UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Bc. Tereza Macúchová

Konizace děložního čípku a její dopad na otěhotnění, těhotenství a porod

Diplomová práce

Vedoucí práce: PhDr. Mgr. Daniela Nedvědová, Ph.D.

Olomouc 2024

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

Olomouc 2. května 2024

Bc. Tereza Macúchová

Děkuji vedoucí mé diplomové práce, PhDr. Mgr. Daniele Nedvědové, Ph.D., za odborné vedení a cenné rady při zpracování diplomové práce. Také bych ráda poděkovala rodině za podporu po celou dobu studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Diplomová práce

Téma práce: Konizace děložního čípku a její dopad na otěhotnění, těhotenství a porod

Název práce: Konizace děložního čípku a její dopad na otěhotnění, těhotenství a porod

Název práce v AJ: Cervical conization and its effects on conception, pregnancy and childbirth

Datum zadání: 2022-02-01

Datum odevzdání: 2024-02-05

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav porodní asistence

Autor práce: Bc. Macúchová, Tereza

Vedoucí práce: PhDr. Mgr. Daniela Nedvědová, Ph.D.

Oponent práce: prof. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Abstrakt v ČJ: Diplomová práce se věnuje tématu konizace a jejímu dopadu na otěhotnění, těhotenství a porod. Dlouhé prekancerózní stádium karcinomu děložního čípku poskytuje ideální podmínky pro včasné zachycení a léčbu. V posledních letech bylo však zjištěno, že léčba cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) zvyšuje riziko komplikací v následujícím těhotenství. V teoretické části jsou shrnuty základní poznatky o karcinomu děložního čípku a jeho prekancerózách u netěhotné a těhotné populace žen se zaměřením na jejich léčbu a dopady léčby na otěhotnění, těhotenství a porod. V praktické části bylo hlavním cílem posoudit dopad LLETZ na otěhotnění ženy, průběh těhotenství a na porod. Výzkumné šetření probíhalo pomocí retrospektivní analýzy zdravotnické dokumentace v Centru ambulantní gynekologie a primární péče v Brně a ve Fakultní nemocnici Brno. Do výzkumu bylo zapojeno 162 žen z toho 81 žen s anamnézou LLETZ a 81 žen bez ní. Následně byl statisticky posouzen výskyt jednotlivých komplikací při otěhotnění, během těhotenství a porodu. Výstupem je zjištění, že incidence sledovaných komplikací je poměrně nízká u obou skupin. Prokázala se souvislost mezi výkonem LLETZ a inkompetencí děložního čípku a předčasným porodem. Inkompetence hrdla ohrožovala těhotenství 12,35 % žen po LLETZ. 11,11 % žen po LLETZ porodilo předčasně. LLETZ nemá dopad na otěhotnění a fyziologický průběh porodu.

Abstrakt v AJ: The diploma thesis deals with the topic of conization and its impact on conception, pregnancy and childbirth. The long precancerous stage of cervical cancer provides ideal conditions for early detection and treatment. However, in recent years, treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) has been found to increase the risk of complications in subsequent pregnancies. The theoretical section summarizes the basic knowledge of cervical cancer and its precancers in the non-pregnant and pregnant female population, focusing on their treatment and the impact of treatment on conception, pregnancy and delivery. In the practical part, the main objective was to assess the impact of LLETZ on a woman's conception, the course of pregnancy and on delivery. The research investigation was carried out by retrospective analysis of medical records at the Centre of Outpatient Gynaecology and Primary Care in Brno and at the University Hospital Brno. The study included 162 women, 81 with a history of LLETZ and 81 without. Subsequently, the incidence of individual complications during pregnancy, pregnancy and delivery was statistically assessed. The findings revealed that the incidence of the complications studied was relatively low in both groups. An association between LLETZ procedure and cervical incompetence and preterm delivery was demonstrated. Cervical incompetence threatened the pregnancy of 12,35 % women after LLETZ. 11,11 % women delivered prematurely after LLETZ. LLETZ had no impact on conception and physiological outcome of labour.

Klíčová slova v ČJ: děložní čípek, cervikální intraepiteliální neoplazie, karcinom děložního čípku, konizace, léčba, LLETZ, těhotenství, předčasný porod

Klíčová slova v AJ: cervix uteri, cervical intraepithelial neoplasms, cancer of cervix, conization, treatment, LLETZ, pregnancy, preterm labour

Rozsah: 98 stran/2 přílohy

OBSAH

ÚVOD **8**

1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI **10**

2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA **11**

2.1 PREKANCERÓZNÍ ZMĚNY DĚLOŽNÍHO ČÍPKU 12

2.1.1 Management prekancerózních změn děložního čípku *19*

2.2 LÉČBA PREKANCERÓZ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU 21

2.3 LÉČBA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO ČÍPKU 29

3 CERVIKÁLNÍ ABNORMALITY V TĚHOTENSTVÍ **34**

3.1 LÉČBA PREKANCERÓZ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU V TĚHOTENSTVÍ 36

3.2 KARCINOM DĚLOŽNÍHO ČÍPKU V TĚHOTENSTVÍ 37

4 NEGATIVNÍ DOPADY KONIZACE **39**

4.1 STERILITA A INFERTILITA 40

4.2 PŘEDČASNÝ POROD 41

4.3 ZPŮSOB PORODU 43

5 METODIKA VÝZKUMU **45**

5.1 DÍLČÍ CÍLE 45

5.2 VÝZKUMNÉ OTÁZKY A HYPOTÉZY 45

5.3 CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU 47

5.4 METODA SBĚRU A ZPRACOVÁNÍ DAT 47

5.5 REALIZACE VÝZKUMU 48

6 VÝSLEDKY VÝZKUMU **49**

6.1 STATISTICKÝ PŘEHLED 49

6.2 STATISTICKÉ TESTOVÁNÍ HYPOTÉZ 61

7 DISKUZE **78**

8 ZÁVĚR **82**

REFERENČNÍ SEZNAM **83**

SEZNAM ZKRATEK **89**

SEZNAM OBRÁZKŮ **91**

SEZNAM TABULEK **92**

SEZNAM GRAFŮ **94**

SEZNAM PŘÍLOH **95**

ÚVOD

Vznik karcinomu děložního čípku je dlouhodobý proces, který začíná infekcí lidským papillomavirem (HPV). Karcinom se vyvíjí prostřednictvím premaligních lézí, které jsou označovány jako cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). Díky relativně dlouhému stádiu preinvazivního onemocnění je možné zavčas onemocnění odhalit a léčit. Prostřednictvím účinných screeningových a očkovacích programů ve vyspělých zemích se incidence a mortalita karcinomu děložního čípku v průběhu let neustále snižuje (Armstrong et al., 2022). Ve vyspělých zemích je roční incidence středních a těžkých dysplazií 1,5 na 1 tisíc žen a nejvyšší incidence je ve věkové skupině žen 25-29 let (Dovnik et al., 2023). Léčba CIN má za cíl zabránit rozvoji karcinomu. Konizace je standardním postupem léčby dysplazie děložního čípku. Mnoho žen, které podstoupí konizaci, je v reprodukčním věku a chtějí v budoucnu otěhotnět (Åström et al., 2023). V České republice (ČR) v roce 2022 byl průměrný věk prvorodičky necelých 30 let (NZIP). Účelem konizace je vyříznutí prekancerózních oblastí při zachování funkcí děložního čípku. Studie však ukazují, že předchozí konizace může zvýšit riziko komplikací v následujícím těhotenství (Åström et al., 2023). Kvůli zjištění, že chirurgické zákroky na čípku mají negativní dopad na reprodukční zdraví ženy, je v posledních letech léčba anatomicky konzervativnější a individualizovanější (Maina et al., 2019). Konizace může způsobit inkompetenci děložního čípku, která následně vede k potratu nebo předčasnému porodu. Fyziologické funkce čípku může narušit stenóza, sekundární infekce nebo změny biofyzikálních vlastností cervikálního sekretu. Dalšími komplikacemi, které mohou těhotnou ženu postihnout, jsou chorioamnionitida a předčasná ruptura plodových obalů (PPROM), které vedou k předčasnému porodu a následným nepříznivým výsledkům novorozenců jako přímý důsledek nedonošenosti. Strukturální změny cervixu mohou také ovlivnit průběh porodu. Konečný dopad závisí na velikosti odstraněné tkáně, hloubce defektu, na metodě operační techniky a na procesu hojení (Crha et al., 2020).

Během těhotenství se zvětšuje transformační zóna ektocervixu a ta je pak náchylnější k HPV infekci. V průběhu těhotenství je diagnostikováno přibližně 1,3-2,7 případů CIN na 1 tisíc žen. Prevalence CIN u těhotných žen je podobná jako u stejné věkové skupiny netěhotných žen, a to 2-7 %. Incidence karcinomu děložního čípku je u těhotných žen 1,5- 12 případů na 100 tisíc těhotenství (Grimm et al., 2020). Management těhotných žen s abnormálním cytologickým nálezem je pro lékaře výzvou. Na jedné straně je potřeba zachovat

zdraví matky a vyloučit invazivní léze, na druhé straně by nemělo být ohroženo těhotenství a zdraví nenarozeného dítěte (Freudenreich et al., 2022).

Diplomová práce je rozdělená na teoretickou část a praktickou část. V teoretické části je cílem sumarizovat dohledané publikované aktuální poznatky o karcinomu děložního čípku a jeho prekancerózách u netěhotné a těhotné populace žen se zaměřením na jejich léčbu a dopady léčby na otěhotnění, těhotenství a porod. Praktická část je věnována metodice a realizaci samotného výzkumu, analýze získaných dat a následně jejich interpretaci. Hlavním cílem výzkumu je posoudit dopad LLETZ na otěhotnění ženy, průběh těhotenství a na porod.

Vstupní literatura:

CIBULA, David a Luboš PETRUŽELKA, 2009. *Onkogynekologie.* Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2665-6.

KOLAŘÍK, Dušan, Michael HALAŠKA a Jaroslav FEYEREISL, 2011. *Repetitorium gynekologie*. 2., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-267-4.

ONDRUŠ, Jiří, 2013. *Screening karcinomu děložního hrdla*. Praha: Maxdorf. Ambulantní gynekologie. ISBN 978-80-7345-322-0.

PILKA, Radovan, 2017. *Gynekologie*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-530-9.

1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

Vyhledávací kritéria:

klíčová slova v ČJ: děložní čípek, cervikální intraepiteliální neoplazie, karcinom děložního čípku, konizace, léčba, nepříznivé dopady, těhotenství, předčasný porod

klíčová slova v AJ: cervix uteri, cervical intraepithelial neoplasms, cancer of cervix, conization, treatment, adverse effects, pregnancy, preterm labour

jazyk: čeština, angličtina

období: 2014-2024

další kritéria: recenzovaná periodika, plnotexty

Databáze: MEDLINE, PubMed, ProQuest, ResearchGate

Celkem nalezeno 83 článků. Vyřazeno 44 článků.

Vyřazující kritéria:

duplicitní články

články, které nesplnily kritéria

články netýkající se cílů

Sumarizace využitých databází a dohledaných článků:

MEDLINE – 21 článků

PubMed – 11 článků

ProQuest – 5 článků

ResearchGate – 2 články

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 39 dohledaných článků.

Pro tvorbu práce byly dále využity 4 monografie a 8 dokumentů.

2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA

Děložní čípek, též známý jako děložní hrdlo nebo cervix uteri, představuje kaudální část dělohy spojující dělohu s pochvou. Úpon pochvy děložní čípek rozděluje na dvě části: portio supravaginalis cervicis uteri a portio vaginalis cervicis uteri. Viditelnou částí při vaginálním vyšetření je portio vaginalis cervicis uteri (cervix). Při popisu cervixu lze identifikovat přední a zadní pysk, které ohraničují zevní branku – ostium uteri, tou vyúsťuje kanál děložního čípku spojující děložní dutinu s pochvou. Cervix je tvořen vazivem, v němž jsou nepravidelně uspořádaná vlákna hladkého svalu. Nejen že je děložní čípek rozdělen na dvě části, ale tyto části jsou pokryty různým typem sliznice. Děložní kanál neboli endocervix je pokryt jednovrstevným cylindrickým žlázovým epitelem uspořádaným v řasy. Zatímco viditelná část cervixu nazývána ektocervix je pokryta vrstevnatým dlaždicovým epitelem. Vrstevnatý dlaždicový epitel má vlastnost ochrannou a je pokračováním poševního krytu. Oproti dlaždicovému epitelu ektocervixu je cylindrický epitel mnohem tenčí a křehčí. Cylindrický a dlaždicový epitel se setkávají v místě zvaném skvamokolumnární junkce (SCJ, junkční zóna, pásmo epiteliální přeměny). Lze ji vidět jako ostrou čáru způsobenou rozdílnou tloušťkou obou epitelů. Tenký cylindrický epitel, který vychází z cervikálního kanálu na povrch děložního čípku (ektopie), je při setkání s kyselým prostředím pochvy postupně nahrazen pevnějším dlaždicovým epitelem. Tento běžný proces transformace je označován jako dlaždicová metaplazie a vytváří nové pásmo SCJ. Oblast proměnlivé velikosti mezi původní a novou SCJ se nazývá transformační zóna. Umístění SCJ se mění v závislosti na věku ženy, hormonálním stavu, užívání hormonální antikoncepce, fázi těhotenství a prodělanému porodnímu traumatu. Kromě epiteliálních změn dochází k nápadným změnám vzhledu děložního čípku od narození do menopauzy (WHO, 2014).

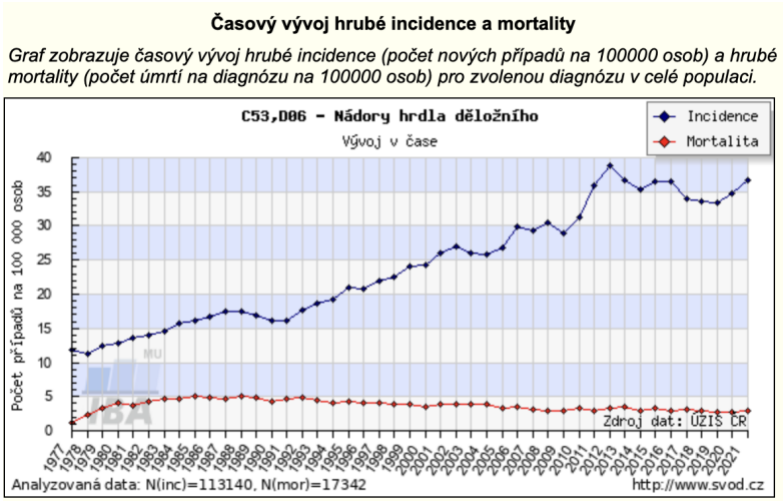
Cervix zajišťuje bariéru mezi prostředím pochvy a endometria, umožňuje průnik spermií a odtok nitroděložního sekretu nebo krve při menstruaci, chrání vyvíjející se těhotenství a umožňuje vaginální porod. Faktorem napomáhajícím správné funkci děložního čípku je cervikální sekret. Cervikální sekret je glykoproteinový gel, který brání proniknutí patogenních mikroorganismů vzestupně do dělohy a přilehlých orgánů a dále umožňuje prostup a přežití spermií. Cervikální sekret produkují endocervikální žlázky, což jsou dutinky zanořené do stromatu cervixu a jsou vystlány cylindrickým epitelem. V ochraně proti patogenům hrají klíčovou roli nejen fyzikálně-chemické vlastnosti cervikálního sekretu, ale také imunitní systém. Buňky imunitního systému jsou umístěny ve sliznici cervixu a patří ke vrozené i adaptivní imunitě. Buňky reagují na hormonální změny a uvolňují mediátory, které řídí migraci

imunitních buněk. V počátečních stádiích infekce buňky imunitního systému produkují velké množství cytokinů, které účinně napadají pronikající patogeny. Během menstruačního cyklu se složení cervikálního sekretu a jeho vlastnosti výrazně mění. Poruchy děložního čípku mohou být příčinou závažných reprodukčních obtíží a těhotenských komplikací (Crha et al., 2020).

2.1 Prekancerózní změny děložního čípku

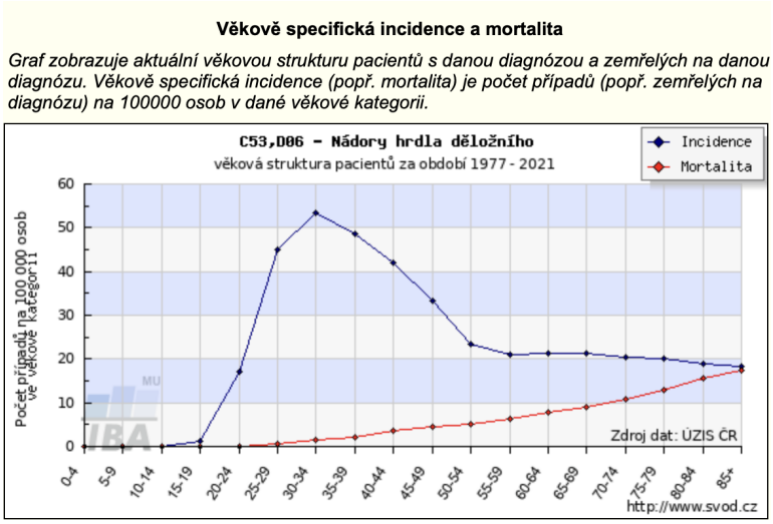
Karcinom děložního čípku je celosvětově 4. nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Dio et al. uvádí, že se každoročně diagnostikuje přibližně 529 800 nových případů a 275 100 úmrtí. Vzhledem k vysoké incidenci představuje závažný zdravotní problém zejména v rozvojových zemích, kde představuje většinu gynekologických nádorů a stále je hlavní příčinou úmrtí žen. Ve vyspělých zemích se díky rozšířenému využívání primární a sekundární prevence výskyt rakoviny děložního čípku enormně snížil (Dio et al., 2023). Světová zdravotnická organizace (WHO) ve své zprávě zveřejnila data z roku 2020, která říkají, že v zemích s nízkými příjmy karcinom děložního čípku představuje 17 % všech případů malignit u žen, zatímco v zemích s vysokými příjmy jsou to pouze 2 %. V zemích s nízkými a středními příjmy je 3x vyšší úmrtnost než v zemích s vysokými příjmy. Málokterá nemoc odráží globální nerovnosti tolik jako rakovina děložního čípku (WHO, 2023). V Evropě je nejhorší situace v Rumunsku, kde má vysoká incidence karcinomu děložního čípku za následek i jednu z nejvyšších úmrtností (Sehnal et al., 2022). Například v Itálii v roce 2020 byla incidence 2 400 nových případů karcinomu děložního čípku na 100 tisíc žen (Corte et al., 2023). Situaci v ČR popisují data Národního onkologického registru (NOR) z roku 2018, která udávají, že karcinom děložního čípku představuje 0,8 % všech malignit a 1,1 % úmrtnosti všech malignit. Podle dostupných statistik z roku 2020 v posledních 10 letech incidence klesla o 25 % a mortalita se ve stejném období snížila o 14 %, ale oproti vyspělým zemím Evropy zůstávají oba parametry vysoké. V roce 2018 bylo nově diagnostikováno 734 případů, což je 14 nových případů na 100 tisíc žen a zemřelo 310 žen, což je skoro 6 úmrtí na 100 tisíc žen (Jak si stojí screening karcinomu děložního hrdla, 2022).

Obrázek 1



Časový vývoj hrubé incidence a mortality karcinomu děložního hrdla v ČR
Zdroj: https://www.svod.cz

Obrázek 2



Věkově specifická incidence a mortalita karcinomu děložního hrdla v ČR
Zdroj: https://www.svod.cz

Většina karcinomů má velice krátké přednádorové stádium na to, aby si pacient všiml změn a bylo možné zavčas onemocnění diagnostikovat a léčit. Karcinom děložního čípku je jedním z mála, u kterého přednádorové stádium trvá mnoho let. To vytváří ideální podmínky pro včasné zachycení a léčbu (WHO, 2014).

Přetrvávající infekce vysoce rizikovými typy HPV způsobuje změny buněk děložního čípku. Invazivnímu karcinomu předchází cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN), která může přetrvávat v organismu i po delší dobu. Infekce HPV hraje klíčovou roli při vývoji neoplazie děložního čípku, téměř 93 % případů karcinomů děložního hrdla obsahuje HPV

deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) (Corte et al., 2023). Udává se, že od prvního setkání s HPV uběhne 15-20 let, než se vyvine karcinom děložního čípku (WHO, 2022).

Prekancerózy děložního čípku jsou dlaždicové CIN, žlázové atypie a adenokarcinom in situ (AIS) (Sehnal et al., 2014). CIN jsou charakterizovány změnami cytologickými a změnami architektonickými. Rozlišujeme dva typy dysplazií na základě podílu dlaždicového epitelu nahrazeného nezralými a nediferencovanými buňkami:

- Skvamózní intraepitelové léze nízkého stupně – LSIL (dříve CIN 1) – mírná dysplazie, nediferencované buňky jsou omezeny na spodní třetině epitelu.
- Skvamózní intraepitelové léze vysokého stupně – HSIL (dříve CIN 2, CIN 3, karcinom in situ) – těžší dysplazie, nediferencované buňky jsou ve 2/3 tloušťky epitelu, nebo v celé vrstvě.

Z historického hlediska se v 70. letech 20. století v Československu používala dvoustupňová Zavadilova klasifikace: abnormální epitel, atypický epitel. Poté byla přijata mezinárodní klasifikace třístupňová: lehká, střední a těžká dysplazie. Tu nahradila koncepce čtyřstupňové klasifikace CIN: CIN 1, CIN 2, CIN 3, karcinom in situ. Dnešní dvoustupňová klasifikace se fakticky vrací ke staré, v západních státech nepublikované a neznámé české klasifikaci. V praxi se lze stále setkat s klasifikací CIN. Žlázové prekancerózy děložního čípku se dělí na adenoatypie a AIS (Čepický, 2021).

CIN mají vysokou míru spontánní regrese. Dovnik et al. ve své práci udávají míru spontánní regrese u CIN 1 ve více jako 60 % případů během 2 let. CIN 2 a CIN 3 jsou považovány za vysoce rizikové léze, ale i u nich je schopnost spontánní regrese (Dovnik et al., 2023). Například Lycke et al. popisují 50 % regresi u CIN 2, zvláště u mladých žen ve věku 25-30 let, které dosahují míry regrese až 60 %. V tom se ale neshodují s dalšími studiemi. Shoda panuje v případě CIN 3, která je bezprostředním prekurzorem karcinomu děložního hrdla (Lycke et al., 2022).

Vzhledem k celosvětové zdravotní zátěži způsobené karcinomem děložního čípku zapříčiněným HPV infekcí přijala WHO globální strategii, která má napomoci k vymýcení karcinomu děložního čípku jako problému veřejného zdraví následujícími cíli:

- 90 % dívek plně očkovaných vakcínou proti HPV do 15 let věku,
- 70 % žen je vyšetřeno vysoce účinným testem na HPV DNA do 35 let a znovu do 45 let věku,
- 90 % žen, u nichž bylo zjištěno onemocnění děložního čípku, podstoupí léčbu (WHO, 2023).

LIDSKÝ PAPILLOMAVIRUS

Před téměř 40 lety předložil německý virolog Harald zur Hausen teorii, že lidský papilomavirus (HPV) hraje klíčovou roli ve vývoji karcinomu děložního hrdla. Následně byla DNA HPV objevena v téměř všech vzorcích z biopsií cervikálního karcinomu. Tento průlomový objev, oceněný Nobelovou cenou za medicínu v roce 2008, zcela změnil pohled na vznik cervikálního karcinomu a vedl k inovacím ve screeningu a vytvoření preventivních vakcín proti HPV (Mladěnka et al., 2016).

HPV patří do čeledi Papillomaviridae. Viriony jsou neobalené a obsahují kruhový dvouvláknový genom DNA. Genetický materiál je uzavřen proteinovou kapsidou. Virus může způsobit buď mírné nebo vážné změny v buňkách. Mírné změny často samy odezní, zatímco vážné změny mohou vést až ke karcinomu. Zásadním krokem je integrace genetické informace viru do genetického materiálu buňky. Napadané buňky změní své chování a začnou nekontrolovaně růst a dělit se (Dovnik et al., 2023).

HPV představuje skupinu více než 200 typů virů. Typy HPV jsou klasifikovány různými způsoby, mimo jiné podle potenciálu rozvoje maligního onemocnění, tj. vysoce rizikové (high risk, HR) vs. nízkorizikové typy (low risk, LR). Genotypy LR – HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 jsou původci low grade skvamózních lézí (LSIL) genitálního traktu a kondylomatózního postižení kůže a sliznic. Genotypy HR – HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 jsou zodpovědné za low i high grade skvamózní léze (HSIL), žlázové léze a maligní onemocnění anogenitální oblasti. Běžně se na infekci podílí více HPV genotypů, ale pouze nejagresivnější způsobují rozvoj onemocnění, které má typicky monoklonální charakter (Mladěnka et al., 2016).

Imunitní odpověď variabilně závisí na jednotlivci, konkrétním typu HPV a délce trvání infekce, ale obecně platí, že infekce nevyvolává silnou imunitní odpověď. Dostupné informace o tom, zda imunita vytvořená přirozenou infekcí HPV poskytuje ochranu proti reinfekci, jsou nejasné. Ve většině případů se u těch, u nichž dojde k buněčným změnám, vytvoří účinná buněčná imunitní odpověď a dojde k regeneraci. Pokud k takové odpovědi nedojde, infekce přetrvává a zvyšuje se pravděpodobnost progrese buněčných změn (WHO, 2022).

HPV infekce je spojena nejen s karcinomem děložního čípku, ale i s rakovinou vulvy, vagíny, úst/krku, penisu a konečníku. HPV infekce způsobuje celosvětově přibližně 5 % všech případů rakoviny (WHO, 2023). Podle rozsáhlé metaanalýzy se HPV infekce podílí na vzniku 84,3 % karcinomů anu, 69,9 % karcinomů pochvy a 40,4 % karcinomů vulvy. V případě dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku je spojitost s HPV infekcí udávána v širokém

rozmezí, metaanalýza publikací z let 1995–2015 zjistila 39,3% pozitivitu HPV u celkového počtu 1 497 karcinomů dutiny ústní (Sehnal et al., 2022).

HPV infekce je běžnou sexuálně přenosnou infekcí, se kterou se téměř všichni sexuálně aktivní jedinci někdy v životě potkají, často bez zjevných příznaků. Nejběžnější cestou přenosu infekce je pohlavní styk. Nemusí dojít k průniku penisu do pochvy, protože HPV se může přenášet pouhým kontaktem kůže v oblasti genitálů. V jedné ze studií se zabývali PCR testováním stěrů z vaginálních ultrazvukových sond a zjistili 28% kontaminaci HPV DNA. Vertikální přenos z matky na dítě je možný asi ve 2,8 % případů. HPV DNA se může objevovat také v plodové vodě ještě před jejím odtokem. Při placentárních mikrotraumatech může dojít k transplacentárnímu přenosu, genotyp HPV 16 byl zjištěn i v pupečníkové krvi. Při porodu může dojít k přenosu infekce na novorozence při průchodu infikovanými porodními cestami (Mladěnka et al., 2016).

V mladém věku jsou ženy nejnáchylnější pro získání HPV infekce, ale mají nejvyšší pravděpodobnost spontánní clearance. Výzkumy předkládají, že organismus ženy do 30 let věku je schopen infekci vyloučit v 70 % případů během 1 roku a v 90 % během 2 let. U ostatní dospělé populace dochází ke spontánní clearanci viru v 35-50 % případů. Výskyt HPV infekce úzce souvisí se začátkem sexuálního života, vyšší prevalence viru je prokázána u mladé populace žen. To je způsobeno tím, že virus napadá zejména metaplastický cervikální epitel, který je u adolescentní populace a v časné dospělosti dobře přístupný a tím zranitelnější. K mladému věku se přidávají další rizikové faktory jako sexuální chování, promiskuita, koitarché před 17. rokem života a užívání hormonální antikoncepce. Ženy užívající hormonální antikoncepci nepoužívají současně bariérové kontracepční metody, proto se jejich riziko nákazy zvyšuje. Pouze u malého procenta žen infekce přechází v chronickou formu, která zapříčiňuje prekancerózní buněčné změny. Předpokládá se, že kofaktory, které přispívají k přetrvání HPV infekce a jejímu působení na epitel děložního hrdla, jsou: onkogenicita typu HPV, stav imunitního systému, infekce lidským imunodeficientním virem (HIV), koinfekce s jinými pohlavně přenosnými onemocněními jako herpes simplex, chlamydie nebo kapavka, parita a nízký věk při prvním porodu, kouření tabáku, užívání hormonální antikoncepce, nízký socioekonomický stav, nedostatečná nutrice a deficit vitamínu C a beta-karotenu. Bylo zjištěno, že žena, která kouří 20 cigaret denně po dobu více než 6 let, má 2x vyšší riziko vzniku cervikálního karcinomu oproti nezatížené populaci. Ženy žijící s onemocněním HIV mají až 6x vyšší pravděpodobnost rozvoje karcinomu děložního čípku (Mladěnka et al., 2016).

SCREENING KARCINOMU DĚLOŽNÍHO ČÍPKU

Od roku 2008 v ČR probíhá organizovaný celonárodní screening karcinomu děložního čípku. Každá žena od 15 let věku má jednou ročně nárok na preventivní gynekologickou prohlídku, jejíž součástí je i screening karcinomu děložního čípku. Horní hranice věku není dána. V populaci žen ve věku 25-65 let je od roku 2014 realizováno aktivní zvaní (Sehnal a Sláma, 2020). Přestože bylo cílem zvýšit účast žen v cervikálním screeningovém programu, projekt aktivního zvaní nakonec zaznamenal rok po zavedení pouze 8,1% nárůst účasti. Toto zvýšení je menší v porovnání s jinými evropskými zeměmi, kde se průměrně zvýšila účast o 15,2 % (Ondryášová et al., 2015). V ČR se primární metoda screeningu karcinomu děložního hrdla zaměřuje na odběr cytologického stěru z exocervixu a endocervixu, který je následně hodnocen v akreditovaných laboratořích podle Bethesda systému z roku 2014. V roce 2022 bylo provedeno 1,46 milionu screeningových vyšetření z cílové populace ve věku 25–59 let. Podle dostupných dat incidence karcinomu děložního čípku dlouhodobě klesá, ale prevalence onemocnění trvale narůstá. ČR je jedna z posledních zemí v Evropě, která doporučuje jednoroční screeningový interval. Většina zemí doporučuje začít se screeningem u žen ve věku 18-29 let a ukončit ve věku 60-70 let s intervaly 3-5 let (Sehnal a Sláma, 2020).

WHO na základě důkazů z modelování a rozsáhlých databází měřících výskyt karcinomu děložního hrdla a CIN doporučuje zahájení screeningu ve věku 30 let. Jeho ukončení navrhují po 50. roku věku s dvěma po sobě jdoucími negativními výsledky screeningu. Dále doporučují 5leté až 10leté intervaly screeningu pomocí testování HPV DNA (WHO, 2021).

Ve světě existují obecně akceptované možnosti pro provádění screeningu karcinomu děložního hrdla:

- Primární cytologické vyšetření – Aktuální praxe v ČR odběr cytologického stěru.
- Primární detekce onkogenních HPV genotypů – HPV DNA test.
- Kotest – Souběžné provedení obou metod.

Nejpřesnější výsledky v odhalování patologie na děložním hrdle přináší kotest. Metoda, zahrnující oba testy současně, je sice z krátkodobého hlediska finančně nákladnější, ale dlouhodobě se ukazuje jako levnější možnost. Je to dáno tím, že umožňuje prodloužení intervalů mezi screeningovými testy u žen s negativními výsledky obou testů. Nízká senzitivita je zásadní limitací cytologického stěru. Při jednom vyšetření se senzitivita pohybuje kolem 50–70 %. Nepříznivým faktorem je také subjektivní hodnocení buněčných změn cytopatologem. Tyto okolnosti vedou k vysoké falešné negativitě a omezení v reprodukovatelnosti výsledků (Sehnal a Sláma, 2020).

Na území ČR probíhalo dvouleté výzkumné šetření s názvem LIBUŠE (Algoritmus pro screening karcinomu děložního hrdla v České republice s využitím detekce HPV DNA se selektivní HPV 16/18 genotypizací a speciálního cytologického barvení CINtec Plus). Cílovou populací byly ženy ve věku 35–36 a 45–46 let. Záměrem bylo ověřit účinnost společného vyšetření HPV DNA testu, cytologického stěru a speciálního cytologického barvení p16/Ki67 při rutinním screeningu žen starších třiceti let. Výsledky jasně prokázaly, že doplnění cytologického screeningu o HPV DNA test s genotypizací HPV 16/18 významně zvyšuje citlivost a bezpečnost cervikálního screeningového programu. Již po vstupním vyšetření bylo díky pozitivitě HPV DNA testu identifikováno více závažných prekanceróz než samostatným cytologickým vyšetřením. Tato nová strategie také umožňuje identifikovat pacientky se střední mírou rizika pomocí duálního barvení s markery p16/Ki67 jakožto efektivní třídící test (Sláma et al, 2020).

V mnoha zemích přecházejí od cytologického screeningu ke screeningu založeném na HPV testech (Lycke et al., 2022). Například Nizozemsko bylo jednou z prvních zemí, která v roce 2015 začala HPV DNA test využívat v rámci svého národního screeningového programu a bylo následováno Austrálií, Velkou Británií, Německem a dalšími. V ČR v rámci celonárodního screeningu mají ženy nárok na testování přítomnosti HPV v 35 letech a 45 letech a od roku 2024 i v 55 letech. V roce 2018 bylo v ČR provedeno 25 964 HPV testů (Sehnal a Sláma, 2020).

SPECIALIZOVANÁ VYŠETŘENÍ

Vzhledem k tomu, že ne všechny ženy s pozitivním výsledkem screeningového testu mají skutečně prekancerózu, využívají se k určení definitivní diagnózy následné diagnostické testy. Vizuální kontrola cervixu kyselinou octovou (VIA), kolposkopie a biopsie jsou nejčastěji využívanými diagnostickými testy.

Metoda VIA je založena na přímém vizuálním hodnocení cervixu pomocí 3-5% roztoku kyseliny octové, která způsobuje reverzibilní vysrážení a kondenzaci nukleoproteinů v buněčných jádrech. Tím se změní odraz světla proteinů a dojde ke zbělení povrchu cervixu. Zbarvení se objeví asi po 1 minutě a může trvat 3-5 minut, zejména v případech závažnějších cervikálních prekanceróz a invazivního karcinomu (WHO, 2021).

S metodou VIA ve většině případů přímo souvisí kolposkopické vyšetření. Podle jejího použití dělíme kolposkopii na nativní, kdy je cervix otřen pouze fyziologickým roztokem, a rozšířenou s použitím kyseliny octové. V ČR se navíc kolposkopie rozlišuje na bazální, která je součástí preventivní gynekologické prohlídky a může ji provádět každý gynekolog, a expertní

prováděnou pouze specialistou v kolposkopickém centru. Rozšířená kolposkopie je vyšetření dynamické, kdy se hodnotí časový průběh změn po aplikaci kyseliny octové. Může se také provádět tzv. Schillerova zkouška pomocí Lugolova roztoku, kterým se obarví glykogen obsažený v epitelu do hněda a suspektní ložiska zůstanou neobarvená. Kolposkopií se posuzuje epitel transformační zóny s cílem identifikovat jeho typ a zjistit, je-li přítomna abnormalita epitelu a abnormalitu poté popsat. Nálezy se klasifikují podle mezinárodní terminologie (Rio de Janeiro 2011). Pomáhá usnadnit diagnostickou biopsii a je nápomocná při rozhodování o vhodné léčbě (WHO, 2021). ČR disponuje hustou sítí pracovišť s kolposkopickou expertízou, která je dostupná v dojezdové vzdálenosti do 1 hodiny. Tato situace je podobná v několika dalších evropských zemích, konkrétně v Rakousku, Maďarsku, Velké Británii a v zemích Beneluxu. Mezi země s nedostatečnou sítí center expertní kolposkopie se řadí například Španělsko (K čemu je dobrý interní audit výsledků center kolposkopické expertizy, 2022).

Pomocí diagnostické biopsie je získán vzorek na histopatologické vyšetření. Vzorek tkáně lze odebrat různými technikami. Při minibiopsii neboli punch biopsii, se materiál získává bioptickými kleštěmi pod kolposkopickou kontrolou z exocervixu. Rozsah odebrané tkáně závisí na velikosti bioptických kleští. Další možností je cílená excize skalpelem, kdy operatér odstraňuje suspektní tkáň o velikosti svého uvážení nebo podle velikosti léze. Poslední diagnostickou a zároveň i léčebnou metodou je skupina excizních zákroků, které jsou popsány níže (Rob, 2019).

2.1.1 Management prekancerózních změn děložního čípku

Management prekancerózních změn cervixu je ovlivněn mnoha faktory. Jeden ze zásadních faktorů je budoucí těhotenství. V rámci postupu "screening a léčba" je rozhodnutí o léčbě učiněno pouze na základě pozitivního výsledku primárního screeningového testu. Při postupu "screening, triage a léčba" je rozhodnutí o léčbě založeno na pozitivním výsledku primárního screeningového testu, po němž následuje pozitivní druhý test ("triage" test) s histologicky potvrzenou diagnózou. Pozitivní triage test vede ke kolposkopii s biopsií a histopatologickým vyšetřením pro stanovení diagnózy a určení vhodné léčby. Pokud dojde k situaci, že je primární screeningový test pozitivní a triage test negativní, je třeba, aby ženy podstoupily v určeném termínu následné vyšetření podle doporučení (WHO, 2021).

V ČR byl sepsán dokument „*Konsensus pro řešení abnormálních nálezů ve screeningu cervikálních karcinomů*“. Dokument předkládá scénáře, jak postupovat v péči o ženy, u kterých primární vyšetření prokázalo změny na děložním čípku. Dokument dále uvádí zásady pro sledování pacientek po konizaci, včetně těch, které plánují těhotenství, a zdůrazňuje nutnost

individualizovaného přístupu v závislosti na specifických situacích a diagnózách (Doporučené postupy ČGPS ČLS JEP, 2021).

Tabulka 1: Interval kontrolního vyšetření

Cytologie	Interval kontrolní OC	Biopsie
Normální nález	1 rok (u těhotných po šestinedělí)	ne
ASC-US	do 6 měsíců, doplnit HPV	ano dle kolposkopie
ASC-H	do 4 měsíců	ano dle kolposkopie
LG-SIL	do 6 měsíců	ano dle kolposkopie
HG-SIL	ne	ano
Dlaždicobuněčný karcinom	ne	ano
AGC-NOS	do 3 měsíců, doplnit HPV	ano
AGC-NEO	ne	ano
AIS	ne	ano
Invazivní adenokarcinom	ne	ano

Zdroj: Marešová, 2018, s. 484

Řešení CIN 2 vyvolává v odborných kruzích diskusi. Rozhodnutí o volbě léčby závisí na věku pacientky, reprodukčních plánech a na individuálních faktorech. Je důležité zvážit potenciální výhody a rizika každé léčebné strategie, včetně možných dopadů na plodnost a budoucí těhotenství. Věk žen, které mají první dítě, se zvyšuje a ženy jsou často diagnostikovány s CIN 2-3 před prvním těhotenstvím. Proto je identifikace žen, které budou mít z excizní léčby prospěch, nesmírně důležitá. Nejnovější americká doporučení publikovaná v roce 2020 doporučují léčbu všech lézí CIN 3. Léčba je doporučována také u žen s lézemi CIN 2, ale lze od ní upustit, pokud riziko budoucích těhotenských komplikací převyšuje riziko rozvoje rakoviny (Dovnik et al., 2023). V takovém případě je žena aktivně sledována. Mezi prvními zeměmi, které v roce 2012 doporučily aktivní sledování CIN 2, bylo USA a Dánsko, následované Austrálií, Skandinávií a Velkou Británií. Ačkoli bylo aktivní sledování zavedeno v Británii v roce 2020, národní průzkum provedený mezi členy Britské společnosti pro kolposkopii a cervikální patologii v roce 2018 ukázal, že téměř 70 % z nich již nabízí aktivní sledování u některých nebo všech případů CIN 2. Tato praxe obvykle zahrnuje půlroční kontrolní návštěvy po dobu až dvou let, včetně kolposkopie a buď cytologického vyšetření (<25 let), nebo testu HPV DNA (≥ 25 let). V případě progrese nebo přetrvávajících problémů po 2 letech je doporučena excize. Aktivní sledování je relativně novým přístupem k CIN 2 a proto jsou poznatky o následném riziku vzniku karcinomu omezené. Vzhledem k latenci HPV mohou mít sledované ženy vyšší riziko karcinomu než ženy, které podstoupily excizní léčbu.

Není zcela jasné, jak aktivní sledování může ovlivnit plánování budoucího těhotenství. Novozélandské studie se zúčastnilo 405 žen s CIN 2, které byly sledovány po dobu 5 let. Výsledky naznačují vyšší riziko recidivy u žen, u kterých CIN 2 spontánně regredovala než u těch, které podstoupily excizní léčbu (Lycke et al., 2022). Dovnik et al. pracují na longitudinální studii zaměřující se na problematiku konzervativní léčby CIN 2. Opírají se o největší metaanalýzu, která zahrnovala výsledky 36 studií, z nichž bylo 6 randomizovaných, 16 prospektivních a 13 retrospektivních. Po 24 měsících sledování 50 % lézí CIN 2 spontánně regredovalo, 32 % přetrvávalo a 18 % progredovalo do CIN 3 nebo invazivního karcinomu. Regrese byla nejvíce patrná u pacientek mladších 30 let. Pouze u 0,5 % pacientek došlo k rozvoji invazivního karcinomu. Další retrospektivní a prospektivní studie z USA, Dánska, Nizozemska nebo ze Španělska potvrdily proveditelnost konzervativního přístupu k léčbě lézí CIN 2. Aktuálně probíhající a plánované rozsáhlé longitudinální studie z různých částí světa, které zkoumají různé metylační markery, by měly poskytnout další poznatky ke zlepšení managementu žen s lézemi CIN 2. Tyto studie by mohly přispět k bezpečnému rozlišení mezi ženami, které by měly prospěch z okamžité chirurgické léčby, a těmi, které se mohou rozhodnout pro šetrný management lézí CIN 2. Nové poznatky by mohly významně ovlivnit rozhodovací procesy lékařů a pacientek ohledně optimálního přístupu k léčbě (Dovnik et al., 2023).

Nicméně okamžitá léčba (tj. screening a léčba) žen ve věku 21-24 let s výsledkem cytologického stěru HSIL je bez předchozí biopsie nepřijatelná. Léčba by měla být prováděna v případech CIN souvisejících s HPV 16, 18 a 45. Naopak pokud se jedná o CIN spojené s HPV 31, 33, 35 a 52 může se s chirurgickou léčbou vyčkat (Sehnal et al., 2014).

2.2 Léčba prekanceróz děložního čípku

Konizace je obecný pojem pro chirurgický postup, při kterém se odstraňuje kuželovitá oblast tkáně z děložního čípku. Jakou velikost konizátu odebrat není nikde předepsáno. V rozhodování hraje důležitou roli velikost a tvar děložního čípku a kolposkopická charakteristika nálezu, jako rozsah a uložení, a histologický typ léze (Fricová a Sláma, 2022). Lékař má při lokální léčbě prekanceróz na výběr z několika druhů konizace. Dělí se na techniky excizní a ablační. Excizní metody zahrnují konizaci studeným nožem (CKC), laserovou konizaci děložního hrdla (CLC), excizi transformační zóny velkou kličkou (LLETZ)/ elektrochirurgická excize kličkou (LEEP), jehlovou excizi transformační zóny (NETZ) nebo excize transformační zóny přímým drátem (SWETZ). Ablační metody zahrnují laserovou ablaci (LA), radikální diatermii (RD), studenou koagulaci/termální ablaci (TA) a kryoterapii

(CT) (Monti et al., 2021). Termín LLETZ byl v některých zemích změněn na LEEP a oba termíny se často používají zaměnitelně. Pojem LEEP je často používán v Severní Americe, zatímco LLETZ je běžnější v Evropě. Výběr techniky se liší v rámci jednoho státu, Evropy, a i mimo ni. Například ve Velké Británii je nejčastěji používanou metodou LLETZ, CKC se stále běžně praktikuje v Německu a CLC zůstává populární v Japonsku, zatímco studená koagulace a kryoterapie se běžně používají v zemích s nízkými příjmy. Průměrný věk žen podstupující léčbu CIN je podobný věku žen, které mají první dítě, což při volbě techniky hraje zásadní roli. Dříve se totiž předpokládalo, že komplikace spojené s léčbou CIN jsou poměrně mírné a vzácné, ale novější důkazy zveřejněné před více než 10 lety zvýšily povědomí o zvýšeném riziku předčasného porodu po léčbě. Situace vedla k trendu směřujícímu k technikám, které odstraňují menší množství tkáně. V roce 2017 byla však zveřejněna metaanalýza, která uvádí nižší míru pozitivity okrajů a recidivy u laserových metod a CKC než u LLETZ. To rozdělilo odbornou společnost na dva tábory, kdy jeden obhajuje minimální radikalitu léčby, aby se předešlo reprodukční morbiditě způsobené léčbou, a druhý vyjadřující obavy ze zvýšení rizika recidivy (Athanasiou et al., 2022). Podle nejnovějších doporučení WHO je ablační léčba nepřijatelná, pokud léze přesahuje 75 % povrchu transformační zóny a v případech, kdy zasahuje do endocervikálního kanálu (Dovnik et al., 2023).

Předpokládaná zaměnitelnost různých léčebných technik byla původně opírána o Cochraneův přehled randomizovaných klinických studií z roku 2013, který však neprokázal rozdíly účinnosti mezi jednotlivými technikami konizace. Přehled byl totiž omezený svým rozsahem a nedokázal odhalit rozdíly mezi vysoce účinnými zákroky. Athanasiou v rámci projektu CIRCLE (Cervical cancer Incidence, Recurrence of CIN and reproduction after Local Excision) provedli systematický přehled a síťovou metaanalýzu s cílem shrnout všechny dostupné důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií a pozorování, které porovnávalo techniky lokální léčby CIN. Z provedených analýz a srovnání léčebných metod CIN vyplývá několik klíčových zjištění. Konkrétně bylo zaznamenáno nižší selhání léčby při využití radikálnějších excizních technik, jako jsou CKC nebo CLC, ve srovnání s metodu LLETZ. Tyto výsledky jsou v rozporu s Cochraneovou metaanalýzou randomizovaných kontrolovaných studií. Analýzy podskupin dále ukázaly, že CKC je účinnější při léčbě endocervikálních lézí, zejména u starších žen (s mediánem věku ≥ 33 let) než LLETZ. Laserová ablace a kryoterapie byly spojeny s téměř dvojnásobným rizikem selhání ve srovnání s LLETZ, zejména u mladších žen s ektocervikálními lézemi. Když se autoři zaměřili pouze na ženy s CIN 3, byla míra selhání léčby po ablačních technikách oproti LLETZ ještě vyšší, zejména v případech kryoterapie.

Proto by neměla být doporučována při CIN vysokého stupně. Z provedené analýzy podskupin věnované délce sledování vyplynulo, že riziko selhání léčby u ablačních technik bylo více než 3x vyšší v průběhu času než u LLETZ. Toto zjištění vyvolává další obavy ohledně dlouhodobé onkologické bezpečnosti ablačních postupů. Přitom délka sledování neovlivnila výsledky u excizních technik, což naznačuje jejich relativní stabilitu a účinnost v průběhu času. TA byla v minulosti považována za onkologicky bezpečnou alternativu k LLETZ. Nicméně, zjištění této analýzy naznačují, že i když má TA podobnou míru selhání léčby jako LLETZ, přímé údaje o bezpečnosti pocházejí pouze ze 2 studií s krátkou dobou sledovaní (Athanasiou et al., 2022).

Ve Skotsku v období od roku 2012 do roku 2018 podstoupilo metodu TA pro CIN vysokého stupně 1008 žen. Ve 20 % případů došlo k selhání léčby. Autoři studie hodnotí výsledky jako uspokojivé vzhledem k výsledkům druhé sledované skupiny žen po výkonu LLETZ, kde došlo k selhání léčby v 23 % (Armstrong et al., 2022).

Dovnik et al. došli ve své studii k závěrům, že míra recidivy onemocnění je 26,6 % po excizní léčbě a 31,0 % po kryoterapii (Dovnik et al., 2023).

Otázka, zda ablační techniky přinášejí stejnou míru selhání léčby jako excize, je předmětem sporů a diskusí. Americká společnost pro kolposkopii a cervikální patologii podporuje použití excize oproti ablaci při léčbě onemocnění vysokého stupně, zatímco WHO takové doporučení neuvádí (Athanasiou et al., 2022).

V britské randomizované kontrolované studii z roku 2016 srovnávali metodu biopsie s využitím Fischerova kuželového bioptického excizéru (FCBE) a LLETZ a jejich výsledky ukázaly, že FCBE poskytuje vhodnější vzorek cervixu kvůli menší fragmentaci a menšímu tepelnému poškození (Anwar et. al, 2016).

Podle jednoho z českých zdrojů došlo od roku 2000 ke snížení počtu provedených excizí z přibližně 20 tisíc na 13 tisíc. To značí uvážlivý a individualizovaný postup při diagnostice a léčbě CIN. Během let došlo i ke změně preferencí léčebných technik. Dnes jsou elektrodiatermokoagulace nebo kryoterapie považovány za destruktivní metody léčby CIN. Tato změna postoje se projevila ve statistikách, ve kterých bylo v roce 2000 zaznamenáno provedení 6 tisíc těchto výkonů. Ovšem v průběhu času došlo k výraznému poklesu, a v roce 2020 bylo provedeno pouze 60 takových zákroků. Ustupuje se také od laserových technik, v roce 2020 bylo provedeno pouze 41 laserových konizací. Obecně lze říct, že počet provedených výkonů všech technik konizací klesá. V ČR činila v roce 2020 míra konizací 3,5 na 1 tisíc žen ve věku 25-59 let (Jak si stojí screening karcinomu děložního hrdla, 2022).

Indikace k ošetření CIN u netěhotných žen je HG (high grade) léze, suspektní invaze/mikroinvaze, symptomatické LG (low grade) léze, které se projevují krvácením po styku nebo výtokem, a nereagují na konzervativní léčbu, nebo dlouhodobě perzistující LG léze u žen s ukončenými reprodukčními plány (Dubová, 2022).

Po ošetření LSIL a HSIL provedených in sano by měla první kontrola proběhnout nejdříve za 6 měsíců po zákroku. Před zařazením do běžného systému preventivních kontrol je doporučeno absolvovat dvě následné negativní cytologické a kolposkopické kontroly v intervalu 6 měsíců. Mezi 6 a 12 měsíci po zákroku je vhodné doplnit HPV test. V případě ošetření non in sano by první kontrola měla proběhnout až po zhojení, nejdříve za 6 týdnů. Sledování nebo případná reoperace jsou následně určovány podle nálezu a dalších rizikových faktorů. První cytologický stěr by měl být odebrán 3–6 měsíců po zákroku, a mezi 6 a 12 měsíci po zákroku se doporučuje doplnit HPV test (Doporučené postupy ČGPS ČLS JEP, 2021). U žlázových prekanceróz jsou požadovány minimálně čtyři po sobě jdoucí negativní kontroly v šestiměsíčních intervalech, což znamená častější dispensarizační návštěvy po dobu minimálně 2 let. V rámci dispensarizace po zákroku je doporučeno nejprve provést očkování proti HPV, a to ideálně před konizací. Po konizaci je nově vytvořená nezralá transformační zóna na děložním čípku zvláště citlivá na infekci HPV, což představuje zvýšené riziko pro ženy, které mohou být vystaveny reinfekci, typicky od nového sexuálního partnera (Dubová, 2022).

Diskutuje se o dlouhodobých výsledcích chirurgické excize při léčbě CIN. Několik studií naznačuje, že míra recidivy CIN 2-3 po léčbě dosahuje 15-22 % během 2 let. Zasažené okraje se jeví jako rizikový faktor pro vznik reziduální nebo recidivující dysplazie děložního čípku. Kromě toho, i přes adekvátní léčbu a následné sledování s normálními výsledky stěrů, pacientky léčené pro CIN vykazují nadměrné riziko vzniku karcinomu ve srovnání s pacientkami, které mají normální výsledek primárního stěru. Toto riziko je dokonce téměř 25x vyšší u pacientek s abnormálním výsledkem stěru než u pacientek s normálním výsledkem stěru po provedené léčbě (Sande, 2018).

ELEKTROCHIRURGICKÁ EXCIZE KLIČKOU (LLETZ/LEEP)

Metoda LLETZ spočívá v resekci transformační zóny spolu s lézí. K provedení zákroku se používá drátěná smyčková elektroda napájená elektrochirurgickou jednotkou. Smyčka se pomocí vysokofrekvenčního elektrického proudu ohřeje, odstraní tkáň a zároveň koaguluje ránu. Rána se nesešívá, což minimalizuje rizika stenóz cervikálního kanálu. Při resekci transformační zóny se odstraňuje i část zdravého přilehlého epitelu, protože se dbá na to, aby byly zajištěny okraje bez onemocnění alespoň 2-3 mm (WHO, 2021). Obecně lze provést tři

typy excize na základě lokalizace postižené oblasti vzhledem k umístění SCJ podle Rio klasifikace z roku 2011:

- Typ 1: hloubka excize čípku < 10 mm;
- Typ 2: hloubka excize čípku mezi 10 a 15 mm;
- Typ 3: hloubka excize čípku > 15 mm (Corte et al., 2023).

Odstraněná tkáň se odesílá do histopatologické laboratoře, LLETZ lze tedy využít také diagnosticky. Zákrok se provádí v nemocničním zařízením v celkové anestezii nebo je možné provádět jej ambulantně v lokální anestézii. Obvykle trvá 15 minut. Výkon provádí pouze vysoce školený zdravotnický personál. Pacientky mohou po zákroku trpět mírnými křečemi a vaginálním výtokem. Zpočátku může jít o krvavý výtok po dobu 7-10 dnů a poté může přejít do nažloutlého výtoku. Regenerace tkáně trvá přibližně 1 měsíc. Pacientka by po tuto dobu měla dodržovat doporučení o snížené fyzické aktivitě. Dále není doporučován po dobu 1 měsíce pohlavní styk (WHO, 2014).

Například ve Velké Británii je LLETZ preferovanou metodou léčby CIN. Důvodem preference je rychlost, snadnost provedení a nízké náklady na LLETZ (Athanasiou et al., 2022).

Prvním krokem při samotném provedení zákroku je lokální umrtvení cervixu. Poté se provede excize pomocí kličky o zvolené velikosti. Spodina se ošetří hemostatickou látkou. Konizát by měl být minimálně 6 mm hluboký, měl by respektovat anatomii čípku a zachytit i dno krypt. Odstraněný konus se vloží do odběrové nádoby s formaldehydem a odešle na histopatologické vyšetření. Vzorek endocervikální tkáně se odebírá pomocí cytobrush a v odběrové nádobě s formaldehydem je také odeslán na histopatologické vyšetření (Dubová, 2022).

Po výkonu se mohou objevovat komplikace v podobě krvácení, infekce a bolesti trvávající až 3 měsíce. Mezi dlouhodobé komplikace patří prokázaný nepříznivý dopad na budoucí těhotenství. Kromě toho má zákrok vliv i na psychiku žen, přičemž je hlášena vysoká míra strachu z rakoviny a strach o zachování plodnosti (Dovnik et al., 2023).

ELEKTROCHIRURGICKÁ BIOPSIE MALOU SMYČKOU

Excize malou smyčkou, jejíž průměr je 3-5 mm, je využívána jako cílená diagnostická biopsie zejména při podezření na mikroinvazivní karcinom nebo žlázové onemocnění (WHO, 2021). Biopsie s využitím Fischerova kuželového bioptického excizéru (FCBE) odstraňuje transformační zónu a adekvátní část endocervikálního epitelu. Metoda byla prvně v klinické praxi použita v roce 1994. Přístroj se skládá z rovné elektrody připojené k izolované hřídeli a ramene se zarážkou. Po spuštění se elektroda zavádí do děložního hrdla až do kontaktu raménka

s tkání. Následně se hřídelí provede otočení o 360°, čímž se získá tkáň ve tvaru kužele. Různé velikosti FCBE umožňují upravit délku a šířku vzorku podle potřeby (Anwar et. al, 2016).

JEHLOVÁ EXCIZE TRANSFORMAČNÍ ZÓNY (NETZ)

K provedení tohoto zákroku se využívají vysokofrekvenční rigidní jehly. Technika výkonu byla převzata z postupu laserové konizace. Jednou z výhod metody je schopnost řešit endocervikálně lokalizované léze pomocí cylindrického vytětí tkáně a individuálně nastavit hloubku excize podle hloubky endocervikálně lokalizované léze s maximálním šetřením stromatu děložního hrdla. Po vytětí tkáně je spodina léze koagulována díky změně režimu přístroje (Rob, 2019).

STUDENÁ KOAGULACE/TERMÁLNÍ ABLACE (TA)

Termální ablace (TA), dříve známá též jako "studená koagulace", představuje alternativní techniku v léčbě, která využívá termokoagulaci. Tkáně jsou podrobeny zahřívání elektrickým proudem na teplotu mezi 100 a 120 °C, což vede k destrukci léze s minimálním výskytem komplikací či nežádoucích účinků. Metoda byla vyvinuta v 60. letech 20. století a v 80. letech 20. století si získala oblíbenost ve Velké Británii. Ale od té doby upadla v nemilost ve většině zemí s výjimkou několika málo zdravotnických zařízení, kde zůstává preferovanou léčebnou metodou. Technika má jednu velkou nevýhodu a to takovou, že při jejím provedení nelze získat vzorek pro histopatologické vyšetření. Navíc by neměla být používána, pokud byla transformační zóna již předtím léčena. Tudíž ji lze využít pouze jako první léčbu CIN. TA je indikována u netěhotných žen s jakýmkoli stupněm CIN, pokud lze kompletně vizualizovat transformační zónu a není přítomno expanzivní postižení krypt, mikroinvazivní/invazivní karcinom nebo adenokarcinom (Armstrong et al., 2022).

V roce 2022 byly zveřejněny výsledky longitudinální studie z Burundi, ve které se zabývali účinností termální ablace při léčbě CIN. Ukázalo se, že míra úspěšnosti léčby, posuzovaná na základě hodnocení VIA spolu s kolposkopickým vyšetřením, byla v souladu s přechozími výzkumy v subsaharské Africe. Například v Malawi dosáhla míra úspěšnosti 85 % u 61 žen léčených pomocí termální ablace. Podobné výsledky byly v Nigérii, kde byla úspěšnost 84 %. V randomizované kontrolní studii v Zambii byla zaznamenaná 84% úspěšnost (Sauvaget et al., 2022).

KRYOTERAPIE

Kryoterapie patří mezi ablační destrukční metody, kdy dochází k odstranění abnormálních oblastí cervixu pomocí zmrazení. Provádí se přiložením vysoce ochlazeného kovového disku (kryosonda) na cervix. Kryosonda zmrazí abnormální oblasti spolu

s normálními oblastmi cervixu. Ke zchlazení kryosondy se používá nádrž se stlačeným oxidem uhličitým (CO_2) nebo oxidem dusným (N_2O). Výkon lze provádět na všech úrovních zdravotnického systému, a to nejen lékaři, ale i vyškolenými porodními asistentkami. Kryoterapie trvá přibližně 15 minut a obecně ji ženy dobře snášejí. Při výkonu není třeba ženě podávat anestézii. Ošetřená oblast cervixu by měla zregenerovat během 1 měsíce. Během této doby může žena trpět hojným, vodnatým výtokem a dokud tento výtok neustane měla by se vyhýbat pohlavnímu styku. V případech, kdy není viditelná celá léze, léze přesahuje velikost použité kryosondy nebo zasahuje do endocervikálního kanálu, není u pacientky možné provést zákrok (WHO, 2014). V současnosti minimálně využívaná metoda (Rob, 2019).

KONIZACE STUDENÝM NOŽEM (CKC)

Jedná se o chirurgické odstranění kuželovité částí ektocervixu spolu s částí endocervixu pomocí skalpelu. O velikosti odebrané tkáně rozhoduje velikost léze a pravděpodobnost invazivního karcinomu. Odstraněná tkáň se odesílá do histopatologické laboratoře k ujištění, že byla odstraněna celá léze. Běžně se provádí v celkové nebo regionální (spinální nebo epidurální) anestézii v nemocničním zařízení v rámci jednodenní chirurgie nebo pacientka odchází na druhý den. Zákrok je v kompetencích lékařů s chirurgickými dovednostmi. K této metodě by se mělo přistoupit až v případech, kdy není možné vykonat kryoterapii nebo LEETZ (WHO, 2014). Kvůli vyššímu počtu pooperačních komplikací a následných obtíží při dispenzarizaci se od této metody upouští. Riziko předčasných porodů bylo u této metody jednoznačně nejvyšší (Fricová et al., 2022).

NEINVAZIVNÍ MOŽNOSTI LÉČBY

Ve snaze ochránit reprodukční zdraví žen hledají odborníci stále nové možnosti léčby CIN, aby se předešlo chirurgickému zásahu, který s sebou nese prokázaná rizika. Je tedy žádoucí vyvinout konzervativní lokální terapii založenou na lokalizovaném podání cytotoxické látky proti CIN nebo nádorové lézi, zejména u mladých pacientek, které ještě nenaplnily své reprodukční plány. Pochva s hustou sítí cév je vhodnou cestou pro lokální i systémové podávání léčiv. V porovnání s konvenčním podáváním léčiv má vaginální podávání léčiv několik výhod, včetně snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků, obejití jaterního metabolismu, snadného vlastního zavedení a odstranění lékové formy a vysoké propustnosti pro nízkomolekulární léčiva. Avšak vaginální podávání léčiv má svá úskalí. A jedním z nich je cervikovaginální hlen (CVM), který plní samočisticí funkci pro pochvu. Obecně se předpokládá, že heterogenita a složitost CVM mohou způsobit nesprávnou distribuci a retenci běžných lékových forem. Další problém je, že vaginálně podávané léky mají tendenci přecházet

z poševních cév do přilehlé děložní tepny a hromadit se tak spíše v děloze než v děložním čípku. Je nezbytné používat nosiče, které respektují fyziologické a anatomické charakteristiky pochvy jako gely, krémy, masti, roztoky, emulze, suspenze, čípky a vaginální tablety. Existuje široká škála vaginálních přípravků (Wang et al., 2021).

Meyskens a kol. provedli řadu studií o použití kolagenové houby k léčbě mírné nebo středně těžké CIN. Ve studii využívali kolagenovou houbu a cervikální čepičku k podání retinoidů, což jsou účinné supresory fenotypového vývoje rakoviny. V I. fázi výzkumu výsledky naznačily, že vyšší dávka retinoidů obsažená v krému mohla u některých pacientek způsobit mírný zánět děložního hrdla, aniž by však vyvolala jakékoli systémové účinky. V II. fázi již udávají, že polovina pacientů měla kompletní odpověď s úplnou regresí. Systémové a cervikální nežádoucí účinky byly mírné se střední, ale tolerovatelnou vaginální toxicitou (Wang et al., 2021).

Studie zaměřená na léčebné výsledky vaginálního gelu (Papilocare®) zahrnovala 263 pacientek. U 71,6 % pacientek došlo k vymizení HPV. K vyšší regresi došlo u žen, které používaly Papilocare®, než u neléčených žen. Tyto výsledky potvrzují účinnost a bezpečnost Papilocare® při léčbě HPV vyvolaných lézí děložního hrdla nízkého stupně (Cortés Bordoy, 2023).

Jiná práce zmiňuje Imiquimod 5% krém, který je lokální modifikátor imunitní odpovědi s nepřímými antivirovými a protinádorovými účinky. Předepisuje se u genitálních bradavic spojených s HPV, superficialního bazocelulárního karcinomu a aktinické keratózy. Studie prokázaly, že se jedná o bezpečnou a účinnou léčbu obvyklého typu vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN), která je patofyziologicky srovnatelná s CIN (Sande, 2018).

Vaginální tablety, charakterizované svým rychlým rozpouštěním, disperzí, rozpadem v pochvě a následným postupným uvolňováním léčiva, nacházejí časté využití při léčbě zánětu pochvy. V rámci multicentrické observační studie zahrnující 256 pacientek s CIN 1 byla zaznamenána míra regrese 75,5 % po šestiměsíční terapii 2krát týdně podávanými vaginálními tabletami obsahujícími bovinní kolostrum (Ginedie®). Další studie provedená na 20 ženách s CIN 1 ukázala, že 60 % pacientek dosáhlo úplného vymizení infekce HPV po léčbě vaginálními tabletami obsahujícími polyherbal, ve srovnání s placebem, kde pouze 10 % pacientek prokázalo podobný účinek (Wang et al., 2021).

2.3 Léčba karcinomu děložního čípku

Na diagnostice a stanovení stádia karcinomu pracuje multidisciplinární tým pomocí histopatologického vyšetření a zobrazovacích metod (magnetická rezonance nebo počítačová tomografie). Po stanovení diagnózy by pacientky s karcinomem děložního čípku měly být stagovány podle TNM klasifikace a podle klinického stagingu Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO). TNM klasifikace popisuje rozsah nádoru, postižení lymfatických uzlin a posuzuje šíření nádoru, tedy přítomnost metastáz. Obecně platí, že čím vyšší číslo tím horší prognóza (Čepický, 2021).

Tabulka 2: Klasifikace karcinomů děložního hrdla (FIGO 2018)

Stadium	Popis
I	Nádor omezený na děložní čípek
IA	Stromální invaze s maximální hloubkou 5 mm, měřená od báze epitelu
IA1	Měřená stromální invaze ≤ 3 mm
IA2	Měřená stromální invaze > 3 mm, < 5 mm
IB	Invazivní karcinom s invazí ≥ 5 mm
IB1	Invazivní karcinom ≥ 5 mm a < 2 cm v největším rozměru
IB2	Invazivní karcinom ≥ 2 cm a < 4,0 cm v největším rozměru
IB3	Invazivní karcinom ≥ 4 cm v největším rozměru
II	Šíření nádoru mimo dělohu
IIA	Bez šíření do parametria
IIA1	Klinicky zřetelná léze < 4,0 cm
IIA2	Klinicky zřetelná léze ≥ 4,0 cm v největším rozměru
IIB	Nádor se šířením do parametria, nedosahuje stěny pánevní
III	Nádor postihuje dolní třetinu pochvy nebo se šíří k pánevní stěně nebo způsobuje hydronefrózu nebo afunkci ledviny nebo postihuje pánevní nebo paraaortální lymfatické uzliny
IIIA	Nádor postihuje dolní třetinu pochvy, nedosahuje ke stěně pánve
IIIB	Nádor se šíří ke stěně pánevní nebo způsobuje hydronefrózu nebo afunkci ledviny

IIIC	Postižení pánevních nebo paraaortálních uzlin
IIIC1	Postižení pouze pánevních uzlin
IIIC2	Postižení paraaortálních uzlin
IV	Nádor se šíří mimo pánev nebo postihuje mukózu měchýře nebo rekta, biopticky ověřeno, bulózní edém nedovoluje stážovat jako stadium IV
IVA	Šíření do pánevních orgánů
IVB	Šíření do vzdálených orgánů

**Zdroj: Rob, 2019, s. 237*

Možnosti léčby a prognóza se liší v závislosti na stadiu karcinomu. Pětileté přežití je u stádia I více než 90 %, u stádia II v průměru asi 60 % (koleruje s počtem postižených uzlin, podle toho přežívá 30-90 % pacientek), u stádia III asi 40 %, u stádia IV nejvýše 10 % (Čepický, 2021).

Vzhledem k rostoucímu věku prvorodiček si velká většina pacientek s karcinomem děložního čípku přeje zachovat reprodukční funkce. Alternativou pro ženy, které nemají uzavřené reprodukční plány, je provedení fertilitu šetřícího chirurgického zákroku (FST-fertility-sparing treatment), který vede k zachování dostatečné funkční části děložního čípku. Hlavním cílem všech fertilitu šetřících postupů je zachování reprodukční schopnosti za současného zajištění onkologické bezpečnosti. Zachování fertility nezahrnuje pouze schopnost dosáhnout těhotenství, ale rovněž schopnost donosit zdravé dítě s minimálním rizikem předčasného porodu. Je klíčové, aby výsledky onkologické bezpečnosti dosahovaly srovnatelných výsledků s radikální chirurgickou léčbou odpovídajícího klinického stadia onemocnění. Jedním z klíčových průkopníků v oblasti FST byl francouzský gynekolog Daniel Dargent. V roce 1994 publikoval významnou studii, ve které prezentoval pozitivní onkologické a perinatologické výsledky po provedení radikální vaginální trachelektomie a laparoskopické pánevní lymfadenektomie u pacientek s nádory děložního hrdla spojenými s HPV o velikosti ≤ 2 cm. Od té doby bylo zveřejněno mnoho prací, včetně několika metaanalýz, které zdůrazňují, že pro dosažení pozitivních výsledků FST je nezbytné respektovat několik základních podmínek. Kromě mladého věku pacientky a jejího přání budoucí gravidity lze FST zvážit u pacientek s diagnózou HPV asociovaného spinocelulárního karcinomu, adenokarcinomu nebo adenoskvamózního karcinomu děložního čípku ve stadiích IA–IB1, pokud jsou sentinelové lymfatické uzliny negativní. U pacientek s karcinomem nezpůsobeným HPV se provádění FST

obvykle nedoporučuje. Stejně tak není doporučováno provedení FST, pokud nelze dosáhnout adekvátního (≥ 5 mm) zdravého resekčního okraje při současném zachování alespoň 10 mm reziduálního děložního čípku. U stádia IA1 s pozitivními lymfatickými uzlinami stačí provést biopsii sentinelových uzlin, u všech vyšších stadií je nutná systematická pánevní lymfadenektomie, přičemž doplnění biopsie sentinelových uzlin je považováno za vhodné. Klíčovými indikačními kritérii na úrovni samotného nádoru jsou jeho velikost do 2 cm v největším rozměru, stromální invaze do 1 cm a podíl postiženého objemu děložního čípku, který by neměl přesahovat 50 %. FST se dají rozdělit podle radikality. Nejkonzervativnějším metodou je konizace, po níž následuje jednoduchá vaginální trachelektomie. Mezi radikálnější metody patří radikální vaginální a radikální abdominální trachelektomie, které mohou být provedeny laparotomicky, laparoskopicky nebo roboticky (Fricová a Sláma, 2022).

KONIZACE

Konizace se jeví jako vhodný chirurgický zákrok pro nádory v raném stadiu IA. U nádorů stadia IA1 bez postižení lymfatických uzlin je navíc postačující dosažení odpovídajícího zdravého resekčního okraje, a není tak nutné rozšiřovat postup o staging sentinelových lymfatických uzlin. U vyšších stadií však uzlinový staging zůstává vždy indikován. Několik autorů rovněž považuje konizaci za adekvátní přístup u nádorů stadia IB1, pokud jejich velikost nepřesahuje 1 cm.

TRACHELEKTOMIE

Na rozdíl od konizace při prosté vaginální trachelektomii dochází k odstranění celého portio vaginalis děložního čípku a je ponechána pouze jeho minimální část a portio supravaginalis. Výkon může být proveden elektrofrekvenční jehlou nebo skalpelem. "Neohrdlo" je poté cirkulárně přišito k resekčnímu okraji linie řezu na pochvě. Indikace pro provedení prosté trachelektomie jsou identické jako u konizace.

Při radikální trachelektomii se navíc odstraňují části parametrií a proximální pochvy. V řadě svých principů je podobná nebo dokonce identická s radikální hysterektomií. Rozsah resekce části pochvy a parametrií závisí na pokročilosti onkologického procesu. Operace může být provedena abdominálním nebo vaginálním přístupem, případně i miniinvazivně pomocí laparoskopického nebo robotického přístupu. Volba konkrétní operační techniky je ovlivněna charakteristikami nádoru, zkušenostmi chirurga a technickým vybavením chirurgického pracoviště. Radikální trachelektomie je indikována u pacientek ve stadiu IB1. Laparotomická abdominální trachelektomie se běžněji provádí v USA, zatímco v Evropě je častěji prováděna vaginální radikální trachelektomie. Podíl abdominální radikální trachelektomie

z laparotomického přístupu byl podle přehledu literatury z roku 2016 26 % ze všech případů (735 z 2 777). Nedávný přehled z roku 2020 ukázal ještě vyšší zastoupení a to 35 % hodnocených případů (1 060 z 3 044) (Fricová a Sláma, 2022).

Je prokázána spojitost mezi radikální nebo prostou trachelektomií a vysokou mírou porodnických komplikací, zejména v souvislosti s neplodností a předčasným porodem. Konizace ve srovnání s trachelektomií je jednodušším výkonem, který se vyznačuje nízkou morbiditou a nižším rizikem vzniku porodnických komplikací (Bogani et al., 2019).

RADIOTERAPIE

Radioterapie s chemoterapií nebo bez ní se doporučuje u starších pacientek, pro které není zachování hormonálních funkcí prioritou (Dio et al., 2023). Obvykle se využívá při vyšších stádiích karcinomu a jeho velikosti ≥ 4 cm v průměru. Existují dvě možnosti radioterapie, a to zevní neboli teleterapie, která využívá záření pocházející z přístroje umístěného mimo tělo, a vnitřní radioterapie neboli brachyterapie. Brachyterapie využívá záření pocházející z radioaktivního materiálu umístěného uvnitř pochvy v blízkosti karcinomu. Radioterapie nepůsobí pouze na čípek, ale negativně ovlivňuje sousedící orgány. Mezi vedlejší účinky radioterapie patří menopauza, neplodnost, dyspareunie, patologické změny střev nebo močového měchýře (WHO, 2014).

Sexuální obtíže po léčbě karcinomu děložního hrdla jsou časté, zejména u žen, které podstoupily radioterapii nebo radikální hysterektomii. Mezi nejčastější problémy patří pokles frekvence pohlavního styku, snížené libido a častá suchost pochvy. V malém vzorku pacientek Herboltová a Roztočil potvrdili zejména pokles sexuální touhy a zvýšený výskyt vaginální suchosti u pacientek (Herboltová a Roztočil, 2016).

CHEMOTERAPIE

Systémová chemoterapie je možností léčby, ale její systémové nežádoucí účinky převažují nad její účinností. V systematickém přehledu zahrnujícím 21 kvalitativních záznamů byla míra nežádoucích účinků až 31,6 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou byly lokální potíže, jako je leukorea a mírná bolest nebo křeče (Wang et al., 2021). Chemoterapie se proto nepoužívá jako primární léčba karcinomu děložního čípku, spíše je využívána v kombinaci s radioterapií počínaje stadiem IIB (WHO, 2014).

FOTODYNAMICKÁ TERAPIE

Fotodynamická (PDT)/fototermální (PTT) terapie maligních nádorů se stává stále více zkoumanou oblastí v posledních letech. PDT byla poprvé použita k léčbě genitálních bradavic již v 70. letech 20. století. Tato terapie je založena na předchozím podání fotosenzibilizátorů,

které se hromadí v nádoru, a následném ozáření světlem o vhodné vlnové délce. Tím dochází k produkci aktivovaných forem kyslíku (PDT) nebo tepla (PTT), což má za následek selektivní ničení nádorových buněk. Jedinečným prvkem této metody je použití neionizujícího ozáření, čímž se PDT a PTT odlišují od jiných terapeutických postupů. Důležité je zdůraznit, že tato terapie nezpůsobuje žádné kumulativní dlouhodobé komplikace ani po opakovaném podávání, což výrazně zvyšuje compliance pacientů v klinických studiích. Tato metoda se vyznačuje vysokou účinností a nízkým rizikem vedlejších účinků (Wang et al., 2021).

3 CERVIKÁLNÍ ABNORMALITY V TĚHOTENSTVÍ

Zhruba každé 20.–40. těhotenství ze 100 tisíc těhotných žen je komplikováno maligním onemocněním. Mezi nejčastější maligní onemocnění patří rakovina děložního čípku, rakovina prsu, melanom a hematologické malignity. Dysplastické změny děložního čípku jsou poměrně běžné. Abnormální cytologické nálezy se v těhotenství vyskytují asi u 2–7 % žen, což odpovídá incidenci v běžné populaci ve stejné věkové kategorii (Halaška, 2015). Diagnostika CIN v těhotenství je náročnou situací jak pro pacientku, tak pro lékaře. V průběhu těhotenství dochází ke změnám na děložním čípku vlivem hormonálních změn. Děložní čípek se zvětšuje, je měkčí, má lividní barvu a epitel cervixu se stává křehčím. K těmto změnám dochází vlivem zvýšené vaskularizace, otoku, hypertrofie a hyperplazie cervikálních žláz. V těhotenství se mění složení cervikálního hlenu. Žlázy produkují hustý hlen, který se nahromadí v endocervikálním kanále a vytvoří hlenovou zátku, která představuje mechanickou bariéru ascendentnímu vstupu infekce do děložního čípku. Během těhotenství se zvětšuje transformační zóna, proto jsou těhotné ženy náchylnější pro získání HPV infekce. Tyto změny se stupňují se stářím těhotenství (WHO, 2014).

SCREENING KARCINOMU DĚLOŽNÍHO ČÍPKU V TĚHOTENSTVÍ

Změny děložního čípku související s těhotenstvím mohou komplikovat interpretaci cytologického stěru. Přesto je cytologické vyšetření během těhotenství důležitým a spolehlivým diagnostickým nástrojem. Při odběru se postupuje stejně jako u netěhotných žen. Během I. trimestru těhotenství by měly ženy podstoupit screening onkologické cytologie, který zahrnuje odběr cytobrushem z endocervixu a stěr z ektocervixu, spolu se základním kolposkopickým vyšetřením. Odběr endocervikální cytologie cytobrushem není důvodem k obavám, protože nezvyšuje riziko komplikací v těhotenství, jako je krvácení či potrat (Halaška, 2015). Postup při abnormálních cytologických nálezech u těhotných žen je téměř stejný jako u netěhotných žen. Kombinace cytologie, kolposkopie a histologie umožňuje spolehlivou diagnózu během těhotenství (Freudenreich et al., 2022).

V ČR existují platná doporučení pro management abnormálních cytologických nálezů v těhotenství.

ASC-US: V těhotenství poměrně častý cytologický nález. Nález ASC-US naznačuje přibližně v 15 % případů prekancerózu. Pokud je cytologie ASC-US zjištěna v I. trimestru, je doporučeno provést základní kolposkopické vyšetření. Pokud výsledek nenaznačuje HG lézi, je indikováno opakované OC mezi 22. a 24. týdnem těhotenství. Pokud ani tento výsledek nezaznamená HG lézi, další vyšetření je doporučeno až po šestinedělí, včetně základního

kolposkopického vyšetření a OC, případně HPV test. V případě podezření na HG lézi by měla být žena odeslána k expertnímu kolposkopickému vyšetření.

AGC-NOS: V těhotenství je tento nález vzácný, přičemž má vysokou míru falešné pozitivity. Skutečné pozitivní výsledky jsou zjištěny v méně než 1 % případů.

LG-SIL: Tvoří většinu abnormálních cytologických nálezu v graviditě. Tento výsledek signalizuje patologii až u 77 % případů, přičemž v 10 % jde o HG lézi. Jestliže je LG léze diagnostikována v I. trimestru, je doporučeno provést základní kolposkopické vyšetření. Pokud není podezření na HG lézi, je indikováno opakované cytologické vyšetření mezi 22. a 24. týdnem těhotenství. Pokud ani toto vyšetření nesignalizuje HG lézi, je další vyšetření doporučeno po šestinedělí, včetně základního kolposkopického vyšetření, kontrolní OC a případné biopsie v rámci expertního kolposkopického vyšetření při perzistenci nálezu.

ASC-H: Pokud je zjištěna cytologie ASC-H, žena by měla být odeslána k expertnímu kolposkopickému vyšetření, přičemž v případě potřeby může být provedena biopsie. Pokud není podezření invaze, je doporučeno další expertní kolposkopické vyšetření a kontrolní OC mezi 22. a 24. týdnem těhotenství a opět mezi 30. a 32. týdnem těhotenství. Pokud je invaze vyloučena, je indikováno expertní kolposkopické vyšetření 4-6 týdnů po porodu spolu s OC. Test na HPV je doporučen 3-6 měsíců po porodu.

HG-SIL: HG léze se vyskytují v těhotenství v méně než 1 % případů. Vždy je doporučeno expertní kolposkopické vyšetření, případně biopsie. Pokud nelze vyloučit invazi, je navržena konizace během II. trimestru. Pokud invazi vyloučíme, následuje kontrolní expertní kolposkopické vyšetření, případně s kontrolní OC mezi 22. a 24. týdnem těhotenství. Pokud není opět podezření na invazi, je další vyšetření nutné mezi 30. a 32. týdnem těhotenství. Pokud je invaze vyloučena, je doporučeno expertní kolposkopické vyšetření a případná léčba dle doporučení 4-6 týdnů po porodu.

AGC-NEO: Žena je co nejdříve odeslána na expertní kolposkopické vyšetření a kontrolní OC (Halaška, 2015).

SPECIALIZOVANÁ VYŠETŘENÍ V TĚHOTENSTVÍ

Prvním diagnostickým krokem po abnormální cytologii v těhotenství je kolposkopie. Představuje konzervativní diagnostickou možnost v době, kdy je žádoucí co nejmenší zásah. Existují však zprávy o tendenci nadhodnocovat kolposkopické nálezy u těhotných žen (Freudenreich et al., 2022). Kromě toho může být kolposkopická přesnost v těhotenství omezena hormonálními změnami. Ačkoli jsou SCJ a transformační zóna v těhotenství dostupnější v důsledku změn, jako je otok, cyanóza, zkřehlost, zvýšené překrvení pánve a

vyklenutí poševních stěn, představují objektivní limitaci subjektivní kolposkopické interpretace. V případě abnormálního kolposkopického nálezu je nutná kolposkopicky vedená biopsie (Grimm et al., 2020). Provedení biopsie děložního čípku v těhotenství není kontraindikováno, je však třeba počítat se silnějším krvácením než u netěhotné populace. Pacientky by měly být poučeny o tom, že ačkoli je biopsie v těhotenství obecně bezpečná, existuje malé riziko potratu (WHO, 2014). Zpravidla se v těhotenství odebírá pouze jeden vzorek z nejvýznamnější oblasti podle kolposkopického vyšetření, aby se minimalizovalo riziko krvácení. Krvácení je obvykle slabší, pokud se biopsie provádí v I. trimestru, ale většina lékařů preferuje provedení na začátku II. trimestru, aby se biopsie nepovažovala za příčinu případného potratu, který s biopsií nesouvisí (Halaška, 2015). Doporučení zní, že biopsie by měla být odebírána mezi 16.-20. týdnem těhotenství, mimo toto období pouze v případech vyloučení invazivních lézí (Freudenreich et al., 2022).

3.1 Léčba prekanceróz děložního čípku v těhotenství

Průběh CIN během těhotenství je uváděn různě. Na jedné straně to může být způsobeno rozdíly ve studovaných populacích a také diagnostikou prováděnou během těhotenství, na druhé straně je třeba poznamenat, že všechny studie jsou retrospektivní analýzy s poměrně malými kohortami. I přes rozdílné výsledky různých studií lze konstatovat, že progrese CIN do invazivního karcinomu v těhotenství je vzácná. Vyčkávací přístup je proto oprávněný. Zásadní je sledování po porodu a v případě potřeby léčba léze (Freudenreich et al., 2022).

Diagnostika a léčba CIN 2-3 v těhotenství proto představuje významnou terapeutickou výzvu. Podle evropských doporučení American College of Obstetrics and Gynecology practice a doporučení American Society for Colposcopy se diagnostický excizní zákrok doporučuje pouze při podezření na invazivní karcinom (Siegler et al., 2017).

V případech diagnostikované CIN 2-3 bylo zjištěno, že po porodu dochází často ke spontánní regresi. Někteří autoři uvádějí, že vaginální porod je spojen s vyšší mírou regrese, která se pohybuje kolem 67 % ve srovnání s 13 % po SC. Spekuluje se, že trauma děložního čípku, ke kterému dochází zejména během II. a III. doby porodní, může vést k zánětlivé reakci epitelu děložního čípku, což může následně podpořit reparační mechanismy. Kromě toho se má za to, že ztráta abnormálního buněčného materiálu během zrání děložního hrdla a průchod novorozence porodními cestami příznivě ovlivňuje regresi dysplazie. Další teorie předpokládá, že význam mohou mít přechodné ischemické změny během vaginálního porodu. Naproti tomu jiní autoři nezjistili žádnou souvislost mezi způsobem porodu a mírou regrese (Grimm et al., 2020). Podle literatury je celkové riziko vzniku karcinomu děložního čípku v těhotenství po

histologicky prokázané CIN 2-3 poměrně nízké a činí 0-0,4 % (Grimm et al., 2020). O příčině progrese lze pouze spekulovat. Imunosuprimované ženy jsou vystaveny zvýšenému riziku vzniku CIN 3 (Freudenreich et al., 2022).

Indikací k excizi v těhotenství je důvodné podezření na přítomnost invazivní léze. Preferovanou metodou léčby dysplazie děložního čípku v těhotenství je LLETZ. Zákrok může být spojen s vysokým rizikem komplikací během těhotenství (Freudenreich et al., 2022). Zákrok se obvykle provádí ve II. trimestru do 24. týdne těhotenství, protože konizace mezi 27. a 34. týdnem má vysoké riziko silného krvácení. Pokud se v této fázi těhotenství podezření na mikroinvazivní karcinom potvrdí, je bezpečné ošetření děložního čípku odložit až po porodu, který je plánován SC v 36. a 37. týdnu těhotenství. Konizaci lze pak provést již 4. a 5. den po porodu. Konizace během těhotenství by měla být prováděna pouze na pracovišti s licencí pro expertní kolposkopii. Tento zákrok by neměl být během těhotenství prováděn ambulantně. Po 18. týdnu těhotenství se doporučuje preventivní léčba intravenózním magnéziem v den zákroku (Halaška, 2015).

3.2 Karcinom děložního čípku v těhotenství

Ačkoli je to vzácné, karcinom děložního čípku může být diagnostikována u těhotných žen. Rakovina děložního čípku neprochází přes placentu, takže plod je postižen pouze přímým šířením velmi rozsáhlého nádoru nebo komplikacemi způsobenými metodami používanými při hodnocení a léčbě rakoviny. Invazivní karcinom v těhotenství vyžaduje akutní léčbu a vyčkávací přístup není ve všech případech možný. Po histologickém potvrzení diagnózy by měl být případ projednán na nádorové komisi. Další léčba je vždy individuální. Zdá se, že prognóza těhotných žen s gynekologickými karcinomy se neliší od prognózy netěhotných žen (Freudenreich et al., 2022).

Poskytování poradenství těhotným ženám s rakovinou děložního čípku vyžaduje speciální dovednosti a citlivost. Otázky jsou mnohem složitější a zahrnují pomoc při rozhodování, zdali zachovat těhotenství. Je vhodné zapojit multidisciplinární tým zdravotníků a lékařů, aby se mohl vytvořit plán léčby, který bude respektovat všechny potřeby ženy a zohlední složitost rozhodování v této situaci. Pro páry jde často o náročné rozhodnutí. Jestliže pacientka a její partner vyjádří zájem o udržení těhotenství, většina léčebných intervencí se odloží až po porodu. V případě, že si pacientka nepřeje těhotenství zachovat, se léčba určuje na základě stadia rakoviny, a to stejným způsobem jako u běžné populace. Ukončení těhotenství do 24. týdne gravidity a následná standardní léčba jsou obvykle doporučovány u pokročilých stadií nádorů (WHO, 2014).

LÉČBA ZACHOVÁVAJÍCÍ TĚHOTENSTVÍ

U žen s nádorem do 2 cm a negativními lymfatickými uzlinami je možností FST. U nádorů v stadiích IA2 a IB1 menších než 2 cm s negativními uzlinami je doporučeno provedení jednoduché trachelektomie nebo rozsáhlejší konizace. Výzkumy u netěhotných žen v těchto stadiích ukázaly infiltrace parametrií u >1 % pacientek, což podporuje provedení pouze jednoduché trachelektomie, která nevyžaduje radikální resekci parametrií. Možnost provedení a bezpečnost trachelektomie v těhotenství byly demonstrovány několika autory. Existuje několik záznamů o provedení radikální trachelektomie (abdominální nebo vaginální) u těhotných žen. U 6 z 23 (26 %) popsaných případů došlo ke ztrátě těhotenství. Proto provedení tohoto výkonu, zejména abdominální radikální trachelektomie, není v těhotenství v současné době indikováno. U pacientek s nádorem ve stadium IB1, který je větší než 2 cm s negativními uzlinami, se doporučuje podání neoadjuvantní chemoterapie (NAC) až do dosažení zralosti plodu. Další možností postupu u nádorů větších než 2 cm je podání NAC bez následné lymfadenektomie a chirurgickým stagingem po porodu. Někteří autoři uvádějí možnost odložení léčby až po porodu v případě negativních lymfatických uzlin. Pro stadia IB2 a vyšší je NAC jedinou možností umožňující zachování gravidity. Terapeutický přínos stagingové lymfadenektomie před zahájením chemoterapie je nejednoznačný, ale může hrát roli při rozhodování o zachování nebo ukončení těhotenství. Existuje jen omezené množství informací o onkologické bezpečnosti NAC u těchto nádorů v graviditě, zejména pokud jde o pacientky v raném II. trimestru s nádory ve stadiích IIA2, IIB a pokročilejšími. Cílem NAC je stabilizace nádoru a prevence jeho šíření. U žen s pozitivními uzlinami je vhodnější ukončit těhotenství a zahájit standardní léčbu (Halaška, 2015).

4 NEGATIVNÍ DOPADY KONIZACE

Chirurgické odstranění dysplastické tkáně děložního čípku znamená, že dojde k úbytku tkáně cervixu, tedy zkrácení děložního čípku (Lieb et al., 2023). Studie prokázaly, že se zvětšujícím se objemem konizátu a počtem excizních výkonů se zvyšuje riziko nepříznivých dopadů na budoucí těhotenství (Šimják et al., 2020). Corte et al. ve své práci zmiňují nedávnou studii, která se zaměřovala na hojení cervixu v souvislosti s velikostí odebrané tkáně. Na regeneračním procesu se podílí myofibroblasty ze stromální tkáně a rezervní buňky, které se nacházejí v endocervikálním kanále. Z toho plyne, že hlubší excize by vedla ke ztrátě rezervních buněk a k nemožnosti regenerace. V této studii došli k závěrům, že k regeneraci dochází v 92 % případů, pokud je hloubka konizátu mezi 1-9 mm, v 90 % případů, pokud je hloubka mezi 10-14 mm, v 88 % případů, pokud je mezi 15-19 mm a v 80 % případů, pokud je větší než 20 mm. Papoutsiset et al. prokázali, že pokud je excidovaná tkáň větší než 14 % původního objemu cervixu, délka cervixu se zkrátí o 25 %. Zkrácení cervixu o více než 5 mm své délky je považováno za významné (Corte et al., 2023).

Při rozhodování o léčbě žen v reprodukčním věku je třeba postupovat s rozvahou, aby byla provedena lokální léčba, která neohrozí reprodukční plány žen, ale zajistí úplnost lokální léčby. Cílem je zajistit udržování přijatelných parametrů hloubky léčby a minimalizovat rizika ohrožení onkologických výsledků. Zbytečně rozsáhlé excize mohou mít závažný nepříznivý dopad na následné těhotenství a porod, zatímco příliš konzervativní excize mohou vést k vysoké míře recidiv a nutnosti opakování excize, což opět znásobuje četnost a závažnost dopadů na reprodukci (Kyrgiou et al., 2017).

Existuje mnoho předpokladů, proč excizní léčba vede k nežádoucím dopadům na reprodukci. Při excizi tkáně dochází k poškození nebo úplnému odstranění žláz cervixu, což vede ke změně složení cervikálního hlenu a vaginálního mikrobiomu. Hojící mechanismy cervikálního stromatu mohou způsobit zjizvení cervikálního kanálu. Vlivem změny mikroprostředí děložního čípku a zjizvení tkáně se zvyšuje riziko vaginálních infekcí. Dále může být komplikován průnik spermií nedostatečným objemem a neobvyklým složením cervikálního hlenu. Snížená elastičnost tkáně děložního čípku může zvyšovat riziko předčasného porodu, zatímco fibrotizace může komplikovat rozšíření během porodu a potenciálně vést k trhlinám v děložním hrdle (Crha et al., 2020; Lieb et al., 2023).

4.1 Sterilita a infertilita

V žádné z dohledaných studií nebyla prokázána souvislost mezi excizní léčbou prekanceróz a neplodností. Zatímco u radikálnějších výkonů při léčbě karcinomu děložního čípku byly prokázány komplikace spojené s fertilitou. Po provedení FST je často zaznamenáno snížení plodnosti, přičítané především cervikálnímu faktoru spojenému s pooperační stenózou děložního hrdla. I když může být stenóza často bezpříznaková, může mít negativní dopad na plodnost a způsobovat další komplikace, jako jsou dysmenorea, hematometra, hematosalpinx nebo endometrióza. Krátkodobým řešením této komplikace s dobrými výsledky bývá dilatace stenotického cervikálního kanálu. Avšak v případech opakovaných recidiv stenózy, které jsou relativně časté, je jejich řešení obtížné, zejména kvůli změněným anatomickým poměrům a posunu vnějšího ústí kanálu neocervixu. V případech konzervativnějšího postupu léčby se stenóza objeví asi u 3 % pacientek, při radikální trachelektomii je to 8 %. Po provedení abdominální radikální trachelektomie jsou zaznamenány vynikající onkologické výsledky, nicméně úspěšné dosažení těhotenství bylo evidováno pouze u 24 % žen, přičemž 5 % těhotenství skončilo potratem v průběhu I. či II. trimestru. Ženy po FST nemají vyšší riziko potratu v I. trimestru v porovnání s běžnou populací žen. Naproti tomu riziko potratu ve II. trimestru je po radikální trachelektomii až 10 %, což představuje přibližně 2x vyšší riziko než u běžné populace. Bjørge et al. ve své práci také popsali zvýšené riziko potratů po excizní léčbě ve II. trimestru těhotenství (Bjørge et al., 2016).

Komplikace ovlivňující plodnost jsou spojeny s chirurgickými postupy. Podvaz uterinních arterií a poškození cévního zásobení vaječníků mohou přispět k Ashermannovu syndromu a předčasnému selhání vaječníků. Rozsáhlá resekce parametrií může negativně ovlivnit motilitu a funkci vejcovodů, včetně možné obstrukce. Navíc je abdominální přístup spojen s vyšším výskytem srůstů a zánětlivých komplikací. Podle analýzy literatury z roku 2016, která zahrnovala 2 777 pacientek podstupujících FST, byla celková úspěšnost otěhotnění (pregnancy rate) po FST 55 % (515/938). Z žen, které otěhotněly, 70 % (600/861) porodilo živého novorozence, avšak více než třetina těchto porodů byla předčasná (Fricová a Sláma, 2022). Pravděpodobnost otěhotnění po radikální trachelektomii je 30-79 %, zatímco po abdominální radikální trachelektomii je to 15-36 %. Díky metodám asistované reprodukce stoupá množství těhotných žen po FST pro karcinom děložního čípku (Šimják et al., 2020).

4.2 Předčasný porod

Ženy s CIN mají zvýšené riziko předčasného porodu než ženy z běžné populace. Toto riziko ještě narůstá v důsledku léčby excizními metodami (Loopik et al., 2021). Panuje totiž shoda, že u léčených žen je vyšší pravděpodobnost předčasného porodu nejen kvůli ztrátě tkáně děložního čípku a mechanické podpory, kterou poskytuje, ale také pro změny v imunitním systému a vaginálním prostředí ženy během těhotenství. Tyto změny hrají velmi důležitou roli tím, že podporují perzistenci HPV, a tím napomáhají vzniku častých vzestupných infekcí a následné nedonošenosti (Maina et al., 2019). Rovněž bylo prokázáno, že riziko předčasného porodu významně roste s počtem excizních výkonů na děložním čípku (Fricová a Sláma, 2022). Po radikální trachelektomii se vyskytuje předčasný porod u 27 % žen. Hlavní příčinou je pravděpodobně předčasný odtok plodové vody před termínem porodu (PPROM – preterm prelabor rupture of membranes). Předčasný porod před 32. týdnem těhotenství postihuje až 12 % žen po chirurgickém odstranění děložního čípku (Šimják et al., 2020).

Předčasný porod je definován jako porod před 37. týdnem těhotenství (36+7) a je hlavní příčinou novorozenecké morbidity a mortality. Na celém světě se předčasně narodí 15 milionů dětí ročně. Závažnost morbidity a riziko úmrtí jsou nepřímo úměrné gestačnímu věku při porodu. V ČR se incidence pohybuje kolem 7 % všech porodů. V moderním pojetí chápeme spontánní předčasný porod, jako samovolně se rozvíjející (včetně PPROM) dlouhodobý proces, kdy dochází k abnormální komunikaci mezi imunitním systémem matky a trofoblastem od samého počátku těhotenství (Hornová et al., 2021). Pokud má žena pravidelné kontrakce, které vedou ke zkracování a dilataci děložního čípku je velká pravděpodobnost, že do týdne porodí. Jestliže kontrakce nemá, ale přesto dochází k dilataci a zkracování děložního čípku, hovoří se o inkompetenci cervixu. PPROM je charakterizován porušením plodových obalů s odtokem plodové vody před 37. týdnem těhotenství (36+7), a to minimálně 2 hodiny před nástupem pravidelných děložních kontrakcí. Tato komplikace postihuje více než 3 % všech porodů. Zhruba ve 30 % případů je PPROM zodpovědný za předčasný porod (Fulová a Pilka, 2023).

Patofyziologie, která stojí za zvýšeným výskytem předčasných porodů po konizaci, není zcela objasněna. Kristensen et al. navrhli několik hypotéz. Jednou z hypotéz je snížení podílu pojivové tkáně v děložním čípku vedoucí ke strukturální slabosti a neschopnosti udržet těhotenství. Tuto hypotézu podporují různé studie prokazující, že hloubka čípku je spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu. Další navrhovanou hypotézou je odstranění cervikálních žláz vedoucí k oslabení cervikální hlenové zátky. Hlen, který se skládá z mucinu, imunoglobulinu A a látky podobné lyzozomu, zabraňuje vzestupné bakteriální infekci. Redukce

cervikálního hlenu konizací tak vystavuje děložní čípek zvýšenému riziku infekce a předčasného porodu. Kromě toho může být přítomnost vaginálních laktobacilů u žen po konizaci méně výrazná, což může znamenat změny mikrobiomu vedoucí k vyššímu riziku předčasného porodu (Anwar et. al, 2016). Vztah mezi mikrobiomy jednotlivých kompartmentů těhotné ženy a vývojem předčasného porodu a dalších těhotenských komplikací, je nyní předmětem mnoha zkoumání. Během těhotenství dochází k proměnám mikrobiomů v různých částech těla. Nejvýraznější změny byly pozorovány ve vaginálním a střevním mikrobiomu (Hornová et al., 2021).

Snížená produkce cervikálního hlenu, který zabraňuje šíření mikrobů z dolního genitálního traktu, může vést k infekci amniální dutiny. V etiologii PPROM hrají zásadní roli zkrácený děložní čípek a intraamniální infekce. U žen s PPROM dochází k biochemickým procesům, které zahrnují nárůst matrixmetaloproteináz (MMP) v plodové vodě a snížení jejich inhibitorů. Předčasný porod stimuluje tvorbu MMP prostřednictvím prozánětlivých cytokinů a prostaglandinů. Tyto procesy vedou k porušení celistvosti plodových membrán, místnímu zánětu a následné bakteriální kolonizaci s rozvojem intraamniální zánětlivé invaze. Častými původci této infekce jsou kmeny Ureaplasma, Gardnerella vaginalis a Fusobacterium. Přičemž genitální mykoplazmata jsou nejčastěji identifikovanými bakteriemi v plodové vodě. Tyto mikroorganismy, běžně se vyskytující v poševní flóře a choriodeciduálním prostoru, tvoří 70 - 80 % mikrobiálních nálezů u pacientek s PPROM. Intenzita zánětu, který genitální mykoplazmata vyvolávají, závisí na jejich množství v plodové vodě. Překvapivě nevyvolávají nástup děložní činnosti, protože jejich zánětlivá odpověď není spojena s produkci prostaglandinů. Intraamniální infekce může probíhat bez příznaků po několik týdnů. Jakmile se objeví symptomy klinické chorioamnionitidy, je prakticky nemožné zabránit předčasnému porodu. Chorioamnionitida přináší vysoké riziko časné sepse novorozence a nekrotizující enterokolitidy (Šimják et al., 2020; Fulová a Pilka, 2023).

U fyziologického průběhu těhotenství je průměrná délka čípku v 18. týdnu obvykle kolem 40 mm. Nejčastěji je spodní hranice délky děložního čípku stanovena na 25 mm (10. percentil), ale někteří autoři tuto hranici stanovují v rozmezí od 15 do 30 mm. Je prokázáno, že měření délky děložního čípku transvaginálním ultrazvukem v období mezi 16. a 24. týdnem těhotenství je poměrně přesný prediktor předčasného porodu (Garry et al., 2020). U pacientek po prodělané excizní léčbě cervixu by k odhadnutí rizika předčasného porodu mohlo pomoci předoperační posouzení délky čípku cervikometrií. Tato metoda umožňuje lékařům určit, zda je předčasný porod způsoben chirurgickým zkrácením děložního čípku, nebo jestli je důsledkem náhodné

dynamické události (Corte et al., 2023). Ve studii, která retrospektivně zkoumala 30 žen po radikální trachelektomii, byla zjištěna spojitost mezi délkou děložního čípku v polovině těhotenství a gestačním stářím při porodu. Délka děložního čípku kratší než 13 mm byla efektivním prediktorem předčasného porodu před 34. týdnem. Tato metoda vykazovala senzitivitu 67 %, specificitu 75 %, pozitivní a negativní prediktivní hodnotu 55 % a 86 %. Měření délky děložního čípku v polovině těhotenství tedy umožňuje odhadnout riziko předčasného porodu před 34. týdnem u pacientek po trachelektomii. Pokud po zákroku zůstane reziduální délka čípku menší než 10 mm, výrazně se zvyšuje incidence PPROM (36,8 %) a předčasného porodu (66,7 %). Doporučení u asymptomatických těhotných žen, které podstoupily předchozí excizní léčbu děložního čípku, je použití kvantitativního testu fetálního fibronektinu k predikci rizika předčasného porodu (Šimják et al., 2020).

Předchozí léčba LLETZ je považována za rizikový faktor předčasného porodu, protože může přispět k vývoji cervikální inkompetence (Corte et al., 2023). Podle výsledků systematického přehledu lze konstatovat, že všechny formy lokálního ošetření děložního čípku jsou spojeny s výrazným zvýšením rizika předčasného porodu. Toto riziko je však vyšší u žen léčených excizními metodami než u žen léčených ablačními metodami (Kyrgiou et al., 2017).

U pacientek po radikálnějších excizních výkonech lze provést jako prevenci předčasného porodu cerkláž. Cerkláž má za úkol zpomalit dilataci děložního čípku poskytnutím dodatečné mechanické podpory. V případě FST lze permanentní cerkláž umístit buď během operace nebo až v průběhu těhotenství. Názor na provedení cerkláže během těhotenství není jednotný. Někteří autoři ji doporučují preventivně, zatímco jiní preferují její provedení až v případě dynamického zkracování děložního čípku. Například Garry et al. doporučují zvážení profylaktické cerkláže u žen s děložním čípkem kratším než 25 mm mezi 16. a 24. týdnem těhotenství, zejména pokud mají v anamnéze předchozí PPROM, trauma děložního čípku nebo chirurgický zákrok. Tyto zákroky mohou zahrnovat LLETZ nebo konizaci studeným nožem nebo laserem (Garry et al., 2020). Naproti tomu Fricová a Sláma se staví proti rutinnímu provádění cerkláže. Faktem je, že samotná cerkláž může zvyšovat riziko přenosu vaginální flóry přes děložní čípek na plodové obaly, což může vést k intrauterinní infekci a PPROM (Fricová a Sláma, 2022).

4.3 Způsob porodu

Vzhledem k poškození tkáně cervixu by mohlo dojít ke zjizvení cervixu a strukturální změny by mohly vést ke ztrátě elasticity cervixu. Fibrózní tkáň, která se vytvoří po excizi, může způsobit cervikální stenózu, což může vést k prodloužení porodu v důsledku fibrózního prstence. Děložní čípek se během I. doby porodní rozšiřuje a zkracuje za účelem, aby mohlo

dítě vstoupit do porodních cest. Doba trvání I. doby porodní se pohybuje v širokém rozmezí. Pokud je však děložní čípek zjizvený z předchozí konizace, může se délka I. doby porodní prodloužit. Stenóza děložního čípku zabraňuje jeho dilataci a představuje mechanickou překážku. Na druhou stranu, jestliže je ztráta cervikální tkáně konizací hlavní příčinou cervikální inkompetence a předčasného porodu, lze předpokládat, že menší objem cervikální tkáně zanechané po předchozí konizaci může způsobit rychlejší dilataci a postup v I. době porodní. Oba faktory mohou ztížit přirozený vaginální porod (Lieb et al.,2023; Åström et al., 2023).

Mnoho studií uvádí rozporuplné výsledky. Kuoppala et al. prokázali, že po konizaci je trvání porodu kratší. Jones et al. zaznamenali prodloužení porodu u žen s anamnézou CKC, ale Klaritsch et al. nezjistili žádný rozdíl v délce trvání porodu po CKC. Paraskevaidis a kol. analyzovali délku trvání porodu u žen, které podstoupily LLETZ k léčbě mikroinvazivního karcinomu děložního hrdla (stadia IA1), a prokázali kratší trvání porodu u žen s anamnézou konizace. Tři studie analyzovaly I. i II. dobu porodní po LLETZ, ale nebyly schopny zjistit žádný rozdíl v jejich délce trvání ani u žen s nulliparitou, ani u žen s multiparitou. Výskyt stenózy děložního čípku po LLETZ se v předchozích studiích pohyboval mezi 4–10 % (Åström et al., 2023).

Kyrgiou et al. prokázali zvýšené riziko SC po CKC, nikoli však po LLETZ, přičemž autoři nezjistili žádné rozdíly ve způsobu vedení porodu, délce trvání porodu, četnosti indukcí, stenóze děložního čípku ani předporodním nebo poporodním krvácení. Lieb et al. nenalezli důkaz, že by se u pacientek po LLETZ muselo častěji přistupovat k SC ve srovnání s kontrolní skupinou (Lieb et al., 2023).

Vaginální porod u žen po konizaci je považován za bezpečný. Naopak po trachelektomii, kdy dochází k výraznému jizvení čípku, existuje zvýšené riziko ruptury čípku a vážného krvácení během vaginálního porodu, proto se obvykle nedoporučuje. Výrazné jizvení může navíc komplikovat dilataci cervixu během I. doby porodní, což může vést k prodlouženému a traumatickému porodu, zejména v případě současné hyperaktivity dělohy. Někteří autoři navrhují elektivní SC u žen po trachelektomii po ukončení 34. týdne těhotenství. Šimják et al. doporučují neprovádět SC před ukončením 37. týdne těhotenství (Šimják et al., 2020).

5 METODIKA VÝZKUMU

V praktické části se diplomová práce zaměřuje na ženy po prodělané léčbě CIN metodou LLETZ, které následně otěhotněly. Hlavním cílem výzkumu je posoudit dopad LLETZ na otěhotnění ženy, průběh těhotenství a na porod.

5.1 Dílčí cíle

1. Identifikovat dopady LLETZ na otěhotnění ženy.
2. Identifikovat dopady LLETZ na průběh těhotenství.
3. Identifikovat dopady LLETZ na průběh porodu.

5.2 Výzkumné otázky a hypotézy

Výzkumná otázka 1: Ovlivňuje LLETZ schopnost otěhotnění u ženy?

$H1_A$: Ženy, které podstoupily LLETZ, statisticky významně častěji podstupují IVF než ženy, které LLETZ nepodstoupily.

$H1_0$: Mezi výkonem LLETZ v anamnéze a podstoupením IVF u ženy neexistuje statisticky signifikantní vztah.

Výzkumná otázka 2: Ovlivňuje LLETZ fyziologický průběh těhotenství?

$H2_{A\ 1/6}$: Ženy, které podstoupily LLETZ, statisticky významně častěji trpí opakujícími se kolpitidami než ženy, které LLETZ nepodstoupily.

$H2_{0\ 1/6}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a opakujících se kolpitid v průběhu těhotenství.

$H2_{A\ 2/6}$: Ženy, které podstoupily LLETZ, mají statisticky významně častěji diagnostikovanou inkompetenci děložního čípku po 20. týdnu gravidity než ženy, které LLETZ nepodstoupily.

$H2_{0\ 2/6}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a diagnostikovanou inkompetencí děložního čípku po 20. týdnu gravidity.

$H2_{A\ 3/6}$: U žen, které podstoupily LLETZ, dochází statisticky významně častěji k potratu ve II. trimestru než u žen, které LLETZ nepodstoupily.

$H2_{0\ 3/6}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a potratem ve II. trimestru.

$H2_{A\ 4/6}$: Ženy, které podstoupily LLETZ, bývají statisticky významně častěji hospitalizovány v nemocničním zařízení z důvodů hrozícího předčasného porodu než ženy, které LLETZ nepodstoupily.

$H2_{0\ 4/6}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a hospitalizací v nemocničním zařízení z důvodů hrozícího předčasného porodu.

$H2_{A\ 5/6}$: U žen, které podstoupily LLETZ, dochází statisticky významně častěji k odtoku plodové vody před 37. týdnem gravidity než u žen, které LLETZ nepodstoupily.

$H2_{0\ 5/6}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a odtokem plodové vody před dokončeným 37. týdnem gravidity.

$H2_{A\ 6/6}$: U žen, které podstoupily LLETZ, dochází statisticky významně častěji k předčasnému porodu, který nastal před dokončeným 37. týdnem gravidity než u žen, které LLETZ nepodstoupily.

$H2_{0\ 6/6}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a předčasným porodem, který nastal před dokončeným 37. týdnem gravidity.

Výzkumná otázka 3: Ovlivňuje LLETZ fyziologický průběh porodu?

$H3_{A\ 1/5}$: U žen, které podstoupily LLETZ, statisticky častěji dochází ke stenóze hrdla v průběhu vaginálního porodu.

$H3_{0\ 1/5}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a výskytem stenózy hrdla v průběhu vaginálního porodu.

$H3_{A\ 2/5}$: U žen, které podstoupily LLETZ, statisticky častěji dochází k cervikokorporální dystokii v průběhu vaginálního porodu.

$H3_{0\ 2/5}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a výskytem cervikokorporální dystokie v průběhu vaginálního porodu.

$H3_{A\ 3/5}$: U žen, které podstoupily LLETZ, statisticky častěji dochází k poranění čípku vzniklému v průběhu vaginálního porodu.

$H3_{0\ 3/5}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a poraněním čípku vzniklém v průběhu vaginálního porodu.

$H3_{A\ 4/5}$: Existuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou průběhu I. doby porodní.

$H3_{0\ 4/5}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou průběhu I. doby porodní.

$H3_{A\ 5/5}$: Existuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou průběhu II. doby porodní.

$H3_{0\ 5/5}$: Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou průběhu II. doby porodní.

5.3 Charakteristika výzkumného souboru

Výzkumné šetření je zaměřeno na ženy, které podstoupily léčebný zákrok LLETZ v Centru ambulantní gynekologie a primární péče v Brně z důvodů diagnostikované CIN/kontaktního krvácení, poté otěhotněly a porodily ve Fakultní nemocnici (FN) Brno. Od roku 2010 do roku 2023 podstoupilo LLETZ 2 986 pacientek ve věku od 18-40 let. Po vyřazení zdravotnických dokumentací nesplňující kritéria výzkumného šetření vznikl vzorek 81 žen po podstoupeném LLETZ a následném porodu. Byla vytvořena kontrolní skupina, která činí 81 žen po porodu, u kterých nebyla doposud zjištěna žádná cervikální abnormalita. Z výzkumného vzorku byly vyřazeny ženy, které po prodělaném LLETZ neotěhotněly, nesplňovaly věkové rozmezí, během těhotenství nebyly sledovány v Centru a ty, které neporodily ve FN Brno. K výzkumu byla použita data z dokumentace pouze těch žen, které podepsaly informovaný souhlas o nahlížení do zdravotnické dokumentace.

5.4 Metoda sběru a zpracování dat

Data pro kvantitativní výzkumnou práci byla získávána s využitím techniky sběru dat pomocí retrospektivní analýzy zdravotnické dokumentace.

Potřebná data týkajících se zákroku LLETZ a následného těhotenství byla vyhledávána v Centru z elektronického dokumentačního systému SmartMedix. Bylo stanoveno vyhledávací období od 1. ledna 2010 do 31. prosince 2023. V tomto období bylo v Centru ošetřeno metodou LLETZ 2 986 pacientek. Po vyřazení dokumentací nesplňující kritéria výzkumného šetření vznikl vzorek 81 žen po LLETZ a 81 žen v kontrolní skupině. Vzorek 162 žen byl ve věku od 18-40 let. U zkoumaného vzorku žen byl zjišťován věk při LLETZ, kolikrát žena podstoupila LLETZ, důvod provedení LLETZ a vakcinace proti HPV. Proočkovanost byla také sledována u kontrolní skupiny. Při zkoumání průběhu těhotenství bylo zaznamenáno, jestli žena podstoupila IVF, potratila ve II. trimestru, zda v průběhu těhotenství trpěla častým výskytem kolpitidy, jestli u ní byla diagnostikována inkompetence děložního čípku, hospitalizace během těhotenství, PPROM a předčasný porod. Data o průběhu porodu byla zaznamenána

z porodopisů poskytnutými FN Brno. Z porodopisů byl zaznamenán výskyt stenózy hrdla, cervikokorporální dystokie, poranění čípku a délka I. a II. doby porodní.

Získaná data ze zdravotnické dokumentace byla zaznamenávána do předem vytvořené tabulky v programu Microsoft Excel. Následně byla anonymně zpracována a statisticky vyhodnocena. Zpracovaná data a výsledky statistiky byly znázorněny pomocí tabulek a grafů. Statistické testování hypotéz probíhalo ve spolupráci se statistikem. Po dokončení výzkumu byla veškerá data smazána.

5.5 Realizace výzkumu

Před samotným zahájením výzkumu bylo uděleno souhlasné stanovisko Etickou komisí Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci s výzkumnou částí diplomové práce (viz příloha 1). Vedení Centra ambulantní gynekologie a primární péče schválilo nahlížení do elektronické dokumentace pacientek a vedení FN Brno výzkumné šetření také schválilo (viz příloha 2). Na podkladě rešeršní činnosti byl stanoven hlavní cíl, dílčí cíle a výzkumné otázky. Z výzkumných otázek byly stanoveny hypotézy. Dále byla zvolena technika sběru dat a podmiňující kritéria pro vyhledávání respondentek. Výzkum byl realizován v období od 12. 2. – 5. 4. 2024. Vzorek žen byl získán z elektronické zdravotnické dokumentace SmartMedix. Kritériem byly ženy, které podstoupily zákrok LLETZ od roku 2010 do 31.12. 2023 ve věku od 18-40 let a po zákroku otěhotněly. Těhotenství muselo být sledováno v Centru a porod musel proběhnout ve FN Brno. Dále byl vytvořen kontrolní vzorek z registrovaných pacientek Centra, které otěhotněly a poté porodily ve FN Brno. Poté byly vyhledány porodopisy 162 žen ve FN Brno. Data vhodných účastnic výzkumu byla zaznamenána do tabulky. Poté byla vytvořena obecná popisná statistika se slovním komentářem a následně byly otestovány předem stanovené hypotézy. Byla zachována anonymita respondentek. Etické aspekty vědecké činnosti byly dodrženy.

6 Výsledky výzkumu

Od 1. ledna 2010 do 31. prosince 2023 podle dohledané zdravotnické dokumentace podstoupilo v Centru výkon LLETZ 2 986 pacientek ve věku od 18-40 let. Z celkového počtu byly shromážděny výsledky 81 žen, které podstoupily LEETZ, následně otěhotněly a porodily ve FN Brno. Kontrolní skupinu tvoří ženy, u kterých nebyla doposud zjištěna žádná cervikální abnormalita. Výsledky jsou rozděleny do dvou skupin podle toho, jestli se jednalo o ženy po prodělaném LLETZ, nebo o ženy z kontrolní skupiny, a výsledky jsou mezi sebou porovnávány. Cílem výzkumu je zjistit, možnou souvislost mezi zákrokem LLETZ a mírou komplikací při otěhotnění, během těhotenství a během porodu.

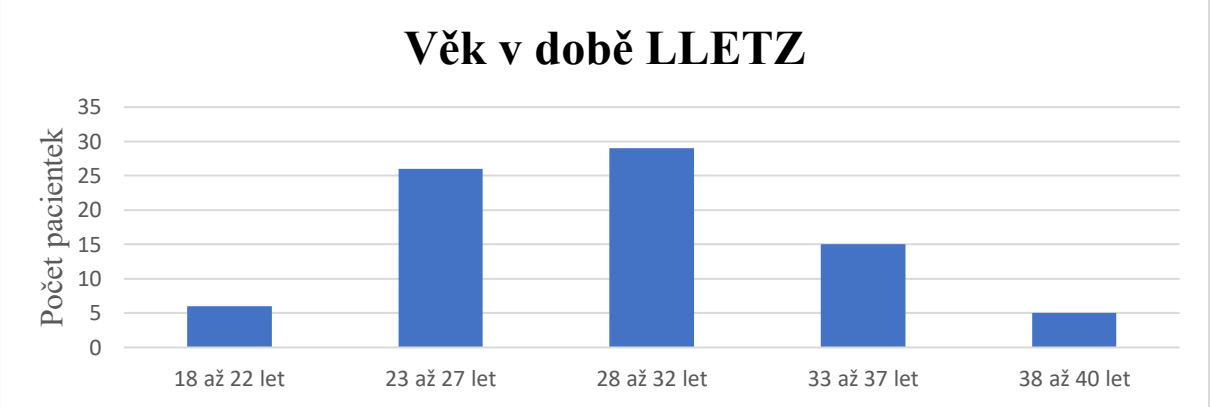
6.1 Statistický přehled

Do výzkumu byly zahrnuty ženy ve věku od 18-40 let po prodělaném LLETZ kvůli diagnostikované cervikální abnormalitě/kontaktnímu krvácení. Tabulka 3 znázorňuje průměrný věk pacientky podstupující LLETZ, který je 29 let. Ve zkoumaném vzorku byl nejnižší věk pacientky podstupující LLETZ 18 let a nejvyšší věk 39 let. Z grafu 1 je patrné, že LLETZ nejčastěji podstoupily ženy ve věku 28-32 let, následované skupinou žen ve věku 22-27 let. Žen ve věkové skupině 33-37 let bylo 15, ve skupině 18-22 let bylo 6 žen a ve skupině 38-40 let 5 žen po LLETZ.

Tabulka 3: Věk v době LLETZ

	Počet	Průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Věk v době LLETZ	81	29,14	4,86	18	39

Graf 1: Věk v době LLETZ

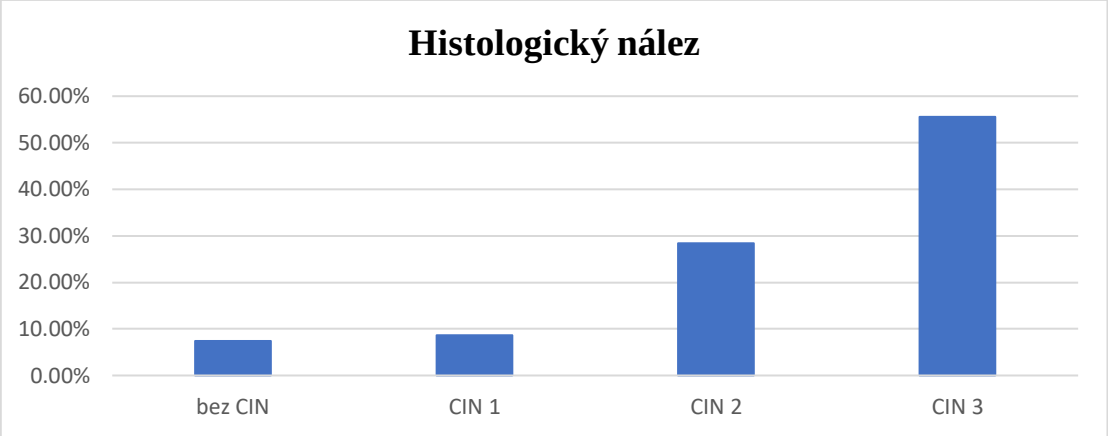


Tabulka 4 a graf 2 ukazuje, že nejčastěji byly díky provedenému LLETZ odstraněny vážné změny CIN 3 v 55,56 % případů (n=45). Dále byly ve 28,40 % případů (n=23) histologicky prokázané změny CIN 2. Nálezy CIN 1 představovaly 8,64 % případů (n=7) a pacientek, u kterých nebyla prokázána cervikální abnormalita, bylo 7,41 % (n=6).

Tabulka 4: Histologický nález u žen po LLETZ

Nález	**n**	**%**
bez CIN	6	7,41
CIN 1	7	8,64
CIN 2	23	28,40
CIN 3	45	55,56
Celkem	81	100

Graf 2: Histologický nález u žen po LLETZ

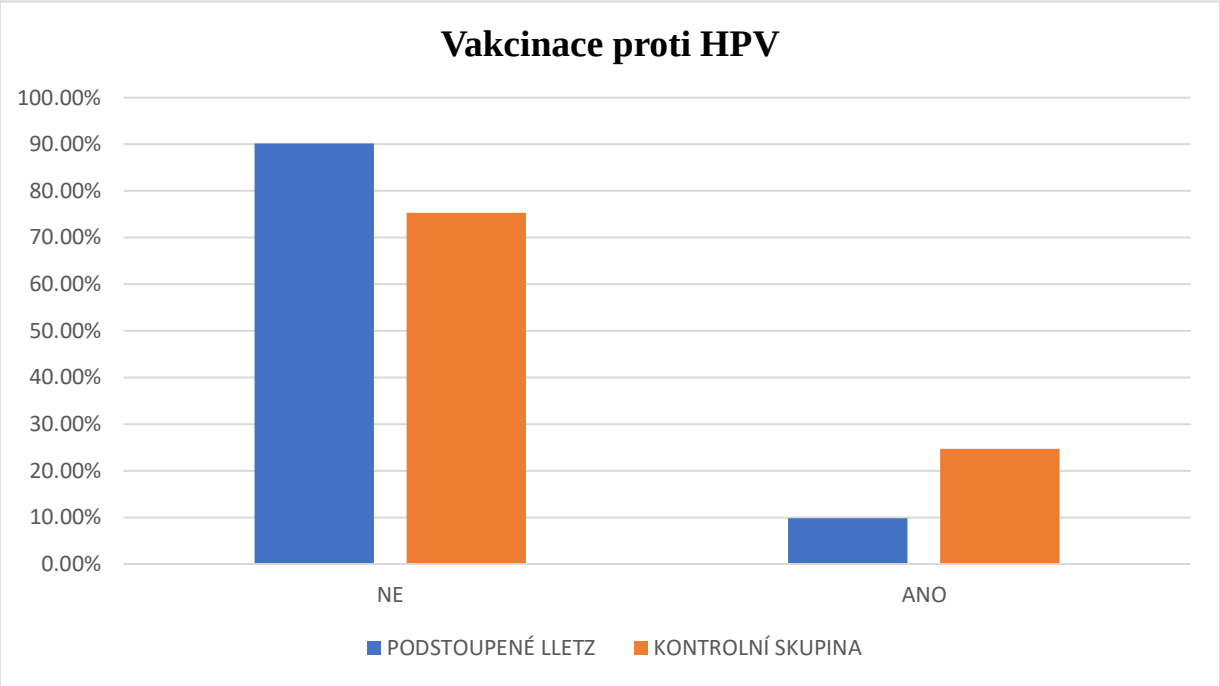


Ženy ve zkoumaném souboru podstoupily vakcinaci proti HPV v 9,88 % případů, což představuje 8 pacientek z 81. V kontrolní skupině podstoupilo vakcinaci 24,69 %, to je 20 žen z 81. 90,12 % (n=73) žen po podstoupeném LLETZ nebylo naočkováno. Z kontrolní skupiny nebylo naočkováno 75,31 % (n=61).

Tabulka 5: Vakcinace proti HPV

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
Vakcinace proti HPV	n	%	n	%
Ne	73	90,12	61	75,31
Ano	8	9,88	20	24,69
Celkem	81	100	81	100

Graf 3: Vakcinace proti HPV

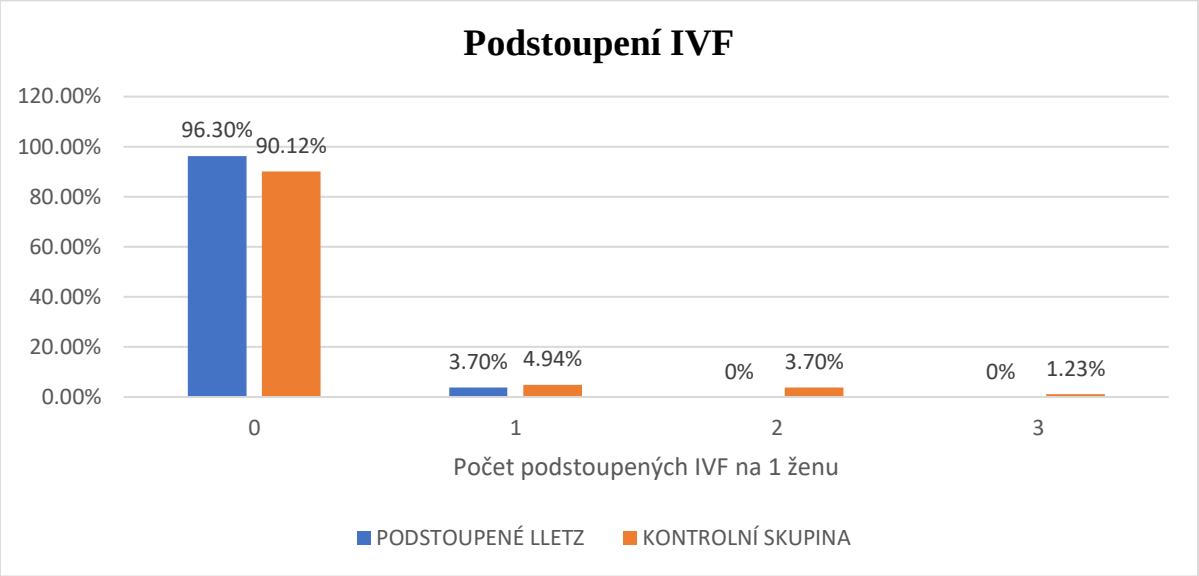


Prvním ze sledovaných faktorů bylo podstoupení IVF u ženy. V tabulce 6 lze vidět, že absolutní počet žen po LLETZ, které podstoupily proces IVF, byl 3 (3,7 %). To znamená, že 96,3 % žen po LLETZ otěhotnělo spontánně. V kontrolní skupině byl výskyt IVF častější. V 1 případě žena podstoupila 3 procedury IVF (1,23 %), 3 ženy podstoupily IVF 2x (3,7 %) a 4 ženy jednou (4,94 %). V kontrolní skupině se podařilo 90,12 % žen otěhotnět spontánně.

Tabulka 6: Podstoupení IVF

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
IVF	n	%	n	%
0	78	96,3	73	90,12
1	3	3,7	4	4,94
2	0	0	3	3,7
3	0	0	1	1,23
Celkem	81	100	81	100

Graf 4 : Podstoupení IVF

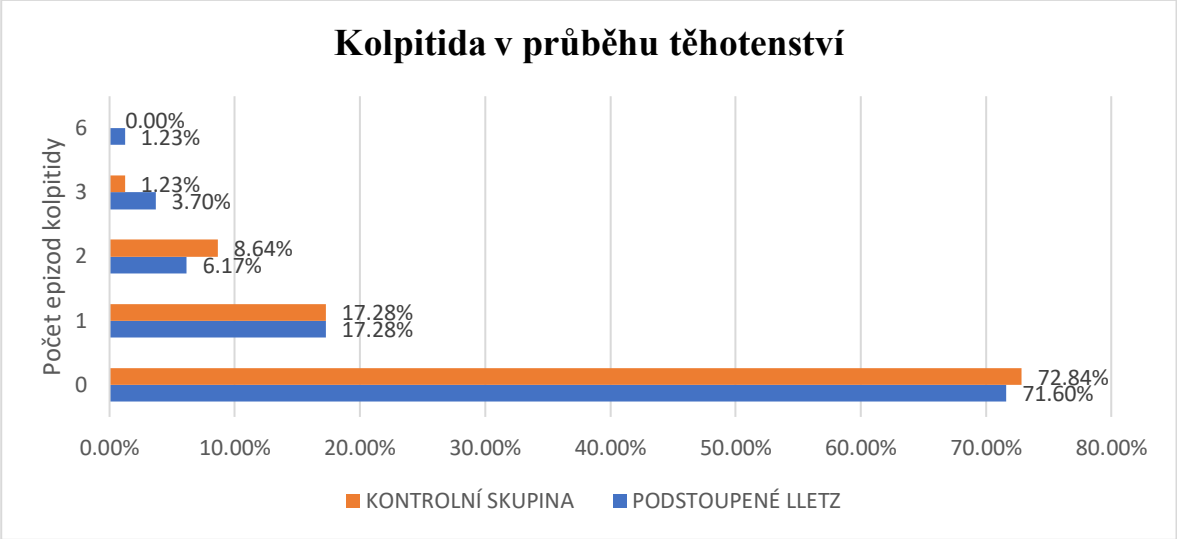


V průběhu těhotenství bylo sledováno, kolikrát se u ženy objevily příznaky kolpitidy. Graf 5 ukazuje, že nebyly velké rozdíly ve výskytu kolpitidy mezi kontrolní skupinou a ženami po LLETZ. Z tabulky 7 lze vyčíst, že ženy po podstoupeném LLETZ v 71,6 % (n=58) neměly potíže spojené s vaginálním diskomfortem. U 17,28 % (n=14) z nich se objevily příznaky kolpitidy 1x v průběhu těhotenství, 6,17 % (n=5) žen trpělo kolpitidou v průběhu těhotenství 2x, u 3,7 % (n=3) žen se příznaky objevily v průběhu těhotenství 3x, a dokonce u 1 ženy 6x (1,23 %). V kontrolní skupině byly výsledky velice podobné, kdy se 1 epizoda kolpitidy v průběhu těhotenství objevila také u 17,28 % žen (n=14), 8,64 % (n=7) žen trpělo kolpitidou 2x a 1 žena 3x. U 72,84 % (n=59) žen v kontrolní skupině se příznaky kolpitidy v průběhu těhotenství neobjevily vůbec.

Tabulka 7: Kolpitida v průběhu těhotenství

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
Počet epizod kolpitidy v těhotenství	n	%	n	%
0	58	71,6	59	72,84
1	14	17,28	14	17,28
2	5	6,17	7	8,64
3	3	3,7	1	1,23
6	1	1,23	0	0
Celkem	81	100	81	100

Graf 5: Kolpitida v průběhu těhotenství

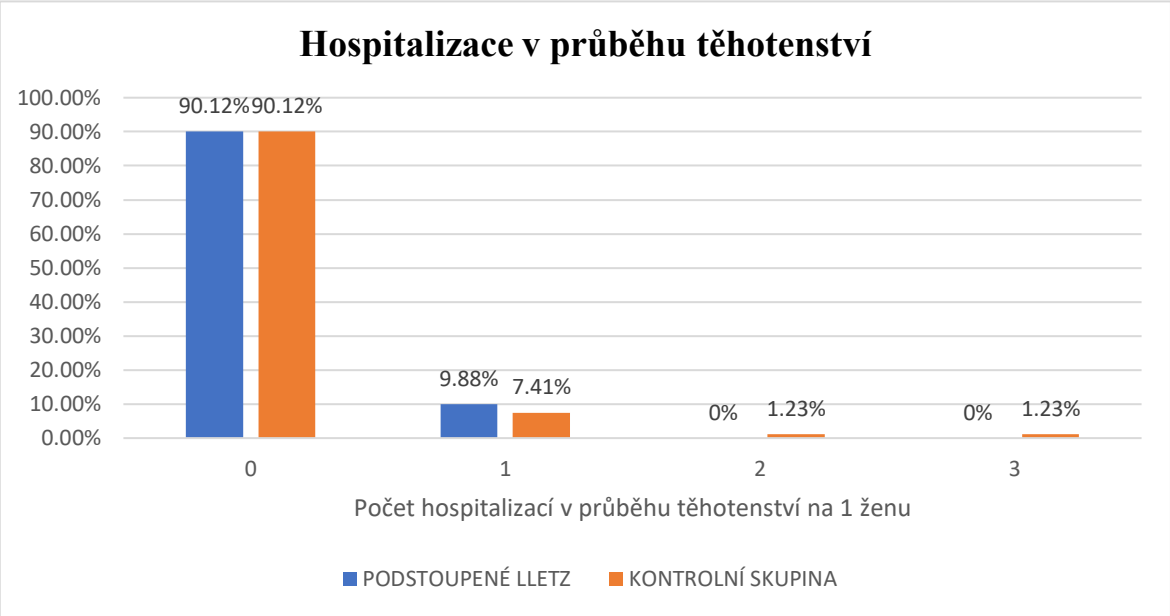


Z obou skupin žen velmi malé procento muselo být hospitalizováno v průběhu těhotenství z důvodů podezření hrozícího předčasného porodu. Ve skupině žen po LLETZ bylo 1x hospitalizováno 9,88 % (n=8) žen. V kontrolní skupině muselo být 1x hospitalizováno 7,41 % (n=6) žen. Více jako 1 nemusel být nikdo ve skupině žen po LLETZ hospitalizován, zatímco v kontrolní skupině byla 1 žena hospitalizována 2x (1,23 %) a další žena 3x (1,23 %). Žádnou hospitalizaci nevyžadovalo 90,12 % žen ve skupině po LLETZ i v kontrolní skupině.

Tabulka 8: Hospitalizace kvůli hrozícímu předčasnému porodu

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
Hospitalizace v průběhu těhotenství	n	%	n	%
0	73	90,12	73	90,12
1	8	9,88	6	7,41
2	0	0,00	1	1,23
3	0	0,00	1	1,23
Celkem	81	100	81	100

Graf 6: Hospitalizace kvůli hrozícímu předčasnému porodu

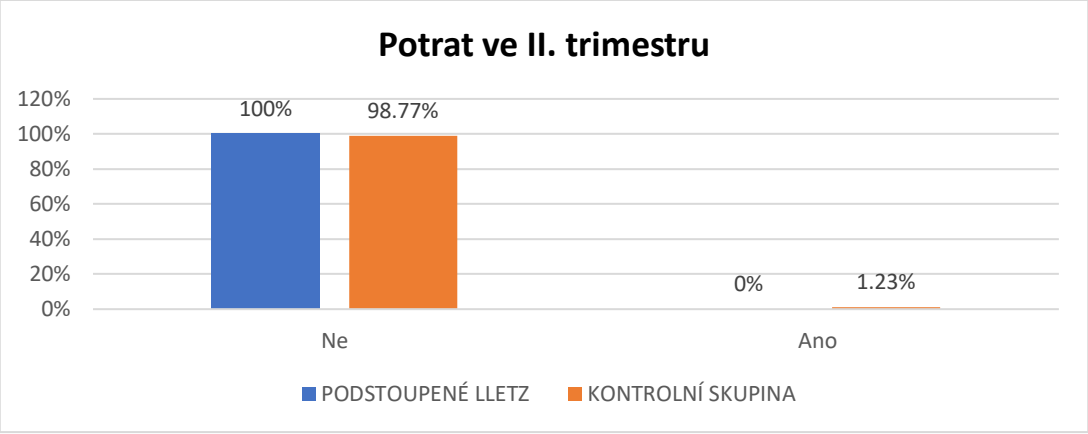


Z tabulky 9 a grafu 7 je patrné, že u žen po LLETZ nedošlo ke ztrátě těhotenství ve II. trimestru. Pouze 1 žena (1,23 %) v kontrolní skupině potratila ve II. trimestru těhotenství.

Tabulka 9: Potrat ve II. trimestru těhotenství

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
Potrat ve II. trimestru	n	%	n	%
Ne	81	100	80	98,77
Ano	0	0	1	1,23
Celkem	81	100	81	100

Graf 7: Potrat ve II. trimestru těhotenství

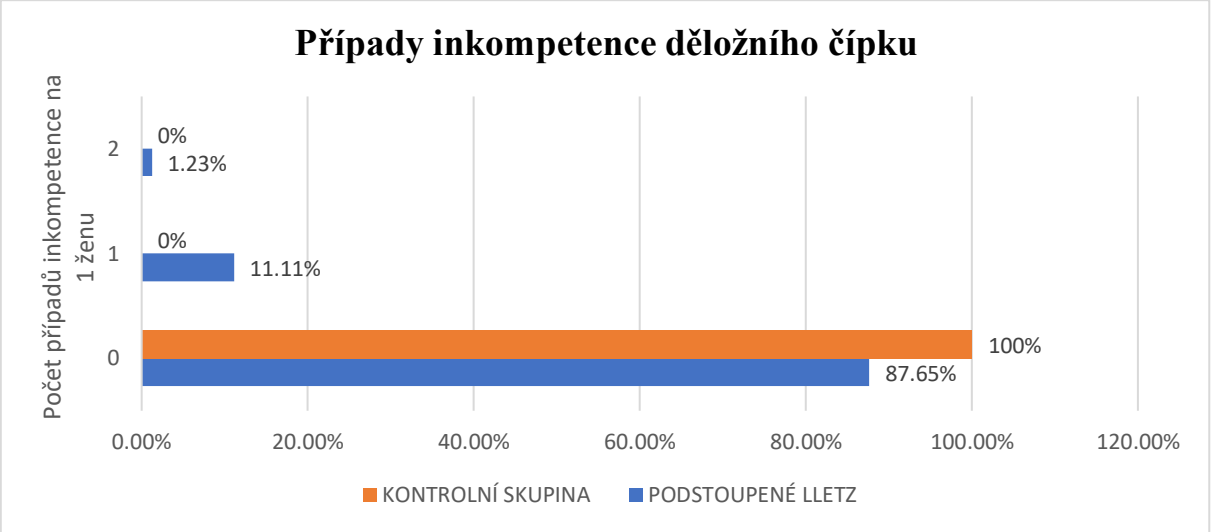


S inkompetencí děložního čípku v průběhu těhotenství se setkaly ženy pouze ze skupiny po LLETZ. U 11,11 % (n=9) žen byla inkompetence děložního čípku diagnostikována v 1 těhotenství. V 1 případě (1,23 %) byla žena sledována pro inkompetenci děložního čípku ve 2 těhotenstvích.

Tabulka 10: Inkompetence děložního čípku po 20. týdnu těhotenství

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
Inkompetence hrdla	n	%	n	%
0	71	87,65	81	100
1	9	11,11	0	0
2	1	1,23	0	0
Celkem	81	100	81	100

Graf 8: Inkompetence děložního čípku po 20. týdnu těhotenství

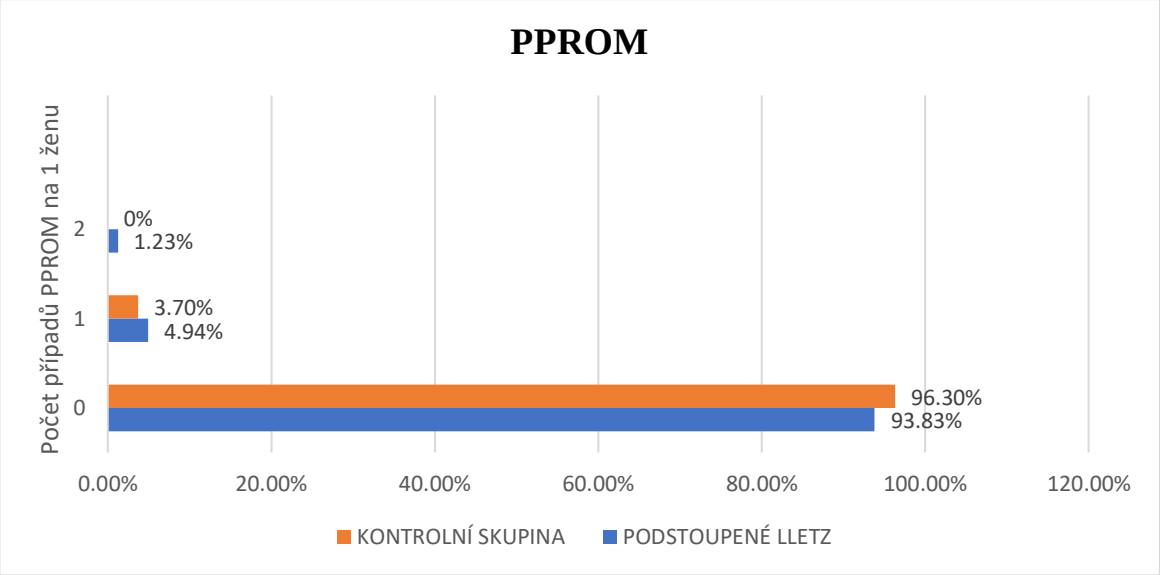


PPROM byl pozorován u 5 žen ve skupině po LLETZ. 4,94 % (n=4) žen odtekla plodová voda předčasně v 1 těhotenství a u 1,23 % (n=1) žen se tak stalo ve 2 těhotenstvích. V kontrolní skupině odtekla plodová voda před termínem porodu 3,7 % (n=3) žen v průběhu 1 těhotenství.

Tabulka 11: Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
PPROM	n	%	n	%
0	76	93,83	78	96,3
1	4	4,94	3	3,7
2	1	1,23	0	0
Celkem	81	100	81	100

Graf 9: Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu

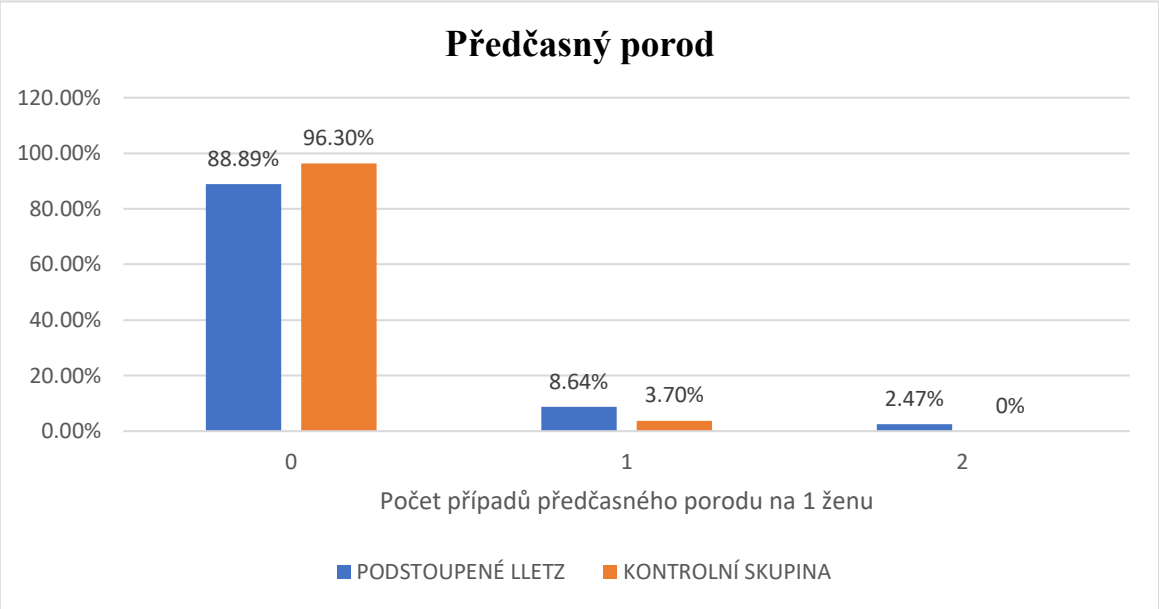


Ze skupiny žen po LLETZ porodilo před 37. týdnem těhotenství (36+7) 9 žen. 7 z nich porodilo předčasně 1x a 2 ženy porodily předčasně 2x. V termínu porodilo 88,89 % žen po LLETZ. V kontrolní skupině 1x předčasně porodilo 3,7 % žen (n=3) a 96,3 % žen porodilo v termínu.

Tabulka 12: Výskyt předčasného porodu

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
Předčasný porod	n	%	n	%
0	72	88,89	78	96,3
1	7	8,64	3	3,7
2	2	2,47	0	0
Celkem	81	100	81	100

Graf 10: Výskyt předčasného porodu

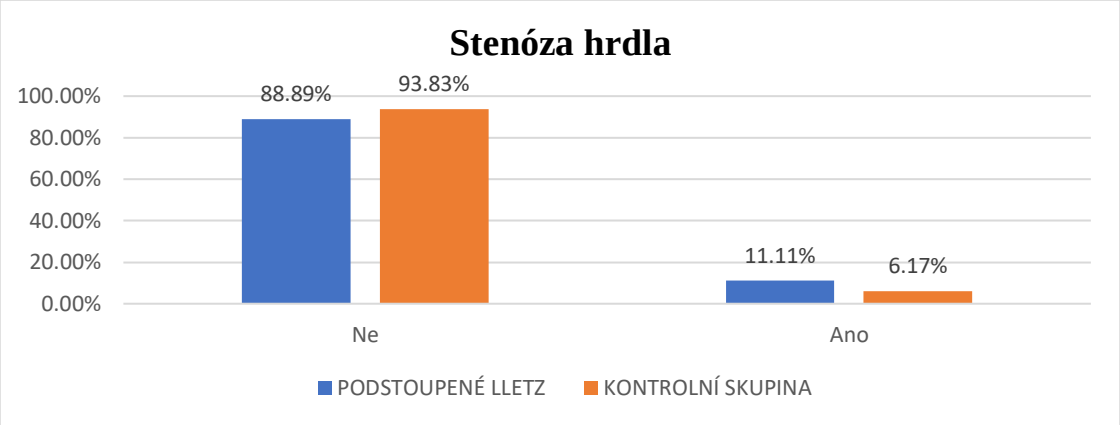


Mezi faktory, které byly sledovány, byla zařazena stenóza hrdla během vaginálního porodu. Stenóza hrdla komplikovala porod u 11,11 % žen (n=9) ze skupiny po LLETZ. V kontrolní skupině tak bylo u 6,17 % žen.

Tabulka 13: Výskyt stenózy hrdla v průběhu porodu

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
Stenóza hrdla	n	%	n	%
Ne	72	88,89	76	93,83
Ano	9	11,11	5	6,17
Celkem	81	100	81	100

Graf 11: Výskyt stenózy hrdla v průběhu porodu

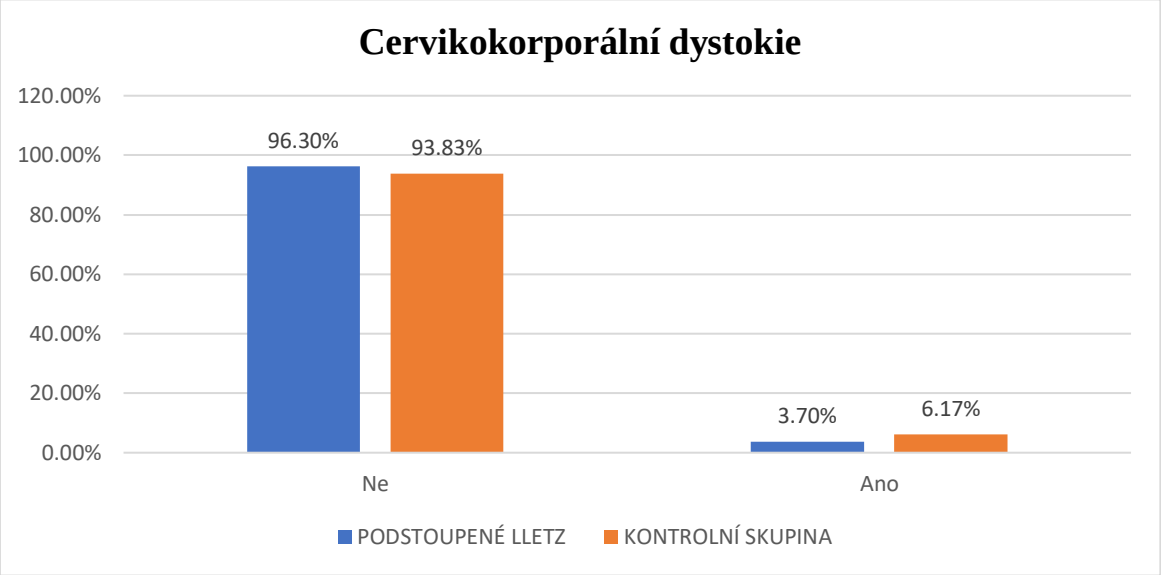


Nebyl pozorován výrazný rozdíl ve výskytu cervikokorporální dystokie mezi skupinou žen po LLETZ a kontrolní skupinou. 96,3 % porodů žen ze skupiny po LLETZ nekomplikovala diagnóza cervikokorporální dystokie. Pouze 3,7 % porodů bylo komplikováno cervikokorporální dystokii. V kontrolní skupině komplikovala cervikokorporální dystokie 6,17 % porodů. 93,83 % porodů v kontrolní skupině proběhlo bez této komplikace.

Tabulka 14: Výskyt cervikokorporální dystokie v průběhu porodu

	Podstoupené LLETZ		Kontrolní skupina	
Cervikokorporální dystokie	n	%	n	%
Ne	78	96,3	76	93,83
Ano	3	3,7	5	6,17
Celkem	81	100	81	100

Graf 12: Výskyt cervikokorporální dystokie v průběhu porodu

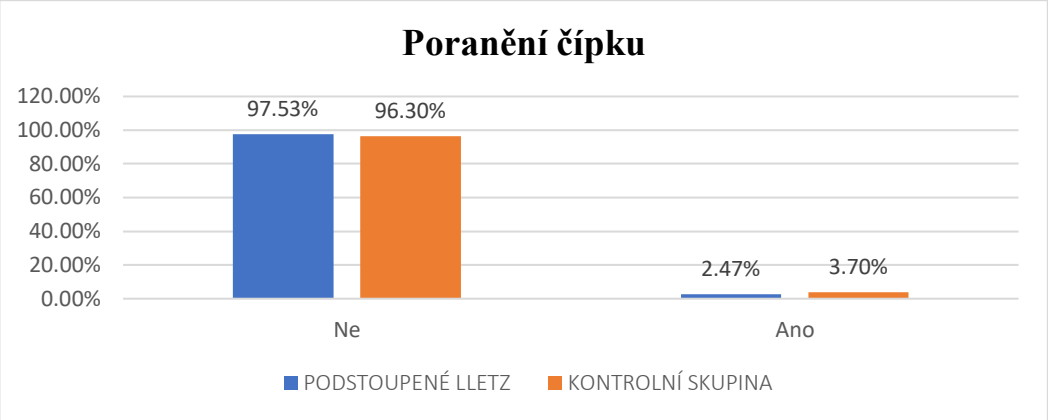


K poranění děložního čípku při porodu došlo pouze u 5 žen. 2 ženy byly ze skupiny po LLETZ a 3 ženy ze skupiny kontrolní. U 97,53 % žen ze skupiny po LLETZ nedošlo k poranění děložního čípku. V 96,30 % k tomuto vážnému porodnímu poranění nedošlo ani v kontrolní skupině.

Tabulka 15: Poranění čípku v průběhu porodu

	Provedené LLETZ		Kontrolní skupina	
Poranění čípku	n	%	n	%
Ne	79	97,53	78	96,30
Ano	2	2,47	3	3,70
Celkem	81	100	81	100

Graf 13: Poranění čípku v průběhu porodu

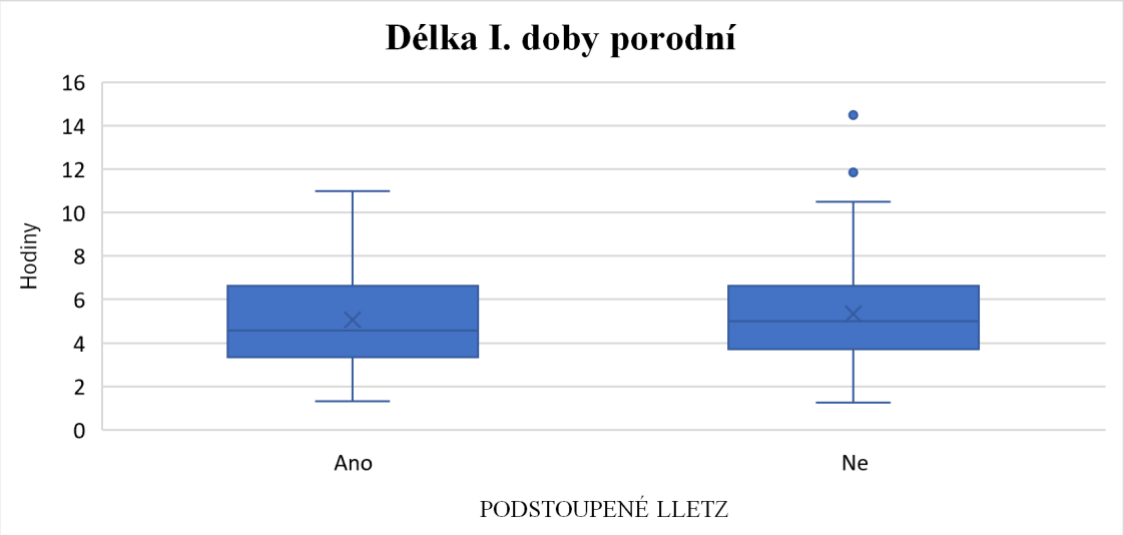


V tabulce 16 je zaznamenána průměrná délka I. doby porodní, která je u skupiny žen po LLETZ 5,08 hodin a u kontrolní skupiny 5,35 hodin. Doba je zaznamenána v hodinách. V grafu 14 je pak tento průměr znázorněn. Maximum trvání I. doby porodní bylo 14,50 hodin u ženy z kontrolní skupiny. Ze skupiny po LLETZ I. doba porodní trvala nejdéle 11 hodin. Minima délky trvání jsou v obou skupinách podobné.

Tabulka 16: Délka I. doby porodní

Délka I. doby porodní	Počet	Průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Podstoupené LLETZ	81	5,08	2,42	1,33	11,00
Kontrolní skupina	81	5,35	2,38	1,25	14,50

Graf 14: Délka I. doby porodní

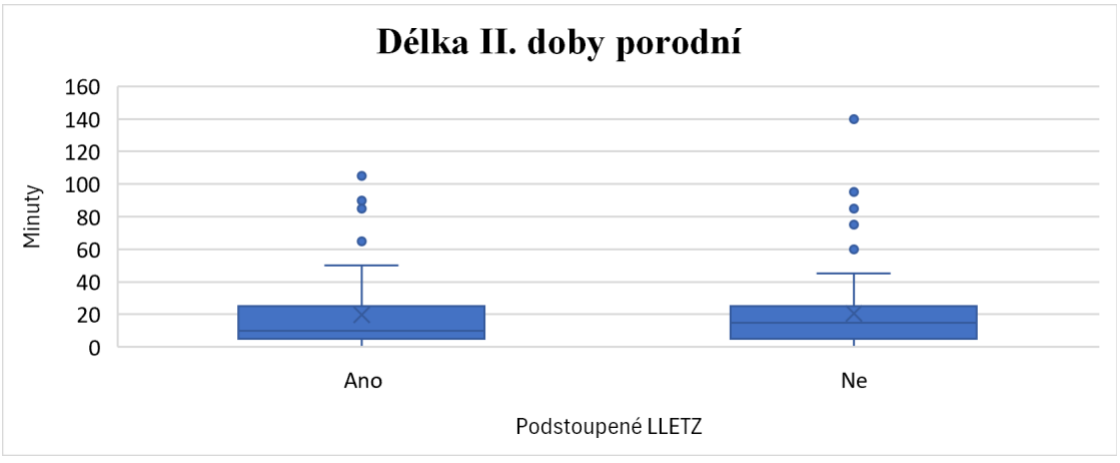


V tabulce 17 je zaznamenána průměrná délka II. doby porodní, která je u skupiny žen po LLETZ 19,62 minut a u kontrolní skupiny 20,68 minut. Doba je zaznamenána v minutách. V grafu 15 je pak tento průměr znázorněn. Maximum trvání II. doby porodní bylo 140 minut u ženy z kontrolní skupiny. Ze skupiny po LLETZ trvala II. doba porodní nejdéle 105 minut. Minimum je u obou skupin 0 minut z důvodů akutních SC.

Tabulka 17: Délka II. doby porodní

Délka II. doby porodní	Počet	Průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Podstoupené LLETZ	81	19,69	21,53	0,00	105,00
Kontrolní skupina	81	20,68	24,14	0,00	140,00

Graf 15: Délka II. doby porodní



6.2 Statistické testování hypotéz

Většina hypotéz byla ověřena pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu nezávislosti. Třetí hypotéza ve 2. dílčím cíli, druhá a třetí hypotéza ve 3. dílčím cíli byly ověřeny pomocí Fisherova exaktního testu. Pearsonův chí-kvadrát test vyžaduje splnění podmínek dobré aproximace. Proto byly některé kategorie kvůli velmi nízkým četnostem sloučeny, nebo byl použitý právě Fisherův exaktní test. U hypotézy 4 a 5 dílčího cíle 3 byl použit Mann-Whitney U test. Všechny testy byly provedeny na 5 % hladině významnosti.

Dílčí cíl 1: Identifikovat dopady LLETZ na otěhotnění ženy.

Výzkumná otázka 1: Ovlivňuje LLETZ schopnost otěhotnění u ženy?

Hypotéza k dílčímu cíli 1:

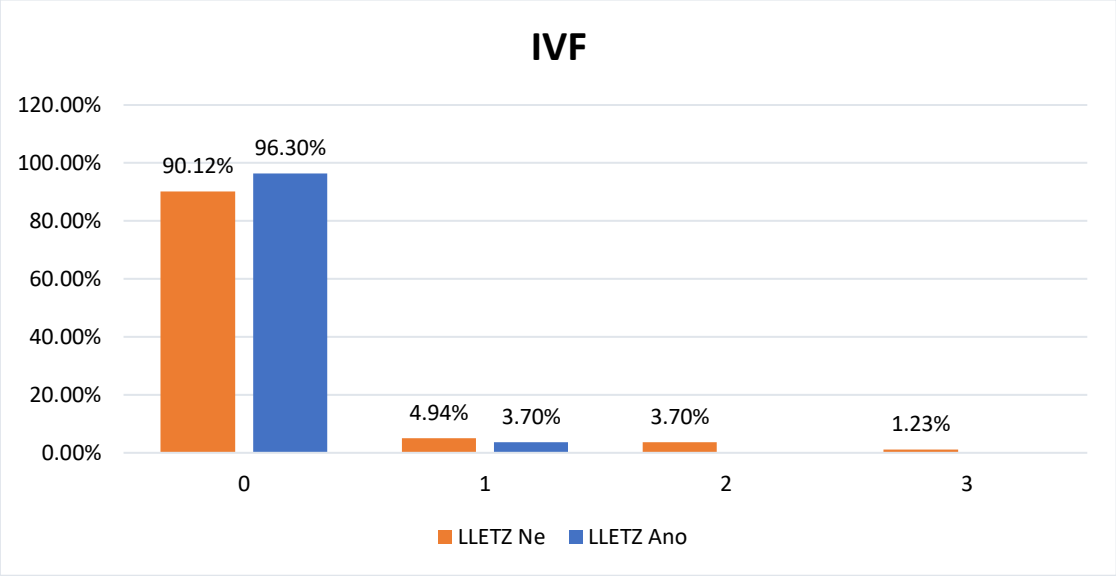
$H1_A$: *Ženy, které podstoupily LLETZ, statisticky významně častěji podstupují IVF než ženy, které LLETZ nepodstoupily.*

$H1_0$: *Mezi výkonem LLETZ v anamnéze a podstoupením IVF u ženy neexistuje statisticky signifikantní vztah.*

Tabulka 18: Závislost otěhotnění pomocí IVF a provedení LLETZ

	Provedení LLETZ		
IVF	Ne	Ano	Celkem
0	73	78	151
%	90,12%	96,30%	
1	4	3	7
%	4,94%	3,70%	
2	3	0	3
%	3,70%	0,00%	
3	1	0	1
%	1,23%	0,00%	
Celkem	81	81	162

Graf 16: Závislost otěhotnění pomocí IVF a provedení LLETZ



V souboru je jen malý podíl žen, které podstoupily IVF. Jelikož jsou skupiny žen, které podstoupily IVF velmi málo početné, musíme pro provedení testu sloučit tyto kategorie.

Tabulka 19: Závislost otěhotnění pomocí IVF a provedení LLETZ – upravené kategorie

Pearsonův chí-kvadrát test, **p=0,059**	Provedení LLETZ		
IVF	Ne	Ano	Celkem
0	73	78	151
%	90,12%	96,30%	
1 - 3	8	3	11
%	9,88%	3,70%	
Celkem	81	81	162

P-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že ženy, které podstoupily LLETZ statisticky významně častěji podstupují IVF než ženy, které LLETZ nepodstoupily.**

Dílčí cíl 2: Identifikovat dopady LLETZ na průběh těhotenství.

Výzkumná otázka 2: Ovlivňuje LLETZ fyziologický průběh těhotenství?

Hypotézy k dílčímu cíli 2:

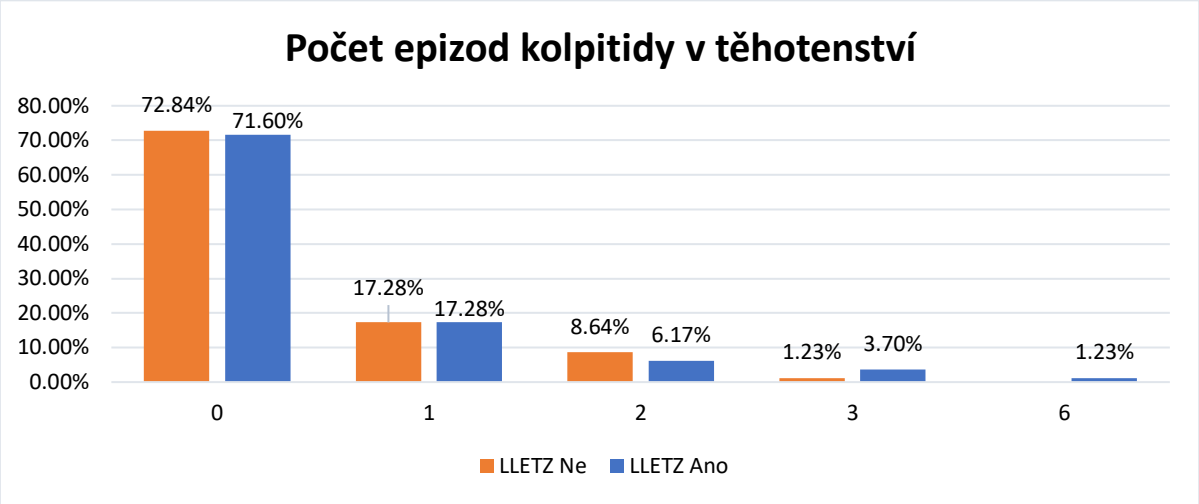
$H2_{A\ 1/6}$: *Ženy, které podstoupily LLETZ, statisticky významně častěji trpí opakujícími se kolpitidami než ženy, které LLETZ nepodstoupily.*

$H2_{0\ 1/6}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a opakujících se kolpitid v průběhu těhotenství.*

Tabulka 20: Závislost počtu epizod kolpitidy během těhotenství a provedení LLETZ

	Provedení LLETZ		
Počet infekcí v těhotenství	Ne	Ano	Celkem
0	59	58	117
%	72,84%	71,60%	
1	14	14	28
%	17,28%	17,28%	
2	7	5	12
%	8,64%	6,17%	
3	1	3	4
%	1,23%	3,70%	
6	0	1	1
%	0,00%	1,23%	
Celkem	81	81	162

Graf 17: Závislost počtu epizod kolpitidy během těhotenství a provedení LLETZ



Mezi těmi, co podstoupily a nepodstoupily LLETZ nepozorujeme ve výskytu kolpitidy veliké rozdíly. Jelikož jsou skupiny žen, u kterých se vyskytla kolpitida vícekrát velmi málo početné, musíme pro provedení testu tyto kategorie sloučit.

Tabulka 21: Závislost počtu epizod kolpitidy během těhotenství a provedení LLETZ – upravené kategorie

Pearsonův chí-kvadrát test, **p=0,484**	Provedení LLETZ		
Počet infekcí v těhotenství	Ne	Ano	Celkem
0x	59	58	117
%	72,84%	71,60%	
1x	14	14	28
%	17,28%	17,28%	
2 a více	8	9	17
%	9,88%	11,11%	
Celkem	81	81	162

P-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a opakujících se kolpitid v průběhu těhotenství existuje statisticky signifikantní vztah.**

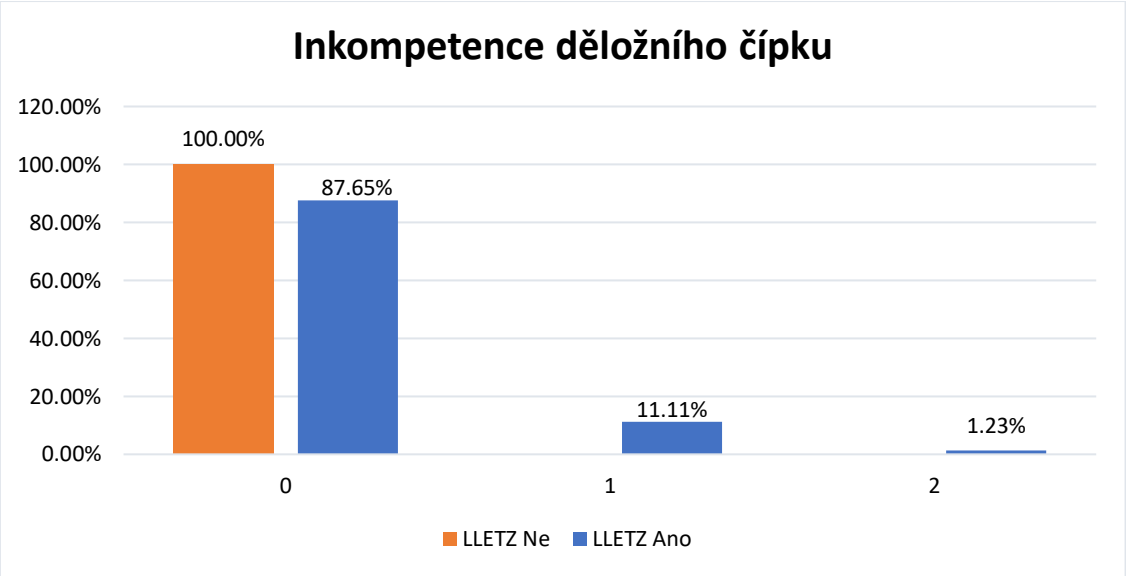
H2$_{A\ 2/6}$: *Ženy, které podstoupily LLETZ, mají statisticky významně častěji diagnostikovanou inkompetenci děložního čípku po 20. týdnu gravidity než ženy, které LLETZ nepodstoupily.*

H2$_{0\ 2/6}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a diagnostikovanou inkompetencí děložního čípku po 20. týdnu gravidity.*

Tabulka 22: Závislost inkompetence děložního čípku a provedení LLETZ

	Provedení LLETZ		
Inkompetence hrdla	Ne	Ano	Celkem
0	81	71	152
%	100,00%	87,65%	
1	0	9	9
%	0,00%	11,11%	
2	0	1	1
%	0,00%	1,23%	
Celkem	81	81	162

Graf 18: Závislost inkompetence děložního čípku a provedení LLETZ



U žen, které nepodstoupily LLETZ se inkompetence děložního čípku nevyskytla ani jednou. U žen, které podstoupily LLETZ se inkompetence hrdla vyskytla v 11,11 % jednou a v 1,23 % dvakrát. Jelikož jsou skupiny žen, u kterých se vyskytla inkompetence děložního čípku velmi málo početné, musíme pro provedení testu tyto kategorie sloučit.

Tabulka 23: Závislost inkompetence děložního čípku a provedení LLETZ – upravené kategorie

Pearsonův chí-kvadrát test, **p<0,001**	Provedení LLETZ		
Inkompetence hrdla	Ne	Ano	Celkem
0	81	71	152
%	100,00%	87,65%	
1 - 2	0	10	10
%	0,00%	12,35%	
Celkem	81	81	162

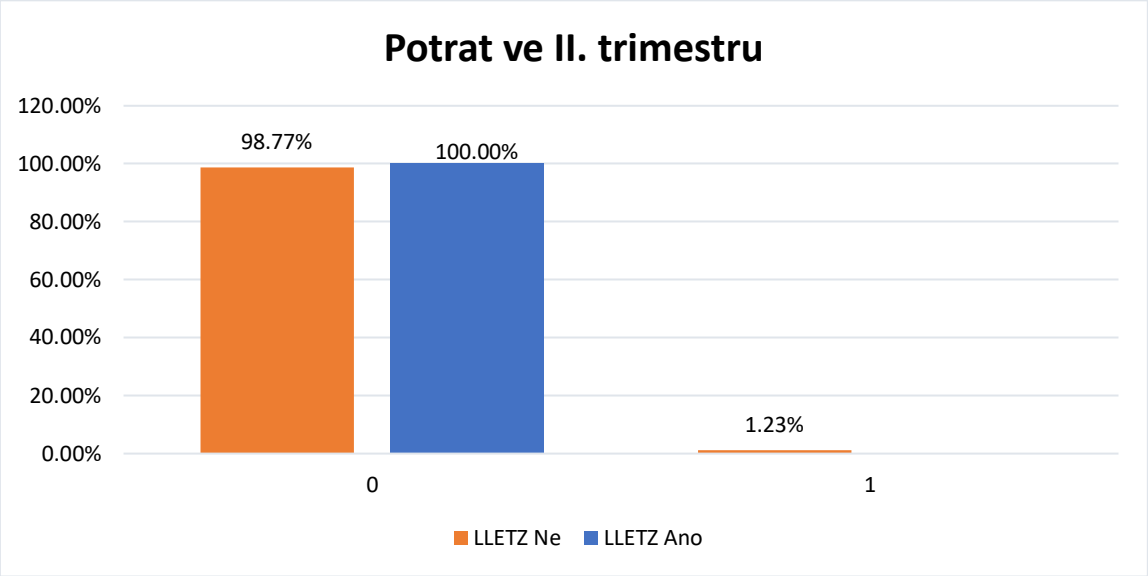
P-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu je nižší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy zamítáme. **Podařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a diagnostikovanou inkompetencí děložního čípku po 20. týdnu gravidity existuje statisticky signifikantní vztah. Ženy, které podstoupí LLETZ, mají vyšší pravděpodobnost diagnostikování inkompetence hrdla než ženy, které LLETZ nepodstoupí.**

$H2_{A\ 3/6}$: *U žen, které podstoupily LLETZ, dochází statisticky významně častěji k potratu ve II. trimestru než u žen, které LLETZ nepodstoupily.*
$H2_{0\ 3/6}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a potratem ve II. trimestru.*

Tabulka 24: Závislost potratu v II. trimestru a provedení LLETZ

Fisherův exaktní test, **p=0,500**	Provedení LLETZ		
Potrat ve II. trimestru	Ne	Ano	Celkem
0	80	81	161
%	98,77%	100,00%	
1	1	0	1
%	1,23%	0,00%	
Celkem	81	81	162

Graf 19: Závislost potratu v II. trimestru a provedení LLETZ



Podíl žen, které prodělaly potrat ve druhém trimestru se ve sledovaných skupinách dle podstoupení LLETZ moc neliší. Potrat prodělala pouze jedna žena, která nepodstoupila LLETZ. Dle pozorovaných podílů a následně p-hodnoty Fisherova exaktního testu, se **nepodařilo potvrdit, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a potratem ve II. trimestru existuje statisticky signifikantní vztah.**

$H2_{A\ 4/6}$: *Ženy, které podstoupily LLETZ, bývají statisticky významně častěji hospitalizovány v nemocničním zařízení z důvodů hrozícího předčasného porodu než ženy, které LLETZ nepodstoupily.*

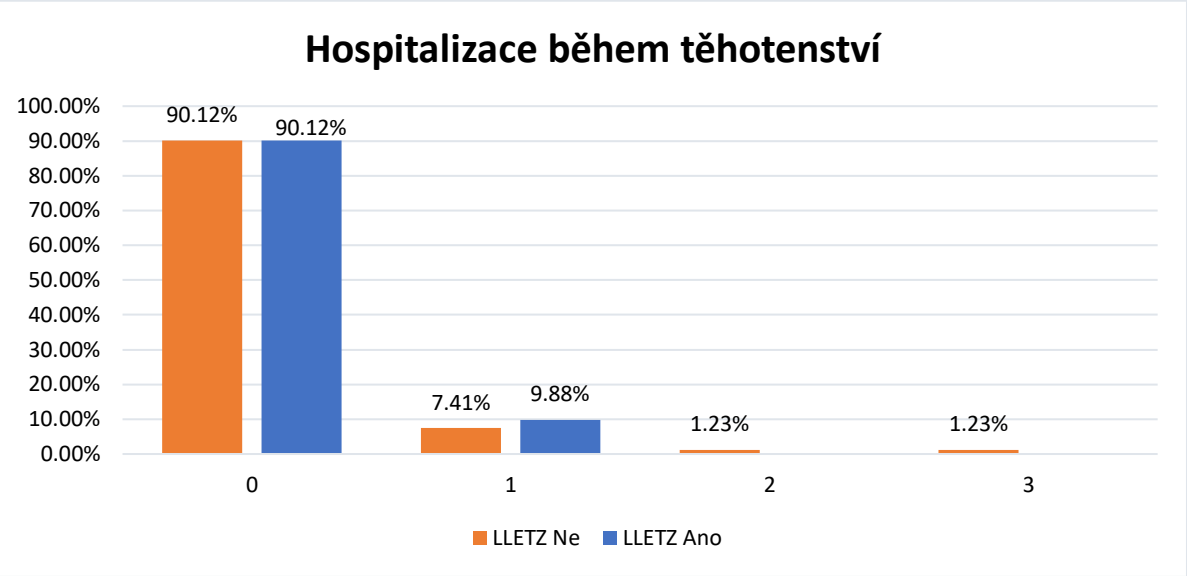
$H2_{0\ 4/6}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a hospitalizací v nemocničním zařízení z důvodů hrozícího předčasného porodu.*

Tabulka 25: Závislost hospitalizace během těhotenství a provedení LLETZ

	Provedení LLETZ		
Hospitalizace během těhotenství	Ne	Ano	Celkem
0	73	73	146
%	90,12%	90,12%	
1	6	8	14
%	7,41%	9,88%	
2	1	0	1

%	1,23%	0,00%	
3	1	0	1
%	1,23%	0,00%	
Celkem	81	81	162

Graf 20: Závislost hospitalizace během těhotenství a provedení LLETZ



V souboru je jen malý podíl žen, které byly v průběhu těhotenství hospitalizovány z důvodů hrozícího předčasného porodu. Jelikož jsou skupiny žen, které byly hospitalizovány velmi málo početné, musíme pro provedení testu sloučit tyto kategorie.

Tabulka 26: Závislost hospitalizace během těhotenství a provedení LLETZ – upravené kategorie

Pearsonův chí-kvadrát test, **p=0,500**	Provedení LLETZ		
Hospitalizace během těhotenství	Ne	Ano	Celkem
0	73	73	146
%	90,12%	90,12%	
1 - 3	8	8	16
%	9,88%	9,88%	
Celkem	81	81	162

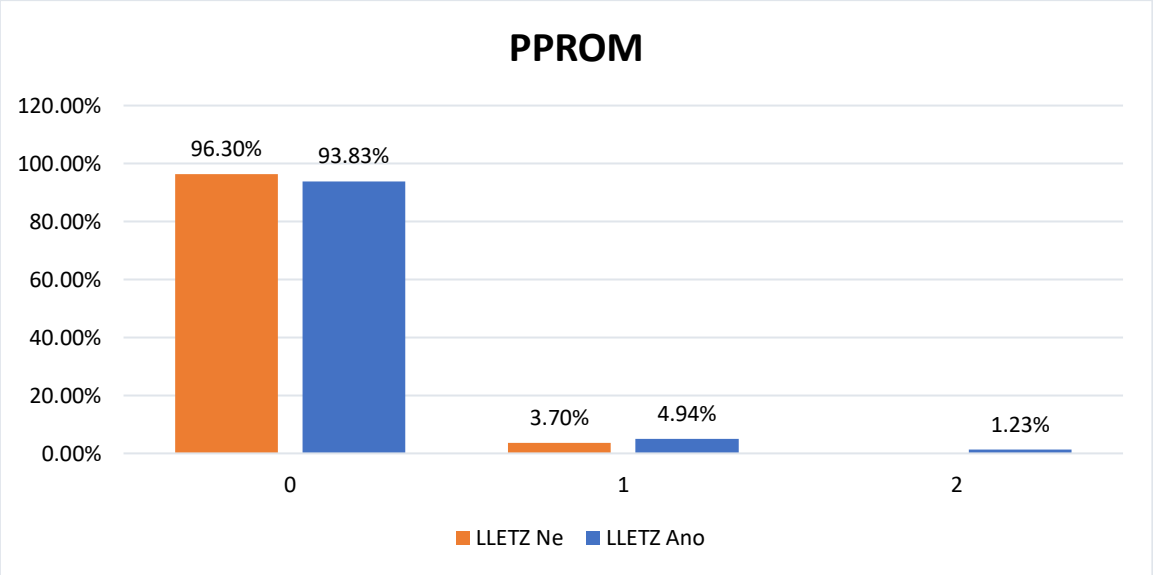
P-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a hospitalizací v nemocničním zařízení z důvodů hrozícího předčasného porodu existuje statisticky signifikantní vztah.**

H2A 5/6: *U žen, které podstoupily LLETZ, dochází statisticky významně častěji k odtoku plodové vody před 37. týdnem gravidity než u žen, které LLETZ nepodstoupily.*
H20 5/6: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a odtokem plodové vody před dokončeným 37. týdnem gravidity.*

Tabulka 27: Závislost PPROM a provedení LLETZ

	Provedení LLETZ		
PPROM	Ne	Ano	Celkem
0	78	76	154
%	96,30%	93,83%	
1	3	4	7
%	3,70%	4,94%	
2	0	1	1
%	0,00%	1,23%	
Celkem	81	81	162

Graf 21: Závislost PPROM a provedení LLETZ



U většiny žen v souboru nedošlo k PPROM. Jelikož jsou skupiny žen, u kterých došlo k PPROM velmi málo početné, musíme pro provedení testu tyto kategorie sloučit.

Tabulka 28: Závislost PPROM a provedení LLETZ – upravené kategorie

Pearsonův chí-kvadrát test, **p=0,234**	Provedení LLETZ		
PPROM	Ne	Ano	Celkem
0	78	76	154
%	96,30%	93,83%	
1 - 2	3	5	8
%	3,70%	6,17%	
Celkem	81	81	162

P-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a odtokem plodové vody před 37. týdnem gravidity existuje statisticky signifikantní vztah.**

$H2_{A\ 6/6}$: *U žen, které podstoupily LLETZ, dochází statisticky významně častěji k předčasnému porodu, který nastal před dokončeným 37. týdnem gravidity než u žen, které LLETZ nepodstoupily.*

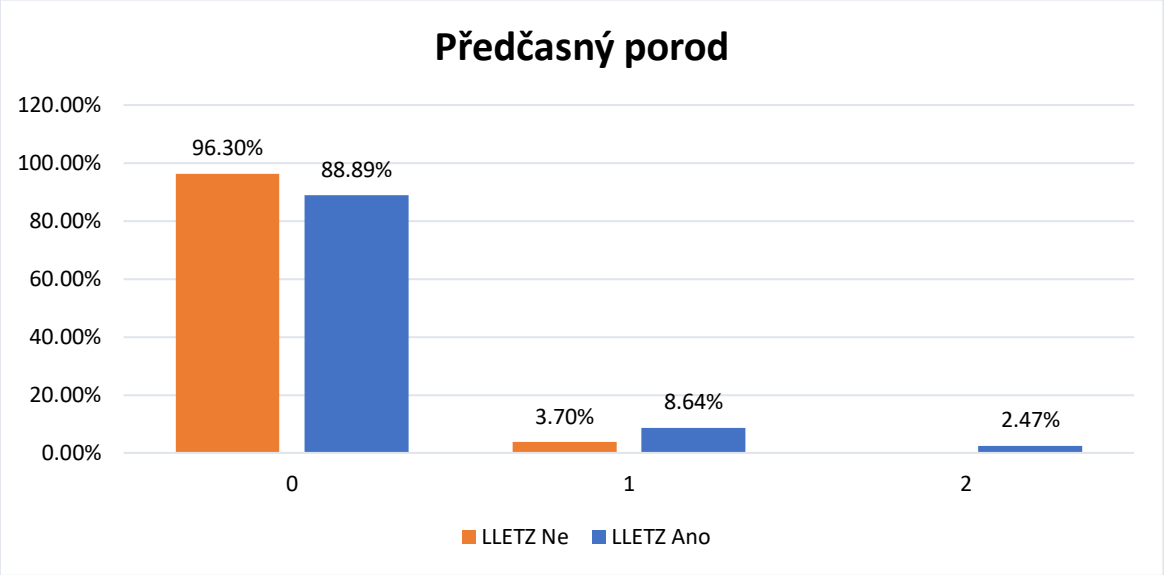
$H2_{0\ 6/6}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a předčasným porodem, který nastal před dokončeným 37. týdnem gravidity.*

Tabulka 29: Závislost předčasného porodu a provedení LLETZ

	Provedení LLETZ		
Předčasný porod	Ne	Ano	Celkem
0	78	72	150
%	96,30%	88,89%	
1	3	7	10
%	3,70%	8,64%	
2	0	2	2

%	0,00%	2,47%	
Celkem	81	81	162

Graf 22: Závislost předčasného porodu a provedení LLETZ



U většiny žen v souboru nedošlo k předčasnému porodu. Jelikož jsou skupiny žen, u kterých došlo k předčasnému porodu velmi málo početné, musíme pro provedení testu tyto kategorie sloučit.

Tabulka 30: Závislost předčasného porodu a provedení LLETZ – upravené kategorie

Pearsonův chí-kvadrát test, **p=0,036**	Provedení LLETZ		
Předčasný porod	Ne	Ano	Celkem
0	78	72	150
%	96,30%	88,89%	
1 - 2	3	9	12
%	3,70%	11,11%	
Celkem	81	81	162

P-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu je nižší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy zamítáme. **Podařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a předčasným porodem, který nastal před dokončeným 37. týdnem gravidity**

existuje statisticky signifikantní vztah. Ženy, které podstoupily LLETZ mají vyšší pravděpodobnost předčasného porodu než ženy, které LLETZ nepodstoupily.

Dílčí cíl 3: Identifikovat dopady LLETZ na průběh porodu.

Výzkumná otázka 3: Ovlivňuje LLETZ fyziologický průběh porodu?

Hypotézy k dílčímu cíli 3:

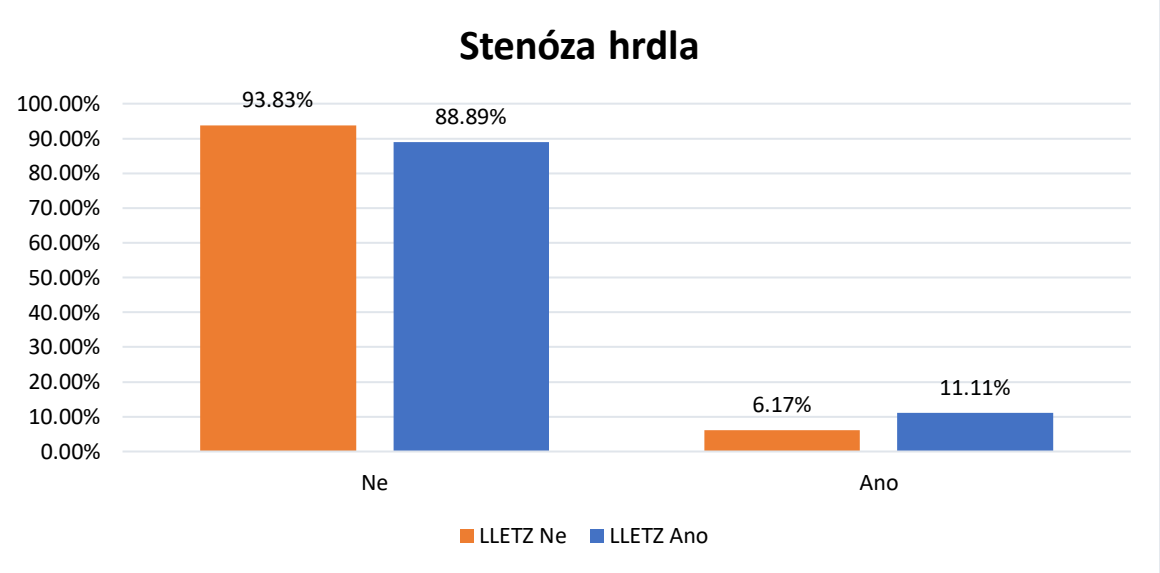
$H3_{A\ 1/5}$: *U žen, které podstoupily LLETZ, statisticky častěji dochází ke stenóze hrdla v průběhu vaginálního porodu.*

$H3_{0\ 1/5}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a výskytem stenózy hrdla v průběhu vaginálního porodu.*

Tabulka 31: Závislost výskytu stenózy hrdla a provedení LLETZ

Pearsonův chí-kvadrát test, **p=0,132**	Provedení LLETZ		
Stenóza hrdla	Ne	Ano	Celkem
Ne	76	72	148
%	93,83%	88,89%	
Ano	5	9	14
%	6,17%	11,11%	
Celkem	81	81	162

Graf 23: Závislost výskytu stenózy hrdla a provedení LLETZ



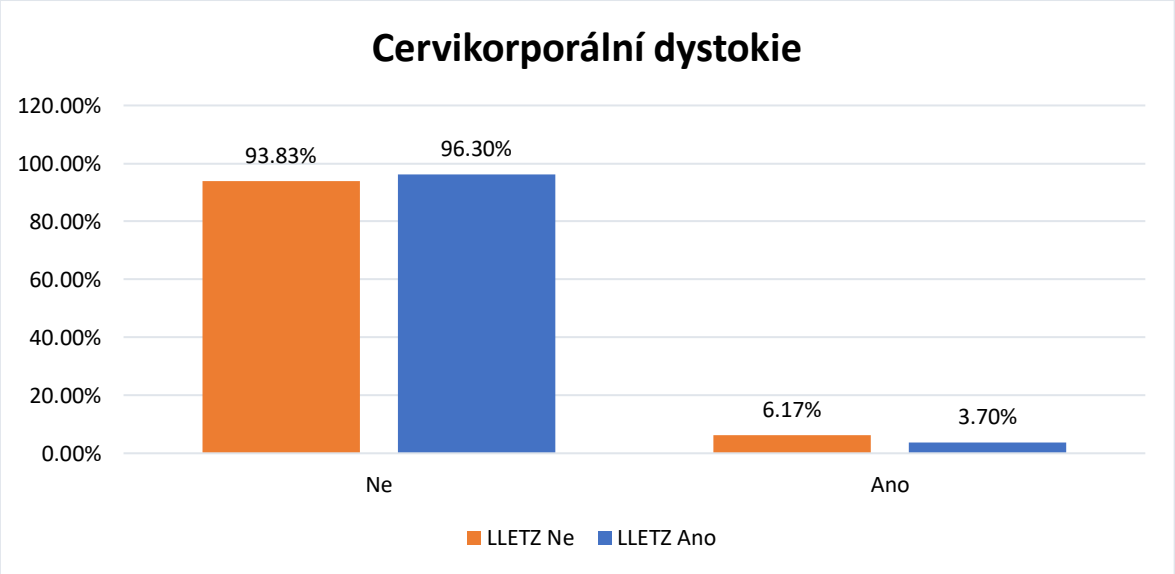
U většiny žen v souboru nedošlo ke stenóze hrdla. Rozdíly mezi skupinami žen nejsou moc veliké. P-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a výskytem stenózy hrdla existuje statisticky signifikantní vztah.**

H3$_{A\ 2/5}$: *U žen, které podstoupily LLETZ, statisticky častěji dochází k cervikokorporální dystokii v průběhu vaginálního porodu.*
H3$_{0\ 2/5}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a výskytem cervikokorporální dystokie v průběhu vaginálního porodu.*

Tabulka 32: Závislost cervikorporální dystokie a provedení LLETZ

Fisherův exaktní test, **p=0,360**	Provedení LLETZ		
Cervikorporální dystokie	Ne	Ano	Celkem
Ne	76	78	154
%	93,83%	96,30%	
Ano	5	3	8
%	6,17%	3,70%	
Celkem	81	81	162

Graf 24: Závislost výskytu cervikorporální dystokie a provedení LLETZ



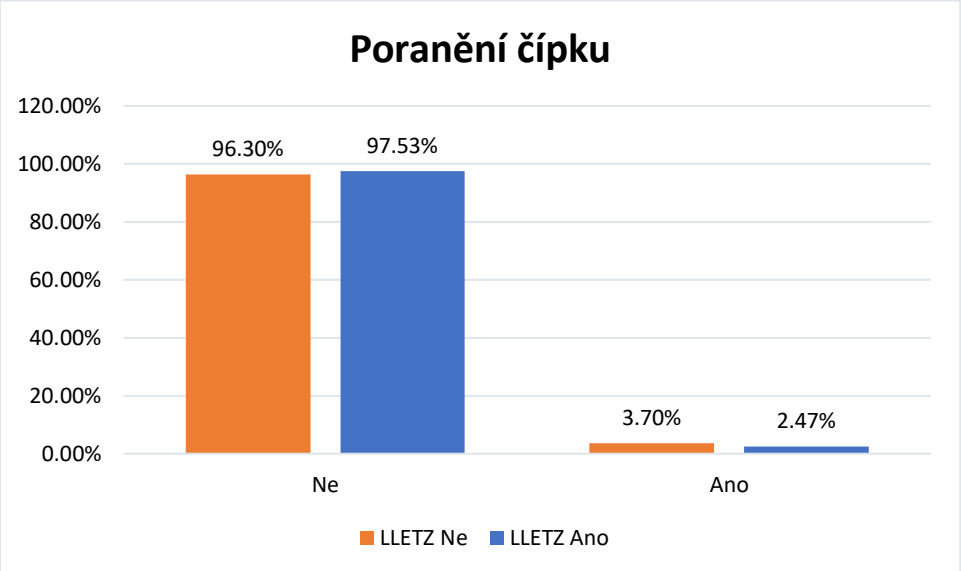
U většiny žen v souboru nedošlo k cervikorporální dystokii. Jelikož jsou skupiny žen, u kterých došlo k cervikorporální dystokii velmi málo početné, musíme pro ověření hypotézy zvolit Fisherův exaktní test. P-hodnota Fisherova exaktního testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a výskytem cervikorporální dystokie existuje statisticky signifikantní vztah.**

H3$_{A\ 3/5}$: *U žen, které podstoupily LLETZ, statisticky častěji dochází k poranění čípku vzniklému v průběhu vaginálního porodu.*
H3$_{0\ 3/5}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a poraněním čípku vzniklém v průběhu vaginálního porodu.*

Tabulka 33: Závislost výskytu poranění čípku a provedení LLETZ

Fisherův exaktní test, **p=0,250**	Provedení LLETZ		
Poranění čípku	Ne	Ano	Celkem
Ne	78	79	157
%	96,30%	97,53%	
Ano	3	2	5
%	3,70%	2,47%	
Celkem	81	81	162

Graf 25: Závislost výskytu poranění čípku a provedení LLETZ



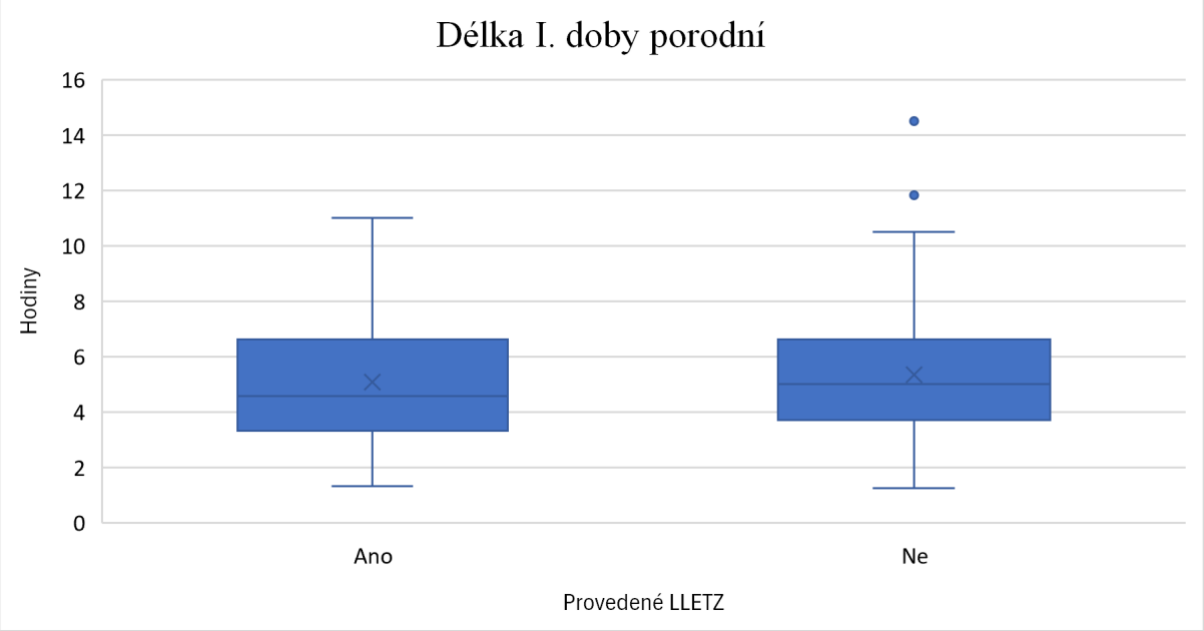
U většiny žen v souboru nedošlo k poranění čípku. Jelikož jsou skupiny žen, u kterých došlo k poranění čípku velmi málo početné, musíme pro ověření hypotézy zvolit Fisherův exaktní test. P-hodnota Fisherova exaktního testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a výskytem poranění čípku existuje statisticky signifikantní vztah.**

$H3_{A\ 4/5}$: *Mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou průběhu první doby porodní existuje statisticky signifikantní vztah.*
$H3_{0\ 4/5}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou průběhu první doby porodní.*

Tabulka 34: Závislost délky I. doby porodní a provedení LLETZ

Mann-Whitney U Test	Průměrné pořadí Ano	Průměrné pořadí Ne	Počet Ano	Počet Ne	Z	**p-hodnota**
Délka I. doby porodní (hod)	78,4	84,6	81	81	-0,839	**0,401**

Graf 26: Závislost délky I. doby porodní a provedení LLETZ



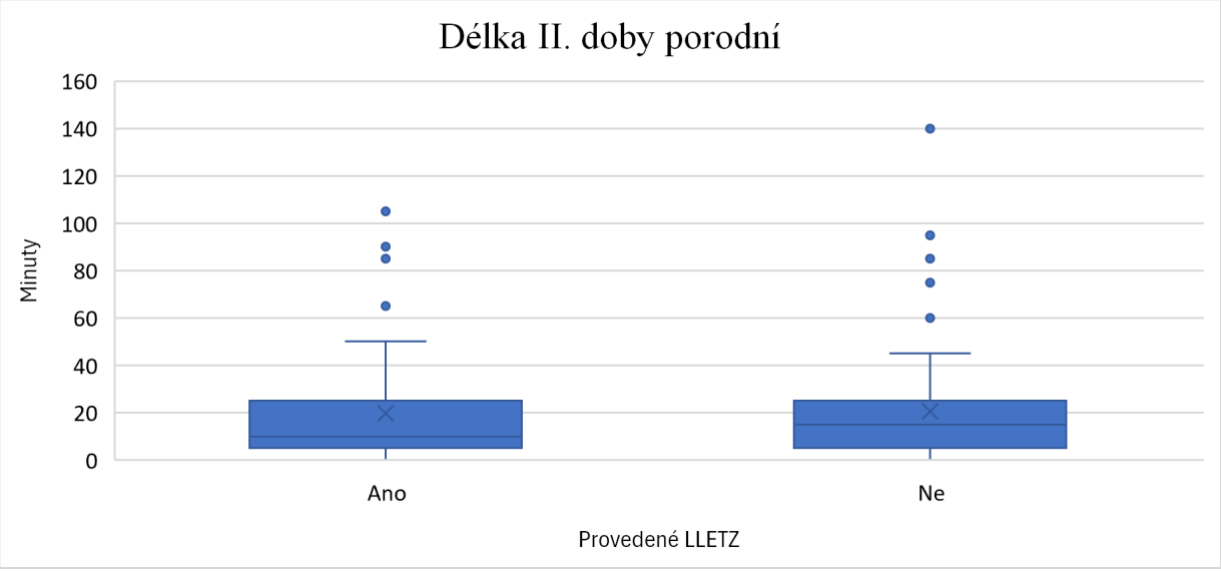
Dle průměrného pořadí krabicových grafů zobrazující mediány a rozložení dat kolem něj, můžeme říct, že ženy, u kterých nebylo provedeno LLETZ, vykazují mírně delší časy I. doby porodní. Jelikož rozložení dat ve výběrech nesplňuje dle Shapiro-Wilkova testu normální rozložení ($p<0,05$), ověříme hypotézu neparametrickým Mann-Whitney U testem. P-hodnota Mann-Whitney U testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou I. doby porodní existuje statisticky signifikantní vztah.**

$H3_{A\ 5/5}$: *Mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou průběhu druhé doby porodní existuje statisticky signifikantní vztah.*
$H3_{0\ 5/5}$: *Neexistuje statisticky signifikantní vztah mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou průběhu druhé doby porodní.*

Tabulka 35: Závislost délky II. doby porodní a provedení LLETZ

Mann-Whitney U Test	Průměrné pořadí Ano	Průměrné pořadí Ne	Počet Ano	Počet Ne	Z	**p-hodnota**
Délka II. doby porodní (min)	80,8	82,2	81	81	-0,195	**0,846**

Graf 27: Závislost délky II. doby porodní a provedení LLETZ



Dle průměrného pořadí krabicových grafů zobrazující mediány a rozložení dat kolem něj, můžeme říct, že u žen, u kterých nebylo provedeno LLETZ, vykazují mírně delší časy II. doby porodní. Jelikož rozložení dat ve výběrech opět nesplňuje normální rozložení ($p<0,05$), ověříme hypotézu neparametrickým Mann-Whitney U testem. P-hodnota Mann-Whitney U testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. **Nepodařilo se prokázat, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a délkou II. doby porodní existuje statisticky signifikantní vztah.**

7 DISKUZE

Vzhledem k vyššímu výskytu prekancerózních změn u žen v reprodukčním věku a doposud uváděných rozporuplných výsledků jiných studií bylo hlavním cílem výzkumné části diplomové práce zjistit, zda anamnéza výkonu LLETZ ovlivňuje následný proces otěhotnění, průběh fyziologického těhotenství a porodu. Retrospektivně byly shromážděny zdravotnické dokumentace žen po porodu s anamnézou LLETZ a bez ní. Tyto ženy byly během těhotenství sledovány v Centru ambulantní gynekologie a primární péče v Brně a následně porodily ve FN Brno. Výkon LLETZ byl proveden v období od roku 2010-2023 v Centru. Po uplatnění vylučovacích kritérii bylo 81 žen zařazeno do skupiny po LLETZ a 81 žen do kontrolní skupiny. Potvrdilo se, že se problematika excizních výkonů týká žen v reprodukčním věku. Průměrný věk ženy podstupující LLETZ byl 29 let, podle dat z roku 2022 byl v ČR průměrný věk prvorodičky necelých 30 let (NZIP). Na základě výzkumného problému byly stanoveny 3 dílčí cíle a k nim hypotézy.

Prvním dílčím cílem bylo identifikovat dopady LLETZ na otěhotnění ženy. K vyhodnocení výsledku byla stanovena hypotéza č. 1. Na základě p-hodnot (p=0,059), které byly vyšší než zvolená hranice významnosti 0,05 nebylo prokázáno, že ženy, které podstoupily LLETZ statisticky významně častěji podstupují IVF než ženy, které LLETZ nepodstoupily. Nulovou hypotézu tedy nezamítáme. Pouze 3,70 % žen po LLETZ podstoupila proces IVF, a to z neznámých důvodů. Naše výsledky odpovídají výsledkům dohledaných studií. Problémy s početím jsou připisovány pouze radikálnějším výkonům v případě léčby invazivních karcinomů děložního čípku. Ty jsou popisovány ve 3 dohledaných studiích (Bjørge et al., 2016; Fricová a Sláma, 2022; Šimják et al., 2020).

Druhým dílčím cílem bylo identifikovat dopady LLETZ na průběh těhotenství. Celkem bylo stanoveno 6 hypotéz, které představovaly nejčastěji zmiňované dopady excizních výkonů na těhotenství v literatuře. Hypotéza č. 1 sloužila k vyhodnocení výsledků četnosti epizod kolpitidy. Na základě p-hodnot (p=0,484), které byly vyšší než zvolená hranice významnosti 0,05, byla potvrzena nulová hypotéza. Těhotenství obecně představuje rizikový faktor pro vznik infekcí v pochvě. Počet prodělaných epizod kolpitidy nebyl výrazně odlišný ve skupině žen po LLETZ a kontrolní skupině. Teorie, která říká že excizním zákrokem dojde k narušení fyziologického mikrobiomu v pochvě a tím ke zvýšenému riziku vaginálních infekcí, nelze v naší práci potvrdit (Crha et al., 2020). Wiik et al. ve své studii potvrdili zvýšené riziko infekčních komplikací po excizní léčbě (Wiik et al., 2022).

Hypotéza č. 2 sloužila k vyhodnocení výsledků výskytu inkompetence děložního čípku po 20. týdnu těhotenství u žen po LLETZ. Na základě p-hodnot (p=0,001), které byly nižší jako zvolená hranice významnosti 0,05 byl prokázán signifikantní vztah mezi LLETZ a inkompetencí děložního čípku. U 12,35 % žen po LLETZ došlo v průběhu těhotenství ke zkracování děložního hrdla, zatímco v kontrolní skupině k tomuto stavu nedošlo ani jednou. Corte et al. ve své studii prováděli měření délky děložního čípku ve třech časových bodech: před zákrokem LEEP, 6 měsíců po zákroku LEEP a ve 20. týdnu těhotenství pomocí transvaginálního ultrazvukového vyšetření. Získali data od 1253 žen, které podstoupily LEEP kvůli CIN 2-3. Před léčbou nebyly mezi oběma skupinami žádné rozdíly v cervikometrii. Avšak po 6 měsících (37,5 mm vs 35,1 mm, $p < 0,01$) a ve 20. týdnu těhotenství (36,9 mm vs 33,5 mm, $p < 0,01$) byl mezi skupinami zaznamenán statisticky významný rozdíl (Corte et al., 2023).

Hypotéza č. 3 vyhodnocuje výskyt potratu ve II. trimestru těhotenství. Dle pozorovaných podílů a následně p-hodnoty Fisherova exaktního testu, se nepodařilo potvrdit, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a potratem ve II. trimestru existuje statisticky signifikantní vztah. Žádná žena z našeho vzorku po LLETZ nepotratila. Potraty v pokročilých fázích těhotenství jsou spíše problematikou léčby karcinomu děložního čípku. Fricová a Sláma ve svém výzkumu udávají, že z 49 % pacientek těhotných po léčbě 7 % potratilo v průběhu I. nebo II. trimestru (Fricová a Sláma, 2022).

Hypotéza č. 4 vyhodnocuje, jestli jsou ženy po LLETZ častěji hospitalizovány z důvodů hrozícího předčasného porodu než ženy z kontrolní skupiny. Na základě p-hodnot (p=0,5), které byly vyšší než zvolená hranice významnosti 0,05, byla potvrzena nulová hypotéza. Obě skupiny byly hospitalizovány procentuálně stejně (9,88 %).

Hypotéza č. 5 zjišťovala, jestli u žen po LLETZ dochází častěji k PPROM než u kontrolní skupiny. P-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu (p=0,234) je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. U žen po LLETZ došlo k PPROM v 6,17 % případů a v kontrolní skupině ve 3,70 %. Spojitost mezi LLETZ a PPROM se nám nepodařilo prokázat. Naproti tomu Lieb et al. v jeho výzkumu prokázali vysoké procento (44 %) PPROM nebo cervikální inkompetence ve skupině žen, které podstoupily léčbu. Statistické analýzy potvrdily zvýšené riziko PPROM po LEEP, dokonce i při použití méně invazivních metod (Lieb et al., 2023).

S tím související další hypotéza č. 6, která prokázala na základě p-hodnot (p=0,036), které byly nižší než zvolená hranice významnosti 0,05, že mezi výkonem LLETZ v anamnéze a předčasným porodem, který nastal před dokončeným 37. týdnem gravidity existuje statisticky

signifikantní vztah. Ze skupiny žen po LLETZ porodilo předčasně 11,11 % žen, zatímco v kontrolní skupině 3,70 % žen. Relativní riziko předčasného porodu po LLETZ vyšlo v naší práci 3,0. Švédská studie, která zahrnovala 1805 konizací do 10 mm, ukázala, že i konzervativnější zákroky jsou spojeny se zvýšeným rizikem předčasného porodu a PPROM. Riziko předčasného porodu bylo o 50 % vyšší u léčených žen s délkou čípku ≤ 10 mm ve srovnání s ženami s normální cervikální cytologií a ženami s CIN během těhotenství (Wiik et al., 2022). Lycke et al. ve své studii zveřejnili výsledky, které ukazují, že ženy podstupující LLETZ mají relativní riziko předčasného porodu 1,72 (Lycke et al., 2022). Slovinská studie také potvrdila zvýšené riziko předčasného porodu po LLETZ. Ve skupině žen s anamnézou LLETZ porodilo před 37. týdnem 204 (8,2 %) žen, 76 (3 %) před 34. týdnem těhotenství, 47 (1,9 %) před 32.týdnem těhotenství a 22 (0,9 %) před 28. týdnem těhotenství. Jančar et al. uvádí relativní riziko předčasného porodu po LLETZ 2,02. Ve studii Noehra et al. bylo relativní riziko předčasného porodu po LLETZ 2,07. Jakobsson et al. ve své práci došli k relativnímu riziku 2,61 (Jančar, 2016).

Třetím dílčím cílem bylo identifikovat dopady LLETZ na průběh fyziologického porodu. Celkem jsme formulovali 5 hypotéz, které zkoumaly možné komplikace, jež by mohly vzniknout v důsledku LLETZ a ovlivnit průběh porodu. Hypotéza č. 1 posuzovala, zda u žen po LLETZ dochází ke stenóze hrdla. Na základě p-hodnot (p=0,132), které byly vyšší než zvolená hranice významnosti 0,05, byla potvrzena nulová hypotéza. U 11,11 % žen po LLETZ došlo ke stenóze hrdla během porodu. V kontrolní skupině byla diagnóza zaznamenána u 6,17 % žen. Kyrgiou et al. také nepotvrdili významný vztah mezi LLETZ a stenózou hrdla, která by ovlivňovala porod (Kyrgiou et al., 2017). Naproti tomu Åström et al. popisují výskyt stenózy děložního čípku po LLETZ mezi 4–10 % (Åström et al., 2023). K závažným stenózám, které je nutno chirurgicky řešit, častěji dochází po léčbě karcinomu děložního čípku (Bjørge et al., 2016).

Vzhledem k předpokladům, že excizní výkony mění anatomické a strukturální aspekty cervixu, byla formulována další hypotéza. Hypotéza č. 2 vyhodnocuje výskyt cervikokorporální dystokie. P-hodnota Fisherova exaktního testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. Neprokázala se spojitost mezi LLETZ a cervikokorporální dystokii. V kontrolní skupině se s touto komplikací setkalo více žen než ve skupině žen po LLETZ.

Hypotéza č. 3 zjišťovala, zdali u žen po LLETZ dochází častěji k poranění děložního čípku v průběhu porodu. P-hodnota Fisherova exaktního testu je vyšší než zvolená hladina

významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. Lieb et al. popisuje, že při hojících mechanismech po LLETZ dochází k fibrotizaci tkáně cervixu. Takto změněná tkáň může být během dilatace v průběhu porodu náchylnější k poranění (Lieb et al., 2023). Tuto teorii se nám nepodařilo potvrdit. Pouze u 2,47 % žen po LLETZ došlo k poranění děložního čípku a u 3,70 % žen v kontrolní skupině.

Hypotéza č. 4 posuzovala délku I. doby porodní v závislosti na podstoupeném LLETZ. P-hodnota Mann-Whitney U testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. Åström et al. dospěli stejných výsledků jako naše práce. Dynamika dilatace děložního hrdla během I. doby porodní se u žen s anamnézou konizace nelišily od žen v kontrolní skupině (Åström et al., 2023). Kyrgiou et al. ve své práci také zveřejnili, že lokální léčba neměla žádný vliv na trvání I. doby porodní (Kyrgiou et al., 2017).

Hypotéza č. 5 posuzovala délku II. doby porodní v závislosti na podstoupeném LLETZ. P-hodnota Mann-Whitney U testu je vyšší než zvolená hladina významnosti 0,05, nulovou hypotézu tedy nezamítáme. Naše výsledky se shodují s výsledky studie Åström et al., kde neprokázali, že by měl LLETZ vliv na délku II. doby porodní. Výsledky jiných studií jsou rozporuplné (Åström et al., 2023).

Omezení naší studie spočívají v tom, že se jedná o nerandomizovanou retrospektivní studii s malým počtem zařazených pacientek. Mezi silné stránky práce patří podrobná sumarizace léčebných trendů prekancerózních změn a jejich dopady na reprodukční zdraví žen.

S vědomím vysoké míry regrese CIN 1 a CIN 2 a zvýšeného rizika porodnických komplikací po léčbě se většina doporučení mění směrem ke konzervativnějšímu přístupu k mladým ženám. Screening založený na detekci HPV způsobuje vyšší míru odesílání a větší počet žen podstupujících léčbu, což vede k většímu počtu žen s rizikem nepříznivých výsledků těhotenství. Měli bychom optimalizovat léčbu CIN u žen v reprodukčním věku. Ženy s potenciálním přáním budoucího těhotenství by měly být řádně poučeny o škodlivosti a prospěšnosti excizní léčby. Navíc, jakmile ženy s tímto zvýšeným rizikem předčasného porodu otěhotní, mohlo by jim prospět důkladnější sledování během těhotenství, aby se zlepšily perinatální výsledky. Je třeba provést další studie, které by dále zkoumaly roli excize cervikální tkáně. Na zvýšení rizika má vliv kvalita ošetření (typ a hloubka excize), proto je důležité poskytnout ženám v plodném věku co nejméně destruktivní, ale účinnou léčbu. Primární prevence karcinomu děložního čípku a jeho prekanceróz pomocí očkování proti HPV rovněž sníží zátěž spojenou s léčbou děložního čípku v následujících letech.

8 ZÁVĚR

Karcinom děložního čípku představuje závažné zdravotní riziko, ale díky dlouhému preinvazivnímu stádiu je možné onemocnění včas odhalit a léčit. Léčba CIN je klíčová pro zabránění progrese karcinomu, přičemž konizace je standardní léčebnou metodou pro dysplazii děložního čípku. Nicméně, nedávné důkazy naznačují zvýšené riziko porodnických komplikací, což vyvolává potřebu opatrnosti při volbě léčebných postupů. Tento trend směřuje k technikám, které minimalizují odstranění tkáně. Při rozhodování o léčbě žen v reprodukčním věku je důležité zvážit individuální reprodukční plány a minimalizovat rizika spojená s léčbou, zatímco je zajištěna úplnost léčby. To zdůrazňuje potřebu kvalifikovaných kolposkopistů, kteří jsou schopni poskytnout komplexní péči ženám s CIN, včetně provádění excizní léčby. Pro zdravotnická zařízení je jistě důležité znát přesné statistické údaje porodnických komplikací, ze kterých by mohla vycházet při rozhodování o managementu prekancerózních změn. Poskytnutí těchto informací ženám umožňuje informované rozhodnutí o léčbě s ohledem na individuální situaci, potřeby a preference. Teoretická část diplomové práce shrnuje poznatky o karcinomu děložního čípku a jeho prekancerózách u netěhotné a těhotné populace žen se zaměřením na jejich léčbu a dopady léčby na otěhotnění, těhotenství a porod. Hlavním cílem výzkumné časti bylo posoudit dopad LLETZ na otěhotnění ženy, průběh těhotenství a na porod. Byl zjištěn statisticky významný vztah mezi LLETZ a inkompetencí děložního čípku po 20. týdnu těhotenství a předčasným porodem. Naopak nebyl zjištěn statisticky významný vztah mezi LLETZ a procesem IVF, kolpitidou během těhotenství, potratem ve II. trimestru, hospitalizací během těhotenství, PPROM, stenózou hrdla během porodu, cervikokorporální dystokii, poraněním děložního čípku a délkou I. a II. doby porodní. Na základě našich výsledků a výsledků dohledaných studií můžeme říct, že LLETZ ovlivňuje fyziologický průběh těhotenství.

Proto je naší povinností ženám poskytnout důležité a nejnovější poznatky o léčbě a jejích potenciálních rizicích. Je naším cílem, aby lépe porozuměly tomu, co mohou očekávat během léčby a jaké mohou být dlouhodobé dopady. Pro odbornou veřejnost se doporučuje, aby se konusy měřily standardizovaným způsobem v čerstvé tkáni bezprostředně po ošetření. Doporučení u těhotných žen, které podstoupily předchozí excizní léčbu děložního čípku, je použití kvantitativního testu fetálního fibronektinu k predikci rizika předčasného porodu, případná cervikometrie v polovině těhotenství. Je důležité pokračovat ve výzkumu a potvrdit tato zjištění ve velkých prospektivních studiích, aby se objasnil vliv konizace na výsledky u plodu a matky.

REFERENČNÍ SEZNAM

1) ANWAR, A., et al., 2016. Pregnancy outcome after electrosurgical cervical cone biopsy using Fischer cone biopsy excisor. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* [online]. **29**(3), 477-81 [cit. 2024-02-12]. ISSN 14764954. Dostupné z: doi:10.3109/14767058.2015.1006619
2) ARMSTRONG, G. M. a K. RAGUPATHY, 2022. Test of cure and beyond: superiority of thermal ablation over LLETZ in the treatment of high-grade CIN: superiority of thermal ablation over LLETZ in the treatment of high-grade CIN. *Archives of gynecology and obstetrics* [online]. **306**(5), 1815-1820 [cit. 2024-02-12]. ISSN 14320711. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-022-06409-3
3) ÅSTRÖM, E. a S. TURKMEN, 2023. Obstetric outcomes after cervical loop electrosurgical excision procedure. *Cancer treatment and research communications* [online]. 34 [cit. 2024-02-12]. ISSN 24682942. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctarc.2022.100668
4) ATHANASIOU, A., A. A. VERONIKI, O. EFTHIMIOU, et al., 2022. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Oncology* [online]. **23**(8), 1097-1108 [cit. 2024-02-12]. ISSN 14745488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(22)00334-5
5) BJØRGE, T., et al., 2016. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology* [online]. **128**(6), 1265-1273 [cit. 2024-02-12]. ISSN 1873233X. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000001777
6) BOGANI, G., V. CHIAPPA, D. VINTI, et al., 2019. Long-term results of fertility-sparing treatment for early-stage cervical cancer. *Gynecologic oncology* [online]. **154**(1), 89-94 [cit. 2024-02-12]. ISSN 10956859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.007
7) CORTÉS BORDOY, J., 2023. Effect of a Multi-Ingredient Coriolus-versicolor-Based Vaginal Gel in Women with HPV-Dependent Cervical Lesions: The Papilobs Real-Life Prospective Study. *Cancers* [online]. 15(15), 1-13 [cit. 2024-04-05]. ISSN 20726694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers15153863
8) CRHA, K., P. VENTRUBA, J. ŽÁKOVÁ, M. JEŠETA, R. PILKA, J. VODIČKA a I. CRHA, 2020. Cervikální sekret – důležitý faktor reprodukce. *Česká gynekologie/Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně* [online]. **85**(5), 333-338 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832.

9) ČEPICKÝ, Pavel, 2021. Cervix uteri. In: *Gynekologické minimum pro praxi*. Praha: Grada Publishing, s. 112-119. ISBN 978-80-271-3027-6.
10) DELLA CORTE, L., G. LAVITOLA a G. BIFULCO, 2023. How endocervicoscopy can impact obstetric outcomes in women undergoing LEEP for CIN2 + : a retrospective cohort analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* [online]. **308**(2), 507-513 [cit. 2024-02-12]. ISSN 14320711. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-023-07087-5
11) DIO, C. D., I. AZENKOUD, A. TREZZA, et al., 2023. Early-stage cervical cancer treatment – what's new? *Przeglad menopauzalny = Menopause review* [online]. **22**(2), 87-92 [cit. 2024-02-12]. ISSN 16438876. Dostupné z: doi:10.5114/pm.2023.127774
12) DOPORUČENÝ POSTUP ČGPS ČLS JEP: Konsensus pro řešení abnormálních nálezů ve skríningu cervikálních karcinomů, 2021. In: *Sbírka doporučených postupů č. 4/2021* [PDF]. s. 1-8 [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: https://www.gynultrazvuk.cz/uploads/recommendedaction/88/doc/o-2021-04-konsensus-pro-reseni-abnormalnich-nalezu-ve-screeningu-cervikalnich-karcinomu.pdf
13) DOVNIK, A. a M. POLJAK, 2023. The role of methylation of host and/or human papillomavirus (HPV) DNA in management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) lesions. *International journal of molecular sciences* [online]. **24**(7), 1-15 [cit. 2024-02-12]. ISSN 14220067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms24076479
14) DUBOVÁ, Olga a Michal ZIKÁN, 2022. Prekancerózy vulvy a děložního hrdla. In: *Gynekologie a porodnictví: praktické repetitorium*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, s. 385-390. 2022. ISBN 978-80-7345-716-7.
15) DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2024-2-12]. ISSN 1802–8861. Dostupný z: http://www.svod.cz.
16) FREUDENREICH, R., et al., 2022. Characterization and clinical management of abnormal cytology findings in pregnant women: a retrospective analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* [online]. **306**(6), 2017-2026 [cit. 2024-02-12]. ISSN 14320711. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-022-06699-7
17) FRICOVÁ, Lenka a Jiří SLÁMA, 2022. Současné znalosti o fertilitu šetřící léčbě pacientek s karcinomem děložního hrdla. *Česká gynekologie* [online]. **87**(5), 362-370 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832. Dostupné z: doi:10.48095/cccg2022362

18) FULOVÁ, Veronika a Radovan PILKA, 2023. Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu. *Česká gynekologie* [online]. **88**(1), 27-32 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832. Dostupné z: doi:10.48095/cccg202327

19) GARRY, N., O. KEENAN, S. W. LINDOW a T. DARCY, 2021. Pregnancy outcomes following elective abdominal cerclage following cervical excision surgery for neoplastic disease. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* [online]. **256**, 225-229 [cit. 2024-02-12]. ISSN 18727654. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2020.11.020

20) GRIMM, D., et al., 2020. Course of cervical intraepithelial neoplasia diagnosed during pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics* [online]. **301**(6), 1503-1512 [cit. 2024-02-12]. ISSN 14320711. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-020-05518-1

21) HALAŠKA, Michael J. a Lukáš ROB, 2015. *Onkologická onemocnění během těhotenství*. 1. Praha: Mladá fronta, s. 118-133. ISBN 978-80-204-3753-2.

22) HERBOLTOVÁ, P. a A. ROZTOČIL, 2016. Sexuální morbidita pacientek po léčbě karcinomu děložního hrdla. *Česká gynekologie* [online]. **81**(5), 349-354 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832.

23) HORNOVÁ, Markéta, Antonín PAŘÍZEK a Michal KOUCKÝ, 2021. Úloha mikrobiomu v těhotenství. *Česká gynekologie* [online]. **86**(6), 422-427 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832. Dostupné z: doi:10.48095/cccg2021422

24) Jak si stojí screening karcinomu děložního hrdla?, 2022. *Gynekologie a porodnictví*. **7**(1), 38-40. ISSN 2533-4689.

25) JANČAR, N., et al., 2016. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* [online]. **203**, 245–249 [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2016.06.005.

26) K čemu je dobrý interní audit výsledků center kolposkopické expertizy, 2022. *Gynekologie a porodnictví*. **6**(1), 45-46. ISSN 2533-4689.

27) KYRGIOU, M., A. ATHANASIOU, et al., 2017. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *The Cochrane database of systematic reviews* [online]. **11** [cit. 2024-02-12]. ISSN 1469493X. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD012847

28) LIEB, J. A., A. MONDAL, et al., 2023. Pregnancy outcome and risk of recurrence after tissue-preserving loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Archives of*

Gynecology [online]. **307**(4), 1137-1143 [cit. 2024-02-12]. ISSN 09320067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-022-06760-5

29) LOOPIK, D. L., et al., 2021. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. *PLoS medicine* [online]. **18**(6) [cit. 2024-02-12]. ISSN 15491676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1003665

30) LYCKE, K. D., L. K. PETERSEN, P. E. GRAVITT a A. HAMMER, 2022. Known benefits and unknown risks of active surveillance of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Obstetrics and gynecology* [online]. **139**(4), 680-686 [cit. 2024-02-12]. ISSN 1873233X. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000004705

31) MAINA, G., et al., 2019. Obstetric outcomes in patients who have undergone excisional treatment for high-grade cervical squamous intraepithelial neoplasia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* [online]. **236**, 210-213 [cit. 2024-02-12]. ISSN 18727654. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2019.02.025

32) MAREŠOVÁ, Pavlína a Luděk FIALA, 2018. Prekancerózy děložního čípku. In: *Moderní postupy v gynekologii a porodnictví*. 2. Praha: Mladá fronta, s. 476-488. ISBN 978-80-204-4852-1.

33) MLADĚNKA, A., A. KUBEČKOVÁ a J. SLÁMA, 2016. Current knowledge about HPV infection. *Česká gynekologie* [online]. **81**(5), 369-375 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832.

34) MONTI, M., D. D'ANIELLO, A. SCOPELLITI, et al., 2021. Relationship between cervical excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and obstetrical outcome. *Minerva obstetrics and gynecology* [online]. **73**(2), 233-246 [cit. 2024-02-12]. ISSN 27246450. Dostupné z: doi:10.23736/S2724-606X.20.04678-X

35) Národní zdravotnický informační portál [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024 [cit. 25.01.2024]. Dostupné z: https://www.nzip.cz. ISSN 2695-0340.

36) ONDRYÁŠOVÁ, H., et al., 2015. Pilotní studie pro využití samoodběrové soupravy a molekulární diagnostiky HPV infekce pro skrínink karcinomu děložního čípku. *Česká gynekologie* [online]. **80**(6), 436-443 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832.

37) ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Pavel VENTRUBA, 2019. Nádory děložního hrdla. In: *Gynekologie*. 3. Praha: Galén, s. 225-238. ISBN 978-80-7492-426-2.

38) SANDE, et al., 2018. TOPical Imiquimod treatment of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia (TOPIC-2 trial): a study protocol for a randomized controlled

trial. *BMC cancer* [online]. **18**(1), 655 [cit. 2024-02-12]. ISSN 14712407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-018-4510-7

39) SAUVAGET, C., et al., 2022. Evaluation of effectiveness, acceptability and safety of thermal ablation in the treatment of cervical neoplasia in Burundi. *International journal of cancer* [online]. **151**(7), 1120-1126 [cit. 2024-02-12]. ISSN 10970215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.34117

40) SEHNAL, B., D. DRIÁK a J. SLÁMA, 2022. Aktuální data o účinnosti profylaktické HPV vakcinace v primární prevenci cervikálních lézí. *Česká gynekologie* [online]. **87**(2), 124-130 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832. Dostupné z: doi:10.48095/cccg2022124

41) SEHNAL, B. a J. SLÁMA, 2020. Jak dále ve screeningu karcinomu děložního hrdla? *Česká gynekologie* [online]. **85**(4), 236-243 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832.

42) SEHNAL, B., D. DRIÁK, D. CIBULA, M. HALAŠKA, P. BOLEHOVSKÁ a J. SLÁMA, 2014. Individualizovaná chirurgická léčba cervikálních prekanceróz. *Česká gynekologie* [online]. **79**(5), 372-377 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832.

43) SIEGLER, E., et al., 2017. Should the risk of invasive cancer in pregnancy and the safety of loop electrosurgical excision procedure during the first 15 weeks change our practice? *Journal of lower genital tract disease* [online]. **21**(4), 299-303 [cit. 2024-02-12]. ISSN 15260976. Dostupné z: doi:10.1097/LGT.0000000000000346

44) SLÁMA, J., V. DVOŘÁK, M. TRNKOVÁ, A. SKŘIVÁNEK, K. HURDÁLKOVÁ, P. OVESNÁ a M. NOVÁČKOVÁ, 2020. Význam doplnění cytologického screeningu karcinomu děložního hrdla o HPV DNA test a třídění nálezů imunocytochemickým barvením p16/Ki67 u žen ve věku 35 a 45 let: Analýza dat studie LIBUŠE. *Česká gynekologie* [online]. **85**(6), 368-374 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832.

45) ŠIMJÁK, P., A. PAŘÍZEK a J. SLÁMA, 2020. Prenatální péče o těhotnou ženu po fertilitu-zachovávajícím výkonu pro karcinom děložního hrdla. *Česká gynekologie* [online]. **85**(6), 422-429 [cit. 2024-02-12]. ISSN 12107832.

46) WANG, X., S. LIU, Y. GUAN, J. DING, C. MA a Z. XIE, 2021. Vaginal drug delivery approaches for localized management of cervical cancer. *Advanced drug delivery reviews* [online]. **174**, 114-126 [cit. 2024-02-12]. ISSN 18728294. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2021.04.009

47) WIIK, J., et al., 2022. Associations between cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy, previous excisional treatment, cone-length and preterm delivery: a register-

based study from western Sweden. *BMC medicine*, **20**(1), 61 [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-022-02276-6.

48) WHO, 2014. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice – Second edition. *World Health Organization*[online]. Ženeva, s. 364 [cit. 2023-12-13]. ISBN 978 92 4 154895 3. Dostupné z: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1

49) WHO, 2021. Guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. *World Health Organization* [online]. Ženeva, s. 115 [cit. 2024-02-12]. ISBN 9789240030824. Dostupné z: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342365/9789240030824-eng.pdf?sequence=1

50) WHO, 2022. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *Weekly Epidemiological Record* [online]. s. 645–672 [cit. 2023-12-12]. Dostupné z: https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672

51) WHO, 2023. Human papillomavirus and cancer. *World Health Organization* [online]. [cit. 2023-12-12]. Dostupné z: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer

SEZNAM ZKRATEK

AGC-NEO – atypical glandular cells favour neoplastic – žlázové buňky spíše neoplastického původu

AGC-NOS – atypical glandular cells not otherwise specified – blíže nespecifikované atypické žlázové buňky

AIS – adenokarcinom in situ

ASC-H – atypical squamous cells cannot exclude HSIL – atypické dlaždicové buňky, které nevylučují přítomnost HG dlaždicové léze

ASC-US – atypical squamous cells of undetermined significance – atypické dlaždicové buňky nejasného významu

CIN – cervikální intraepiteliální neoplazie

CIRCLE – cervical cancer incidence, recurrence of CIN and reproduction after local excision

CKC – cold knife cone biopsy – konizace studeným nožem

CLC – laserovou konizace

CT – kryoterapie

CVM – cervikovaginální hlen

ČGPS ČLS JEP – Česká gynekologická a porodnická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

ČR – Česká republika

DNA – deoxyribonukleová kyselina

FCBE – Fischerův kuželový bioptický excizér

FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví

FN – fakultní nemocnice

FST – fertility-sparing treatment – léčba šetřící plodnost

HG – high grade – vysoký stupeň

HIV – Human immunodeficiency virus – virus lidské imunodeficience

HPV – Human papilomavirus – lidský papilomavirus

HR –high risk – vysoké riziko

HSIL – high grade (squamous) intraepithelial lesions – dlaždicová intraepiteliální léze vysokého stupně

IVF – in vitro fertilizace

LA – laserová ablace

LEEP – loop electrosurgical excision procedure

LG – low grade – nízký stupeň

LIBUŠE – algoritmus pro screening karcinomu děložního hrdla v České republice s využitím detekce HPV DNA se selektivní HPV 16/18 genotypizací a speciálního cytologického barvení CINtec Plus

LLETZ – large loop excision of the transformation zone

LR – low risk – nízké riziko

LSIL – low grade (squamous) intraepithelial lesions – dlaždicová intraepiteliální léze nízkého stupně

MMP – matrixmetaloproteináza

NETZ – needle excision of the transformation zone – konizace jehlou

NOR – Národní onkologický registr

NZIP – Národní zdravotnický informační portál

OC – onkologická cytologie

PCR – polymerase chain reaction – polymerázová řetězová reakce

PDT – fotodynamická terapie

PPROM – preterm prelabor rupture of membranes – předčasný odtok plodové vody před termínem porodu

PPV – positive predictive value

PTT – fototermální terapie

RD – radikální diatermie

SC – sectio caesarea – císařský řez

SCJ – skvamokolumnární junkce

SWETZ – straight wire excision of the transformation zone – excize transformační zóny přímým drátem

TA – termální ablace

UUT – umělé ukončení těhotenství

VIA – visual Inspection with Acetic – vizualizace kyselinou octovou

VIN – vulvární intraepiteliální neoplazie

WHO – World Health Organization – Světová zdravotnická organizace

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Časový vývoj hrubé incidence a mortality karcinomu děložního hrdla v ČR

Obrázek 2: Věkově specifická incidence a mortalita karcinomu děložního hrdla v ČR

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Interval kontrolního vyšetření

Tabulka 2: Klasifikace karcinomů děložního hrdla (FIGO 2018)

Tabulka 3: Věk v době LLETZ

Tabulka 4: Histologický nález u žen po LLETZ

Tabulka 5: Vakcinace proti HPV

Tabulka 6: Podstoupení IVF

Tabulka 7: Kolpitida v průběhu těhotenství

Tabulka 8: Hospitalizace kvůli hrozícímu předčasnému porodu

Tabulka 9: Potrat ve II. trimestru těhotenství

Tabulka 10: Inkompetence děložního čípku po 20. týdnu těhotenství

Tabulka 11: Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu

Tabulka 12: Výskyt předčasného porodu

Tabulka 13: Výskyt stenózy hrdla v průběhu porodu

Tabulka 14: Výskyt cervikokorporální dystokie v průběhu porodu

Tabulka 15: Poranění čípku v průběhu porodu

Tabulka 16: Délka I. doby porodní

Tabulka 17: Délka II. doby porodní

Tabulka 18: Závislost otěhotnění pomocí IVF a provedení LLETZ

Tabulka 19: Závislost otěhotnění pomocí IVF a provedení LLETZ – upravené kategorie

Tabulka 20: Závislost počtu epizod kolpitidy během těhotenství a provedení LLETZ

Tabulka 21: Závislost počtu epizod kolpitidy během těhotenství a provedení LLETZ – upravené kategorie

Tabulka 22: Závislost inkompetence děložního čípku a provedení LLETZ

Tabulka 23: Závislost inkompetence děložního čípku a provedení LLETZ – upravené kategorie

Tabulka 24: Závislost potratu v II. trimestru a provedení LLETZ

Tabulka 25: Závislost hospitalizace během těhotenství a provedení LLETZ

Tabulka 26: Závislost hospitalizace během těhotenství a provedení LLETZ – upravené kategorie

Tabulka 27: Závislost PPROM a provedení LLETZ

Tabulka 28: Závislost PPROM a provedení LLETZ – upravené kategorie

Tabulka 29: Závislost předčasného porodu a provedení LLETZ

Tabulka 30: Závislost předčasného porodu a provedení LLETZ – upravené kategorie

Tabulka 31: Závislost výskytu stenózy hrdla a provedení LLETZ
Tabulka 32: Závislost cervikorporální dystokie a provedení LLETZ
Tabulka 33: Závislost výskytu poranění čípku a provedení LLETZ
Tabulka 34: Závislost délky I. doby porodní a provedení LLETZ
Tabulka 35: Závislost délky II. doby porodní a provedení LLETZ

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Věk v době LLETZ

Graf 2: Histologický nález u žen po LLETZ

Graf 3: Vakcinace proti HPV

Graf 4 : Podstoupení IVF

Graf 5: Kolpitida v průběhu těhotenství

Graf 6: Hospitalizace kvůli hrozícímu předčasnému porodu

Graf 7: Potrat ve II. trimestru těhotenství

Graf 8: Inkompetence děložního čípku po 20. týdnu těhotenství

Graf 9: Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu

Graf 10: Výskyt předčasného porodu

Graf 11: Výskyt stenózy hrdla v průběhu porodu

Graf 12: Výskyt cervikokorporální dystokie v průběhu porodu

Graf 13: Poranění čípku v průběhu porodu

Graf 14: Délka I. doby porodní

Graf 15: Délka II. doby porodní

Graf 16: Závislost otěhotnění pomocí IVF a provedení LLETZ

Graf 17: Závislost počtu epizod kolpitidy během těhotenství a provedení LLETZ

Graf 18: Závislost inkompetence děložního čípku a provedení LLETZ

Graf 19: Závislost potratu v II. trimestru a provedení LLETZ

Graf 20: Závislost hospitalizace během těhotenství a provedení LLETZ

Graf 21: Závislost PPROM a provedení LLETZ

Graf 22: Závislost PPROM a provedení LLETZ

Graf 23: Závislost výskytu stenózy hrdla a provedení LLETZ

Graf 24: Závislost výskytu cervikorporální dystokie a provedení LLETZ

Graf 25: Závislost výskytu poranění čípku a provedení LLETZ

Graf 26: Závislost délky I. doby porodní a provedení LLETZ

Graf 27: Závislost délky II. doby porodní a provedení LLETZ

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Vyjádření Etické komise FZV UP

Příloha 2: Žádost o sběr dat/poskytnutí informace pro studijní účely

Příloha 1: Vyjádření Etické komise FZV UP

Fakulta
zdravotnických věd

UPOL - 165779/FZV-2023

Vážená paní
Bc. Tereza Macúchová

2023-06-29

Vyjádření Etické komise FZV UP

Vážená paní bakalářko,

na základě Vaší Žádosti o stanovisko Etické komise FZV UP byla Vaše výzkumná část diplomové práce posouzena a po vyhodnocení všech zaslaných dokumentů Vám sdělujeme, že diplomové práci s názvem **„Konizace děložního čípku a její dopad na otěhotnění, těhotenství a porod“**, jehož jste hlavní řešitelkou, bylo uděleno

souhlasné stanovisko Etické komise FZV UP .

S pozdravem,

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
Fakulta zdravotnických věd
Etická komise
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Mgr. Renáta Váverková
předsedkyně
Etické komise FZV UP

Fakulta zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci
Hněvotínská 3 | 775 15 Olomouc | T: 585 632 880
www.fzv.upol.cz

Příloha 2: Žádost o sběr dat/poskytnutí informace pro studijní účely

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO
Jihlavská 20, 625 00 Brno
IČO 652 69 705

ODDĚLENÍ ORGANIZACE ŘÍZENÍ
Tel.: 532 232 667

ŽÁDOST O SBĚR DAT/POSKYTNUTÍ INFORMACE PRO STUDIJNÍ ÚČELY

v souvislosti se závěrečnou diplomovou (odbornou) prací studentů škol

Vyplňuje žadatel:

Jméno a příjmení žadatele: Bc. Tereza Macúchová

Datum narození:...2.12.1998..... Telefon:...724488610.....E-mail:... terezamacuchova@seznam.cz

Adresa trvalého bydliště: .....Za Humny 3336/7, 68701 Kyjov.....

Přesný název školy/fakulty: .....Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd.....

Obor studia: .....Intenzivní péče v porodní asistenci.....

Vyplňte, prosím, zodpovědně a úplně všechny údaje a otázky. **Správnou odpověď zakřížkujte!**

Forma studia: ☒ prezenční ☐ kombinovaná

Téma závěrečné práce: ..... Konizace děložního čípku a její dopad na otěhotnění, těhotenství a porod.....

Účel žádosti:
☒ sběr dat/zjišťování informací pro zpracování diplomové/bakalářské práce
☐ sběr dat/zjišťování informací pro zpracování seminární/odborné práce
☐ sběr dat/zjišťování informací pro jiný účel: (uveďte): .....

Vedoucí práce (jméno a příjmení vedoucího práce a název školy/instituce, ve které je zaměstnán)

... PhDr. Mgr. Daniela Nedvědová, Ph.D., Univerzita Palackého v Olomouci, Slezská Univerzita.....

Žadatel je zaměstnancem/rodinným příslušníkem zaměstnance FN Brno:
☐ ANO Pracoviště/Jméno zaměstnance FN Brno: ..... ☒ NE
(informace slouží k posouzení žádosti v případě dotazníkové akce – benefit pro zaměstnance FN Brno a rodinné příslušníky)

Požadavek na (zaškrtněte):

V případě, že žadatel potřebuje získat informaci o počtech vyšetření/ošetření a předem má souhlas konkrétního pracoviště, že tato data mu budou poskytnuta vedením tohoto pracoviště bez nutnosti jeho nahlížení do zdravotnické dokumentace pacientů, vyplní oddíl „Ostatní – statistická data". Jinak vyplní oddíl „Nahlížení do zdr. dokumentace".

☐ ***Dotazníková akce*** ☐ pro pacienty FN Brno ☐ pro zaměstnance FN Brno

Počet respondentů, kteří budou vyplňovat dotazník:.....

Termín, kdy proběhne vyplnění dotazníků: od:.....do: .....

Pracoviště, kde bude dotazníková akce probíhat: .....

K vyplněné žádosti je nutno doložit vzor vašeho dotazníku!

☒ ***Nahlížení do zdravotnické dokumentace***

Předpokládaný počet kusů zdravotnické dokumentace, do které bude žadatel nahlížet: .....100.....

Termín, ve kterém bude žadatel nahlížet do zdravotnické dokumentace: od ...června 2023..... do dubna 2024.....

Pracoviště, ze kterého/kterých bude zdravotnická dokumentace pacientů:.....Porodnice Obilní trh, Porodnice Bohunice.....

Přesná specifikace, co bude žadatel vyhledávat ve zdravotnické dokumentaci: .....Komplikace během těhotenství a průběh porodu u žen, které podstoupily konizaci děložního čípku. Tyto ženy byly buď sledovány v ambulanci rizikového těhotenství nebo byla nutná hospitalizace na JIP porodního sálu nebo byly přijaty na porodní sál jako rodičky.

☐ ***Ostatní***

☐ kazuistika – počet: .....

5-292/21/10

☐ vedení rozhovoru s pacientem FN Brno – počet pacientů: ..... z kterého pracoviště:.....

☐ vedení rozhovoru se zaměstnancem FN Brno – počet zaměstnanců: ..... povolání: .....

z kterého pracoviště:.....

K vyplněné žádosti je nutno doložit vzor rozhovoru (orientační okruh otázek)!

☐ statistická data – informace o počtech např. zdravotnických výkonů, vyšetření, určité agendy (např. porodnost), přístrojích

☐ jiné (specifikujte): .....

Za které období budou data zjišťována:.....

Kdy proběhne sběr dat žadatelem: od:.....do:.....

Pracoviště, kde bude sběr dat probíhat:.....

Přesná specifikace co bude žadatel zjišťovat: .....

.....

Budete FN Brno uvádět jako „zdroj dat" ve své práci?: ☒ ANO ☐ NE

Poučení: Žadatel bere na vědomí, získaná data mohou být použita pouze pro účel uvedený v této žádosti. Další nakládání s daty bez souhlasu FN Brno pro jiný účel je považováno za neoprávněné.

Žadatel souhlasí se zpracováním jeho osobních údajů dle zásad GDPR pro účely evidence této žádosti. Zavazuje se zachovat mlčenlivost o skutečnostech, o nichž se dozví v souvislosti s prováděným výzkumem a sběrem dat/informací. V případě, že žadatel uvádí FN Brno jako „zdroj informací", je jeho povinností předložit zpracované výsledky ke schválení vedoucímu zaměstnanci v přímé podřízenosti příslušného zdravotnického náměstka FN Brno, který žádost o sběr dat/poskytnutí informace ve FN Brno povolil. Prezentace výsledků s uvedením jména Fakultní nemocnice Brno je možná pouze s jeho souhlasem.

Vyplněnou žádost odešlete do FN Brno:

a) elektronicky **(bez vašeho podpisu, který je nahrazen tím, že odesíláte žádost ze své e-mailové adresy) na adresu: Bastarova.Jana@fnbrno.cz**

b) nebo *v listinné formě* (s vaším podpisem na žádosti) na adresu:
Fakultní nemocnice Brno
Oddělení organizace řízení – Jana Baštařová, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Datum: ..... Podpis:.....

Vyplňuje a potvrzuje FN Brno:

Oddělení organizace řízení:

Zaevidováno na OOŘ dne: 09. 05. 2023 pod číslem: 2023/74796/FN BRNO - 2355

Vyjádření vedoucího zaměstnance příslušného útvaru, kde bude probíhat sběr dat/informací:

☒ souhlas/~~nesouhlas~~ - útvar: GPK - VRCHNÍ SESTRA

Vedoucími zaměstnanci v přímé podřízenosti příslušného náměstka FN Brno postoupeno dne 09. 05. 2023

Žadatel je zaměstnancem FN Brno od: ..... útvaru:..... na pozici:.....

Žadatel je rodinným příslušníkem zaměstnance FN Brno: ..... z útvaru: .....

V případě placené služby poplatky dle Ceníku EO viz www.fnbrno.cz/Odborná veřejnost/Informace pro studijní účely.

☐ souhlas žadatele s placenou službou

☐ nesouhlas žadatele s placenou službou, požadavek na storno žádosti ze strany žadatele

Způsob platby: ☐ na pokladně FN Brno ☐ fakturou na účet FN Brno

Částka ..... připsána na účet FN Brno dne: .....

V Brně dne 11. 05. 2023

Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

.....
referent/vedoucí OOŘ

5-292/21/10