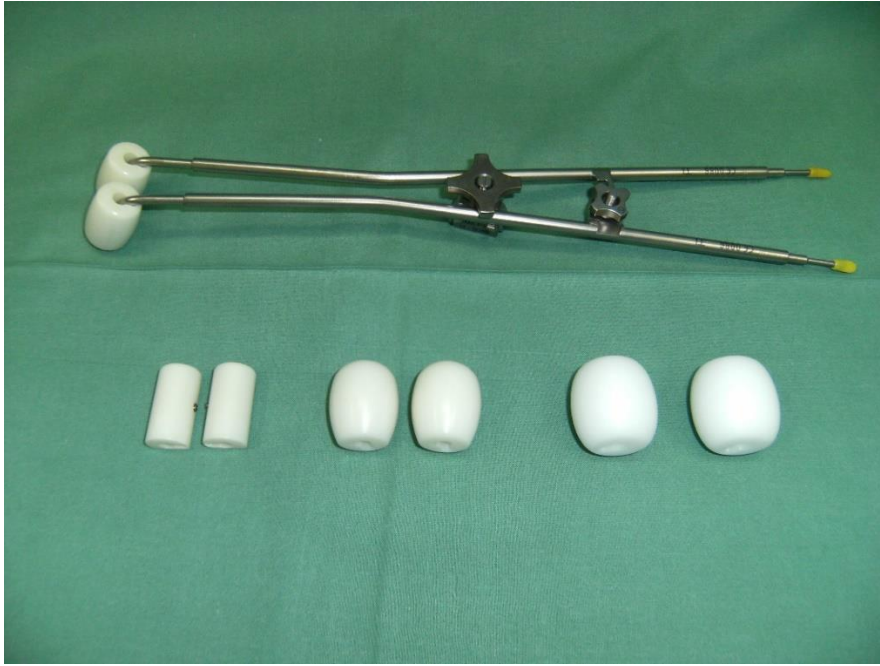
Dávky z brachyterapie u uterovaginální aplikace se počítají standardně do bodu A tam, kde se plánuje zavedení aplikátorů rentgenovým přístrojem C ramenem dvourozměrně. Bod A vyváříme 2 cm nahoru od stopperu, tedy tam, kde nám označuje konec děložní sondy a 2 cm do obou stran. V případě, že pro plánování a výpočet dávky použijeme CT nebo MR, provádíme trojrozměrné plánování a pak lékař cílový objem do plánovacích CT nebo MR řezů zakresluje. Ze stadia onemocnění se odvozuje i počet jednotlivých aplikací brachyterapie a jednotlivé dávky na frakci. Při radikálním ozáření bychom měli dostat na oblast čípku z brachyterapie dávku kolem 35 Gy. U aplikace pooperační, se dávka záření počítá 5 mm od povrchu aplikátorů a na jizvu poševní. Zde obvykle vystačíme s jednou nebo dvěma frakcemi a dávka, kterou chceme na jizvu a povrch dosáhnout se dle stadia onemocnění pohybuje mezi 14–20 Gy. (4, 5)

U všech brachyterapeutických aplikací nás v celkové léčebné dávce limitují dávky na kritické orgány (v případě čípku děložního rektum a močový měchýř). Obecně platí pravidlo, že by celková dávka ze všech aplikací neměla překročit 80 % dávky léčebné.

2.6.4.8. Aplikátory v brachyterapii

2.6.4.8.1. Kolpostat

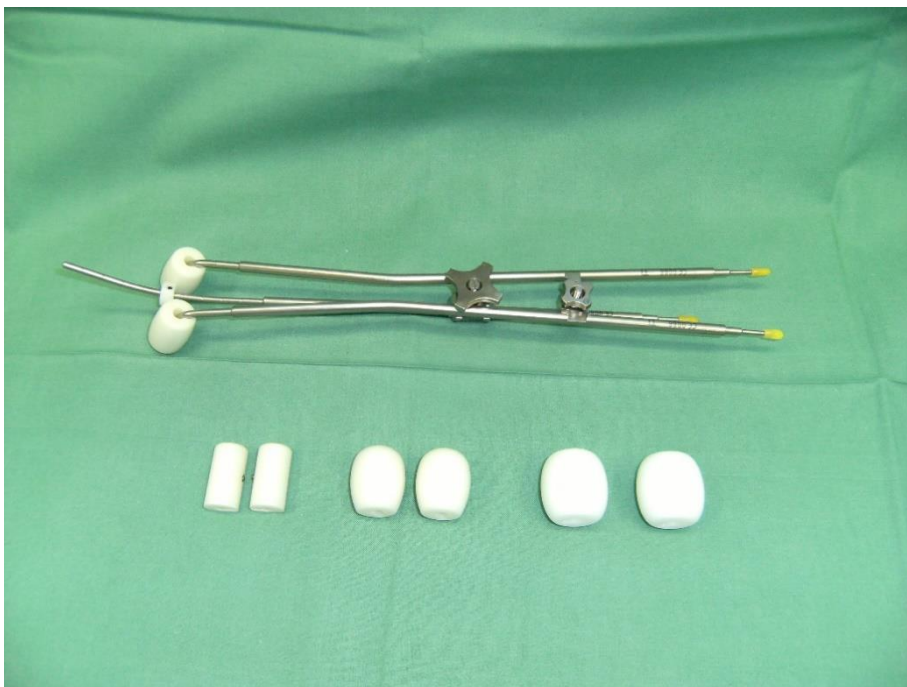
Používá se při pooperačním ozáření poševní jizvy a jejího okolí. Kolpostat neboli příčný válec se skládá z různě velkých ovoidů. Provádí se zde poševní tamponáda a celý proces je v sedaci.



Obrázek 4. Kolpostat

2.6.4.8.2. UVAG

Uterovaginální, nejčastěji Fletcherův aplikátor se skládá z děložní sondy a dvou ovoidů. Délku děložní sondy volíme dle míry postižení, ovoidy pak podle velikosti kleneb poševních.



Obrázek 5. UVAG



Obrázek 6. UVAG operační stolek

2.7. Sledování po léčbě (dispenzarizace)

Pro sledování pacientek s karcinomem děložního čípku je stěžejním vyšetřením fyzikální, gynekologické vyšetření. Cytologický stěr po radikálním ozáření nemá význam, změny na ozářené tkáni znemožní odečet nálezu. Další doplňující vyšetření, zejména vaginální ultrazvuk, by u radikálně ozářených pacientek měl být pravidelnou součástí kontrol. MR, CT, RTG vyšetření pak volíme dle potřeby a stavu pacientky a jejího onemocnění. Hladina sérového SCC (antigen skvamózních buněk) u některých pacientek koresponduje se stavem nemoci, pak má význam sledování tohoto působku v rámci dispenzarizace. Pacientky primárně odoperované by měly docházet ke kontrolám na příslušné gynekologické oddělení, pacientky primárně ozářené na oddělení radioterapeutické. (2, 3, 5)

Dispenzární kalendář si určuje každé pracoviště individuálně. V Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce se provádí 1. kontrola vždy měsíc po ukončení léčby, dále první dva roky po třech měsících, po šesti měsících do pátého roku po léčbě, dále pak buď jednou ročně, či můžeme pacientku z dispenzariace předat ke spádovému gynekologovi. Pozdní chronické poradiační změny hodnotíme podle stupnice RTOG/EORTC. Během prvních dvou let od ukončení léčby je nejčastější výskyt recidiv. (4, 5, 6)

3. Cíl práce

Cílem bakalářské práce v praktické části je potvrdit nejvhodnější kombinaci léčby na čtyřech nenáhodně vybraných pacientkách. Každá ze čtyř pacientek má podobnou diagnózu: karcinom čípku děložního s rozšířenými metastázami do malé pánve. Cílem práce tedy bude sledovat průběh léčby od prvotního přijetí na onkologické oddělení až po finální propuštění a zařazení do dispenzárního kalendáře. V některých případech budou data nekompletní z důvodu termínu odevzdání práce, kdy se jedna z pacientek ještě podrobovala léčbě. Budu také přítomna při brachyterapii, tedy při přijetí pacientky na oddělení, případné sedaci a zavedení uterovaginálního aplikátoru. Pomocí brachyterapie jsme se snažili snížit výskyt lokálních a regionálních recidiv. Všechny pacientky byly léčeny v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce.

4. Metodika

Pro svou praktickou část a vlastní výzkum jsem si vybrala Ústav Radiační Onkologie v Nemocnici Na Bulovce. Od roku 2015, kdy jsem začala chodit na praxe z radioterapie, jsem se začala zajímat o brachyterapii. Toto vlastní šetření tedy trvalo od roku 2015 do 2018. Na oddělení brachyterapie jsem docházela i po skončení praxí z důvodů zainteresovanosti pro tento obor. V tomto období začala příprava pro bakalářskou práci, kdy jsem začala sledovat nenáhodně vybrané pacientky s onemocněním karcinomu děložního čípku. Byla jsem přítomna jejich přijetí, odebrání namanézy i provedení brachyterapeutických aplikací a vlastního ozáření na ozařovacím sále.

Pro svou závěrečnou práci jsem si vybrala příklady kazuistiky čtyř pacientek, které mají prakticky stejné vstupní hodnoty (věk, stadium onemocnění včetně postižení lymfatického aparátu, histologii onemocnění) ale různou léčbu.

V přílohách jsou doloženy ozařovací interní protokoly pro ÚRO NNB pro aplikaci kolpostatu a uterovaginálního aplikátoru.

K léčbě byly užity přístroje:

EBRT lineární urychlovač Clinac energie 18 MeV

BRT: HDR GammaMed Plus zdroj Ir 192

Chemoterapie:

konkomitantně užita CDDP – cis platina dávka 40 mg /m² – 1× týdně, max 70 mg v jedné dávce, maximálně 5 cyklů celkem

4.1. Kazuistika 1

E.L.

Věk v době stanovení diagnózy 42 let

TNM: T2bN1M0 – FIGO IIIB (N1- 2 zvětšené lymf. uzliny presakrálně dle CT)

Histologie: spinocelulární Ca G2

Léčba: kombinovaná chemoradioterapie

EBRT: Cílový objem – mp, box technika CD 46 Gy (23 frakcí po 2 Gy) + boost na parametria 16 Gy (8x2 Gy)

BRT: 4 frakce HDR UVAG CD ekvivalentní 36 Gy v bodě A

tzn. Celková dávka na čípek 82 Gy

CHT: 5 frakcí konkomitantně

Celková doba léčby 46 dní

Výsledky léčby – léčebná odpověď 1 měsíc po ukončení léčby: celková remise

Po 30 měsících je pacientka v kompletní remisi bez příznaků choroby

4.2. Kazuistika 2

Š.K.

Věk v době stanovení diagnózy 44 let

TNM: T2bN1M0 – FIGO IIIB (N1 – paket zvětšených lymf. uzlin v m.p. dle CT)

Histologie: spinocelulární Ca G2

Léčba: kombinovaná radioterapie

EBRT.: Cíl. objem – mp CD 46 Gy (23 frakcí po 2 Gy) + boost na parametria 16 Gy (8x2 Gy)

BRT: 4 frakce HDR UVAG CD ekv. 36 Gy v bodě A

tzn. CD na čípek 82 Gy

CHT pac. odmítla

Celková doba léčby 48 dní

Výsledky léčby – léčebná odpověď 1 měsíc po ukončení léčby: celková remise

Po 12 měsících zjištěna generalizace onemocnění v lymfatických uzlinách paraortálně – následná léčba C RT paraAo uzlin +CHT

4.3. Kazuistika 3

A.P.

Věk v době stanovení diagnózy 49 let

TNM T2bN1M0 – FIGO IIIB (N1 – 1 zvětšená lymf. uzlina v m.p. dle CT)

Histologie: spinocelulární Ca G3

Léčba: samostatná teleradioterapie s konkomitantní chemoradioterapií

EBRT.: Cíl. objem – mp CD 50 Gy (25 frakcí po 2 Gy) + boost na parametria, infiltrovanou lymf. uzlinu a čípek 20 Gy (10 x2 Gy)

BRT pacientka léčbu odmítla

tzn. CD na čípek 70 Gy (větší dávku nebylo možno s ohledem na zdravé kritické orgány v mp podat)

CHT: 4 frakce konkomitantně

Celková doba léčby 43 dní

Výsledky léčby – léčebná odpověď 1 měsíc po ukončení léčby: regrese tumoru v oblasti čípku

Po 24 měsících zjištěna recidiva v lymfatických uzlinách v malé pánvi – následná léčba CHT

4.4. Kazuistika 4

Z.Č.

Věk v době stanovení diagnózy 45 let

TNM T2bN1M0 – FIGO IIIB (N1 – zvětšené lymf. uzliny v oblasti fossa obturatoria vlevo dle CT)

Histologie: spinocelulární Ca G1

Léčba –samostatná teleradioterapie

EBRT.: Cíl. Objem – mp 50 Gy (25 frakcí po 2 Gy) + boost na parametria, lymfatické uzliny a čípek 20 Gy (10 x2 Gy)

CD na čípek 70 Gy

Celková doba léčby: 49 dní

Vzhledem ke komorbiditám pacientka nebyla indikovaná k BRT ani k CHT.

Výsledky léčby – léčebná odpověď 1 měsíc po ukončení léčby: regrese nálezu na čípku

Po 14 měsících progresu uzlinového procesu v mp – vzhledem k celkovému stavu pouze symptomatické léčba

Po 30 měsících suspekce na metastázy v plicích

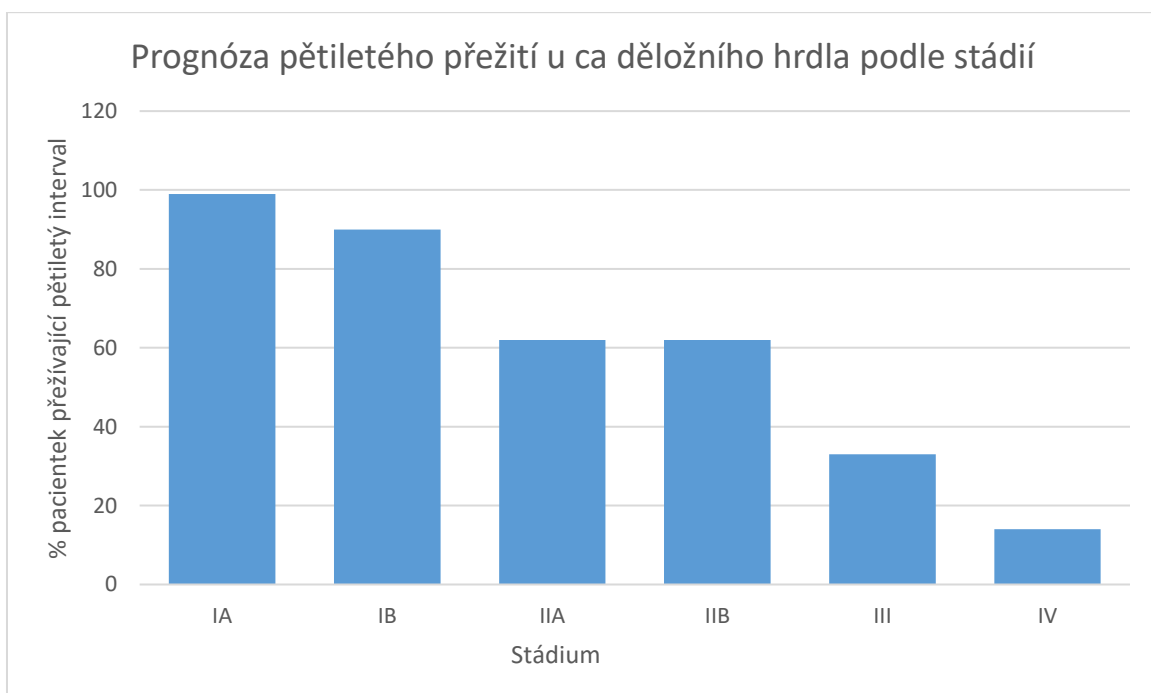
5. Výsledky

Standardní radikální léčbou u stadia onemocnění T2bN1 (stadium onemocnění poměrně časté) je léčebnou doménou radioterapie, dle možností potencovaná chemoterapií. Zevní radioterapie (teleradioterapie) má za cíl ozářit oblast čípku děložního, celé malé pánve, lymfatického aparátu. Brachyradioterapie pak cíleně ozáří nemoc v čípku a bezprostřední okolí. Chemoterapie má dvojí účel, za prvé tím, že je podávána konkomitantně (současně s ozařováním) zvyšuje citlivost tumoru k záření a za druhé, jako systémová léčba má možnost postihnout a zlikvidovat eventuální vzdálené nádorové buňky.

K léčbě docházelo na oddělení brachyterapie a teleterapie v ÚRO NNB na přístrojích GammaMed a Linac pro ozařování.

Ať už z důvodů odmítnutí některé léčebné modality (případ 2 a 3), anebo vinou přidružených onemocnění, která znemožnila provést řádnou radikální léčbu (případ 4) jsem porovnávala léčebné výsledky.

U těchto čtyř případů, které jsem samozřejmě vybrala nenáhodně, ale naopak tak, aby výsledky jejich léčby odpovídaly léčebným výsledkům statisticky ověřeným, se potvrdil význam předepsané standardní léčby pokročilého karcinomu čípku děložního.



Případ číslo jedna byla pacientka ve věku 42 let s karcinomem děložního čípku se zvětšenými patologicky změněnými lymfatickými uzlinami. Pacientka podstoupila kombinovanou chmemoradioterapii. Teleterapii o celkové dávce 46 Gy na oblast čípku děložního a doplnění dávky na oblast lymfadenopatie v malé pánvi 16 Gy a brachyterapii HDR o ekvivalentní dávce na čípek 36 Gy, celková dávka na děložní čípek byla 82 Gy. Celková doba léčby byla 46 dnů a po 30 měsících je pacientka v kompletní remisi a bez příznaků choroby.

U případu číslo dvě byla pacientka ve stejné věkové skupině se stejným spinocelulárním karcinomem G2. Na rozdíl od pacientky číslo jedna se tento případ liší v jiném způsobu léčby. U této pacientky byla také indikována kombinovaná radioterapie, tedy teleradioterapie od 46 Gy a brachyterapie o 36 Gy, avšak chemoterapii pacientka odmítla. Pacientka byla v celkové remisi po jednom měsíci po ukončení léčby, avšak po 12 měsících byla zjištěna generalizace onemocnění v lymfatických uzlinách, a to paraaortálně. Jako následnou léčbu pacientka podstoupila radioterapii paraaortálních uzlin a chemoterapii.

Případ číslo tři je obdobný případu číslo dva, pacientka je ve věku 49 let se spinocelulárním karcinomem G3 a s jednou zvětšenou lymfatickou uzlinou v malé pánvi. Pacientka podstoupila léčbu samostatnou teleterapií a konkomitantní chemoterapií o celkové dávce 70 Gy. Větší dávku než 70 Gy nebylo možné podat pro riziko poškození kritických orgánů, tj. zejména močového měchýře a střeva. Po 1 měsíci od ukončení léčby se objevila regrese tumoru v oblasti čípku děložního a po 24 měsících byla zjištěna recidiva v lymfatických uzlinách v malé pánvi. Pacientka podstoupila následnou léčbu chemoterapií.

S ohledem na případy číslo dva a tři se můžeme domnívat, že vynechání jakékoliv části léčby může způsobit recidivu onemocnění po ukončení léčby.

V době stanovení diagnózy spinocelulárního karcinomu G1 byla pacientka číslo čtyři ve věku 45 let. Indikována jí byla pouze samostatná teleradioterapie s celkovou dávkou na čípek děložní 70 Gy. Teleradioterapie byla cílena na objem malé pánve s 50 Gy (25 frakcí po 2 Gy) a dosycení boostem na parametria, lymfatické uzliny a čípek. Celková doba léčby byla 49 dnů. Pacientka nemohla podstoupit brachyterapii ani chemoterapii vzhledem k současnému výskytu více nemocí. Po 1 měsíci od dokončení léčby se objevila regrese nálezu na čípku děložním. Pacientka měla po 14 měsících progresi uzlinového procesu v malé pánvi.

Vzhledem k celkovému stavu pacientky byla indikována pouze symptomatická léčba. Po 30 měsících od stanovení diagnózy se objevila na RTG snímku suspekce na metastázy v plicích.

Vzhledem k výsledkům léčeb u těchto čtyř nenáhodně vybraných pacientek si potvrzujeme nejlepší možnou léčbu u karcinomu děložního čípku. Pacientka číslo čtyři byla ve výsledku s léčbou neúspěšná a dopadla tedy nejhůře, pacientky číslo dvě a tři byly ve výsledcích léčeb srovnatelné. U obou nebyly optimální výsledky léčby, protože vynechaly určitou část plánu, ať už to byla brachyterapie nebo chemoterapie. Pacientka číslo jedna byla v léčbě karcinomu čípku děložního jako jediná úspěšná a neobjevily se u ní žádné z recidiv jako u ostatních pacientek.

Z těchto výsledků vyplývá, že podstoupení kombinované radioterapie spolu s chemoterapií je nejvhodnějším léčebným ozařovacím postupem.

6. Diskuze

Na základě screeningového programu v České republice probíhají v rámci gynekologických preventivních prohlídek cytologické odběry. Preventivní kontrola by měla probíhat jednou za rok, a to u praktického gynekologa, který stěr provede a pošle do akreditované screeningové laboratoře. Karcinom děložního čípku patří mezi druhý nejčastější karcinom v gynekologii (první místo zaujímá karcinom endometria). Důležitá je prevence tohoto onemocnění. Prevenci lze docílit očkováním proti různým typům HPV virů, které v dnešní době považujeme už za etiopatogenetický faktor. Dalším možným způsobem, jak se chránit, je docházet na preventivní gynekologické kontroly. Rizikovým faktorem pro vznik karcinomu čípku děložního je také promiskuita a zahájení sexuálního života před 16. rokem života. Mezi další rizika patří rovněž například kouření cigaret.

Důležité pro správné stanovení diagnózy je klinické gynekologické vyšetření a odebrání biopsie u podezřelých lézí. Pro správné určení stagingu používáme diagnostické metody, protože samotné fyzikální vyšetření je nepřesné. Fyzikálním vyšetřením nenahmatáme vzdálené metastázy, ani nepoznáme případné postižení lymfatických uzlin. Nejčastější metastázy se objevují v pánevních a paraaortálních lymfatických uzlinách. Mezi diagnostické metody patří magnetická rezonance, počítačová výpočetní tomografie, pozitronová emisní tomografie a v neposlední řadě expertní gynekologický ultrazvuk.

Optimální léčba karcinomu čípku děložního, který je v pokročilém inoperabilním stadiu, je teleradioterapie, brachyterapie a chemoterapie. Nejlepších výsledků léčení tohoto onemocnění dosáhneme za pomoci kombinace těchto tří léčebných způsobů. Při vynechání jedné z výše uvedených modalit se zvyšuje riziko recidiv po ukončení léčby. Při ozařování musíme být obezřetní, abychom nepřekročili povolenou dávku na kritické orgány (močový měchýř, tenké střevo a rektum).

Cílem této práce bylo potvrdit, že kombinace teleradioterapie, brachyterapie a chemoterapie je nejvhodnější léčebnou modalitou, což se uvádí i v interním léčebném protokolu karcinomu děložního hrdla z ÚRO NNB.

Potvrzuje nám to pacientka číslo jedna, která se léčila na tomto oddělení pro karcinom čípku děložního a u které jsem pozorovala celý průběh léčby od roku 2015.

Pacientka se léčila pro spinocelulární karcinom G2 a léčba trvala celkem 46 dnů. Měla zvětšené lymfatické uzliny, ty byly diagnostikovány pomocí CT. Jako léčba jí byla indikována kombinovaná chemoradioterapie. U teleterapie se ozařovalo celkovou dávkou 46 Gy (23 frakcí po 2 Gy) pomocí box techniky na malou pánev a s dosycením na parametria 16 Gy.

Pacientka byla léčena uterovaginální brachyterapií v celkové dávce 36 Gy, tudíž na děložní čípek byla celková dávka 82 Gy. Chemoterapie byla podávána dohromady v 5 frakcích, a to konkomitantně. Byla použita CDDP – cisplatin 40 mg/m² 1× týdně. Pacientka číslo jedna je důkazem toho, že kombinovanou chemoradioterapií dosáhneme nejlepších výsledků v léčbě karcinomu čípku děložního, protože pacientka po 1 měsíci od ukončení léčby nejevila známky recidiv a po 30 měsících je v celkové remisi bez příznaků choroby. Pacientku čeká do budoucna ještě sledování po ukončení léčby, a to ve spolupráci onkologicko- radioterapeutického a gynekologického oddělení.

V ÚRO NNB se provádí vždy první kontrola jeden měsíc po ukončení léčby, dále dva roky, a to po třech měsících, a do pátého roku po ukončení léčby po šesti měsících. Je-li pacientka v kompletní remisi onemocnění, může po pěti letech docházet k pravidelné celoživotní dispenzarizaci již pouze ke svému spádovému gynekologovi.

7. Závěr

V bakalářské práci jsem se zaměřila na nejlepší možnou léčbu pro pokročilý inoperabilní karcinom čípku děložního. V teoretické části jsem popisovala ženské pohlavní orgány, transformační zónu, ale také prognostické faktory a screening. Vzhledem k vysokému zastoupení onemocnění karcinomem čípku děložního je důležitá jeho včasná diagnostika a určení léčby. Jsou zde také uvedeny způsoby chirurgické léčby, radioterapie a chemoterapie. Praktická část a vlastní výzkum probíhal v Ústavu radiační onkologie v Nemocnici Na Bulovce. V rámci praxí z radioterapie jsem od roku 2015 docházela na brachyterapeutické oddělení a zajímala se o pacientky s karcinomem děložního čípku a jejich léčbu jsem během tří let studia bedlivě sledovala.

Závěrem pro bakalářskou práci a její zkoumání vhodné léčby pro toto onemocnění je tedy kombinovaná radioterapie s chemoterapií. Pacientky byly vybrány nenáhodně pro potvrzení hypotéz o nejlepší kombinaci léčby s výsledky.

8. Seznam použitých zkratek

BRCH brachyterapie

CD celková dávka

CIN cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia)

CT výpočetní tomografie

CTZ vrozená transformační zóna (congenital transformation zona)

EBRT teleterapie (external beam radiation therapy)

HDR high dose rate

HSIL high-grade skvamózní intraepiteliální léze (high grade squamous intraepithelial lesion)

CHT chemoterapie

IMRT radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy)

LDR low dose rate

MR magnetická rezonance (magnetic resonance)

PET pozitronová emisní tomografie (positron emission tomography)

RTOG/EORTC Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer

TNM tumor, node, metastasis (classification)

UVAGuterovaginální aplikace

UZ ultrazvuk

9. Seznam použité literatury

- (1) STANDRING, Susan. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. Forty-first edition. New York: Elsevier Limited, 2016, 1562 s., ISBN 978-0-7020-5230-9
- (2) Robboy, STANLEY J. Robboy. Pathology of the female reproductive tract. London: Churchill Livingstone, 2002, 929 s, ISBN 0-443-05595-5
- (3) Barakat Richard R., Maurie Markman, Marcus E. Randall, LIPPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS, Principles and Practice of Gynecologic Oncology, Philadelphia, 2009 ,1088 s., ISBN 978-0-7817-7845-9
- (4) Subir Nag, FUTURA PUBLISHING COMPANY, INC, Principles and practice of brachytherapy., New York, 1997, 732 s., ISBN 0-87993-654-1
- (5) David Cibula, Luboš Petrželka a kolektiv., GRADA, Onkogynekologie, Praha, 2009 ,616 s., ISBN 0-87993-654-1
- (6) Česká onkologická společnost, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, Modrá kniha České onkologické společnosti, Brno, 2017 ,250 s., ISBN 978-80-86793-42-9
- (7) Pavel Šlampa a kolektiv., MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, Radiační onkologie v praxi, Brno, 2011 ,319 s., ISBN 978-80-86793-19-1

10. Seznam použitých obrázků a tabulek

Obrázek 1. – Incidence a mortalita u karcinomu děložního hrdla

Obrázek 2. – Prognóza přežívání podle stádií

Obrázek 3. – Přístroj GammaMed plus

Obrázek 4. – Kolpostat

Obrázek 5. – Uvag

Obrázek 6. – Operační stůl pro UVAG

Obrázek 7. – interní ozařovací protokol na oddělení ÚRO v Nemocnici Na Bulovce

Obrázek 8. – interní ozařovací protokol na oddělení ÚRO v Nemocnici Na Bulovce

Tabulka 1. – TNM