

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**Ústav radiologických metod**

**Laura Daňová**

**Radioterapeutická léčba gynekologických malignit**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Zuzana Vlachová

**Olomouc 2022**

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

Olomouc 30. dubna 2021

-----

podpis

## **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat MUDr. Zuzaně Vlachové Ph.D. za vedení mé bakalářské práce, její rady, konzultace a podporu, které mi během psaní bakalářské práce poskytla. Také chci poděkovat spolužačkám z oboru a rodině, protože mi byli velkou oporou během celého procesu tvoření.

## **Anotace**

**Typ závěrečné práce:** Přehledová bakalářská práce

**Téma práce:** Gynekologické malignity a radioterapie

**Název práce:** Radioterapeutická léčba gynekologických malignit

**Název práce v AJ:** Radiotherapy treatment of gynaecological malignancies

**Datum zadání:** 2021-10-12

**Datum odevzdání:** RRRR-MM-DD

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Daňová Laura

**Vedoucí práce:** MUDr. Zuzana Vlachová

**Oponent práce:** MUDr. Yvona Klementová

### **Abstrakt v ČJ:**

Cílem této přehledové bakalářské práce bylo dohledat aktuálně nejužívanější metody radioterapie u gynekologických malignit, nahlédnout do problematiky gynekologických malignit u žen v graviditě a také zjistit, jaké nežádoucí účinky mohou pacientky při ozařování gynekologických oblastí potkat. Pro dohledání relevantních dokumentů bylo využito vyhledávacích databází GOOGLE scholar, BMČ, PubMed, SpringerLink, a pro případné detaily také internetový vyhledávač Google. V prvním cíle bylo zjistit aktuální radioterapeutické trendy při ozařování gynekologických malignit a prsou. Ženské pohlavní orgány v oblasti malé pánve ozařujeme především brachyradioterapií, za využití vaginálních válců, ale i jiných aplikátorů, jako je například kolpostat, kterým docílíme intrakavitárního i intrasticiálního ozáření. Pro ozáření prsa se spíše využívá zevního ozařování s případným boostem do nádorového ložiska nebo lůžka po něm. Nezbytnou součástí je i chirurgický zákrok, kde se dnes preferuje prs zachovávající výkon. Druhým cílem bylo zaměřit se na problematiku malignit u těhotných pacientek. Zde je primárním řešením pro vyléčení pacientky přerušení těhotenství, neboť radioterapeutické ozařování plodu in utero se neprovádí. Jinou alternativou léčby je ponechání plodu na úkor pozdního zahájení léčby. V poslední řadě bylo za cíl zmínit nežádoucí účinky spojené s radioterapií gynekologických malignit. Nejhorší projevy na kůži nastávají při ozařování vulvy, kdy se na těle pacientek objevují až nekrotická ložiska, která způsobují intenzivní bolesti. Dalšími účinky je epilace, možné narušení buněk kostní dřeně vedoucí k patologickým zlomeninám a za velmi pozdní účinky považujeme i vznik

sekundárních nádorů. Dohledané poznatky mohou pomoci studentům radiologické asistence s utříděním informací pro tuto konkrétní oblast, stejně tak pro lepší přehled již plně pracujícím RA.

**Abstrakt v AJ:**

The objective of this bachelor thesis was to search for actually most using methods of radiotherapy for gynaecological malignancies, to look more into problematics of gynaecological malignancies of pregnant women and also to find out what kind of side effects can occur because of this treatment. For searching of relevant documents were used searching databases such as Google scholar, BMČ, PubMed, SpringerLink and in some cases also the Google search engine. First objective was to explore actual radiotherapeutical trends for gynaecological malignancies and breast cancer. Women's genitals are irradiated mostly by brachytherapy with vaginal cylinder applicators, but also with others such as colpostats which helps to reach to internal cavity same as interstitial areas. For breast irradiation the external beam radiotherapy is used mostly with proceeding boost into tumor bearing. Essential part of oncology treatment of breast cancer is also surgical remove of tumour. Nowadays standards demand to keep as much of the breast as therapeutically possible. The second objective was to focus on problematics of pregnant women with gynaecological malignancies. The crucial part of their treatment is to terminate the pregnancy because it's not possible to irradiate the fetus in uterus with high radiotherapeutical doses. Another alternative is to keep the pregnancy going with the risk of very late start of the treatment. The last objective was to mention side effects which occurs because of this kind of treatment. Worst side effects of the skin occur for vulvar irradiating. In these cases, we can see even necrosis in irradiated area causing unbearable pain. Another side effect is epilation on this area, possible damage of bone cells leading to pathological bone breaking and as very late side effect we can consider also secondary malignancies.

**Klíčová slova v ČJ:** gynekologické malignity, karcinom dělohy, karcinom vulvy, karcinom vaginy, karcinom prsu, radioterapie, brachyterapie

**Klíčová slova v AJ:** gynaecological malignancies, uterine carcinoma, vulvar carcinoma, vaginal carcinoma, breast carcinoma, radiotherapy, brachytherapy

**Rozsah:** 45/5

# **Obsah**

<b>PODĚKOVÁNÍ</b>	<b>3</b>
<b>ANOTACE</b>	<b>4</b>
<b>OBSAH</b>	<b>6</b>
<b>ÚVOD</b>	<b>7</b>
<b>1. POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI</b>	<b>9</b>
<b>2. PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH POZNATKŮ</b>	<b>10</b>
2.1. Nádory děložního hrdla a děložního těla	10
2.2. Nádory vaječníků a vejcovodů	18
2.3. Zhoubné nádory vulvy	19
2.4. Nádory pochvy a vaginální neoplazie (VaIN)	22
2.5. Nádory prsu	25
2.6. Gynekologické malignity v těhotenství	30
2.7. Nežádoucí účinky v průběhu léčby	33
<b>3. ZÁVĚR</b>	<b>35</b>
<b>REFERENČNÍ SEZNAM</b>	<b>36</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b>	<b>40</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK VČETNĚ PŘÍLOH</b>	<b>41</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH GRAFŮ</b>	<b>41</b>
<b>PŘÍLOHY</b>	<b>42</b>

## Úvod

Maligní nádory jsou závažné až život ohrožující onemocnění, které je způsobené neřízeným růstem a agresivním chováním buněk. Často jsou nádorová ložiska bolestivá, komplikují životy jen svým vznikem a jejich léčba nebývá vůbec komfortní. Není ale nemožná. Úspěšným vyléčením maligních nádorů se vždy zabývá multidisciplinární tým s využitím celé řady modalit, a každá léčba je individualizovaná pro každého pacienta.

Radioterapie neboli léčba ionizačním zářením, je jednou z modalit využívaných v onkologické léčbě. V terapii gynekologických malignit ji využíváme buď zevně formou externí radioterapie ERT (též teleradioterapie TRT), kdy je zdroj svazku ve větší vzdálenosti od pacientova těla, nebo ozařujeme vnitřně brachyradioterapií BRT, kdy je zdroj záření přímo v nádorovém lůžku. Tyto dvě kombinace se mohou vzájemně doplňovat. Pro jeho fyzikální i biologické vlastnosti je ozařování IZ vždy určitým rizikem pro vznik pozdních nežádoucích účinků. Tento fakt lékaře i vědce vede k neustálé snaze toto riziko minimalizovat vytvořením technik nebo jiného uspořádání postupů, kdy se tato rizika minimalizují, nebo se nám jim podaří takřka úplně předejít (Felsing, 2018, s. 24). A protože si maligní onemocnění nevybírá osobu ani čas, kdy vypukne, setkáváme se i s případy malignit u žen v graviditě. Ať už nádory souvisí s hormonálními změnami v těhotenství či nikoliv, jejich léčba je vždy velmi riziková pro plod i matka.

V souvislosti s výše uvedenou problematikou jsem si můžeme položit otázky:

- Jaké jsou aktuální trendy RT, které uplatňujeme v léčbě jednotlivých gynekologických nádorů?
- Jakých vedlejších účinků může pacientka očekávat v průběhu léčby RT?
- Podstupuje se léčba u těhotných pacientek? Pokud ano, jaké metody se využívají?

Cílem mé bakalářské práce bylo shrnout aktuální publikované poznatky o možnostech a postupech radioterapeutické léčby, a to podle nejlépe přínosných výsledků, a to včetně kontroverzního tématu – ozařování gynekologických malignit v průběhu těhotenství. Cíle bakalářské práce specifikuji následovně:

1. Předložit poznatky o možnostech léčby RT včetně frakcionace a dávek u jednotlivých gynekologických malignit
2. Shrnutí přístupu lékařů k léčbě malignit spojených s těhotenstvím u žen v graviditě

### 3. Hlavní nežádoucí účinky radioterapie u těchto malignit

Pro lepší uvedení do problematiky gynekologických nádorů a kvalitnější bakalářskou práci byly prostudovány tyto publikace:

- ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-648-9.
- ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 9788072624690.
- ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2.
- CIBULA, David a Luboš PETRUŽELKA. *Onkogynekologie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2665-6.



# 1. Popis rešeršní činnosti

V níže vytvořených tabulkách je podrobně popsána rešeršní činnost, která mi umožnila dohledat validní zdroje pro tvorbu přehledové bakalářské práce.

## **VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:**

**Klíčová slova v ČJ :** gynekologické malignity, karcinom dělohy, karcinom vulvy, karcinom vaginy, karcinom prsu, radioterapie, brachyterapie

**Klíčová slova v AJ:** gynaecological malignancies, uterine carcinoma, vulvar carcinoma, vaginal carcinoma, breast carcinoma, radiotherapy, brachytherapy

**Jazyk:** český, anglický, slovenský

**Období:** 2017–březen 2022



**DATABÁZE:** GOOGLE scholar, BMČ, PUBMED, SPRINGERLINK + internetový vyhledávače GOOGLE



**Nalezeno 467 článků**



## **Vyřazující kritéria:**

- Duplicitní články
- Kvalifikační práce
- Články nesouvisející s problematikou



## **SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ**

GOOGLE scholar – 6 zahraničních článků, 2 české

BMČ – 6 českých (slovenských) článků

PUBMED – 4 zahraniční články, 2 české (slovenské)

SpringerLink – 2 zahraniční články

## **SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ**

Recenzovaná tištěná periodika – 9 zahraničních, 4 české

Knižní publikace – 1 zahraniční publikace



**Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 32 dohledaných článků.**

## 2. Přehled publikovaných poznatků

### 2.1. Nádory děložního hrdla a děložního těla

#### 2.1.1. Základní informace

**Nádory dělohy** můžeme rozdělit do dvou skupin – nádory děložního hrdla a nádory děložního těla neboli endometria. „**Rakovina děložního čípku**, někdy označovaná jako „karcinom děložního hrdla“ nebo „cervikální karcinom“ je zhoubné nádorové onemocnění, kdy se povrchové buňky děložního čípku začnou nekontrolovaně množit“ (Májek et al., 2021, publikováno skrze <http://www.cervix.cz>).

Cervikální karcinomy mohou být bezpříznakové nebo s příznaky. Bezpříznaková mohou být buď časná stádia nebo endocervikální formy karcinomu, kdy nádor roste do oblasti parametrií. V exocervikální formě, navíc též v pozdějších stádiích, se může karcinom projevovat abnormálním vaginálním krvácením nebo méně často také symptomy spojenými se zvětšující se dělohou. Tím máme na mysli opět krvácení, zapáchající vodnaté nebo krvavé výtoky (zejména po pohlavním styku), bolesti a hematurii (Tomášek et al., 2015; Hogg et al., 2019, s. neuvedena).

Celosvětově jsou cervikální karcinomy čtvrtou nejčastější malignitou u žen (Small jr. et al., 2017). S odhadovaným nárůstem 570 000 nových případů za rok 2018 zapříčinily až 7,5% úmrtí u žen. Postihuje zejména pacientky v produktivním věku, tj. do 45 let. V České republice každým rokem diagnostikujeme zhruba 1000 žen s karcinomem děložního hrdla, přičemž bohužel přibližně 400 žen ročně zemře. V posledních pár letech však můžeme zaznamenat mírný pokles incidence i mortality tohoto nádoru (Májek et al., 2021, s. neuvedena).

**Zhoubné nádory děložního těla** jsou nejčastějším maligním onemocněním ženských genitálií. V posledních pár letech mají spíše stoupající incidenci. Aktuální incidence na 100 000 žen činí 16,84. Kupodivu si však k častému výskytu za celou dobu zachovaly relativně nízkou mortalitu, 2,66 na 100 000 žen (svod.cz, 2018), a to díky brzkým symptomům (poševní krvácení u žen v menopauze a bolest), které přimějí ženy ke včasné návštěvě gynekologa, a tak se nádory diagnostikují včas (Šlampa, Petera, 2007, s. neznámá).

96-98% zhoubných nádorů (ZN) děložního těla tvoří epiteliální nádory, a to nejčastěji ve formě endometroidního adenokarcinomu, dále jako serózní papilární karcinom z jasných buněk nebo jako spinocelulární karcinom (Národní radiologické standardy – radiační onkologie, 2016,

s. 125). Mimo epiteliální nádory můžeme nalézt také sarkomy, a to hlavně leiomyosarkom. (Standardy pro léčbu Karcinomu děložního těla – Masarykův onkologický ústav, 2020, s. 2).

### **2.1.2. Diagnostika**

Samotný fakt, že žena onemocněla nádorovým onemocněním rodidel, je zdrcující, ale i přesto se na něm dá najít jedno velké pozitivum. Nádory dělohy jsou velmi dobře diagnostikovatelné (Šlampa, Petera., 2007, s. neznámá).

Základním předpokladem pro včasný nález obou druhů nádorů je pravidelná každoroční kontrola u gynekologa. Rozhodující diagnostickou roli pro ZN děložního hrdla hrají onkologická cytologie, rozšířená kolposkopie a biopsie (Mouková, 2020, s. neuvedena).

Je-li přítomen suspektní nález pro nádor cervixu, provádíme pacientce obligatorní vyšetření: opětovné komplexní gynekologické vyšetření dvěma lékaři doplněné navíc ještě o vyšetření *per rectum* a získáváme histologické vzorky metodami punch biopsie, kyretáží hrdla nebo konizací. Dále získáváme laboratorní odběry včetně nádorových markerů SCC pro spinocelulární karcinom a Ca 125 a HE4 u adenokarcinomu, který odebíráme při podezření na extrauterinní šíření nádoru (Mouková, 2020, s. neuvedena; Národní radiologické standardy – radiační onkologie, 2016, s. 125-126). Provádí se sonografie a MR děložního hrdla Pro vyloučení metastáz je potřeba zhotovit RTG snímek srdce a plic a sonografii nitrobřišních orgánů. Pro potřebné zpřesnění terapeutické rozvahy a určení rozsahu nádorového onemocnění můžeme provést další vyšetření: CT malé pánve a retroperitonea pro posouzení patologických uzlin, pozitronovou emisní tomografii/výpočetní tomografii (PET/CT) nebo magnetickou rezonanci (MR) pánve.

U podezření na ZN děložního těla se provádí obdobné vyšetření, nezbytné je UZ vyšetření malé pánve vaginální sondou. Umožňuje nám to zjistit informace o objemu tumoru, o hloubce infiltrace do myometria, vidíme stav vaječníků a případné výpotky v malé pánvi. Provádíme základní biochemické vyšetření a histologický odběr získáváme separovanou abrazií nebo hysteroskopií. Při podezření na rozvinuté onemocnění provádíme také fakultativně odběry na Ca 125 a HE4, NMR pro přesnější informaci o rozsahu infiltrace nádoru a PET vyšetření pro detekci postižených lymfatických uzlin a metastáz (Standardy pro léčbu Karcinomu děložního těla – Masarykův onkologický ústav, 2020, s. 2).

### **2.1.3. Radioterapeutické metody**

#### **A. Děložní čípek**

Radioterapii jako primární metodu volby léčby indikujeme od stadia IIB, a to v kombinaci s chemoterapií. Stadium IA a vyšší zahrnují RT pouze tehdy, je-li operační léčba kontraindikována nebo existuje příliš vysoké riziko pro uskutečnění zákroku (věk, špatný celkový stav pacientky, ...) nebo v situaci, kdy si pacientka nepřeje podstoupit operaci jako primární řešení léčby.

Hodnoty pro PTV vždy určujeme dle doporučení ICRU 50, 60 a podle evropských standardů. Nikterak však tyto standardy neomezují různá onkologická pracoviště v individualizaci jednotlivých plánů pro pacientky, což může představovat i mírné odchylky od vymezených hodnot. V praxi to pak vypadá, že po zhodnocení celým multidisciplinárním týmem lze zvolit léčbu, ve které nalezneme i mírně vyšší hodnoty pro celkovou dávku iradiace, než uvádějí tyto standardy. Nicméně stále se vymezených hodnot co nejpřesněji držíme.

**Plánování ozáření** probíhá dá se říct obrazem. Abychom stanovili a vytvořili ozařovací plán, získáváme informace o rozsahu nádoru pomocí CT a lokalizujeme cílový objem pomocí magnetické rezonance. Tyto dva obrazy poté fúzujeme.

Nejčastější metodou ozařování je kombinace zevního ozáření s vnitřní tzv. brachyradioterapií. Pouze zevně pak ozařujeme stádium IVA nebo u pacientek s kontraindikací BRT.

**Kurativní radioterapie** je indikována od stadia IIB a výše nebo u nižších stádií, dojde-li ke kontraindikaci operačního zákroku. Může jím být vysoké operační riziko nebo nesouhlas pacientky (Chovanec a Náležinská, 2014, s. 271-272).

**Adjuvantní radioterapii** indikujeme, prokáže-li se pooperačně, že jsou postiženy uzliny či parametria nebo po neadekvátním zákroku. Cílem této RT je odstranění mikroskopických zbytků choroby, abychom předcházeli a snižovali riziko vzniku recidivy (Felsing a spol., 2018, s. 25).

**Paliativní RT** se indikuje u lokálně velmi pokročilých, metastazovaných nádorů nebo u pacientek v celkově velmi špatném stavu. Provedení a dávka léčby závisí na projevech nemoci. Krvácení lze ovlivnit už jednorázovou dávkou 8-10 Gy zevním ozářením celé dělohy a nádoru

s opakováním za 1-3 týdny. Krvácející vaginální metastázy spíše ozařujeme paliativní vaginální brachyradioterapií (Národní radiologické standardy – radiační onkologie, 2016; Šlampa, Petera, 2007, s. neznámá).

**Brachyradioterapie** (BRT) je radioterapeutická metoda využívající metodu zblízka (z lat. *brachy* = krátký), kdy je zdroj záření přímo v cílovém objemu, a tudíž v přímém kontaktu s nádorovou hmotou nebo v lůžku po odstraněném nádoru, což slouží k výraznému navýšení ozařovací dávky za kratší čas. Zdrojem záření pro iradiaci čípku je Iridium 192 nebo Cesium 137. Tyto zdroje závisí na druhu afterloadingového přístroje, a to s vysokým dávkovým příkonem (využívá  $^{192}\text{Ir}$ ) nebo s nízkým dávkovým příkonem ( $^{137}\text{Cs}$ ). BRT provádíme technikou uterovaginální aplikace (zkráceně UVAG), při níž nejčastěji užíváme Henschkeho nebo Fletcherův tříkanálový aplikátor, dvoukanálový „ring“ aplikátor nebo pouze jednakanálový aplikátor, má-li pacientka úzké rozměry rodidel. V posledním případě má aplikátor místo ovoidů podélný vaginální válec (Šlampa, Petera, 2007, s. 266).

Velmi významnou roli hraje tamponáda zavedeného aplikátoru, která udržuje jeho uložení ve správné poloze, zatímco současně oddaluje močový měchýř a rektum, a tak zajišťuje co nejnižší dávku v těchto kritických orgánech. Můžeme kombinovat intrakavitární a intersticiální aplikaci. Do dutiny děložní se buď zavádí samotná uterinní sonda a poté do poševních kleneb ovoidy – kolpostat (intrakavitární aplikace) nebo může ještě navíc přes ovoidy aplikovat intersticiální jehly vedoucí přímo do měkkých tkání, resp. parametrií (intersticiální aplikace). Cílovým objemem jsou vaginální klenby, mediální třetina parametrií a děloha. (Chovanec a Náležinská, 2014, s. 272). Pooperačně používáme techniku příčným válcem neboli „kolpostat“. Aplikátor tvoří jeden pár různě velkých ovoidů.

**Cílovým objemem** při ozařování je poševní jizva po hysterektomii a okolí, případně lokalizace léze na čípku.

Během RT pacientky nejčastěji leží v supinační poloze s podloženými koleny, zřídka se však setkáme i s pacientkou uloženou v pronaci.

Zdrojem záření je lineární urychlovač, energie jeho brzdného svazku je 6-18 MV. V brachyradioterapii využíváme jak LDR přístroje, tak HDR přístroje.

**Ozařovací technikou** může být konformní radioterapie klasická nebo třírozměrná (3D-CRT), radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT = anglická zkratka pro *intensity modulated radiotherapy*) a obrazem řízená radioterapie (IGRT, zkratka z angl. *image guide radiation therapy*) (Šlampa, Petera, 2007, s. 267).

**Třírozměrná konformní radioterapie 3D-CRT** je ozařovací technika, při níž jsou hranice nádoru zobrazeny trojrozměrně a vymezují tak přesně hranice cílového objemu. Velikost a tvar ozařovaného pole se přizpůsobuje iregulárnímu tvaru nádorové masy. U CRT je možnost zobrazení pohledu z perspektivy svazku záření (BEV, z ang. *beam eye view*), je u ní možnost digitální rekonstrukce CT obrazu (DRR – digitálně rekonstruovaný rentgenogram), ale v dnešní době dáváme přednost zejména možnosti 3D zobrazování. 3D plánování nabízí mnohem více výhod – například zmenšení ochranných lemů cílového objemu se současným dodáním větší dávky do ložiska, což zlepšilo kontrolu ozařování a léčby o 20% (Weiss et al., 2003, s. neznámá).

**Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku IMRT** umožňuje ozáření cílového objemu s lepším rozložením dávky a rychlejším spádem na okrajích ozářeného objemu, díky čemuž dochází k nižší iradiaci okolních zdravých tkání. Modulaci svazku můžeme vytvořit například vícelistovým kolimátorem MLC. Důležité je zmínit, že výpočet dávky se získává pomocí inverzního plánování. IMRT využíváme ve dvou statických metodách – metoda *Step and Shoot* a metoda techniky s dynamickým kolimátorem DMLC. První je metoda násobných segmentů, kdy se tvar segmentu mění při vypnutém svazku záření a dochází buď jen k dodání dávky nebo k pohybu lamel MLC, nikoliv současně. Druhá metoda umožňuje pohyb kolimátorů bez přerušování záření, což paradoxně vede k nižší dávce. V posledních pár letech se však pro ozařování nádorů cervixu využívá dynamická metoda **VMAT** (z ang. *Volumetric Modulated Arc Therapy*), dříve označovaná jako IMAT. Jde o rozšířenou verzi IMRT techniky, kdy se na fluenci svazku podílí krom lamel kolimátorů také pohyb gantry (rameno) urychlovače, úprava dávkového příkonu a nejmoderněji také změna polohy clon (tzv. *jaw tracking*). Dávka je tedy dodávána současně za pohybu ramene. Díky této technice můžeme dosáhnout vysoce konformního ozáření s potřebným strmým spádem dávky do okolí, čímž maximálně šetříme okolní zdravé orgány a tkáně jako střeva a močový měchýř. Neoddiskutovatelnou výhodou této metody je také zkrácení doby potřebné pro ozáření pacientky, což vede ještě ke většímu

komfortu a ke snížení rizika pohybu pacientek (Šlampa, 2017, převzato z internetového portálu <https://www.linkos.cz>).

**Obrazem řízená radioterapie IGRT** je založená na procesu srovnání obrázků získaných na lineárním urychlovači a obrázků pořízených před začátkem ozařování, v průběhu přípravy RT. Slouží k porovnávání vnitřních i vnějších struktur, abychom minimalizovali anatomické nepřesnosti vyvolané pohybem orgánů nebo z důvodu špatného uložení pacienta. Tyto rozdíly mohou vznikat mezi různými frakcemi (změny na váze, výrůstky apod.) nebo v rámci jedné frakce (naplnění močového měchýře, pohyb obsahu střev). Techniku můžeme provést například pořízením CT snímku kuželovitým svazkem nebo conebeam CT (CBCT) během 360stupňové rotace gantry kolem pacienta pacientek (Šlampa, 2017, převzato z internetového portálu <https://www.linkos.cz>).

**Frakcionace pro radikální teleterapii:** 1,8-2,0 Gy/frakce, 5x týdně. Standardní dávka na tumor a regionální lymfatické uzliny je 40-50 Gy. Můžeme doplnit dávku i na parametria (6-10 Gy), stejně tak na postižené uzliny (10-15 Gy). Podmínkou je však dodržování dávkových limitů pro okolní zdravé tkáně.

**Při kombinované RT léčbě** začínáme zevní radioterapií a vnitřní ozařování nejčastěji začíná ve 3. týdnu TRT, což je vhodné z hlediska pokrytí GTV (zkratka z angličtiny – *gross tumor volume*). Celková doba ozařování by však neměla přesáhnout 7 týdnů, neboť hrozí riziko snížení efektu léčby zářením (Šlampa, Petera, 2007). Při kombinaci TRT a BRT je celková dávka na malé primární tumory zhruba 80 Gy a vyšší nebo rovné 85 Gy na větší primární tumory (Národní radiologické standardy – radiační onkologie, 2016, s. 127).

Dávka vyšší než 60 Gy se aplikuje při samostatné radikální RT, a to za dodržení limitů na zdravé tkáně. Pooperačně se užívají dávky 45-50 Gy při standardní frakcionaci.

**Kritickými orgány** při ozařování ZN děložního hrdla jsou tenké střevo, rektum, močový měchýř, mícha a ledviny (Národní radiologické standardy – radiační onkologie, 2016, s. 127).

## B. Endometrium

Léčebný postup karcinomu děložního těla závisí na stadiu tumoru, a taktéž se v ČR řídíme dle doporučení ICRU 50 a 60.

**Kurativní radioterapie** se volí, je-li nádor inoperabilní, pacientka odmítá operaci nebo pro kontraindikaci chirurgického zákroku. Ozařovat můžeme samostatně formou intrauterinní brachyradioterapie, kombinovaně zevní RT a BRT, nebo RT v kombinaci s chemoterapií. K samostatné BRT se uchylujeme často kvůli nadměrné velikosti pacientek. Provádí se nitroděložní aplikací, kdy je cílovým objemem horní část vagíny, děložní hrdlo a děloha. S ohledem na velikost nádoru, na tvar těla dělohy, váhu a věk pacientky volíme různé typy aplikátorů – jednokanálovou děložní sondu, dvoukanálovou Y sondu (technika rigidního Y) nebo Heymanovu tamponádu (Šlampa, Petera, 2007, s. 267-268).

**Adjuvantní RT** volíme na základě stanovených rizikových skupiny dle ESMO-ESGO-ESTRO konsenzu (2016) (Karcinomu děložního těla – Masarykův onkologický ústav, 2020, s. 5). Definici těchto skupin spolu s postupem léčby můžete vidět v tabulce níže:

Tabulka 1. Definice rizikových skupin podle ESMO-ESGO-ESTRO konsenzu (2016). Zdroj: vlastní

Riziková skupina	Charakter
<b>Low risk</b>	Stadium I, endometroidní, G1-2, infiltrace myometria < 50%, LVSI negat.
<b>Intermediate risk</b>	Stadium I, endometroidní, G1-2, infiltrace myometria ≥ 50%, LVSI negat.
<b>High-intermediate risk</b>	1. Stadium I, endometroidní, G1-2, infiltrace myometria < 50%, nezávisle na stavu LVSI 2. Stadium I, endometroidní, G1-2, infiltrace myometria <50%, LVSI negat
<b>High risk</b>	1. Stadium I, endometroidní, G1-2, infiltrace myometria <50%, LVSI negat 2. Stadium II 3. Stadium III, endometroidní bez rezidua 4. Rizikový histologický typ (serózní, nediferencovaný ca, karcinosarkom
<b>Advanced</b>	1. Stadium III s reziduální nemocí 2. Stadium IVA
<b>Metastatic</b>	Stadium IVB



Přestože je pro časná stádia I a II nejvhodnější terapeutickou metodou chirurgická léčba, najdeme i zde uplatnění pro radioterapii, a to zejména když jsou přítomny rizikové faktory (RF). Mezi ně řadíme například tumory grade 3, zvětšení nádoru na více než 2 cm nebo invadují-li do lymfatických cév. V těchto situacích u stádií I a II doplňujeme chirurgický zákrok o adjuvantní vaginální brachyradioterapii. Stejně tak můžeme chirurgické odstranění dělohy doplnit krom BRT navíc i o zevní terapii pánve, případně rozšířenou i na oblast paraaortálních uzlin (Felsing a spol., 2018, s. 25).

U stádia III a výše se podle úspěchu chirurgické léčby volí další postup adjuvantní léčby. Často se uplatňuje kombinace léčebných modalit – chemoterapie s radioterapií (pro pacientky v celkově dobrém stavu) nebo samostatnou radioterapii, a to jako zevní RT pánve s extendovaným polem nezřídka doplňovanou o vaginální BRT. Veškeré ozařovací metody adjuvantní RT se zahajují po kompletní operaci, cílem adjuvantní BRT je tedy ozářit jizvu a zadní třetinu pochvy. Provádíme ji za pomoci vaginálního válce, což je aplikátor využívaný po odstranění dělohy, a který se zavádí do pochvy (Národní radiologické standardy – radiční onkologie, 2016, Šlampa, Petera, 2007, s. 266).

**Paliativní radioterapií** ozařujeme stádia IVB, a to v kombinované radiochemoterapii nebo samostatně. Jsou-li tumory rozsáhlé a krvácejí, může se indikovat jednorázové zevní ozáření nebo brachyradioterapie. Cílem je zajistit pacientce lepší kvalitu života Standardy pro léčbu (Karcinomu děložního těla – Masarykův onkologický ústav, 2020, s.7).

Pacientka při ozařování leží v supinaci nebo pronaci, v poloze na zádech jí podkládáme kolena fixační pomůckou. Volenou **ozařovací technikou** může být klasická 3D konformní radioterapie, IMRT, IGRT.

**Frakcionace pro radikální radioterapii:** Pro radikální radioterapii musíme aplikovat dávku nejméně 60-65 Gy na serózu dělohy, a to buď samostatnou vnitřní/vnější RT nebo kombinací obou ozařovacích metod. Pro radikální brachyradioterapii je dávka 60 Gy shodná pro LDR i HDR přístroje, pouze u vysokodávkových přístrojů je rozdělena do více frakcí.

Pro adjuvantní radioterapii je celková dávka 60-65 Gy. Zevní RT dodáme dávku 45-50 Gy, s rozvrhem 1,8-2,0 Gy/frakce, 5x týdně. Pro doplnění dávky využíváme brachyradioterapii na proximální oblast vaginy s dávkou 15-20 Gy. Ozařujeme-li samostatnou adjuvantní vaginální brachyradioterapií, dodáme v jedné nebo ve dvou frakcích dávku 50-60 Gy v 5 mm hloubce od

povrchu aplikátoru u LDR přístrojů, u použití HDR pak 30 Gy s frakcionací 6x5 Gy/2x týdně, nebo 21 Gy 3x7Gy/1x týdně (Národní radiologické standardy – radiační onkologie, 2016, Šlampa, Petera, 2007, s. 267).

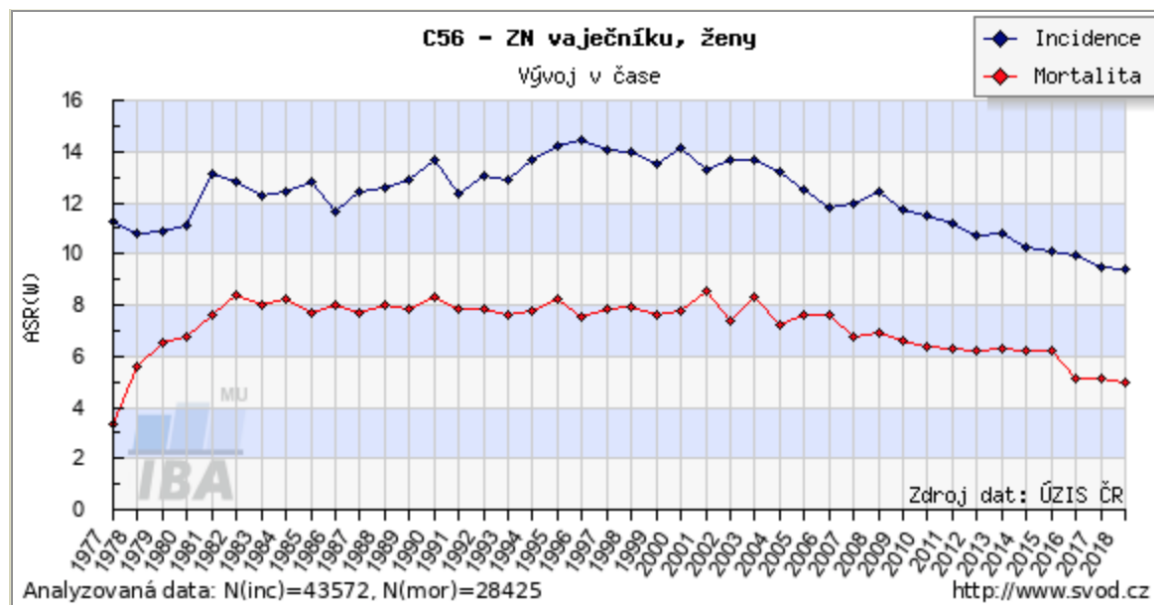
Při ozařování **jsou kritickými orgány** tenké střevo, rektum a močový měchýř. Když se ozařují i paraaortální uzliny, patří zde navíc mícha a ledviny (Felsingera a spol., 2018, s. 25).

## 2.2. Nádory vaječníků a vejcovodů

### 2.2.1. Základní informace

Nádory vaječníků jsou celosvětově 5. nejčastějším nádorovým onemocněním a také 8. nejčastější příčinou úmrtí žen kvůli rakovině. Odhaduje se na 239 tisíc nových případů ročně a více než 152 tisíc úmrtí ročně (Presl a kol., 2018, Ferlay et al., 2015). V ČR se v roce 2018 diagnostikovalo 998 nových nebo znovu objevených případů karcinomu ovarií, čemuž odpovídá incidence 17,72 na 100 000 žen. Úroveň mortality byla v témže roce 11,8 na 100 000 žen, což odpovídalo 637 úmrtím. Při pohledu na graf je však patrné, že v posledních letech výskyt tohoto onemocnění klesá, stejně tak jeho mortalita (svod.cz, 2018).

Graf 1. Incidence a mortality ZN vaječniku. Zdroj: svod.cz



### 2.2.2. Diagnóza

Včasná diagnostika ovariálních nádorů je vzhledem k asymptomatologii velmi obtížná a ani navzdory neustálému medicínskému pokroku současná medicína nenašla vhodnou screeningovou metodu. Dodnes bohužel stále neznáme konkrétní marker, který by umožnil

odhalit ovariální karcinom v raném stádiu. Musíme proto vkládat důvěru do studií nových léčebných postupů, využívající zejména molekulární biologie a patologické vlastnosti nádorových buněk. Pokud však už existuje podezření na malignitu v oblasti vaječnicků, opírá se vyšetření o kompletní gynekologickou prohlídku, krevní odběry, RTG srdce a plic, to vše doplněno o informace ze zobrazovacích metod jako CT, MRI mozku nebo PET (Slezáková a kol., 2011).

### **2.2.3. Radioterapeutické metody**

V současnosti se RT pro nádory ovarií využívají velmi omezeně, a to v paliativní a konsolidační terapii. Recidivuje-li onemocnění a projeví se nějaké lokální symptomy, využíváme RT ke zpomalení či vymizení této symptomatologie, stejně tak pro léčbu mozkových a kostních metastáz (Felsing a spol., 2018, s. 25). V jiných případech se ZN ovaria neozářují.

## **2.3. Zhoubné nádory vulvy**

### **2.3.1. Úvodní informace**

Karcinom vulvy zastupuje tři až pět procent všech maligních nádorů v gynekologických oblastech. Incidence ZN vulvy už dlouhodobě kolísá mezi 4,2-5,0 na 100 000 žen ročně a mortalita pohybující se mezi hodnotami 1,4-2,0 na 100 000 žen (www.svod.cz, 2018). Jedná se tedy o poměrně vzácné onemocnění, jehož prognóza bývá bohužel špatná a má tendenci velmi časně recidovat (Ndukwe a spol., 2021). Tyto nádory zevního genitálu postihují nejčastěji ženy mezi 60. a 75. rokem života, což v kombinaci s přidruženými onemocněními pouze přispívá k vysoké mortalitě (Ndukwe a spol., 2021). Přibližně 80-90% ZN vulvy tvoří dlaždicobuněčný (spinocelulární) karcinom. Nejčastěji bývá lokalizován v oblasti velkých stydkých pysků (70-80%), na klitoris nebo v jeho bezprostředním okolí (10-15%) a nejméně v oblasti zadní komisury. Krom spinocelulárního karcinomu se může jednat o maligní melanom, bazocelulární karcinom, nádory z Bartoliniho žláz nebo invazivní Pagetova choroba. Sarkomy nebo verukózní karcinomy se vyskytují vzácně (Adam a spol., 2010, s.; Ndukwe a spol., 2021, s. neznámá).

Nádory vznikají jako následek infekce papillomaviry (HPV), a to zejména u mladých pacientek. U starších pacientek onemocnění vzniká na základě postmenopauzálních změn v epitelu. Oba typy se z 90% začínají projevovat svěděním, doprovázeným jiným vaginálním diskomfortem. Po čase se vytváří ložisko abnormálního tvaru (vyvýšené nebo vředovité ložisko) nebo barvy

(nažloutlé, našedlé či načervenalé oblasti). Tato abnormalita bývá doprovázená nepříjemným svěděním nebo pálením, případně i bolestí. Místy ložisko krvácí. Pacientky také mohou uvádět bolesti a krvácení při pohlavním styku, krev v moči či zápach, což je vede k jejich ženskému lékaři (převzato z internetového portálu <https://www.oncolink.org>).

### 2.3.2. Diagnóza

Obligatořním při podezření na nádor zevních pohlavních orgánů je důkladné gynekologické vyšetřeni rozšířené o kolposkopii (resp. vulvoskopii), palpaci třisel a vyšetřeni *per rectum*. Nejvýznamnější pro diagnostiku tohoto nádoru je punkční biopsie léze, jež se zasílá k histologické verifikaci (Morison et al, 2020, převzato z <https://www.bgcs.org.uk>). Pokud se podaří diagnostikovat změnu ve stadiu prekancerózy, postačí jako metoda léčby vyříznutí změněného epitelu. Invazivnější tumory doplňujeme o specializované vyšetřeni.

Zobrazovacími metodami UZ, CT nebo MR prozkoumáváme dutinu břišní, abychom zjistili případné postižení lymfatických uzlin nebo metastatické rozšířeni do vzdálených orgánů (játra, ledviny) u pokročilejších nádorů. Jestliže hrozí, že se nádor rozšířil do močového měchýře nebo rekta, doporučuje se endoskopické vyšetřeni těchto oblastí (převzato z internetového portálu <https://www.oncolink.org>).

Fakultativním vyšetřeni máme na mysli MR pánve nebo PET vyšetřeni k posouzení patologických uzlin (Národní radiologické standardy – radiační onkologie, 2016, s. 119).

### 2.3.3. Radioterapeutické metody

Primární metodou pro léčbu nádorů vulvy bývá zpravidla chirurgický zákrok, eventuálně bývá doplněn o radioterapii. Radioterapii používáme buď samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií (Adam a spol., 2010, s. 122). Ať tak či onak, radioterapie aktuálně zažívá rostoucí trend v managementu plánování léčby pokročilých vulvářních nádorů (Laliscia et al., 2016, s. 390).

Rozvrhnutí chirurgického a radioterapeutického přístupu léčby musí být individuální pro každou pacientku. RT do léčebné strategie řadíme jako kurativní – adjuvantní a neoadjuvantní, a paliativní (Národní radiologické standardy – radiační onkologie, 2016, s. 119).

**Kurativní radioterapeutická léčba** vulvářního nádoru vyžaduje zaměření jak na léčbu nádoru samotné vulvy, tak na léčbu postižených spádových lymfatických uzlin, které kterými bývají třiselné uzliny a poté pánevní (zde primárně metastazují centrálně uložené nádory vyrůstající

z oblasti klitorisu). Indikovány k ní bývají ženy, u nichž je nízká tolerance chirurgického zákroku, nebo pacientky s lokálně pokročilými nádory, které jsou pro rozsah nebo lokalizaci inoperabilní (Sirák a spol., 2013, s. 274).

**Adjuvantní RT** volíme po operaci při nedostatečně velkém resekcčním nebo pozitivním okraji (a pozitivních uzlinách) (Národní onkologické standardy, 2016, s. 117). Aplikaci a úspěšnost adjuvantní RT můžeme rozdělit na iradiaci časného karcinomu vulvy a na iradiaci pokročilého karcinomu vulvy. Za časný považujeme takový ZN, který je léčitelný primárním operačním výkonem (široká excize nebo radikální vulvektomie s možnou disekcí tříselných uzlin nebo s chirurgickým stagingem sentinelových uzlin). U tohoto typu ZN se užívá spíše RT s účelem snížit riziko místní a regionální rekurence onemocnění (Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer, 2015, s. neznámá). Pooperačně ozařujeme oblast tříselných uzlin oboustranně, a to i když jsou pozitivní pouze jednostranné uzliny, stejně tak je vhodné výkon doplnit i o chemoterapii (dohromady se jedná o elektivní chemoradioterapii). Díky adjuvantní RT může být zlepšena lokální kontrola nemoci u nádorů s resekcčními okraji menšími než 8 mm, s hloubkou invaze do více než 10 mm nebo například u nádorů, kde je přítomna lymfangioinvaze (histologické prokázání nádorových buněk v lymfatických cévách). Zlepšení celkového přežití (OS) po podstoupení adjuvantní RT zaznamenáváme pouze u pacientek s pozitivními resekcční okraji (Sirák a spol., 2013, s. 273).

Pokročilý karcinom vulvy je primárně inoperabilní, operabilní je pouze s rizikem nevratných mutilací a excentračního zákroku. Vhodnou primární léčbou těchto nádorů se zdá být **předoperační konkomitantní CHRT** následně doplněna o chirurgické odstranění ložiska a disekci třísel, jsou-li postiženy.

**Paliativní radioterapie**, eventuálně paliativní chemoradioterapie, slouží k lokální či regionální kontrole nemoci. Nejčastěji bývá indikována u pacientek s metastatickým stádiem IVB. Účelem je především zlepšit kvalitu života žen s tímto onemocněním (Standardní léčebné postupy pro karcinom vulvy – FNHK, 2021, s. 5).

Zdrojem záření je lineární urychlovač. Ozařovací techniky jsou vždy nejmodernější se snahou co nejvíce ošetřit okolní zdravé tkáně. Proto zde řadíme 3D-CRT terapii, VMAT i IGRT metody.

Nejvhodnější moderní **metodou ozařování** se jeví **VMAT**, u níž je výhodou krom šetření zdravých tkání také lepší homogenita dávky v celém ozařovaném objemu, zejména u sentinelových uzlin pánve a třísel. IMRT i další moderní metody RT přispívají k bezpečnému navýšení dávky a lepším léčebným výsledkům.

**Brachyradioterapii** pro pokročilé nádory vulvy nepoužíváme, má však své místo u časných stádií, v léčbě recidiv nebo jako alternativa chirurgického zákroku (Sirák a spol., 2013, s. 274). V některých případech můžeme použít intersticiální BRT jako boost na primární nádor. Ozařovací podmínky jsou shodné jako standardy pro radikální externí terapii.

**Objemy pro radikální terapii** zahrnují vulvu, je-li indikováno pouze její ozáření, objem pro uzliny se vztahuje na ingvino-femorální uzliny, případně i uzliny v dolní oblasti pánve. Cílové objemy pro adjuvantní radioterapii jsou shodné, ačkoliv se nestanovuje hodnota GTV.

**Frakcionace pro radikální i adjuvantní radioterapii** je nejčastěji standardně 5krát týdně dávkou 1,8-2Gy. Počet frakcí závisí od stádia onemocnění, zpravidla se počet frakcí pohybuje od 28 frakcí do maximálně 36 frakcí. Dávky adjuvantní RT se pohybují mezi 45 až 60 Gy v závislosti na velikosti a pozitivitě resekčních okrajů. Dávku můžeme navýšit boostem o 15-20 Gy pro radikální radioterapii a 10-15 Gy u adjuvantní RT. Při neoadjuvantní radioterapii bývá plánovací objem nejčastěji ozářen dávkou 45-50 Gy.

**Kritickými orgány** jsou tenké střevo, rektum a močový měchýř. Pacientka během vyšetření leží v supinační poloze s koleny od sebe a patami k sobě, zatímco špičky mohou směřovat ven nebo se celé plošky nohou mohou dotýkat. Tato poloha se jmenuje „poloha žáby“, jejímž cílem je, aby měla pacientka nohy dostatečně rozkročené. Při této poloze vzniká riziko špatné reprodukovatelnosti (Národní onkologické standardy, 2016, s. 117-118).

## **2.4.Nádory pochvy a vaginální neoplazie (VaIN)**

### **2.4.1. Úvodní informace**

**Primární karcinom vaginy** je vzácný druh rakoviny a bývá definován jako nádor v oblasti vagíny bez klinického nebo histologického důkazu o původu z děložní nebo vulvární oblasti. Tyto nádory tvoří pouze 1-2% ze všech gynekologických malignit. Každý rok se celosvětově

diagnostikuje přibližně v 15 tisících případech. V České republice je jeho incidence 0,5 na 100 tisíc žen a mortalita 0,24 na 100 tisíc žen (údaje převzaty z internetového portálu <https://www.svod.cz>, 2018).

Nejčastějšími typy nádorů jsou epitelové – spinocelulární karcinom tvoří až 83% všech vaginálních nádorů, dále adenokarcinomy tvořící 9% případů nebo malobuněčný karcinom (vzácně se vyskytující). Krom epitelových nádorů můžeme nalézt také mezenchymální nádory (leiomyosarkom, sarcoma botryoides) nebo nádory z melanocytů – maligní melanomy až u 4% případů. Ostatní typy nádorů se v poševní oblasti mohou vyskytnout, dochází k tomu však velmi vzácně (Standardy pro léčbu Karcinomu pochvy – Masarykův onkologický ústav, 2020, s.2)

**Vaginální neoplázie (VaIN, z angl. vaginal intraepithelial neoplasia)** je relativně vzácná forma prekancerózy vycházející z dlaždicového epitelu pochvy. Dělíme je na low-grade a high-grade. Vznikají kvůli přítomnosti rizikových faktorů, jako např. infekce HR-HPV, kouření, radioterapie nebo iritace poševní stěny včetně dlouhodobě zavedeného pesaru. Klinicky je nejčastěji nemá, bezpříznaková. U high-grade typu nebo u rozsáhlých neoplázií může docházet ke špinění až krvácení po pohlavním styku. Relativně se jedná o dobře přístupné přednádorové stavy s dobrým přístupem a rychlou možností léčby (Feranec a kol., 2013, s. 48).

#### 2.4.2. Diagnóza

Při podezření na rakovinu pochvy ženy mohou pociťovat svědění, bolesti při pohlavním styku, mimomenstruační krvácení, potíže s močením i s hematurií a také pocity cizího tělesa v pochvě. Tyto příznaky většinou poukazují na pokročilé stádium nádoru. V prvním kroku při podezření na toto onemocnění potřebujeme pacientčinu anamnézu spolu s komplexním vyšetřením u gynekologa. Zde se doplňuje o somatické vyšetření, vyšetření *per rectum* a kolposkopii. Pacience odebíráme základní vzorky na histologii a také krevní odběry na biochemii s jaterními testy. Obligatorním vyšetřením je také RTG předozadní snímek srdce a plic.

Fakultativně pro staging onemocnění, tedy pro informaci o případném šíření nádoru do okolí, se prohlížejí tříselné uzliny ultrazvukovou sondou, provádí se uretrocystoskopie, popřípadě rektoskopie, a vyšetření zobrazovacími metodami. Zde dříve patřilo CT retroperitonea, dnes jde spíše o PET vyšetření (Standardy pro léčbu Karcinomu pochvy – Masarykův onkologický ústav, 2020, s. 3). A stejně jako u ostatních malignit v oblasti pánve, MR zobrazování tvoří nezbytnou součást pro důkladné definování nádorového objemu a prostorového uspořádání

nádoru a jeho sousedících orgánů během plánování léčby (Adams and Cuello, 2018, s. neuvedena).

### **2.4.3. Radioterapeutické metody**

Na rozdíl od ostatních gynekologických ZN se u karcinomů pochvy chirurgická léčba jako primární metoda indikuje pouze u časných stádií.

**Adjuvantní terapie** se indikuje pouze pooperačně u časných stádií.

**Kurativní radioterapie** bývá indikována od high-grade nádorů výše. V případě časných stádií může být alternativou pro chirurgický zákrok radikální BRT o dávce 60-70 Gy. Děje se to, když je nádor inoperabilní nebo si pacientka nepřeje zákrok podstoupit. Samostatná intrakavitární brachyradioterapie se provádí pomocí vaginálního válce pro nádory menší než 2 cm a pouze do hloubky invaze 0,5 cm. Pro ozáření hlubších nádorů je nutná kombinace této BRT na celou sliznici pochvy a k navýšení dávky na makroskopické vady ji kombinujeme s intersticiální brachyradioterapií doplněnou i o teleterapii. Tato metoda vypadá obdobně jako u BRT pro ozařování karcinomu cervixu, platí však jen pro nádory horní třetiny pochvy. Nádory dolních dvou třetin vyžadují kombinaci intrakavitárního válce a intersticiálních rigidních jehel. High-grade nádory větší než 2 cm nebo šířící se mimo ni indikujeme k radikální EBRT pánve. Dávku lze navýšit boostem zevně nebo BRT. Při postižení rekta se dávka navyšuje samostatnou zevní radioterapií do 75 Gy. U metastatických typů onemocnění zvažujeme multimodální přístup s kurativním záměrem, včetně chirurgického odstranění metastázy (Standardní léčebné postupy pro karcinom pochvy – FNHK, 2020, s. 5-6).

**Paliativní radioterapie** se u tohoto onemocnění uplatňuje lokálně jako prevence komplikací z progredujícího primárního karcinomu. Může být aplikována dávka 60-80 Gy, což by mělo být dostačující pro zástavu krvácení, tlumení bolesti apod. (Standardy pro léčbu Karcinomu pochvy – Masarykův onkologický ústav, 2020, s. 3-4).

Aktuálně zvolenou nejvhodnější **metodou ozařování** je **IMRT** nebo rozšířená verze **VMAT**, která umožňuje ozáření vyššími dávkami. Případnou metodou je **3D konformní radioterapie** s individuálním tvarováním čtyř polí a MLC kolimátorem (Standardní léčebné postupy pro



karcinom pochvy – FNHK, 2020, s. 6).

Pacientky leží na zádech, nohy má fixované, ruce na hrudi.

**Cílovými objemy** pro plánování ozáření jsou pochva, děloha, parametria a vazivo po stranách pochvy neboli paracolpium. CTV zahrnuje také uzliny – ilické (vnitřní, vnější, při jejich postižení navíc i společné), uzliny ingvinofemorální a presakrální. PTV se liší pro primární ozáření a pro boost, a to velikostí okrajových hodnot.

**Frakcionace pro radikální dávky** se od **frakcionace pro pooperační RT** neliší, odlišná je pouze dodaná dávka. Během adjuvantní RT ozařujeme do celkové dávky 45 Gy ve 25 frakcích při standartních 5 dnech ozařování v týdnu dávkou 1,8 Gy. Může být doplněna o *boost* na pochvu do 60 Gy v 8 frakcích. Radikální dávku 45 Gy frakcionujeme do 25 frakcí s rozložením 5 x 1,8 Gy/týden a doplňujeme ji o *boost* do 75-85 Gy (převzato z internetového portálu <https://www.linkos.cz>, 2006). Dávky vyšší než 70 Gy mohou vyústit ve značné toxicity až 3. nebo 4. stupně (Adams and Cuello, 2018, s.18).

## 2.5.Nádory prsu

### 2.5.1. Úvodní informace

Zhoubné nádory prsu jsou nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Trend incidence je aktuálně vzrůstající. V roce 2018 bylo v ČR diagnostikováno 7873 nových případů (tj. incidence 146 na 100 tisíc žen), přičemž zemřelo 1778 žen (33 úmrtí na 100 tisíc žen). Nejčastěji se objevuje u žen po 40. roku života, v nižším věku však může hrozit také. Bohužel mívá agresivnější charakter a bývá objeven až v pozdějších stádiích (Steyerová, Burgetová, 2020, s.9). Karcinom prsu se však neobjevuje jen u žen, ale neobvykle i u mužů. Incidence činí 1,18 na 100 tisíc mužů. Za posledních 20 let tedy pozorujeme výrazné zvýšení incidence, a to o více než polovinu (navíc zaznamenáváme případy nádorů u mužů), zatímco úmrtnost se podařilo snížit a tento trend se pomocí včasného diagnostikování a moderních léčebných metod daří zdržet zvyšující se prevalenci (Abrahámová, 2020, s. 139).

Co se rozdělování ZN prsu týče, rozlišujeme zde několik skupin:

### 1. Neinvazivní karcinomy

- a. **Lobulární carcinoma in situ LCIS** je zpravidla náhodně objevený při biopsii prsu. Může se jednat o klasický, pleomorfní a tzv. nezařaditelný vycházející z lalůčků (lobulů). Tento nález není přímý ukazatel invazivního nádorového onemocnění, protože nádor nemá schopnost metastazovat, roste pouze v místě vzniku. Existuje však zvýšené riziko vzniku ZN prsu, proto je potřeba široké excize k vyloučení invazivního karcinomu nebo DCIS (Čmejlová, 2020, s. 150).
- b. **Duktální carcinoma in situ DCIS** je rané stádium bez schopnosti metastazovat. Ačkoliv se jedná o prekancerózní stav, jde o skutečný karcinom ve fázi preinvaze (Čmejlová, 2020, s. 150). Nádor vzniká ve vývodech prsu a neprorůstá do okolí. Jestliže se neodstraní, má tendence se měnit na maligní karcinom.

### 2. Invazivní karcinomy

- a. **Invazivní karcinom nespeciálního typu NST** neboli **Invazivní duktální karcinom IDC** vzniká v mléčných žlázách vývodech (duktech) a proniká přes jejich stěnu do okolní tukové tkáně. Jedná se o nejčastější typ nádorů a tvoří až 80% všech prsních nádorů.
- b. **Invazivní karcinomy speciálního typu – invazivní lobulární karcinom ILC** je méně častý typ ZN prsu. Tvoří zhruba 15-20% těchto nádorů. Dále zde řadíme medulární, tubulární a mucinózní karcinomy
- c. **Metaplastické karcinomy**
- d. **Papilární karcinomy**
- e. **Karcinomy s neuroendokrinní diferenciací** (Čmejlová, 2020, s. 150).

Další dělení nádorů funguje na základě molekulárních a genetických analýz dělíme invazivní karcinom na tzv. imunofenotypy neboli podtypy, kde můžeme nalézt 2 skupiny

#### 1) Triple pozitivní karcinomy TPBC

- a) **Hormonálně dependentní (HR pozitivní)** – tvoří až 75% z celé skupiny, na základě klasického histologického vyšetření se dále dělí na
  1. **Luminal A**, což jsou nádory nízkého grade, nízkým proliferačním indexem a vysokou pozitivitou na estrogenové a progesteronové receptory
  2. **Luminal B** mají vyšší hodnotu proliferačního indexu

- b) **HER2 pozitivní** tvoří asi 20% z celé skupiny nádorů prsu. Prognóza tohoto onemocnění je spíše špatná.

TPBC jsou málo citlivé na chemoterapeutickou a cílenou léčbu a mají tendence mít pozdní recidivy po neoadjuvantní léčbě.

- 2) **Triple negativní karcinomy TNBC** tvoří asi 15% všech karcinomů prsu. Nezřídka souvisí s dědičnou formou tohoto onemocnění způsobenou mutací na genu BRCA1 a BRCA2. Jsou agresivnější, často recidivují a metastazují.

Starší pacientky trpívají spíše na HR pozitivní nádory, zatímco u mladších patientek je vyšší výskyt HER2 pozitivních nebo triple negativních nádorů (Čmejlová, 2020, s. 150).

### 2.5.2. Diagnostika

Od roku 2002 probíhá v ČR státem garantovaný **screening**, což umožňuje časnější diagnostiku a lepší prognózu (Abrahámová, 2020, s. 139).

Když ženy k lékaři nedocházejí preventivně, nejčastěji je ke kontrole přivede abnormální bulka, ztuhlá oblast v prsu, změna kůže či bradavky (barva, tvar). Lékař odebírá anamnézu a provádí **palpační vyšetření**. Při podezření na abnormální lézi se pro další vyšetření užívají zobrazovací metody mamograf, ultrazvuk a magnetická rezonance. Algoritmus těchto metod se liší podle věku a stavu patientek.

**Ultrazvuk** je pro mladší pacientky pro svou neinvazivnost a dostupnost první metodou volby UZ oproti mamografii, a to kvůli radiační zátěži (Steyerová, Burgetová, 2020, s. 10). U starších patientek se UZ vyšetření absolvuje až po mamografii.

**Mamografie** využívá nízkých dávek IZ, které pro pacienty nepředstavuje významné riziko ozáření. Provádí se standardně v rámci prevence od 40. roku a výše, od 45. roku pak v pravidelném dvouletém intervalu. U mladších žen se preventivní vyšetření neprovádí kvůli denzitě prsní žlázy, která je hutná a neprostupná pro rtg záření, stejně jako abnormality, čímž vzniká riziko falešné positivity (Steyerová, Burgetová, 2020, s. 10). Nicméně u podezření na přítomnost nádoru je nedílnou součástí diagnostického postupu.

Před zahájením léčby je nutné provést histologickou verifikaci včetně základních prediktivních

a prognostických faktorů. Biopsií zjistíme krom typu karcinomu též grade, proliferací index, úroveň hormonální exprese a vyšetření overexprese HER2 a HER2 amplifikaci.

**Magnetická rezonance MR** se využívá v případech nejednoznačné odpovědi předchozích metod s aplikací KL na principu gadolinia do žíly. Nejvýznamnější je dynamické vyšetření po podání KL, kde se detekuje její množství v různých částech prsu. Patologické léze totiž velmi dobře absorbují KL a jsou tak dobře odlišitelné od zdravé tkáně. Dynamika obsahu gadolinia slouží k určení benigní/maligní léze. Při vyšetření hodnotíme tvar, strukturu a okraje léze. Můžeme nalézt také neložiskový enhancement NMLE, kde dochází ke zvýšené akumulaci KL a může odpovídat DCIS (Steyerová, Burgetová, 2020, s. 10).

V moderních postupech se navíc využívá nová technologie **tomosyntéza DBT** (z ang. *digital breast tomosynthesis*), kdy se prso osnímá několika expozicemi z různých úhlů a žláza se následně zobrazuje v rekonstruovaných vrstvách. Nově se vyvíjí také metody **contrast-enhanced digital mamography CEDM** k určení rozsahu postižení (Steyerová, Burgetová, 2020, s. 10).

Pro vyloučení metastáz provádíme RTG hrudníku, UZ břišní dutiny, scintigrafii skeletu. V závislosti na plánování chemoterapie se doplňuje též ECHO vyšetření srdce a PET/CT trupu.

### 2.5.3. Radioterapeutické metody

Radioterapeutická léčba se indikuje již pro prekancerózní stavy tohoto onemocnění. Zatímco u LCIS není nutně vyžadována, u DCIS formy je po parciálním operačním odstranění plně indikována. U pacientek s vysokým rizikem recidivy se doporučuje boost na nádorové lůžko (Čmejlová, 2020, s. 151).

RT má v léčbě tohoto onemocnění speciální roli, a to nejen kvůli snižování lokálních recidiv, ale taky kvůli vyššímu celkovému přežití. Kombinace CHT a RT je vždy sekvenční. Po prs zachovávajícím výkonu je cílovým objemem celá prsní tkáň, případně spádová lymfatika.

**Radikální radioterapeutická léčba** se indikuje u inoperabilních stádií lokálně pokročilého onemocnění (od IIIA výše), při nedostatečné odpovědi na neoadjuvantní léčbu, při inflamatorním karcinomu nebo při jakékoliv jiné kontraindikaci operace (včetně odmítnutí ze strany pacientky).

**Neoadjuvantní radioterapie** se v léčbě ZN prsu se spíše neprovádí. Neoadjuvantními metodami jsou systémová léčba, hormonální léčba, cílená neoadjuvantní léčba a chemoterapie. Radioterapie tuto léčbu doplňuje pouze adjuvantně (Čmejlová, 2020, s. 267).

**Adjuvantní radioterapie** se provádí po chirurgické léčbě, a to ideálně do 6 týdnů od operace, pokud se nenaplánovala CHT, pokud ano, může se odložit o 2-7 měsíců. Závisí na rozsahu operačního výkonu, vstupní velikosti tumoru a stupni postižení sentinelových uzlin. Po zákroku, kdy se prs zachoval a u pacientky existuje vyšší riziko recurence, aplikujeme boost do nádorového lůžka, případně jej nahradíme brachyradioterapií (Čmejlová, 2020, s. 156). Po mastektomii je adjuvantní RT hrudní stěny indikována pro tumory T3, T4, při pozitivních okrajích a pozitivních nálezech v axilární oblasti (Čmejlová, 2020, s. 156).

V současnosti se pro obrovské přínosy v rámci adjuvantní terapie ZN prsu uplatňuje také **protonová terapie**, a to technikou tzv. **skenování tužkovým svazkem PBS**. Pro své fyzikální vlastnosti má významné dozimetrické výhody a také významně snižuje riziko ozáření rizikových orgánů jako je srdce, mícha, štítná žláza, jícen a plíce. V indikovaných případech se pro časný karcinom užívá akcelerovaná parciální RT (APBI) předepisující dávku 40 Gy rozvrženou do 10 frakcí 2x denně. Tato metoda je upřednostňována hlavně u pacientů s jednostranným nádorem prsu (Ondrová a kol., 2020, s. 159).

**Paliativní radioterapie** se indikuje u pokročilých karcinomů prsu, jsou-li přítomny metastázy ve skeletu, plicích, mozku, játrech, kůži či jiných lymfatických uzlinách než ve spádových. Dávky závisí od lokalizace metastáz (Národní onkologické standardy, 2016, s. 115).

**Brachyradioterapie** se používá hlavně adjuvantně pro dodání dávky *boost* metodou. Využívá se zejména u pacientek s objemnějšími prsy, ale není to podmínkou. Naopak není vhodná tam, kde je nádor blízko kůže a žeber (vzdálenost minimálně 1 cm).

Nejčastěji **využívané metody** jsou 3D-CRT, IMRT, kde je zdrojem záření lineární urychlovač o energii brzdného svazku 6 MeV. Pro ozáření prsu a hrudní stěny bez uzlin se využívá technika 2 tangenciálních polí s klíny a MLC kolimátor. Zahrnujeme-li axilu a nadklíčkovou oblast, ozařujeme nejčastěji technikou 4 polí s 1 izocentrem a 2 tangenciálními poli s klíny (převzato z internetového portálu <https://www.linkos.cz>).

**Cílový objem** je určen oblastí primárního tumoru, eventuálně lůžkem po resekci tumoru a okruhem předpokládaného subklinického šíření choroby s/bez spádových uzlin. Jedná se o celé prsní žlázy až hrudní stěnu s ohledem na lokalizaci nádoru. Součástí ozařovaného objemu musí být jizva po mastektomii a u prorůstajícího karcinomu do kůže je potřeba ozářit i kůži mammy. Boostem dodáváme dávku do objemu nádoru nebo do lůžka po jeho odstranění (Národní onkologické standardy, 2016, s 113-114).

**Frakcionace pro radikální RT** představuje dodanou celkovou dávku 60-70 Gy s rozložením na oblast mammy (50 Gy) a cílenou oblasti reziduí (20 Gy), a to nejčastěji normofrakcionaně. Jedná se o ozařování 5x týdně dávkou 1,8 Gy. Regionální uzliny ozařujeme celkovou dávkou 56-60 Gy, v případě boostu až 66 Gy. U inflamatorního karcinomu se můžeme setkat s heprfrakcionací. Rozvrhuje se nejčastěji na dvě ozařování denně (v rozmezí minimálně 6 hodin), a to 5x týdně o dávce 1,2 Gy. Celková dávka činí 57,6 Gy, frakcí je 48 a ozařování by mělo vycházet na 24 dní. Zatím nestandardním postupem je **hypofrakcionace** u pacientek indikovaných k RT bez ozařování lymfatických uzlin. Dodává se jim celková dávka 40 Gy v dohromady 15 frakcích, přičemž jednotná dávka je 2,66 Gy nebo 42,5 Gy v 16 frakcích. Tohoto ozařování můžeme využít i v adjuvantní RT po prs zachovávajícím zákroku (Národní onkologické standardy, 2016, s. 114).

**Frakcionace RT pro adjuvantní RT po prs zachovávajícím zákroku** je normovaná – celková dávka 46-50 Gy je aplikována 5x týdně v dávkách 1,8-2,0 Gy a frakcí by mělo být celkem 25. Boostem dodáváme dávku 10-16 Gy v 5 až 8 frakcích. BRT režim je 1 x 10 Gy (Šlampa a kol., 2006, s. neznámá).

Kritickými orgány jsou při ozařování prsu plíce, srdce, mícha, plexus brachialis a druhostranná prsní žláza.

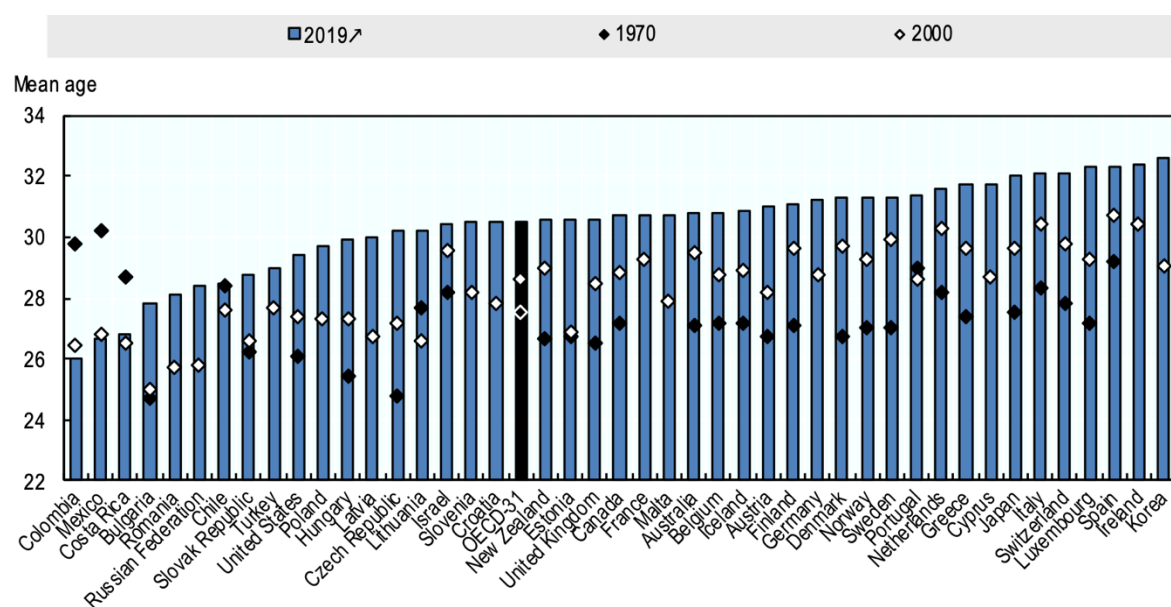
## **2.6. Gynekologické malignity v těhotenství**

### **2.6.1. Úvodní informace**

*„Zhubné nádory spojené s těhotenstvím jsou všechna nádorová onemocnění, jejichž diagnóza je stanovena v průběhu těhotenství nebo do 1 roku po porodu“* (Roztočil, 2015). Maligní novotvary související s graviditou jsou diagnostikovány u 0,05-0,1 % všech případů nových

těhotenství (Morice et all.,2012, s. neznámá). Tato skutečnost však může být zkreslená, protože jejich počet souvisí se zdrojem informací. S velkým odhadem lze říct, že na 1000 těhotných pacientek připadá přibližně 1 gravidní pacientka se zhoubným nádorem. Nedá se tedy konstatovat, že by se zhoubné nádory u žen v graviditě objevovaly pouze ojediněle, ale také se nejedná o zcela běžnou situaci (Roztočil, 2015, s. 195). Výskyt nádorových onemocnění v těhotenství bude neustále narůstat, jak již bylo demonstrováno v několika populačních studiích. Je to dáno zejména narůstajícím věkem žen při porodu, v souvislosti s čímž stále častěji dochází ke koincidenci zhoubného onemocnění a těhotenství. Graf na obrázku ukazuje narůstající průměrný věk rodiček, zejména žen ve věku nad 35 let.

**Graf 2.** Porovnání průměrného věku matek v roce 2019 oproti letem 2000 a 1970 celosvětově. (Zdroj: <https://www.oecd.org>)



Mezi nejčastější malignity u těhotných pacientek řadíme právě gynekologické nádory, přičemž nejčastěji se u nich vyskytují nádory prsu (39%), následovány cervikálními karcinomy (13%) a méně často pak nalézáme nádory ovarií. Po gynekologických nádorech těhotné pacientky trápí nejčastěji hematologické (leukémie a lymfomy) a kožní nádory (melanomy). Nejčastěji diagnostikovány v průběhu těhotenství však jsou nádory děložního čípku, a to díky screeningu (Morice et all, 2012, s. 558 a Sonoda et all., 2021, s. 1).

Gynekologické ZN v těhotenství jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientek mezi 25.-44. rokem života, a to není bezdůvodně. U těhotných pacientek se jako komplikací stává množství

příznaků shodných pro tumor i těhotenství, a tudíž u nich bývají malignity diagnostikovány později než u negravidních pacientek (Roztočil, 2015, s. 195).

### **2.6.2. Diagnóza maligního nádoru v těhotenství**

Diagnóza malignit se pro těhotné ženy nemění, ale může být ztížena. Cervikální změny související s těhotenstvím ztěžují jak cytologickou, tak histologickou a kolposkopickou diagnostiku. Tumorové markery jsou zvýšeny, stejně tak denzita prsu. Můžeme nalézt zavádějící změny na ováriích pozorovatelné UZ (Roztočil, 2015, s. 195).

**Screeningové metody ZN v těhotenství** až na cervix nemáme. Diagnostika nádorů s využitím technik spojených s IZ je limitována a snažíme se jejich využití minimalizovat. Musí se však dodržovat pravidlo odůvodnění většího přínosu neprovedení nějakého vyšetření než absence informace, kterou by mohlo přinést (Babková, 2020, s. 78).

Pacientky v rámci standardních gynekologických kontrol v 1. trimestru podstupují onkologickou cytologii v rámci screeningu děložního hrdla. Toto vyšetření je zcela bezpečné a v případě abnormálních výsledků se pacientka dále odesílá na kolposkopické a cytologické vyšetření. Prokážou-li tato vyšetření pozitivní nálezy, provádíme biopsii z místa s největšími abnormalitami. Musíme však počítat se změnami spojenými s těhotenstvím, jako je kongesce, edém a zvětšení cervixu, vaskularizace a křehčí epitel. Biopsie je taktéž zcela bezpečným vyšetřením. V případě počínající invaze můžeme provést konizaci čípku v těhotenství, čímž máme na mysli vytnutí nejvíce změněné části, nikoliv celé léze. Kyretáž je vzhledem ke stavu pacientky kontraindikací.

V rámci vyšetření v 1. trimestru se pacientce provádí také UZ vyšetření adnexální krajiny, kdy můžeme objevit nádory ovárií. Naprostá většina je benigních s regresí do pár týdnů, ale můžeme nalézt decidualizaci endometriomu (změny ve stěně endometria), která může velmi přesně napodobovat malignitu. Nedojde-li k regresi, doplňujeme UZ vyšetření o MRI a provádí se histologický odběr s peroperačním vyšetřením, kdy dle histologického typu může dojít k lymfadenektomii, omentektomii a biopsii peritonea (Amant et al., 2019, s. neznámá).

Odběry na tumorové markery jsou silně limitovány kvůli změnám souvisejícím s těhotenstvím. Pro potvrzení dalších informací využíváme zobrazovacích metod pomocí pravidel radiační ochrany ALARA (z angl. *as low as reasonably possible* = tak nízká dávka ozáření na pacientku, jak je to jen možné, aby zároveň zůstala zachována diagnostická informace). Stanovená prahová dávka je 50 mGy pro plod, ale při vyšetřeních je různá a závisí na několika faktorech,



například vychytávání eliminace radioaktivních látek z těla matek a jejich průchod přes bariéru placenty. Snažíme se užívat radionuklidy s rychlým poločasem rozpadu a pomáháme snižovat dávku zvýšenou hydratací matky (Bobková, 2020, s. 78). Obecně dáváme při vyšetření přednost metodám MRI a UZ kvůli nulové radiační zátěži a lze je použít kdykoliv během těhotenství. Nedávná studie prokázala, že celotělová magnetická rezonance s difúzním zobrazením (DW-MRI) může nahradit scintigrafii skeletu nebo PET-CT a může být použita ke stagingu rakoviny v těhotenství (Han, 2018, s. 1872).

### **2.6.3. Radioterapie u těhotných pacientek**

Realizovatelnost radioterapeutického ozáření během těhotenství zůstává předmětem debat a zdravotníci s touto léčebnou variantou váhají natolik, že se takřka nikdy neprovádí. Ozáření gynekologických malignit pak vůbec.

Využití radioterapie u žen v graviditě je v současnosti možné pouze teoreticky. Uvažuje se o možnosti ozáření v prvním a druhém trimestru, kdy by se navíc omezil rozsah pouze na supradiafragmatickou oblast (karcinom prsu). V praxi to pak bohužel vede k potratu plodu. Během plánování se dávka na plod (včetně rozptýlené složky) musí odhadnout s pomocí fantomu. Pro RT těhotných pacientek se uvažuje o využití externí radioterapie elektronovým zářením (Halaška, 2020, s. 84).

## **2.7. Nežádoucí účinky v průběhu léčby**

Při ozařování není možné se vyhnout všem nežádoucím účinkům, které s vystavením vysokým dávkám IZ souvisí. Při RT se mohou vyskytnout lokální nebo systematické příznaky, a to akutní, pozdní nebo velmi pozdní.

**Akutní (časně) nežádoucí účinky** se projevují už v průběhu radioterapie až do 3 měsíců od jejího ukončení. Vrchol je většinou ve 4.-5. týdnu RT. Mezi lokální příznaky při ozařování pánve patří například radiodermatitis. Nejčastější jde o kožní rytém, později se objevuje suchá deskvamace. Výraznější reakce bývá pak v místech, kde dochází k mechanickému dráždění, například tříselné ohbí, kde pacientkám končí lem spodního prádla. Může se rozvinout radiodermatitida a existuje velké riziko lymfedému. Určitě je nezbytné zmínit extrémní situace u pacientek s ozařovanou vulvou. Zde se můžeme setkat až se spálenými nekrotickými pásy, kdy pacientky zažívají intenzivní neustupující bolesti po celou dobu ozařování. Tyto vedlejší

účinky by měly odeznít po ukončení radioterapeutické léčby. Další příznaky souvisejí s ozářením močového měchýře a velmi silně připomínají jeho zánět nebo se zánět skutečně objeví. Jedná se o časté močení a nucení na močení doprovázené pálením, řezáním a bolestí. Také může dojít k nežádoucímu ozáření tenkého střeva a především rekta, kdy pacientky zažívají nucení na stolicí nebo naopak zácpu, nadýmání, bolesti břicha, nevolnost, nechutenství, průjem a můžou objevit i krev ve stolici. Dojde-li nějakým způsobem k ozáření vaječníků, bohužel může dojít ke sterilitě. Tyto časné změny jsou však vratné a léčitelné (Adam a kol., 2010, s. 122).

**Pozdní účinky** se mohou objevit několik týdnů, měsíců až let po skončení RT. Na rozdíl od akutních změn jsou ireverzibilní. Pro ozařování gynekologických malignit v oblasti pánve mluvíme zejména o fibróze kůže, fibróze močového měchýře, nefropatii a dalších příznacích. Můžeme se setkat také s tvorbou chronického vředu v oblasti rekta. Fibrotické změny s nekrózou můžou zadat ke vzniku píštělí a parciální střevní obstrukce (Adam a kol., 2010, s. 208-209). Urogenitální trakt je ovlivněn také vaginální toxicitou, kdy je narušen epitel a vzniká zánět, který může způsobit snížení elasticity, zkrácení délky pochvy a ztrátu sexuálního apetitu. Pokud se objevila sterilita, může i nadále přetrvávat, a to v závislosti na dodané dávce a věku pacientky (Adam kol., 2010, s. 122). V oblasti malé pánve je navíc asi třetina hematopoetických buněk kostní dřeně, které jsou velmi citlivé na iradiaci. Narušením těchto buněk může dojít k patologickým frakturám (Ayhan et al., 2017, s. neznámá). RT prsu (a oblasti hrudi obecně) je také rizikovým faktorem pro rozvoj kardiální toxicity. Zvyšuje riziko vzniku akutního infarktu myokardu, srdečního selhání, kardiomyopatie, koronární a chlopenní stenózy nebo výpotku v perikardu. Pro soubor těchto obtíží v oblasti hrudníku objevující se po ozáření užíváme pojem „onemocnění srdce indukované zářením“ (RIIHD, zkratka z angl. radiation-induced heart disease) (Ondrová a kol., 2020, s. 157).

**Velmi pozdní změny** se objevují po více letech od ukončení léčby a řadíme zde především vznik sekundárních malignit (Adam a kol., 2010, s. 122).

### 3. Závěr

Radioterapie je komplikovaný proces, ke kterému je potřeba detailního plánování a profesionálního přístupu ze strany lékařů, radiologických asistentů, fyziků a sester. Úspěch také záleží na vlastní přípravě pacienta. A i když je postup dodržen a pacient perfektně připraven, stále se nedokážeme plně vyhnout nežádoucím účinkům spojeným s léčbou ionizačním zářením, a to i když se postup léčby neustále posouvá a vyvíjí. Cílem bakalářské práce tyto moderní postupy shrnout pro každou gynekologickou malignitu zvlášť, popsat teoretické možnosti pro radioterapeutickou léčbu těhotných pacientek a také zmínit jaké nežádoucí účinky můžeme při RT gynekologických malignit očekávat.

V prvním dílčím cíli jsem chtěla popsat aktuálně nejpoužívanější techniky, dávky a způsoby frakcionace pro každou gynekologickou malignitu, včetně karcinomu prsu. Krom nádorů ovarií se ozařují všechny ženské pohlavní orgány. Všechny metody se řídí podle doporučení ICRU 50 a 60. Celkové dávky záření se zpravidla pohybují okolo 60 Gy s možností mírného překročení, dovoluje-li to stav pacientky a léčba to vyžaduje. Určitě to však není pravidlem. Nejčastější metodou využívanou pro RT těchto nádorů je brachyradioterapie. Pro každý nádor se využívá buď radikálně nebo adjuvantně pro navýšení dávky, a to také pro dodání vyšších dávek boostem. Ozařuje také zevním způsobem, a pro tyto nádory se nejčastěji setkáváme s IMRT nebo lépe specializovanou VMAT technikou pro nádory v oblasti malé pánve a 3D-CRT metodou nebo IMRT pro léčbu karcinomu prsu.

Druhý dílčí cíl se zabýval možností ozařování pacientek v graviditě. Uvedla jsem, že se o této možnosti diskutuje a uvažuje pouze v teoretické rovině, neboť gravidita je absolutní kontraindikací pro léčbu ionizačním zářením. Vlastnosti IZ totiž vedou k nevratným změnám plodu až usmrcení, což je naprosto nemyslitelná záležitost a lékaři se k této variantě nechtějí uchýlit.

Třetím cílem bylo vypsát nežádoucí účinky spojené s RT léčbou gynekologických malignit. Zde se stejně jako u ostatních vyskytují akutní, pozdní a velmi pozdní účinky. Lokálně se nejčastěji setkáváme se suchou, zarudlou pokožkou, kožní erytém, až deskvamací. Hrozí riziko ozáření střeva, ani nebo močového měchýře, což má za následek problémy s vyměšováním. Velmi pozdním účinkem může být vznik druhotných nádorů, což se děje pro fyzikální a biologické účinky IZ. Tyto účinky nemůžeme úplně odstranit, ale můžeme se snažit minimalizovat jejich projevy.

## Referenční seznam

ABRAHAMOVÁ, J. 2020. **Karcinom prsu, epidemiologie, možnost a novinky v diagnosticko léčebném programu.** *Onkologie*; 14(4): 139 s. ISSN 1803-5345.

ADAMS, T.S., and CUELLO, M.A. 2018. **Cancer of the vagina.** *Int J Gynecol Obstet*, 143: 14-21 s. ISSN 1879-3479 (Online). Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12610>.

AMANT, F., BERVEILLER, P., BOERE, I.A., et al. 2019. **Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting.** *Ann Oncol.* 2019; 30(10):1601-1612 s. DOI: 10.1093/annonc/mdz228

ČMEJLOVÁ, V. 2020. **Komplexní léčba časného karcinomu prsu.** *Onkologie*; 14(4): 148-156 s. ISSN 1803-5345.

ČMEJLOVÁ, V. 2020. **Neoadjuvantní léčba časného karcinomu prsu.** *Onkologie*; 13(6): 266-272 s. ISSN 1803-5345.

FELSINGER, M., WEINBERGER, V., MINÁŘ, L. (2018). **Komplikace radioterapie u gynekologických malignit.** *Actual Gyn.* 2018; 10: 23-28 s. ISSN 1803-9588

FERANEC, R., MOUKOVÁ, L., CHOVANEC, J. 2013. **Prekancerózy v gynekologii – pochva.** *Klinická Onkol* 2013; 26 (Suppl): 47-48 s. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/391/4370.pdf>

HALAŠKA, M. 2020. **Onkologická léčba v těhotenství.** *Onkologie*, 14: 82-84 s. ISSN 1803-5345.

HAN, S.N., AMANT, F., MICHIELSEN, K. et al 2018. **Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women**

**with cancer during pregnancy: a pilot study.** Eur Radiol 28(5): 1862–1874 s. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5126-z>

CHOVANEC, J. a NÁLEŽINSKÁ M. 2014. **Přehled diagnostiky a léčby karcinomu děložního hrdla.** Onkologie 8(6). 269-274 s. ISSN 1803-5345 (Online).

LALISCIA, C., GADDUCCI, A., MONTRONE, S., TANA, R., MORGANTI, R., & FABRINI, M. G. 2016. **Radiotherapy as Definitive Treatment of Patients with Primary Vulvar Carcinoma Unfit for Surgery and with Recurrent Vulvar Carcinoma After Primary Radical Surgery: Results of a Retrospective Single-center Study.** *Anticancer research*, 36(1), 387–391 s. ISSN 1791-7530. Dostupné z: <https://ar.iarjournals.org/content/anticanres/36/1/387.full.pdf>.

MORICE, P., UZAN, C., GOUY, S., VERSCHRAEGEN, C., HAIE-MEDER, Ch. 2012. **Gynaecological cancers in pregnancy.** *The Lancet* 379: 558-569 s. ISSN 0140-6736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60829-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60829-5).

NDUKWE, M., PRÁZNOVEC, I., ŠTĚPÁN, M., SIRAK, I., FIBÍR, A. a SPACEK, J. 2021. **Možnosti léčby lokálně recidivujícího karcinomu vulvy.** *Česká gynekologie: Česká lékařská společnost*. 86(4). 1-3 s. DOI: 10.48095/cccg2021246.

ONDROVÁ, B., PÁSZTOROVÁ, A. a KUBEŠ, J. 2020. **Postavení protonové radioterapie v komplexním diagnosticko léčebném programu karcinomu prsu.** *Onkologie*; 14(4): 157-161 s. ISSN:

SAITO, T., TABATA, T., IKUSHIMA, H., et al. **Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer.** *Int J Clin Oncol* 23, 201–234 (2018). Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1193-z>.

SIRAK, I., HODEK, M., PETERA, J., ZOUL, Z., VOŠMIK, M. A JANSÁ, J. 2013. **Radioterapie v léčbě karcinomu vulvy. [Radiotherapy in vulvar cancer treatment]** *Česká*

*gynekologie*: Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně. Ročník 78(3). 270-275 s. ISSN 1805-4455 (Online)

SMALL, W., JR, BACON, M.A., BAJAJ, A., CHUANG, L.T., FISHER, B.J., HARKENRIDER, M.M., JHINGRAN, A., KITCHENER, H.C., MILESHKIN, L.R., VISWANATHAN, A.N. and GAFFNEY, D.K. 2017. **Cervical cancer: A global health crisis**. *Cancer*. 123: 2404-2412 s. ISSN 0008-543X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>.

WEISS E, RICHTER S, KRAUSS T, et al. **Conformal radiotherapy planning of cervix carcinoma: differences in the delineation of the clinical target volume. A comparison between gynaecologic and radiation oncologists**. *Radiother Oncol* 2003; 67: 87–95 s. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00373-0

WESTERVELD, H., et al. **Definitive radiotherapy with image-guided adaptive brachytherapy for primary vaginal cancer**. *The Lancet Oncology* [online]. 2020, March 2020, 21(3), 157-167 s. ISSN 1470-2045.

AYHAN A, REED N, GULTEKIN M, DURSUN P. 2017. **Textbook of Gynaecological Oncology**. Prag: Gunes Publishing; 1439–1461 p. (Golden edition; vol. 2017)

MORRISON, J., BALDWIN, P., BUCKLEY, L. et al. 2020. **Vulval Cancer Guidelines: Recommendations for Practice**. *British Gynaecological Cancer Society*. Dostupné z: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2021/07/BGCS-vulval-guidelines-v22.pdf>

**Národní onkologické standardy**. 2016. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/11347/36103/Věstn%C3%ADk%20MZ%20ČR%202-2016.pdf>

CHOVANEC, J. 2021. **Standardy pro onkologickou léčbu – Karcinom děložního těla**. Masarykův onkologický ústav. Dostupné z: <https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4373.pdf/s-baa20ffabc92?ts=1621586293>

CHOVANEC, J. 2021. **Standardy pro onkologickou léčbu – Karcinom pochvy.** *Masarykův onkologický ústav.* Dostupné z: [https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4371.pdf/s-628aa0118fc2?\\_ts=1621586314](https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4371.pdf/s-628aa0118fc2?_ts=1621586314)

**Standardní léčebné postupy pro karcinom vulvy.** Fakultní nemocnice Hradec Králové. 2021.

**Standardní léčebné postupy pro karcinom pochvy.** Fakultní nemocnice Hradec Králové. 2021.

### **Internetové odkazy**

<https://www.cervix.cz/cs/verejnost/rakovina-delozniho-cipku/>

<https://www.oncolink.org/cancers/gynecologic/vulvar-cancer/all-about-vulvar-cancer>

[https://www.oecd.org/els/soc/SF\\_2\\_3\\_Age\\_mothers\\_childbirth.pdf](https://www.oecd.org/els/soc/SF_2_3_Age_mothers_childbirth.pdf)

<https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-licit/radioterapie-ozarovani/nove-techniky-radioterapie/>

<https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/indikace-radioterapie-u-karcinomu-prsu/>

<https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/455/5542.pdf>

## Seznam použitých zkratek

3D-CRT	3D konformní radioterapie
BRT	brachyradioterapie
Ca	karcinom
CT	výpočetní tomografie
GTV	gross tumor volume
HPV	lidský papillomavirus
IGRT	image guided radiotherapy
IMRT	intensity modulated radiotherapy
MR	magnetická rezonance
MRI	magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
RA	radiologický asistent
RF	rizikové faktory
RT	radioterapie
RTG	rentgen
TRT	teleradioterapie
UVAG	uterovaginální aplikace
ZN	zhoubný nádor



## Seznam použitých tabulek včetně příloh

<b>Tabulka 1.</b> Definice rizikových skupin podle ESMO-ESGO-ESTRO konsensu (2016).	16
<b>Tabulka 2.</b> Přehled FIGO a TNM klasifikace karcinomu děložního hrdla.	42
<b>Tabulka 3.</b> TNM a FIGO klasifikace nádorů děložního těla.	43
<b>Tabulka 4.</b> TNM a FIGO klasifikace nádorů vulvy.	43
<b>Tabulka 5.</b> TNM a FIGO klasifikace karcinomu pochvy.	44
<b>Tabulka 6.</b> TNM a FIGO klasifikace karcinomu prsu.	45

## Seznam použitých grafů

<b>Graf 1.</b> Incidence a mortality ZN vaječníku.	18
<b>Graf 2.</b> Porovnání prům. věku matek v roce 2019 oproti letem 2000 a 1970 celosvětově.	31

## Přílohy

Tabulka 2. Přehled FIGO a TNM klasifikace karcinomu děložního hrdla. Zdroj: vlastní

<b>TNM klasifikace</b>	<b>FIGO stadium</b>	<b>Charakteristika</b>
<b>TX</b>		Primární nádor nelze hodnotit
<b>T0</b>		Bez známek primárního tumoru
<b>Tis</b>		Carcinoma in situ
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor ohraničen na hrdlo dělohy
<b>T1a</b>	<b>IA</b>	- Mikroskopická invaze nádoru
<b>T1a1</b>	<b>IA1</b>	- Stromální invaze do hloubky max 3 mm
<b>T1a2</b>	<b>IA2</b>	- Stromální invaze do hloubky 3-5 mm
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	- Klinicky zřetelná léze
<b>T1b1</b>	<b>IB1</b>	- Léze do velikosti 2 mm
	<b>IB2</b>	- Léze o velikosti 2-4 mm
<b>T1b2</b>	<b>IB3</b>	- Léze 4 mm a více
<b>T2</b>	<b>II</b>	Nádor se šíří mimo dělohu (ne však do dolní třetiny pochvy ani ke stěně pánevní)
<b>T2a</b>	<b>IIA</b>	- Bez šíření do parametrií
<b>T2a1</b>	<b>IIA1</b>	- Léze do 4 cm
<b>T2a2</b>	<b>IIA2</b>	- Léze 4 cm a větší
<b>T2b</b>	<b>IIB</b>	Nádor se šíří do parametrií bez přiblížení ke stěně pánevní
<b>T3</b>	<b>III</b>	Nádor se přiblížil ke stěně pánevní nebo do dolní třetiny pochvy nebo postihuje paraaortální uzliny
<b>T3a</b>	<b>IIIA</b>	- Nádor postihuje dolní třetinu pochvy
<b>T3b</b>	<b>IIB</b>	- Nádor se šíří ke stěně pánevní a způsobuje hydronefrózu nebo afunkci ledviny
<b>N1</b>	<b>IIIC</b>	Metastázy v pánevních nebo paraaortálních mizních uzlinách
	<b>IIIC1</b>	- Meta v pánevních uzlinách
	<b>IIIC2</b>	- Meta v paraaortálních uzlinách

<b>T4</b>	<b>IVA</b>	Nádor ve sliznici močového měchýře/ve sliznici střeva (nebo obojí) nebo se šíří mimo malou pánev
<b>M1</b>	<b>IVB</b>	Vzdálené meta, a to včetně intraabdominálních meta a postižení inguinálních uzlin

**Tabulka 3. TNM a FIGO klasifikace nádorů děložního těla. Zdroj: vlastní**

<b>TNM klasifikace</b>	<b>FIGO stadium</b>	<b>Charakteristika</b>
<b>TX</b>		Primární nádor nelze hodnotit
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor ohraničen na endometrium:
<b>T1a</b>	<b>IA</b>	- Invaze není přítomna nebo je přítomna a zasahuje do méně než ½ tloušťky endometria
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	- Invaze do ½ endometria a více
<b>T2</b>	<b>II</b>	Nádor zasahuje do stromatu cervixu, nešíří se mimo dělohu
<b>T3</b>	<b>III</b>	Nádor se šíří lokálně nebo regionálně
<b>T3a</b>	<b>IIIA</b>	- Nádor prorůstá na serózu dělohy nebo do adnexa (nebo obojí)
<b>T3b</b>	<b>IIIB</b>	- Nádor prorůstá na pochvu a do parametrií
<b>N1</b>	<b>IIIC</b>	Metastázy v pánevních nebo paraaortálních mizních uzlinách
	<b>IIIC1</b>	- Meta v pánevních uzlinách
	<b>IIIC2</b>	- Meta v paraaortálních uzlinách
<b>T4</b>	<b>IVA</b>	Nádor ve sliznici močového měchýře/ve sliznici střeva (nebo obojí)
<b>M1</b>	<b>IVB</b>	Vzdálené meta, a to včetně intraabdominálních meta a postižení inguinálních uzlin

**Tabulka 4. TNM a FIGO klasifikace nádorů vulvy. Zdroj: vlastní**

<b>TNM klasifikace</b>	<b>FIGO stadium</b>	<b>Charakteristika</b>
<b>TX</b>		Primární nádor nelze hodnotit
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor omezen na vulvu, stromální invaze, bez postižení uzlin

<b>T1a</b>	<b>IA</b>	- Nádor do velikosti 2 cm, stromální invaze do 1 mm
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	- Nádor větší než 2 cm, stromální invaze nad 1 mm
<b>T2</b>	<b>II</b>	Nádor jakéhokoliv rozměru se šíří do perineálních struktur (dolní třetina močové trubice, dolní třetina pochvy, anus), bez postižení uzlin
	<b>III</b>	Nádor jakéhokoliv rozměru se šíří do perineálních struktur (dolní třetina močové trubice, dolní třetina pochvy, anus), postiženy ingvino-femorální uzliny
<b>T1-2 + N1a-b</b>	<b>IIIA</b>	1 uzlina s metastázou do maximální velikosti 5 mm, případně 1-2 uzliny s metastázou do 5 mm
<b>T1-2 + N2a-b</b>	<b>IIIB</b>	2 a více uzlin s metastázami nad 5 mm nebo 3 a více uzlin s metastázami do 5 mm
<b>T1-2 + N2c</b>	<b>IIIC</b>	Postižení uzlin s extrakapsulárním šířením
	<b>IV</b>	Nádor ve sliznici močového měchýře/ve sliznici střeva (nebo obojí) nebo je fixován ke stěně pánevní nebo horní části pochvy nebo uretry
<b>T1-3 + N3</b>	<b>IVA</b>	Nádor ve sliznici močového měchýře/ve sliznici střeva (nebo obojí) s postižením ingvinofemorálních uzlin
<b>T1-3 + N1-3 + M1</b>	<b>IVB</b>	Vzdálené meta, a to včetně postižení pánevních uzlin

Tabulka 5. TNM a FIGO klasifikace karcinomu pochvy. Zdroj: vlastní

<b>TNM klasifikace</b>	<b>FIGO stadium</b>	<b>Charakteristika</b>
<b>TX</b>		Primární nádor nelze hodnotit
<b>T0</b>		Nejsou přítomny známky primárního nádoru
<b>Tis</b>		Carcinoma in situ
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor ohraničen na pochvu
<b>T2</b>	<b>II</b>	Nádor postihuje paravagitální tkáň
<b>T3</b>	<b>III</b>	Nádor se šíří lokálně ke stěně pánevní
<b>T4</b>	<b>IVA</b>	Nádor ve sliznici močového měchýře/ve sliznici střeva (nebo obojí) nebo se šíří regionálně mimo malou pánev

Tabulka 6. TNM a FIGO klasifikace karcinomu prsu. Zdroj: vlastní

<b>Stadium</b>	<b>T – primární nádor</b>	<b>N – regionální mízní uzliny</b>	<b>M – vzdálené metastázy</b>
Stadium 0	<u><b>Tis (in situ)</b></u>	<u><b>N0</b></u>	<u><b>M0</b></u>
Stadium IA	<u><b>T1</b></u>	<u><b>N0</b></u>	<u><b>M0</b></u>
Stadium IB	<u><b>T0, T1</b></u>	<u><b>N1mi</b></u>	<u><b>M0</b></u>
Stadium IIA	<u><b>T0, T1</b></u>	<u><b>N1</b></u>	<u><b>M0</b></u>
	<u><b>T2</b></u>	<u><b>N0</b></u>	<u><b>M0</b></u>
Stadium IIB	<u><b>T2</b></u>	<u><b>N1</b></u>	<u><b>M0</b></u>
	<u><b>T3</b></u>	<u><b>N0</b></u>	<u><b>M0</b></u>
Stadium IIIA	<u><b>T0, T1, T2</b></u>	<u><b>N2</b></u>	<u><b>M0</b></u>
	<u><b>T3</b></u>	<u><b>N1, N2</b></u>	<u><b>M0</b></u>
Stadium IIIB	<u><b>T4</b></u>	<u><b>N0, N1, N2</b></u>	<u><b>M0</b></u>
Stadium IIIC	<u><b>Jakékoliv T</b></u>	<u><b>N3</b></u>	<u><b>M0</b></u>
Stadium IV	<u><b>Jakékoliv T</b></u>	<u><b>Jakékoliv N</b></u>	<u><b>M0</b></u>