

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
ÚSTAV RADIOLOGICKÝCH METOD

Michaela Bilíková

Karcinom děložního čípku

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2022

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

Olomouc 29. dubna 2022

Podpis autora

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

ANOTACE

Typ práce: Bakalářská práce
Téma práce: Karcinom děložního čípku
Název práce v CJ: Karcinom děložního čípku
Název práce v ANJ: Cervical cancer
Datum zadání: 2021-11-30
Datum odevzdání: 2022-04-29
VŠ, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav radiologických metod
Autor: Bilíková Michaela
Vedoucí: MUDr. Yvona Klementová
Oponent: MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

Abstrakt v ČJ:

Karcinom děložního čípku je i přes zavedení screeningu a vakcinace proti HPV infekci 4. nejčastějším maligním onemocněním vyskytujícím se u žen na celém světě. Zhoubné onemocnění děložního čípku je vyvoláno HPV infekcí, jež se přenáší při pohlavním styku nebo dotyky na genitálie nakaženého partnera. Je známo, že až 80 % populace se s tímto virem během svého života setká. Nicméně ne u každého nakaženého člověka dochází ke vzniku maligního tumoru nebo přednádorových lézí, neboť imunitní systém člověka je schopen infekci potlačit. Cílem přehledové bakalářské práce bylo zaměřit se na aktuální obecné informace týkající se karcinomu děložního čípku, HPV viru a především na diagnostiku a léčbu již vzniklého nádorového onemocnění. K tvorbě bakalářské přehledové práce byly použity elektronické databáze Medvik, EBSCO a PUBMED a také odborné knihy. Sumarizované aktuální dohledané poznatky mohou pomoci studentům či absolventům oboru radiologický asistent pochopit vznik nádorového onemocnění, na jehož zrodu se podílejí rizikové faktory a zvýšit povědomí o diagnostice či léčbě daného onemocnění. Přehledová bakalářská práce může sloužit také učitelům nebo manažerům zdravotnického zařízení jakožto edukační materiál a druh osvěty týkající se důležitosti prevence a vakcinace proti lidským papilomavirům.

Abstrakt v AJ:

Despite the introduction of screening and vaccination against HPV infection, cervical cancer is the 4th most common malignancy in women worldwide. Cervical cancer is caused by HPV infection, which is transmitted through sexual intercourse or touching the genitals of an infected partner. It is known that up to 80 % of the population will come into contact with

this virus during their lifetime. However, not every infected person develops a malignant tumour or pre-cancerous lesion, as the human immune system is able to suppress the infection. The aim of this review thesis was to focus on current general information regarding cervical cancer and especially on the diagnosis and treatment of pre-existing cancer. The electronic databases Medvik, EBSCO and PUBMED as well as specialist books were used to produce the undergraduate review thesis. The summarized current knowledge can help students or graduates of radiology assistant to understand the emergence of cancer, the risk factors involved in its birth and increase awareness of the diagnosis or treatment of the disease. The review bachelor thesis can also serve teachers or managers of a health care facility as educational material and a type of awareness regarding the importance of prevention and vaccination against human papillomaviruses.

Klíčová slova v ČJ: děložní čípek, nádory děložního čípku, HPV, vakcinace

Klíčová slova v AJ: cervix uteri, cervical cancer, HPV, vaccination

Rozsah práce: 45 stran / 0 příloh

Obsah

Úvod	7
Popis rešeršní činnosti	9
Anatomie pohlavního ústrojí ženy.....	11
1.1. Vnitřní pohlavní orgány ženy	11
1.2. Zevní pohlavní orgány ženy.....	12
Lidský papilomavirus (HPV).....	13
Prekancerózy děložního hrdla	16
Histologie	18
Epidemiologie.....	19
TNM klasifikace, FIGO klasifikace	20
Rizikové faktory	22
Prevence.....	24
Diagnostika.....	26
1.3. Obligatorní stagingová vyšetření	26
1.4. Fakultativní stagingová vyšetření	27
Terapie	28
Komplikace léčby	35
1.5. Význam a limitace dohledaných poznatků	36
Závěr.....	38
Referenční seznam.....	39
Seznam zkratk.....	43
Seznam tabulek.....	45

Úvod

Karcinom hrdla děložního neboli karcinom čípku děložního patří i v dnešní době mezi nejčastěji se vyskytující maligní nádory u žen (Pechačová, 2020, s. 124). Tvoří 12 % ze všech druhů zhoubných nádorů. Rakovina děložního čípku se vyskytuje hlavně v rozvojových zemích, a to z necelých 80 % (Kudva, 2020, s. 619). U žen je právě karcinom děložního čípku čtvrtým nejčastějším maligním nádorem na světě (Sehnal, 2019, s. 225). Zavedení screeningu napomohlo zachycení nádoru včas, avšak i přes tuto skutečnost bývá často diagnostikován pozdě. Bylo zjištěno, že ve stadiu IV je diagnostikováno přibližně 10 % případů (Pechačová, 2020, s. 124).

Rizikovým faktorem podílejícím se na vzniku karcinomu je HPV infekce, která se nejčastěji přenáší sexuálním stykem (Fait, 2020, s. 254). Zkratka HPV v anglickém jazyce znamená Human papillomavirus, což je lidský papilomavir přenosný na jiného člověka. Promořenost HPV infekcí v populaci je 80 % (Mouková, 2020, s. 243). Prevalence se může nejčastěji projevit mezi 18. - 25. rokem a to u 14 - 40 % populace (Fait, 2020, s. 254). Imunitní systém není schopen se vždy vypořádat s infekcí a spolu s rizikovými faktory, což jsou faktory poskytující příznivé podmínky pro vznik nemoci, umožňují vznik přednádorových až nádorových změn. Z tohoto důvodu je nutné a nezbytné, aby každá žena pravidelně navštěvovala svého gynekologa a aby bylo možné zachytit nádor včas, tedy ve stadiu prekancerózy. Prekanceróza je stav před vznikem maligního nádoru (Mouková, 2020, s. 243). Od roku 2012 je navíc možné se nechat naočkovat proti lidským papilomavírům. Cílem vakcinace je dosažení kolektivní imunity a zajištění ochrany i lidem, kteří se z důvodu jakékoliv kontraindikace nemohou sami nechat naočkovat (Gricová, 2016, s. 22 - 23).

Dle údajů epidemiologie zhoubných nádorů v České republice incidence, což je počet nových onemocnění na 100 000 žen za jeden rok, zhoubného nádoru hrdla děložního od roku 1977 klesla z cca 1100 případů a dostala se tak v roce 2018 na příčku cca 700 potvrzených případů na 100 000 žen. Mortalita, úmrtnost žen na dané onemocnění za rok, byla cca 390 žen na 100 000 žen. Přímka mortality se však v České republice nijak nezměnila (SVOD, 2005).

K léčbě karcinomu děložního čípku se využívá chirurgická léčba, radioterapie a chemoterapie, která je přezdívána jako cytostatická léčba. Zajímavostí je, že chemoterapie se začala rozvíjet až o 60 let později po využívání ionizujícího záření (Dienstbier, 2012, s. 35).

Cílem bakalářské práce je sumarizovat dohledané publikované aktuální poznatky zaměřující se na karcinom děložního čípku. Dílčími cíli jsou:

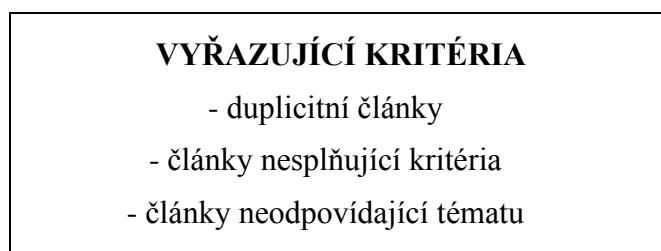
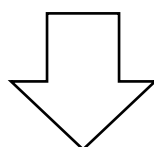
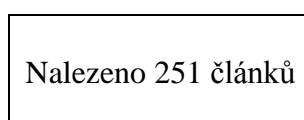
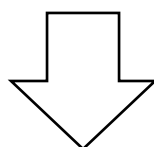
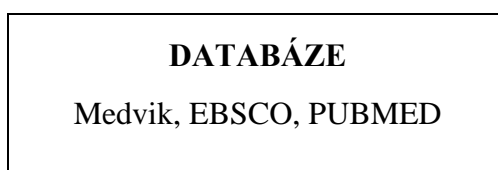
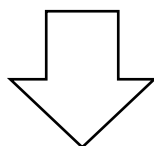
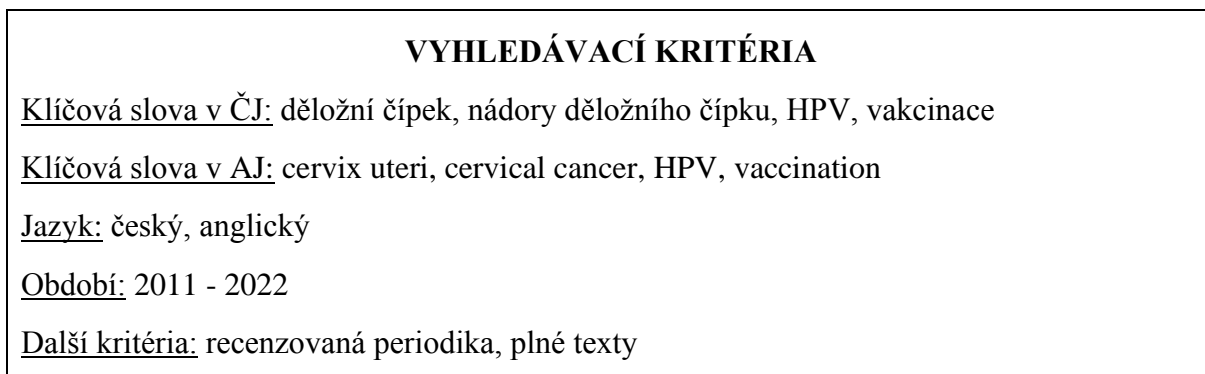
- I. Cíl 1: Sumarizovat aktuální dohledané publikované poznatky o HPV infekci a jejím vlivu na rozvoj maligního nádorového onemocnění.
- II. Cíl 2: Sumarizovat aktuální dohledané publikované poznatky o diagnostických a léčebných modalitách využívaných při podezření u karcinomu děložního čípku, případně při jeho histologickém ověření.

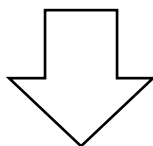
Před tvorbou bakalářské práce byly prostudovány následující publikace:

- MOUKOVÁ, Lucie. Karcinom děložního hrdla - editorial. *Klinická onkologie* [online]. 2020, **33**(2), s. 87-88. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/link/bmc20002560>
- NESNÍDALOVÁ, Ivana, Drahomíra FILAUSOVÁ a Romana BELEŠOVÁ. Prevence nádorových onemocnění u žen - výzkumné šetření o využití možností prevence nádorových onemocnění v ženské populaci. *Praktická gynekologie* [online]. 2016, **20**(1), 23-30. ISSN 1801-8750. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/link/bmc16015030>
- PECHAČOVÁ, Zdeňka, Emanuela KMONÍČKOVÁ, Iva KŘEPELKOVÁ a kol. Léčba karcinomu hrdla děložního s postižením paraaortálních uzlin - retrospektivní hodnocení vlastního souboru. *Klinická onkologie* [online]. 2020, **33**(2), 123-131. ISSN 1802-5307. Dostupné z: doi:10.14735/amko2020123
- ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 2. aktual. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2007. s. 118-126. ISBN 978-80-86793-08-5.

Popis rešeršní činnosti

Pro tvorbu přehledové bakalářské práce byla vypracována rešeršní činnost, která napomohla k hledání validních a aktuálních zdrojů týkající se karcinomu děložního čípku.





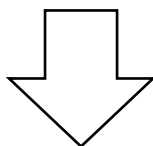
SUMARIZACE POUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

Medvik - 7

EBSCO - 8

PUBMED - 5

Webová stránka - 1



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 21 článků a 8 knih.

Anatomie pohlavního ústrojí ženy

Pohlavní orgány ženy se dle místa uložení a počtu dělí na vnitřní a zevní a na párové a nepárové pohlavní orgány. Mezi vnitřní a také i párové pohlavní orgány ženy se řadí vaječníky (ovaria) a vejcovody (tubae uterinae). Druhá skupina vnitřních nepárových pohlavních orgánů je tvořena dělohou (uterus) a pochvou (vagina). Všechny tyto vnitřní pohlavní orgány jsou upevněny pomocí širokého vazů děložního (ligamentum latum uteri). Zevní pohlavní orgány, jiným názvem zevní rodidla, jsou okem viditelné genitálie, mezi něž patří párové velké a malé stydké pysky (labia majora et minora pudendi), poševní předsíň (vestibulum vaginae), poštváček (klitoris), stydký pahorek (mons pubis), topořivý orgán (bulbus vestibuli) a párová velká předsíňová žláza nebo-li Bartholiniho žláza (glandula vestibularis major) (Čihák, 1988, s. 302 a 331).

1.1. Vnitřní pohlavní orgány ženy

Vnitřní pohlavní orgány ženy nejsou viditelné pouhým okem a je nutné použít pro jejich zobrazení např. zobrazovacích metod nebo gynekologického zrcátka pro zobrazení pochvy. Jak již bylo zmíněno výše, patří sem vaječníky, vejcovody, děloha a pochva (Čihák, 1988, s. 302).

Vaječník (ovarium)

Vaječník je ženská pohlavní žláza, jehož funkcí je produkce ženských pohlavních hormonů a pohlavních buněk (vajíček). Ovarium má oválný tvar, šedorůžovou barvu a zvrásněný povrch (Naňka, 2009, s. 215). Povrch ovaria se v průběhu života mění. Nejprve je jeho povrch hladký, během dospívání hrbolatý a ve stáří je již svráštělý. Celý povrch vaječníku pokrývá zárodečný epitel, pod jehož vrstvou se nachází vazivová vrstva (tunica albuginea). Vnitřek vaječníku vyplňuje vazivo (stroma ovarii), které se skládá z kůry (cortex ovarii) a dřene (medulla ovarii) s krevními i mízními cévami (Čihák, 1988, s. 302 - 303 a 305).

Vejcovod (tuba uterina)

Vejcovod má tvar dlouhé trubice, která slouží k zachycení vajíčka a jeho transportu do dělohy, jež trvá zhruba 4 - 5 dní. Při změnách sliznice, které mohou být způsobeny např. zánětem, může dojít k zneprůchodnění vejcovodu a vzniku mimoděložního těhotenství. Sliznice vejcovodu je světle růžová, kryta jednovrstevným cylindrickým epitelem obsahujícím buňky s řasinkami a sekreční buňky bez řasinek. Svalovina vaječníku se skládá z vnitřní cirkulární a zevní longitudinální vrstvy. Tunica serosa kryje celý orgán (Čihák, 1988, s. 309 - 310).

Děloha (uterus)

Děloha je nepárový dutý svalový orgán sloužící k vývoji zárodku a to až do porodu (Čihák, 1988, s. 312). Uterus se dělí na tělo děložní (corpus uteri), hrdlo děložní (cervix uteri) a úžinu děložní (isthmus uteri). Tělo děložní se dále rozděluje na dno děložní (fundus uteri), rohy děložní (cornua uteri) a hrany děložní (margo uteri). Na hrdle děložním se rozlišuje horní úsek (portio supravaginalis), čípek děložní (portio vaginalis) a zevní branku děložní (ostium uteri) (Naňka, 2009, s. 217). Děložní čípek tvarově připomíná hlavičku hříbku s malým otvorem uprostřed (Pešl, 2011, s. 104). Je krytý dlaždicobuněčným a cylindrickým epitelem (Büchler, 2017, s. 83). Děložní stěna je tvořena 3 vrstvami: sliznicí (endometrium), svalovinou (myometrium) a serosní vrstvou (perimetrium). Endometrium je každých cca 28 dní vystaveno změnám, které se nazývají menstruační cyklus (Čihák, 1988, s. 314). Funkcí dělohy je zachycení rozrýhovaného vajíčka a následný vývoj v zárodek, embryo a plod (Novotný, 2007, s. 169).

Pochva (vagina)

Pochva je svalová trubice, jež spojuje děložní dutinu se zevními pohlavními orgány. (Novotný, 2010. s. 169). Je rozdělena na přední a zadní stěnu (paries anterior et posterior) charakteristickou slizničními řasami (rugae vaginales) Před prvním pohlavním stykem je téměř uzavřena panenskou blánou (hymen). V pochvě je kyselé prostředí, které zabraňuje tvorbě zánětů (Naňka, 2009, s. 220). Stěna pochvy je složena ze sliznice, svaloviny a vaziva. Sliznice je narůžovělá vrstva neobsahující žlázy, svalovina je hladká a ve vazivu se nachází značné množství cév a nervů (Čihák, 1988, s. 327 - 328).

1.2. Zevní pohlavní orgány ženy

Vnější neboli zevní pohlavní orgány ženy jsou útvary, které se nacházejí kolem poševní předsíně (vestibulum vaginae). Patří sem velké a malé stydké pysky, poštěváček, topořivý orgán a již zmíněná poševní předsíň (Čihák, 1988, s. 331).

Velké stydké pysky (labia majora pudendi)

Velké stydké pysky jsou dva kožní záhyby, které kryjí malé stydké pysky. Odlišností velkého stydkého pysku od okolí je jeho zvýšená pigmentace a růst chlupů (Čihák, 1988, s. 333). V přední část přecházejí ve Venušin pahorek, který je od období puberty také pokryt ochlupením (Naňka, 2009, s. 217). Při zranění velkého stydkého pysku může dojít k rozsáhlému krvácení z důvodu nadměrného žilního prokrvení (Čihák, 1988, s. 333).

Malé stydké pysky (*labia minora pudendi*)

Malé stydké pysky jsou slizniční řasy růžové barvy vyplněné kolagenním vazivem (Čihák, 1988, s. 333). Vytvářejí předkožku poštváčku (*praeputium clitoridis*), na něž navazuje uzdička (*frenulum clitoridis*). Mezi malými stydkými pysky a poštváčkem se nachází předsíň poševní (*vestibulum vaginae*) (Naňka, 2009, s. 221).

Poštváček (*klitoris*)

Klitoris je umístěn pod kožními řasami malých stydkých pysků. Jedná se o ženské topořivé těleso, při vzrušení dochází k jeho zduření (Čihák, 1988, s. 333).

Párový topořivý orgán (*bulbus vestibuli*)

Párový topořivý orgán se nachází kolem vaginální stěny. Je složen ze žilních pletení, vaziva a hladké svaloviny. Při pohlavním vzrušení, stejně jako u klitorisu, dochází k jeho zduření (Čihák, 1988, s. 333).

Poševní předsíň (*vestibulum vaginae*)

Jak již bylo zmíněno výše, poševní předsíň je místo mezi poštváčkem a malými stydkými pysky (Naňka, 2009, s. 221). Do této předsíně ústí dvě žlázy: malé a velké předsíňové žlázy (*glandulae vestibulares minores et majores*). Malé předsíňové žlázy slouží k udržování vlhkosti. Velká předsíňová žláza je také označována jako Bartholiniho žláza (Čihák, 1988, s. 333).

Lidský papilomavirus (HPV)

Lidské papilomaviry jsou malé neobalené dvouvláknové DNA viry, které se řadí do čeledi Papillomaviridae (Blahak, 2020, s. 292). Jejich velikost je 57 nm (Mouková, 2013, s. 50). Je známo, že jsou původcem mnoha onemocnění, včetně zhoubných nádorů (Blahak, 2020, s. 292). Obvykle infikují kůži a slizniční povrchy, ústa, anál, ženské genitálie a epitel endometria. Existuje 189 typů papilomavirů, z nichž 120 je schopno infikovat člověka (Psomiadou, 2020, s. 50). Z tohoto množství se šíří pohlavním stykem 40 typů (Pešl, 2011, s. 104). Důležité je si uvědomit, že ne všechny typy HPV způsobují zhoubná onemocnění, a proto se dělí na nízké a vysoce rizikové skupiny. Nízké rizikové viry způsobují např. kožní nebo genitální bradavice a označují se jako LR-HPV (low - risk HPV) (Bartošík, 2018, s. 90). K nízké rizikovým virům se řadí typ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 a 81 (Mouková, 2013, s. 50). Do druhé skupiny patří např. nejznámější kmen HPV 16 a 18. Jedná se o skupinu vysoce rizikovou označovanou HR-HPV (high-risk HPV), u níž již může dojít k malignímu zvratu. Patří sem nádory děložního hrdla, vagíny, análního otvoru a hlavy a krku (Bartošík, 2018, s. 90). Tato skupina je větší a zahrnuje kromě typu 16 a 18 také typ 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 a 82 (Mouková, 2013, s. 50). Velmi rizikové typy HPV 16 a 18 způsobují ze 71 % rakovinu děložního čípku, méně rizikové typy HPV 31, 33, 45, 52 a 58 představují 19 % (Bhatla, 2018, s. 22 - 23).

Genom HPV se skládá z dvoušroubovicové kruhové DNA, která má 3 části. První část se nazývá časná oblast nebo-li early region, do které řadíme geny E1, E2, E4, E5, E6 a E7, u některých kmenů se můžeme setkat i s geny E3 a E8. Funkcí těchto proteinů je podílení se na replikaci (zmnožení) a transkripci (přepisu) genomu, buněčné signalizaci (komunikaci mezi buňkami) a apoptóze (buněčné smrti). Jsou aktivované v raných fázích infekce. Druhou částí je oblast pozdní fáze neboli late region obsahující kódující sekvence genů L1 a L2, které umožňují tvorbu virového kapsoidu. Poslední skupina nese název kontrolní oblast neboli long control region - LCR. Zahrnuje místo počátku replikace, vazebná místa transkripčních faktorů a promotor P97. Úkolem promotoru P97 je transkripce většiny genů z první neboli časné oblasti (Bartošík, 2018, s. 90). Za vznikem nádorového bujení stojí onkoproteiny E6 a E7, které jsou produkovány nádorovými buňkami v buňce hostitelské (Gricová, 2016, s. 24).

HPV nejčastěji proniká v místě mikrotraumat, kde napadá bazální vrstvu (stratum basale) epitelu kůže nebo sliznice, která se nachází v nejspodnější vrstvě kůže. Inkubační doba činí 1,5 - 8 měsíců (Mouková, 2013, s. 50). HPV infekcí se může člověk nejčastěji nakazit během pohlavního styku, případně dotyky rukou nebo úst na genitálie infikované osoby.

Kondom není v tomto případě stoprocentní ochrannou. Méně častým způsobem přenosu je přenos z matky na dítě během porodu. Infekcí se před 50. rokem života nakazí 80 % žen a 50% mužů (Gricová, 2016, s. 24).

Vznik rakoviny děložního čípku je možné rozdělit do 4 fází - HPV infekce, virová perzistence, vznik prekancerózy a vznik invazivního (infiltrujícího) karcinomu. Jak již bylo zmíněno výše, imunitní systém je schopen infekci HPV potlačit, nicméně v opačném případě dochází k tkáňovým až molekulárním změnám. Na děložním čípku dojde k změně epitelu a vzniku cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN). Dle rozsahu postižení dělíme dysplázii na lehkou (CIN I), střední (CIN II) a těžkou (CIN III) (Bartošík, 2018 s. 90). Vliv HPV na vznik zhoubného onemocnění děložního hrdla objasnil německý profesor doktor Harald zur Hausen, který za svůj objev získal v roce 2008 Nobelovu cenu za medicínu (Mouková, 2013, s. 50).

Prekancerózy děložního hrdla

Prekancerózy děložního hrdla, jinými slovy dysplazie, jsou přednádorové změny, které mohou vést ke vzniku maligního nádoru. Tyto změny napadají dlaždicobuněčný a žlázoý epitel (Mouková, 2013, s. 49 a 50). Na rozdíl od karcinomu nemají nádorový charakter a i přes to, že dochází k dělení buněk, nepřekračují bazální membránu (Eggová, 2012, s. 23). Na vzniku malignity se podílejí vysoce rizikové lidské papilomaviry společně s recidivujícími záněty děložního hrdla, poraněním děložního čípku, imunosupresivními stavy a sexuální promiskuitou. Ke snížení incidence se provádí cervikální screening a očkuje se proti lidským papilomavirům (Mouková, 2013, s. 49). Infekce lidským papilomavirem má velmi dlouhé asymptomatické období. Projevy lze pozorovat až u pokročilejších stadií prekanceróz, během kterých se objevuje vaginální výtok, krvácení z děložního hrdla, špinění a bolest po pohlavním styku. Přednádorové stavy se dělí dle epitelu, ze kterého vycházejí. Karcinom se může z prekanceróz vyvinout až za 10 - 15 let (Mouková, 2013, s. 50).

Přednádorové změny lze zobrazit pomocí diagnostických metod, mezi které se řadí cytologické stěry z děložního hrdla, kolposkopické vyšetření, HPV test a odběr biopsie. Pomocí cytologie lze hodnotit, zda se jedná o nízký nebo vysoký stupeň skvamózní intraepiteliální léze nebo o adenokarcinom in situ. Kolposkopické vyšetření poskytuje informaci o dysplastických změnách. Průkaz virové DNA poskytují HPV testy (Mouková, 2013, s. 50). Jedná se tedy o soubor každoročních preventivních opatření u gynekologa (Eggová, 2012, s. 23). Léčba prekanceróz si klade za cíl odstranit postiženou část děložního hrdla. K tomuto účelu se využívá metod konizace a cylindrické disekce děložního hrdla nebo vaginální trachelektomie, při níž dojde k úplnému odstranění děložního hrdla. Je možné využít i léčbu zvanou hysterektomie, která vede k odstranění celé dělohy (Mouková, 2013, s. 50).

1. Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN), skvamózní intraepiteliální léze (SIL)

Cervikální intraepiteliální neoplazie a skvamózní intraepiteliální léze vycházejí z dlaždicobuněčného epitelu (Eggová, 2012, s. 23). Po nákaze HPV infekcí dochází v buňkách k mnoha změnám, mezi které např. patří porucha maturace, rozšíření bazální zóny a projev mitóz. CIN se dělí dle histopatologie na 3 stupně a to následovně (Mouková, 2013, s. 50):

- CIN I - mírná dysplazie - zasahuje dolní 1/3 epitelu.
- CIN II - střední dysplazie - vzniká v dolních 2/3 epitelu, dochází zde k poruchám maturace a projevu mitóz.

- CIN III - těžká dysplazie, do které se řadí i carcinoma in situ. Celý epitel postihují poruchy maturace a mitózy (Mouková, 2013, s. 50). I přes to, že má těžká dysplazie veškeré vlastnosti nádoru, tak nepřerůstá přes bazální membránu (Eggová, 2012, s. 23).

Pomocí onkologické cytologie se klasifikuje stupeň SIL:

- LG SIL (low grade) - léze nízkého stupně - spadají do 1. stupně a odpovídají CIN I. Je nutné docházet na kolposkopická a cytologická vyšetření.
- HG SIL (high grade) - léze vysokého stupně. Patří sem carcinoma in situ, jež se musí histologicky ověřit (Eggová, 2012, s. 23).

2. Cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie (CGIN)

CGIN představují prekancerózy ze žlázoého epitelu. Do této skupiny se řadí low-grade a high-grade léze (Mouková, 2013, s. 50). Mezi nízké rizikové léze LG CGIN patří adenoatypie. Do vysoce rizikových lézí HG CGIN spadá adenocarcinom in situ (AIS) (Eggová, 2012, s. 23).

Histologie

Podobně jako u prekanceróz i zde je možné zhoubné nádory rozdělit podle epitelu, ze kterého vycházejí. Nejrozšířenější skupinou, která tvoří 85 - 90 % jsou spinocelulární karcinomy, které vznikají z dlaždicobuněčného epitelu. Do druhé skupiny se řadí adenokarcinomy, jež vycházejí ze žlázového epitelu a tvoří 10 - 15 %. Sarkomy a melanomy jsou vzácně se vyskytující maligní tumory (Šlampa, 2007, s. 118). U nádorů se navíc uvádějí stupně zralosti (grading), který je v rozsahu od G1 - G3.

- G1 - dobře diferencovaný nádor
- G2 - středně diferencovaný nádor
- G3 - málo diferencovaný nádor

Nádor může růst exofyticky nebo endofyticky. Růst exofytický je růst z povrchu hrdla, zatímco růst endofytický je uvnitř hrdla. Endofytický růst je dlouhou dobu bez příznaků, a proto bývá zachycen až v pokročilém stadiu (Soumarová, 2019, s. 198). Tumor se může šířit do parametrií, pochvy, dělohy, močového měchýře a konečníku. Pomocí lymfatických cest se šíří do regionálních, ilických a paraaortálních uzlin. Hematogenní cestou zasahují plíce, játra a skelet (Bhatla, 2018, s. 24).

Podezření na maligní onemocnění se může projevit nepravidelným menstruačním krvácením mimo cyklus nebo po pohlavním styku. Změny je možné pozorovat i na výtoku, který bývá krvavý nebo hnisavý a nepříjemně páchnoucí. Je možné se setkat i s bolestmi v oblasti bederní páteře. Mezi méně časté příznaky se řadí urologické změny spojené s nucením na močení a krví v moči (Dienstbier, 2012, s. 60).

spinocelulární karcinom rohovějící
<ul style="list-style-type: none">• nerohovějící - velkobuněčný nebo malobuněčný
adenokarcinom
<ul style="list-style-type: none">• endocervikální adenokarcinom, karcinom z jasných buněk, papilárně serózní, mucinózní, endometroidní, adenoskvamózní, karcinoid, mezonefrický adenokarcinom
ostatní
<ul style="list-style-type: none">• melanoma malignum• smíšený mezenchymální tumor

Tabulka 1 - Histologické typy karcinomu děložního čípku (Šlampa)

Epidemiologie

Celosvětově nejvíce postihuje ženy rakovina prsu, kolorekta, plic a děložního čípku. Každý rok je zaznamenáno na celém světě přes půl milionu případů, z nichž více než polovina žen na zhoubné onemocnění děložního čípku umírá. Většina případů je zaznamenána u žen z nízkých sociálních vrstev (Bhatla, 2018, s. 22). Incidence karcinomu děložního čípku se velmi liší v jednotlivých zemích. Nejvyšší incidence je zmiňována v Jižní Americe, zatímco nejnižší incidenci je možné pozorovat v Izraeli, Finsku, Lucembursku a Irsku, kde se vyskytuje u méně než 5 žen na 100 000 žen za rok (Soumarová, 2019, s. 197). V roce 2017 byla incidence v České republice 14, 5/100 000 žen a mortalita 6, 7/100 000 žen. Pokud se k tomuto číslu přičte i CIN III, tedy karcinom in situ, tak se incidence zvýší na 66, 3/100 000 žen a mortalita na 6, 7/100 000 žen (Büchler, 2017, s. 90). I přes skutečnost, že se provádí každoročně screening, tak je zachyceno v ČR pouze 50 % přednádorových stavů, zatímco v EU je to až 75 % Nejvyšší výskyt je pozorován u žen mezi 40. a 49. rokem (Soumarová, 2019, s. 197). Obvykle se jedná o ženy, které pocházejí z ekonomicky a sociálně chudších poměrů (Büchler, 2017, s. 84). Rizikovým faktorem pro vznik cervikálního karcinomu je promiskuita, a proto tímto onemocněním 4x častěji onemocní prostitutky a u jeptišek se karcinom objevuje pouze vzácně. Nižší výskyt lze pozorovat i u židovek. Důvod není přesně znám, ale pravděpodobně se jedná o kombinaci obřízky u mužů a věrnosti k partnerkám (Jurga, 2000, s. 936).

Dle údajů epidemiologie zhoubných nádorů v České republice incidence, což je počet nových onemocnění na 100 000 žen za jeden rok, zhoubného nádoru hrdla děložního od roku 1977 klesla z cca 1100 případů a dostala se tak v roce 2018 na příčku cca 700 potvrzených případů na 100 000 žen. Mortalita, tedy úmrtnost žen na dané onemocnění za rok, byla cca 390 žen na 100 000 žen. Přímka mortality se však v České republice nijak nezměnila (SVOD, 2005)

Nejčastějšími symptomy doprovázejícími nádor je krvácení z rodidel, které se projevuje zejména po pohlavním styku a výtok. U pokročilých stadií je to bolest v podbříšku a sakrální oblasti a také úbytek na váze. Velmi pokročilá stadia jsou charakteristická urémií, která je způsobena zablokováním močovodu nádorem, který se již nachází v pánvi (Soumarová, 2019, s. 197).

TNM klasifikace, FIGO klasifikace

Mezinárodní federace pro gynekologii a porodnictví (FIGO) určuje pravidla pro hodnocení stadia zhoubného onemocnění děložního čípku (Šlampa, 2007, s. 118). TNM klasifikace se používá pro hodnocení stupně zhoubných onemocnění a je nejvíce používaným systémem (Blahak, 2020, s. 296). Zkratka TNM vyjadřuje informaci o stupni nádoru (T), šíření nádoru regionálními mízními uzlinami (N) a přítomnosti vzdálených metastáz (M) (Šlampa, 2007, s. 119 - 120).

Do skupiny regionálních mízních uzlin se řadí uzliny paracervikální, parametriální, hypogastrické společně s vnitřními ilickými a obturatorními, dále společné a zevní ilické a v neposlední řadě uzliny presakrální a laterální sakrální (Šlampa, 2007, s. 119).

TX		primární nádor nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
Tis	0	karcinom in situ (preinvazivní karcinom)
T1	I	karcinom děložního čípku je omezený na dělohu (šíření na tělo děložní se nezohledňuje)
T1a	IA	invazivní karcinom je diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IA1	stromální invaze je do 3 mm do hloubky, horizontální šíření je 7 mm nebo méně
T1a2	IA2	stromální invaze je větší než 3 mm, ale nepřesahuje 5 mm, horizontální šíření je 7 mm nebo méně
T1b	IB	léze je omezena na čípek
T1b1	IB1	léze má 4 cm nebo méně
T1b2	IB2	léze je větší než 4 cm, karcinom se šíří mimo dělohu, ale ne až ke stěně
T2	II	karcinom se šíří mimo dělohu, ale ne ke stěně pánevní a ne do dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	karcinom se nešíří do parametrií
T2b	IIB	karcinom se šíří do parametrií
T3	III	karcinom se může šířit ke stěně pánevní, do dolní třetiny pochvy, zapříčiňuje hydronefrózu nebo afunkci ledvin
T3a	IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy, ale nešíří se ke stěně pánevní
T3b	IIIB	nádor se šíří ke stěně pánevní nebo způsobuje hydronefrózu nebo afunkci ledvin
T4	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta nebo se šíří mimo malou pánev
M1	IVB	vzdálené metastázy

Tabulka 2 - Velikost primárního nádoru (Šlampa)

NX	regionální mízní uzliny není možné hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	v regionálních mízních uzlinách se vyskytují metastázy

Tabulka 3 - Metastázování do regionálních lymfatických uzlin (Šlampa)

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	výskyt vzdálených metastáz

Tabulka 4 - Metastázování do vzdálených orgánů (Šlampa)

Rizikové faktory

Každý člověk má určité životní návyky, které je zvyklý praktikovat každý den a bere je jako součást svého života. Takové návyky mohou mít pozitivní, avšak také negativní vliv na naše tělo a celkově na psychické a fyzické zdraví. Negativním životním návykem je možné označit nejrůznější závislosti, jakožto kouření cigaret, konzumaci alkoholu a přijímání nadměrného množství jídla s vysokým podílem sacharidů, lipidů a soli. Mluvíme tedy o rizikových faktorech, které mají vliv na vznik zhoubného onemocnění děložního čípku (Gricová, 2016, s. 24). Dle nejrůznějších studií patří mezi velmi významný rizikový faktor především nákaza lidským papillomavirem (HPV), který se přenáší při pohlavním styku z muže na ženu, ale i v opačném případě. Nejčastějšími přenašeči jsou muži, u kterých se může také objevit infekce a způsobit různá onemocnění postihující pohlavní orgány, např. genitální bradavice nebo tumor penisu (Kim, 2021, s. 1 - 2).

Podobně jako u jiných onemocnění i zde hraje významnou roli kouření cigaret, přičemž doba trvání a intenzita kouření zvyšuje riziko pro vznik maligního onemocnění až dvojnásobně. (Kim, 2021, s. 1 - 2). Mezi další rizikové faktory patří užívání drog, brzké zahájení sexuálního života, promiskuita, vysoká parita a interrupce (Dienstbier, 2012, s. 60). Negativní vliv na vznik infekce má také dlouhodobé užívání antikoncepce, oslabená imunita, výskyt karcinomu děložního čípku nebo dělohy v rodině a další pohlavní nemoci (Gricová, 2016, s. 24). Do rizikové skupiny se řadí lidé s HIV, po onkologické léčbě nebo po transplantaci (Luňáčková, 2018, s.164).

Univerzitní klinika gynekologie a porodnictví ve Skopje nacházející se v Republice Severní Makedonie se rozhodla udělat studii zabývající se právě rizikovými faktory, jež by měly mít podíl na vzniku dlaždicových intraepiteliálních lézí a samotném dlaždicovém invazivním karcinomu. Studie nesla název Životní návyky jako rizikové faktory pro dlaždicobuněčné abnormality děložního hrdla a zaměřila se na zkoumání vlivu kouření cigaret, konzumace alkoholu, užívání drog a způsobu stravování. Cílem bylo odhalit nejčastější životní návyky s vlivem na vznik dlaždicových intraepiteliálních lézí a dlaždicového invazivního karcinomu. Výzkumu se zúčastnilo 192 žen ve věku od 20 do 59 let rozdělených na dvě skupiny: vyšetřované a kontrolované. Studie probíhala od března 2019 do září 2020 na Univerzitní klinice gynekologie a porodnictví a radioterapie a onkologie ve Skopje. U všech žen byla provedena kolposkopická biopsie a endocervikální kyretáž potřebná k určení histopatologické analýzy. Limitem této studie bylo zaměření se pouze na Severní Makedonii. Příznivým faktorem byl poměrně vysoký podíl zúčastněných žen a zaměření se jak na ženy

mladší, tak starší. Studie prokázala, že rizikové faktory, mezi nich patří kouření cigaret, konzumace alkoholu, užívání drog a způsob stravování mají vliv na vznik karcinomu děložního hrdla a také zvyšují působení vysoce rizikového typu HPV (Dabeski, 2021, s. 797)

Druhá studie se věnovala vlivu pasivního kouření, cukrovky, vysokého BMI a pracovního režimu na vznik rakoviny děložního čípku. Studii vedl Korejský národní průzkum zdraví a výživy v letech 2010 - 2018 s názvem Expozice pasivnímu kouření, cukrovka a vysoké BMI jsou rizikové faktory pro rakovinu děložního čípku. Do této studie se zapojilo 29 557 žen, se kterými byly vedeny rozhovory a průzkumy zaměřující se na jejich zdraví. 262 žen mělo diagnostikováno zhoubné onemocnění děložního čípku. Cílem výzkumu bylo zjistit, zda mají rizikové faktory, mezi které patří pasivní kouření, cukrovka, vysoké BMI a pracovní režim vliv na maligní onemocnění děložního hrdla. Bylo prokázáno, že vdechování cigaretového kouře, diabetes a vysoké BMP zvyšují riziko vzniku tumoru děložního čípku. U pracovního režimu souvisejícího s pracovní dobou a směnami nebyl vliv na maligní onemocnění prokázán. Limitem studie bylo zaměření se pouze na ženy v Koreji a neuvedení jejich věku. Pozitivním faktorem byl velký počet respondentek (Kim, 2021, s. 1).

Prevence

Cílem prevence je zachycení nádorového onemocnění včas, případně zamezení jeho vypuknutí a zachování kvality života člověka. Velmi významnou prevencí u rakoviny děložního čípku je screening, který se používá i jako prevence u rakoviny prsu či kolorektálního karcinomu, jež postihuje tlusté střevo. Screening je vyšetření rizikové skupiny, u které je větší pravděpodobnost výskytu typického onemocnění v daném věku a zachycení jej včas. V České republice vznikají programy, které mají zvýšit povědomí o prevenci nádorových onemocnění, jedním z nich je např. Systém podpory prevence vybraných nádorových onemocnění v ČR - screeningové programy (Nesnidalová, 2016, s. 23 a 24). Na školách by rovněž měla být vyučována zdravotní výchova zabývající se sexuálním chováním a ženy i muži by měli dbát na sexuální hygienu (Dienstbier, 2012, s. 43). Prevenci můžeme rozdělit do 4 skupin, jedná se o skupinu primární, sekundární, terciární a kvartérní (Nesnidalová, 2016, s. 23 a 24).

Primární prevence

Primární prevence se zabývá rizikovými faktory, které mají vliv na vznik nádorového onemocnění. Hlavním rizikovým faktorem je životný styl. Životní styl je v rukou samotné ženy a je jen na ní, zda se bude snažit sportovat, jíst zdravě, nekouřit, nekonzumovat alkohol a celkově dbát na svoje zdraví, ať už psychické nebo fyzické. Do této skupiny patří i méně významný faktor, než je životný styl, a tím je genetika. V případě výskytu nádorového onemocnění u příbuzného jedince, je vhodné provádět genetická testování. Jedná se o preventivní opatření, která zahrnují např. preventivní mastektomii, kdy se odstraní celá mléčná žláza i s prsním dorcem (oblast kolem bradavky) a bradavkou či preventivní adnexotomie, při níž dojde k odstranění vaječníku a vejcovodu (Nesnidalová, 2016, s. 23 a 24).

Do primární prevence se řadí i očkování proti HPV infekci. Cílem očkování je snížení výskytu nádorového onemocnění a vytvoření kolektivní imunity (Gricová, 2016, s. 22). V České republice je možné se nechat naočkovat od roku 2006. Pro dívky ve věku 13 let je očkování hrazeno zdravotní pojišťovnou. Vakcinace v tomto věku má svůj velmi významný důvod. Bylo prokázáno, že vakcína poskytuje nejvyšší ochranu u žen, které se prozatím neseťkaly s lidskými papilomaviry, které se přenášejí právě při pohlavním styku. (Nesnidalová, 2016, s. 24). Je všeobecně známo, že muži jsou přenašeči velmi nebezpečné HPV infekce a je tedy vhodné, aby také podstoupili očkování a chránili tak nejen sebe, ale i své partnery (Gricová, 2016, s. 26). Nákaza HPV infekcí tvoří 5,2 % ze všech zhoubných nádorů u mužů a je považována za příčinu karcinomu anu, penisu, genitálních bradavic a karcinomů hlavy

a krku (Sehnal, 2016, s. 34). Na trhu je možné se setkat s bivalentní vakcínou Cervarix, která chrání proti HPV typu 16 a 18 a tetravalentní vakcínou Silgard, která chrání proti předcházejícím dvěma velmi rizikovým virům způsobujícím karcinom děložního čípku a navíc proti níže rizikovým virům 6 a 11 (Gricová, 2016, s. 24 a 26). Terapeutický efekt u žen s infekcí po první dávce vakcíny nebyl potvrzen (Mladěnka, 2018, s. 220).

Sekundární prevence

Sekundární prevence se zaměřuje na již vzniklé prekancerózy a zhoubné nádory v počátečních stadiích (Eggová, 2012, s. 24). Cílem sekundární prevence je zachycení nádorového onemocnění v prvotním stadiu, během kterého je dobře léčitelné. Patří sem screening děložního hrdla, rakoviny prsu a kolorektálního karcinomu. Screening děložního hrdla je soubor vyšetření, která dokážou odhalit nádorové onemocnění ve stadiu prekancerózy. Jeho součástí je kolposkopické vyšetření a cytologický stěr z děložního hrdla (Nesnidalová, 2016, s. 24). Do cervikálního screeningu se také řadí konvenční cytologie (Papův stěr), cytologie na bázi tekutin a HPV test. V níže příjmových zemích se používá vizuální kontrola kyselinou octovou (VIA), neboť Papův stěr je finančně náročný. VIA test detekuje léze na děložním čípku (Bhatla, 2018, s. 23). Do skupiny sekundární prevence patří i velmi důležité preventivní prohlídky u praktického lékaře a gynekologa, na které by ženy starší 15 let měly každoročně chodit (Nesnidalová, 2016, s. 24).

Terciární prevence

Terciární prevence se zaměřuje na zachycení recidivující onemocnění u pacientek, které již prodělaly nádorové onemocnění. Ženy se po prodělaném nádorovém onemocnění musí pravidelně kontrolovat a pozorovat celé své tělo (Nesnidalová, 2016, s. 24).

Kvartérní prevence

Tento druh prevence se již nezaměřuje na rizikové faktory nebo na zachycení onemocnění včas, ale na důsledky spojené s nevléčitelnou chorobou. Kvartérní prevence dbá především na samotnou pacientku a na její psychické a fyzické zdraví a potřeby. Cílem prevence je ulevit člověku, zamezit vzniku bolesti a zvýšit kvalitu života (Nesnidalová, 2016, s. 23 - 24).

Diagnostika

V případě podezření na výskyt zhoubného nádoru je třeba ověřit danou skutečnost nejméně dvěma zkušenými gynekology (Šlampa, 2007, s. 120). Je nutné provést i základní gynekologické vyšetření, které je tvořeno vyšetřením vagíny a rekta a odběrem cytologie (Soumarová, 2019, s. 197). Pokud se potvrdí invazivní karcinom, je nezbytné provést vyšetření, která poskytnou informaci o rozsahu onemocnění (staging) a stanovit TNM a FIGO klasifikaci (Chovanec, 2014, s. 270). Řadí se sem zobrazovací metody, mezi něž patří US, CT, MR a PET, jež mají za účel poskytnou informace o velikosti nádoru, stavu lymfatických uzlin a případném šíření tumoru do okolních tkání. MR a hybridní zobrazovací metoda PET/CT se používá u nádorů větších než 10 mm. Přínosem PET/CT je zobrazení metastáz (Bhatla, 2018, s. 25). MR je na druhou stranu využívána pro svou přesnost v identifikaci nádorové infiltrace okolních orgánů. Spojení metod PET a MR poskytlo informace o lokálním nádoru a metastázách šířícími se lymfatickými uzlinami (Sarabhai, 2018, s. 69). Diagnostická vyšetření se dělí na obligatorní (základní) a fakultativní (doplňující) stagingová vyšetření. Fakultativní stagingová vyšetření se provádějí v případě nedostatečnosti základních vyšetření (Šlampa, 2007, s. 120).

Negativní vlastností maligního onemocnění děložního čípku je jeho asymptomatické období v době časného stadia. Klinické projevy, které zahrnují např. vodnatý výtok, krvácení a bolesti v oblasti malé pánve, jsou příznaky pozdní, které již spadají do pokročilého stadia onemocnění (Chovanec, 2014, s. 269).

1.3. Obligatorní stagingová vyšetření

Do této skupiny vyšetření patří anamnéza, celkové gynekologické vyšetření, provedení prebiptických metod, odběr materiálu k histologické verifikaci, tedy k potvrzení nádorového bujení, CT vyšetření pánve a retroperitonea, rektoskopie (vyžadována u rozsáhlého st. IIB, u st. III vždy), cystoskopie u pokročilejších nádorů od stadia T1b2, rtg srdce a plic, UZ ledvin a základní hematologické a biochemické vyšetření (Šlampa, 2007, s. 120).

Prebiptické metody řadíme mezi neinvazivní techniky, jejichž úkolem je odhalit a zachytit přednádorový stav. Spadá sem onkologická cytologie (OC), kolposkopie, spektroskopie a HPV testy (Chovanec, 2014, s. 269). Onkologická cytologie, neboli cytologický stěr, je druh preventivního vyšetření, které se provádí každoročně pro dívky od 15 let. Výsledný stěr se poté posílá do cytologické laboratoře, kde se vyhodnotí. Pokud se ve stěru nacházejí změněné buňky, jedná se o abnormální cytologický nález. V tomto případě se stěr z děložního čípku může provést znovu nebo se využije možnosti provedení vyšetření

pomocí speciálního mikroskopu, který se nazývá kolposkop. Jestliže lékař uvidí nějaké změny na čípku, provede se biopsie, při které se odebere část tkáně a pošle se na další laboratorní vyšetření (Pešl, 2011, s. 105).

Histologická verifikace slouží k odlišení benigního a maligního nádoru a určení diagnózy pacienta. Dělí se na diagnostické a diagnosticko-terapeutické výkony. K prvně jmenovaným patří minibiopsie, cílená excize a kyretáž děložního hrdla, do druhé skupiny spadá konizace. Minibiopsie, neboli punch biopsie, se provádí u evidentního invazivního karcinomu. Diagnóza musí být potvrzena biopsií. U suspektního invazivního karcinomu a pozitivních nálezů z prebiopsických metod (kolposkopie a onkologické cytologie) se provádí cílená excize. Kyretáž (výškrab) děložního hrdla je výkon prováděný u klinicky vysoce suspektního karcinomu. V případě podezření na subklinický-mikroinvazivní karcinom (stadium IA1, IA2) dle kolposkopického a cytologického vyšetření se provádí konizace, nebo-li odstranění části děložního hrdla (Chovanec, 2014. s. 269).

1.4. Fakultativní stagingová vyšetření

Fakultativní stagingová vyšetření slouží k upřesnění druhu terapie. Řadíme sem US vyšetření vaginální sondou s volumetrií děložního čípku (od stadia I), MR pánve - volumetrií, lépe určí rozsah tumoru a šíření do parametrií než CT. PET - posouzení patologických uzlin, nádorové markery (především SCC), scintigrafie ledvin - DTPA, případně intravenózní urografie (IVU), laparoskopický staging uzlin, peroperační vyšetření sentinelové uzliny (Šlampa, 2007, s. 120).

Terapie

Léčba je individuální a záleží na stadiu nemoci, věku a zdravotním stavu pacientky, histologickém typu a diferenciaci tumoru, stavu lymfatických uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz. U mladých žen záleží i na rozhodnutí, zda si přejí mít děti (Chovanec, 2014, s. 270). O způsobu léčby rozhoduje tým, který se řídí léčebnými protokoly (Dienstbier, 2012, s. 33). Cílem léčby je odstranění změněných buněk (Pešl, 2011, s. 105). Úspěšnost vyléčení se pohybuje mezi 40 až 60 % (Dienstbier, 2012, s. 61).

Před samotným zvolením druhu léčby je nutné určit stadium onemocnění, k tomu slouží TNM klasifikace. TNM klasifikace poskytuje informace o velikosti nádoru, rozsahu postižení svodných lymfatických uzlin a výskytu vzdálených metastáz (Dienstbier, 2012, s. 33). Tumory mohou být velmi malých rozměrů (stadium IA1 a IA2), ale mohou dosahovat až 4 cm (stadium IB3) (Soumarová, 2019, s. 198). Horší prognóza je u vyššího stupně tumoru, postižení lymfatických uzlin a v případě adenokarcinomu, který má nízkou diferenciaci. Prognóza je závislá i na hladině hemoglobinu, neboť u pacientek, které mají nižší hemoglobin, nemusí být léčba pomocí radioterapie tolik účinná (Šlampa, 2007, s. 120 - 121).

Stadium 0

Stadium 0 (Tis = carcinoma in situ) je počátečním stadiem nádorového onemocnění děložního čípku. Účinnou terapií je zde konzervativní operace - konizace děložního hrdla. Konizace děložního hrdla se řadí mezi terapeuticko-diagnostické metody léčby, během které dojde k úplnému odstranění nádorové léze, a to včetně zdravého lemu tkáně, který tvoří minimálně 5 mm. Nástrojové vybavení tvoří vysokofrekvenční elektrochirurgické instrumenty známé pod pojmem Loop Electrosurgical Excision Procedure - LEEP. Konizaci je možné provést i pomocí skalpelu (cold knife conization), nevýhodou je vyšší riziko pooperačních komplikací (Chovanec, 2014, s. 270).

Stadium IA1

Šíření nádoru lymfatickými a krevními cestami je u stadia IA1 minimální, je vhodné provést konizaci stejně jako u stadia 0 (Chovanec, 2014, s. 271). Konizace se provádí u žen, které si přejí zachovat fertilitu. Pokud se nádor šíří krevními cestami (angioinvaze) je nutné provést tracheloplastiku a laparoskopickou lymfadenektomii a také hysterektomii (Šlampa, 2007, s. 121). Prostá hysterektomie se provádí u žen, které již nechťejí otěhotnět nebo mají po menopauze (Rob, 2012, s. 493). Záměrem prosté hysterektomie je odstranění celé dělohy.

Operovat se může abdominálně (břišně), vaginálně (poševně) a laparoskopicky (břišně pomocí endoskopu (Chovanec, 2014. s. 270).

Stadium IA2, IB, IIA

U stadia IA2 a IB1 dosahuje nádor rozměru 2 cm. Z důvodu vyššího postižení lymfatických uzlin se plánuje radikální hysterektomie typu B. Radikální hysterektomie je operačním výkonem, při kterém dochází k odstranění dělohy, části pochvy a části podpůrného aparátu dělohy (parametrium). K tomuto výkonu se často provádí i lymfadenektomie, tedy odstranění mízních uzlin. Radikální hysterektomie se rozlišuje na 4 skupiny dle rozsahu odstranění parametrií a části pochvy na typ A, B, C a D. Při terapii pomocí radikální hysterektomie typu A dochází k úplnému odstranění dělohy, pericervikální tkáně a úponu poševní klenby (extrafasciální hysterektomie). U typu B je odstraněno parametrium, přičemž hranicí resekce je průběh ureteru. Typ C je charakteristický resekci postranních a zadních parametrií a dále se dělí na 2 podskupiny: typ C1 a C2. V případě typu C1 dochází k zachování autonomních nervových vláken na rozdíl od typu C2, u kterého je autonomní nervový systém pánve poškozen. Posledním typem je typ D, který představuje nejradikálnější operační výkon, při němž je odstraněna vnitřní ilická céva a artérie s jejími větvemi. Tento typ hysterektomie není prováděn často, ale pouze u lokálně pokročilých nádorů a recidiv zhoubného nádoru děložního hrdla v pánvi. U žen, které chtějí otěhotnět, se provádí prostá trachelektomie, tedy odstranění většiny děložního hrdla (Chovanec, 2014. s. 270 a 271).

V případě stadia IB1 a IIA1 je nádor větší než 2 cm, a proto se provádí radikální hysterektomie typu C1 společně se systematickou pánevní lymfadenektomií. Typ C2 je indikován u nádoru, který se šíří lymfatickými cestami. Od stadia IB2 a IIA2 se indikuje konkomitantní chemoradioterapie nebo radikální hysterektomie typu C2 společně s pánevní lymfadenektomií. Nádor je větší než 4 cm. V případě zasažení parametrií se jedná o stadium IIB a výše a je indikována kurativní radioterapie. Konkomitantní chemoradioterapie je využívána od stadia IB2 a výš. Používá se zde především jedno cytostatikum, cisplatina, v dávce 40 mg/m² 1x týdně. Kumulativní dávka není vyšší než 70 mg (Chovanec, 2014. s. 272).

Při postižení pánevních a paraaortálních uzlin u stadia IB1 a IB2 se plánuje radioterapie, která se zaměřuje i na paraaortální oblast (Chovanec, 2014. s. 271 a 272). U stadií IB2 a IIA je možné provést před chirurgickou léčbou neoadjuvantní chemoterapii (NAC) (Chovanec, 2014. s. 273). Neoadjuvantní chemoterapie se provádí u stadia IB2, kdy má tumor více než 4 cm. U stadia IIA se používá ifosfamid a cisplatina (Soumarová, 2019, s. 199). Účelem léčby je zmenšení tumoru, zvýšení šance operability a snížení rizika tvorby metastáz. Může se provádět

zároveň s kombinovanou chemoterapií, kdy se podává cisplatina s ifosfamidem (Chovanec, 2014. s. 273).

Stadium IIB, IIIA, IIIB

Od stadia IIB a vyšších je indikována radioterapie. Radioterapie je využívána u stadia IA při kontraindikacích spojených s vysokým operačním rizikem zahrnující věk, závažný interní stav pacientky nebo interkutentní onemocnění, které společně vylučují operační léčbu. Kombinace zevního ozáření a intrakavitární nebo intersticiální brachyterapie se provádí u pokročilých zhoubných nádorů. Brachyterapie je ozařování na krátkou vzdálenost, kdy dochází k aplikování vysoké dávky záření do oblasti tumoru nebo do oblasti lůžka tumoru po operaci a vysokému šetření okolních zdravých tkání. Zevní ozáření naopak využívá nízkou dávku záření, ale do většího objemu, zahrnující i tkáň a lymfatické uzliny. Je důležité brát ohled i na toleranci kritických orgánů, mezi které patří např. močový měchýř, ledviny, rektum, tenké střevo a mícha. V případě stadia IA nebo některých IB1 stadií, kdy je tumor menší než 1 cm, se provádí pouze brachyterapie. Délka léčby je zde maximálně 52 dní. Pokud se plánuje zevní radioterapie, tak je možné se setkat i s názvem plánování řízené obrazem. Nejprve je zapotřebí stanovit rozsah nádoru, lokalizovat cílový objem a vypracovat ozařovací plán, k čemuž slouží plánovací výpočetní tomografie (CT). Je možné se setkat i s fúzí obrazu z CT a MR. MR zajišťuje lokalizaci cílového objemu a CT vypočítává dávku (Chovanec, 2014. s. 272). Při brachyterapii je zdroj záření umístěn přímo do cílového objemu, díky čemuž dojde k aplikaci vysoké dávky. Jak již bylo zmíněno výše, tak existují 2 druhy brachyterapie: intrakavitární a intersticiální. Cílovým objemem je děloha, parametrium a vaginální klenba (Chovanec, 2014. s. 272). Konkomitantní chemoradioterapie složená ze zevní radioterapie, chemoterapie a brachyterapie je metodou volby. Na 7 dní se podává cDDP 35 - 50 mg/m² současně se zevní radioterapií, nepodává se v den aplikace brachyterapie. Pokud dojde k postižení paraaortálních uzlin, které se týká stadia IIIB a IVB, je nutné provést CT hrudníku nebo PET. V případě pozitivních paraaortálních uzlin (st. IIIB, IVB) je nutné doplnit CT hrudníku (event. PET), při negativním nálezu je indikována konkomitantní chemoradioterapie na oblast pánve s radioterapií na oblast paraaortálních uzlin a brachyterapie (Šlampa, 2007, s. 271).

Stadium IVA

Stadium IVA se léčí pomocí zevní nebo konkomitantní chemoradioterapie a závisí na stavu pacientky. Je možné využít i brachyterapii (Šlampa, 2007, s. 121).

Stadium IVB (vzdálené metastázy)

Stadium IVB označuje velmi pokročilé nádory a nádory se vzdálenými metastázami. Zde již nejde o snahu onkologicky nemocného pacienta vyléčit, ale zmírnit bolesti a celkově zlepšit kvalitu života. Uplatňuje se zde např. paliativní chemoterapie, při níž se používají léky (cytostatika) nebo paliativní radioterapie. Při použití chemoterapie je pacient léčen cytostatiky a to především cisplatinou, která nejlépe působí. Paliativní radioterapie se nejčastěji používá z důvodu ovlivnění krvácení, kontraindikací bývá nespokojenost pacientky, akutní záněty v oblasti pánve nebo dutiny břišní a předchozí ozáření vysokou dávkou v oblasti pánve (Chovanec, 2014. s. 272). Kromě cisplatiny je možné se setkat i s využitím paklitaxelu nebo ifosfamidu (Soumarová, 2019, s. 199). Další možností léčby je využití kombinované radioterapie, která kombinuje zevní radioterapii s brachyterapií. K tomuto účelu slouží lineární urychlovač, jež ozařuje dělohu i lymfatické uzliny v malé pánvi. Ozáření probíhá pomocí techniky IMRT využívající více polí, jehož úkolem je vykrýt zdravé tkáně (Soumarová, 2019, s. 199). Brachyterapie je metoda, která využívá vysoké dávky záření v rozmezí od 85 do 90 Gy. Její princip spočívá v zavádění aplikátoru do vagíny, hrdla a těla děložního. Jako zdroj se používá gama zářič Ir 192, který má vysoký dávkový příkon (Soumarová, 2019, s. 199).

Druhy radioterapie

K léčbě karcinomu děložního čípku se používá kurativní, adjuvantní a paliativní radioterapie. Radioterapie je indikována od stadia IIB, IIIA a IIIB a je využívána zevní a vnitřní radioterapie (brachyterapie). Časový rozsah léčby je maximálně 52 dní, přičemž brachyterapie je aplikována 1x nebo 2x týdně. Zevní radioterapii je možné aplikovat i samostatně, pokud jsou přítomny kontraindikace, které nedovolují používat současně i brachyterapii. K těmto kontraindikacím se řadí vysoké stadium onemocnění a nemožnost být v celkové anestezii. V případě stadia IA a IB1, kdy je nádor menší než 1 cm, je možné provést i brachyterapii samostatně, pokud si pacientka nepřeje operaci nebo je operace vyloučena z jiného důvodu. Dávka záření u samostatné brachyterapie se pohybuje od 60 - 65 Gy, v případě kombinace se zevní radioterapií je to od 75 - 85 Gy, záleží na stadiu onemocnění. Obvykle se provádí 5 frakcí týdně, přičemž při každé frakci je použito 1,8 - 2,0 Gy (Šlampa, 2007, s. 122 - 123).

Adjuvantní radioterapie je prováděna u pacientů po chirurgické léčbě. I v tomto případě dochází ke kombinaci zevní radioterapie a brachyterapie. U zevní radioterapie je cílovým objemem malá pánev a u brachyterapie je to poševní jizva. Dávka se pohybuje od 45 - 50,4 Gy (Šlampa, 2007, s. 123).

Do poslední skupiny se řadí paliativní radioterapie, která je indikována u osob s velmi pokročilým nádorovým onemocněním, metastázami a špatným fyzickým i psychickým stavem. Cílem paliativní radioterapie je hlavně ovlivnění krvácení, což se provádí pomocí zevního ozáření o dávce 8 - 10 Gy na oblast dělohy a nádoru. Podobně jako u jiných diagnostických a terapeutických metod i zde je nutné dodržet určitou polohu pacienta během vyšetření. V případě ozáření pomocí radioterapie leží žena buď na zádech (supinační poloha) nebo na břiše (pronační poloha) položená na speciální podložce zvané belly-board. Během vyšetření má žena plný močový měchýř. Ozáření se provádí pomocí čtyř konvergentních polí (BOX), ale je možné se setkat i s použitím dvou protilehlých polí (AP-PA) (Šlampa, 2007, s. 124 a 125).

Druhy chemoterapie

Další možností léčby je konkomitantní chemoradioterapie a neoadjuvantní, adjuvantní a paliativní chemoterapie. U prvně jmenovaného způsobu léčby se podává cisplatina v 35 - 50 mg/m² u stadia IB2 - IVA 1x týdně. Cisplatina zvyšuje riziko akutní hematologické a gastrointestinální toxicity. Ke konkomitantní chemoradioterapii se přistupuje, pokud jsou nádory velké a jsou zasaženy i uzliny (Šlampa, 2007, s. 125).

Neoadjuvantní chemoterapie je indikována u stadií IB2 a IIA, jejímž cílem je zmenšení nádoru a umožnění operace. Nežádoucím účinkem je vyšší toxicita. Po radikální operaci a postižení lymfatických uzlin je prováděna adjuvantní chemoterapie, která patří mezi individuální léčebné postupy a vychází z objemu tumoru a věku pacientky. Pokud nádor metastázuje do jiných orgánů a vrací se (recidivuje), je nutné přistoupit k léčbě paliativní, která využívá platinové deriváty (Šlampa, 2007, s. 126).

Nové metody léčby LACC

Na rozdíl od předchozích stadií karcinomu děložního čípku je pětileté celkové přežití (OS - overall survival) u lokálně pokročilého karcinomu děložního čípku (LACC) 55 %. U stadia I dosahuje celkové přežívání až 73 %. Negativním faktorem přispívajícím k procentuálně kratšímu pětiletému přežití patří toxicita způsobená chemoterapií a vzdálené recidivy onemocnění. V současné době se k léčbě LACC využívá chemoradioterapie (CCRT) + externí radioterapie (EBRT) a následně brachyterapie (BT). Léčba metodou CCRT se používá od roku 1999, kdy byla využita cisplatina u chemoterapie. Za posledních 10 let došlo k velkým pokrokům v léčbě LACC. Dvourozměrný (2D) přístup orientující se kostními strukturami byl nahrazen trojrozměrným (3D) přístupem využívajícím řízení obrazu, jehož úkolem je přesnější dodání dávky do klinických cílů a větší šetření rizikových orgánů (OAR). Přehledným shrnutím

vývoje metod v rámci terapie LACC se zabývá článek nesoucí název Pokroky v radiační onkologii při léčbě karcinomu děložního hrdla napsaný autory Mame Daro Faye a Joanne Alfieri roku 2022. Cílem článku je poskytnout nezbytné údaje zaměřené na historický vývoj léčebných metod používaných při léčbě stadia LACC a údaje z kohortových studií, které zjistily zlepšení lokální kontroly (LC) a toxicity při použití 3D-IGABT (Faye, 2022, s. 928).

Prvním způsobem léčby LACC byla 2D zevní radioterapie, která využívala kostních struktur definovaných pomocí rentgenových snímků. V 60. letech 20. století se uplatnila technika EBRT, která využívala dvou paralelních protilehlých polí (AP - PA). V pozdější době se osvědčila technika four field box, která více šetřila OAR a využívala čtyř velkých polí. O 30 let později se začlenil do radioterapie také výpočetní tomograf (CT), jež umožnil vývoj 2D-RT k 3DCRT. CT poskytuje informaci o anatomii pacienta a využívá ji k vymezení cílového objemu a rizikových orgánů. Pomocí těchto informací se vymezí tři základní objemy, mezi něž patří hrubý objem nádoru (GTV), klinický cílový objem (CTV) a plánovací cílový objem (PTV). K lepšímu tvarování distribuce dávky do PTV slouží vícelistový kolimátor (MLC). 3DCRT také poskytuje záznam volumetrické dozimetrie, jež souvisí s výsledkem léčby a toxicitou (Faye, 2022, s. 929 - 930).

IMRT je technika, která díky využívání více statických svazků nebo volumetrických oblouků s modulovanou intenzitou (VMAT) a inverzního plánování umožňuje vysoce konformní distribuci dávky a minimalizaci dávky na rizikové orgány. Tím se liší od konvenčního 2D a 3DCRT. Aby bylo dosaženo vysoce konformního rozložení dávky, tak musí být přesně vymezen cílový objem. Přesnému vymezení cílového objemu napomáhají další diagnostické metody, mezi které se řadí CT, MRI a PET/CT. Je možné využít boost techniky k vystupňování dávky v pánevních a paraaortálních uzlinách. Z výzkumu, který se konal v roce 2001 bylo zjištěno, že IMRT je šetrnější k okolní tkáni u 10 pozorovaných pacientek. V následujícím roce byla provedena další u 40 žen studie, která uvedla, že PTV byl pokryt z 98,1 % a došlo k snížení GIT toxicity (Faye, 2022, s. 930).

Koncept vnitřního cílového objemu (ITV) byl zaveden z důvodu náchylnosti dělohy a děložního čípku ke změnám polohy při RT. Záleží tedy na náplni močového měchýře, konečníku a na regresi nádoru. Nejdříve se musí provést simulační CT snímek prázdného a plného močového měchýře, na který se zakreslí CTV k zohlednění změny polohy a přidá se PTV s rezervou 5 - 7 mm k zohlednění chyb při polohování. Dostatečně pokrytí CTV a PTV je zajištěno použitím CT s kuželovým svazkem (CBCT) (Faye, 2022, s. 931).

Další nezbytnou léčebnou modalitou u LACC je brachyterapie, která spočívá v umístování malých uzavřených radioaktivních zdrojů do nádoru nebo do jeho blízkosti. Brachyterapie je u radioterapie nezbytná, protože pomáhá zvyšovat dávku a míru přežití (Faye, 2022, s. 931 - 932).

V roce 2005 se francouzská studie STIC zabývala srovnáním 2D a 3D-BT při léčbě LACC. Studie se zúčastnilo 705 pacientek, u nichž byla provedena buď brachyterapie (2D nebo 3D), po níž následovala operace, chemoradioterapie a brachyterapie (2D nebo 3D), po níž opět následovala operace nebo chemoradioterapie následovaná brachyterapií (2D nebo 3D), během které byla 3D-BT řízena převážně CT. U všech třech skupin po 24 měsících bylo pozorováno zlepšení LC a 50 % snížení morbidit 3. a 4. stupně ve prospěch 3D-BT (Faye, 2022, s. 933).

Pokud pacient nemůže z důvodu kontraindikace podstoupit brachyterapii, tak je mu naplánovaná léčba pomocí stereotaktické radioterapie (SBRT). SBRT je typem EBRT, jež využívá vysoké dávky záření, na frakci obvykle více než 5 Gy. Je považována za konformní alternativu RT boostu. Na druhou stranu je však méně účinná než BT a vede k závažným nežádoucím účinkům, proto se musí postupovat opatrně a využívat ji jen v nezbytně nutných případech (Faye, 2022, s. 935).

Nezbytnou léčbou u osob s pokročilým onemocněním je imunoterapie, která vychází z předpokladu, že karcinomy děložního hrdla jsou vysoce imunogenní, protože je maligní onemocnění vyvoláno HPV virem. Karcinom děložního hrdla má nejvyšší počet somatických mutací, tvorbu antigenů a infiltraci imunitních buněk. Studie Cancer Genome Atlas uvedla, že tento typ karcinomu má několik cílených mutací (Faye, 2022, s. 935).

Primární terapií u stadia LACC zůstává RT, jejímž standardem je používání IG-IMRT a 3D-IGABT, neboť bylo zjištěno, že výsledky léčby jsou společně s toxicitou lepší. Příznivý účinek by mělo i přidání imunoterapie k chemoradioterapii. Naopak SBRT boost se velmi neosvědčil, protože vyvolával vyšší toxicitu a byl méně účinný, proto by se měl používat opatrně a výjimečně (Faye, 2022, s. 942).

Komplikace léčby

Účinky ionizujícího záření nepůsobí jen na nádorové buňky, ale také na celý organismus člověka. Z tohoto důvodu jsou vymezeny kritické orgány a jejich toleranční dávky (TD). Kritické orgány nebo-li Organs at Risk (OAR) jsou orgány nepostižené tumorem, které mají určitou citlivost vůči ionizujícímu záření (Šlampa, 2014, s. 11). V případě ozáření karcinomu děložního čípku je to rektum, močový měchýř, tenké střevo, ledviny a mícha (Šlampa, 2007, s. 125).

Kritický orgán	Toleranční dávka
Rektum	60 Gy
Močový měchýř	60 - 65 Gy
Tenké střevo	45 - 50 Gy
Ledviny	20 Gy
Mícha	45 - 50 Gy

Tabulka 5 - Kritické orgány a jejich toleranční dávky (Šlampa)

Komplikace spojené s léčbou pomocí ionizujícího záření se dělí na časné a pozdní. Časné komplikace se projevují po ozáření a jejich doba trvání je několik týdnů od skončení radioterapie. Pozdní komplikace se naopak projevují až po delší době, nejčastěji za 6 a více měsíců po skončení léčby pomocí radioterapie. Navíc jsou tyto změny nevratné. Mezi časné komplikace se řadí problémy s gastrointestinálním traktem, jedná se zejména o průjemy, plynatost a vzácně i krvácení. Uropoetický trakt nejčastěji postihuje dysurie, polakisurie a vzácně hematurie. Na kůži a sliznici se může objevit erytém, exantém, edém a epitelolýza. V případě pozdních komplikací se u GIT projevuje enteritis, krvácení, střevní stenóza a ulcerace. Uropoetický trakt je zatížen stenózou ureteru a uretry, inkontinencí hydronefrózou ulceracemi. Kůže a sliznice může být suchá, postižena stenózami vagíny a objevují se hyperpigmentace (Soumarová, 2019, s. 200). Nejen radioterapie, ale i chemoterapie si s sebou nese vedlejší účinky léčby. Mezi nejznámější vedlejší účinky patří nevolnost, zvracení a vypadávání vlasů (Dienstbier, 2012, s. 37).

Po léčbě musí pacientka docházet na pravidelné kontroly, které bývají 1. a 2. rok po léčbě každé 3 měsíce, od 3. do 5. roku každých 6 měsíců a poté již pouze jednou ročně. Při těchto pravidelných prohlídkách se provádí gynekologické vyšetření, ultrazvuk ledvin a malé

pánve, krevní obraz, biochemie a rentgen plic. Také je možnost provést CT nebo MRI vyšetření (Soumarová, 2019, s. 200). Důvodem kontrol je odhalení recidivy onemocnění a sledování vedlejších účinků léčby (Dienstbier, 2012, s. 38). Onemocnění se může navrátit v intervalu od 7 do 36 měsíců a vyskytnout se lokálně nebo v paraaortálních uzlinách. Lokální recidivy postihují nejčastěji pánev a jejich dobrá prognóza závisí na izolaci centrální pánevní recidivy, dlouhé době bez onemocnění a velikosti nádoru do méně než 3 cm. Je možné ji léčit radikální chemoradioterapií nebo exenterací pánve. Exenterace pánve se indikuje u pacientek, u kterých nedošlo k intraperitoneálnímu a extrapelvickému šíření a pokud recidiva nezasáhla boční stěnu pánve. Před exenterací pánve by však mělo být zváženo použití PET/CT, které se řadí mezi neinvazivní metody a poskytuje informaci o vzdálených metastázách. Potvrzení recidivy se provádí pomocí biopsie, jenž poskytne informaci o patologickém vzorku. Mezi prognostické faktory přežití se řadí rozsah recidivy a postižení pánevních lymfatických uzlin. Celková doba přežití po exenteraci pánve se pohybuje od 30 - 60 %, pokud byly pacientky pečlivě vybrány a bylo posouzeno, zda to jejich psychické a fyzické zdraví zvládne. V opačném případě je celková doba přežití 10 %. Mortalita je nižší než 10 %. Recidiva postihující paraaortální lymfatické uzliny se léčí pomocí kurativní radioterapie nebo chemoradioterapie (Bhatla, 2018, s. 31 a 32). Prognóza nádorového onemocnění závisí na velikosti nádoru a postižení lymfatických uzlin. Negativní vliv na prognózu má vysoký grading, histologický typ, endofytický růst a sekundární anémie. U stadia I je pětileté přežití 90 %, u stadia IV. jen 5 - 10 % (Soumarová, 2019, s. 200).

1.5. Význam a limitace dohledaných poznatků

Bakalářská práce se v první řadě zabývá rizikovými faktory, mezi něž patří zejména HPV infekce, jež mají významný podíl na vzniku přednádorových změn a možném vystupňování v karcinom děložního čípku. Dále je zaměřována na stadia prekanceróz, typy maligních nádorů vycházejících z epitelu děložního čípku a na jejich TNM klasifikaci. V neposlední řadě se věnuje tématu diagnostiky a terapie a nežádoucím účinkům spojených s jednotlivými léčebnými modalitami. Přehledová bakalářská práce může poskytnout studentům a absolventům oboru radiologický asistent přehledné shrnutí velmi nebezpečné HPV infekce přenášející se pohlavním stykem a jejím možným vyvrcholením až v karcinom děložního čípku. Práce může posloužit jako edukační a osvětový materiál zaměstnancům pracujícím na onkologickém oddělení a také může být přínosem pro management zdravotnictví.

K tvorbě bakalářské práce byly využity 2 studie, z nichž obě byly zahraniční a obě se zabývaly rizikovými faktory zvyšujícími vliv vzniku tumoru děložního čípku. První studie se

zaměřila na rizikové chování u 192 žen od 20 do 59 let mezi březnem 2019 a zářím 2020. Studie probíhala v Republice Severní Makedonie, ve městě Skopje, což bylo i jejím limitem. Cílem studie bylo zjistit, zda má kouření cigaret, konzumace alkoholu, užívání drog a způsob stravování vliv na vznik zhoubného onemocnění děložního čípku. Studie potvrdila, že výše zmíněné faktory mají na maligní onemocnění děložního čípku negativní vliv. Cílem druhé studie bylo zjistit, zda má pasivní kouření cigaret, diabetes, vysoké BMI a pracovní režim vliv na maligní onemocnění děložního čípku. Studie probíhala mezi lety 2010 - 2018 v Koreji a zúčastnilo se jí 29 557 žen, což bylo pokládáno za velmi významný faktor. Limitem je zaměření se pouze na jednu národnost. Bylo zjištěno, že pasivní kouření, diabetes a vysoké BMI mají vliv na vznik onemocnění děložního čípku. U pracovního režimu se tento předpoklad nepotvrdil.

Závěr

Karcinom děložního čípku se řadí mezi zhoubné tumory vyskytující se u žen, které byly nejčastěji při pohlavním styku nakaženy velmi závažným lidským papilomavirem, jehož přenašečem jsou hlavně muži. Vzniku karcinomu často předcházejí prekancerózní změny, které lze odhalit během běžného preventivního vyšetření gynekologem s použitím zrcátka nebo pomocí preventivní cytologie, tedy stěru z povrchu čípku.

Prvním dílčím cílem bylo předložit aktuální dohledané publikované poznatky o HPV infekci a jejím vlivu na rozvoj maligního nádorového onemocnění. HPV infekce se přenáší při pohlavním styku a proto se řadí mezi nejčastěji sexuálně přenosnou infekci. Účinnou prevencí proti HPV infekci je očkování, které se doporučuje pro dívky i chlapce před zahájením sexuálního života. Použití kondomu není 100 % ochrannou. Dílčí cíl byl splněn.

Druhý dílčí cíl se zaměřil na sumarizaci dohledaných publikovaných poznatků zaměřujících se na diagnostické a léčebné modality při podezření nebo po histologickém ověření karcinomu děložního čípku. Diagnostická vyšetření se dělí na obligatorní a fakultativní stagingová vyšetření. Do skupiny obligatorních stagingových vyšetření se řadí anamnéza, gynekologické vyšetření, prebiopsie, histologie, CT, rektoskopie, cystoskopie, rentgen srdce a plic, ultrazvuk ledvin a hematologické a biochemické vyšetření. Fakultativní stagingová vyšetření představují UZ vaginy, MR pánve, PET, scintigrafii ledvin, staging uzlin a vyšetření sentinelové uzliny. Léčba karcinomu děložního čípku závisí na více faktorech, mezi které patří např. stadium nemoci, histologický typ tumoru, stav lymfatických uzlin a přítomnost metastáz. První metodou volby u časných stadií a prekanceróz je konizace, která se řadí mezi chirurgické druhy léčby. U vyšších stadií je prováděna kombinovaná chemoradioterapie, která může být zevní nebo vnitřní a nese název brachyterapie. Také je možné se setkat s léčbou biologickou nebo hormonální. Dílčí cíl byl splněn.

Bakalářská práce může poskytnout studentům nebo absolventům oboru radiologický asistent přehledné informace týkající se velmi závažného maligního onemocnění děložního čípku a umožnit jim orientovat se v diagnostice či léčbě karcinomu a využít tyto poznatky v praxi. Poznatky mohou být využity také zdravotnickými manažery nebo učiteli i běžnými občany, u kterých může práce zvýšit povědomí o zhoubném onemocnění děložního čípku, o možnostech prevence a celkové edukace. Práce může posloužit i jako předloha k dalšímu vědeckému zkoumání.

Referenční seznam

1. BARTOŠÍK, M., R. HRSTKA a L. JIRÁKOVÁ. [Human Papillomavirus - Role in Cervical Carcinogenesis and Methods of Detection]. *Klinická onkologie: časopis České a Slovenské onkologické společnosti* [online]. 2018, **31**(2), 89-94 [cit. 2021-09-25]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko201889
2. BHATLA, N., D. AOKI, D. N. SHARMA a R. SANKARANARAYANAN. Cancer of the cervix uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics* [online]. 2018, **143**(2), 22-36 [cit. 2021-08-09]. ISSN 1879-3479. Dostupné z: doi:10.1002/ijgo.12611
3. BLAHAK, Jiri, Jiri ZELINKA, Jaromir GUMULEC, Ctirad MACHACEK, Zdenek DANEK a Oliver BULIK. HPV, protein p16 and squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Biomedical Papers* [online]. 2020, 2020, **164**(3), 292-299 [cit. 2021-09-20]. ISSN 1804-7521. Dostupné z: doi:10.5507/bp.2019.026
4. BÜCHLER, Tomáš a kol. *Speciální onkologie*. Praha: Maxdorf, 2017. Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.
5. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. Praha: Avicenum, 1988, 302-331. ISBN 9788024747880.
6. DIENSTBIER, Zdeněk a Vladimíra STÁHALOVÁ. *Onkologie pro laiky* [online]. Vyd. 2., aktualiz. Praha: Liga proti rakovině, 2012 [cit. 2022-04-22]. ISBN 978-80-86031-65-1. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/link/MED00177999>
7. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2022-4-22]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
8. EGGOVÁ, Petra a Iva GRÜNVALDOVÁ. Prekancerózy děložního hrdla. *Florence* [online]. 2012, **8**(10), 23-25 [cit. 2022-02-18]. ISSN 1801-464X. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/link/bmc12032865>
9. FAIT, Tomáš. Dnešní situace v boji s HPV infekcí. *Medicina Pro Praxi* [online]. 2020, **17**(4), 253-257 [cit. 2022-02-17]. ISSN 1214-8687. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e5h&AN=147079762&lang=cs&site=eehost-live>

- 10.** FAYE, Mame Daro a Joanne ALFIERI. Advances in Radiation Oncology for the Treatment of Cervical Cancer. *Current Oncology* [online]. 2022, **29**(2), 928-944 [cit. 2022-03-26]. ISSN 1198-0052. Dostupné z: doi:10.3390/curroncol29020079
- 11.** GRICOVÁ, Parvine. Prevence závažných onemocnění očkováním - doposud málo využívaná možnost. *Vox pediatrics* [online]. 2016, **16**(3), 22-28 [cit. 2022-04-22]. ISSN 1213-2241. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/link/bmc16023715>
- 12.** KIM, J. Y., D. W. LEE, M. J. KIM a kol. Secondhand smoke exposure, diabetes, and high BMI are risk factors for uterine cervical cancer. *BMC cancer* [online]. 2021, **21**(1), 1-6 [cit. 2021-08-07]. ISSN 14712407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-021-08580-3
- 13.** KUDVA, V., K. PRASAD a S. GURUVARE. Hybrid Transfer Learning for Classification of Uterine Cervix Images for Cervical Cancer Screening. *Journal of digital imaging* [online]. 2020, **33**(3), 619-631 [cit. 2021-10-10]. ISSN 1618727X. Dostupné z: doi:10.1007/s10278-019-00269-1
- 14.** LUŇÁČKOVÁ, I. K. a O. MÁJEK. Carcinoma of the uterine cervix in Czech Republic and possibilities of its prevention. *Ceskoslovenska patologie* [online]. 2018, **63**(4), 164-168 [cit. 2022-04-22]. ISSN 12107875. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30497267&lang=cs&site=ehost-live>
- 15.** MLADĚNKA, A. a J. SLÁMA. Vaccination against HPV and view of new possibilities. *Ceska gynekologie* [online]. 2018, **83**(3), 218-225 [cit. 2022-04-22]. ISSN 12107832. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30764623&lang=cs&site=ehost-live>
- 16.** MOUKOVÁ, Lucie. Karcinom děložního hrdla v graviditě. *Klinická onkologie* [online]. 2020, **33**(4), 243 [cit. 2022-04-22]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/link/bmc20014550>
- 17.** MOUKOVÁ, Lucie. Karcinom děložního hrdla - editorial. *Klinická onkologie* [online]. 2020, **33**(2), 87-88 [cit. 2022-04-22]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/link/bmc20002560>
- 18.** NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ. *Přehled anatomie*. 2. dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2009, 215-.. ISBN 978-80-7262-612-0.

- 19.** NESNÍDALOVÁ, Ivana, Drahomíra FILAUSOVÁ a Romana BELEŠOVÁ. Prevence nádorových onemocnění u žen – výzkumné šetření o využití možností prevence nádorových onemocnění v ženské populaci. *Praktická gynekologie* [online]. 2016, **20**(1), 23-30 [cit. 2022-04-22]. ISSN 1801-8750. Dostupné z: <https://www.medvik.cz/link/bmc16015030>
- 20.** NOVOTNÝ, Ivan a Michal HRUŠKA. *Biologie člověka*. 4. přeprac. vyd. Praha: Fortuna, 2010, 169 s. ISBN 978-80-7373-007-9.
- 21.** PECHAČOVÁ, Zdeňka, Emanuela KMONÍČKOVÁ, Iva KŘEPELKOVÁ a kol. Léčba karcinomu hrdla děložního s postižením paraaortálních uzlin - retrospektivní hodnocení vlastního souboru. *Klinická onkologie* [online]. 2020, **33**(2), 123-131 [cit. 2022-04-22]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: [doi:10.14735/amko2020123](https://doi.org/10.14735/amko2020123)
- 22.** PEŠL, Karel. Co způsobuje rakovinu děložního čípku a jak se jí bránit?. *Kontakt* [online]. 2011, **13**(1), 104-106 [cit. 2021-11-17]. ISSN 1804-7122. Dostupné z: [doi:10.32725/kont.2011.013](https://doi.org/10.32725/kont.2011.013)
- 23.** PSOMIADOU, Victoria, Christos IAVAZZO, Athanasios DOULIGERIS, Alexandros FOTIOU, Anastasia PRODROMIDOU, Nikolaos BLONTZOS, Evgenia KARAVIOTI a George VORGIAS. An Alternative Treatment for Vaginal Cuff Wart: a Case Report. *Acta medica (Hradec Králové)* [online]. 2020, **63**(1), 49-51 [cit. 2021-09-20]. ISSN 1805-9694. Dostupné z: [doi:10.14712/18059694.2020.15](https://doi.org/10.14712/18059694.2020.15)
- 24.** SARABHAI, T., B. M. SCHAARSCHMIDT, A. WETTER, et al. Comparison of 18 F-FDG PET/MRI and MRI for pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [online]. 2018, **45**(1), 67-76 [cit. 2022-04-22]. ISSN 16197089. Dostupné z: [doi:10.1007/s00259-017-3809-y](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3809-y)
- 25.** SEHNAL, B., R. CHLÍBEK a J. SLÁMA. [The importance of HPV vaccination in men]. *Casopis lekaru ceskych* [online]. 2016, **155**(4), 34-39 [cit. 2022-04-22]. ISSN 00087335. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=27481200&lang=cs&site=ehost-live>
- 26.** SEHNAL, B., E. KMONÍČKOVÁ, J. SLÁMA, V. TOMANCOVÁ a M. ZIKÁN. Současný FIGO staging karcinomu děložního hrdla a léčba jednotlivých stadií. *Klinická Onkologie* [online]. 2019, **32**(3), 224-231 [cit. 2021-11-16]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: [doi:10.14735/amko2019224](https://doi.org/10.14735/amko2019224)

- 27.** SOUMAROVÁ, Renata a Martina KUBECOVÁ. *Onkologie: Učební text pro studenty 3. LF UK* [online]. 2. zcela přepracované vyd. Praha: Technická a grafická realizace SVI 3. LF, 2019 [cit. 2022-04-22]. ISBN 978-80-87878-37-8. Dostupné z: <https://www.lf3.cuni.cz/3LF-1478.html>
- 28.** ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 2. aktual. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2007. ISBN 978-80-86793-08-5.
- 29.** ŠLAMPA, Pavel a kol. *Radiační onkologie v praxi*. 4. aktualiz. vyd. Brno: MOÚ, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.

Seznam zkratek

2D-RT	Two dimensional radiation therapy
3DCRT	Three dimensional conformal radiation therapy
AIS	Adenocarcinom in situ
AP	Anterior-posterior
CBCT	Cone beam computed tomography
CGIN	Cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie
CIN	Cervikální intraepiteliální neoplazie
CT	Výpočetní tomografie
CTV	Klinický cílový objem
GIT	Gastrointestinální trakt
GTV	Gross tumor volume = nádorový objem
HG CGIN	High risk cervical intraepithelial neoplasia
HG-SIL	Těžké prekancerózy dlaždicového epitelu
HPV	Human papillomavirus
HR-HPV	High risk human papillomavirus
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
ITV	Internal target volume
LACC	Locally advanced cervical carcinoma
LG CGIN	Low grade cervical glandular intraepithelial neoplasia
LG-SIL	Low grade squamous epithelial lesions
LR-HPV	Low grade
MLC	Multileaf collimator
MR	Magnetic resonance
OAR	Organs at risk
OC	Onkologická cytologie
PA	Posterior-anterior
PET	Positron emission tomography
PET/CT	Positron emission tomography/computed tomography
PTV	Planning target volume
SBRT	Stereotaktická radioterapie
SIL	Skvamózní intraepiteliální léze
TD	Toleranční dávky

US	Ultrazvukové vyšetření
VMAT	Volumetrické oblouky s modulovanou intenzitou

Seznam tabulek

Tabulka 1 - Histologické typy karcinomu děložního čípku (Šlampa).....	18
Tabulka 2 - Velikost primárního nádoru (Šlampa).....	20
Tabulka 3 - Metastázování do regionálních lymfatických uzlin (Šlampa).....	21
Tabulka 4 - Metastázování do vzdálených orgánů (Šlampa)	21
Tabulka 5 - Kritické orgány a jejich toleranční dávky (Šlampa)	35