

UNIVERZITA KARLOVA

V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Diplomová práce

**Význam adjuvantního ozařování paraaortálních uzlin u
karcinomu endometria**

*Significance of adjuvant radiotherapy of paraaortal lymphonodes
in patients with endometrial cancer*

Pavla Štajnochrová

Praha 2008

Autorka práce: Pavla Štajnochrová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: MUDr. Kubecová Martina, Ph.D.

Pracoviště vedoucího práce: Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV Praha

Obhajoba: červen 2008

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně s použitím uvedené literatury a materiálů.

Současně dávám svolení, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne *14.5.2008*

Paula Klajnochová

Poděkování:

Děkuji MUDr. Martině Kubecové, Ph.D. za pomoc, podporu, trpělivost a čas, který mi věnovala při psaní této práce.

Obsah

1. Abstrakt	2
2. Abstract	3
3. Úvod	4
4. Karcinom endometria	6
4.1. Definice	6
4.2. Epidemiologie	6
4.3. Rizikové faktory.....	8
4.4. Protektivní faktory	11
4.5. Patogeneze	11
4.6. Morfologie	12
4.7. Šíření	12
4.8. Histologické typy	15
4.9. Příznaky	18
4.10. Diagnostika	19
4.11. Léčba.....	21
4.12. Dispenzarizace	25
4.13. Prognóza	25
4.14. Prevence.....	26
5. Klasifikace nádorů dělohy	28
5.1. Klasifikace ICD – O (MKN – O).....	28
5.2. TNM a FIGO klasifikace tumorů těla děložního	28
5.3. Staging – rozdělení do stadií.....	30
5.4. Grading– míra diferenciacce nádoru	30
6. Radioterapie	31
6.1. Účinky záření na živý organismus	31
6.2. Radiosenzitivita a radiorezistence.....	32
6.3. Brachyterapie	33
6.4. Teleterapie.....	35
6.5. Nežádoucí účinky radioterapie	38
7. Metodika práce	40
8. Materiál – soubor pacientek	41
8.1. Stadia nemoci.....	41
8.2. Terapie chirurgická	42
8.3. Radioterapie	43
8.4. Lokální recidiva	43
8.5. Generalizace.....	43
8.6. Paraaortální lymfatické uzliny	43
8.7. Obecná epidemiologická data	44
9. Diskuze	47
10. Závěr	49
11. Seznam vyobrazení	51
12. Seznam tabulek	52
13. Seznam příloh	53
14. Seznam literatury	54

1. Abstrakt

Karcinom endometria (těla děložního) je nejčastějším maligním nádorem ženského pohlavního ústrojí. Jeho incidence stoupá zvláště ve vyspělých zemích zakavkazské populace. Ačkoliv je to nádor s nejnižší mortalitou ve skupině gynekologických nádorů, může se chovat i velmi agresivně.

Typicky postihuje postmenopauzální ženy s maximem mezi 50 a 70 lety. Incidence stoupá s věkem. Mezi hlavní rizikové faktory patří nadměrná expozice exogenním (HRT – hormonální substituční terapie) nebo endogenním estrogenům, ovariální poruchy a obezita. Mezi hlavní protektivní faktory patří dlouhodobé působení gestagenů.

Onemocnění se nejčastěji manifestuje postmenopauzálním vaginálním krvácením, výtokem, u mladších je obvyklá menometrorrhagie.

Základní diagnostickou metodou je transvaginální ultrazvuk a kyretáž. V současné době je snahou ji nahradit hysteroskopií s cílenou biopsií.

Nejběžnějším typem nádoru je endometrioidní adenokarcinom, většinou dobře diferencovaný. Méně příznivými nádory jsou serózní papilární karcinom a clear cell karcinom. Ty mají agresivnější chování a horší prognózu.

Nádory se šíří přímým prorůstáním myometriem, zakládáním implantačních metastáz a přímou invazí do lymfatických uzlin.

Základní léčebnou modalitou je léčba chirurgická, která je často kombinována s radioterapií. Při chirurgickém výkonu se standardně provádí totální abdominální hysterektomie, bilaterální salpingoovarektomie a pánevní lymfadenektomie. Ve stadiích pT1c a pT2 (s pT1c v těle děložním) by měla být obligatorně provedena i paraaortální lymfadenektomie. Většinou z důvodu nadměrně rozsáhlého výkonu se od ní často upouští. V tom případě by měla následovat aktinoterapie pánevních a paraaortálních uzlin. Pacientky kontraindikovány k chirurgickému výkonu, nebo mají nádor v neoperovatelném stadiu, jsou léčeny radikální radioterapií.

Pooperační ozáření je indikováno v případě přítomnosti rizikových faktorů (invaze více než do poloviny myometria, grade 3 aj.). Ozáření spádových lymfatických uzlin, mezi něž patří uzliny malé pánve a paraaortální, je většinou omezeno pouze na uzliny malé pánve.

Ze souboru 85 pacientek operovaných a ozařovaných na Radioterapeutické a onkologické klinice FNKV v Praze bylo ve stadiu pT1c a ve stadiu pT2 s pT1c v těle děložním 26 pacientek. Ve sledovaném souboru pacientek ve stadiu pT1c (bez provedené paraaortální lymfadenektomie) byly zaznamenány 2krát lokální recidivy, 5krát generalizace procesu a 3krát metastázy do paraaortálních uzlin.

Ozařování paraaortálních uzlin by mělo následovat vždy, pokud nebyla provedena paraaortální lymfadenektomie a pacientka je ve stadiu pT1c.

Vzhledem k tomu, že radioterapie snižuje výskyt lokoregionálních recidiv, ale má nemalé nežádoucí účinky, je potřeba vždy při plánování terapie zvážit costs and benefits u každého terapeutického postupu.

2. Abstract

Endometrial cancer is the most common malignancy of female genital organs. The incidence is the most affluent among Caucasian women. Although it has comparatively low mortality rate, compared with other gynaecological cancer, it is capable of aggressive behaviour.

Endometrial cancer is common in postmenopausal women at the age between 50 and 70 years. The incidence rises with age. The main risk factors are overexposure to exogenous (Hormone Replacement Therapy) or endogenous estrogens, ovarian disorder and obesity. The main protective factors are long term influence of progesterone (gestagene).

The most common symptom is postmenopausal vaginal bleeding and discharge; in younger patients menometrorrhagia is common.

Transvaginal ultrasound and curettege are the main methods in establishing a diagnosis. These days hysteroscopy with target biopsy tends to replace them.

Endometrioid adenocarcinoma, well differentiated tumour, is the most frequent type of endometrial cancer. The serous papillary adenocarcinoma and clear cell adenocarcinoma are more aggressive in behaviour and have worse prognosis.

Tumours extend directly into the underlying myometrium or spread to cervix, vagina, ovarium and serosa (metastasis implantation development) and invade directly to the lymph nodes.

Surgery is the main treatment modality; this method is often combined with radiotherapy. Standard surgery includes total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-ophorectomy and pelvic lymphadenectomy. At the stages pT1c and pT2 (pT1c in the uterine corpus) paraaortic lymphadenectomy should be obligatory. It is often abandoned due to extensive radical surgery. In these cases the patients should undergo a postoperative radiotherapy of the pelvic and paraaortic lymphonodes. Patients who are not medically fit for surgery or have inoperable diseases are treated with radical radiotherapy.

Postoperative radiotherapy is indicated if risk factors are present (depth of invasion into one half or more of the myometrium, histological grade 3, etc). Radiotherapy of regional lymphonodes, including pelvic and paraaortic lymphonodes, is often limited to lymphonodes of the small pelvis.

In a group of 85 patients who underwent surgery and radiotherapy at Dpt. Radiotherapy and Oncology (FNKV) in Prague, 26 patients were at the stage pT1c and pT2 with pT1c in the uterine corpus. In this group of patients at the stage pT1c (without paraaortic lymphadenectomy) we can find 2 local recurrences, 5 patients with distant metastases and 3 cases of metastases in paraaortic lymphonodes.

Radiotherapy of paraaortic lymphonodes should be managed in cases, when paraaortic lymphadenectomy could not be proceeded and patient is at the stage pT1c.

Radiotherapy brings low rates of locoregional recurrences but it causes a lot of postradiation complications. It is necessary to consider costs and benefits in every patient.

3. Úvod

V této práci se věnuji problematice karcinomu endometria a významu adjuvantního ozařování paraaortálních uzlin. Domnívám se, že je potřeba této problematice věnovat zvýšenou pozornost.

Karcinom endometria je jeden z nejčastějších maligních nádorů vůbec, tvoří celkem 7% všech nádorů celkové populace. Zároveň je druhým nejčastějším nádorem u žen, první místo zaujímá karcinom prsu.

Karcinom endometria je však nejběžnějším maligním nádorem ženského pohlavního systému. Jeho incidence každoročně mírně stoupá a nádorem tak onemocní více žen. V roce 2004 byla incidence karcinomu endometria 33,1 / 100 000 žen, tj. 1734 nových případů. Novější statistická data zatím nejsou Národním onkologickým registrem vydána.

Rozhodla jsem se proto věnovat v této práci celé široké problematice karcinomu endometria.

Začínám podrobnou analýzou epidemiologie onemocnění. Samostatnou kapitolu věnuji rizikovým faktorům, neboť stále více žen se vlivem prodlužování průměrného věku dožije období s vyšším výskytem karcinomu endometria a má proto i vyšší riziko, že jím onemocní. Nedílnou součástí je i častější užívání hormonální substituční terapie u postmenopauzálních žen. Pokud podávané estrogeny nejsou zajištěny dostatečnou dávkou gestagenů, riziko vzniku karcinomu endometria výrazně stoupá. Také pacientky s karcinomem prsu léčené tamoxifenem mají riziko rozvoje nádoru 2-3krát vyšší. Další z mnoha rizikových faktorů potencující rozvoj karcinomu jsou např. způsob života a stravovací zvyklosti a životní prostředí.

Spolu s ostatními autory dělím nádory podle příčiny vzniku na dvě skupiny: estrogen-dependentní a non-estrogen-dependentní. Většinu (80 – 85%) tvoří nádory estrogen-dependentní. Nádory se šíří do okolí přímým prorůstáním, zakládáním implantačních metastáz a invazí do spádových lymfatických uzlin pánevních a paraaortálních. Pánevní uzliny bývají chirurgicky odstraněny a adjuvantně ozařovány. Problematika paraaortálních uzlin, na které se jako na spádové uzliny často „zapomíná“, je složitější. Radikální chirurgické odstranění nebývá možné převážně z důvodů polymorbidity a obezity pacientek. Následné zajištění paraaortálních uzlin se standardně neprovádí. Správným krokem by měla být pooperační aktinoterapie. Podrobněji se radioterapií zabývám v kapitole 6.

Samostatné kapitoly také věnuji diagnostice a ostatním léčebným postupům.

Součástí mé práce je i zpracování souboru 85 pacientek léčených na Radioterapeutické a onkologické klinice FNKV v Praze se zaměřením na pacientky ve stadiu pT1c s rizikem invaze nádoru do spádových lymfatických uzlin. Porovnávám výskyt lokálních recidiv, generalizací a metastáz do paraaortálních uzlin ve skupinách pacientek s různými stadii onemocnění. Sleduji metody léčby a jejich procentuální zastoupení. Součástí jsou též obecná epidemiologická data.

V závěru práce se věnuji diskuzi výsledků mého šetření. Cílem bylo zhodnotit význam adjuvantní radioterapie paraaortálních uzlin. Ačkoliv počet pacientek nelze brát jako statisticky významný, docházím k zajímavým zjištěním. Například jsem zjistila, že v daném souboru (pT1c) se metastázy v paraaortálních uzlinách vyskytují častěji než v souboru bez rizikového typu nádoru. Polovina generalizací nádorového procesu se vyskytla též u rizikových pacientek.

Domnívám se, že riziko metastáz v paraaortálních uzlinách u téměř každé deváté ženy s rizikovým stadiem choroby je vysoké a tudíž zasluhuje další pozornost a výzkum.

Součástí diplomové práce jsou také obrázky, tabulky a grafy zpracovaných statistických dat, které umožní lepší orientaci v dané problematice. Pracovala jsem jak s českou, tak zahraniční literaturou a internetem.

4. Karcinom endometria

4.1. Definice

Karcinom endometria je primární epiteliální tumor obvykle se žlázovou diferenciací, vyrůstá z děložní sliznice a může prorůstat myometriem a šířit se na další orgány.

4.2. Epidemiologie

Karcinom endometria je nejčastější invazivní nádor postihující ženské pohlavní orgány a tvoří až 7% všech invazivních nádorů u žen. Zároveň je to skupina nádorů ženských reprodukčních orgánů s nejnižší mortalitou. V absolutních číslech je ročně v České republice diagnostikováno 1400 nových onemocnění (v roce 2000 to bylo 1559 nových případů) a hlášeno 400 úmrtí. [Citterbart, 2001] V roce 2004 bylo nahlášeno s diagnózou C54 1734 pacientek. [<http://www.uzis.cz>]

Nádor se objevuje nejvíce ve vyspělých zemích, v oblastech s vyšším socioekonomickým standardem.

Postihuje především postmenopauzální ženy ve věku 50 až 70 let. Průměrný věk žen s tímto nádorem je 66 let. Méně častý je mezi 30 a 40 lety a velmi vzácný před 30 rokem. 75% pacientek s karcinomem endometria jsou postmenopauzální ženy.

Incidence karcinomu děložního těla mírně stoupá i v České republice.

- v roce 1985 byla incidence 24,5 / 100 000
- v roce 1998 31,6 / 100 000
- v roce 2000 bylo 1559 nových případů karcinomů endometria, tj. 29,6 / 100 000 žen
- v roce 2004 byla incidence 33,1 / 100 000 (1734 nových případů)

Nádor tvořil v roce 2004 5,1% všech hlášených novotvarů u žen.

Podle světového standardu byla celosvětová incidence karcinomu endometria v roce 2004 18,3 / 100 000 žen. Evropský standard uvádí incidenci v evropských státech pro rok 2004 25,8 / 100 000. [Zdravotnická statistika]

V důsledku celosvětového stárnutí populace je i rakovina dělohy častější než dříve. Více žen se dostává do období nejvyššího výskytu karcinomu endometria.

Mnoho premenopauzálních žen, u kterých se vyvine karcinom endometria má anamnézu anovulačních cyklů a jiné hormonální poruchy.

Estrogen-dependentní nádory tvoří asi 80-85% a nádory non-estrogen-dependentní asi 10-15% případů.

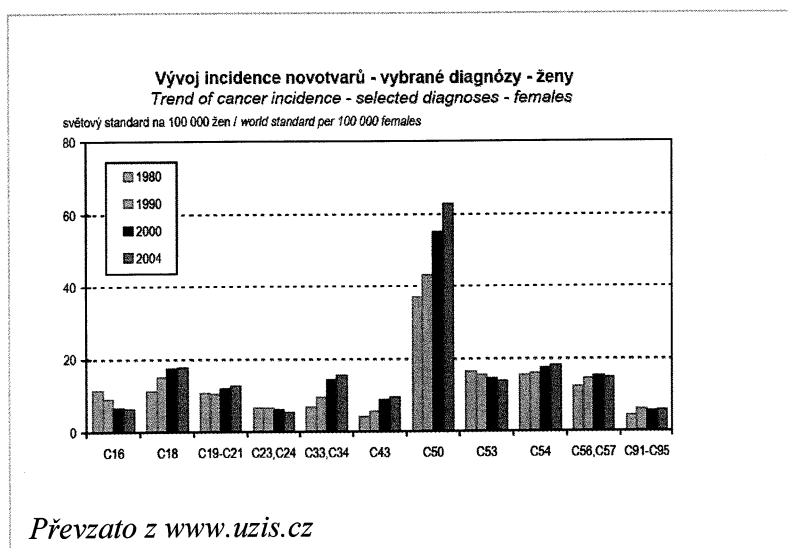
4.2.1. Národní onkologický registr

Sbíráním a vyhodnocováním epidemiologických dat získaných při diagnostice, léčbě a dispenzarizaci maligních onemocnění se v České republice zabývá Národní onkologický registr.

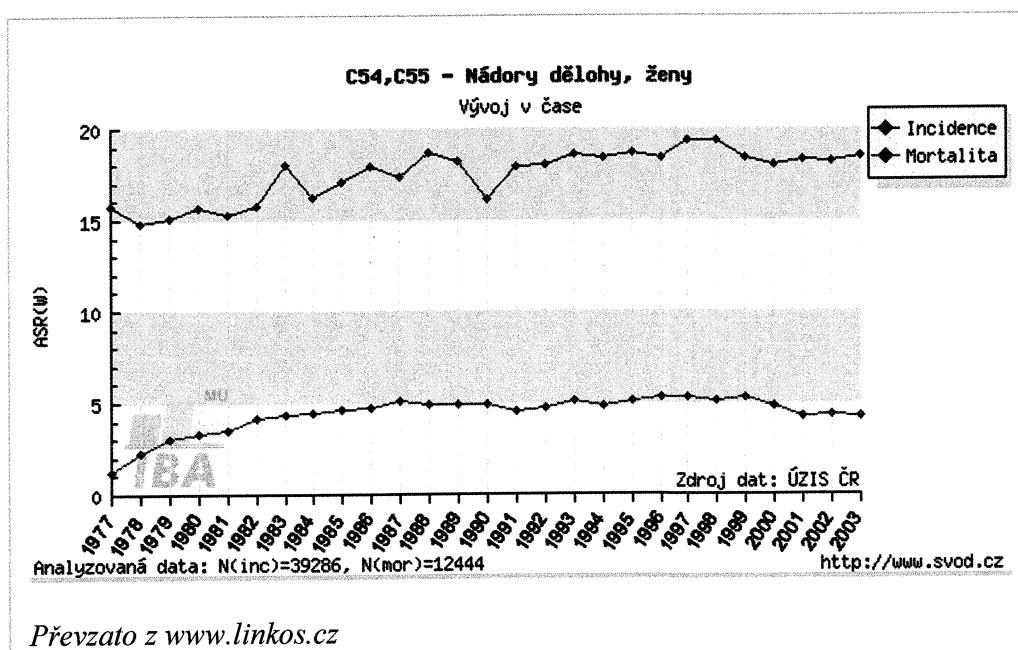
Sledování výskytu zhoubných novotvarů v ČR zavedlo Ministerstvo zdravotnictví v roce 1951 formou povinného hlášení každého zhoubného novotvaru. Od května 1975 působí v ČR Národní onkologický registr (NOR) podle kritérií Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC) v Lyonu. Umožňuje sledovat stav nemocných, úroveň jejich diagnostiky, terapie a dispenzarizace. Od roku 1991 je NOR součástí Mezinárodní asociace onkologických registrů a následně součástí Evropské sítě onkologických registrů.

Správce získaných dat je Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). NOR společně s ÚZIS shromažďuje a statisticky zpracovává informace týkající se zhoubných nádorů obyvatel ČR a každoročně je zveřejňuje ve statistických ročenkách. Hlášení novotvaru je povinen vystavit každý lékař, který diagnostikuje zhoubný nádor.

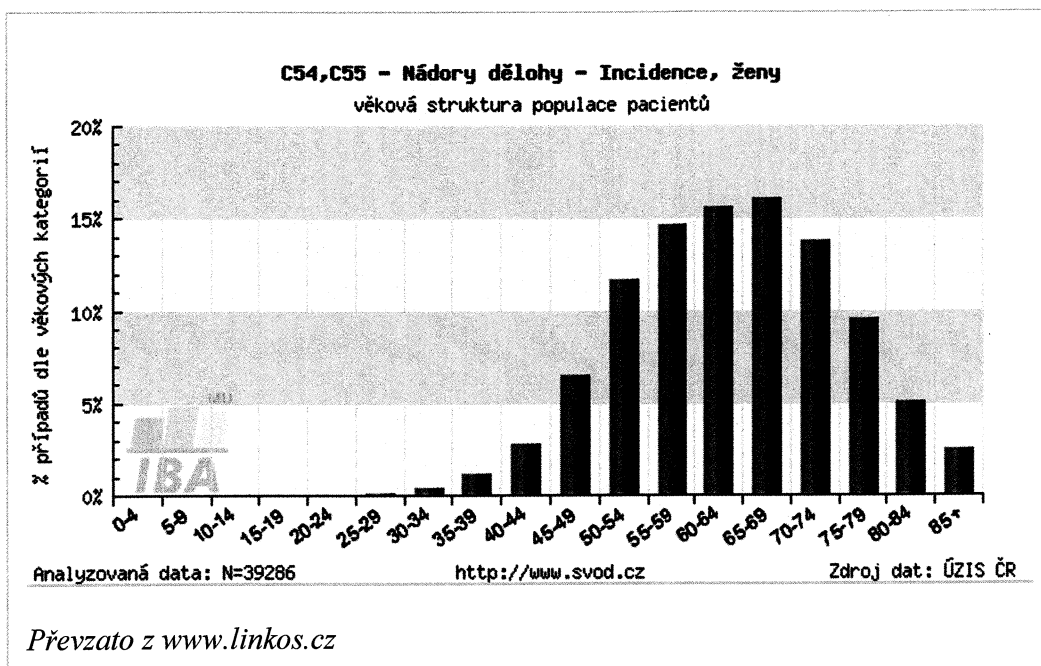
Obrázek 1: Vývoj incidence novotvarů – ženy



Obrázek 2: Incidence a mortalita nádorů dělohy – vývoj v čase



Obrázek 3: Incidence nádorů dělohy – věková struktura



4.3. Rizikové faktory

4.3.1. Obezita

Řada studií prokázala vyšší riziko u žen s nadváhou i závislost rizika na výši nadváhy. Nadváha totiž souvisí s vyšší koncentrací estrogenů, kdy aromatázy v tukové tkáni přeměňují nahromaděný androstendion z nadledvin na estron a tím zvyšují hladinu estrogenů v krvi a tak i estrogení stimulaci endometria.

V západní Evropě nalezneme obezitu u více jak 40% žen s karcinomem endometria. Vysoký kalorický příjem a vysoké procento tuků v potravě je většinou spojeno s i vyšším příjmem estrogenů. BMI větší než 25 je spojen s 2 – 3krát vyšším rizikem výskytu nádoru endometria [Adam, 2003], při BMI nad 31,9 se toto riziko ještě zvyšuje. [Klener, 2002] 50 liber nadváhy zvyšuje riziko karcinomu endometria desetkrát. [Skarin, 2003]

4.3.2. Diabetes nebo abnormální glukózová tolerance

Poruchu metabolismu sacharidů můžeme nalézt až u 60% postižených žen. V současné době se uvádí, že prevalence karcinomu endometria u diabetiček nemá přímou souvislost s hladinou krevního cukru. Vysvětluje se dnes pouze vyšší incidencí diabetu u obezity a ve vyšším věku obecně.

4.3.3. Hypertenze

Je dalším rizikovým faktorem, který spíše koreluje s vyšší incidencí hypertenze ve vyšším věku, u obezity a diabetu, v rámci metabolického syndromu, než jako samostatný rizikový faktor. Ve skupině starších žen je velmi častá.

4.3.4. Exogenní estrogény

Terapie samotnými estrogény bez gestagenů a dlouhodobá hormonální substituční terapie pouze estrogény u starších žen zvyšuje riziko vzniku atypické hyperplazie a karcinomu endometria 2 - 8krát. Přidáním dostatečné dávky gestagenů se toto riziko zcela eliminuje.

4.3.5. Ovariální poruchy - infertilita, ovariální sterilita, nízký index fertility a anovulační cykly

Ženy, u kterých se vyvine karcinom endometria, bývají svobodné, nullipary, mívají anamnézu funkčních poruch menstruačního cyklu včetně anovulačních cyklů a luteální insuficience (syndrom polycystických ovarií, anovulační cykly v menopauze aj.).

Endogenní estrogény způsobují analogickou situaci jako u ostatních typů hyperestrinismu, kdy dlouhodobější a prolongované působení estrogenu bez odpovídající hladiny gestagenů zvyšuje riziko vzniku karcinomu endometria.

4.3.6. Bezdětné ženy - nullipary.

24 – 31% žen s karcinomem endometria jsou nullipary. Riziko u nullipary je 2krát vyšší než u primipary a 3krát vyšší než u ženy s pěti dětmi.

4.3.7. Věk

Karcinom endometria se nejčastěji vyskytuje u žen v šesté a sedmé dekádě života. Raritní je do 40 let. Prodlužující se věk ženské populace je jedním z faktorů, které se spolupodílí na stoupající incidenci nádoru.

4.3.8. Anamnéza děložních polypů nebo endometriální hyperplazie, včetně atypické hyperplazie, abnormální děložní krvácení v anamnéze

Základem těchto onemocnění bývají hormonální poruchy nebo nerovnováha, která způsobuje i kolísání hladin estrogenu. Obecně jsou tyto situace spojené s vyšším výskytem karcinomu endometria.

4.3.9. Časná menarché, pozdní menopauza

Ženy s pozdním nástupem menopauzy jsou déle vystaveny působení estrogenu. Nástup menopauzy ve věku 52 let je spojen s 2,4krát vyšším rizikem než u žen s menopauzou před 49. rokem. [Citterbart, 2001]

4.3.10. Hyperestrinismus

Všechny stavy a situace vedoucí k zvýšené koncentraci endogenních a exogenních hormonů jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje karcinomu. Mezi tyto stavy patří i hormonálně aktivní nádory ovarií a nadledvin produkující estrogény.

4.3.11. Kouření

Patří k základním rizikovým faktorům jakéhokoliv maligního onemocnění, nejenom karcinomu endometria.

4.3.12. Vysoký sociálně – ekonomický standard

Vyšší životní standard je ve většině případů spojen s vyšším výskytem obezity, vyšším příjmem tuků v potravě, zvýšenou hladinou estrogenů. Také se v této skupině žen vyskytuje více diabetes, kouření a jiné rizikové faktory pro rozvoj maligního onemocnění.

4.3.13. Familiární výskyt

Pozitivní rodinou anamnézu najdeme až u 15% pacientek.

4.3.14. Genetické predispozice

Některé mutace genu pro p53, Ki-ras mutace a zvýšená exprese některých onkogenů jako c-myc a c-neu mohou být příčinou zvýšeného rizika vzniku karcinomu dělohy. [Southcott, 2001]

4.3.15. Tamoxifen

Tamoxifen podávaný při léčbě karcinomu prsu u žen zvyšuje riziko rozvoje nádoru dělohy 2 - 3krát.

4.3.16. Ozařování oblasti pánve

Radioterapie pánve v minulosti zvyšují riziko rozvoje sekundárních malignit v této oblasti. Doba latence se pohybuje řádově v desítkách let, není proto možné toto riziko plně kvantifikovat.

Tabulka 1: Rizikové faktory (RF) endometriálního karcinomu

demografické RF	vysoký socioekonomický status zakavkazská populace židé anamnéza nádoru endometria, prsu nebo kolorekta u příbuzných prvního stupně
fyziologické RF	obezita diabetes hypertenze infertilita a anovulační cykly nullipary Stein – Leventhalův syndrom
exogenní RF	vysoký přísun tuků v potravě hormonální substituční terapie estrogeny

Převzato a upraveno podle Love, 1994

4.4. Protektivní faktory

Hlavním protektivním faktorem je dlouhodobé působení progesteronu. Dokládají to průzkumy, ve kterých ženy vícerodičky, ženy s prvním porodem v pozdějším věku a ženy s delším rozestupem mezi jednotlivými porody mají nižší riziko rozvoje postmenopauzálního karcinomu endometria. [kolektiv autorů, 1995]

Dalším protektivním faktorem je časný nástup menopauzy a tím kratší reprodukční období života ženy, které je pod vlivem estrogenů.

Užívání hormonální antikoncepce v současné době má jednoznačně protektivní vliv, který se zvyšuje s délkou užívání hormonální antikoncepce.

4.5. Patogeneze

Za hlavní a nejvýznamnější rizikový faktor rozvoje karcinomu je považována déletrvající exogenní nebo endogenní estrogenová stimulace endometria bez odpovídající hladiny gestagenů. K maligní transformaci endometria jsou však třeba i další predispoziční a rizikové faktory. Část karcinomů vzniká bez evidentní souvislosti s estrogeny a hormonálními abnormalitami.

Příčiny vzniku karcinomu endometria lze tedy jednoduše rozdělit na dvě skupiny.

První skupinu tvoří ženy u nichž se karcinom objeví na základě prolongované estrogenní stimulace s následnou endometriální hyperplazií a rozvojem karcinomu, tzv. **estrogen-dependentní typ** nádoru. Tento typ nádoru tvoří 80-85% karcinomů endometria.

Toto tvrzení podporují následující skutečnosti:

- Estrogenní stimulace a hyperplazie endometria jsou spojeny s obezitou a anovulačními cykly.
- Ženy s estrogen produkujícími nádory ovarií mají vyšší riziko vzniku karcinomu endometria.
- Endometriální karcinom je extrémně vzácný u žen s agenezí ovarií a nebo u žen kastrovaných v nízkém věku.
- Terapie samotnými estrogeny zvyšuje riziko rozvoje endometriálních polypů, hyperplazie a karcinomu.
- U starších postmenopauzálních obézních žen je vyšší tvorba estrogenů v tělesném tuku z vaječnickových a nadledvinových androgenů. To může vysvětlovat zvýšené riziko rozvoje rakoviny u těchto žen. [kolektiv autorů, 1995]

Endometriální karcinomy asociované s hyperplazií endometria a výše uvedenými rizikovými faktory (estrogen-dependentní) bývají dobře nebo středně dobře diferencované, low grade a při histologickém vyšetření mívají klasický vzhled endometriálních žlázek – tvoří tzv. endometrioidní typ. Tato skupina nádorů má poměrně dobrou prognózu.

Ženy postižené tímto typem nádoru bývají obézní, trpí diabetem, hypertenzí, jsou nullipary a mívají pozdní nástup menopauzy.

Druhou skupinu tvoří ženy, u kterých se hyperestrinismus nebo preexistující hyperplazie vyskytují zřídka. Charakteristickým znakem je rozvoj onemocnění v pozdějším věku. Nádor vychází z atrofického nebo zcela inertního endometria. Jsou to tzv. **non-estrogen-dependentní** nádory.

Nádory jsou spíše méně diferencované, high grade, mívají různé histologické typy, podobné více ovariálním nádorům – např. serózní karcinomy, clear cell karcinomy aj. Jsou agresivnější a jsou spojeny s horší prognózou než estrogen-dependentní nádory. Tyto typy mají 10-15% zastoupení.

Tabulka 2: Schéma patogeneze karcinomů endometria

ENDOMETRIUM predispozice a imunitní stav (aktivace onkogenů, růstové faktory, faktory indukce a inhibice proliferace)	
TYP 1 estrogen-dependentní	TYP 2 non-estrogen-dependentní
atypická hyperplazie	atrofické endometrium
relativní nebo absolutní hyperestrinismus	bez estrogenů (normální nebo nižší)
diferencovaný adenokarcinom	méně diferencovaný, jiné typy než adenokarcinom
často malá invaze	hlubší invaze
časnější diagnóza	pozdější diagnóza
prognóza relativně dobrá	horší prognóza

Převzato z Citterbart, 2001

4.6. Morfologie

Karcinom endometria vzniká ze žlázových buněk endometria. Nejčastější lokalizací nádorů je tělo děložní (fundus), méně často mohou vyrůstat v dolním děložním segmentu. V těchto případech mívají nádory poněkud jiné klinické a histologické chování než nádory vyrůstající z těla děložního. Nádory mohou růst jako lokalizované nádorové polypy, které vedou k zvětšení dělohy, nebo mohou difúzně prorůstat endometrium, které bývá následně difúzně ztlustělé.

Typický karcinom roste exofyticky, má ulcerovaný povrch, pod kterým se nachází masa nádoru více či méně zasahující do myometria.

Nádory se většinou přímo šíří do myometria. V pozdějších fázích se šíří na serózu, mohou postihovat periuterinní struktury. Mohou přímo infiltrovat i čípek. Šíření podél ligament vede k zvětšení a fixaci dělohy a může být klinicky vyšetřeno jako hmatná rezistence v podbřišku. Následuje rozsev lymfogenních metastáz do spádových lymfatických uzlin a následný vznik vzdálených metastáz.

4.7. Šíření

Zhoubné nádory dělohy se mohou šířit čtyřmi základními cestami.

V časných stadiích se nádor přímo šíří děložní stěnou, následuje postižení lymfatických cév, možné zakládání implantačních metastáz (transtubární a transcervikální šíření). Hematogenní metastázy nejsou u karcinomu endometria tak časté.

Typický adenokarcinom, který tvoří naprostou většinu nádorů endometria, metastazuje pozdě. Zakládají se implantační metastázy obvykle na cervix, ovaria, vejcovody a na peritoneum.

Nejčastější cestou šíření nádoru jsou lymfatické cévy. Spádové regionální lymfatické uzliny jsou pánevní (z nichž nejdůležitější jsou vnitřní iliacké, společné a vnější iliacké, parametriální a sakrální) a paraaortální uzliny.

Vzdálené orgány, které bývají postiženy hematogenními metastázami, jsou plíce, játra, kosti a mozek. Zhoubné nádory děložního těla ale obvykle metastazují až v pozdních stádiích choroby.

Při generalizaci mohou být postiženy jakékoliv orgány. Možné je i postižení vzdálených lymfatických uzlin.

4.7.1. Spádové lymfatické uzliny

Spádové regionální lymfatické uzliny pro karcinom endometria jsou:

- Pánevní uzliny
 - hypogastrické (lymphonodi iliaci interni, nodi obturatorii)
 - společné (nodi iliaci communes)
 - vnější iliacké (nodi iliaci externi)
 - parametriální (nodi parauterini)
 - sakrální laterální (nodi sacrales laterales)
- Paraaortální uzliny (nodi lumbales = nodi paraaortici)

Nodi parauterini jsou mízní uzliny ležící při hranách děložních, typická je větší tzv. Bayerova uzlina, v místě, kde se kříží ureter s arteria uterina. Je to předsunutá uzlina ze skupiny nodi iliaci interni.

Odtok mízy z dělohy probíhá celkem čtyřmi směry:

- z rohů a hran děložních jdou mízní cévy podél arteriální ovariální arkády k vaječníkům a dále podél vasa ovarica do nodi lumbales (paraaortales)
- z těla dělohy jde míza laterálně a laterodorsálně ke stěně pánevní do nodi parauterini, včetně Bayerovy uzliny, a následně do nodi iliaci interni i externi
- z fundu a části těla dělohy jdou mízní cévy také podél ligamentum teres uteri, inguinálním kanálem do nodi inguinales superficiales
- z cervixu děložního a vaginálních fornixů vedou mízní kolektory dozadu podél ligamentum sacrouterinum do nodi sacrales, eventuelně do nodi pararectales

Nodi lumbales = nodi paraaortici

Je to skupina lymfatických uzlin podél břišní aorty a podél vena cava inferior. Sbírají mízu z téměř celé břišní dutiny a pánevních orgánů. Přímé přítoky z orgánů jdou podél párových větví břišní aorty – u mužů z testes, u žen z ovarii a horní části dělohy, z ledvin a nadledvin.

Anatomicky lze skupinu lumbálních uzlin rozdělit do tří částí – preaortální, párové laterální a retroaortální uzliny. Z klinického hlediska to nemá zásadní význam, i když některé skupiny bývají u různých nádorů postiženy dříve než ostatní. Je to následkem přímého napojení těchto uzlin na mízní kolektory z daných oblastí.

Preaortální lymfatické uzliny leží na ventrální ploše aorty a částečně i dolní duté žíly od bránice po odstup dolní mezenterické tepny. Uzliny přijímají mízu převážně z orgánů zásobených nepárovými větvemi břišní aorty, tedy z oblasti střev a gastrointestinálního traktu. Částečně sem přímo přitéká i míza z horní části děložního těla.

Laterální lymfatické uzliny leží po stranách aorty a na dolní duté žíle. Sbírají lymfu z orgánů dutiny břišní a pánevní, které jsou zásobeny párovými větvemi břišní aorty. Jsou hlavní přímou spádovou oblastí pro tělo děložní, pro jeho horní část. Cestou nodi lymfatici iliaci communales se sem sbíhá lymfa z téměř celé pánve a z dolních končetin (z nodi iliaci interni et externi, nodi inguinales...), tedy i z oblasti isthmu děložního, cervixu a pochvy.

Retroaortální lymfatické uzliny leží mezi aortou a přední plochou obratlových těl. Je to malá skupina uzlin. Přes sakrální uzliny sem přitéká lymfa z oblasti cervixu děložního.

4.7.2. Staging nádorů těla děložního

Staging endometriálního karcinomu je následující (podrobněji viz kapitola 5.2. TNM a FIGO klasifikace):

TNM klasifikace:

- T1 nádor omezen na tělo dělohy
- T2 nádor infiltruje čípek, ale nešíří se mimo dělohu
- T3 a/nebo N1 lokální a/nebo regionální šíření uvedená pod T3a, b, N1
- T4 nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo sliznici střeva

FIGO klasifikace:

- Stadium 0: karcinom in situ
- Stadium I: nádor je omezen na tělo děložní
- Stadium IA: nádor je omezen na endometrium
- Stadium IB: nádor prorůstá méně než polovinou stěny myometria
- Stadium II: nádor infiltruje čípek, ale nešíří se mimo dělohu
- Stadium IIA: postiženy pouze endocervikální žlázy
- Stadium IIB: cervikální stromální invaze
- Stadium III: nádor se šíří mimo dělohu, ale zůstává ohraničen na pánev
- Stadium IIIA: nádor postihuje serózu a/nebo adnexa a/nebo nález nádorových buněk v ascitu nebo peritoneálním výplachu
- Stadium IIIB: postižení pochvy
- Stadium IVA: nádor se šíří mimo pánev, je postižena sliznice močového měchýře a/nebo střeva, vzdálené metastázy
- Stadium IVB: vzdálené metastázy

4.8. Histologické typy

Většinu karcinomů endometria (85 - 90%) tvoří adenokarcinomy. Ty mají více či méně zachovalou strukturu žlázek infiltrovanou nádorovými buňkami.

Dobře diferencované karcinomy se zachovalou strukturou žlázek jsou řazeny do skupiny endometrioidních adenokarcinomů.

V této skupině se vyskytují až ve 20% endometrioidní nádory, které obsahují oblasti skvamózní diferenciace. Pokud jsou tyto ostrůvky dlaždicobuněčné tkáně histologicky benigní, hovoříme o adenokarcinomu se skvamózní metaplazií nebo o adenoakantomu. Někdy je tato skupina nádorů vyčleněna jako samostatná skupina. Pokud se skvamózní tkáň chová maligně, nebo má nejistou histologickou povahu, či tvoří více jak 10% nádoru, mluvíme o samostatné skupině adenoskvamózních karcinomů.

Méně diferencované nádory mívají setřelou strukturu endometriálních žlázek a bývají charakterizovány přítomností solidních hmot v nádoru. Nejčastějšími typy méně diferencovaných ne-endometrioidních nádorů jsou serózní adenokarcinom a karcinom z jasných buněk (clear cell karcinom).

Méně časté až vzácné jsou mucinózní adenokarcinom, karcinom ze smíšených buněk, skvamózní karcinom, karcinom z přechodných a malých buněk, nediferencovaný karcinom.

Mezi mezenchymální nádory patří endometriální stromální sarkom, lymfosarkom, smíšený mezodermální tumor (Mülleriánský tumor) a leiomyosarkom.

Do první skupiny (typ I) estrogen-dependentních nádorů patří endometrioidní adenokarcinom, mucinózní karcinom a jejich varianty.

Typickými zástupci druhé skupiny non-estrogen-dependentních nádorů (typ II) jsou serózní a clear cell adenokarcinom.

4.8.1. Endometrioidní adenokarcinom

Je to primární endometriální nádor vycházející z děložních žlázek, které mají zachovalou strukturu podobnou normální struktuře pozdní proliferativní fáze menstruačního cyklu endometria. Je nejběžnějším typem adenokarcinomů dělohy, tvoří až 90%.

Endometrioidní karcinomy mohou být velmi dobře diferencované, podobné atypické hyperplazii endometria, nebo mohou nabývat různých stupňů diferenciace, až po nediferencované, podobné různým typům sarkomů.

Základní charakteristikou je přítomnost žlázových struktur.

V některých případech se v nádoru mohou objevovat ostrůvky jiných typů buněk. Mohou to být buňky skvamózní (dlaždicové), mucinózní, řasinkové, jasné (clear cells) aj. Přítomnost těchto buněk se nazývá metaplazie, ta může být benigní, premaligní nebo maligní. Hovoříme o speciálních variantách endometrioidního adenokarcinomu.

- **Varianta se skvamózní diferenciací (adenoakantom):**

Tvoří více jak 20% endometrioidních adenokarcinomů. V mase nádoru se vyskytují ostrůvky dlaždicové metaplazie s různou histologickou povahou.

- **Villoglandulární varianta:**

Je druhou nejčastější variantou endometrioidního adenokarcinomu. Bývá u low grade nádorů.

- **Sekreční varianta:**

Připomíná endometrium v časně sekreční fázi menstruačního cyklu, buňky jsou naplněny glykogenem, žlásky jsou dlouhé a vinuté. Tato varianta může být součástí endometrioidního adenokarcinomu nebo může existovat samostatně.

- **Varianta z řasnatých (řasinkových) buněk:**

Řasinkové buňky nacházíme i v klasickém adenokarcinomu. Pokud ale řasinkové buňky tvoří většinu masy nádoru, pak hovoříme o této variantě. Je to varianta vzácná a je podobná nádorům vycházejících z tubárního epitelu vejcovodů.

4.8.2. Mucinózní adenokarcinom

Je to primární nádor endometria, kdy většinu hmoty nádoru tvoří buňky vyplněné intracytoplazmatickým mucinem. Tvoří asi 9% endometriálních karcinomů.

Zásadním problémem je diferenciální diagnóza mezi endometriálním mucinózním adenokarcinodem a primárním mucinózním adenokarcinodem endocervixu. Rozpoznání obou typů je důležité pro následnou terapii, která se liší.

Prognóza je ve většině případů dobrá, protože nádory jsou převážně grade 1.

4.8.3. Serózní papilární adenokarcinom

Serózní karcinom je typickým zástupcem druhé skupiny karcinomů endometria tzv. non-estrogen-dependentních. Jeho vznik není asociován s hyperestrinismem ani s hyperplazií endometria. Tvoří 5-10% všech endometriálních karcinomů.

Mívá agresivní chování a počítá se vždy k high grade nádorům.

Histologicky bývá podobný ovariálnímu papilárnímu seróznímu adenokarcinomu s vysokou mortalitou i při minimálních invazivních formách.

Nádor má charakteristickou papilární strukturu. Nejčastěji začíná jako serózní endometriální intraepiteliální karcinom, též zvaný jako endometriální karcinom in situ. V této lézi jsou nahrazeny benigní, většinou atrofické endometriální buňky buňkami vysoce maligními a invazivními. Tato intraepiteliální léze je předstupněm rozvoje serózního karcinomu. Vzácně se může vyvinout diseminované onemocnění břišní dutiny serózním karcinodem bez nálezu invazivního nádoru v děloze.

Prognóza nádoru není dobrá. Nádor rychle postihuje myometrium a spádové lymfatické uzliny. V době diagnózy bývá rozšířen mimo dělohu.

4.8.4. Clear cell adenokarcinom (karcinom z vodojasných buněk)

Patří k zástupcům druhé skupiny karcinomů, non-estrogenních. Je méně častý než serózní, tvoří asi 1-5% těchto nádorů. Postihuje stejnou skupinu žen jako serózní karcinom – starší postmenopauzální ženy.

Nádor tvoří cvočkové a jasné, glykogenem vyplněné buňky. Má agresivnější biologické chování.

Pacientky přicházejí s diagnózou nádoru až v pokročilých stádiích a jejich prognóza bývá špatná, je však lepší než u serózního adenokarcinomu.

4.8.5. Smíšený adenokarcinom

Je kombinací první skupiny nádorů (endometrioidního, mucinózního adenokarcinomu a jejich variant) a druhé skupiny (serózního a clear cell karcinomu).

Prognóza a chování nádoru se určuje podle zastoupení jednotlivých složek.

4.8.6. Karcinom za skvamózních buněk

Je velmi vzácný, tvoří ho dlaždicové buňky s různým stupněm diferenciacie. Obvykle postihuje postmenopauzální ženy a nacházíme ho častěji u žen, které trpí cervikální stenózou a pyometrou. Histologicky je velmi podobný dlaždicobuněčnému nádoru cervixu, od kterého se musí vždy odlišit.

Prognóza onemocnění není dobrá.

4.8.7. Karcinom z přechodných buněk

Je to nádor, kde se více jak 90% buněk podobá přechodným buňkám epitelu močových cest. Nádor je extrémně vzácný.

4.8.8. Malobuněčný karcinom

Strukturou je nádor podobný malobuněčnému karcinomu plic. Vyskytuje se v méně než 1% všech karcinomů.

4.8.9. Nediferencovaný karcinom

Postrádá jakékoliv známky diferenciacie. Je vzácný.

4.8.10. Mezodermální smíšený Mülleriánský nádor (karcinosarkom)

Sarkomy tvoří kolem 5% nádorů dělohy.

Mülleriánský smíšený nádor se skládá ze složky endometriálního adenokarcinomu a stromálního (mezenchymálního) sarkomu, obsahuje jak glandulární tak stromální maligní složku. Proto karcinosarkom.

Tyto nádory mají tendenci se později diferencovat v různé mezodermální tkáně – svaly, chrupavku, kostní osteoid aj.

Karcinosarkom se objevuje u postmenopauzálních žen a manifestuje se podobně jako adenokarcinom postmenopauzálním krvácením.

V anamnéze některých žen zjišťujeme předchozí radiační terapii.

Prognóza onemocnění závisí podobně jako u adenokarcinomů na hloubce invaze, stagingu, gradingu a histologickém typu karcinomové složky. Horší prognózu mívají nádory se serózní diferenciací. Tumory jsou většinou vysoce maligní a pravděpodobnost 5-letého přežití je mezi 25 až 30%.

4.8.11. Endometriální hyperplazie

Atypická hyperplazie a adenomatózní hyperplazie grade III se řadí k prekancerózám endometria. Až 25% těchto stavů, pokud nejsou léčeny, se vyvine v invazivní endometriální karcinom. [Love, 1994]

Hyperplazie se léčí medikamentózně, vysokými dávkami gestagenů. Dají se plně vyléčit.

4.8.12. Histopatologická klasifikace nádorů endometria

Skládá se ze čtyřmístného číselného kódu a doplňkových čísel za lomítkem. Tato čísla přibližují chování nádoru a jeho biologickou povahu.

Histopatologická klasifikace je důležitá pro porovnávání chování, léčby a následné prognózy u pacientů.

První číslo za lomítkem určuje chování nádoru.

/0 benigní nádor

/1 hraniční typ nádoru s nejasným chováním

/3 maligní typ

Druhé číslo za lomítkem udává stupeň diferenciacie nádoru – grade.

/31 maligní nádor grade 1

/32 maligní nádor grade 2

/33 maligní nádor grade 3

Tabulka 3: Histopatologická klasifikace nádorů endometria

ENDOMETRIÁLNÍ KARCINOM	
Endometrioidní adenokarcinom	8380/3
Varianta se skvamózní diferenciací	8570/3
Villoglandulární varianta	8262/3
Sekreční varianta	8382/3
Varianta z řasinkových buněk	8383/3
Mucinózní adenokarcinom	8480/3
Serózní adenokarcinom	8441/3
Clear cell adenokarcinom	8310/3
Adenokarcinom ze smíšených buněk	8323/3
Skvamózní karcinom	8070/3
Karcinom z přechodných buněk	8120/3
Karcinom z malých buněk	8041/3
Nediferencovaný karcinom	8020/3

Převzato z různých zdrojů, upraveno

4.9. Příznaky

Karcinomy endometria mohou být příznakově němé, mohou být náhodným histologickým nálezem při provádění bioptického vyšetření děložní sliznice z jiných důvodů.

Nejčastějším příznakem je však abnormální vaginální postmenopauzální krvácení. U premenopauzálních žen jsou časté menometrorhagie nebo jiná atypická krvácení. Přítomnost abnormálního krvácení umožňuje časnou detekci nádoru a rychlé zahájení léčby v časných stádiích onemocnění.

U postmenopauzálních žen bývá 33% nově vzniklých vaginálních krvácení zapříčiněno karcinomem endometria, 33% bývá z benigních příčin a u dalších 33% nebývá ani po pečlivém vyšetření nalezena příčina.

Dalšími symptomy mohou být zvětšení dělohy, perzistující a neobvyklé premenopauzální krvácení. Méně častý je výtok z počátku vodový, později s větší příměsí krve až krvavý. Častá je masivní leukorhea. Pyometra u postmenopauzální ženy je vždycky podezřelá z malignity buď děložního těla nebo hrdla. Bolesti, úbytek váhy a

známky vzdálených metastáz se objevují až v pozdějších stádiích nemoci a signalizují pokročilost onemocnění.

4.10. Diagnostika

Diagnostika nádorů endometria nebývá složitá, zvláště pokud se nádor projeví atypickým krvácením.

Diagnostický algoritmus u symptomatické ženy:

- 1) Gynekologické vyšetření (palpační, kolposkopie, cytologie)
- 2) Ultrazvukové vyšetření abdominální a vaginální sondou
- 3) Následuje standardně prováděná kyretáž zvláště z hrdla a zvláště z děložního těla. Při modernějších postupech se používá k verifikaci nádoru hysteroskopie s cílenou biopsií sliznice.

4.10.1. Anamnéza

Je základním diagnostickým předpokladem.

4.10.2. Kompletní fyzikální vyšetření, včetně komplexního gynekologického

Je nedílnou součástí diagnostiky jakéhokoli onemocnění a adekvátní péče o pacienta.

4.10.3. Transvaginální ultrasonografie

Ultrazvuk je metodou první volby u symptomatických pacientek. Hlavní předností je rychlé a neinvazivní posouzení struktury a výšky děložní sliznice, přítomnosti polypů a nádorových mas, přehled adnex. Senzitivita je až 90%. V další diagnostické fázi se používá k poměrně přesnému stanovení hloubky invaze nádoru do myometria, má až 80% přesnost.

4.10.4. Vyšetření vzorku sliznice

Hlavní diagnostickou metodou nádorů endometria je **kyretáž**. Při nejasném nálezů na ultrazvuku nebo při výšce endometria nad 5 mm je doporučena frakcionovaná kyretáž nebo endometriální, cervikální a endocervikální **biopsie**. Modernější ale zároveň méně používanou metodou je **hysteroskopie** s cílenou biopsií. Toto jsou hlavní a základní diagnostické metody k objasnění příčiny krvácení a ztlustění endometriální sliznice.

Indikace frakcionované kyretáže nebo hysteroskopie:

- U každé postmenopauzální ženy s anamnézou krvácení či sangvinolentním výtokem.
- U každé ženy starší 40 let se silným či nepravidelným krvácením, zejména s anamnézou sterility nebo infertility.
- Abnormální cytologie ve žlázových buňkách při normálním kolposkopickém nálezů.

-
- Suspektní ultrazvukový nález v dutině děložní. Při jasném podezření na karcinom je preferována kyretáž. [Citterbart, 2001]

4.10.5. Cytologické vyšetření endocervikálního stěru

Toto vyšetření je spíše preventivní vyšetřovací metodou sloužící k záchytu cytologických změn u nádorů čípku, lze ji však s výhodou použít k obecnému i když už většinou pozdnímu záchytu nádorů ženských pohlavních orgánů, tedy i nádorů dělohy.

Schillerův test s jodovým roztokem při kolposkopii - zdravé tkáně se obarví hnědě.

4.10.6. Kompletní krevní testy

Provádí se základní hematologické vyšetření (krevní obraz a diferencíál) a základní biochemické vyšetření (jaterní testy, urea, kreatinin, minerály, železo, glykemie, eventuelně clearance kreatininu).

4.10.7. RTG snímek srdce a plic

Je součástí stagingu onemocnění.

4.10.8. Cystoskopie

Měla by se provádět rutinně u všech pacientek. Při cystoskopii je důležité vizuální zhodnocení sliznice močového měchýře. Její postižení může být známkou přímého prorůstání nádoru do jeho stěny.

4.10.9. Ultrazvukové vyšetření břicha (a ledvin)

Je jedním z prvních vyšetření, které pacientka podstupuje. Slouží k odhadnutí velikosti a invaze nádoru, postižení lymfatických uzlin. Nevýhodou je malá výtěžnost vyšetření u obézních pacientek.

4.10.10. Počítačová tomografie

Vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT) bývá součástí stagingu onemocnění. Provádí se u pacientek před operací. Pomáhá rozhodnout o operabilitě nádoru, o typu operace (vaginální nebo abdominální hysterektomie) a pomáhá předpokládat postižení lymfatických uzlin, i když hlavní slovo má vždy peroperační histologické vyšetření těchto uzlin, a přítomnost vzdálených metastáz.

4.10.11. Magnetická rezonance

MR je ideální vyšetřovací metodou pro určení předoperačního stagingu onemocnění. Je plně indikována při posouzení prorůstání karcinomu endometria do myometria nebo karcinomu čípku děložního do parametrií. Toto vyšetření umožňuje nejpresnější stanovení klinického stadia dle TNM nebo FIGO klasifikace, což je nutné ke stanovení dalšího léčebného postupu.

Měla by být metodou první volby při diagnostice. Nezatěžuje pacientku zbytečným zářením.

U nás se nepoužívá převážně z finančních důvodů.

4.10.12. Vylučovací urografie

Výstupem z tohoto vyšetření je zjištění průchodnosti močových cest. Při paraaortální invazi do mizních uzlin mohou být močové cesty alterovány, stejně tak při prorůstání nádoru do močového měchýře.

4.10.13. Kolonoskopie

Při podezření na postižení střeva by měla být provedena kolonoskopie nebo alespoň rektoskopie, eventuelně irrigografie.

4.10.14. EKG a podrobné interní vyšetření

Tento krok je důležitý zvláště u polymorbidních pacientek k posouzení možnosti rozsahu chirurgické léčby a případné kontraindikace celkové anestezie.

4.10.15. PET – pozitronová emisní tomografie

Je poměrně novou a ještě ne plně využívanou diagnostickou a stagingovou metodou.

4.10.16. Nádorové markery

Z nádorových markerů bývají u karcinomu endometria zvýšeny hodnoty CEA, CA 125 a CA 19-9, Ca 72-4. U serózního papilárního karcinomu by měly být obligatorně odebírány vzorky krve k vyšetření CEA a CA 125.

CEA – karcinoembryonální antigen má vysokou senzitivitu, normální hladina u zdravých jedinců je menší než 3ng /ml.

CA 125 – cancer antigen je diferenční antigen pro coelomové tkáně, senzitivita pro gynekologické nádory se pohybuje mezi 20 a 30%. Normální hladina u zdravých osob je mezi 35 – 65 U/ml. Hladina výrazně stoupá při pokročilé chorobě. Zvýšená hladina Ca 125 v krvi je negativním prognostickým faktorem.

CA 72-4 se vyskytuje mimo jiné u karcinomu prsu, vaječníků, kolorekta, pankreatu a plic. Je vysoce specifický 92 - 95%, spolehlivě odliší benigní a maligní léze.

Markerem první volby u karcinomu endometria bývá CA 125, při jeho negativitě je používám CEA. Tato vyšetření nejsou obligatorní.

4.11. Léčba

Terapie využívá všech základních léčebných modalit. Záleží na stadiu onemocnění. Kombinuje se chirurgická léčba s ozařováním a případně i s hormono- nebo chemoterapií. Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba, případně doplněná o další adjuvantní postupy.

Léčebný postup:

- 1) chirurgická intervence
- 2) radioterapie
- 3) hormonální terapie
- 4) chemoterapie

Kurativní léčebné metody

Základní kurativní metodou je chirurgické odstranění nádoru s dělohou, adnexy a případnou lymfadenektomií pánevních a paraaortálních uzlin u pacientek s vysokým rizikem a s postižením těchto uzlin.

Při neoperabilitě nádoru je hlavní kurativní metodou aktinoterapie. Zářiče se aplikují přímo do postižené dělohy.

Adjuvantní léčebné postupy

Nejčastěji používanými adjuvantními postupy při terapii karcinomu endometria jsou radioterapie, chemoterapie a případně hormonoterapie. Poslední dvě modalitě nacházejí uplatnění především v pokročilých stádiích choroby (T3 a spíše T4).

Adjuvantní postupy jsou používány u těch nádorů, u nichž na základě znalosti jejich biologie předpokládáme, že při klinicky lokalizovaném (resekovatelném) stadiu jsou již přítomny mikrometastázy. Tyto metastázy nejsou běžnými zobrazovacími metodami rozpoznatelné, ale zvyšují riziko rozvoje vzdálených metastáz a generalizaci nemoci. Přítomnost metastáz verifikujeme histologickým vyšetřením dostatečného množství peroperačně odebraných mizních uzlin.

Adjuvantní léčba je podávána s kurativním cílem, neboť může tyto mikrometastázy zničit.

Adjuvantní radioterapie významně snižuje výskyt lokoregionálních recidiv, ale zatím není zcela prokázán vliv na prodloužení přežití.

Adjuvantní léčba mívá i nežádoucí účinky, mimo jiné i vznik sekundárních malignit, které obvykle vznikají za 7 – 15 let, ale i 25 let po skončení léčby primárního nádoru. Léčba samotná je spojena se sníženou kvalitou života.

4.11.1. Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je základní léčebnou metodou, mívá přednostní uplatnění u stadia I, II a III (T1, T2 a většiny T3a postačuje chirurgie samotná). U pokročilejších nádorů bývá zřídka samostatně kurativní. Léčba spočívá v totální abdominální nebo vaginální (vzácně) hysterektomii, bilaterální salpingoovarektomii, s možnou omentektomií (u serórních karcinomů) a s nebo bez pelvické nebo paraaortální lymfadenektomie. Současné peroperační provedení histologického vyšetření pánevních a paraaortálních uzlin upřesní stadium nemoci a vyloučí lymfatickou mikroinvazi. V případě T1c a/nebo G3 by měla být provedena paraaortální lymfadenektomie. Vždy by mělo být provedeno cytologické vyšetření peritoneální laváže.

Lymfadenektomie není nutná v případech G1, G2 u nádorů postihujících pouze endometrium (pT1a) a myometrium méně než z poloviny (pT1b). Tj. u nádorů s nízkým rizikem. Nenásleduje většinou ani adjuvantní radioterapie.

Totální hysterektomie se provádí proto, že může být postižen čípek, bilaterální salpingoovarektomie z důvodu častého výskytu metastáz na ovariích a v tubách. U zvláště mladých pacientek a u neagresivních nádorů může být rozsah operace zmenšen, mohou se zachovat ovaria. Vše záleží na odborném posouzení ošetřujícím lékařem a klinickým onkologem.

Překážkou radikálnějších chirurgických výkonů bývá věk, obezita a přidružená onemocnění pacientek. Proto se v některých případech radikalita operace mění. Metodou volby může být videoasistovaná laparoskopická hysterektomie (LAVH) a ve zvláštních případech i vaginální hysterektomie.

4.11.2. Radioterapie (podrobněji viz kapitola 6. Radioterapie)

Radioterapie nachází uplatnění ve všech stádiích nemoci, většinou jako adjuvantní, někdy jako neoadjuvantní terapie. Pooperační radioterapie je indikována vždy v případě postižení uzlin a u pokročilejších nálezů, měla by být indikována i při nevyšetření těchto uzlin. Lze použít samostatnou vaginální brachyterapii nebo kombinaci se zevním ozářením, eventuelně samostatnou teleterapii.

V samostatném podání se používá pouze u kontraindikace celkové anestezie a u velmi časných stádií onemocnění.

Pooperační radiační léčba se používá hlavně u méně diferencovaných nádorů, u nádorů s hlubší invazí do myometria (T1c a více) a s možnou mikroinvazí do regionálních lymfatických uzlin. Kombinuje se intrakavitální brachyterapie a externí radiace - teleterapie. Pooperační ozáření snižuje výskyt lokálních recidiv a progresí nádoru.

Na druhou stranu ozařování před plánovanou operací může zmenšit masu nádoru, zlepšit operační podmínky a zabránit pozdějším recidivám a zkracuje pooperační čas.

U stadia I (u G1 a G2), při invazi pouze do jedné poloviny myometria, je vhodná pooperační brachyterapie, která má zabránit recidivě v poševním pahýlu.

U stadia II (G3) se aplikuje zevní ozáření na malou pánev (40 - 60 Gy) a brachyterapii na poševní pahýl, vhodné je i ozáření paraaortálních uzlin (40 - 45 Gy).

U stadia III se u operabilních nádorů používá radioterapie jako adjuvantní léčba. U neoperabilních nádorů je radioterapie hlavní léčebnou metodou. Používají se vaginální sondy, zevní ozáření na malou pánev a/nebo zmenšené pole na dělohu.

U stadia IV je radioterapie paliativním doplňkem systémové léčby.

Adjuvantní aktinoterapie u karcinomu endometria se provádí vždy u pacientek s pozitivními uzlinami a vyšším stagingem (T2b a výše).

4.11.3. Hormonoterapie

Hormonální terapie se používá v pokročilých stádiích choroby, u recidiv onemocnění při metastatickém rozsevu karcinomu.

Gestageny – megestrol, medroxyprogesteron jsou určeny pro systémovou léčbu nádorů, které mají na svém povrchu progesteronové receptory, jsou vyzrálejší (G1, G2). Průměrně 20 – 50% nemocných reaguje na léčbu subjektivní úlevou a i částečnou regresí nádorových zněm, nejvýrazněji regredují plicní metastázy. Tamoxifen (antiestrogen) s 20 – 40% odpovědí se používá jako lék druhé volby.

Hormonální terapie nebývá u stadií T1 – T3 přínosem. [Svoboda, Kubecová 2004]

4.11.4. Chemoterapie

Chemoterapie je hlavní léčebnou metodou pro metastatické formy málo diferencovaných nádorů, je spíše paliativní. Používá se po selhání hormonální nebo ostatní léčby nebo v kombinaci s radioterapií v pozdních stádiích nemoci s nejasným vlivem na délku přežití. Své místo má v léčbě serózního papilárního karcinomu od stadia T3a.

Nejčastěji se podávají kombinace cisplatiny, karboplatiny a doxorubicinu, použitelná jsou i další léčiva - etoposid, dactinomycin, ifosfamid aj.

Léčebná strategie pro ČR na rok 2005 [Kubecová, 2005]:

- Tis a pT1a,b / G1,2 = nádory s nízkým rizikem:
postačuje totální abdominální hysterektomie (TAH) a bilaterální salpingoovarektomie (BSO) a následný follow up
- pT1a,b / G3 / pNO (pánevní):
se předchozí operace rozšiřuje o pánevní lymfadenektomii (LY), laváž, follow up, eventuelně vaginální brachyterapii

Grade 3 vždy vyžaduje provedení pánevní lymadenektomie.

- pT1c / všechna G / pNO (pánevní a paraaortální):
totální hysterektomie a salpingoovarektomie, lymfadenektomie pánevní a paraaortální, laváž, vaginální brachyterapie

Stadium T1c vždy vyžaduje pánevní a paraaortální lymfadenektomii.

- pT2a,b / všechna G (průnik méně než do poloviny myometria) / pNO (pánevní):
TAH, BSO, pánevní LY, laváž, vaginální brachyterapie
- pT2a,b / všechna G (průnik více než do poloviny myometria) / pNO (pánevní a paraaortální):
TAH, BSO, LY pánevní a paraaortální, laváž, vaginální brachyterapie

U stadia T2 je nutná radikální operace s pánevní lymfadenektomií, v případě nálezu T1c v těle je nutné připojit paraaortální lymfadenektomii.

- pT1a,b,c, pT2a,b / všechna G / pN1:
TAH, BSO, LY pánevní a paraaortální, laváž, teleterapie, vaginální brachyterapie. Ozařována je vždy oblast postižených lymfatických uzlin, při postižení paraaortálních uzlin se pole rozšiřuje po dolní okraj obratle Th12.
- pT3a,b / všechna G / pN0, pN1:
TAH, BSO, LY pánevní a paraaortální, laváž, teleterapie, vaginální brachyterapie, chemoterapie (u mladších pacientek a při rozsevu po serózách).
- Ve stadiích T3 a T4 se chirurgická léčba volí individuálně. Někdy bývá dokonce nemožná. Volí se radikální chirurgická operace s aortopelvickou lymfadenektomií a s extirpací všech metastatických projevů v dutině břišní. Ve stadiu III bývá chirurgická léčba indikována až po neoadjuvantní radioterapii.

Dávka adjuvantní radioterapie na oblast malé pánve se pohybuje v rozmezí 45 – 50 Gy, na oblast paraaortálních uzlin 40 – 45 Gy. Brachyterapií doplňuje dávku záření na referenční izodózu v 5 mm od povrchu aplikátoru do 60 Gy. Samostatnou adjuvantní vaginální brachyterapií se aplikuje dávka 40 – 60 Gy v 5 mm od povrchu aplikátoru.

U pacientek po insuficientních operacích se postupuje jako u vyšších stadiích. Od stadia T3b a výše a u pacientek kontraindikovaných k operaci je metodou volby kurativní radioterapie.

Diagnostika, staging a léčba maligních nádorů endometria (základní algoritmus) viz Příloha 1.

4.12. Dispenzarizace

Následný follow up je nedílnou součástí péče o pacienty s nádorovým onemocněním, patří k metodám terciární prevence.

Nejenom pacientky s diagnózou zhoubného nádoru těla děložního by měly být po skončení primární léčby celoživotně dispenzarizovány. Důvodem ke sledování je hlavně možnost včasného záchytu a léčby pooperačních a postradiačních komplikací a možných recidiv onemocnění.

Doporučené schéma dispenzárních kontrol pro pacientky s karcinomem endometria:

- první dva roky – každé 3 měsíce
- další tři roky – každých 6 měsíců
- dále jedenkrát ročně

Součástí kontroly je objektivní vyšetření včetně gynekologického, cytologie, ultrazvuk malé pánve a ledvin první dva roky každých 6 měsíců. Krevní obraz a diferenciál, biochemie včetně renálních funkcí každoročně. Další vyšetření dle symptomatologie – CT, RTG plic, většinou ale tři roky jedenkrát ročně. Fakultativně lze stanovovat hladinu CA 125.

4.13. Prognóza

Prognóza onemocnění závisí na čtyřech nejdůležitějších faktorech:

- na hloubce invaze do myometria
- postižení lymfatických uzlin
- na rozměru nádoru a na celkovém nádorovém objemu, tj. na stadiu choroby
- na histopatologickém gradingu

Dalšími, méně důležitými prognostickými faktory jsou:

- prorůstání do cervixu
- pozitivní peritoneální cytologie
- přítomnost metastáz na adnexech
- hladina Ca 125 [Southcott, 2001]

Všechna výše uvedená kritéria a hodnocení nádoru výrazně korelují s prognózou onemocnění. Čím horší grading, rozsáhlejší tumor, nepříznivý typ nádoru, tím je prognóza méně příznivá až nepříznivá. Podle přítomnosti nebo nepřítomnosti těchto rizikových faktorů, můžeme pacientky rozdělit do dvou prognostických skupin.

První skupinu žen s **nízkým rizikem** tvoří pacientky s těmito typy a stadii nemoci:

- Grade 1, 2
- Invaze maximálně do poloviny myometria

K jejich vyléčení obvykle dostačuje chirurgické řešení (TAH a BSO) bez následné adjuvantní léčby.

Druhá skupina pacientek s **vysokým rizikem** je charakterizována takto:

- Grade 3
- Invaze do více než poloviny myometria
- Invaze do lymfatických uzlin
- Pozitivní cytologie (laváž dutiny břišní)
- Serózní papilární karcinom
- Clear cell karcinom
- Karcinosarkom
- Prorůstání do cervixu
- Absolutní vzdálenost tumoru od serózy [Svoboda, Kubecová aj, 2004]

Tuto skupinu tvoří vysoce rizikové ženy s daleko horší prognózou choroby.

Okolo 80% žen se nachází ve stadiu I s dobře diferencovaným nebo středně diferencovaným nádorem.

Chirurgická léčba společně s radioterapií zajistí v 90% více jak pětileté přežití postižených žen v klinickém stadiu I. Ve stadiu II je úspěšnost léčby mezi 30 až 50% a méně než 20% u žen v pozdějších stádiích onemocnění. [Hricak, 2003]

Prognóza pětiletého přežití v ČR v letech 1986 – 1993 byla takováto: 96% pacientek přežilo 5 a více let při lokalizovaném nádoru, 69% přežití u regionálně pokročilých typů a pouhých 29% přežilo 5 let s diseminovanou chorobou. [Adam, 2003]

4.14. Prevence

4.14.1. Primární prevence

Cílem primární prevence je snížit výskyt (incidenci) zhoubných nádorových onemocnění. Primární prevence v podstatě znamená eliminaci co největšího počtu zevních rizikových faktorů. Ale ani dodržování všech těchto zásad nevede k úplné eliminaci zhoubných nádorů z populace. Rizikových faktorů pro vznik maligních chorob je v dnešním životě poměrně mnoho a nelze se jim úplně vyhnout.

Míra preventability karcinomu endometria výživovými faktory se pohybuje mezi 25 – 50% a ohledem na vznik obezity a diabetu mellitu. Fyzická inaktivita má též vliv na vznik nádoru, i když podstatně menší než výživa. [Citterbart, 2001]

4.14.2. Sekundární prevence

Cílem sekundární prevence je snížení počtu úmrtí (mortality) díky včasnému zachytu nemoci, kdy je možné úplné vyléčení. Sekundární prevenci lze provádět v rámci masových screeningových akcí, tak v rámci individuálních prohlídek. Cílem onkologického screeningu ale i individuálních preventivních kontrol je:

- Identifikace a léčba nezhoubných ložisek, která mohou být prvopočátkem zhoubného bujení (atypické hyperplazie, polypů aj.)
- Odstranění lokalizované maligní nemoci, a tedy zamezení přechodu do diseminované formy

Karcinom endometria může dosáhnout pokročilejšího stadia, aniž by se objevily klinické příznaky. Ačkoliv má tato nemoc preklinickou fázi, ve které by časné výkony mohly být přínosem, zatím žádný preventivní screeningový program nebyl účinný a vhodný pro větší populaci asymptomatických žen.

Běžné gynekologické kontroly s cytologií u asymptomatických žen nejsou přínosem ke zjištění karcinomu děložní sliznice a nejsou vhodné jako celoplošné screeningové vyšetření. Mohou ale diagnostikovat abnormality děložní sliznice. Další vhodným vyšetřením je transvaginální ultrasonografie. Ale ani tato metoda není, a v nejbližší době nebude, zařazena do masového screeningového programu karcinomu endometria. Její rutinní použití je zatím vhodné pouze u žen s rizikem vzniku karcinomu, tj. u žen s výskytem nádoru v rodině, s genetickou predispozicí a přítomností závažných rizikových faktorů (užívání estrogenové substituce, tamoxifenu...).

V současné době existují pouze doporučené preventivní vyšetření u žen se zvýšeným rizikem vzniku nádoru.

Doporučené preventivní kontroly u žen používajících tamoxifen:

Tamoxifen podávaný jako prevence vzniku karcinomu prsu nebo pro adjuvantní léčbu tohoto onemocnění zvyšuje riziko rozvoje karcinomu 2 – 3krát. Preventivní program zahrnuje každoroční ultrazvukové vyšetření u každé ženy užívající tamoxifen. Při nejasném nálezů na ultrazvuku se pak provádí odběr sliznice stěny děložní.

Doporučení pro ženy se zvýšeným genetickým rizikem:

U žen s genetickou abnormalitou u hereditárního nepolypózního karcinomu tlustého střeva se vyskytují častěji než jinde v populaci i nádory pohlavního systému, tj. vaječníků, prsu a dělohy. U nádoru dělohy je toto riziko vyšší až desetkrát, proto tyto ženy vyžadují pravidelné gynekologické prohlídky včetně vaginálního ultrazvuku a při nejasnostech i děložní kyretáž.

4.14.3. Terciární prevence

Jde o opatření s cílem snížit mortalitu u onkologicky nemocných, kteří mají za sebou již primární léčbu. Metodou terciární prevence je i dispenzarizace onkologicky nemocného a časný záchyt případné recidivy onemocnění.

5. Klasifikace nádorů dělohy

Pravidla klasifikace

Přesná identifikace nádorového onemocnění má mimořádný význam jednak z hlediska celospolečenského (umožňuje získat přesné epidemiologické údaje), jednak z hlediska medicínského i vědeckého (umožňuje přesný popis rozsahu nádoru, důležitý pro volbu léčby a pro porovnání výsledků z různých pracovišť).

K určení lokalizace a povahy nádorového onemocnění se používá klasifikace **ICD – O** (viz dále).

Ke klinické klasifikaci nádorů se používají nejčastěji dvě stupnice. První je **TNM** (Tumor Nodus, Metastazy), založená na klinické a/nebo na patologické klasifikaci a druhá je **FIGO** (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) založena na chirurgickém stagingu. Obě klasifikace jsou si rovnocenné a kategoriím TNM odpovídají stadia FIGO.

Klasifikace se používá pro karcinomy a maligní smíšené mezodermální nádory. Diagnóza má být vždy histologicky ověřena, a to vyšetřením vzorků získaných biopsií endometria eventuálně kyretáží. Následuje rozdělení karcinomů do podskupin podle histologického typu a gradingu.

5.1. Klasifikace ICD – O (MKN – O)

ICD (international classification of diseases) = MKN (mezinárodní klasifikace nemocí) je klasifikace nemocí beroucí zřetel nejen na hlediska topografická a etiologická, ale i na biologickou povahu (aktivitu) onemocnění. Dosud platná 10. revize používá alfanumerický systém.

Kódy C 00 – C 97 zahrnují maligní nádory, kódy D 00 – D 09 novotvary in situ. Kódy D 10 – D 36 jsou pro benigní léze a D 37 – D 48 nádory neznámého nebo nejistého původu a chování.

Tyto kódy se používají v klinické praxi, pro statistické zpracování a pro pojišťovny.

Vzhledem k tomu, že je zmíněný systém pro potřeby onkologické praxe příliš stručný, byla v onkologii zavedena speciální klasifikace MKN – O (mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii). MKN – O (ICD – O) třídí nádory podle topografie, podle morfologie, podle biologické povahy (maligní – benigní) a podle stupně diferenciací (grading).

C 00 – C 97 maligní nádory
C 51 – C 58 zhoubné novotvary ženských pohlavních orgánů
C 54 jsou nádory děložního těla

5.2. TNM a FIGO klasifikace tumorů těla děložního

Postupy ke stanovení kategorií T, N a M:

- **Kategorie T:** popisuje rozsah primárního nádoru s pomocí podrobného klinického vyšetření a zobrazovacích vyšetřovacích metod včetně urografie a cystoskopie, popisuje jakou část těla nádor postihuje (T1 tělo děložní, T2 hrdlo děložní, T3 oblast mimo dělohu, T4 prorůstání do rekta nebo močového měchýře).

- **Kategorie N:** popisuje postižení regionálních mízních uzlin (pánevní a paraaortální). Ke stanovení postižení mízních uzlin se používá podrobné klinické vyšetření a zobrazovací vyšetřovací metody včetně urografie a peroperační nebo pooperační histologické vyšetření. Lymfografie se v současné době již nepoužívá. Histologické vyšetření lymfatických uzlin má standardně zahrnovat 10 a více uzlin z každé oblasti.
- **Kategorie M:** určuje přítomnost vzdálených metastáz pomocí klinického vyšetření a zobrazovacích vyšetřovacích metod.

Tabulka 4: TNM a FIGO klasifikace nádorů endometria

T – primární tumor		
TNM	FIGO	
Kategorie	Stadia	
TX		Primární tumor nelze hodnotit
T0		Bez známek primárního nádoru
Tis	0	Karcinom in situ (preinvazivní karcinom)
T1	I	Tumor omezen na tělo děložní
T1a	IA	Tumor omezen na endometrium
T1b	IB	Nádor prorůstá méně než polovinu stěny myometria
T1c	IC	Nádor postihuje polovinu myometria a více
T2	II	Nádor infiltruje čípek, ale nešíří se mimo dělohu
T2a	IIA	Postiženy jsou pouze endocervikální žlázy
T2b	IIB	Cervikální stromální invaze
T3 a/nebo N1	III	Lokální a/nebo regionální šíření nádoru, viz níže pod T3a, b, N1
T3a	IIIA	Nádor postihuje serózu a/nebo adnexa (přímým prorůstáním nebo metastázami) a/nebo nález nádorových buněk v ascitu nebo peritoneálním výplachu
T3b	IIIB	Postižení pochvy (přímým prorůstáním nebo metastázami)
N1	IIIC	Metastázy do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin
T4	IVA	Tumor postihuje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva
M1	IVB	Vzdálené metastázy (kromě metastáz do vaginy, pánevní serózy nebo adnex)
N – regionální lymfatické uzliny		
NX		Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
N0		Bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách
N1		Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách
M – vzdálené metastázy		
MX		Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0		Bez vzdálených metastáz
M1		Vzdálené metastázy

Převzato z různých zdrojů, upraveno

5.2.1. pTNM – patologická klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M, jsou však operačně verifikovány.

Kategorie pN0: Všechny vyšetřené uzliny jsou negativní.

Kategorie pNX: Histologické vyšetření vzorků z pánevní lymfadenektomie má obsahovat minimálně 10 lymfatických uzlin (lépe 15), z paraaortální lymfadenektomie minimálně 5 hodnotitelných vzorků. Jsou-li mizní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo požadovaného počtu uzlin, klasifikuje se jako pNX.

5.3. Staging – rozdělení do stadií

Staging, určení stadia nádorové nemoci, má zásadní význam. Hodnotí se anatomický rozsah nádoru, jeho velikost, způsob šíření do okolí, postižení lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Určení co nejpřesnějšího stagingu umožňuje stanovení prognózy a efektu onkologické léčby.

Tabulka 5: Staging nádorů dělohy

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IC	T1c	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
Stage IIIB	T3b	N0	M0
Stage IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T4	jakékoliv N	M0
Stage IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Převzato z různých zdrojů, upraveno

5.4. Grading – míra diferenciacie nádoru

Histopatologický grading je založen na stanovení stupně dediferenciacie nádorových buněk od tkáně, ze které je nádor odvozen. Hodnotí se stupeň dediferenciacie, nukleocytoplazmatický poměr, počet mitóz atd. Koreluje s mírou agresivity nádoru. Dobře diferencované nádory jsou prognosticky příznivější.

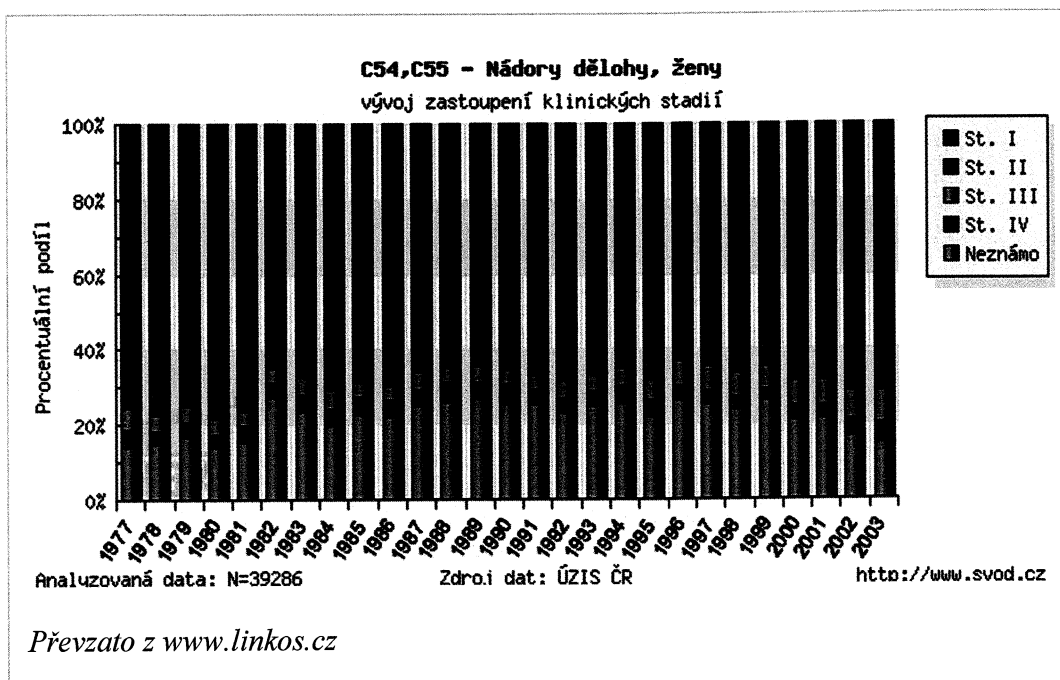
Podle stupně diferenciacie dělíme nádory na 3 skupiny.

Tabulka 6: Grading karcinomu endometria

G 1	vysoce diferencovaný adenokarcinom
G 2	středně diferencovaný adenokarcinom
G 3	nediferencovaný karcinom

Převzato z různých zdrojů, upraveno

Obrázek 4: Nádory dělohy – zastoupení klinických stádií



6. Radioterapie

Krátce po objevení záření X Roentgenem v roce 1885 a přirozené radioaktivity Becquerelem v roce 1896, byly rozpoznány letální účinky radioaktivního záření na buňku a záření se začalo používat v léčbě nádorových onemocnění. Radioterapie se tak stala nedílnou součástí léčby onkologických pacientů.

Ve vyspělých zemích podstupuje léčbu zářením až 60% pacientů s nádorem buď samostatně, nebo v kombinaci s chirurgickým výkonem a/nebo chemoterapií jako součást primární léčby. Radioterapie se ale celkem použije až u 80% pacientů v průběhu onemocnění. [Klener, 2002]

Radioterapie spolu s chirurgickou léčbou jsou hlavními lokoregionálně působícími prostředky onkologické léčby. V léčbě karcinomů dělohy se používá radioterapie buď kurativně samostatně, a nebo častěji v rámci multimodálního kurativního léčebného přístupu s chirurgickou léčbou.

Radioterapie jak samostatná tak adjuvantní sebou přináší riziko nežádoucích účinků. Při plánování radioterapie tedy musíme brát zřetel na toto riziko.

6.1. Účinky záření na živý organismus

Účinek záření se projevuje jak na úrovni molekulární (účinek na DNA, geny), tak na úrovni buněčné (změny proliferační aktivity, indukce apoptózy).

Poškození DNA je velmi různorodé. Od lehkých strukturálních poškození, která bývají rychle opraveny a nezpůsobují buňce letální poškození (jednoduché zlomy) až po těžké letální strukturální změny. V buňkách se postupně radiační změny mohou kumulovat a nakonec spějí k zástavě buněčného dělení a buněčné smrti. Míru poškození

DNA určuje i fáze buněčného cyklu. Nejvíce radiosenzitivní bývají buňky v pozdní S, G2 a časně M-fázi buněčného cyklu.

Indukce a suprese genů je také následkem radioaktivního záření. Dochází k aktivaci či utlumení funkce onkogenů, antionkogenů, tumor supresorových genů aj. Následkem jsou změny v proliferačních a reparačních procesech buněk.

Inhibice buněčné proliferace se nejrychleji a nejvýrazněji projeví na rychle se dělících tkáních, zvláště na epitelech. Je také jednou z nejčastějších příčin nežádoucích účinků radioterapie. Na druhou stranu nádory s vysokou proliferační aktivitou a nádory nezralé (high grade) bývají k radioterapii citlivější.

Dalším účinkem záření na buňky je **indukce apoptózy**.

Biologický účinek záření závisí na absorbované dávce D (J/kg). Její základní veličinou je 1 Gy (gray). Pro biologický účinek je nejdůležitější dávkový příkon (dose rate). Je to závislost dávky na čase.

Rozeznávají se tři dávkové příkony:

- LDR (low dose rate = 0,2 – 2,0 Gy/h)
- MDR (medium dose rate = 2,0 – 12 Gy/h)
- HDR (high dose rate = 12 a více Gy/h)

Z toho je jasné, že aplikace stejné dávky může trvat různě dlouhou dobu, od několika hodin až dnů u LDR až po několik sekund až minut u HDR. Toto dělení má význam hlavně u brachyradioterapie (podrobněji tam).

6.2. Radiosenzitivita a radiorezistence

Účinek záření na nádorové buňky lze předpovídat podle řady faktorů, jako je histologický typ, orgánová lokalizace, rozsah postižení (klinické stadium) a objem nádorové masy.

Karcinomy těla děložního patří do skupiny nádorů se střední radiosenzitivitou.

Tabulka 7: Rozdělení zhoubných nádorů podle radiosenzitivity

Stupeň radiosenzitivity	Typ nádoru
Vysoká	Hodgkinova choroba non-hodgkinské lymfomy germinální nádory neuroblastomy, retinoblastomy malobuněčné karcinomy
Střední	karcinomy oblasti hlavy a krku karcinom prsu karcinom hrdla a těla děložního karcinomy jícnu a rekta nemalobuněčné karcinomy plic
Omezená	melanomy glioblastomy karcinom ledviny karcinom slinivky břišní sarkomy

Převzato a upraveno z Kleiner, 2002

Záměrem radioterapie je aplikovat nádorovou letální dávku do přesně určeného cílového objemu při maximálním šetření okolní zdravé tkáně. Nežádoucí účinky na zdravou tkáň jsou však limitujícím faktorem pro bezpečnou aplikaci tumoricidní dávky. Cílová dávka záření je tedy vždy kompromisem mezi tumoricidní dávkou a dávkou, která poškozuje okolní tkáň (tzv. toleranční dávka). Tento vztah mezi letální nádorovou dávkou a toleranční dávkou se nazývá terapeutickým poměrem. Výsledný léčebný efekt tedy závisí na terapeutickém poměru.

Základní faktory, podle kterých je volen režim radioterapie, jsou histologický typ nádoru, grading, lokalizace a klinické stadium. Radiosenzitivita okolních tkání limituje dávku záření, kterou je možno aplikovat. Léčebný výsledek lze ovlivnit i použitím frakcionačního režimu. Přesto v mnohých případech je stále vhodné použití konvenčních radioterapeutických režimů v jednotlivé dávce 1,8 – 2,0 Gy v průběhu 6 až 7 týdnů. Vždy je nutné zohlednit individualitu pacienta a jeho onemocnění.

6.3. Brachyterapie

Při brachyterapii je zdroj záření umístěn přímo v oblasti nádoru, kde se tak koncentruje nejvyšší dávka záření. Dávka se vzdáleností od zdroje velmi rychle klesá a tak okolní tkáň jsou zasaženy podstatně nižší dávkou záření než nádorová tkáň. Proto je možné aplikovat do nádoru daleko vyšší dávku než při klasické teleterapii.

Používaným zdrojem záření jsou jádra radioaktivních atomů produkující záření γ . Nejčastějšími zdroji záření bývají ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{60}Co aj., dříve se hojně používalo radium.

O aplikaci brachyterapie uvažujeme tam, kde je ložisko snadno přístupné a má relativně malý objem.

Brachyterapie se používá buď samostatně, nebo v kombinaci se zevní radioterapií, popřípadě s chirurgickou metodou.

6.3.1. Indikace brachyterapie

- **Primární radikální léčba:**
Je vhodná pro malé, dobře lokalizované nádory s minimálním rizikem šíření do regionálních lymfatických uzlin. Cílový objem zaujímá obvykle nádor a 1-2 cm bezpečnostního lemu okolních tkání.
- **Kombinace s teleterapií:**
Používá se u rozsáhlejších tumorů s větším rizikem šíření do regionálních lymfatických oblastí. Účelem je zničení případných mikrometastáz a zmenšení primárního nádoru. Brachyterapie umožňuje zasáhnout nádor vyššími dávkami záření než samostatná teleterapie.
- **Paliativní léčba:**
Brachyterapie umožňuje rychlé zmírnění obtíží při neoperabilitě nádoru, pomáhá například stavět krvácení.
- **Přísně lokalizované ozáření malé oblasti** umožňuje opakované použití brachyterapie v dané oblasti, například u lokálních recidiv. [Peters, 2001]

6.3.2. Nevýhody brachyterapie

Je to invazivní léčebná metoda, která vyžaduje dobré technické vybavení, zajištěné prostory a ve většině případů celkovou anestezii nebo alespoň dostatečnou analgosedaci. Další nevýhodou bývá podstatná finanční nákladnost této terapeutické metody.

Samozřejmě nevýhodou byla práce s radionuklidy. V současné době se kontakt zdravotnického personálu s radioaktivní látkou minimalizoval a to díky metodě zvané automatický afterloading. Do oblastí nádoru jsou nejprve vpraveny neaktivní aplikátory, teprve po kontrole jejich pozice, jsou do nich automaticky zavedeny zdroje záření. Afterloadingové přístroje jsou odstíněny a ovládány z druhé místnosti.

6.3.3. Kontraindikace brachyterapie

Mezi základní kontraindikace této léčebné metody patří rozsáhlé tumory, nádory s vysokou tendencí k metastazování do regionálních lymfatických uzlin, nádory s dobře neurčitelnými hranicemi, nádory kostí nebo tumory v jejich blízkém okolí a nádory technicky nepřístupné.

6.3.4. Léčebné režimy brachyterapie

Nejčastěji používanou dávkou v adjuvantní brachyterapii karcinomu endometria je v radiomonoterapii celková dávka 30 Gy (6 x 5 Gy) nebo 21 Gy (3 x 7 Gy) v režimu HDR. Při použití režimu LDR se aplikuje dávka 50 – 60 Gy. V kombinaci s teleterapií je tato dávka nižší, 10 Gy (2 x 5 Gy) při HDR na oblast poševního pahýlu. Při inoperabilitě nádoru se používá intrakavitární brachyterapie do dutiny děložní. Nejčastěji se používají Y sonda, lineární zářiče a Heymanova tamponáda. Velikost dávky je udávána u vaginální brachyterapie v 5 mm od povrchu aplikátoru, u samostatné brachyterapie do dutiny děložní na serózu dělohy. Dávky záření se pohybují v rozmezí 20 až 60 Gy v různých léčebných režimech v závislosti na kombinaci jiných léčebných modalit.

Rozlišujeme dva nejpoužívanější režimy brachyterapie podle dávkového příkonu (tj. dávka na hodinu).

- Low dose rate (LDR) s nízkým dávkovým příkonem a delší dobou ozáření: 0,2 - 2 Gy/h
- High dose rate (HDR) s vysokým dávkovým příkonem a kratší dobou záření: 12 Gy/h a více

Low dose rate brachyterapie:

Její princip spočívá v dlouhé době záření nízkými dávkami. Hlavní nevýhodou je těžší poškození okolních tkání, delší regenerační a reparační poločas a tím i vyšší riziko pozdních postradiačních komplikací. Aplikace při nízkém dávkovém příkonu trvá řádově hodiny až desítky hodin.

High dose rate brachyterapie:

Má velmi dobrý efekt na nádor, ale zároveň i poškozuje okolní tkáň. Tyto režimy mají velmi malé terapeutické rozmezí mezi účinnou dávkou na nádor a dávkou, která již poškozuje přilehlé tkáň. V důsledku toho je nutné HDR brachyterapii frakcionovat – tj. rozdělit do více kratších intervalů s kratší dobou působení zářiče.

Výhodou krátkých ozařovacích časů je vyšší komfort pro pacienty, možnost ambulantní léčby a ošetření více pacientů. Celková doba aplikace při frakcionovaném HDR režimu se zkracuje na řádově minuty až desítky minut.

Počet a velikost jednotlivých HDR frakcí je kompromisem mezi radiobiologickým účinkem, kdy se preferuje vyšší počet nižších frakcí, a komfortem pro pacienty, kteří upřednostňují méně frakcí s vyšší dávkou.

Snížení dávky na frakci HDR a zvýšení počtu frakcí snižuje riziko pozdních poradiačních komplikací u HDR režimů. [Peters, 2001]

6.4. Teleterapie

Zevní radioterapie je nejčastěji používanou metodou ozařování. Zdroj je umístěn mimo tělo pacienta.

Zdrojem záření v dnešní době jsou lineární urychlovače, kdy urychlením elektronů a jejich následným zbrzděním vzniká záření s energií mezi 6 – 25 MeV. Mluvíme o tzv. megavoltážní terapii, která má řadu výhod oproti klasickému nízkovoltážnímu záření.

6.4.1. Výhody megavoltážní terapie

- Nízká povrchová dávka – efekt šetření kůže
- Vyšší hloubková dávka
- Stejná absorpce v kostech a měkkých tkáních
- Menší rozptyl do stran

K výhodám lineárních urychlovačů patří i absence radioaktivního zdroje, stálost dávkového příkonu během ozařování i v průběhu životnosti přístroje. [Klener, 2002]

6.4.2. Frakcionované režimy

Zásadním problémem limitujícím účinnosti radioterapie je poškození zdravých tkání a schopnost repopulace nádorových buněk v období mezi jednotlivými dávkami záření. Prodloužením ozařovací doby při stejné celkové dávce se repopulace nádoru neovlivní, naopak se účinnost radioterapie snižuje. Při rozložení celkové ozařovací dávky do jednotlivých frakcí s kratším časovým intervalem se zvyšuje nejenom účinnost terapie, zpomaluje se repopulace nádorových buněk, ale snižují se i nežádoucí účinky na okolní tkáň.

Podle počtu frakcí a dávek rozlišujeme několik frakcionačních režimů.

Konvenční frakcionace (klasická) spočívá v ozařování pět dní v týdnu bez přerušení do celkové dávky 40 - 60 Gy s jednotlivou dávkou kolem 2 Gy na frakci. Počet frakcí se obvykle pohybuje mezi 25 – 35. U objemnějších nádorů dochází často jen k malé regresi.

Hypofrakcionace znamená aplikaci vyšší jednotlivé dávky v delších intervalech při snížení celkové dávky záření. Např. 1 – 3 vyšší frakce týdně. Tento režim se používá při paliativním ozařování.

Hyperfrakcionace je použití nižší dávky vícekrát denně (2 – 3krát). Výhodou je snížení pozdních nežádoucích účinků na zdravou tkáň, ale nevýhodou jsou častější a závažnější akutní změny. Používá se hlavně u rychle rostoucích nádorů.

Při **akcelerované frakcionaci** dochází ke zkrácení celkové doby ozařování se zachovalým účinkem na nádorovou tkáň. Rozeznáváme několik typů akceleračních režimů s různými dávkami na frakci a intervaly mezi nimi.

CHART – kontinuální hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie je kombinací akcelerovaného režimu s hyperfrakcionací. Ozařuje se sedm dní v týdnu v intervalu 6 hodin do maximální dávky 54 Gy.

HART je podobný CHART režimu s přestávkou o víkendech. Je lépe využitelný a proveditelný.

Tabulka 8: Rozdělení frakcionačních režimů

Frakcionace	Dávka/fr (Gy)	Počet frací za týden	Interval mezi frakcemi (h)	Počet frací	Počet týdnů radioterapie	Celková dávka (Gy)
Klasická	1,5-2,5	5	24	22-50	5-10	55-75
Hypo-	> 3	1-4	48-168	↓	bez změny	↓
Hyper-	0,7-1,3	10-25	4-10	↑	bez změny	↑
Akcelerace	1,5-2,5	10-15	4-10	↓	↓↓	↓

Převzato z Klener, 2002

6.4.3. Plánování radioterapie

Základním úkolem při plánování radioterapie je zajištění rovnoměrně rozložené maximální dávky do přesně určeného objemu tkáně s cílem zničit maximum nádoru a minimalizovat poškození okolních tkání.

Proces plánování začíná přesnou lokalizací nádorového ložiska a stanovením cílového objemu. Cílový objem zaujímá nádor s oblastí předpokládaného mikroskopického šíření plus bezpečnostní lem kompenzující pohyb orgánů a drobné nepřesnosti zaměření ozařovacích polí.

K lokalizaci a stanovení cílového objemu se používají dostupné zobrazovací techniky (CT, MRI, PET). Následuje výpočet prostorové distribuce dávky, dávky v cílovém objemu aj. (tzv. izodozový plán). Kombinací ozařování z více směrů – technika více polí, se získá vhodnější rozložení dávky a sníží se dávky na okolní tkáň. Podmínky během ozařování, které musí být konstantní v celém jeho průběhu a správnost ozařovacích polí se kontrolují na simulátoru. Teprve pak proběhne ozáření na ozařovači.

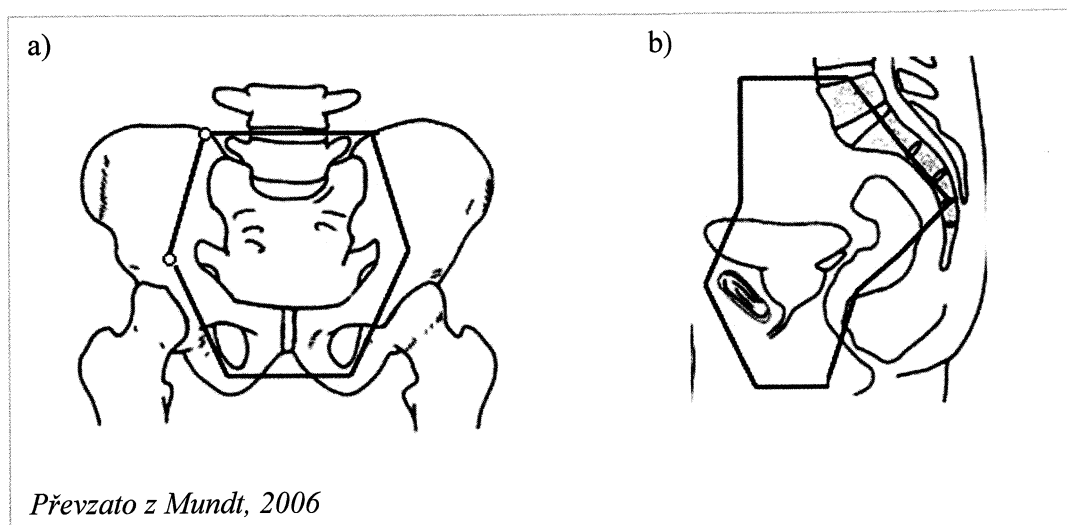
Optimální ozařovací plán je takový, kdy je dosaženo nejlepšího pokrytí cílového objemu požadovanou dávkou a minimálního ozáření zdravých tkání.

Plánovací cílový objem – malá pánev

Většinou se neliší u radioterapie adjuvantní a primární radikální. Anatomicky je obvykle vymezen horním okrajem obratle L5, spodním okrajem sedacích hrbolů. V laterálních rozměrech jsou to 1 – 2 cm za vnitřní okraj pánve a v předozadní projekci je to zadní okraj os pubis a vyhloubení kosti křížové.

Obvykle se ozařuje dávkou 45 – 50 Gy s 1,8 – 2 Gy na jednotlivou frakci.

Obrázek 5: Cílový objem – malá pánev a) pohled zepředu, b) pohled z boku



Plánovací cílový objem – paraaortální uzliny

Ozařují se v případě jejich postižení a při postižení společných ilických uzlin nebo když nebyla provedena paraaortální lymadenektomie u stadia pT1c. Cílový objem paraaortálních uzlin navazuje obvykle na cílový objem malé pánve a ozařují se společně. Anatomicky je vymezen dolním okrajem obratle Th12, kaudálně navazuje na cílový objem malé pánve (distální okraj L5), dozrálně nepřesahuje přední okraje obratlových těl. Ventrální a laterální hranice se obvykle určují podle CT a nepřesahují obvykle 8 cm v průměru. Vždy se vykrývají oblasti ledvin a hlídá se maximální dávka na míchu, tj. 43 Gy. Celková dávka záření na oblast paraaortálních uzlin se pohybuje mezi 40 až 50 Gy.

6.4.4. Ozařování paraaortálních uzlin

V současné době je základní léčebnou metodou karcinomu endometria chirurgická léčba s možnou následnou radioterapií. Lymfadenektomie se v množství případů neprovádí, nebo je omezena pouze na pánevní lymfatické uzliny. Spíše ve výjimečných případech je provedena i paraaortální lymfadenektomie. Hlavním důvodem proč by měla být provedena paraaortální lymfadenektomie je, že paraaortální uzliny jsou přímé spádové uzliny pro karcinom endometria a tudíž hrozí při jejich postižení a následném neošetření recidiva nebo generalizace procesu. Po chirurgické intervenci následuje radioterapie lokální a v indikovaných případech zevní ozáření oblasti malé pánve, tedy na pánevní lymfatické uzliny.

Rizikovou skupinu pacientek s množným postižením paraaortálních uzlin tvoří ženy s nádorem, který postihuje více než polovinu tloušťky stěny myometria – stadiem pT1c a pT2 se stadiem pT1c v těle děložním. Při léčbě těchto stadií karcinomu endometria by měla být provedena i lymfadenektomie paraaortální.

Jedná se o tato stadia nádoru:

- pT1a, b / G3 / pN1
- pT1c, pT2a,b (pT1c v těle) / pN0
- pT1c, pT2a,b (pT1c v těle) / pN1

U těchto žen, pokud není možné provést chirurgickou paraaortální lymfadenektomií, by měla být naplánována alespoň paraaortální radioterapie.

Protože řada pacientek není schopna tak rozsáhlého chirurgického výkonu, převážně z důvodů polymorbidity a tedy z interních kontraindikací, je chirurgické řešení omezeno pouze na odstranění dělohy, adnex a na případnou pánevní lymfadenektomií. Následně by ale měly být zajištěny i paraaortální uzliny, a to pooperační radiační terapií.

Zásadním problémem kombinace chirurgického řešení a následné radikální radioterapie (včetně ozáření paraaortálních uzlin) jsou nežádoucí účinky a komplikace léčby.

Proto při rozhodování a volbě léčebného postupu musíme volit kompromis mezi maximálně účinnou léčbou a rizikem vzniku závažných komplikací. Bedlivě se musí zvážit prospěšnost paraaortální aktinoterapie a riziko postižení těchto uzlin mikrometastázami. Pokud je rozhodnuto o adjuvantní radioterapii, musí se zvolit postup s nejvyšší efektivitou a zároveň s nejmenším možným rizikem pro pacientku. Nejzávažnější komplikací pro pacientku je ale recidiva nebo generalizace nádorového onemocnění.

6.5. Nežádoucí účinky radioterapie

Radioterapie je spojena s nežádoucími účinky. V zásadě je lze rozdělit do dvou skupin na účinky časné a pozdní.

6.5.1. Časné nežádoucí účinky

Časné účinky nastupují postupně v průběhu radioterapie, v některých případech mohou být důvodem k přerušení léčby. Většina časných nežádoucích účinků ustoupí během několika dnů až týdnů po ukončení léčby.

Nejčastěji se vyskytují **kožní změny**. Od zarudnutí kůže, přes její olupování až po mokvání. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou **záněty ozářených sliznic** zvláště těch s rychlou obměnou epitelu. V případě aktinoterapie u karcinomu endometria jde nejčastěji o trávící trubici, močový měchýř. Vyskytuje se poradiační enteritida, proktokolitida a cystitida. Hlavními příznaky jsou křeče, průjem, nevolnost a zvracení, u postiženého močového měchýře pak časté a bolestivé močení s možnou příměsí krve.

Při ozáření většího objemu těla může dojít k **poruše krevetvorby** a snížení počtu krevních buněk.

Mohou se též vyskytnout celkové příznaky jako je zvýšená únava až letargie, někdy označované jako **postradiační syndrom**.

6.5.2. Pozdní nežádoucí účinky

Pozdní účinky záření se objevují po několika měsících až po několika letech po ukončení aktinoterapie a zpravidla jsou nevratné.

Na kůži se objevují pigmentace, teleangiektázie, trvalá ztráta ochlupení, plošná fibróza.

V trávicím traktu se manifestuje pozdní enteritida se stenózami, píštělemi, vředy na sliznicích a možným ileem.

Mezi pozdní účinky patří také indukce sekundárních malignit v ozařované oblasti, tyto se rozvíjejí až po několika letech i desetiletích.

Současné techniky plánování radioterapie i vlastní radioterapie umožňují ozářit postiženou oblast při minimalizaci časných i pozdních nežádoucích účinků.

7. Metodika práce

Zpracovávaným souborem jsou pacientky Radioterapeutické a onkologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze.

Jde o ženy, u kterých byl diagnostikován nádor sliznice děložní (diagnóza C54) karcinom endometria, a to v období od 1.1.1996 do 31.12.1997.

Následně byly tyto ženy operovány a ozařovány na Radioterapeutické a onkologické klinice FNKV.

Informace o jejich zdravotním stavu byly získány z jejich zdravotnické dokumentace a následně zpracovány.

Hlavní pozornost byla zaměřena na pacientky, u kterých se vyskytly metastázy v paraaortálních uzlinách, ať už v rámci recidivy, nebo generalizace onemocnění.

Druhým a neméně důležitým hlediskem pro třídění patientek bylo stadium nemoci – pT1c. Toto stadium je rizikové vzhledem k hloubce invaze nádoru do myometria a k možnosti vytvoření metastáz ve spádových lymfatických uzlinách pánevních a paraaortálních.

Pánevní uzliny jsou zpravidla pooperačně ozařovány, ale zajištění paraaortálních uzlin se neprovádí. Proto je riziko vzniku metastáz v paraaortálních uzlinách nebo generalizace procesu u těchto patientek (stadium pT1c v těle děložním) vyšší.

Soubor byl svépomocně statisticky zpracován. Vzhledem k malému souboru patientek jsou závěry spíše informativní a statisticky málo spolehlivé.

Z důvodu zachování anonymity patientek uvádím v příloze pouze pořadová čísla a jejich iniciály.

8. Materiál – soubor pacientek

Od ledna 1996 do prosince 1997 bylo na Radioterapeutické a onkologické klinice léčeno 95 pacientek s karcinomem endometria. Z toho jsem vybrala soubor **85 operovaných a následně ozařovaných pacientek**. Deset z 95 pacientek nebylo operováno vůbec, nebo se během operace zjistilo, že tumor je v neresekovatelném stadiu. Tyto pacientky nejsou v mém souboru zařazeny. Vyloučila jsem též pacientky, které odmítly po operaci další léčení, dispenzarizovány na Radioterapeutické a onkologické klinice s recidivou onemocnění. Jednalo se o ženy, u kterých byl karcinom endometria diagnostikován před rokem 1996.

Základním předpokladem pro zařazení pacientek do souboru je tedy podstoupení operace a následné ozařování (samostatná teleterapie, brachyterapie nebo kombinace obou metod) a dokončení primární léčby. Tato kritéria splnilo pouze daných 85 žen.

Pečlivě sledovanou podskupinou celého souboru jsou pacientky s rizikovým nádorem, tj. takovým, který prorůstá více než polovinou myometria – stadiem pT1c a stadiem pT2a,b se stadiem pT1c v těle děložním.

U pacientek jsem zjišťovala věk v době diagnózy nádoru, komplikující přidružená onemocnění, zvláště pak hypertenze, diabetes mellitus, obezita a ischemická choroba srdeční. V příloze je uveden kompletní staging, grading a histopatologická klasifikace nádoru. Dále jsou vždy uvedeny druhy radioterapie a jejich dávky. Nejvíce mě zajímá objevení se lokální recidivy, metastáz a generalizace procesu. V závěrečném hodnocení je uveden osud pacientky – její současný zdravotní stav, případně datum a důvod úmrtí a další důležitá sdělení, jako například nádorová duplicita. V některých případech nebylo možno dopátrat, jaký je další průběh života a nemoci pacientky, z jakých důvodů byla vyřazena z evidence, a jaká byla příčina její smrti. Následně bylo komplikované i epidemiologické hodnocení pětiletého přežití pacientky.

8.1. Stadia nemoci

Takto vypadala distribuce jednotlivých stadií mezi pacientkami.

Tabulka 9: Distribuce jednotlivých stadií v souboru

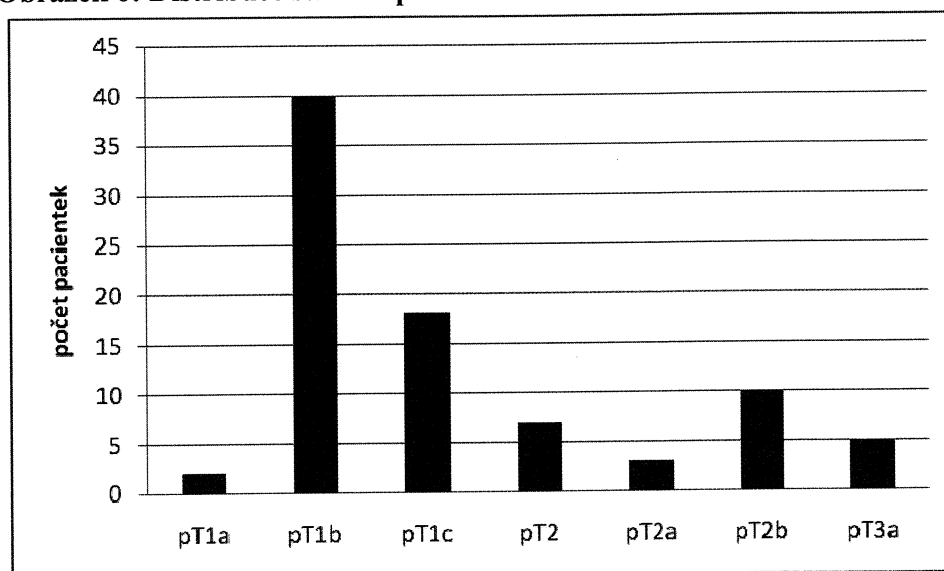
	Počet pacientek	Procentuální zastoupení
pT1a	2	2%
pT1b	40	47%
pT1c	18	21%
pT2 (blíže nespecifikované)	7	8%
pT2a	3	2%
pT2b	10	12%
pT2 v těle pT1c	8	9%
pT3a	5	6%
pT3b	0	-
pT4	0	-
TX	0	-
pT1c (celkem, včetně pT2)	26	31%

Sledovaný soubor **pT1c** v těle děložním, včetně stadia pT2a,b s pT1c v těle děložním, obsahuje 26 pacientek (31%). Ve stadiu pT2a,b (pT1c v těle děložním) bylo 8 pacientek.

Sledovaný soubor se zvýšeným rizikem postižení pánevních a paraaortálních uzlin zahrnuje tedy **26 pacientek**.

Vyšší stadia onemocnění nejsou zastoupena. Je to z důvodu nemožnosti provést chirurgickou léčbu a tudíž tyto pacientky neodpovídají kritériím daného souboru a nebyly zařazeny.

Obrázek 6: Distribuce stadií u pacientek FNKV



8.2. Terapie chirurgická

Téměř všechny pacientky (84 z 85) podstoupily operaci v rozsahu totální abdominální hysterektomie s bilaterální salpingoovarektomií. U 19 z nich byla provedena pánevní lymfadenektomie. U jedné ženy byla provedena částečná lymfadenektomie podél velkých cév, tato žena byla v pT2b stadiu s pT1c stadiem nádoru v těle děložním.

V souboru pacientek byly vyšetřeny pánevní lymfatické uzliny u 25 žen. Negativní nález byl u 24 z nich, pozitivní uzliny se objevily u jedné pacientky. U ostatních žen (60 pacientek) nebyly uzliny vyšetřeny vůbec nebo jejich množství nebylo dostatečné k jejich validnímu zhodnocení (pNX). U jedné pacientky se peroperačně našly ovariální metastázy.

Tabulka 10: Druhy operace - lymfadenektomie

TAH a BSO	Všechny pacientky	Stadium pT1c
Bez lymfadenektomie	66	20
Lymfadenektomie pánevní	19	6
Lymfadenektomie paraaortální (provedena současně s pánevní)	1 (pouze částečná)	1 (pouze částečná)

Vyšetření lymfatických uzlin dopadlo následovně:

pNo: 24

pN1: 1

pNX: 60

8.3. Radioterapie

Všechny ženy podstoupily radioterapii, buď samostatnou teleterapii, brachyterapii nebo kombinaci obou.

Tabulka 11: Radioterapie

	Všechny pacientky	Stadium pT1c
Celkový počet operovaných a ozařovaných pacientek	85	26
Teleterapie (malá pánev)	2	1
Teleterapie (paraaortální uzliny)	1	1 (při meta za 34 měsíců)
Samostatná brachyterapie	34	6
Teleterapie (malá pánev) + brachyterapie	49	19

Samostatná zevní teleterapie byla u jedné pacientky v celkové dávce 45 Gy a u druhé pacientky v dávce 41,4 Gy.

Samostatná brachyterapie probíhala nejčastěji v režimu 6 x 5 Gy na oblast poševního pahýlu, méně často v režimu 3 x 7 Gy. Byla především vyčleněna pro pacientky ve stadiu pT1b, kde je hrozba invaze více jak do poloviny myometria a tím i do regionálních lymfatických uzlin minimální.

Kombinovaná radioterapie se skládala ze zevní teleterapie dávkou 45 Gy a brachyterapie, která doplňovala celkovou dávku záření na 55 Gy, tj. v režimech 2 x 5 Gy. Při nižší dávce při zevním ozáření - 41,4 Gy se doplňovala celková dávka záření brachyterapií v režimu 3 x 5 Gy na poševní pahýl.

8.4. Lokální recidiva

Lokální recidiva v malé pánvi se vyskytla v celém souboru 85 žen 5krát, nejčastěji v poševním pahýlu.

U pacientek ve stadiu nemoci **pT1c se vyskytla 2krát**, v jednom případě onemocnění generalizovalo.

8.5. Generalizace

V celém souboru generalizovalo onemocnění u 15 pacientek, tj. 18%. U deseti z nich se tak tomu stalo do 24 měsíců od diagnózy.

V rizikové skupině bylo postiženo generalizací 5 žen.

8.6. Paraaortální lymfatické uzliny

V celkovém souboru 85 pacientek se objevily metastázy v paraaortálních uzlinách, ať už v rámci generalizace nebo jako lokalizované metastázy, u 6 žen tj. v 7%.

Stadium:	pT1b	2
	pT1c	1
	pT2 (pT1c)	2
	pT3a	1

Polovina případů byla u rizikové skupiny patientek, tj. s prorůstáním nádoru myometriem více než do poloviny – stadium pT1c.

V rizikové skupině 26 patientek byly metastázy v paraaortálních uzlinách zachyceny ve třech případech, tj. v 11,5%!!!

Samostatně postižené paraaortální uzliny byly u 2 patientek, u další se postižení uzlin objevilo o 7 měsíců dříve než nádor generalizoval.

U ostatních (3 případy) byly uzliny alterovány v rámci generalizace onemocnění.

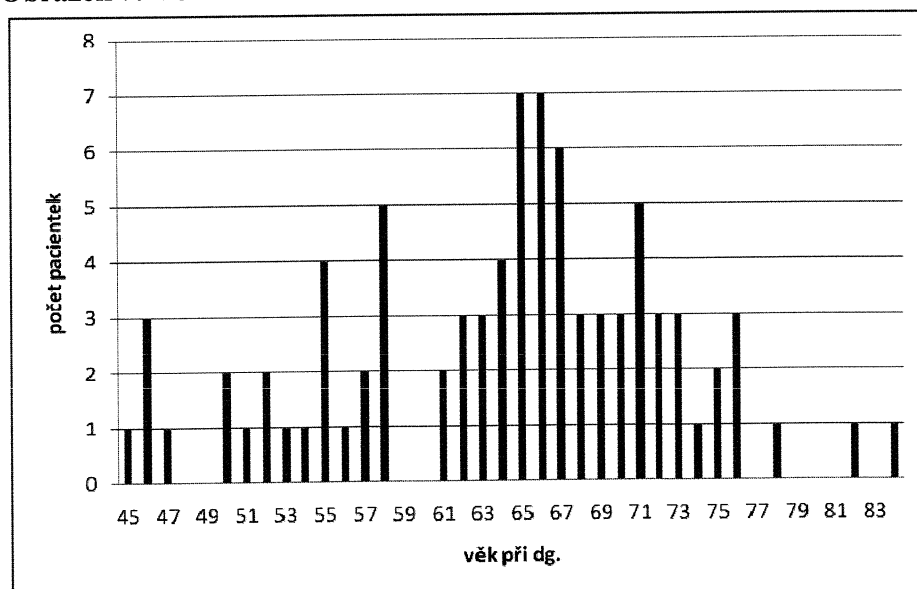
Pokud se metastázy v paraaortálních uzlinách objevily, patientky na nádor do dvou let zemřely.

Vzhledem k malému počtu patientek v rizikové skupině i celkově malému souboru nelze dělat statisticky validní závěry. Ale troufám si tvrdit, že pokud jsou postiženy paraaortální lymfatické uzliny metastázami při karcinomu endometria koreluje to s velice špatnou prognózou – 100% takto postižených patientek na toto nádorové onemocnění umírá.

8.7. Obecná epidemiologická data

Průměrný věk patientek při diagnóze	64 let
Medián při diagnóze	65 let
Minimální věk	45 let
Maximální věk	84 let

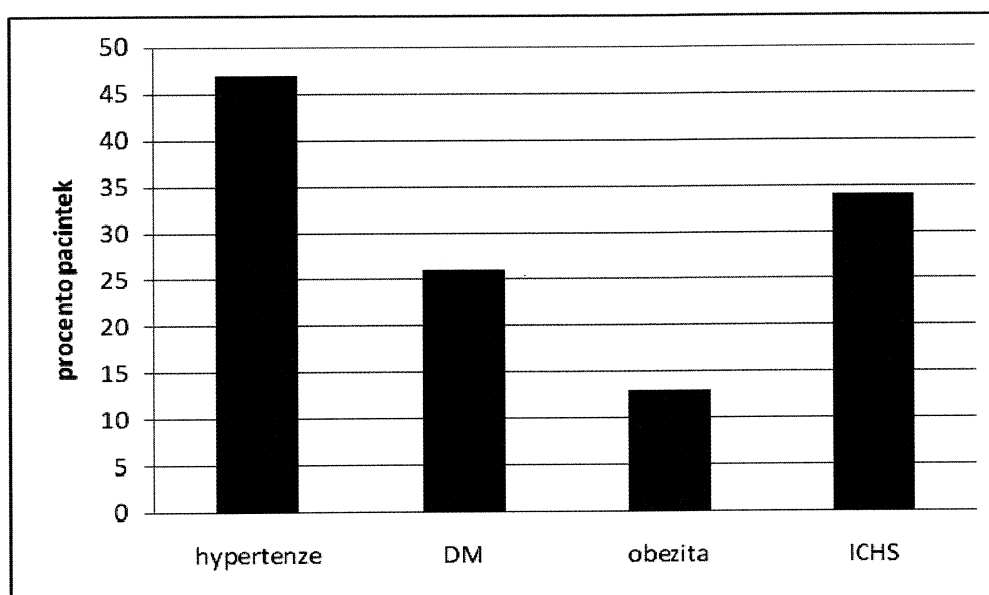
Obrázek 7: Věková distribuce karcinomu endometria



Přidružené choroby:

- Obezita – byla diagnostikována u 11 žen a tvoří 13% z celkového počtu žen. To je oproti trendu málo, ale domnívám se, že je to způsobeno nedostatečným zjišťováním BMI a obezity u těchto žen, hodnotila se pouze morbidní obezita a ne obezita mírného a středního stupně.
- Hypertenze – hypertenzí trpí 40 žen, tj. 47%.
- Diabetes mellitus – na dietě nebo na perorálních diabetikách je 22 žen, tj. 26% z celku.
- Ischemická choroba srdeční – je jedna z nejčastějších přidružených chorob u pacientek, byla diagnostikována u 29 žen, tj. 34%. Je jednou z možných kontraindikací rozsáhlých chirurgických výkonů.

Obrázek 8: Procentuální zastoupení vybraných přidružených chorob



Délka přežití 5 a více let:

Problém zhodnocení délky přežití a dalšího osudu pacientek spočívá v tom, že řada žen ukončila dispenzarizaci před uplynutím 5 let nebo i více, je dispenzarizována jinde, zemřela na nádor nebo jiné onemocnění a o jejím osudu nebyla podána na kliniku zpráva.

Pacientky, které byly dispenzarizovány 5 a více let na Radioterapeutické a onkologické klinice FNKV, tvoří skupinu o 51 členech. S generalizovaným tumorem přežívají 3 ženy, žijících a bez známek recidivy je 38 žen (45%).

Tabulka 12: Follow up žen s karcinomem endometria

Dispenzarizována 5 a více let	51	60%
Žije dosud bez známek recidivy	38	45%
Žije s generalizovaným tumorem dělohy	3	3,5%
Zemřela na karcinom endometria do 5 let od diagnózy	11	13%
Zemřela na karcinom endometria za 5 a více let	0	0%
Vyřazena z evidence dříve než po 5 letech	19	22%
Vyřazena z evidence po 5 a více letech	9	11%
Zemřela na jinou diagnózu	5	6%

Nejčastější typ nádoru:

Nejčastějším typem nádoru byl endometrioidní adenokarcinom (8380/3).

Tabulka 13: Typy nádorů v souboru pacientek FNKV

8020/3	nediferencovaný karcinom	1	
8140/3		23	27%
8211/3	tubulární karcinom	5	6%
8310/3	mezonefroidní, clear cell adenokarcinom	1	
8380/3	endometrioidní	39	47%
8383/3	z řasinkových buněk	1	
8430/3		1	
8431/3		1	
8481/3		1	
8560/3	adenoskvamózní	2	
8570/3	adenoakantom, dlaždicová diferenciace	4	4,7%
8603/3		1	
8801/3	sarkom	2	
8930/3		1	
8950/3		1	
8951/3	Mülleriánský – smíšený mezodermální tumor	2	
	adenokarcinom obecně	1	
	anaplastický karcinom	1	

Daný vzorek populace pacientek s karcinomem endometria z let 1996 a 1997 mohou považovat za dostatečně reprezentativní, neboť se v tomto souboru nevyskytly výrazné odchylky od statistických údajů a průměrů, které udává odborná literatura a Národní onkologický registr a Ústav zdravotnických informací a statistiky.

- Průměrný věk pacientek 64 let.
- U pacientek se vyskytují obecně známé rizikové faktory.
- Nejčastějším typem nádoru je endometrioidní adenokarcinom (8380/3).
- 70% pacientek bylo diagnostikováno ve stadiu I.
- Naprostá většina pacientek byla léčena operačně (TAH a BSO) s následnou adjuvantní radioterapií (vaginální brachyterapie a teleterapie malé pánve).

9. Diskuze

Cílem výzkumné části této diplomové práce bylo posoudit význam, riziko a výtěžnost případného adjuvantního ozařování paraaortálních uzlin při karcinomu endometria.

Nebylo možno vytvořit statisticky významnou skupinu a závěry z ní. Šlo spíše o zdokumentování problematiky paraaortálních uzlin u karcinomu endometria a vyzdvihnutí významu daného problému.

Předmětem mého zájmu byly převážně pacientky s karcinomem endometria, který prorůstá více než do poloviny myometria (pT1c). Tyto ženy jsou totiž nejvíce ohroženy možným metastatickým postižením regionálních lymfatických uzlin a to uzlin pánevních a paraaortálních. Na paraaortální uzliny jako na primární spádové uzliny pro karcinom endometria se často „zapomíná“ a nejsou pak následně u tohoto nádoru ošetřeny. Tím se zvyšuje riziko recidiv a generalizace onemocnění.

V těchto případech by správně měla být při léčbě provedena TAH a BSO a pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Naprostá většina patientek nemá provedenou lymfadenektomii vůbec (66, tj. 78%, pT1c 20, tj. 77%), nebo v některých případech jen lymfadenektomii pánevní (19, tj. 22%, pT1c 6, tj. 23%).

Takové pacientky by měly podstoupit v rámci léčby adjuvantní pooperační ozáření malé pánve (podstoupilo 51 žen, tj. 60%, pT1c 20 patientek, tj. 77%) a paraaortálních uzlin (nepodstoupila žádná pacientka) a vaginální brachyterapii (celkem 83 patientek, tj. 98%, pT1c 25 žen z 26, tj. 96%).

Je však na pečlivém zvážení každého lékaře, zda rizika a nežádoucí účinky takto rozsáhlého terapeutického výkonu převýší benefit léčby a riziko metastazování do paraaortálních uzlin.

Výsledky:

Do Skupiny 1 řadím všechny pacientky. Skupinu 2 tvoří pouze rizikové pacientky (pT1c a pT2 s pT1c v těle děložním). Ve Skupině 3 jsou nerizikové pacientky a pacientky ve stadiu pT3 (v těle děložním ve stadiu pT1a,b,c). Poslední Skupinou 4 jsou pacientky s úplným vyloučením invaze nádoru do více jak poloviny myometria (pouze pT1a,b). Vzhledem k tomu, že sleduji metastázy v paraaortálních uzlinách, nechala jsem v této skupině i pacientky i ve stadiu pT3a, jež mají stadium pT1a,b v těle, ale vyloučila jsem stadium pT3a se stadiem pT1c v těle.

Skupina 1: V celkovém souboru to vypadalo následovně (celkem 85 žen):

Recidivy	5 (6%)
Metastázy v paraaortálních uzlinách	6 (7%)
Generalizace	15 (18%)

Skupina 2: V souboru patientek ve stadiu pT1c (26) po ozáření malé pánve bylo:

Recidivy	2 (8%)
Metastázy v paraaortálních uzlinách	3 (11,5%)
Generalizace	5 (19%)

Skupina 3: Celkový soubor BEZ stadií pT1c a pT2 s pT1c v těle (59 pacientek):

Recidivy	3 (5%)
Metastázy v paraaortálních uzlinách	3 (5%)
Generalizace	10 (17%)

Skupina 4: Soubor pacientek se stadii pT1a, b, pT2a,b se stadiem pT1a,b v těle a pT3a také pouze se stadiem pT1a,b v těle (celkem 56 pacientek):

Recidivy	3 (5%)
Metastázy v paraaortálních uzlinách	3 (5%)
Generalizace	8 (14%)

Výsledky generalizace a lokálních recidiv se zásadně neliší v jednotlivých skupinách, jen generalizace jsou méně časté, pokud vyloučíme jakoukoliv invazi nádoru do více jak poloviny myometria (viz Skupina 4). Je nárůst počtu generalizací v průměru o 4% podstatný nebo ne? Domnívám se, že pro pacientky ano.

Ze souboru jsem vyřadila ženy se stadiem nádoru pT3a a v těle pT1c, ale ponechala jsem pacientky se stadiem pT3a a pT1a,b v těle. U těchto pacientek (celkem 3 ženy) se vyskytla jedna generalizace procesu. To může v takto malém souboru zkreslit výsledky, protože nádor pT3a je už ze své definice považován za nádor lokálně relativně pokročilý s vyšším rizikem metastáz. Přesto jsem se rozhodla tyto ženy ve Skupině 4 ponechat. I přesto klesl počet generalizací na 14%.

Významný je i nárůst metastáz v paraaortálních uzlinách v rizikové skupině žen (Skupina 2) oproti skupinám, kde jsme vyloučily stadia pT1c (Skupina 3 a 4). Je rozdíl 6.5% statisticky významný, nebo jde pouze o náhodné zjištění?

Vzhledem k tomu, že se paraaortální uzliny primárně neozařují, bylo by jistě zajímavé zvážit rizika ozařování a jeho nežádoucí účinky versus jeho vliv na přežití a prognózu pacientky. Jak jsem již výše podotkla, při výskytu metastáz v paraaortálních uzlinách, pacientky nepřežívají déle než dva roky. Víím, že ozařování paraaortálních uzlin sebou nese zvýšené riziko, neboť jde o oblast velmi citlivou k ozáření (velké cévy, mícha, ledviny, nadledviny, trávicí trakt,...). Je však toto riziko pro pacientku při šetrně provedené radioterapii vyšší, než riziko recidivy a generalizace nádorového onemocnění? Na tuto otázku nedovedu na základě tohoto sledování odpovědět. Snad právě proto by měla být tato problematika dále studována.

Pooperační radioterapie významně snižuje výskyt lokoregionálních recidiv, likviduje případné mikrometastázy v lymfatických uzlinách. V našem souboru by mohla snížit případný výskyt metastáz v paraaortálních uzlinách a tak i výskyt následné generalizace.

Jsem si vědoma příliš malého vzorku pacientek, ze kterého nelze dělat zásadní statistické závěry. Přesto se domnívám, jak bylo dokázáno v mém souboru, že riziko metastáz v paraaortálních uzlinách u téměř každé deváté ženy s rizikovým stadiem choroby je vysoké a zasluhuje další pozornost a výzkum na radioterapeutických a onkologických klinikách.

10. Závěr

Předmětem mé diplomové práce bylo zpracování širokého tématu týkajícího se karcinomu endometria. Přes definici, epidemiologii, rizikové a protektivní faktory, morfologii a histologické typy nádorů, jsem se dostala až k diagnostice, léčbě a prognóze tohoto onemocnění. Pozornost jsem věnovala i prevenci tohoto nádorového onemocnění. Zajímavé výsledky přinesla i vlastní výzkumná část.

Ze všech pacientek léčených s karcinomem endometria ve FNKV jsem vybrala 85 operovaných a následně ozařovaných pacientek, které podstoupily plnou primární léčbu. Zaměřila jsem se na sledování typů operací a druhy ozařování. Sledovala jsem výskyt lokálních recidiv, generalizací a metastáz v paraaortálních uzlinách, dále staging, grading, histologické typy nádorů a v neposlední řadě i věk pacientek při diagnóze a přidružená onemocnění. Užším vzorkem bylo 26 pacientek se stádiem nemoci pT1c v těle děložním. Zvláště zde jsem se zaměřila na výskyt metastáz v paraaortálních uzlinách.

Získané informace jsem statisticky zpracovala a dospěla k těmto závěrům:

- V rizikové skupině 26 pacientek byly metastázy v paraaortálních uzlinách zachyceny ve třech případech, tj. v 11,5%.
- Ve sledovaném souboru ve stadiu pT1c bez provedené paraaortální lymfadenektomie byly zaznamenány 2krát lokální recidivy, 5krát generalizace procesu.
- Zajímavé je porovnání se skupinami pacientek, ze kterých jsme vyloučili ženy se stadii onemocnění pT1c. Výskyt metastáz v paraaortálních uzlinách byl o polovinu menší a generalizace procesu byla také méně častá.
- Každá devátá pacientka ve stadiu pT1c měla metastázy v paraaortálních uzlinách a její délka přežití činila maximálně 2 roky. A to si zaslouží pozornost.

Vzhledem k malému počtu pacientek v rizikové skupině i celkově malému souboru nelze dělat všeobecné validní závěry. Ale troufám si tvrdit, že pokud jsou postiženy paraaortální lymfatické uzliny metastázami při karcinomu endometria koreluje to s velice špatnou prognózou – 100% takto postižených pacientek na toto nádorové onemocnění umírá.

Protože neexistuje spolehlivý screeningový test, je potřeba se zaměřit především na primární prevenci karcinomu endometria a rakoviny obecně. Jedná se o klasické rizikové faktory spojené se současným životním stylem (obezita, hypertenze, diabetes, kouření, nedostatek pohybu), a následně úprava hormonálních hladin, uvážlivá HRT a pečlivé sledování pacientek léčených tamoxifenem.

K nepreventabilním rizikovým faktorům patří věk, familiární výskyt a genetické predispozice. Se stoupající délkou života se i více žen dostává do období s vyšším výskytem karcinomu endometria a mají vyšší pravděpodobnost, že jím onemocní. V této situaci je důležitá sekundární prevence se včasným záchytem prekanceróz a nádorových změn. Při vlastním vytváření souboru mých pacientek jsem zjistila, že s přibývajícím věkem stoupá i počet onemocnění v pokročilejším stadiu. Tato stadia nebývají operovatelná ať už z důvodů pokročilosti nálezu nebo polymorbidity starších pacientek. Tyto pacientky pak mají výrazně horší prognózu. Potvrzuje to mé sledování i zahraniční literatura a Národní onkologický registr.

Při léčbě nádoru ve stadiu pT1c má být kromě TAH s BSO provedena i pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Z různých důvodů není provedena lymfadenektomie vůbec, nebo pouze pánevní. K eliminaci případných mikrometastáz by měly být ozářeny pánevní a paraaortální uzliny, protože obě dvě skupiny jsou primárními spádovými oblastmi karcinomu endometria.

Vzhledem k tomu, že radioterapie snižuje výskyt lokoregionálních recidiv, ale má nemalé nežádoucí účinky, je potřeba vždy při plánování terapie zvážit costs, risks and benefits u každého terapeutického postupu, u každé pacientky.

Mým cílem nebylo vytvořit statisticky významnou skupinu a závěry z ní, ale šlo mi spíše o zdokumentování problematiky adjuvantního ozařování paraaortálních uzlin u karcinomu endometria a vyzdvihnutí významu tohoto problému.

Ačkoliv incidence nádoru stoupá, mortalita zůstává stejná, popřípadě mírně klesá. Svědčí to o stále se zlepšujících léčebných metodách a postupech. Jednou z dalších možností, jak by se mohla dále snížit mortalita je právě ozařování paraaortálních uzlin.

11. Seznam vyobrazení

Obrázek 1: Vývoj incidence novotvarů – ženy

Obrázek 2: Incidence a mortalita nádorů dělohy – vývoj v čase

Obrázek 3: Incidence nádorů dělohy – věková struktura

Obrázek 4: Nádory dělohy – zastoupení klinických stádií

Obrázek 5: Cílový objem – malá pánev a) pohled zepředu, b) pohled z boku

Obrázek 6: Distribuce stádií u pacientek FNKV

Obrázek 7: Věková distribuce karcinomu endometria

Obrázek 8: Procentuální zastoupení vybraných přidružených chorob

12. Seznam tabulek

- Tabulka 1: Rizikové faktory (RF) endometriálního karcinomu
- Tabulka 2: Schéma patogeneze karcinomů endometria
- Tabulka 3: Histopatologická klasifikace nádorů endometria
- Tabulka 4: TNM a FIGO klasifikace nádorů endometria
- Tabulka 5: Staging nádorů dělohy
- Tabulka 6: Grading karcinomu endometria
- Tabulka 7: Rozdělení zhoubných nádorů podle radiosenzitivity
- Tabulka 8: Rozdělení frakcionačních režimů
- Tabulka 9: Distribuce jednotlivých stadií v souboru
- Tabulka 10: Druhy operace - lymfadenektomie
- Tabulka 11: Radioterapie
- Tabulka 12: Follow up žen s karcinomem endometria
- Tabulka 13: Typy nádorů v souboru pacientek FNKV

13. Seznam příloh

Příloha 1: Diagnostika, staging a léčba maligních nádorů endometria
(základní algoritmus)

Převzato z Svoboda B., Kubecová M, a kol.

Příloha 2: Soubor pacientek

14. Seznam literatury

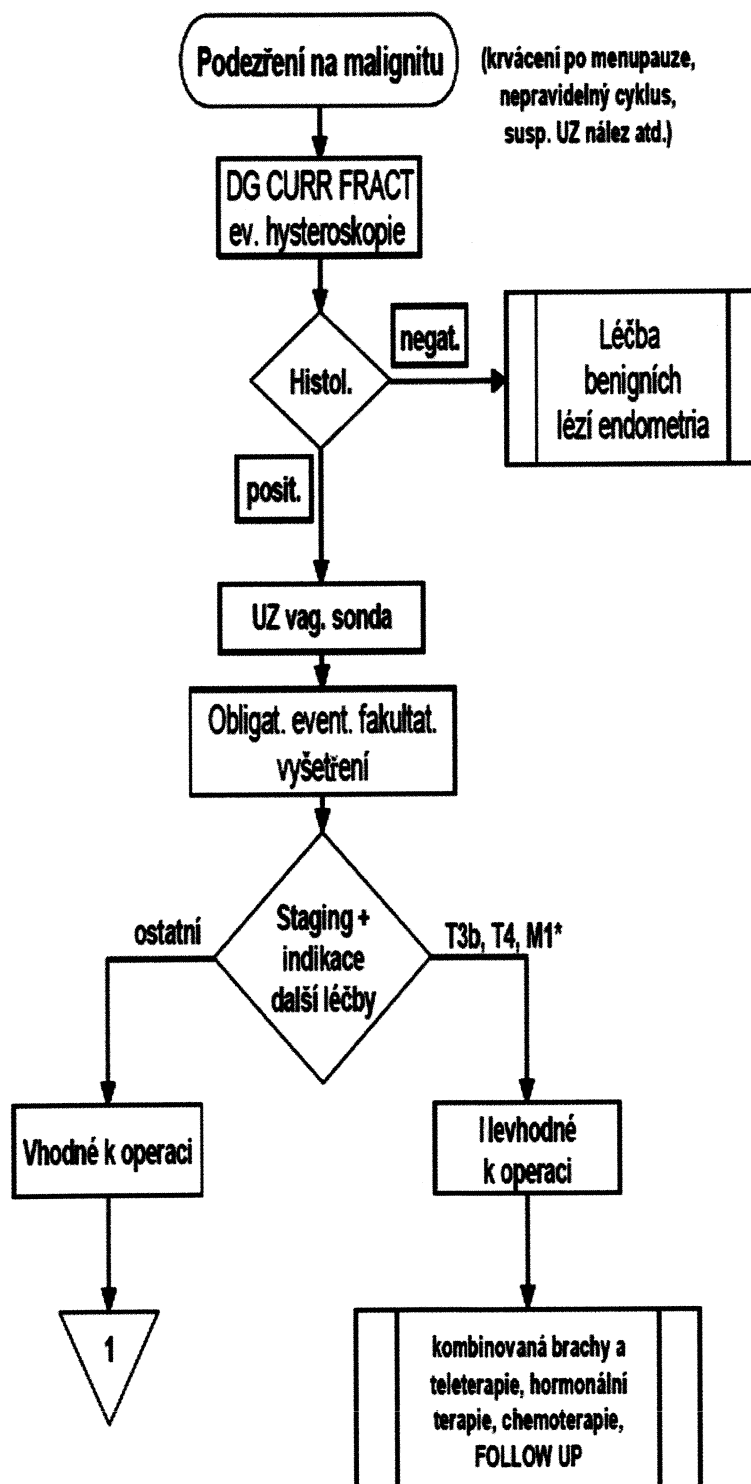
- 1) Adam, Z., Vorlíček, J., Koptíková, J.: *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, Grada publishing, Praha, 2003
- 2) Citterbart, K.: *Gynekologie*, Galén, Praha, 2001, s. 166-170
- 3) Čihák, R.: *Anatomie 1, 2, 3*, Grada, Praha, 1997
- 4) Del Regato, J. A.: *Ackerman and del Regato's Cancer, Diagnosis, Treatment and Prognosis*, Sixth edition, The C. V. Mosby company, St. Luis, Missouri, USA, 1985, s. 776-795
- 5) Hricak, H., Reinhold, C., Ascher, S. M.: *Pocket Radiologist Gynecology, Top 100 Diagnoses*, Amirsys, Salt Lake City, Utah, USA, 2003
- 6) Klener, P.: *Klinická onkologie*, Galén, Praha, 2002
- 7) kolektiv autorů: *Neoplastic Disorders, Professional Care Guide*, Springhouse Corporation, USA, 1995
- 8) Kubecová, M.: *Léčebný protokol, Karcinom děložního těla*, Radioterapeutická a onkologická klinika 3.LF UK a FNKV, Praha, 2005
- 9) Kubecová, M., Svoboda, B., Nekolná, K., Tikovský, K.: *Problematika paraaortálních uzlin u karcinomu endometria*, Radioterapeutická a onkologická klinika 3.LF UK a FNKV a Gynekologicko – porodnická klinika 3.LF UK a FNKV, Praha
- 10) Love, R. R.: *Manual of Clinical Oncology*, Sixth edition, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1994
- 11) Macků, F.: *Kompendium gynekologických operací*, Grada, Praha, 1995, s. 254-259
- 12) Mundt, A. J.: *Role of Radiation Therapy in Uterine Cancer*, Departement of Radiatoin Oncology University of California, San Diego, USA, 2006, přednáška
- 13) NCCN – National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Cancer*, 2005
- 14) Petera, J.: *Intraluminální brachyterapie*, Galén, Praha, 2001, s.10-15
- 15) Skarin, A. T.: *Atlas of diagnostic oncology*, Third edition, Mosby, Spain, 2003
- 16) Southcott, B. M.: *Carcinoma of the Endometrium*, Charing Cross Hospital, London, England, 2001
- 17) Svoboda B., Kubecová M., Rob L., Stankušová H., Cwiertka K., Neumannová R., Tošner J.: *Primární komplexní léčba operabilních stádií zhoubných nádorů děložního těla, Guideline gynekologických zhoubných nádorů 2004/2005*, ČR, 2004

Internetové zdroje:

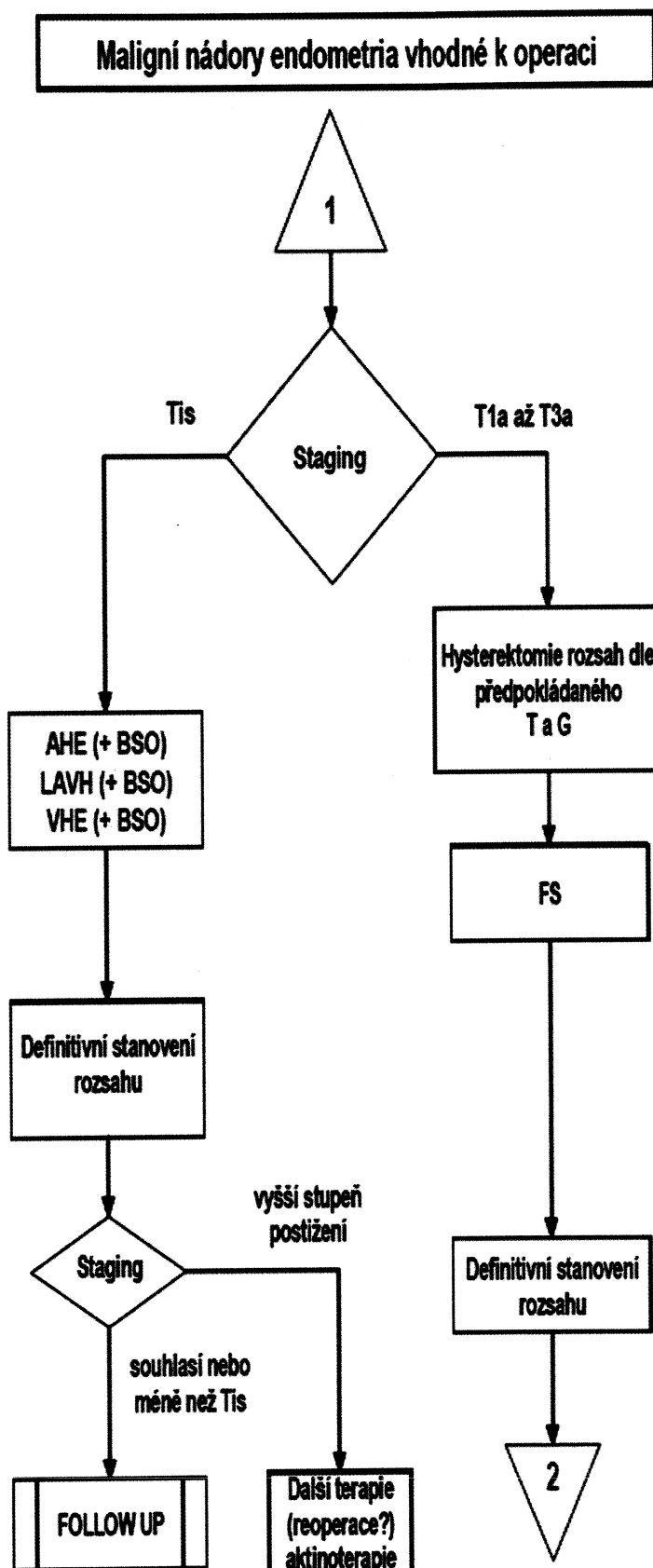
- 18) www.linkos.cz
- 19) www.uzis.cz
- 20) Zdravotnická statistika, *Novotvary 2004 ČR*, Ústav zdravotnických informací a statistiky a Národní onkologický registr ČR, Praha

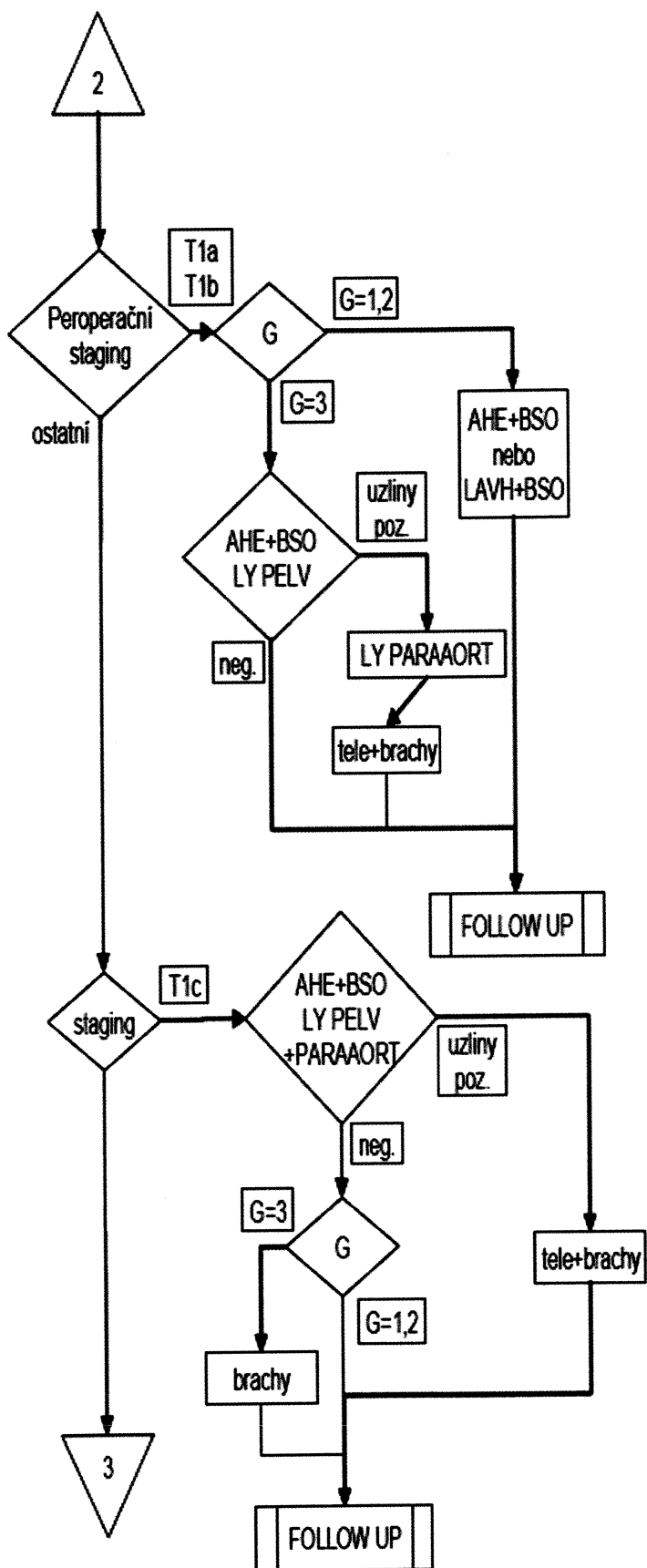
Diagnostika, staging a léčba maligních nádorů endometria (základní algoritmus)

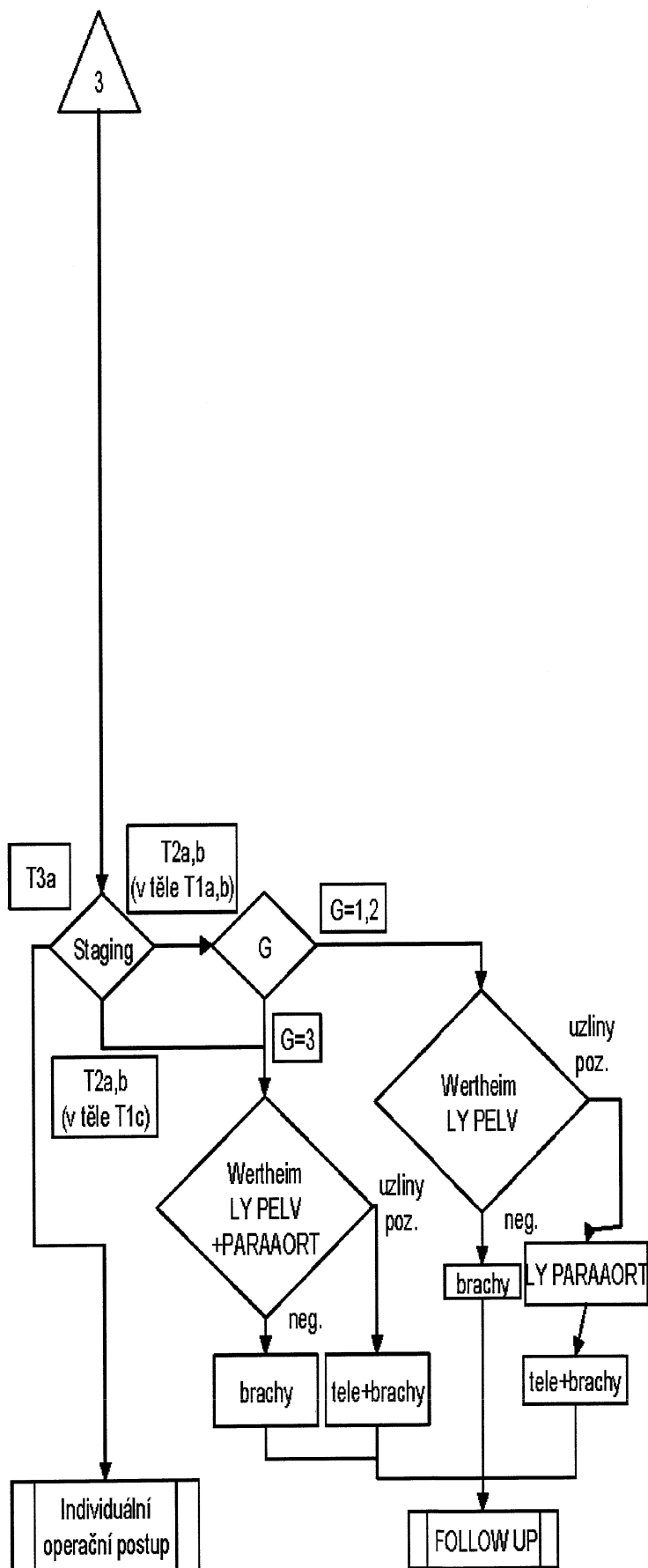
Převzato z Svoboda B., Kubecová M. a kol.



*M1 není zásadní kontraindikací k operačnímu řešení (malou, solitární meta lze extirpovat v kombinaci s radikální operací) – nutno postupovat individuálně







č.chor.	jméno	dg.	datum dg.	věk	přidružená onemocnění	histologie	operace	T	N	M	grading	brachyT	zevní RT	lokální recidiva	metastázy	komplikace léčby	hodnocení
1	V.A.	C54.3	8.1.1996	45		8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	pMO	G1	2x5 Gy	45 Gy mp		4/1999 paraaort.uzliny (34měsíců)	poradiální proktokolitis	žije bez známek tu
2	P.Z.	C54.1	16.1.1996	66	HT	8380/3	HY a AE a LY pelv.	pT1b	pNO	pmX	G2	2x5 Gy	45 Gy mp 45 Gy PU			hydronefroza	zemřela na tu
3	Š.Z.	C54.1	29.1.1996	57		8380/3	HY a AE a LY pelv.	pT1c	pNO	pMO	G2	2x5 Gy	45 Gy mp				žije bez známek tu
4	H.J.	C54	29.1.1996	68	HT	8380/3	HY a AE	pT2(1b)	pNX	pMO	G3	6x5 Gy					11/1996 bez Tu, disp. jinde
5	S.R.	C54.1	30.1.1996	75	DM na dietě	8211/3	HY a AE	pT2(1a)	pNX	pMO	G2	2x5 Gy	45 Gy mp			poradiální proktokolitis	9/2006 bez Tu vyřazena
6	B.L.	C54.2	2.2.1996	58	HT, DM na dietě	8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	pMO	G1	2x5 Gy	45 Gy mp			poradiální proktokolitis	žije bez známek Tu
7	K.J.	C54.1	5.2.1996	54		8211/3	Hy a AE	pT1b	pNX	pMO	G1	6x5 Gy					3/1997 bez Tu, vyřazena
8	N.L.	C54.1	19.2.1996	62	HT, ICHS	8950/3	HY a AE	pT2(1b)	pNX	pMO	G3	2x5 Gy	45 Gy mp				DUPLICITA ca vesiceae felleae, + 2000
9	T.H.	C54.1	19.2.1996	66	HT, obezita	8603/3	HY a AE, omentektomie	pT1c	pNX	pMO	GX	2x5 Gy	45 Gy mp				2/2000 vyřazena, bez známek recidivy
10	D.M.	C54.9	26.2.1996	63	ICHS	8383/3	HY a AE	pT2b(1b)	pNX	pMO	G2	3x5 Gy	41,4 Gy mp		8/1997 generalizace do dutiny břišní (18 měsíců)		10/1997 + tu
11	N.M.	C54.3	27.2.1996	71		8380/3	HY a AE	pT3a(1c)	pNX	pMO	G1	2x5 Gy	45 Gy mp 16 Gy pravá kyčel		1/1997 krček pravého femuru (11 měsíců), 6/1997 plice (16 měsíců) generalizace	poradiální proktokolitis	10/1998 + Tu
12	V.J.	C54.3	27.2.1996	71	ICHS, CLL	8380/3	HY a AE a LY pelv.	pT2b(1c)	pNO	M0	G2	2x5 Gy	45 Gy mp		generalizace 10/1997 bránice, pleura, játra, slezina, uzliny (20 měsíců)		DUPLICITA CLL, 8/1996 + tu
13	Š.V.	C54.8	27.2.1996	84		8140/3	HY a AE	pT3a(1c)	pNX	M0	G3	2x5 Gy	45 Gy mp		generalizace 5/1998 játra, plice, paraaort. LU a subhepat.aj. (27 měsíců)	poradiální proktokolitis	10/1999 vyřazena z evidence, +
14	R.J.	C54.1	4.3.1996	46		8211/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G1	6x5 Gy					žije bez známek tu
15	K.Z.	C54.1	1.4.1996	64	ICHS, DM na dietě	8437/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G2	2x5 Gy	45 Gy mp		7/12/1995 vulvektomie	poradiální proktokolitis	žije bez známek tu
16	D.A.	C54.3	9.4.1996	65	HT, DM na dietě	8951/3+sar kom	HY a AE	pT2(1b)	pNX	MX	G3	2x5 Gy	45 Gy mp				žije bez známek tu
17	M.M.	C54.1	12.4.1996	75	HT, ICHS	8570/3	HY a AE	pT1a	pNO	M0	G2	3x5 Gy	41,4 Gy mp				žije bez známek tu
18	V.M.	C54.1	16.4.1996	50		8211/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G2	2x5 Gy	45 Gy mp				žije bez známek tu
19	S.V.	C54.1	22.4.1996	58	AB, obezita	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G2	3x5 Gy	41,4 Gy mp				žije bez známek tu
20	K.J.	C54.1	29.4.1996	69		8380/3	HY a AE	pT1c	pNO	M0	G1	2x5 Gy	45 Gy mp				od 3/1997 se nedostavila, bez Tu
21	K.O.	C54.1	30.4.1996	73	HT, DM na PAD	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G1	3x5 Gy	45 Gy mp				vyřazena 5/2006, bez Tu
22	T.D.	C54.3	30.5.1996	52	HT, AB	8380/3	HY a AE, omentektomie	pT3a(1b)	pNO	M1 ovaria	G1	2x5 Gy	45 Gy mp		meta obou ovarii při dg		vyřazena 2/2003 bez známek recidivy
23	K.I.	C54.1	15.5.1996	69	ICHS, Glaukom	8380/1	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G1	2x5 Gy	41,4 Gy m.p.				vyřazena 1/2002 bez Tu
24	V.V.	C54.3	3.6.1996	55		8140/3	HY a AE	pT1c	pNO	M0	G1	2x5 Gy	39,6 Gy mp				žije bez známek tu

č. chor.	jméno	dg.	datum dg.	věk	přidružená onemocnění	histologie	operace	T	N	M	grading	brachyT	zevní RT	lokální recidiva	metastázy	komplikace léčby	hodnocení
25	D. F.	C54.3	4.6.1996	72	ICHS, HT, DM na dietě, obezita	8140/3	HY a AE	pT1c	pN0	M0	G 1	6x5 Gy					žije bez známek tu
26	B. A.	C54.1	17.6.1996	70	ICHS, DM, obezita	8380/3	HY a AE	pT1b	pN1	M0	GX	2x5 Gy	45 Gy mp				žije bez známek tu, poslední ko 3/2004
27	S. V.	C54.1	17.6.1996	66	HT	8380/3	HY a AE a LY pelv.	pT1c	pN0	M0	G 2	3x5 Gy	41,4 Gy mp	poševní pahýl	generalizace progresse ve stěně břišní 12/1996 (6 měsíců)		poslední ko 1/1997
28	H. M.	C54.1	17.6.1996	71		8140/3	HY a AE a LY pelv.	pT2b(1b)	pN0	M0	G 2	2x5 Gy	45 Gy mp				DUPLICITA m melanom 5/1995 poslední ko 2/2001, vyřazena 2004
29	N. D.	C54.9	17.6.1996	61	HT	8380/3	HY sine AE	pT1b	pNX	M0	G 2	2x5 Gy	45 Gy mp				žije bez známek tu
30	S. A.	C54.2	24.6.1996	62	HT, ICHS, obezita, sfp, strumektomie	8140/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G 1	2x5 Gy	45 Gy mp			poradiční, proktokolitis	posl.kontrola 6/2000, vyřazena 2002 bez Tu
31	D. O.	C54.1	25.6.1996	47		8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 2	6x5 Gy					poslední ko 1997, 5/2005 bazaliom
32	H. M.	C54.1	27.6.1996	65		8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 2	3x5 Gy	41,4 Gy mp				žije bez známek tu, vyřazena 11/2005
33	Ľ. M.	C54.9	27.6.1996	58	DM na dietě	8020/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G 3	2x5 Gy	45 Gy mp				posl.kontrola 7/2005, bez Tu
34	P. M.	C54.1	11.7.1996	65	HT	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 2	2x5 Gy	45 Gy m.p.				DUPLICITA - Ca mammae 5/1998, poslední ko 9/2005, žije bez známek tu
35	K. M.	C54.3	15.7.1996	63	HT, ICHS, obezita	8481/3	HY a AE	pT2b(1b)	pNX	MX	G 3	2x5 Gy	45 Gy m.p.				DUPLICITA - polyp il.střeva 7/1996, žije bez známek tu, vyřazena 5/2005
36	N. R.	C54.3	15.7.1996	72	ICHS, CHOPN	8380/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G 3	2x5 Gy	45 Gy mp		11/1997 paraort. LU (16měsíců) 2/1998 játra (23 měsíců) generalizace		5/1999 + na tu (za 34měsíců)
37	K. Z.	C54.9	22.7.1996	76	DM na dietě, obezita	8930/1+sar kom	HY a AE	pT1b	pNX	M0	sarkom G 1, karcinoma G 3	6x5 Gy					posl.ko 9/1996, bez Tu
38	M. H.	C54	16.7.1996	61	HT	8380/3	HY a AE a LY pelv. + částečná LY podél velkých cév	pT2b(1c)	pN0	M0	G 3	2x5 Gy	45 Gy mp				poslední ko 3/1997, bez Tu, předána URO Bulovka
39	Č. M.	C54.3	5.8.1996	71	ICHS	8380/3	HY a AE	pT2a(1b)	pNX	M0	G 1	3x5 Gy	44 Gy mp		5/2002 plíce, skelet (45měsíců) generalizace		poslední ko 5/2005, zhoršení plicního nálezu
40	R. H.	C54.3	5.8.1996	64	HT	8380/3	HY a AE a LY pelv.	pT1b	pN0	M0	G 2	3x5 Gy	44 Gy mp				žije bez známek tu
41	V. M.	C54.3	19.8.1996	70	HT, ICHS, DM na dietě, chron.bronchititis, m.Parkinson	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	6x5 Gy				poradiční proktokolitis	posl.ko 12/2002

č.chor.	jméno	dg.	datum dg.	věk	přidružená onemocnění	histologie	operace	T	N	M	grading	brachyT	zevní RT	lokální recidiva	metastázy	komplikace léčby	hodnocení
42	Š. H.	C54.3	19.8.1996	82	ICHS, DM na dítě	8380/3	HY a AE a LY pelv.	pT1b	pN0	M0	GX	6x5 Gy					poslední ko 11/2000, bez Tu
43	V. O.	C54.3	26.8.1996	66		8310/3	HY a AE	pT2b(1c)	pNX	M0	G 3		45 Gy mp, 60 Gy P bok paliativní, 30 Gy P lopatka		generalizace adenokarcinomu česka, břišní a hrudní stěna, lopatka, axilla, játra		DUPLICITA - adenokarcinom česka 5/1996 (pT4pN1pM1 játra), + 11/2006 na tu
44	N. V.	C54.9	3.9.1996	65	HT	8380/3	HY a AE	pT1b	pN0	MX	G2	6x5 Gy					vyřazena 2/1999, bez Tu
45	M. J.	C54.1	23.9.1996	46	HT	8380/3	HY a AE a LY pelv.	pT1b	pN0	M0	G2	6x5 Gy					žije bez známek tu
46	M. J.	C54.1	7.10.1996	69		8211/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 2	6x5 Gy					DUPLICITA - tu pankreatu s generalizací do jater, plic, ledvin, paraaort.uzl. + 12/2005
47	Š. A.	C54.1	15.10.1996	57	HT	8560/3	HY a AE	pT2b(1a)	pNX	M0	G 1	6x5 Gy					žije bez známek tu
48	M. L.	C54.1	4.11.1996	62	HT, ICHS, HLP	8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 2	6x5 Gy					poslední ko 12/2005, žije bez Tu
49	T. A.	C54.9	12.11.1996	64	HT, ICHS, obezita	8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 3		41,4 Gy mp		1/1997 plice, játra (2měsíce)		2/1997 + generalizace
50	V. M.	C54.3	26.11.1996	68	HT, ChRI	8140/3	HY a AE	pT2b(1c)	pNX	M0	G 1	2x5 Gy	45 Gy mp				poslední ko 5/2004 bez známek tu
51	V. L.	C54.1	26.11.1996	76	HT, ICHS	8951/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G 1	2x5 Gy	45 Gy mp				posl.kontrola 1/1998, bez známek tu
52	J. M.	C54.9	16.12.1996	66	HT, chron.bronchititis	8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	3x5 Gy	41,4 Gy mp				poslední ko 6/1998, vyřazena 1999
53	V. J.	C54.9	16.12.1996	56	ICHS, DM na dítě	8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	6x5 Gy					DUPLICITA Ca mammae I.sif., posl. Ko 4/2006, žije bez zn. Tu
54	M. E.	C54.1	6.1.1997	55	HT	8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	6x5 Gy					žije bez zn. Tu
55	M. J.	C54.9	7.1.1997	64	(HT)	8380/3	HY a AE, pelvická LY	pT2(1b)	pN0	M0	G 2	6x5 Gy					DUPLICITA 6/1997 Ca colon, žije bez zn. Tu
56	F. D.	C54.3	13.1.1997	65	HT	8380/3	HY a AE, pelvická LY	pT1b	pN0	M0	G 2	6x5 Gy		lok.progrese - sakrum	5/2000 generalizace plice, paraaort.LU, sakrum (40měsíců)	RT10x3 Gy	2001 ad hospic +
57	S. M.	C54.9	14.1.1997	67	ICHS	8140/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	GX	2x5 Gy	45 Gy mp				žije bez zn. Tu
58	B. J.	C54.9	14.1.1997	53		8380/3	HY a AE, pelvická LY	pT2(1c)	pN0	M0	G 1	6x5 Gy	50 Gy mamma, 48 + 1x5 Gy rectum		6/1998 generalizace do dutiny břišní, paraaortální LU (17měsíců)		TRIPLICITA 1982 ca mammae I.dx, 1989 ca recti +12/1998 na TU
59	N. J.	C54.3	20.1.1997	46	chron.borelioza	8570/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	6x5 Gy					žije bez zn. Tu
60	S. M.	C54.9	21.1.1997	55	ICHS	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 2	6x5 Gy					žije bez Tu
61	T. J.	C54.3	21.1.1997	66	ICHS, DM na PAD, obezita	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	6x5 Gy					DUPLICITA 6/2000 bezaliom. + 9/2000
62	H. B.	C54.9	20.2.1997	67	HT	anaplastický y solidní ca	HY a AE	pT2(1c)	pNX	M0	G 3	2x5 Gy	45 Gy mp, 8/1998 45 Gy PA LU		6/1998 paraaortální LU (16měsíců)		12/1998 + bronchopneumonie, TU
63	R. J.	C54.9	18.3.1997	67		8380/3	HY a AE, APPE	pT1b	pNX	M0	G 2	6x5 Gy					žije bez Tu

č.chor.	jméno	dg.	datum dg.	věk	přidružená onemocnění	histologie	operace	T	N	M	grading	brachyT	zevní RT	lokální recidiva	metastázy	komplikace léčby	hodnocení
64	D. B.	C54.1	29.3.1997	65	DM na dítě, glaukom	8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	3x7 Gy		suspektní lok. recidiva	12/2002 plice, mediastinální LU (69 měsíců) generalizace		poslední ko 11/2006 bez výrazných potíží
65	F. L.	C54.1	30.3.1997	50	HT, stp op benigní sírny	8140/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	6x5 Gy					žije bez Tu
66	D. B.	C54.1	24.5.1997	67	stp TEN ve 12letech	8380/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G 1	2x5 Gy	45 Gy mp			poradiční proktokolitis	posl.ko 6/2007,bez Tu
67	K. L.	C54.9	24.5.1997	65	ICHS, DM na dítě, CHCE	adenoca	HY a AE	pT2b(1c)	pNX	M0	G 2	3x5 Gy	45 Gy mp	porůstá do pochvy			bez Tu, vyřazena 10/1998
68	M. M.	C54.9	24.5.1997	70	stp srnuektomii, stp TEN	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	6x5 Gy					žije bez Tu
69	B. J.	C54.9	7.6.1997	73	ICHS, HT, DM na dítě, stp nefrektomii I.sin, APPE, stp TEN	8140/3 8570/3	HY a AE, pelvicá LY	pT2a(1b)	pN0	M0	G1	6x5 Gy			implantační meta endocervixu		posl.ko 1/1999, bez Tu, vyřazena
70	J. J.	C54.9	21.6.1997	55	stp VVV srce a stp TEN	8380/3	HY a AE, pelvicá LY	pT1a	pN0	M0	G 2	6x5 Gy					žije bez Tu, DUPLICITA 4/2008 TIS moč.měchyře vyřazena 1998
71	Z. J.	C54	27.6.1997	67	HT, DM na dítě, obezita, stp ovariektomii I.sin 1971	8140/3	HY a AE, pelvicá LY, omentektomie	pT1c	pN0	M0	G 2	6x5 Gy					
72	Z. L.	C54.1	11.7.1997	67	HT, ICHS, DM na PAD, stp TEN	8380/3	HY a AE, pelvicá LY dx.	pT1b	pNX	M0	G 2	3x5 Gy	40 Gy mp, 50 Gy zevní uretra 1998, 20 Gy pravého humeru (82měsíců) 2004		generalizace 6/2000 stěna břišní (35měsíců), 5/2004 meta pravého humeru (82měsíců)		poslední ko 5/2006 bez známek progresse
73	Ch. A.	C54.2	26.7.1997	58	HT, mutace fa V Leiden, stp PE, sipinfekční hepatitidě	8140/3 8570/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 1	3x5 Gy	40 Gy mp				posl.kontrf 2/2008 bez Tu
74	J. J.	C54.1	23.8.1997	52		8380/3	HY a AE, pelvicá LY	pT2b(1b)	pN0	M0	G 3	6x5 Gy				poradiční cystitis	posl.kontr. 10/2007 bez Tu
75	V. J.	C54.9	4.9.1997	78	ICHS, HT, DM na dítě, emfyzem	8430/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G2	4x5 Gy			generalizace do plic, sterna		DUPLICITA ca mammy I.dx 1999
76	T. J.	C54.9	2.9.1997	76	ICHS, HT, DM na dítě	8380/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G 2	3x7 Gy					poslední ko 11/2002 bez známek tu
77	M. M.	C54.9	20.10.1997	68	ICHS, HT, obezita, hydronefroza I.dx	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 2	3x5 Gy	41,4 Gy mp				+ 4/2008 bez Tu
78	E. H.	C54.9	4.11.1997	51		8380/3	HY a AE, pelvicá LY	pT1b	pN0	M0	G3	6x5 Gy					žije bez zn.Tu, DUPLICITA basaliom
79	H. A.	C54.3	17.11.1997	71	DM na dítě	adenoca	HY a AE, omentektomie	pT1c	pNX	M0	G2	2x5 Gy	45 Gy mp, 6/2004 40 Gy axilla dx				DUPLICITA 1955 ca mammae I.sin, 4/2004 ca mammae I.dx, poslední ko 4/2007 bez známek recidivy

č.chor.	jméno	dg.	datum dg.	věk	přidružená onemocnění	histologie	operace	T	N	M	grading	brachyT	zevní RT	lokální recidiva	metastázy	komplikace léčby	hodnocení
80	W. A.	C54.9	24.11.1997	66	ICHS, HT, stp TEN	8140/3	HY a AE	pT1c	pNX	M0	G 1	2x5 Gy	45 Gy mp	recidiva v poševním pahýlu 12/1999 (25měsíců)	meta do plic? generalizace		posl.ko 5/2007, bez Tu
81	N. M.	C54.9	24.11.1997	74	ICHS, stp. CMP	8380/3	HY a AE	pT1b	pNX	M0	G 3	6x5 Gy					vyřazena 12/1999
82	V. V.	C54.9	8.12.1997	63	HT, stp TEN	8140/3	HY a AE	pT3a(1b)	pNX	M0	G 3	2x5 Gy	45 Gy mp		11/1997 meta mezovaria, cervix generalizace	poradiační proktokolitís	11/1998 + tu
83	P. V.	C54.9	8.12.1997	73	HT, obezita	8140/3	HY a AE	pT2a(1c)	pNX	M0	G2	3x7 Gy					vyřazena 1999 bez Tu
84	H. V.	C54.9	15.12.1997	72		8560/3	HY a AE	pT3a(1c)	pNX	M0	G 2	2x5 Gy	45 Gy mp, 45 Gy levá axilla, 45 Gy hrudní stěna 2003				TRIPLICITA 9/2003 ca mammae l.sin, 2/2005 bazaliom pravé paže, poslední ko 6/2006 bez známek recidivy
85	P. R.	C54.9	15.12.1997	58	DM na dietě	8380/3	HY a AE, pánevní Ly	pT1b	pN0	M0		6x5 Gy					posl.ko 7/2007 bez Tu

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100