



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Klára Podrázská

Radioterapie gynekologických malignit

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2017

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

Olomouc 15. dubna 2017

podpis

Velice ráda bych chtěla poděkovat paní MUDr. Klementové za cenné rady, připomínky a odborné vedení při psaní bakalářské práce. Dále patří velké díky mé rodině a spolužákům.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Radioterapie gynekologických malignit

Název práce: Radioterapie gynekologických malignit

Název práce v AJ: Radiotherapy of Gynecological Malignancies

Datum zadání: 2017-06-01

Datum odevzdání: 2017-04-15

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

Autor práce: Podrázská Klára

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

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

Abstrakt v ČJ: Bakalářská práce shrnuje nejnovější poznatky o radioterapii gynekologických malignit. Je rozdělena do čtyř kapitol, ve kterých se zaměřuje na základní informace a léčebnou strategii jednotlivých onemocnění, jedná se o nádory vulvy, pochvy, děložního hrdla a v poslední kapitole pojednává o nádorech děložního těla.

Abstrakt v AJ: The Bachelor's thesis summarizes the newest findings about radiotherapy of gynecological malignancies. This thesis is divided into the four chapters, which focuses on the basic information and

treatment strategy of each disease, it means cancer of vulva, vagina, cervix. The last chapter deals with cancer of corpus uteri.

Klíčová slova v ČJ: radioterapie, brachyterapie, karcinom vulvy, karcinom pochvy, karcinom hrdla děložního, karcinom endometria

Klíčová slova v AJ: radiotherapy, brachytherapy, vulvar cancer, vaginal cancer, cervical cancer, endometrial cancer

Rozsah: 45/0

OBSAH

Úvod	7
1 Nádory vulvy	9
1.1. Epidemiologie a rizikové faktory	9
1.2. Prekanceróza a histologie	10
1.3. Klasifikace nádorů vulvy	11
1.4. Terapie nádorů vulvy	12
1.5. Kritické orgány a nežádoucí účinky radioterapie nádorů vulvy, prognóza	14
2 Nádory pochvy	15
2.1. Epidemiologie a rizikové faktory	15
2.2. Prekanceróza a histologie	16
2.3. Klasifikace nádorů pochvy	17
2.4. Terapie nádorů pochvy	18
2.5. Kritické orgány a nežádoucí účinky radioterapie nádorů pochvy, prognóza	20
3 Nádory děložního hrdla	21
3.1. Epidemiologie a rizikové faktory	21
3.2. Prekanceróza a histologie	23
3.3. Klasifikace nádorů děložního hrdla	24
3.4. Terapie nádorů děložního hrdla	24
3.5. Kritické orgány, nežádoucí účinky a prognóza radioterapie děložního hrdla	28
4 Nádory děložního těla	29
4.1. Epidemiologie a příznaky	29
4.2. Histologie a rizikové faktory	30
4.3. Prekanceróza karcinomu endometria	31
4.4. Klasifikace nádorů děložního těla	31
4.5. Léčba nádorů děložního těla	33
4.5.1. Terapie karcinomů děložního těla	33
4.5.2. Terapie sarkomů děložního těla	34
4.6. Kritické orgány, nežádoucí účinky a prognóza radioterapie děložního těla	35
Závěr	37
Referenční seznam	38
Seznam zkratk	43
Seznam obrázků	44
Seznam tabulek	45

Úvod

Onkologická onemocnění představují závažný a zneklidňující problém na celém světě. Přibližně třetina českých obyvatelů onemocní zhoubným nádorem, více než polovina dospělých nemocných se podaří vyléčit, u dětí je úspěšnost terapie vyšší- zhruba 70-80%. Úmrtí v důsledku novotvarů je u nás druhou nejčastější příčinou, jedná se o téměř čtvrtinu všech případů. Základním léčebným postupem u zhoubných malignit je chirurgie a radioterapie (tedy léčba pomocí ionizujícího záření). Systémová terapie je zastoupena chemoterapií, hormonální terapií a stále se rozvíjející biologickou léčbou (Hynková, Šlampa et al., 2012, s. 5).

Gynekologické nádory postihují ženský reprodukční systém včetně vulvy, pochvy, děložního hrdla a těla, ovárií, placenty a dalších nespecifikovaných orgánů (Kerret al., 2016, s. 576).

Ačkoliv je chirurgická terapie považována za nejdůležitější léčebnou modalitu zhoubných nádorů ženských pohlavních orgánů, lepších výsledků ve vícero případech dosahuje kombinace radioterapie a chirurgie. U pokročilých karcinomů vulvy a těla děložního vykazuje radioterapie, případně kombinace radioterapie s chemoterapií vyšší účinnost než chirurgická léčba. Radioterapie za posledních deset let prodělala výrazné změny- například technický vývoj a lepší vybavenost onkologických pracovišť, lepší léčebné výsledky v souvislosti s novými technologiemi (Sirák et al., 2010, s. 177). U karcinomu ovárií a placenty je hlavní léčebnou strategií radikální chirurgická operace a chemoterapie, radioterapie nemá primární význam pro léčbu těchto onemocnění (Dolečková et al., 2015, s. 146-147). Z toho důvodu se bakalářská práce zaměřuje na téma nádorů vulvy, pochvy, hrdla děložního a těla děložního.

Na základě poznatků si lze položit následující otázky související s tímto tématem: Jaké gynekologické nádory se léčí radioterapií? Jaké známe histologické typy a přednádorové stavy gynekologických nádorů? Jakými možnými léčebnými modalitami lze léčit gynekologické nádory a jaké jsou nejnovější poznatky o radioterapii gynekologických malignit? Jaké jsou kritické orgány a nežádoucí účinky při ozáření? Jaká je prognóza jednotlivých karcinomů?

V souladu s výše stanovenými otázkami lze vymezit čtyři hlavní cíle bakalářské práce:

- Předložit základní informace o zhoubných gynekologických nádorech
- Předložit informace o histologickém typu a prekanceróze nádorů ženského pohlavního ústrojí
- Předložit nejnovější poznatky o léčbě gynekologických malignit se zaměřením na radioterapii
- Předložit dohledané poznatky o rizikových orgánech, nežádoucích účincích radioterapie a prognózy jednotlivých onemocnění

Jako vstupní literatura byla nastudována pro tvorbu této bakalářské práce:

1. ŠLAMPA, Pavel et al. *Radiační onkologie v praxi*. 4. aktual. vyd. Brno: MOÚ, 2014, 353 s. ISBN: 978-80-86793-34-4.
2. ROZTOČIL, Aleš et al. *Moderní gynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2011, 508 s. ISBN 978-80-247-2832-2.
3. ŠLAMPA, Pavel, Jiří PETERA et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
4. CIBULA, David, Luboš PETRUŽELKA a kol. *Onkogynekologie*. 1.vyd. Praha: Grada, 2009, 614 s. ISBN 978-80-247-2665-6.

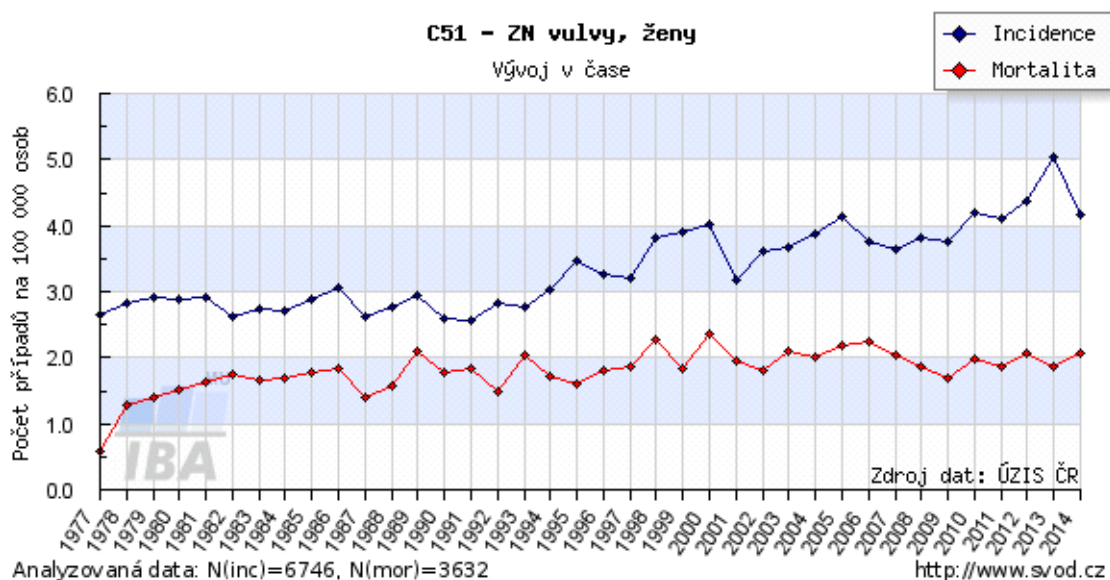
Pro tvorbu přehledové bakalářské práce byly využity odborné články a publikace získané na základě rešeršní činnosti v období od září 2016 do února 2017. Hledání probíhalo v databázích Medvik, EBSCO, Google Scholar a PubMed, dále byl použit katalog Knihovny Univerzity Palackého, Vědecké knihovny v Olomouci a Moravské zemské knihovny v Brně. Hlavním vyhledávacím jazykem byl zvolen český a anglický jazyk. Pro vyhledávání článků byly vybrány klíčová slova, a to v českém jazyce- radioterapie, brachyterapie, karcinom vulvy, karcinom pochvy, karcinom hrdla děložního, karcinom endometria; a v anglickém- radiotherapy, brachytherapy, vulvar cancer, vaginal cancer, cervical cancer, endometrial cancer. Byly stanoveny podmínky pro vyhledání článků: období tvorby posledních pět let, tedy rozmezí 2012-2017; pouze recenzovaná periodika. Celkem bylo dohledáno 137 článků, z nichž bylo využito 17. Ostatní zdroje nebyly použity z důvodu duplicity, nedostatku informací, kritérií či obsahu pro splnění cílů bakalářské práce. Rovněž bylo nalezeno vhodných 13 knižních titulů, z toho dvě v anglickém jazyce a 10 internetových zdrojů. Celkový počet použitých dokumentů je 40.

1 Nádory vulvy

Zhoubné nádory vulvy patří mezi méně časté gynekologické malignity, představují přibližně 3-5% všech gynekologických nádorů (Šlampa, Petera et al., 2007, s. 233).

1.1 Epidemiologie a rizikové faktory

Incidence v České republice od roku 2010 mírně stoupá, počet případů na 100 000 žen je vyšší než 4. Oproti tomu je hodnota mortality stejně vysoká, a to 2 případy na 100 000 osob (Feranec, 2016). Primární nádory zevních rodidel jsou nejčastěji diagnostikovány u žen po menopauze, většinou u pacientek starších 65 let, v dřívějším věku je toto onemocnění vzácné. Časté jsou i metastázy nádorů z hrdla a těla děložního (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 224).



Obrázek 1- Vývoj ZN vulvy v čase

Zdroj: <http://www.svod.cz>

Mezi rizikové faktory vzniku nádorů vulvy patří infekce lidským papilomavirem, kouření tabákových výrobků, chronické užívání imunosupresiv, přítomnost neoplázií dělohy. Dále má vliv obezita, diabetes mellitus, promiskuita, vyšší věk, chronická kožní a slizniční onemocnění, iradiace a špatná hygiena (Kerr et al., 2016, s. 581; Kolařík, Halaška a Feyereisl, 2008, s. 681). Hlavními příznaky, na které pacientky upozorňují, jsou pruritus, krvácení, výtok a zvředovatění (Roztočil et al, 2011, s. 331-332).

1.2 Prekanceróza

U nádorů vulvy je definována prekanceróza jako vulvární intraepiteliální neoplázie (dále VIN), kterou lze diagnostikovat na základě hojně se množících buněk epitelu. VIN lze klasifikovat do dvou histologických skupin:

- Obvyklý typ u-VIN (pochází z anglického slova usual), jehož hlavním činitelem je human papilomavirus (HPV) 6,10,11,18. Postihuje převážně premenopauzální ženy s vyšším rizikem vzniku dysplazie a nádorového onemocnění, důležitou roli hraje přítomnost pohlavního onemocnění. Celkové procentuální zastoupení této neoplázie je větší než 80.
- Diferencovaný typ d-VIN (pochází z anglického slova differentiated) nemá jako hlavní příčinu infekci, dle nejnovějších studií se jedná o mutaci genu p53, častá je přítomnost lichen sclerosus. Projevuje se pruritem, a jelikož se jedná o nenápadné makroskopické poškození epitelu, je velice těžké jej diagnostikovat (Škapa, Robová, Rob et al., 2012, s. 15-17). Postihuje ženy od poloviny páté dekády do osmé dekády života, agresivita tohoto typu je větší než u u-VIN (Chovanec, Mouková a Feranec, 2013, s. 45). Jedná se o vzácnější dysplázií s výskytem do 20% (Škapa, Robová, Rob et al., 2012, s. 17).

Dále se vulvární novotvorba rozděluje do 3 skupin na základě velikosti změn v epitelu:

- lehká (VIN 1)- zasahující dolní třetinu dlaždicového epitelu vulvy (Roztočil et al., 2011, s. 330). Často u těchto případů docházelo k samovolnému odeznění nemoci bez maligního potenciálu, proto v současnosti došlo k vyřazení této skupiny a spojení zbylých dvou kategorií VIN 2 a VIN 3 (Dundr a Němejcová, 2015, s. 95; Cibula, Petruželka et al., 2009, s. 311);
- střední (VIN 2)- zasahují do střední oblasti epitelu;
- těžká (VIN 3)- dlaždicová krycí tkáň je přeměněna na léze, ale nezasahuje do bazální membrány.

Extramamární Pagetova nemoc je další možnou prekancerózou vulvy u žen po menopauze, která se projevuje začerváním kůže velkých stydkých pysků a hráze (Roztočil et al., 2011, s. 330).

Pro správné určení terapie zhoubného nádoru vulvy je důležitá jeho **histologie** na základě provedené biopsie. Spinocelulární (neboli dlaždicový) karcinom je nejčastěji diagnostikovaný maligní tumor, jeho prevalence je větší než

90%. Projevuje se drobnými uzlinkami, které mohou vředovatět, nebo drobnými bradavičnatými výrůstky. Druhý nejběžnější druh je melanom a tvoří 4-7% všech zhoubných nádorů vulvy. Doporučuje se extirpovat všechny pigmentové léze z důvodu neschopnosti samokontrolování případných změn. Poslední skupinu tvoří variace adenokarcinomů, jejich terapie probíhá hloubkovou excizí. Další histologické typy se objevují jen ojediněle (Pilka, Procházka et al., 2012, s. 129; Rob, Robová, Chmel a Škapa, 2012, s. 10).

1.3 Klasifikace nádorů vulvy

Primární karcinom vulvy je kategorizován dle TNM klasifikace a FIGO stadia. TNM je stanovena na základě klinického vyšetření, FIGO stadium je oproti tomu založeno na chirurgickém stagingu. Tyto kategorie jsou shodné (Sobin, Gospodarowicz et Wittekind, 2011, s. 161).

T – primární nádor

- TX primární nádor nelze hodnotit
- T0 bez známek primárního nádoru
- Tis karcinom *in situ*
- T1 nádor je omezen na vulvu nebo na vulvu a perineum, 2 cm nebo méně v největším rozměru
- T1a tumor je omezen na vulvu nebo na vulvu a perineum, 2 cm nebo méně v největším rozměru a se stromální invazí ne větší než 1 mm¹⁾
- T1b tumor je omezen na vulvu nebo na vulvu a perineum, 2 cm nebo méně v největším rozměru a se stromální invazí větší než 1 mm¹⁾
- T2 nádor omezen na vulvu nebo na vulvu a perineum, větší než 2 cm v největším rozměru
- T3 nádor postihuje některý z následujících orgánů: dolní část uretry, pochvu, anus
- T4 nádor postihuje některý z následujících orgánů: sliznici močového měchýře, sliznici rekta, horní část uretry; nebo je fixován ke kosti stydké

Poznámka: ¹⁾ hloubka invaze je definována jako vzdálenost epitelo-stromální junkce k nejhlubšímu bodu invaze nádoru

N – regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny femorální a tříselné.

- NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit
- N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
- N1 jednostranné metastázy regionálních mízních uzlin
- N2 oboustranné metastázy regionálních mízních uzlin

M – vzdálené metastázy

- MX vzdálené metastázy nelze hodnotit
- M0 nejsou vzdálené metastázy
- M1 vzdálené metastázy (včetně metastáz do pánevních mízních uzlin)

Obrázek 2- TNM klasifikace nádorů vulvy

Zdroj: Šlampa, Petera et al., 2007, s. 234

FIGO stadium

- 0 karcinom lokalizovaný v epitelu
- 1 nádor velikostně do 2cm, nejsou zasaženy regionální mízní uzliny
- 2 nádor větší než 2 cm, lokalizován na vulvě či perineu, bez zásahu spádových uzlin
- 3 rozšíření nádoru do dolní oblasti uretry/pochvy/anu, jednostranně postižené lymfatické uzliny
- 4A rozšíření nádoru do horní oblasti močové trubice či měchýře, na rektální sliznici, oboustranně postihnuté lymfatické uzliny
- 4B vzdálený metastatický proces, postižené pánevní nody
- (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010 ,s. 225)

Tabulka 1- Stadia dle TNM a FIGO klasifikace nádorů vulvy

TNM	VULVA	FIGO
T1	omezen na vulvu/perineum ≤ 2cm	I
T1a	stromální invaze ≤ 1,0mm	IA
T2a	stromální invaze >1,0 mm	IB
T2	omezen na vulvu/perineum > 2cm	II
T3	dolní uretra/pochva/anus	III
T4	sliznice měchýře /sliznice rekta/horní uretra/kost	IVA
N1	Jednostranné	III
N2	Oboustranné	IVA
M1	vzdálené metastázy	IVB

Zdroj: Šlampa, Petera et al., 2007, s. 235

1.4 Terapie nádorů vulvy

Primárním léčebným postupem je chirurgická léčba, a to jak u menších, tak i pokročilých karcinomů (stadium I-III). Provádí se široká excize s nutným vyříznutím nádoru včetně okolního okraje zdravé tkáně, jelikož častým důvodem recidiv je nedostatečný odběr právě tohoto okolí. U stadií T1a a výše jsou současně vyšetřeny inguinální lymfatické uzliny. Jestliže je uzlina zvětšena nebo je prokázán metastatický proces, následuje systematická lymfadenektomie. Další možností léčby je **radioterapie**, která může být indikována jako primární (kurativní), adjuvantní či paliativní léčebnou modalitou (Cibula, Petruželka et al., 2009, s. 353-354).

Adjuvantní radioterapie je považována za doplňkovou terapii po operacích u časných nádorů. Její hlavní využití je u pacientek s resekčním okrajem menším než 8mm, hloubkou invaze větší než 10mm nebo s rozšířením tumoru do lymfatických uzlin (Sirák et al., 2013, s. 258). Standardní pooperační frakcionace je prováděna v průběhu 5 až 6 týdnů o celkové dávce 50 Gy, s možností dosycení lůžka nádoru (tzv. boost) o dávce 6-10 Gy. Jestliže jsou postihnuty i pánevní uzliny, volí se dávka nejméně 60 Gy, a v případě objemnějších reziduálních tumorů může být navýšena nad 65 Gy (Šlampa, Petera et al., 2007, s. 238).

Jestliže nelze provést chirurgický výkon, indikuje se kurativní radioterapie. Ženám, které mají pokročilé stadium nádoru a nacházejí se v dobrém fyzickém i psychickém stavu, je navržena radikální konkomitantní chemoradioterapie s užitím cytostatik jako je cisplatina, mitomycin C a 5-FU. Při kurativní radioterapii je standardní frakcionace 1,8-2 Gy pět dní v týdnu po dobu pěti týdnů, celková hodnota dávky je při ozáření 45-50 Gy.

Neoadjuvantní radioterapie má za cíl zmenšit objem nádoru (nejčastěji uT3 a T4), a tím možnost uskutečnit operaci zbylého primárního tumoru a částečné odebrání uzlin. Celková dávka záření používaná u této terapie je 45-50 Gy (Cibula, Petruželka et al. 2009, s. 368-369; Šlampa et al., 2014, s. 165-166).

Další léčebnou metodou je **brachyterapie**. Ta je optimální u pacientek s menším lokalizovaným primárním či recidivujícím karcinomem, které nemohou podstoupit operaci z důvodu vážných kontraindikací, lokalizace nádoru a současného výskytu více nemocí. Umožňuje dodání velmi vysoké dávky záření přímo do cílového objemu tumoru, zatímco šetří okolní zdravou tkáň. Intersticiální HDR brachyterapie je prováděna v celkové anestezii. Po zavedení Foleyova močového katetru jsou do vulvy zavedeny v jedné rovině plastické katetry nebo ocelové jehly. Vzdálenost mezi jednotlivými katetry/jehlami je 9-11mm (Kellas-S'lecza et al., 2016, s. 33). Brachyterapie může být použita samostatně, lze ji kombinovat i se zevním ozářením (Kubecová a Regináčová, 2015, s. 237). V případě předchozí zevní radioterapie 45 Gy je nejčastěji užívána brachyterapie 4x3 Gy, 2x denně, 2 dny za sebou, nebo 2x6 Gy po dobu 1 týdne (Kubecová a Nekolná, 2005, s. 33).

U pacientek, jejichž celkový zdravotní stav je nepříznivý, je používána **paliativní radioterapie**. Jedná se o případy s lokálně pokročilým nádorem, či při rozšíření nemoci. Velikost cílového objemu a dávky záření je dána rozsahem nemoci a stavu pacienta (Šlampa et al., 2014, s. 165).

1.5 Kritické orgány a nežádoucí účinky radioterapie nádorů vulvy, prognóza

Při vytváření ozařovacího plánu je třeba dát zřetel na kritické orgány a jejich toleranční dávky. U vulvy se jedná o ozáření recta s toleranční dávkou 60 Gy, tenkého střeva 45-50 Gy a močového měchýře 60-65 Gy (Šlampa et al., 2014, s. 166).

Mezi hlavní nežádoucí účinek radioterapie vulvy patří deskvamační radiodermatitida, která postihuje téměř většinu žen v období od 3. týdne ozáření. Dalším možným nežádoucím účinkem je osteoradionekróza os pubis či collum femoris, její výskyt je ojedinělý, o to závažnější (Šlampa, Petera et al., 2007, s. 239).

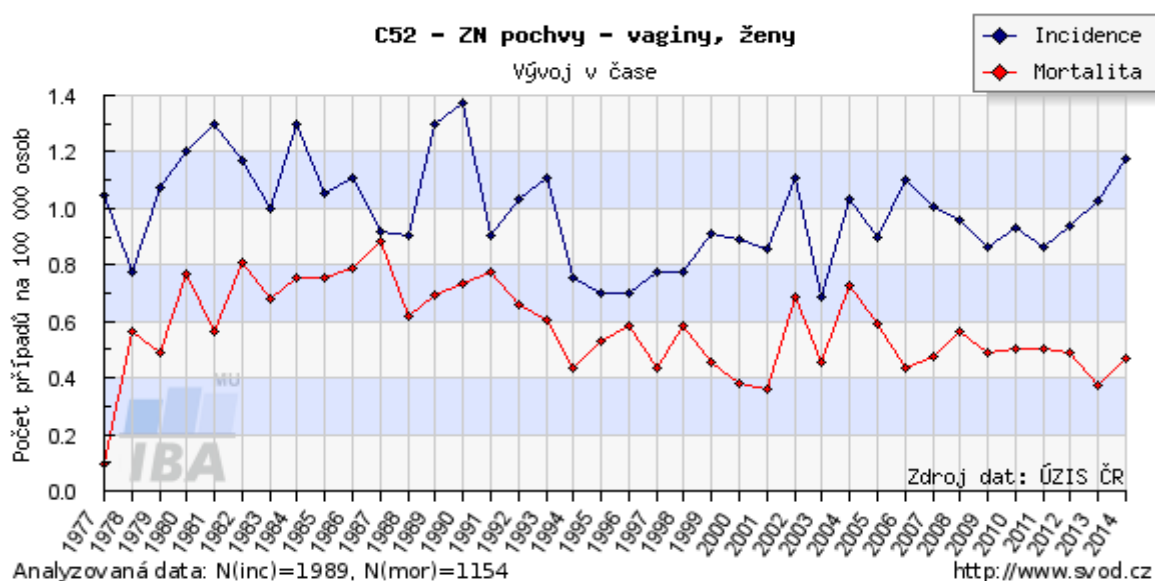
Prognóza závisí na věku, velikosti a histologickém typu nádoru, hloubce stromální invaze, zda jsou postiženy lymfatické uzliny atd. Pravděpodobnost pětiletého přežití pacientek u stadia I je 91%, u stadia II 81%, u stadia III 48% a u stadia IV 15%. Důležité jsou pravidelné kontroly žen na gynekologické a radioterapeutické ambulanci. První kontrola probíhá za měsíc po skončení léčby, v prvních třech letech pacientka přichází každého čtvrt roku, čtvrtý a pátý rok po půl roce a následně jsou kontroly jedenkrát za rok (Feranec, 2016).

2 Nádory pochvy

Přibližně 1% všech gynekologických nádorů zastupují primární nádory pochvy (Šlampa, Petera et al., 2007, s. 241).

2.1 Epidemiologie a rizikové faktory

Incidence nádorů vagíny je za poslední desetiletí do 1,2 případů na 100 000 žen. Počet žen, které na toto onemocnění zemřelo, nepřesahuje od roku 2006 hodnotu 0,6 na 100 000 žen (Dušek et al., 2016). Nejčastěji postihuje ženy ve věku od šestého decenia, s výskytem průměrného stáří 64 let (Chovanec et Náležinská, 2014). Na pochvě se mohou vyskytnout i nádory, které vznikly primárně například na vulvě, děložním hrdle či těle děložním, gastrointestinálním traktu a na vagínu se rozšířily až sekundárním bujením. Jestliže nádor zároveň postihl pochvu i vulvu, považuje se za primární karcinom vulvy. Při současném postižení děložního hrdla a pochvy je považován jako primární nádor na děložním hrdle (Kolařík, Halaška et Feyereisl, 2008, s. 704).



Obrázek 3- Vývoj ZN pochvy v čase

Zdroj: <http://www.svod.cz>

Častým rizikovým faktorem je infekce lidským papilomavirem, opakované dráždění vaginální stěny např. vaginálním pesarem, chronické záněty. Na vznik nádoru má dále vliv ozáření pánve. Prokázána je i souvislost vzniku adenokarcinomu a užívání diethylstilbestrolu (zkratka DES) v prvních třech měsících těhotenství.

Tento lék byl dříve podáván matkám k zabránění potratu (Adam, Krejčí et Vorlíček, 2010, s. 223, Pilka a kol., 2012, s. 131). Další příčinou může být kouření, pohlavní styk před 17 rokem, pět a více sexuálních partnerů, nízká socioekonomická třída a výskyt genitálních bradavic (Di Donato, 2012, s. 287). Mezi hlavní symptomy patří bolesti v podbřišku, zácpa, bolesti při močení, hnědavý výtok, nejčastější je krvácení z pochvy v nepravidelných dobách. Někdy se nádor projeví hrbolem v pochvě či až častými metastatickými procesy v plicích a játrech (Chovanec et Náležinská, 2014a).

2.2 Prekanceróza a histologie

Prekanceróza u nádorů pochvy je nazývána vaginální intraepiteliální neoplázií (dále VaIN). Klasifikace VaIN je obdobou klasifikace prekancerózy vulvy a děložního hrdla. Dělí se do tří skupin- VaIN I, II, III. Pacientky s VaIN I a II jsou pod dohledem ošetřujícího lékaře, léčí se vaginální intraepiteliální neoplázie III, a to excizí, vaporizací či laserem. Těmito kroky se zabráňuje rozvoji vzniku invazivní formě spinocelulárního karcinomu pochvy. Přibližně 3-7 % onemocnění se stává invazivních. Ženám s VaIN je průměrně 50 let, jsou tedy o 10-18 let mladší než pacientky s invazivním karcinomem pochvy (Masarykův onkologický ústav, 2016). Za prekancerózou se může počítat i výskyt maligního melanomu v neinvazivní formě či adenóza vaginy (Šlampa, Petera et al., 2007, s.241).

Nádory pochvy se histopatologicky rozdělují do 4 skupin:

- epitelové – adenokarcinomy-např. mucinózní, mezonefrický, endometroidní
 - dlaždicobuněčný karcinom
 - další – karcinom malobuněčný, adenoskvamózní, nediferencovaný...
- smíšené (z epitelu a mezenchymu)- adenosarkom, karcinosarkom
- mezenchymální – leiomyosarkom, sarkom botryoides (druh rabdomyosarkomu)
- melanocytární – maligní melanom

Ojedinele se může diagnostikovat non-Hodgkinův lymfom, Ewingův sarkom nebo nádor ze žlutkového váčku a podobně (Masarykův onkologický ústav, 2016). Nejčastěji vaginální nádory vychází z dlaždicového epitelu a až z 90%se jedná o spinocelulární karcinom a jeho variace. Přibližně 5% zastupují adenokarcinomy, jejichž vrcholem výskytu je věk mezi 17 a 21 lety, a často metastazují do plicního parenchymu nebo do lymfatických pánevních uzlin (Di Donato, 2012, s. 287). Zbylé

typy se vyskytují vzácně a v případě pokročilejšího onemocnění jde nejednoznačně určit, zda se jedná o primární ložisko nebo o ložisko vycházející z okolních orgánů (Šlampa et al., 2014, s. 167).

2.3 Klasifikace nádorů pochvy

Nádory pochvy jsou kategorizovány podle TNM a FIGO klasifikace. TNM klasifikaci lze použít jen pro karcinomy a je nutné diagnózu ověřit histologií. Klinické stádium je určeno pravidly podle FIGO, tedy Mezinárodní federací pro gynekologii a porodnictví (Šlampa et al., 2014, s. 167).

Tabulka 2- TNM klasifikace vaginálních nádorů

T – primární nádor
TX primární nádor nelze hodnotit
TO bez známek primárního nádoru
Tis karcinom in situ
T1 nádor je omezen na pochvu
T2 nádor zasahuje do paravaginální tkáně, ale ne do pánevní stěny
T3 nádor postihuje pánevní stěnu
T4 nádor zasahuje do sliznice močového měchýře nebo rekta, a/nebo je rozšířen mimo malou pánev
N – regionální mízní uzliny (dolní třetina pochvy – tříselné a femorální uzliny, horní dvě třetiny-pánevní uzliny)
NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit
NO v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách
M – vzdálené metastázy
MX vzdálené metastázy nelze hodnotit
MO nejsou vzdálené metastázy

Zdroj: Šlampa, Petera et al., 2007, s. 242

Rozdělení stádií karcinomu vagíny dle FIGO

- 0 karcinom in situ
 - 1 nádorové bujení pouze na sliznici pochvy
 - 2 rozšíření nádoru na paravaginální tkáně
 - 3 postižena pánevní stěna, metastatické procesy na stejné straně na uzlinách v třísle
 - 4A nádor je rozšířen na rektum, močový měchýř a/nebo mimo oblast malé pánve, oboustranné metastázy na uzlinách v tříslech
 - 4B vzdálený metastatický proces
- (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 224)

TNM		FIGO
T1	nádor je omezen na poševní stěnu	I
T2	nádor postihuje paravaginální tkáň, ale nešíří se ke stěně pánevní	II
T3	nádor dosahuje ke stěně pánevní	III
T4	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev	IVA
N1	postižení regionálních lymfatických uzlin	III
M1	vzdálené metastázy	IVB

Obrázek 4- TNM a FIGO klasifikace karcinomu vagíny

Zdroj: Roztočil et al., 2011, s.335

2.4 Terapie nádorů pochvy

Pro stanovení nejvhodnější léčebné modalit je potřeba znát velikost a umístění nádoru, věk pacientky a její celkový zdravotní stav. Stadium I, vzácně stadium II dobře lokalizovaných nádorů je řešeno volbou radikální **operace**. U nádorů umístěných v horní části pochvy se při chirurgickém zákroku odstraňuje děloha břišní cestou společně s pánevními uzlinami, odebírá se současně buď část, anebo celá pochva. Při nádorech lokalizovaných v dolní části vagíny se operativně odstraňuje část pochvy, oboustranně inguinální mizní uzliny i vulva.

Nejběžnějším léčebným postupem je z 80% **radioterapie** (Roztočil et al., 2011, s.335). Kompletní léčba pacientek s karcinomem vagíny se obvykle skládá z brachyterapie v kombinaci se zevním ozářením (Glaser et Beriwal, 2015, s.312). U stadia I s lokalizací nádoru v dolní části pochvy o velikosti do 2cm se může pooperačně zvolit ještě radioterapie o dávce 45 Gy s boostem na příp. reziduální okraj o celkové dávce 60-70 Gy. Další možností je brachyterapie pochvy o dávce 60-70 Gy s BRT boostem přibližně 30 Gy, s celkovou dávkou 90 Gy. U stadia I s lokalizací nádoru jak v horní, tak i dolní oblasti vagíny o velikosti nad 2 cm se provádí radioterapie lůžka po operaci dávkou 45 Gy, boost na příp. zbytkovou nádorovou tkáň s celkovou dávkou 60-70 Gy. Jestliže jsou histologicky pozitivní regionální lymfatické uzliny, jsou ozářeny i ty dávkou 45 Gy.

U stadia II je volbou zevní ozáření celé pánve dávkou 45 Gy s boostem brachyterapie 30 Gy, celková dávka 75 Gy.

Ve stadiích III a IVA se ozařuje zevně celá pánev 45-50 Gy (jestliže je postižena dolní oblast pochvy, ozařují se i třísla 45 Gy), dále na nádor boost brachyterapie 30 Gy, maximální celková dávka 75-80 Gy. U rozsáhlejších nádorů je alternativou brachyterapii vnější ozáření dávkou 65-70 Gy (Šlampa et al., 2014, s. 168-169).

Paliativní radioterapie se indikuje u stadia IVB, volba dávky a cílového objemu je velice individuální a závisí na fyzickém i psychickém stavu pacientky, symptomech, velikosti nádoru a jeho rozšíření (Šlampa et al., 2014, s. 169).

Brachyterapie, jakožto součást radioterapie, je indikována u pacientek s primárním a recidivujícím karcinomem pochvy. Smyslem je dodání dostatečné dávky na cílový objem a současně omezení dávky na okolní kritické orgány a tkáň. Bylo vyvinuto několik brachyterapeutických technik-jednokanálový a vícekanálový vaginální válec, intersticiální brachyterapie. Jednokanálový válec je prvním a nejjednodušším typem intrakavitárního poševního aplikátoru. Průměr válce je od 2 do 4 cm a je důležité, aby byla vybrána správná velikost nejen z důvodu komfortu pacientky, ale také aby se zabránilo vzniku vzduchové kapsy mezi tkání a cylindrem, která je dozimetricky nevýhodná. Nevýhodou centrálního kanálu je, že nelze přednostně dodávat dávku na určitou vaginální stěnu. V případě intersticiální brachyterapie se umisťují jehly přímo do nádoru a jeho nejbližšího okolí, tím se umožňuje individuálně tvarovat dávka v cílovém objemu. Nicméně, intersticiální brachyterapie je spojena s porušením tkáně, anestezií, hospitalizací, imobilizací vyšší pravděpodobností nemocnosti, tudíž i celková nákladovost je vyšší. Vícekanálový válec se skládá z centrálního kanálu a 6-8 obvodovými kanály, tím je umožněno dodání dávky zdrojovými pozicemi do určité části vagíny. Nejčastější průměr cylindru je 3 a 3,5 cm (Glaser et Beriwal, 2015, s. 313-314). Brachyterapií lze použít i jako samostatnou léčebnou modalitu, a to u nádorů stadia I, které se nachází na povrchu. Ozařuje se uvnitř lumen vaginálním válcem o dávce 40 Gy (na povrchu je dávka 60 Gy) s možnou cílenou aplikací na danou část pochvy max. 20 Gy. Dávky jsou udávány v nízkém dávkovém příkonu (Šlampa et al., 2014, s. 170).

Radioterapie bývá kombinována s **chemoterapií** u pokročilých nádorů a u tumorů, které nelze řešit operativně. Samostatně se chemoterapie aplikuje u spinocelulárního karcinomu, podává se 1 týden cisplatina 40-60 mg/m² (Masarykův onkologický ústav, 2016a).

2.5 Kritické orgány a nežádoucí účinky radioterapie nádorů pochvy, prognóza

V blízkosti pochvy se nachází močový měchýř a rektum, proto je potřebné při radioterapii brát zřetel na tyto orgány, aby se zabránilo jejich poškození a vzniku nežádoucích účinků. Závažné je poranění vaginální mukózy a submukózy. Komplikacemi mohou být fistuly, zánětlivá onemocnění střev, vaginální stenózy a zánět močového měchýře (DeVita, Hellman et Rosenberg, 2015, s.1018-1019).

Hlavními prognostickými faktory jsou rozsah, velikost a histologický typ nádoru, postižení mízních uzlin, doba začátku radioterapie, věk a zdravotní stav pacientky. Procentuální podíl pacientek, které přežijí období pěti let, je ve stadiu I 75%, stadiu II 48%, stadiu III 30% a u stadia IV je procentuální zastoupení menší než 10. Po ukončení léčby jsou všechny ženy sledované na gynekologické a radioterapeutické ambulanci, první kontrola je za měsíc. Do konce prvního roku pacientka navštěvuje lékaře každé tři měsíce, následně každého půlroku do doby pěti let, pak stačí kontrola jedenkrát za rok (Masarykův onkologický ústav, 2016a).

3 Nádory děložního hrdla

Nádory děložního hrdla jsou ve světovém žebříčku na třetím místě nejčastějších nádorů u žen. Ročně je hlášeno 529 800 nových případů a 275 100 úmrtí na toto onemocnění. V rozvojových zemích je větší riziko vzniku karcinomu děložního čípku než v rozvinutých zemích. Například v jihovýchodní Asii, Africe a většině částí Latinské Ameriky je incidence šesti až desetinásobně větší než v Evropě, Spojených státech amerických, Kanadě a Austrálii (Kerr et al., 2016, s. 576-577). Ačkoliv je celková incidence cervikálního karcinomu v USA nízká, u černošských žen je incidence o 30% větší než u bělošských Američanek. Příčinou nerovnoměrného výskytu této nemoci na světě je rozdílný screeningový program, různorodá kultura a vyšší riziko získání HPV infekce v méně rozvinutých zemích (DeVita, Hellman et Rosenberg, 2015, s.1025).

3.1 Epidemiologie a rizikové faktory

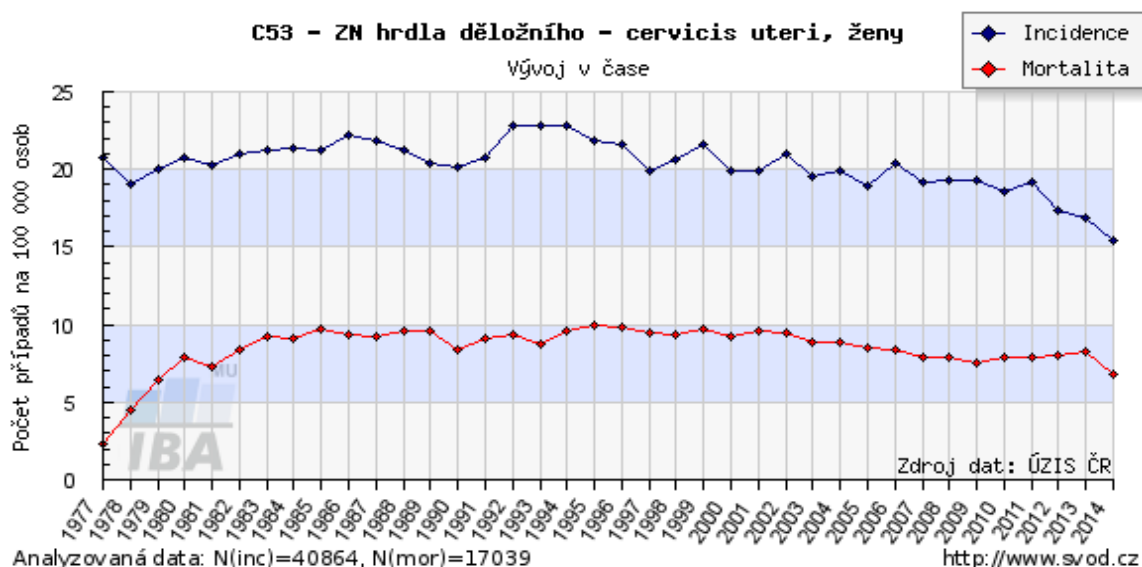
V České republice je karcinom děložního hrdla relativně častým nádorem, který postihuje převážně mladší ženy. Zhruba 1000 případů je ročně nově diagnostikovaných a téměř 400 žen na toto onemocnění umírá. V celém sledovaném období je zaznamenána stagnace v incidenci i mortalitě, teprve v posledních pár letech je zaznamenán mírný pokles. Nově diagnostikovaných případů v roce 2013 bylo 895, což představuje více než 16 nádorů děložního hrdla na 100 000 žen. 388 žen umřelo na nádor děložního hrdla v roce 2013, což znamená více než 7 úmrtí na 100 000 žen (Mužík, Šnajdrová et Gregor, 2015). V celosvětovém srovnání výskytu zhoubných nádorů děložního hrdla je Česká republika umístěna na 107. příčce a v Evropě na 13. V úmrtnosti na toto onemocnění Česká republika obsazuje celosvětově 137. místo a v Evropě 18. místo (Dušek et al., 2014, s. 46). Nejčastěji jsou diagnostikovány ženy ve věkové kategorii 25-34 let s dysplázií epitelu. V kategoriích 35-44 let je nejčastěji zjišťován karcinom in situ a invazivní karcinom cervixu se velmi často objevuje u žen věkové kategorie 45-54 let (Tomášek et al., 2015, s. 298).

Jako nejdůležitější etiologický faktor je v současné době považována infekce lidským papilomavirem (Adam et al., 2004, s. 257). Lidské papilomaviry jsou malé neobalené DNA viry, známe přes 130 genotypů a zhruba 40 z nich má souvislost k pohlavnímu systému. HPV členíme do 2 skupin:

- LR-HPV- nízko rizikové, např. typ 6 a 11
- HR-HPV- velmi rizikové, onkogenní, např. typ 16, 18, 31

Chovanec et Náležinská, 2014b).

Přibližně 70% nemocí je způsobeno HPV onkopotentním virem typu 16 a 18, zbylých 30% typy 31, 33, 35 a 51 (Tomášek et al., 2015, s. 298). Faktory, které zvyšují pravděpodobnost výskytu HPV virem jsou promiskuita, časný první pohlavní styk, velký počet potratů a porodů, mladý věk prvního porodu, nízký socioekonomický status. Mezi další činitele zvyšující četnost kancerogeneze patří kouření a různé drogy, AIDS, přenosné pohlavní choroby, kvasinky, plísně a užívání hormonální antikoncepce po delší dobu (Roztočil et al., 2011, s. 337).



Obrázek 5- Vývoj ZN hrdla děložního v čase

Zdroj: <http://www.svod.cz>

Mezi nejčastější příznaky patří acyklické krvácení, vodnatý až krvavý výtok, postkoitální bolest nebo krvácení, bolesti v oblasti malé pánve, bolest při močení nebo přítomnost krve v moči. Z počátku jsou symptomy nevýrazné (např. výtok) a až s postupující nemocí se přidají výraznější příznaky jakožto je krvácení. Urologické problémy svědčí o pokročilém nádorovém procesu (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 216-217). Cervikální karcinom vzniká a roste buď na povrchu děložního čípku (exocervikální), kde vzniká objemný křehký květákovitý nádor projevující se krvácením – je více častý, nebo na cervikálním kanále (endocervikální).

Endocervikální druh bývá dlouhodobě bez projevů, invazivně roste do parametrií, rychle se rozšiřuje do spádových lymfatických uzlin (Adam et al., 2004, s. 258).

3.2 Prekanceróza a histologie

Histologicky se nádory děložního hrdla dělí do několika skupin. Nejčastěji, a to z 85-90%, je diagnostikován spinocelulární karcinom z dlaždicového epitelu děložního čípku. Zbýlých 10-15% zaujímá adenokarcinom, má krátkou dobu vývoje, horší prognózu a vyskytuje se u mladších žen. Dalšími druhy, které se vyskytují zcela ojediněle, jsou melanom a sarkom (Masarykův onkologický ústav, 2016b).

V současnosti označujeme jako prekancerózu spinocelulárních karcinomů hrdla dysplázii nebo cervikální intraepiteliální neoplázii (zkratka CIN), případně jako skvamózní intraepiteliální lézi (dále SIL, dělí se na low a high grade). Docela vzácné jsou prekancerózy adenokarcinomů. Diagnostika prekanceróz probíhá prostřednictvím onkologické cytologie a kolposkopie, k léčbě slouží různé druhy konizace (Šlampa, Petera et al., 2007, s. 248). CIN se dále dělí na 3 stupně:

- CIN 1-lehká dysplazie se změnami na dolní třetině epitelu, zvýšená mitotická aktivita. V horní části se mohou nacházet mírně atypické buňky.
- CIN 2- střední stupeň dysplazie, vyžrávání horní třetiny epitelu. V dolních dvou třetinách je porušeno zrání buněk, časté atypické mitózy.
- CIN 3- těžký stupeň dysplazie, zahrnuje i dlaždicobuněčný karcinom in situ. Poruchy maturace v celém epitelu, výrazné jaderné atypie, atypický mitotický proces (Cibula, Petržulka et al., 2009, s. 316).

V současné době se doporučuje dělení prekanceróz na low grade a high grade skvamózní intraepiteliální léze, které jsou shodné s cytologickou klasifikací CIN. Low grade léze jsou totožné s CIN 1, high grade léze s CIN 2 i CIN 3. V případě sporného určení, zda se jedná o low nebo high grade lézi, je doporučováno imunohistochemické vyšetření léze s protilátkou proti p16 (Dundr a Němejcová, 2015, s. 95).

3.3 Klasifikace nádorů děložního hrdla

Tyto nádory se standardně klasifikují do klinických stadií podle pravidel Mezinárodní federace pro gynekologii a porodnictví (FIGO). TNM klasifikace se používá jen v případě karcinomů. Histologicky se musí ověřit daná diagnóza (Šlampa et al., 2014, s. 171).

TNM	Rozsah onemocnění	FIGO
T1	nádor omezen na dělohu	I
T1a	preklinický nádor – patrný pouze mikroskopicky	IA
T1a1	vertikální rozměr ≤ 3 mm, horizontální ≤ 7 mm	IA1
T1a2	vertikální rozměr ≤ 5 mm, horizontální ≤ 7 mm	IA2
T1b	klinicky patrný nádor	IB
T1b1	největší rozměr nádoru ≤ 4 cm	IB1
T1b2	největší rozměr nádoru > 4 cm	IB2
T2	šíření do prox. 2/3 pochvy nebo do části parametrií	II
T2a	šíření do proximálních 2/3 pochvy	IIA
T2a1	největší rozměr nádoru ≤ 4 cm	IIA1
T2a2	největší rozměr nádoru > 4 cm	IIA2
T2b	šíření do části parametrií	IIB
T3	šíření do parametrií až k pánevní stěně, nebo do dolní 1/3 pochvy	III
T3a	šíření do dolní třetiny pochvy	IIIA
T3b	šíření k pánevní stěně nebo přítomnost hydronefrózy	IIIB
T4	infiltrace sliznice močového měchýře, nebo rekta	IVA (při M0)
N1	poškození regionálních lymfatických uzlin	IIIB (jakékoliv T)
M1	vzdálené metastázy	IVB (jakékoliv T N)

Obrázek 6- TNM a FIGO klasifikace karcinomu děložního hrdla

Zdroj: Chovanec et Náležinská, 2014, s. 271

3.4 Terapie nádorů děložního hrdla

Při rozhodování o výběru vhodné léčebné modalitě záleží na rozsahu nádoru a jeho FIGO klasifikaci, zdravotním stavu, věku ženy, i možnosti zachování fertility na přání mladších pacientek. Chirurgická léčba, radioterapie a chemoterapie jsou standardní léčebné postupy. Do budoucna se zvažuje i zvýšené užívání cílené biologické léčby. Hormonální terapie se u nádorů hrdla dělohy nepoužívá.

FIGO klasifikace rozděluje časně (zde spadá stadium IA-IIA2) a pokročilé stadium (stadium IIB-IVB). Hlavním léčebným postupem u časných stadií

je chirurgický výkon, kdežto u pokročilejších stadií karcinomů děložního hrdla je radioterapie a chemoterapie (Chovanec et Náležinská, 2014, s. 270).

- Volba postupů, které zachovávají fertilitu:

U stadia IA1 bez lymfovaskulární invaze se provádí konizace, tedy vyříznutí nádorové léze s 0,5 cm lemlem zdravé tkáně. U stadia IA1 s lymfovaskulární invazí a stadia IA2 se doporučuje buď konizace s pánevní lymfadenektomií, nebo radikální trachelektomie čili kraniální resekce pochvy a parametrií a současné odstranění pánevních mízních uzlin. Ve stadiu IB1 je primárním postupem radikální trachelektomie a pánevní lymfadenektomie.

- Volba postupů, které nezachovávají fertilitu:

U stadia IA1 bez lymfovaskulární invaze je jako léčebná modalita volenaextrafasciální hysterektomie (odstranění dělohy i s pericervikální tkání) či konizace. Jestliže jsou po konizaci pozitivní okraje lemu, doplňuje se radikální modifikovaná hysterektomie a pánevní lymfadenektomie. Pacientka je dále pod dohledem lékaře.

Ve stadiu IA1 s lymfovaskulární invazí a IA2 je prováděna radikální hysterektomie s odstraněním pánevních mízních uzlin. Druhou možností je zevní radioterapie pánve a brachyterapie o dávce v referenčním bodě A 70-80 Gy (Šlampa et al., 2014, s. 173; Chovanec et Náležinská, 2014, s. 270). Bod A je umístěn proximálně 2 cm od zevní děložní branky a laterálně 2 cm od středové čáry (Šlampa et al., 2007, s. 255).

Stadium IB1 a IIA1 je léčeno radikální hysterektomií + pánevní lymfadenektomií nebo zevní radioterapií pánve + brachyterapie o dávce v bodě A 80-85 Gy + chemoterapie. U výše zmíněných stadií může vypadat schéma léčby následovně: zevní ozáření 45 Gy s brachyterapií s vysokodávkovým příkonem 5x5,5 Gy, celkem 80 Gy.

U stadia IB2, IIA2 se používá zevní radioterapie na pánev s brachyterapií v bodě A více než 85 Gy a chemoterapie kategorie 1. Nebo radikální hysterektomie + odstranění pánevních mízních uzlin (Masarykův onkologický ústav, 2016b).

Ve stadiích IIB, IIIA, IIIB, IVA je standardním postupem konkomitantní chemoradioterapie, která zahrnuje zevní ozáření 45 Gy a týdenní aplikaci 40 mg/m² cisplatinu a až pak následnou brachyterapií 5x6 nebo 4x7 Gy s celkovou dávkou vyšší než 84 Gy (u IVA je volba brachyterapie individuální). U IIB bulky větší než 4cm

a IIIB se doplňuje k zevnímu ozáření boost na parametria 3x2 Gy. Jestliže přetrvává postižení uzlin a parametrií, lze cíleně zvýšit dávku na postiženou oblast na 60 Gy. U stadia IA1 s invazí a výše je prováděn sampling paraaortálních uzlin, v případě positivity těchto uzlin je potřebné doplnit CT hrudníku, eventuelně PET z důvodu vyloučení vzdálené diseminace.

Stadium IVB se léčí paliativní chemoterapií, individuální paliativní radioterapií, případně chemoradioterapií.

Paliativní radioterapie je indikována u pacientek s lokálně pokročilým nádorem, s metastázami nebo v celkovém špatném zdravotním stavu. Nejčastějším důvodem radioterapie je ovlivnění krvácení- ozařuje se celá děloha s nádorem o jednorázové dávce 8-10 Gy, je možné tuto frakci za 1-3 týdny opakovat.

Zevní radioterapii lze indikovat i jako samostatný léčebný postup, a to v případě pokročilého stadia nemoci nebo odmítnutí výkonu pacientkou. V tomto případě je možné se pokusit o kurativní léčbu pomocí techniky s modulovanou intenzitou svazku dávkou až 70-80 Gy (Šlampa et al., 2014, s. 173-176).

Brachyterapie umožňuje vnitřní ozáření cílového objemu (celá děloha s horní třetinou pochvy včetně kleneb) nádoru za současného šetření okolní tkáně v kratším čase (Chovanec et Náležinská, 2014, s. 272). Při kombinaci se zevní radioterapií se jako první zahájí teleterapie, nejčastěji pomocí techniky IMRT nebo 3D technikou čtyř polí (BOX technika) a ve čtvrtém (u větších tumorů v pátém) týdnu je zahájena brachyterapie, celková doba léčby by neměla přesáhnout 7 až 8 týdnů. U primární radikální brachyradioterapie nádorů děložního hrdla se zavádí uterovaginální aplikátor, který se skládá z uterinní sondy a ovoidů vyplňující poševní klenby (Cibula, Petruželka et al., 2009, s.440). Často používaným aplikátorem pro uterovaginální aplikace je tříkanálový Fletcherův a Henschkeho aplikátor, dvoukanálový ring aplikátor a u velmi úzkých vagin jednonálový lineární aplikátor. Při každé brachyterapii je vypracován individuální izodózní plán. K vypracování plánu se ve spoustě amerických i evropských zemích prosazuje 3D plánování ozáření dělohy navigované obrazem na magnetické rezonanci, ale z důvodu náročného technického zázemí je standartním postupem mnoha pracovišť pro vytvoření ozařovacího plánu využití CT řezů nebo RTG snímků. Močový měchýř se pomocí Foleyova katetru naplní kontrastní látkou o objemu 5-7 cm³, do rekta se zavádí rourka označená kontrastními značkami. Následně je vypočítána dávková distribuce v cílovém objemu, dávka na kritických orgánech, stanoven bod A, frakce a čas.

Plánování brachyradioterapie nelze oddělit od teleterapie, dle dosažených dávek lze individuálně optimalizovat dávku rizikových orgánů např. změnou prostorového uspořádání aplikátorů. Při brachyterapiích s vysokým dávkovým příkonem je léčba rozdělena do více frakcí a záleží na frekvenci a celkové dávce, jestliže je brachyterapie aplikována 1x týdně, dávka na 1 frakci je 5-7 Gy s celkovým počtem 3-5 frakcí. Zdrojem záření je afterloadingový přístroj s iridiem ¹⁹²Ir. Při použití brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem se většinou provádí pouze 1 nebo 2 aplikace (Šlampa et al., 2007, s. 254-255). Vaginální brachyterapií lze užít i po operacích, jestliže jsou pozitivní parametria, resekční okraje, či je postižena proximální část pochvy. Ozařuje se vaginální jizva, horní třetina pochvy a část parametrií za pomoci vaginálních ovoidů (tzv. kolpostat) nebo vaginálního válce, dávka v tomto případě je 2x 5,5 Gy 5mm od povrchu válce/ovoidu (Sirák, 2015a).

Samostatná brachyradioterapie se provádí jen u stadia IA1 a IB1 (o velikosti nádoru max. 1cm), jestliže pacientka odmítne operaci nebo jsou kontraindikace chirurgického výkonu (Cibula, Petruželka et al., 2009, s.438).

Chemoterapie se v rámci léčby cervikálního karcinomu aplikuje konkomitantně s radioterapií u pokročilejších tumorů, neoadjuvantně před operací u stadia IB2 a IIA, paliativně při diseminovaném nebo recidivujícím tumoru (Tomášek et al., 2015, s. 300).

Přibližně třetina onemocnění recidivuje i po úspěšné primární terapii, výskyt četnosti návratu se liší stadiem nemoci- u stadia IB to je 19%, u IIA 34%, u IIB 38%, u III 62%. Nejvíce se objevují recidivy na pánevní stěně (55%), následně vzdálené metastázy (34%) a méně často s centrální lokalizací (11%). Následná léčba je velmi individuální, rozhodujícím parametrem je lokalizace recidivy, předešlá léčba, stav pacientky a její věk. V případě, že nebyla pacientka ozářena v průběhu primární léčby, indikuje se radioterapie obvykle v kombinaci s chemoterapií. Jestliže lze provést operaci, provádí se extirpace. Paliativní operace je zvažována u objemného pánevního tumoru. Ostatní případy jsou řešeny paliativní chemoterapií za použití platinových derivátů (Kolařík, Halaška a Feyereisl, 2008, s. 745).

3.5 Kritické orgány, nežádoucí účinky radioterapie a prognóza nádorů děložního hrdla

Kritickými orgány při radioterapii hrdla děložního je rektum a sigmoideum s toleranční dávkou 75 Gy, močový měchýř s 90 Gy, dále ledviny, klíčky tenkého střeva, mícha. Při ozáření míchy 50 Gy je riziko myelopatie 0,2% (Šlampa et al., 2014, s. 177).

Nežádoucí účinky ozáření se rozdělují na časné a pozdní. Časné se objevují v průběhu ozáření a odezní do několika týdnů po radioterapii, patří sem průjmy, plynatost, časté močení v průběhu dne, bolest při močení, vzácně krev v moči nebo ve stolici, začervenání a edém kůže či sliznice, epitelolýza. Pozdní nastupují za 6 a více měsíců po ukončení radioterapie, ve většině případů jsou nevratné. Do této skupiny náleží střevní stenózy, zánět tenkého střeva, anu, ulcerózní kolitida, rektovaginální fistula, stenóza močové trubice a močovodu, zánět močového měchýře, cystovaginální fistula, inkontinence, suchost a hyperpigmentace kůže, teleangiektázie, nekróza kůže, stenóza pochvy – může nastat i uzavření.

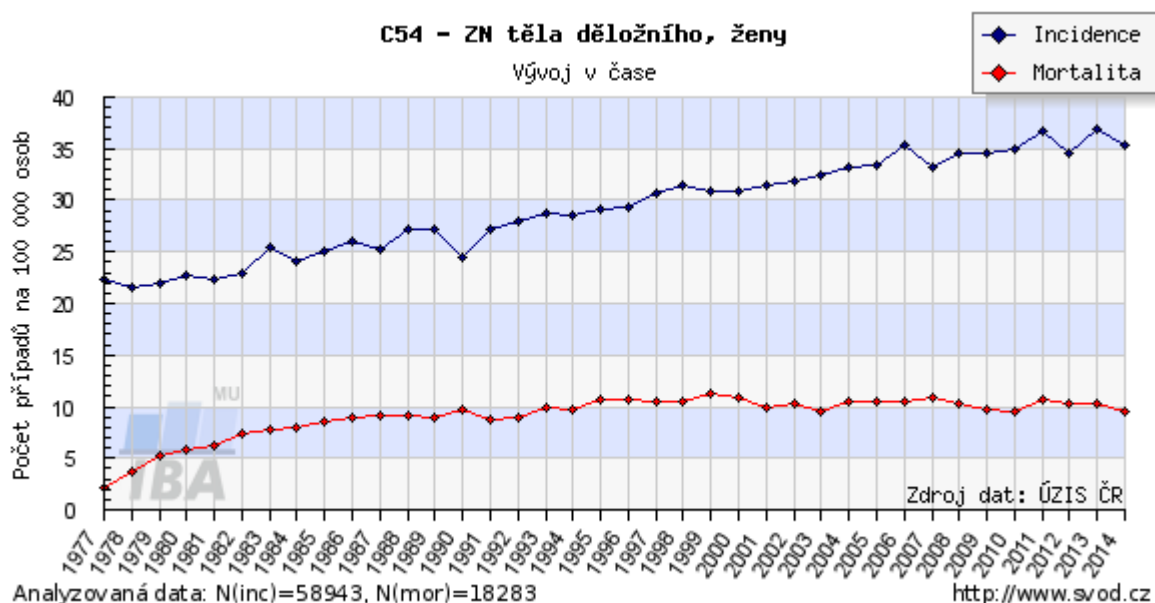
Velice důležité je pravidelné sledování pacientky po terapii. V prvních dvou letech po léčbě jsou kontroly každé tři měsíce, po třech až pěti letech po půl roce, následně celoživotně každý rok. Pokaždé se provádí komplexní gynekologické vyšetření s odběrem na cytologii, nepravidelně pak biochemie krevního obrazu, ultrazvuk ledvin, malé pánve, rtg plic, v případě symptomů nemoci CT pánve a břicha. Prognóza závisí na velikosti nádoru, postižení mízních uzlin, celkovém stavu ženy a histologickém typu tumoru. Odhad pětiletého přežití stadia I je 90%, stadia II 60-75%, stadia III 25-48%, stadia IV méně než 10%(Kubecová et al., 2011, 140-141).

4 Nádory děložního těla

Nádory děložního těla jsou celosvětově nejčastějšími nádory ženského pohlavního ústrojí, ve Spojených státech amerických je to čtvrté nejčastější rakovinotvorné onemocnění u žen (DeVita, Hellman et Rosenberg, 2015, s. 1048). Na světě je více než 287 100 nově diagnostikovaných případů ročně a okolo 73 900 žen zemře na toto onemocnění. Počet pacientek je dvojnásobně větší ve vyspělých zemích než v méně rozvinutých (Kerr et al., 2016, s. 576).

4.1 Epidemiologie a příznaky

Incidence zhoubných nádorů těla děložního má v České republice stoupající trend a jedná se o nejčastější gynekologickou malignitu. Počet případů na 100 000 žen bylo v roce 2005 33,6 (Kubecová et al., 2011, s. 142). V roce 2013 přesáhl počet pacientek hodnotu 36,7 na 100 000 žen, tedy 1963 nově diagnostikovaných případů za rok. Důvodem je prodlužující se délka života a aktivní hormonální období s vlivem civilizačních faktorů jako je obezita, cukrovka, hypertenze. Ačkoliv incidence stoupá, hodnota mortality je relativně stejně nízká a udržuje se na hladině 10 případů na 100 000 žen (Chovanec, 2016). Nejčastěji jsou postiženy ženy ve věkovém rozmezí 60-75 let, s průměrným věkem 66 let. Přibližně 25% pacientek je diagnostikovaných v období před menopauzou, včetně 5% žen, které jsou ve věku do 40ti let (Chovanec et Náležinská, 2014c).



Obrázek 7- Vývoj ZN těla děložního v čase

Zdroj: <http://www.svod.cz>

Kvůli své symptomatologii je nádorové onemocnění děložního těla diagnostikováno ve vysokém procentu a v brzkém stadiu. Nejčastějším příznakem je nepravidelné nebo postmenopauzální krvácení, pouze 1-5% je asymptomatických. Malý počet pacientek ve vyšším věku upozorňuje na pobolívání v podbříšku, což je prvotním příznakem nahromadění hnisu či krve v dutině dělohy. Dalšími symptomy může být hnisavý nebo krvavý výtok. Karcinom se také může projevit až v případě lokálně pokročilého nádoru nebo vzdálenými metastatickými ložisky v orgánech, nejčastěji se jedná o plíce a játra (Tomášek et al., 2015, s. 302).

4.2 Histologie a rizikové faktory

V těle děložním je poměrně časté zhoubné nádorové bujení. Přibližně 98% těchto nádorů je zastoupeno karcinomem endometria vzniklých ze žláзовých buněk děložní sliznice. Zbývá 2% jsou reprezentována sarkomem dělohy - jedná se o leiomyosarkom, stromální sarkom, vzácně rhabdomyosarkom a smíšený karcinosarkom (Adam et al., 2010, s. 205).

Karcinom endometria histologicky rozdělujeme na 2 typy:

- typ I – tvoří zhruba 80% případů karcinomu endometria, je hormonálně závislý na absolutním či relativním nadbytku estrogenu, patří sem nejčastěji se vyskytující endometroidní adenokarcinom, dále mucinózní a skvamozní karcinom. Vzniká na hyperplázii děložní sliznice, vyskytuje se u žen ven v období perimenopauzy, má lepší prognózu.
- typ II – tvoří asi 20%, má nejasnou příčinu vzniku, horší prognózu, není závislý na hladině estrogenu. Zahrnuje endometriální serózní karcinom a karcinom z jasných buněk. Postihuje starší ženy v šestém až osmém decenniu, vzniká na atrofickém endometriu a nejsou přítomny typické rizikové faktory

Rizikovými faktory typu I jsou vyšší věk, časná menstruace, pozdní menopauza (nad 52 let), bezdětnost, substituční léčba estrogenu, hyperplastické endometrium, polycystické ovaria, genetické faktory, radioterapie pánve, diabetes mellitus, obezita (z důvodu vzniku estronu v tukové tkáni) spolu s hypertenzí, dieta bohatá na maso a živočišné tuky. Rizikovým faktorem může být i aplikace tamoxifenu, který se používá například v adjuvantní terapii karcinomu prsu. Existují i protektivní činitele, a to těhotenství, pohybová činnost, hormonální kontracepce, nitroděložní tělísko, kouření cigaret (riziko snižuje přibližně o 30%, ale má za vznik

kardiovaskulární a plicní nemoci), vyvážená strava s dostatečným obsahem ovoce a zeleniny (Cibula, Petruželka a kol., 2009, s. 465-466).

4.3 Prekanceróza karcinomu endometria

Přednádorové změny se liší u různých histologických typů. Prekancerózou karcinomu endometria typu I je atypická hyperplazie. Hyperplazie se dělí na atypické a bez atypií – bez genetických změn. Atypické až ve 20-40% případů progredují do karcinomů, nebo se vyskytují na jiném místě endometria současně s karcinomem. Diagnosticky se poznají poruchou stratifikace jader včetně jejich struktury. Jádra mohou být oválná s prominentními jádérky, nebo hyperchromní s nerovnou jadernou membránou a častou mitózou. Diagnostika této hyperplázie je v jisté míře subjektivní, intra-i interpersonální reprodukovatelnost je poměrně malá. Z toho důvodu byla snaha vytvořit jiné klasifikační schéma – endometriální intraepiteliální neoplázií (zkratka EIN). Výhodou je objektivní hodnocení znaků jako je rozsah stromální a žlázné složky neoplázie, odlišnosti jader od okolního endometria, velikost ložiska (nejméně 1mm), vyloučení karcinomu endometria a benigních změn, které nespádají pod hyperplazie. V současnosti se používání EIN neprosadilo, je užívána jako synonymum pro atypickou hyperplázii a nadále se hodnotí dle WHO klasifikace (Dundr, 2012, s. 30-31).

Prekancerózou karcinomu endometria typu II je karcinom in situ, který je spojovaný zejména s vývojem uterinního serózního karcinomu. Základem je mutace supresorového genu p53, jež je identifikována u prekursoru asi v 80%.

Prekancerózy endometria jsou léčeny hysterektomií s oboustrannou adnexetomií. Jestliže má pacientka přání zachovat možnost reprodukce, léčba probíhá pomocí hormonální terapie o denní aplikaci 100-200 mg medroxyprogesterocetátu po dobu půl roku. Následně probíhá hysteroskopická kontrola a biopsie endometria (Feranec, Mouková a Chovanec, 2013, s.53).

4.4 Klasifikace nádorů děložního těla

Nádory těla děložního se klasifikují podle pravidel Mezinárodní federace pro gynekologii a porodnictví (FIGO). V roce 2008 proběhly změny v klasifikaci karcinomu endometria, které umožnily lepší naplánování adekvátní terapie a zlepšily definování prognózy pacientek. Další kategorií je TNM klasifikace, která se používá

jen pro karcinomy. Daná diagnóza nádoru se musí histologicky či cytologicky ověřit (Sehnal et al., 2014, s. 101).

FIGO 2008	TNM 2010	
	TX	primární nádor nelze hodnotit
nově nehodnotí	T0	bez známek primárního nádoru
nově nehodnotí	Tis	karcinom in situ (preinvazivní karcinom)
I	T1	nádor ohraničený na tělo děložní
IA	T1a	nádor omezen na endometrium nebo postihuje méně než polovinu myometria
IB	T1b	nádor postihuje polovinu či více myometria
II	T2	invaze do stromatu hrdla, ale nešíří se mimo dělohu (invaze do endocervikálních žlázek se nově hodnotí jako stadium I)
IIIA	T3a	nádor postihuje serózu těla děložního a/nebo adnexa (přímým šířením či metastázami)
IIIB	T3b	postížení pochvy a/nebo parametrií přímým prorůstáním nebo metastázami
IIIC1	T1,2,3 N1	metastázy v pánevních lymfatických uzlinách
IIIC2	T1,2,3 N1, N2*	metastázy v paraaortálních (suprapelvických) lymfatických uzlinách (s nebo bez postížení pánevních uzlin)
IVA	T4	postížení sliznice močového měchýře a/nebo střeva
IVB	M1	vzdálené metastázy (včetně metastáz mízních uzlin inguinálních nebo nitrobřišních uzlin mimo pánevních a paraaortálních)

Obrázek 8- Staging karcinomu endometria

Zdroj: Sehnal et al., 2014, s. 102

Děložní sarkomy se vyskytují vzácně, a přestože mají agresivní růst a jsou velice dobře prostudovány, nelze je klasifikovat do jedné skupiny z důvodu rozdílné biologické povahy a nejasné optimální terapie. Smíšený sarkom- karcinosarkom je klasifikován stejným způsobem jako endometriální karcinom (Sehnal et al., 204, s.102).

FIGO 2008	TNM 2010	
I	T1	tumor je omezen na dělohu
IA*	T1a*	nádor 5 cm nebo méně v největším rozměru
IB*	T1b*	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
IA**	T1a**	nádor omezen na endometrium/endocervix
IB**	T1b**	nádor postihuje méně než polovinu myometria
IC**	T1c**	nádor postihuje polovinu nebo více myometria
II	T2	nádor se šíří mimo dělohu, ale nepřesahuje hranice pánve
IIA	T2a	nádor postihuje adnexa
IIB	T2b	nádor postihuje jiné pánevní tkáně/orgány
III	T3	nádor postihuje břišní orgány (nikoliv jen svým objemem přesahuje hranice pánve)
IIIA	T3a	jedno ložisko v peritoneální dutině mimo pánev
IIIB	T3b	více než jedno ložisko v peritoneální dutině mimo pánev
IIIC	T1,2,3 N1	postížení regionálních lymfatických uzlin
IVA	T4	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta
IVB	M1	vzdálené metastázy (mimo adnexa, pánevní a peritoneální tkáně)

Pozn.: *platí pro leiomyosarkom, endometrialní stromální sarkom, ** platí pro adenosarkom

Obrázek 9- Staging děložního sarkomu

Zdroj: Sehnal et al., 2014, s. 102

4.5 Léčba nádorů děložního těla

4.5.1 Terapie karcinomů děložního těla

Za základní léčebnou modalitu karcinomu a karcinosarkomu dělohy je považována **chirurgická léčba**, která napomáhá stanovit vhodnou adjuvantní léčbu. Karcinom endometria se dělí na 2 skupiny (Sirák, 2015b, s. 4). První skupina je s nízkým rizikem- stadium I, grading 1 a stadium I, grading 2 s invazí zasahující do méně než poloviny myometria. Druhá skupina je s vysokým rizikem, sem se řadí pacientky nesplňující kritéria první skupiny.

Chirurgická terapie skupiny s nízkým rizikem se skládá z hysterektomie, laparotomické, laparoskopické nebo robotické bilaterální adnexektomie. Lze udělat peroperační biopsii a zaslat vzorek k histologickému vyšetření. Jestliže se pacientka přeřadí do vysokorizikové skupiny, je nutné rozšíření operačního výkonu jako u druhé skupiny.

Chirurgická léčba skupiny s vysokým rizikem je složena z hysterektomie, bilaterální adnexektomie a systematické aortopelvicke lymfadenektomie. U serózního a jasnobuněčného karcinomu je operace rozšířena o infrakolickou lymfadenektomii, appendektomii a laváž. U stadia FIGO III se postupuje při operacích individuálně, cílem je maximální odstranění nádorové masy bez rezidua (Chovanec, 2016).

V případě, že jsou přítomny rizikové faktory (např. pacientka starší 60ti let, postižena dolní část dělohy, prorůstání nádoru do lymfatických uzlin), přikláníme se k možnosti **adjuvantní terapie**. U stadia IA grading1-3 je doporučen dohled lékařem, u grading 3 lze zvážit brachyterapii a k doplnění i aortopelvicke lymfadenektomii. Ve stadiu IB grading 1-2 je doporučována observace či brachyterapie, u grading 3 zevní radioterapie pánve společně s brachyterapií. FIGO II grading 1-2 se provádí samostatná adjuvantní brachyterapie pomocí vaginálního válce o dávce 6x7 Gy v 5mm od povrchu, aplikuje se dvakrát za týden, nebo jedenkrát týdně o dávce 3x7 Gy. Při gradingu 3 zevní ozáření pánve a brachyterapie. U stadia III, IVA chemoterapie a následná radioterapie s případnou brachyterapií, u FIGO IVB se může naordinovat chemoterapie/ hormonální terapie/ zevní ozáření. Dávky radioterapie po operacích jsou totožné u všech pacientek, a to kombinace zevního ozáření 5x1,8 Gy za týden o dávce 45-50,4 Gy a brachyterapie s vysokodávkovým příkonem 2x5,5 Gy nebo 3x5 Gy v 5mm od povrchu válce jednou týdně (Šlampa et al., 2014, s. 182-183).

Kurativní radioterapie je zvolena v případě odmítnutí operačního výkonu, kontraindikací operace a u neoperabilních stadií. Samostatná primární uterovaginální brachyterapie je metodou volby u stadií IA G1-2, s aplikací jedenkrát za týden o dávce 5x7,5 Gy nebo 4x8,5 Gy ve 2 cm bočně od středu aplikátoru. Cílovým objemem je celá děloha, děložní čípek a proximální část pochvy. Kurativní zevní radioterapie v kombinaci s uterovaginální brachyterapií je indikována u stadií IA grading 3, IB, II, IIIB. Standardní frakcionace zevního ozáření 5x1,8 Gy za týden o dávce 45 Gy nejčastěji technikou IMRT nebo čtyř polí, brachyradioterapie s aplikací jednou týdně 3x6-7 Gy nebo 2x7,5-8 Gy.

Paliativní radioterapie je zvolena individuálně u pacientek dle celkového stavu a rozsahu nemoci. U nádorů, které jsou rozsáhlé a krvácející je možno indikovat jednorázovou hemostypickou zevní radioterapii dělohy ze dvou protilehlých polí (předozadní a zadopřední) o dávce 10 Gy nebo brachyterapii (Šlampa et al., 2014, s. 183-184).

Chemoterapie je indikována jako adjuvantní léčba stadia T3, v případě postižení lymfatických uzlin, eventuálně konkomitantně s radioterapií, dále u paliativní terapie stadia IV a léčby recidivujícího onemocnění. Podmínkou chemoterapie je předpoklad délky života více než půl roku a dodržení dávky cytostatik. Standardní adjuvantní léčba probíhá v 6 cyklech Paklitaxelu/Carboplatiny v intervalu tři týdny. Komplexní terapie po operacích probíhá například kombinací cytostatik karboplatiny a paklitaxelu 175mg/m² 21-24 dnů ve 3-6 cyklech; cisplatinu 50 mg/m² a doxorubicinu 60 mg/m² v intervalu 24-28 dnů celkem 3-6 cyklů (Chovanec, 2016).

4.5.2 Terapie sarkomů děložního těla

Léčba sarkomů dělohy je u operabilních nádorů primárně chirurgická, skládá se z hysterektomie, oboustranné adnexektomie (lze individuálně vynechat na přání pacientky z důvodu zachování fertility), případně z chirurgické resekce nádorového šíření na děloze. U primárně neoperabilního tumoru se provádí cílená radioterapie, je možnost kombinace s brachyterapií a po skončení primární terapie se zvažuje chirurgická léčba (Sirák, 2015b, s. 5).

Adjuvantní léčba endometriálního stromálního sarkomu u stadia I spočívá v pozorování pacientky lékařem, ve stadiích II, III, IV je metodou volby hormonální terapie. U leiomyosarkomu stadia I je doporučováno sledování, u stadia II, III IVA

chemoterapie a/nebo radioterapie (Šlampa et al., 2015, s. 185). Nejúčinnější chemoterapií je monoterapie doxorubicinem, je možné použít i kombinaci cytostatik docetaxel a gemcitabin (Chovanec, 2016). Ve stadiu IVB je indikována paliativní chemoterapie, může se kombinovat i s paliativní radioterapií (Sirák, 2015b, s. 8).

Až 80% onemocnění recidivuje do dvou let od chirurgické léčby a více než 70% je lokalizovaných v poševním pahýlu, což z důvodu dobré lokalizace je vyléčeno až 73% případů. Tříleté přežití u recidiv karcinomu endometria je udáváno téměř v 51%. Chirurgická léčba je vhodná u pacientek, které byly dříve ozářené. Radioterapie je vhodnou léčebnou modalitou u dříve neozářených pacientek, jestliže se ozařují spádové lymfatické uzliny společně s regionálními paraaortálními uzlinami. V případě malých recidiv, které jsou lokalizované na poševním pahýlu, je zvolena zevní radioterapie 45-60 Gy v kombinaci s brachyterapií do celkové dávky 70-90 Gy. U recidiv, které postihují jen vaginální sliznici maximálně do 5mm od povrchu je možné použít brachyterapii vaginálním válcem jako samostatnou léčebnou metodu. Alternativou k vaginálnímu válci může být stíněný válec, kolpostat. Minimální dávka při brachyterapii je 60 Gy v 5mm od povrchu válce. Chemoterapie se užívá jako paliativní metoda, největší účinnost je prokázána u kombinace karboplatiny a paklitaxelu nebo cisplatinu a doxorubicinu. Další možností terapie recidiv je hormonální léčba pomocí gestagenů (Kubecová a Regináčová, 2015, s. 236-237).

4.6 Kritické orgány, nežádoucí účinky radioterapie a prognóza nádorů děložního těla

Kritickými orgány při ozáření malé pánve jsou rektum, močový měchýř, tenké střevo, ledviny a mícha (Šlampa et al., 2014, s. 187).

Nežádoucí účinky ozáření se dělí na časné a pozdní. Mezi časné komplikace, které se projeví v průběhu ozáření a odezní do pár týdnů, patří průjmy, plynatost, polakisurie, dysurie, vzácně hematurie, erytémy nebo edémy kůže a sliznice. Pozdní se objevují po šesti a více měsících po ozáření, často jsou nevratné (Kubecová et al., 2011, s. 140). Do této skupiny patří postaktinická cystitida a proktitida, vznik vezikálních či rektálních píštělí a vředů, zhuštění vaziva v parametriích, otok dolních končetin (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 209).

Prognóza zhoubných nádorů děložního těla závisí na jeho stadiu, gradingu a zda jsou postiženy lymfatické uzliny. U stadia IA, kdy je postiženo jen endometrium nebo tumor zasahuje na povrch myometria a nádor je dobře diferencovaný (G1), dosahuje pětileté přežití téměř 98%. V případě, že nádor prorostl k seróze nebo je středně diferencovaný, snižuje se přežití pěti let na 87-90%. Při gradingu 3 klesá přežití na 70-78%. Ve stadiu II roste nádor do děložního hrdla, pětileté přežití pacientek dosahuje 65%. U stadia III, kdy nádor roste mimo dělohu, je šance pětiletého přežití 15-30%. U stadia IV prorůstá tumor do rekta či močového měchýře, klesá pětileté přežití jen na 5%. Po léčbě probíhá celoživotní kontrola pacientky. První a druhý rok jsou návštěvy u lékaře každé 3 měsíce, třetí až pátý rok každého půl roku a následně jedenkrát za rok. Vždy se provádí komplexní gynekologické vyšetření a odběr vzorku na cytologii. V určitém období je prováděn UZ ledvin, malé pánve, rentgen srdce a plic, odběr krve na biochemii i s kontrolou tumor markeru Ca 125, který často reaguje na progresi nemoci (Kubecová et al., 2011, s. 146).

Závěr

Cílem mé přehledové bakalářské práce je předložit nejnovější poznatky o radioterapii gynekologických malignit. Také se zaměřuje na informace o: epidemiologii, klasifikaci, histologii, prekancerózu a dalších možnostech terapie zhoubných gynekologických nádorů; prognóze jednotlivých onemocnění, rizikových orgánech a nežádoucích účincích radioterapie.

Práce je rozdělena do čtyř hlavních kapitol, první část se zabývá nádory vulvy. Radioterapie v tomto případě může být indikována jako léčba primární, adjuvantní, neoadjuvantní i paliativní. V druhé kapitole jsou popsány nádory pochvy, radioterapie je nejdůležitější léčebnou modalitou. Komplexní léčba žen se ve většině případů skládá ze zevního ozáření a brachyterapie, nejčastěji pomocí vícekanálového vaginálního válce. Třetí kapitola se věnuje nádorům hrdla děložního, které jsou na třetím místě v celosvětovém žebříčku výskytu gynekologických nádorů. Volba vhodného léčebného postupu závisí na stádiu onemocnění, od stadia IIB po IVB se indikuje radioterapie (zevní ozáření s brachyterapií, kde se nejvíce užívá uterovaginální Fletcherův válec) v kombinaci s chemoterapií. Poslední část přehledové bakalářské práce se věnuje nejčastějším nádorům ženského pohlavního ústrojí, tedy nádorům těla děložního. Karcinomy děložního těla se primárně léčí chirurgicky, kurativní radioterapie má ale nezastupitelný význam v případě odmítnutí či kontraindikace chirurgické léčby. Dále se radioterapie využívá jako adjuvantní a paliativní léčba.

Referenční seznam

1. ADAM, Zdeněk et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2.*, aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004, 684 s. ISBN 80-247-0896-5.
2. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ, Jiří VORLÍČEK et al. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. 1.vyd.* Praha: Galén, 2010, 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9.
3. CIBULA, David, Luboš PETRUŽELKA a kol. *Onkogynekologie. 1.vyd.* Praha: Grada, 2009, 614 s. ISBN 978-80-247-2665-6.
4. DI DONATO, Violante et al. 2012. Vaginal cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. [online] Ireland: Elsevier Ireland Ltd, roč. 81, č. 3, s. 286-295 [cit. 2017-02-10]. ISSN: 1879-0461. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2011.04.004
5. DOLEČKALOVÁ, Miluše, Dana KRÁLOVÁ, Jana KUTOVÁ, Alena CHOUROVÁ, Petr BERKOVSKÝ a Jana Rusinová. Je ještě místo pro radioterapii v léčbě nádorů vaječníků? *Onkologie*. [online]. 2015; **9**(3), 146–150. [cit. 2017-03-13]. ISSN: 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/en/artkey/xon-201503-0011.php>
6. DUNDR, Pavel a Kristýna NĚMEJCOVÁ. Novinky v histopatologické diagnostice prekanceróz a nádorů ženského genitálu. *Česká gynekologie*. 2015, roč. 80, č. 2, s. 93-96. ISSN 1210-7832.
7. DUNDR, Pavel. Prekancerózy endometria, děložní tuby a ovaria: přehled současné problematiky. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. 2012, **48** (1), 30-34. ISSN 1210-7875.
8. DUŠEK, Ladislav, Jan MUŽÍK, Denisa MALÚŠKOVÁ a Jakub GREGOR. 2014. Epidemiologie zhoubných nádorů se zavedeným screeningem v mezinárodním

srovnání. *Klinická onkologie*. [online] 2014, roč 7, suppl 2, s. 40-48 [cit. 2017-02-13]. ISSN: 1802-5307. Dostupné z: DOI: 10.14735/amko20142S40

9. DUŠEK, Ladislav, Jan MUŽÍK, Miroslav KUBÁSEK, Jana KOPTÍKOVÁ, Jan ŽALOUĐÍK a Rostislav VYZULA. Incidence a mortalita - vývoj v čase: C52 - ZN pochvy, ženy. In: *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2016]. [cit.2016-11-02]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
10. FERANEC, R., Lucie MOUKOVÁ a Josef CHOVANEC. Prekancerózy v gynekologii – endometrium. *Klinická onkologie*. BRNO: Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 2013, **26**(Supp), 53. ISSN 0862-495x.
11. FERANEC, Richard. *Standard-karcinom zevního genitálu (vulvy)*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2016. Zapsáno 1.10.2016. Dostupné z: <https://www.mou.cz/5-1-karcinom-zevniho-genitalu-vulvy/f88>
12. GLASER, Scot a Sushil BERIWAL. Brachytherapy for malignancies of the vagina in the 3D era. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. [online] Poznaň : Termedia Pub. House, 2015, roč. 7, č. 4, s. 312-318 [cit. 2017-02-10]. ISSN: 2081-2841. Dostupné z DOI:10.5114/jcb.2015.54053.
13. HYNKOVÁ, Ludmila, ŠLAMPA, Pavel et al. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6.
14. CHOVANEC, Josef a Monika Náležinská. Nádorové onemocnění těla děložního. *Linkos* [online]. 2014c [cit. 2017-02-27]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/nadorove-onemocneni-tela-delozniho/>
15. CHOVANEC, Josef a Monika NÁLEŽINSKÁ. Přehled diagnostiky a léčby karcinomu děložního hrdla. *Onkologie*. [online]. 2014b, roč. 8, č. 6, s. 269-274. [cit. 2017-02-15]. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/06/07.pdf>

16. CHOVANEC, Josef a Monika NÁLEŽINSKÁ. Nádorové onemocnění pochvy. *Linkos* [online]. 2014a [cit. 2017-02-06]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/nadorove-onemocneni-pochvy/>
17. CHOVANEC, Josef, Lucie MOUKOVÁ a Richard FERANEC. Prekancerózy v gynekologii – vulva. *Klinická onkologie*. BRNO: Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 2013, **26**(Supp), 44-46. ISSN: 0862-495x.
18. CHOVANEC, Josef. *Standard- karcinom děložního těla*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2016. Zapsáno 1.10.2016. Dostupné z: <https://www.mou.cz/5-4-karcinom-delozniho-tela/f91>
19. KELLAS'LECZKA, Sylwia, Brygida BIAŁAS, Marek FIJAŁKOWSKI et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy in locally advanced and recurrent vulvar cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. [online] 2016, 8(1), 32–40. [cit. 2017-01-20]. ISSN: 2081-2841. Dostupné z doi: 10.5114/jcb.2016.58081
20. KERR, David et al. *Oxford textbook of oncology*. 3.vyd. Oxford: Oxford University Press, 2016, 1007 s. ISBN 978-0-19-965610-3.
21. KOLAŘÍK, Dušan, Michael HALAŠKA a Jaroslav FEYEREISL. *Repetitorium gynekologie*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2008, 1030 s. ISBN 9788073451387.
22. KUBECOVÁ, Martina a Kateřina NEKOLNÁ. Radioterapie v léčbě zhoubných nádorů vulvy. *Praktická gynekologie*. 2005, **9**(5), 31-33. ISSN 1211-6645.
23. KUBECOVÁ, Martina a Klaudia REGINÁČOVÁ. Recidivy gynekologických malignit. *Onkologie*. 2015, **9**(5), 235-238. ISSN 1802-4475.
24. KUBECOVÁ, Martina et al. *Onkologie*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 2011, 178 s. ISBN 978-80-254-9742-5.

25. Masarykův onkologický ústav. *Standard-karcinom děložního hrdla*. 2016b. Zapsáno 1.10.2016. Dostupné z: <https://www.mou.cz/5-3-karcinom-delozniho-hrdla/f90>
26. Masarykův onkologický ústav. *Standard-karcinom pochvy*. 2016a. Zapsáno 1.10.2016. Dostupné z: <https://www.mou.cz/5-2-karcinom-pochvy/f89>
27. MUŽÍK, Jan, Lenka ŠNAJDROVÁ a Jakub GREGOR.©2015. *Epidemiologie karcinomu hrdla děložního v České republice*. Cervix.cz [online]. [cit. 2017-02-13]. Dostupné z: <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho>
28. PILKA, Radovan, Martin PROCHÁZKA et al. *Gynekologie*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012, 217 s. ISBN 978-80-244-3019-5.
29. ROB, Lukáš, Helena ROBOVÁ, Roman CHMEL a Petr ŠKAPA. Gynekologické prekancerózy z pohledu klinika dnes a zítra. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. Praha: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně 2012, **48**(1), 9-14. ISSN 1210-7875.
30. ROZTOČIL, Aleš et al. *Moderní gynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2011, 508 s. ISBN 978-80-247-2832-2.
31. SEHNAL, Borek, Kamila BENKOVÁ, Emanuela KMONÍČKOVÁ, Daniel DRIÁK, Zuzana ŠPŮRKOVÁ, Kateřina MAXOVÁ a Jiří SLÁMA. Současný staging zhoubných nádorů děložního těla a jeho význam pro klinickou praxi. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. 2014, **50**(2), 100-105. ISSN 1210-7875.
32. SIRÁK, Igor, Miroslav HODEK, Jiří PETERA, Zdeněk ZOUL, Milan VOŠMIK a Jan JANSÁ. Radioterapie v léčbě karcinomu vulvy. *Česká gynekologie*. 2013, **78**(3), 257-262. ISSN 1210-7832.

33. SIRÁK, Igor., Linda. KAŠAOVÁ, Jiří PETERA, Milan VOŠMIK a Zdeněk ZOUL. Technika radioterapie s modulovanou intenzitou záření v léčbě gynekologických malignit. *Česká gynekologie*. 2010, **75**(3), 177-181. ISSN 1210-7832.
34. SIRÁK, Igor. *Protokol pro léčbu karcinomu hrdla dělohy*. 2015a. Zapsáno 1.1.2015. Dostupné z:<https://www.fnhk.cz/onko/standardy>
35. SIRÁK, Igor. *Protokol pro léčbu karcinomu těla dělohy*. 2015b. Zapsáno 1.1.2015. Dostupné z:<https://www.fnhk.cz/onko/standardy>
36. SOBIN, Leslie, Mary GOSPODAROWICZ et Christien WITTEKIND. *TNM - Klasifikace zhoubných novotvarů*, 7. vyd. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2011, 246 s. ISBN 978-80-904259-6-5.
37. ŠKAPA, Petr, Helena ROBOVÁ, Lukáš ROB a Josef ZÁMEČNÍK. Prekancerózní léze vulvy. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. Praha: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 2012, **48**(1), 15-21. ISSN 1210-7875.
38. ŠLAMPA, Pavel et al. *Radiační onkologie v praxi*. 4. aktual. vyd. Brno: MOÚ, 2014, 353 s. ISBN: 978-80-86793-34-4.
39. ŠLAMPA, Pavel, Jiří PETERA et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
40. TOMÁŠEK, Jiří et al. *Onkologie: minimum pro praxi*. 1. vyd. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius, 445 s. ISBN 978-80-88046-01-1.

Seznam zkratek

3D	trojrozměrný
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
Ca	Calcium
CIN	cervikální intraepiteliální neoplázie
cm	centimetr
cm ³	centimetr krychlový
CT	výpočetní tomografie
d-VIN	diferencovaný typ vulvární intraepiteliální neoplázie
EIN	endometriální intraepiteliální neoplázie
FIGO	Mezinárodní federace pro gynekologii a porodnictví
FU	Fluorouracil
G	grading
Gy	Gray
HDR	high dose rate
HPV	human papiloma virus
HR	high risk
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
Ir	Iridium
LR	low risk
max	maximálně
mg	miligram
mg/m ²	miligram na metr čtvereční
mm	milimetr
PET	pozitronová emisní tomografie
rtg	rentgenový
SIL	skvamózní intraepiteliální léze
T	tumor
u-VIN	obvyklý typ vulvární intraepiteliální neoplázie
UZ	ultrazvuk
VaIN	vaginální intraepiteliální neoplázie
VIN	vulvární intraepiteliální neoplázie
WHO	Světová zdravotnická organizace

Seznam obrázků

Obrázek 1- Vývoj ZN vulvy v čase.....	9
Obrázek 2- TNM klasifikace nádorů vulvy	11
Obrázek 3- Vývoj ZN pochvy v čase	15
Obrázek 4- TNM a FIGO klasifikace karcinomu vagíny.....	18
Obrázek 5- Vývoj ZN hrdla děložního v čase	22
Obrázek 6- TNM a FIGO klasifikace karcinomu děložního hrdla.....	24
Obrázek 7- Vývoj ZN těla děložního v čase	29
Obrázek 8- Staging karcinomu endometria	32
Obrázek 9- Staging děložního sarkomu	32

Seznam tabulek

Tabulka 1- Stadia dle TNM a FIGO klasifikace nádorů vulvy	12
Tabulka 2- TNM klasifikace vaginálních nádorů	17