

**UNIVERSITAS CAROLINA PRAGENSIS**

*Univerzita Karlova v Praze*

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

*Andrea Pliščinská*

**Praha, 2006**

***Univerzita Karlova v Praze***

**3. Lékařská fakulta**

Ruská 87, Praha 10

Česká republika

**Radioterapeutická a onkologická klinika  
3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze  
FN Královské Vinohrady Praha**

Šrobárova 50, Praha 10

Česká republika

**Téma diplomové práce:**

*Význam pooperačního sledování pacientek s karcinomem čípku děložního*

**Koordinátor:**

***Prof. MUDr. Kamil Provazník, CSc.***

*Přednosta Centra preventivního lékařství 3.LF UK v Praze*

**Odborný školitel:**

***MUDr. Martina Kubecová***

*Přednosta Radioterapeutické a onkologické kliniky 3.LF UK a FNKV Praha*

**Autor:**

***Andrea Pliščinská***

*Studentka VI. Ročníku 3.LF UK v Praze*

**Zpracováno:**

*akademický rok 2005/2006*

## ***Poděkování***

Chtěla bych poděkovat své školitelce, vážené paní doktorce MUDr. Martině Kubecové, jejíž rady a pomoc při shromažďování dat a psaní vlastní práce pro mě byly obzvlášť cenné, dále celé Radioterapeutické a onkologické klinice 3.LF UK a FN Královské Vinohrady za ochotný přístup během tvorby práce.

Významný dík patří i mému příteli, Markovi Šafářovi, za pomoc při řešení technických potíží souvisejících s psaním diplomové práce.

Andrea Pliščínská

Dne 24.5.2006 v Praze

## OBSAH

1. Úvod do problematiky.....	1
2. Metodika práce.....	2
3. Děložní hrdlo.....	3
4. Epidemiologie karcinomu děložního hrdla.....	4
5. Etiologie karcinomu děložního hrdla.....	4
6. Preblastomatózní stavy.....	7
7. Diagnóza karcinomu děložního hrdla.....	8
7.1. Anamnéza.....	9
7.2. Kolposkopie.....	9
7.3. Cytologie.....	10
7.4. Vyšetřovací metody navazující na preventivní vyšetření.....	11
8. Klinické projevy karcinomu děložního hrdla.....	11
9. Screening.....	12
10. Prevence.....	13
10.1. Prevence nádorových onemocnění obecně.....	13
10.2. Prevence malignit děložního hrdla.....	14
10.3. Primární prevence.....	14
10.4. Sekundární prevence.....	15
10.5. Terciární prevence.....	15
11. Staging.....	16
12. Grading – určení stupně malignity.....	19
13. Histopatologie.....	20
14. Terapie.....	20
14.1. Typy Léčby.....	20
14.2. Terapeutické metody.....	21
15. Prognóza onemocnění.....	23
16. Statistické vyhodnocení vlastního zkoumání.....	24
16.1. Věk pacientek.....	24
16.2. Způsob záchyty primárního onemocnění.....	25
16.3. Histopatologický typ nádoru.....	25
16.4. Stupeň diferenciacie nádoru.....	26
16.5. Klinické stadium.....	26
16.6. Klinická stadia v závislosti na věku pacientek.....	27
16.7. Použitá terapie.....	28
16.8. Přežívání pacientek v závislosti na klinickém stadiu.....	29
16.9. Relaps onemocnění.....	30
16.10. Druh relapsu.....	31
16.11. Příčiny úmrtí v souboru pacientek.....	32
16.12. Úmrtí pacientek na relaps v závislosti na způsobu záchyty relapsu.....	33
16.13. Srovnání přežívání pacientek s relapsem a bez relapsu.....	34
16.14. Duplicitní tumory a úmrtí v souvislosti s nimi.....	34
17. Diskuse.....	35
18. Závěr.....	36
19. Souhrn.....	37
20. Summary.....	37
21. Seznam literatury.....	38

## 1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Při základních epidemiologických populačních studiích je v poslední době celosvětově zjišťována trvale stoupající incidence nádorů, které se stávají se stárnutím populace jedním z nejdůležitějších zdravotnických problémů moderního světa. Mezi léty 1975 a 1996 činil vzestup počtu nově hlášených onemocnění nádorem na 100 000 obyvatel v Evropě 43,6% a v ČR 50,2%. Ve stejném období stoupla i mortalita v důsledku nádorové choroby na 100 000 obyvatel v Evropě o 0,5% a v ČR o 5,4%. Neuspokojivá čísla morbidit mohou být z části zdánlivá – subjektivní, pokud jsou důsledkem současné zdokonalené metodiky hlášení, ale rozhodně jsou i skutečná – objektivně daná neúspěšností dosavadní sekundární, ale zejména primární prevence. Neúspěchy jsou zde dány komplexností příčin nádorového růstu. Dosud malá úspěšnost terapie projevená při konstatované zvýšené morbiditě současným stoupaním mortality (i když stále nižším) je z největší části podmíněna pozdní a nepřesnou diagnózou nádorové choroby.

Dle údajů Světové Zdravotnické Organizace (WHO) onemocní maligní neoplazii přibližně 30% obyvatel celého světa. Téměř 20% pak na následky maligního bujení ve svém důsledku zemře. V ČR a ostatních zemích vyspělého světa se pak stává druhou nejčastější příčinou úmrtí za chorobami kardiovaskulárního systému. [8]

Karcinom hrdla děložního patří po karcinomu prsu, endometria a ovaria k nejčastějším (smutné čtvrté místo) zhoubným nádorům u žen, s maximem výskytu v páté dekádě života (zejména mezi 45-ti až 55-ti lety), ale věková hranice se neustále snižuje. Incidence karcinomu hrdla děložního se v evropských zemích udává kolem 18 – 19,5 případů na 100 000 obyvatel ročně, v ČR pak 20 – 21 případů na 100 000 obyvatel ročně, což tím pádem Českou republiku řadí na jedno z předních míst v zemích Střední a Západní Evropy. V posledních letech vidíme mírný pokles ve výskytu tohoto onemocnění, na rozdíl od zhoubných novotvarů těla děložního, což může být i důsledkem lepší prevence. Existují výrazné geografické rozdíly ve výskytu tohoto onemocnění, velmi častý výskyt v Latinské Americe, jihovýchodní Asii, méně v oblasti středního východu, Irska, Španělska. [1,8]

Úkolem medicíny není jen nemoci diagnostikovat a léčit, ale pokud možno jim předcházet. V onkologii má prevence takřka neobyčejný význam. Cílem primární onkologické prevence je odstraňovat příčiny, které nádory vyvolávají, a tím tak zamezit jejich vzniku. Pod pojmem sekundární onkologické prevence se rozumí jednak vyhledávání a sledování onkologicky rizikových skupin obyvatelstva (jedinců), vyhledávání přednádorových stavů a jejich likvidace tak, aby z nich nádory nemohly vzniknout, jednak

časný záchyt a správná diagnostika již existujících nádorů v počátečních stadiích jejich vývoje, kdy je možné většinu z nich úspěšně léčit. Terciární prevence je pak zaměřena na další – následné sledování pacientů, kteří již prodělali léčbu zhoubného nádorového onemocnění a byli vyléčeni. Jejím cílem je tedy včasné zachycení a rozpoznání případné recidivy nádoru- čili relapsu onemocnění a možné následné intervence. Zároveň však je jejím úkolem odhalit i možnou tzv. sekundární malignitu, duplicitu, která může vzniknout v důsledku protinádorové terapie (chemoterapie, radioterapie). [1,7]

V naší republice jsou povinně všichni pacienti s diagnostikovaným maligním, ale i potencionálně maligním onemocněním dispenzarizováni, stejně tak i jedinci, u kterých byl prokázán familiární výskyt nádorů a pacienti s diagnostikovanou prekancerózou.

Cílem této diplomové práce je zjistit význam pooperačního sledování pacientek s karcinomem čípku děložního, jinými slovy význam terciární prevence nutné pro včasný záchyt relapsů a duplicit, objektivním měřítkem pak je dlouhodobé přežívání pacientek.[6,8]

## **2. METODIKA PRÁCE**

Vlastní práce spočívala v analyzování a zpracovávání záznamů z chorobopisů pacientek s diagnózou karcinomu čípku děložního, u nichž došlo k záchytu onemocnění od 1. ledna 1994 do 31.prosince 1996. Zkoumané chorobopisy byly zapůjčeny z kartotéky Radiologické a onkologické kliniky 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní Nemocnice Královské Vinohrady v Praze.

Soubor tvořila skupina 204 pacientek s diagnózou karcinomu čípku děložního (tj. diagnóza C53–C53.0, C53.1, C53.8, C53.9), které byly radikálně operované s kurativním záměrem.

Později byla data statisticky zpracována a vyhodnocena.

### **U pacientek byla zjišťována tato data:**

1. datum narození
2. stáří pacientky v době diagnózy, zaznamenávalo se přesné datum stanovení diagnózy
3. histopatologický typ neoplazie ( spinocelulární ca, adenoca, adenoskvamózní ca, malobuněčný ca, mukoepidermoidní ca, nediferencovaný ca)
4. grading nádoru (GX, G1, G2, G3, G4)

5. staging nádoru (TNM, FIGO)

6. relaps onemocnění–lokální recidiva a metastatické procesy, datum a způsob záchytu relapsu/relapsů

7. vznik duplicit, datum a způsob záchytu duplicity/duplicit

8. úmrtí pacientek, datum a příčina

pozn. způsob záchytu vlastního onemocnění, relapsu i duplicity byl rozdělen do třech kategorií:

1. ke stanovení diagnózy došlo během pravidelné preventivní prohlídky/ kontroly; pacientka neměla symptomatické obtíže (Zde je nutné uvést, že v České republice na pravidelné gynekologické prohlídky dochází pouze cca 40% žen. Není tedy divu, že pouze u 45% pacientek je odhalený nádor ve stádiu I až IIa – tato stádia jsou léčena s daleko větší úspěšností než rozvinutější stádia onemocnění, tj. IIb až IV, která jsou zachycena u nadpoloviční většiny pacientek.)
2. pacientka sama vyhledala lékaře, vedly ji k tomu obtíže vyvolané právě onemocněním
3. k záchytu došlo při pravidelné prohlídce / kontrole, avšak zároveň měla pacientka potíže vyvolávané samotným onemocněním

### **3. DĚLOŽNÍ HRDLO, CERVIX UTERI**

Děloha je hruškovitý útvar, který je přibližně 8 cm dlouhý, 5 cm široký a jeho předozadní průměr měří cca 3,5 cm. Na děloze rozeznáváme tělo (corpus uteri), hrdlo (cervix uteri) a přechodnou část mezi tělem a hrdlem (isthmus uteri). Úpon pochvy dělí hrdlo na část nad úponem (portio supravaginalis) a část pod úponem pochvy (čípek, portio vaginalis). Poměr délky hrdla k délce těla činí u dospělé ženy 1:2.

Děložní hrdlo je uloženo ve středu malé pánve. Děložní čípek je ve výši trnů sedacích kostí. Jeho zevní ústí směřuje proti zadní poševní stěně. Děložní hrdlo má konický tvar, jeho kanál je vřetenovitý – nejširší je uprostřed, nejužší ve vnitřním a zevním ústí (orificium uteri internum et externum). Rozvinutím hrdla při porodu se mění tvar hrdla i délka jeho kanálu. Hrdlo u porodivší ženy je válcovité, kanál trychtýřovitý.

Kanál hrdla je uzavřen zátkou z čirého alkalického vazkého hlenu. Hlenová zátka je bariérou proti přestupu mikrobiální flóry z pochvy do dutiny těla.

Sliznice hrdla tvoří řasy. Je kryta tenkým cylindrickým hlenotvorným řasinkovým epitelem. Žlázy hrdla jsou hluboké, vystlané týmž epitelem jako povrch sliznice. Čípek děložní je oproti tomu kryt vrstevnatým dlaždicovým epitelem. Hranice mezi dlaždicovým a cylindrickým epitelem kanálu hrdla je v zevním ústí nebo v jeho blízkém okolí a je ostrá. Někdy však dochází k přerůstání cylindrického epitelu do oblasti portio vaginalis, a naopak zase k proliferaci dlaždicového epitelu vrstevnatého na sliznici cervixu. V oblasti styku obou epitelů často vzniká epitelová neoplazie. [2,5,6]

#### **4. EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA**

V ČR je ročně hlášeno cca 60 000 nových případů onemocnění zhoubným nádorovým onemocněním, přičemž poměr onemocnění mužů k onemocnění žen je ve statistikách přibližně 1:1. Nejčastěji hlášenou diagnózou je diagnóza zhoubného novotvaru kůže, procentuální zastoupení incidence karcinomu hrdla děložního z celkového počtu nově hlášených malignit činí necelá 2%,. Karcinom hrdla děložního je třetím nejčastějším maligním nádorem pohlavních orgánů ženy. [7,8]

Vedle zhoubného novotvaru kůže je u žen nejčastěji diagnostikováno maligní onemocnění prsu a na druhém místě zhoubné novotvary kolorekta. Třetí místo zaujímají malignity těla děložního.[8]

#### **5. ETIOLOGIE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA**

Přesná příčina vzniku zhoubných novotvarů děložního čípku není známá. Existují však tyto rizikové faktory, které nás mohou upozornit na zvýšenou pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění.

Jsou to:

1. styl pohlavního života (časný začátek pohlavního života, sexuální promiskuita, promiskuitní sexuální partner; počet porodů a gravidit, nedostatečná hygiena genitálu, nízký věk v době první gravidity; pro srovnání – onemocnění se prakticky nevyskytuje u jeptišek) a s tím související infekce papillomavirem (viz dále).



2. nižší socioekonomické podmínky
3. kouření tabákových výrobků (viz dále)
4. změny genomu ve smyslu chromosomálních aberací (hlavně chromosomy 1, 3, 4, 5, 9)
5. abnormální distribuce proteinů beta katherinu a E-kadherinu
6. vysoká exprese adhezivních molekul (hlavně CD 44 a CD 109) u spinocelulárních karcinomů hrdla děložního
7. imunosuprese organismu
8. nedostatek některých vitamínů (A, C)

Kouření tabákových výrobků a infekce human papilloma virem patří mezi nejvýznamnější příčiny vzniku karcinomu děložního čípku, proto budou níže blíže vysvětleny.[2,4,6,7]

### **5.1. Kouření tabákových výrobků**

Vliv kouření na vznik zhoubného nádoru byl na velkých studiích jednoznačně potvrzen. Karcinogenní látky obsažené v kouři se vylučují do cervikálního hlenu, a tudíž se dostávají do bezprostředního kontaktu se sliznicí čípku .

Tabákový kouř obsahuje cca 40 různých karcinogenů – především nitrosaminy, benzpyreny, jako kokarcinogeny pak aldehydy, fenoly a aromatické cyklické uhlovodíky.[6,7]

### **5.2. HPV, human papilloma virus**

Patří mezi tzv. DNA onkogenní viry. Je známo více než 100 geneticky a sérologicky diferencních typů virů jedné skupiny. Sérotypy 1, 2, 4, 7 jsou vždy netransformující a způsobují v lidském systému benigní papilomatózní léze. Sérotypy 6, 11 jsou reprezentanty skupiny tzv. nízkého rizika a na čípku děložním, kde jsou nejlépe prostudovány, jsou nalézány v proliferativních kondylomatózních lézích nízkého až spíše sporného maligního potenciálu. Oproti tomu jsou typy 16, 18, 31, 33, 35, 51 nalézány ve více než 85% buněk cervikálního spinocelulárního karcinomu. HPV v benigních lézích a prekancerózách nízkého stupně rizika není nikdy integrován do hostitelského genomu, kdežto součástí genomu virů vysokého rizika jsou v genomu nádorových buněk pravidelně začleněny. Místo přerušení – ztráty části – integrovaného virového genomu je konstantní a umožňuje derepresi přepisu

virových časných genů E6 a E7, jejichž produkty tlumí v iniciované buňce supresorickou funkci proteinů p53 genu a Rb (retinoblastomového) genu.

Právě porušením funkce produktů dvou účinných antionkogenů je vysvětlován transformačně iniciační potenciál HPV. Pro vysvětlení transformační aktivity HPV pomocí nastíněného mechanismu mluví i fakt, že virové proteiny E6 a E7, které pochází z virů vysokého rizika (sérotypy 16 a 18) mají výrazně vyšší afinitu k normálním genovým produktům p53 a pRb než obdobné produkty virů nízkého rizika (sérotypy 6 a 11).

Mechanismus onkogenního účinku HPV a části ostatních DNA virů byl objasněn a demonstrován na transformacích způsobených SV-40 a polyomaviry u laboratorních zvířat. V těchto modelech infekce onkogenním DNA virem probíhá ve dvou fázích:

- a) nejprve dochází k replikaci virové DNA v jádře napadené buňky po současné aktivaci syntézy buněčné DNA. Současně dochází v jádře k syntéze tzv. T-antigenu, který je indikátorem infekce buňky. V infikovaných buňkách dochází tedy k přechodu buněk z G0 a G1 fáze do S fáze. Tato indukce stavu permanentního přechodu infikovaných buněk do S fáze je předpokladem transformační schopnosti DNA viru.
- b) Ve druhé fázi virové infekce probíhá syntéza strukturálních virových proteinů a maturace nových virionů a v důsledku jejich pomnožení pak lýza napadené buňky

Ke druhé fázi dochází pouze v „permissivních“ buňkách přirozeného hostitele. V buňkách ostatních hostitelů – „nepermissivních“ – dochází pouze k první fázi a napadené buňky nemohou přecházet do G0 fáze a jsou soustavně provokovány k dalším cyklům. Přitom však dochází obvykle v průběhu několika buněčných cyklů k vylučování virového genomu z jádra a buňka se postupně stává normální – jednalo se o tzv. abortivní transformaci.

Ve velmi malém procentu jader infikovaných nepermissivních buněk je virový genom trvale integrován do hostitelského genomu a kontinuálně aktivuje napadenou buňku, která zůstává trvale imortalizována. K maligní transformaci takto iniciovaných buněk dochází rozhodně i současným účinkem aktivace celulárních onkogenů a interakcí s produkty antionkogenů. Místo integrace virového genomu do genomu hostitelské buňky je náhodné a jednotlivé nádory jsou po této stránce odlišné. Všechny buňky jednoho nádoru jsou však po této stránce identické, s inzercí virového genomu ve stejném místě (mají tedy charakter klonu odvozeného z jedné buňky). Popsaným způsobem integrovaný virus není již schopen vlastní replikace, protože v průběhu integrace do DNA transformované buňky ztratil část svých nezbytných strukturálních genů. Část původních virových genů se však ve fenotypu

transformované buňky trvale prosazuje a projeví se přítomností tzv. časných proteinových produktů virového genomu. Tyto regulační bílkoviny dále významně ovlivňují buněčný růst a aktivaci vlastních buněčných onkogenů. Právě účinkem těchto proteinů je vysvětlován podíl DNA virů na karcinogeneze. K transformaci může dojít i u permissivních buněk případě efektivity DNA viru.

Je zřejmé, že DNA virus působí z hlediska karcinogeneze opět jako jeden z iniciačních faktorů a bez dalšího promočního tlaku s dalšími mutacemi, způsobenými jiným karcinogenním podnětem, je jeho monofaktoriální působení v maligní transformaci výjimkou. V podmínkách in vitro lze např. pomocí onkogenního DNA viru HPV nepermissivní lidské keratinocyty immortalizovat, ale k plné malignizaci se schopností modelového invazivního růstu je navíc potřebné působení mutovaného vlastního buněčného genu ras. [6,7,9,11]

## **6. PREBLASTOMATÓZNÍ STAVY**

Nádorová transformace tkáně je dlouhodobý a často zřetelně stupňovitý proces. Před vznikem nádoru v mnohých případech i léta předchází patologická změna tkáně, která je dostatečně charakteristická a diagnosticky přístupná. Změna je často specifická pro danou lokalizaci a pro jistý histologický typ nádoru a představuje patologickou jednotku, která se nazývá *prekanceróza* a kterou potom můžeme definovat jako *standardní morfologickou alteraci tkáně, ve které vzniká nádorový proces statisticky významně častěji, než ve zdravé tkáni stejného histogenetického původu a stejné anatomické lokalizace.*

Podle míry popisně charakterizovaného onkologického rizika, ale i nesystematicky podle histologického uspořádání a současně i podle úrovně diferenciaci a proliferační aktivity změněné tkáně lze přednádorové stavy dělit do tří skupin:

1. prekancerózy stacionární (také fakultativní, malé riziko maligního zvratu; typicky právě koilocytóza buněk epitelu čípku děložního po jejich napadení HPV)
2. prekancerózy progredientní (také obligátní, vysoké riziko vzniku malignity; jsou přítomny tkáňové atypie, zvýšená proliferace, cytologické atypie; typickým příkladem je právě lehká a střední dysplazie čípku děložního)
3. preinvazivní nádory (také carcinoma/ blastoma in situ; tkáňové i buněčné změny zcela shodné s rozvinutým maligním nádorem, ovšem chybí invaze do okolí, je zachována bazální membrána a nejsou přítomny metastázy) [9,11]

Jiné dělení:

**Dysplazie** – lehká, střední, těžká ( lehká a střední odpovídá progredientní prekanceróze, těžká se kryje s označením carcinoma in situ )

**CIN ( cervikální intraepiteliální neoplazie )** – 1., 2., 3. stupeň ( stupeň 1 a 2 odpovídá progredientní prekanceróze, stupeň 3 značí carcinoma in situ) [2,9,11]

## **7. DIAGNÓZA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA**

Stejně jako u většiny ostatních nádorových onemocnění i u karcinomu čípku děložního rozhoduje o celkovém výsledku léčby a dalším osudu pacientky včas stanovená diagnóza. Včasnost diagnózy závisí na mnoha faktorech, jak ze strany nádoru samotného, tak ze strany pacientky a jejího přístupu k obtížím nebo příznakům, které vznikající nádor provázejí. Pokud pacientka přichází k lékaři s určitými obtížemi nebo příznaky, které mohou signalizovat krom jiných i nádorové onemocnění, je povinností každého lékaře provést všechna potřebná vyšetření nebo zajistit jejich provedení v co nejkratším časovém intervalu a s jednoznačným závěrem. Nelze připustit, aby vyšetřování pacientky při podezření na nádor bylo ukončeno s nejasným nebo nejednoznačně interpretovaným závěrem. [1,2,6]

Postup při stanovení diagnózy karcinomu čípku děložního vypadá takto:

1. Makroskopická aspekce bývá nespolehlivá. Pokročilý karcinom je evidentní jen při jeho exofytické formě, kdy se může jevit jako bělavý, květákovitý útvar.
2. kolposkopické vyšetření (viz dále)
3. cytologické vyšetření (viz dále)
4. vyšetření per vagínám
5. vyšetření per rektum
6. dále doplnění anamnestickými údaji (viz dále) [2,6]

## 7.1. Anamnéza

- 1) **Rodinná anamnéza** - cílenými dotazy zjišťujeme především výskyt nádorových onemocnění v rodině, přičemž se dotazujeme i na vzdálenější příbuzné ( teta, sestřenice, prateta apod. ). Krom familiárního výskytu nádoru hodnotíme i výskyt některých jiných dědičných chorob nebo vrozených vad či autoimunitních onemocnění. U zemřelých příslušnic rodiny nás zajímá i věk ve kterém k úmrtí došlo.
- 2) **Osobní anamnéza** – pátráme po vrozených vadách či odchylkách, autoimunitních onemocněních a předcházejících nádorových onemocněních. U dosud prodělaných onemocnění ( př. zjištěná infekce HPV ) hodnotíme jejich případný vliv na zvýšení rizika vzniku nádoru, zvažujeme i možná kancerogenní rizika předcházející léčby ( př. aktinoterapie ). Hodnotíme taky zda je pacientka obézní a jaké má dietetické a jiné osobní návyky.
- 3) **Sociální anamnéza** – sledujeme socioekonomické zařazení pacientky a rizika vyplývající z dosavadního pracovního zařazení , obzvláště z hlediska dlouhodobé možné expozice kancerogenním vlivům a z hlediska dlouhodobého stresu.
- 4) **Gynekologická anamnéza** – zjišťujeme nástup menopauly, celkovou dobu jejího chování, počet plných gravidit a věk, kdy probíhaly ( především věk první gravidity ), nepravidelnosti menstruačního cyklu, déletrávající hormonální léčbu, antikoncepci, sexuální zvyky a promiskuitu. [1,2,4,6]

## 7.2. Kolposkopie

Je endoskopická metoda, ale pouze v širším slova smyslu, neboť optický systém – mikroskop, kolposkop – zůstává při vyšetření mimo tělo a navíc se objekt vyšetřuje pod zvětšením. Je vhodný pro určení závažnosti léze a plošného rozsahu léze. Principem metody je binokulární lupové zvětšení ( 6 – 40krát ) obrazu a intenzivní bodové osvětlení zorného pole.

### ***Hodnocení získaných obrazů:***

#### *1. negativní nálezy*

- ektopium

- ektropium
- pásmo epiteliální přeměny
- erosio vera
- změny reaktivní a trofické

## 2. *pozitivní nálezy*

- leukoplakie
- políčkování
- atypické pásmo epiteliální přeměny
- cévní změny [2,6]

## **7.3. Cytologie**

Cyodiagnostika hodnotí izolované buněčné elementy - pak se hodnotí morfologie jednotlivých buněk - nebo skupiny buněk. Onkologická cytologie je jednou ze základních metod depistáže gynekologických malignit.

### **Cytologická kritéria maligního bujení :**

1. buněčné změny
  - polymorfie buněk
  - anisocytosa
  - zvýšený nukleocytoplasmatický poměr
2. jaderné změny
  - anisonukleosa
  - makronukleosa
  - polynukleosa
  - polymorfie jader
  - anisochromie
  - hyperchromasie
  - ztlustění jaderné membrány
3. plasmatické změny
  - vakuolizace
  - anisochromie
  - plasma chybí – výskyt tzv. „holých jader“
4. změny jadérka

- 2) dále se může vyskytovat tzv. kontaktní krvácení – nejčastěji krvácení postkoitální, při vaginálním vyšetření apod.
- 3) metrorrhagie – krvácení nezávislé na menstruačním cyklu, bez předchozí traumatizace
- 4) časté jsou bolesti v malé pánvi dané prorůstáním nádoru do parametriia lymfatických uzlin
- 5) další bolesti jako sakralgie, ischialgie, bolesti v kostech jsou způsobeny invazí tumoru do okolí
- 6) tenezmy, odchod stolice pochvou jsou též důsledkem lokálního poškození tumorem, ovšem zde jde již o velmi pokročilé stadium
- 7) dalším projevem pokročilosti onemocnění bývají i dyzurie, hematurie, inkontinence moči a terminální urosepse, vedoucí k ireversibilnímu poškození ledvin a jejich selhání
- 8) z celkových příznaků je v popředí u pokročilých onemocnění anemie, nechutenství, únava, hubnutí až těžká nádorová kachexie
- 9) v neposlední řadě je nutné zdůraznit symptomatiku vzdálených metastáz, které jsou nejčastěji přítomny v oblasti lymfatických uzlin paraaortálních, mediastinálních a nadklíčkových, dále v oblasti plic, skeletu, jater a CNS (hemoptýza, opakující se závažné bronchopneumonie, pleurální výpotek, v pokročilejších případech dušnost; skeletální bolesti z patologických fraktur kostí; bolesti v epigastriu, acites, portální hypertenze, rozvrat vnitřního prostředí a špatný celkový stav metabolismu z porušené činnosti jater; neurologická symptomatika způsobená přítomností metastáz v CNS – poruchy hybnosti, kognitivních funkcí, kvantitativní i kvalitativní poruchy vědomí apod.) [2,3,6]

## **9. SCREENING**

Je to vyhledávání časného a mutabilního nádorového onemocnění. V onkologii se jedná o detekci klinicky nerozpoznatelného symptomatického onemocnění v široké populaci. Cílem je pak snížit morbiditu a mortalitu na sledované onemocnění. Jeho velkým přínosem je nejen snížení morbidity, mortality a možnost užití méně radikálních a účinnějších

terapeutických výkonů, vzhledem ke včasnému zachytu onemocnění, ale i možnost značných úspor ve svém důsledku i přes ekonomickou nákladnost screeningu. [1,7]

## **10. PREVENCE**

### **10.1. Prevence nádorových onemocnění obecně**

Přes mnohé pokroky, jak v chápání podstaty nádorových onemocnění tak v jejich léčbě, se léčebné výsledky zlepšují jen velmi pomalu, velmi často za cenu vedlejších reakcí a zhoršení kvality pacientova života a také obrovských finančních nákladů na léčbu. Je tedy nasnadě otázka, zda existuje jiná možnost jak snížit úmrtnost na nádorová onemocnění. Tou cestou může být právě prevence.

Mylná by byla představa, že prevence je finančně nenáročná. Ukázalo se, že plošně prováděná preventivní vyšetření jsou velice neefektivní. Proto byly vypracovány určité zásady pro sestavení účinného programu prevence nádorů. Ty jsou následující:

- 1) onemocnění by mělo být ve sledované populaci relativně časté
- 2) u sledovaného onemocnění jsou dobře definována neinvazivní stadia nádoru nebo jemu předcházející přednádorové změny
- 3) jsou k dispozici vysoce specifické a citlivé metody ke stanovení neinvazivních forem nádorů nebo prekanceróz
- 4) výše uvedené změny mohou být účinně léčeny, bez zhoršení stávající kvality života postiženého jedince
- 5) je prokázáno, že léčba prekanceróz a neinvazivních forem nádoru snižuje incidenci invazivních forem daného nádoru

Existují určitá doporučení, směřující ke snížení jak incidence tak úmrtnosti na nádorová onemocnění, která byla shrnuta do tzv. Evropského kódu proti rakovině. [1,3,4]



## **10.2. Prevence u malignit děložního hrdla**

Vzhledem k současným, již poměrně rozsáhlým znalostem etiologie, patogeneze a rizikových faktorů maligních onemocnění hrdla děložního a vzhledem k faktu, že velká část neoplazií této oblasti je zachycena až v pozdních stádiích onemocnění – tj. IIb, III či dokonce IV, bude daná problematika otázkou hlavně primární a sekundární prevence, neboť karcinom děložního hrdla je jedním z mála nádorových onemocnění, kde může být organizovaný screening skutečně efektivní. [4,7]

## **10.3. Primární prevence**

Primární prevence je snahou o odstranění etiologických faktorů z našeho životního prostředí a tím zamezení jejich působení na zdravé tkáně. Bere v úvahu nejen poznatky o etiologii, patogenezi ale i epidemiologické studie, prokazující vztahy mezi dalšími možnými rizikovými faktory a rozvojem onemocnění.

Základní doporučení ke snížení rizika rozvoje neoplazie děložního hrdla vychází z faktu, že jsou známy rizikové faktory spojené s rozvojem právě tohoto onemocnění.

- 1) omezit sexuální promiskuitu, popřípadě používat bariérové ochranné prostředky (kondomy), věrnost (důležitá i u partnera, který může svoji sexuální partnerku HPV virem nakazit)
- 2) nepříliš brzké zahájení sexuálního života (spodní hranice 17 let)
- 3) nižší počet těhotenství
- 4) nepříliš nízký věk v době první gravidity
- 5) dobrá genitální hygiena, platí i pro sexuálního partnera
- 6) abstinence kouření tabákových výrobků
- 7) dostatečný příjem vitamínů A, C, retinoidů a kyseliny listové
- 8) dostatečný příjem přirozených antioxidantů – stopových prvků jako jsou selen, měď, molybden, zinek [4,7]

## 10.4. Sekundární prevence

Sekundární prevence představuje snahu o včasný záchyt přednádorových změn nebo časných forem nádorů. K tomuto účelu slouží preventivní prohlídky zaměřené na včasné odhalení nádorového bujení a prekancerózních stavů.

Sekundární prevence zahrnuje :

1. Screening ( viz dříve )
2. Diagnostiku ( diagnostické metody při rozpoznávání karcinomu čípku děložního viz dříve ) při preventivních prohlídkách ( V ČR má každá žena nárok být jednou ročně komplexně vyšetřena na gynekologii, včetně cytologie a kolposkopie. Pacientky se suspektním nálezem nejsou na takovém vyšetření omezovány a docházejí podle individuálního nálezu častěji )
3. Vyšetřovací metody navazující na preventivní vyšetření ( viz dříve ) [4,7]

## 10.5. Terciární prevence

Jejím úkolem je dispenzarizovat nemocné, kteří již byli léčeni pro maligní onemocnění. Snahou je zachytit včas rozvoj relapsu onemocnění či duplicitních tumorů, ale také rozvoj dalších komplikací spojených s primární léčbou, jako např. postradiační cystitida, postradiační proktokolitida, bolesti vyvolané důsledkem rozsáhlých fibroproduktivních změn v malé pánvi apod. a zajistit terapeutickou intervenci.

Ze statistických údajů vyplývá, že k 80–90% relapsům maligního onemocnění děložního hrdla dochází po dvou letech po léčbě primárního nádoru.

U karcinomu děložního hrdla se tedy s prevencí terciární začíná 6. týden po ukončení terapie primárního onemocnění. V prvních třech letech dochází žena na kontrolu každé tři měsíce, v dalších dvou letech pak jednou za půl roku. Po uplynutí pětiletého intervalu se prohlídky provádějí jednou ročně, doživotně. Vlastní preventivní kontrolu provádí lékař, který vedl základní léčbu (u primárně operovaných patientek to je gynekolog, eventuálně radiační onkolog, u patientek primárně ozařovaných je to pak radiační onkolog ve spolupráci s gynekologem).

Během dispenzárních kontrol se provedou tyto úkony:

- 1) gynekologické vyšetření v zrcadlech
- 2) bimanuální palpační gynekologické vyšetření
- 3) vyšetření per rektum
- 4) cytologické vyšetření
- 5) kolposkopie
- 6) ultrasonografie ledvin, břicha, malé pánve [2,4,7]

## ***11. STAGING***

(Jinými slovy také anatomický rozsah onemocnění a stádium rozvoje nádorové choroby.)

Prognózu pacientů se stejnojmennými nádory podle typingu významně ovlivňuje velikost nádorové masy daná anatomickým rozsahem primárního nádoru a počtem velikostí jeho metastáz. Sám fakt přítomnosti metastáz je prognosticky významný nejen pro větší velikost celkové masy nádoru, ale i pro větší růstové možnosti diseminovaného nádoru i pro další a často kvalitativně odlišné místní působení sekundárního nádoru. V době diagnózy prokázaná úroveň metastatického procesu je hodnotitelná nejen jeho kvantitativním rozsahem, ale i dosaženým způsobem rozšíření pouze regionálním, nebo již systémovým. Neexistuje zcela jednotný obecný systém dělení zhoubných nádorů podle naznačených kritérií rozvoje nádorové choroby. Jednotlivé specializované systémy jsou speciální pro histogenetické jednotky a zejména pak jejich orgánové lokalizace.

Univerzálnější systém stagingu je klasifikace TNM prosazovaná UICC (Union International Contre le Cancer).

Jedná se o klinicko-morfologickou klasifikaci, kde písmeno T (tumor) znamená velikost a rozsah místního šíření nádoru a nabývá hodnot T1–T4 různé náplně v jednotlivých orgánových lokalizacích. Čím vyšší je číslo, tím je rozsah nádoru či jeho místní šíření větší. Pomocná hodnota T0 znamená, že primární nádor nebyl prokázán a hodnota TX, že nebyly splněny požadavky pro jistý průkaz primárního nádoru a jeho rozsahu – primární nádor nelze hodnotit. Další pomocnou hodnotou je Tis, označující preinvazivní nádor v dané lokalizaci.

Symbol N (node) hodnotí postižení regionálních mízních uzlin a nabývá hodnot N1 – N3 podle velikosti a počtu postižených uzlin a pomocných hodnot N0 a NX s obdobným

významem jako u symbolu T, tedy N0 – postižení regionálních uzlin prokázáno nebylo, NX – nález nelze hodnotit.

Symbol M (metastasi) znamená přítomnost vzdálených nebo alespoň juxtaregionálních metastáz při hodnotě M1, jejich nepřítomnost při M0 a nesplnění požadavků pro vyšetření přítomnosti a vyloučení vzdálených metastáz při MX.

Lymfogenně metastazují maligní nádory děložního hrdla poměrně záhy a již při invazi 1 mm je riziko postižení lymfatických uzlin pánve. Metastazování se obvykle primárně děje do uzlinných skupin v parametriích, následně do uzlin ve fossa obturatoria a dále pak do skupin uložených podél vasa iliaca interna et externa, vasa iliaca communis, do praesakrálních a sakrálních až konečně do oblasti paraaortálně uložených uzlinných skupin. Ty však již nejsou spádovými uzlinami a jejich postižení je označováno symbolem M1. S hloubkou invaze riziko postižení lymfatických uzlin stoupá výrazně. Již při stadiu Ia2, tedy u mikrokarcinomu, je třeba s nimi počítat až v 10% případech.

Takto chápaný a používaný staging představuje velký počet možností vzájemných kombinací hodnot jednotlivých rozsahů postižení a je až nadměrně podrobný s vytvářením málo početných, statisticky proto vzájemně nehodnotitelných skupin. Z tohoto důvodu se často spolu jdoucí rozsah nádoru a metastatické postižení regionální nebo systémové shrnují do čtyř stadií. Dobře a rozumně definovaná stadia lze konstruovat z kompletně provedené podrobné klasifikace TNM.

#### **Stadia:**

0 – carcinoma in situ, neinvazivní, bez metastáz

I – časný lokální růst bez diseminace

II – lokální růst rozsáhlý bez diseminace nebo s počínající minimální regionální diseminací

III – rozsáhlé lokoregionální rozšíření bez vzdálených metastáz

IV – lokální růst s přerůstáním do dalších okolních struktur nebo jakýkoliv primární nádor s juxtaregionálními nebo vzdálenými metastázami

Nevýhodou kompaktního hodnocení ve stadiích proti podrobnému popisu TNM je podstatně větší subjektivita zápisu (pokud není současně zachován původní zápis podrobný) a tím snížená reprodukovatelnost výsledků. Často je potom nutné vytvářet detailnější podstadia a tím dojde opět k atomizaci, která byla závadou původní TNM.

Z prognostického a sekundárně i terapeutického hlediska souvisí se stagingem a je významná již i identifikace jednotlivých izolovaných nádorových, tedy potenciálně

metastatických buněk v periferní krvi, nebo ještě lépe subklinických několikabuněčných metastáz v kostní dřeni. Pro tento problém se při vysoké specifitě a velmi malé falešné negativitě v systému epiteliálních nádorů s metodikou diagnostiky ex vivo přímo nabízí použití anticytokeratinových monoklonálních protilátek v imunoperoxidázové histologii několika standardních míst kostní dřene. Pro metodiku in vivo lze při vyhledávání subklinické metastázy využít specifické antitumorózní protilátky značené radioaktivními izotopy.

Použití TNM a odvozených zjednodušení do stadií vyžaduje důsledné dodržení všeobecných pravidel klasifikace TNM stanovených závazně UICC.

- 1) všechny případy musí být histologicky ověřeny, neověřené případy se musí ve výkazech uvádět odděleně
- 2) pro každou lokalizaci nádoru jsou definovány klasifikace dvě:
  - a) předléčebná klasifikace, označená TNM. Tato klasifikace je stanovena na základě klinického, rentgenového, endoskopického nebo jiného vyšetření ještě před rozhodnutím o definitivní léčbě. Pro některé lokalizace nádoru může být navíc použito informací získaných při chirurgickém diagnostickém zákroku před provedením definitivního chirurgického výkonu.
  - b) Pooperační klasifikace nazývaná často patologická klasifikace je označena jako pTNM. Tato klasifikace vychází z předléčebné klasifikace TNM, která je po provedení definitivního chirurgického výkonu doplněna či pozměněna na základě pooperačně získaných poznatků a výsledků histopatologického vyšetření léčebně resektovaného operačního preparátu nádoru, regionálních uzlin i eventuálního mikroskopického ověření vzdálených metastáz. Morfologickému posouzení nádoru pro tuto klasifikaci nesmí předcházet radioterapie, ani lokální či celková chemoterapie.
- 3) stanovené kategorie TNM i pTNM musí zůstat v lékařských záznamech nezměněny. Po stanovení TNM nebo pTNM kategorií mohou být jednotlivé případy onemocnění tříděny do klinických (rozumí se TNM) či patologických (pTNM) stadií. Klinické stadium je většinou podstatné pro výběr a hodnocení léčby, patologické stadium dává údaje stanovení prognózy
- 4) Jsou-li pochybnosti o správném určení kterékoliv kategorie u daného případu zhoubného nádoru, pak platí, že se použije nižší, méně pokročilé hodnocení. Totéž platí i pro třídění na stadia

V problematice nádorů děložního hrdla se běžně užívá ještě tzv. FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) klasifikace. Její nevýhodou je však skutečnost, že je založena pouze na klinické klasifikaci, zatímco TNM je založena nejen na klinické, nýbrž i na patologické klasifikaci. [3,4,9,11]

## **12. GRADING – URČENÍ STUPNĚ MALIGNITY**

Malignita je pojem komplexní, ale většinou pod požadavkem určení jejího stupně se rozumí stanovení růstového a invazivního potenciálu příslušného nádoru a současně i potenciálu metastatického. Zhoubné nádory jsou pak zařazovány do nízkého, středního a vysokého stupně malignity. Takto chápaná malignita (grade) závisí ve své části určující invazivitu a schopnost metastazování nejvíce na morfoloicky odečitatelné úrovni diferenciaci nádoru a na proliferační aktivitě jeho parenchymových buněk. Používané systémy hodnotí buď diferenciaci, nebo proliferační aktivitu, nebo jsou z těchto pohledů smíšené.

Ve většině případů má nádor tím malignější charakter, čím je jeho histologická stavba odlišnější od předpokládané mateřské tkáně – čím vyšší je stupeň jeho tkáňové atypie – a čím vyšší je stupeň jeho buněčné atypie. Nádory nezralého typu mají většinou i vyšší metastatický potenciál a často i vyšší proliferační aktivitu. [3,4,11]

### **Grading při slovním vyjádření znamená :**

1. Grade 1: dobře diferencovaný nádor s tendencí k plné diferenciaci podobnosti s dospělými buňkami výchozí tkáně (ve více než  $\frac{3}{4}$  nádorových buněk).
2. Grade 2: středně diferencovaný nádor má  $\frac{3}{4}$  až  $\frac{1}{2}$  buněk diferencovaných.
3. Grade 3: málo diferencovaný nádor má  $\frac{1}{2}$  až  $\frac{1}{4}$  buněk diferencovaných.
4. Grade 4: nediferencovaný nádor má méně než  $\frac{1}{4}$  buněk diferencovaných.[3,11]

### **13. HISTOPATOLOGIE**

Cca 90% všech karcinomů děložního hrdla představuje spinocelulární (rohovějící a nerohovějící) karcinom. Může se vyskytovat už po dvacátém roku života ženy, vzácně i dříve, nejčastěji však v páté dekádě života, prekancerózní formy už kolem třicátého roku.

Dalšími typy jsou adenokarcinomy (cca 10-15% všech karcinomů, mucinózní, serózní, klarocelulární, endometrioidní), dále adenoskvamózní karcinom, malobuněčný neuroendokrinní, nemalobuněčný neuroendokrinní, mukoepidermoidní nebo nediferencovaný. [2,6]

### **14. TERAPIE**

#### **14.1. Typy léčby**

**Kurativní léčba** – jejím cílem je úplné vyléčení nádoru a to i za cenu přijatelného dočasného, někdy i trvalého poškození některých tkání či orgánů pacienta. Jde o radikální léčebný přístup. [1,3]

**Paliativní léčba** – jejím záměrem není úplné zničení nádoru, ale pouze jeho zmenšení a zastavení nebo zpomalení jeho dalšího růstu. Chirurgický zásah či dávkování radioterapie a chemoterapie je obvykle menší než u léčby kurativní. [1,3]

**Adjuvantní léčba** – je chápána jako systémová léčba bezprostředně navazující na primární léčbu, chirurgickou nebo radiační. Hovoříme o adjuvantní chemoterapii nebo radioterapii. Cílem adjuvantní léčby je likvidace zbytkového onemocnění, především nádorových mikrometastáz, založených mimo oblast, která byla předmětem kurativní primární léčby. Jde o dosažení úplného uzdravení pacienta a proto dávky používaných léků budou obdobné dávám u kurativní léčby. [1,10]

**Neoadjuvantní léčba** – je chápána jako systémová léčba, kterou podáváme jako úvodní, ještě před provedením primární léčby lokoregionální (chirurgické, radioterapeutické). Jejím cílem je rozsah nádorového onemocnění zmenšit a omezit proliferační aktivitu nádoru. Dávky

v neoadjuvantní léčbě mohou být obdobné jak dávám při kurativní léčbě, tak dávám používaným při léčbě paliativní. [3,10]

**Symptomatická léčba** – je léčba zaměřená pouze na klinické příznaky onemocnění nebo na obtíže, které pacient udává. Takováto léčba se často vlastního nádoru ani netýká. Jde především o tlumení bolesti, zvracení a zastavení krvácení apod. Často součástí symptomatické léčby je i podávání placebo léků. [3,4]

**Podpůrná léčba** – jejím cílem je zlepšit celkový biologická stav léčeného pacienta a odstranit již vzniklé vedlejší komplikace, vyplývající jak z existence nádoru samotného tak z prováděné léčby nebo zabránit jejich vzniku ( např. ATB léčba, použití hematopoetických růstových faktorů nebo některých protektivních látek při chemo či raditerapii, antiemetická léčba, parenterální výživa, hydratace apod. ). [3,4]

**Terminální léčba** – spíše však terminální péče, je komplexem zdravotně-sociálních úkonů, které mají nevléčitelně nemocnému a umírajícímu pacientovi pomoci si zachovat lidskou důstojnost až do konce života a současně učinit umírání snesitelným. [3,4]

## 14.2. Terapeutické metody

U časných stadií (do stadia IIa) je základní terapeutickou metodou chirurgická léčba, u pokročilých onemocnění (tj. od stadia IIb) je jako základní terapeutická modalita užívána radioterapie. Chemoterapie se používá nejčastěji jako neoadjuvantní před operací a především jako konkomitantní s radioterapií (chemoradioterapie). [1,6,9]

Při rozhodování o terapii karcinomu hrdla dělohy se přihlíží ke:

1. stagingu nádoru
2. histopatologickému typu nádoru
3. gradingu nádoru
4. věku pacientky ( u mladých pacientek je snaha zachovat fertilitu )
5. celkovému stavu pacientky
6. přidruženým onemocněním apod. [2,6]



## **A) Chirurgická terapie**

Konizace čípku – spočívá v kuželovitém tkáně čípku děložního s vrcholem v cervikálním kanálu. V resekátu nesmí být přítomny známky angioinvaze a v okraji konizátu nesmí být přítomna léze. Obvykle se provádí do stadia Ia1. Tento výkon umožňuje v budoucnosti těhotenství. [5,10]

Hysterektomie – provádí se hysterektomie vaginální, abdominální, laparoskopická a laparoskopická asistovaná vaginální. Je indikována pouze do stadia Ia1. [5,10]

Wertheimova radikální hysterektomie I – radikalita spočívá vedle vyjmutí celé dělohy a vaječníků v odstranění i přilehlých parametrií, horní 1/3 pochvy a části kardinálních a sakrouterinních vazů. Výkon se provádí do stadia Ib1. [5,10]

Wertheimova radikální hysterektomie II – operace zahrnuje hysterektomii, oboustrannou adnexetomii, vyjmutí pochvy do horní 1/2, odstranění parametrií a sakrouterinních a kardinálních vazů a pelvickou a suprapelvickou lymfadenektomii. Indikace je stadium nejvýše IIa. [5,10]

## **B) Radioterapie**

Teleradioterapie – pacientka je při ní ozařována zvnějšku. Zdroj záření je od těla vzdálen minimálně 65 cm. V současné době je nejrozšířenější metodou ozařování fotonovým svazkem (jedná se o X záření lineárních urychlovačů o vysoké energii).

Brachyterapie – radioaktivní zdroj je zde v úzkém kontaktu s nádorovým ložiskem. Efektivní energii používaných zdrojů představuje gama záření. Z izotopů se jako nejvýhodnější ukazuje Ir<sup>192</sup> a Cs<sup>137</sup>.

Adjuvantní radioterapie – kooperálně prováděná tehdy, pokud bylo potvrzeno postižení uzlin nádorovým procesem. Dále je indikována u pacientek s podezřením na zasažení uzlin (NX) a u většiny pacientek s tumorem ve stadiu Ia až IIb a více. [3,9]

*Komplikace radioterapie:*

1. proktitida, proktokolitida
2. cystitida
3. hydronefróza
4. vaginální srůsty
5. střevní stenózy
6. utvoření rektovaginálních a vezikovaginálních píštělí
7. fibrotické změny v malé pánvi apod. [3,4,6]

**C) Chemoterapie**

V terapii karcinomu čípku děložního má pouze malý význam. Nádory této oblasti bývají vůči současným cytostatikům málo senzitivní, ve většině případů jsou spíše chemorezistentní. Používají se zejména deriváty platiny jako je např. cisplatina nebo karboplatina. Uplatnění chemoterapie při léčbě karcinomu čípku děložního je především v potenciaci radioterapie ať už radikální či adjuvantní (chemoradioterapie) a výjimečně jako neoadjuvantní před operací. [2,6]

**D) Imunoterapie**

Velkým úspěchem bylo vyvinutí vakcíny proti papillomavirům. [9]

**15. PROGNÓZA ONEMOCNĚNÍ**

***Hodnotíme tato prognostická kritéria :***

1. staging onemocnění
2. grading postižení uzlin
3. histopatologický typ tumoru
4. invazi nádoru do krevních a lymfatických cév

### ***Pětileté přežití pacientek s karcinomem čípku děložního:***

**Stadium I:** cca 80-85%

**Stadium II:** okolo 60%

**Stadium III:** cca 30%

**Stadium IV:** pod 10%

Nebereme-li v úvahu rozdělení pacientek na stadia, je sumární pětileté přežití cca 60%. Za posledních třicet let došlo k podstatnému vylepšení přežití pacientek, sumárně za všechna stadia ze 46% v roce 1950 na 60% v roce 2002. Toto výrazné zlepšení není jen díky lepším terapeutickým možnostem, ale hlavně díky tomu, že se změnilo rozložení pacientek v jednotlivých stadiích ve prospěch většího procenta pacientek v méně pokročilých stadiích onemocnění. [2,6,8]

## **16. STATISTICKÉ VYHODNOCENÍ VLASTNÍHO ZKOUMÁNÍ**

Od začátku roku 1994 do konce roku 1996 bylo na Radioterapeutické a onkologické klinice 3.lf UK, FN Královské Vinohrady diagnostikováno a léčeno 204 karcinomů děložního čípku, z nichž bylo 52 pacientek léčeno primárně chirurgicky s kurativním záměrem. Námi sledovaný soubor čítá ale pouze 47 pacientek, neboť tři ženy přišly na operaci již s recidivou a u dvou nelze dohledat kompletní záznamy o průběhu onemocnění.

### **16.1. Věk pacientek**

Následující dělení ukazuje věkové spektrum pacientek:

- a) průměrný věk pacientek byl 51.2 let
- b) nejmladší pacientce v době diagnózy bylo 28 let
- c) nejstarší pacientce v době diagnózy bylo 92 let
- d) nejmladší pacientce radikálně operované bylo v době diagnózy 29 let
- e) nejstarší pacientce radikálně operované bylo v době diagnózy 79 let

## 16.2. Způsob záchytu primárního onemocnění

Nejčastěji bylo onemocnění objeveno při pravidelné preventivní prohlídce (31 žen, tj. 65,6%). Toto zjištění, ač je jeho podkladem malý soubor pacientek, opět zdůrazňuje výnosnost sekundární prevence. 11 (23,3%) případů bylo také diagnostikovaných při pravidelné prohlídce, ale tyto ženy již měly zároveň i subjektivní obtíže. A nakonec 5 (10,1%) pacientek přišlo ke svému lékaři mimo termín preventivní prohlídky se stížnostmi na subjektivní obtíže.

Tabulka č.1 – Způsob záchytu onemocnění

	Počet	%
Subjektivní obtíže	5	10,1
Dispenzarizační kontrola	31	65,6
Kombinace	11	23,3
Celkem	47	100

## 16.3. Histopatologický typ nádoru

Nejčastěji se jednalo o dlaždicobuněčný typ karcinomu, který byl nalezen u 39 pacientek (tedy u 83 %). Druhým nejčastěji zjišťovaným typem nádoru byl adenokarcinom. Mělo ho 5 pacientek (tj. 10,6%). Dále byl u jedné ženy diagnostikován adenosquamózní karcinom (2,1%) a malobuněčný karcinom (také jedna pacientka, tedy 2,1%). Nediferencovaný karcinom byl nalezen u jedné ženy (2,1%).

Tabulka č.2 – histopatologické typy nádoru

	Počet	%
Dlaždicobuněčný	39	83
Adenokarcinom	5	10,6
Ostatní typy	2	4,2
Nediferencovaný	1	2,1
Celkem	47	100

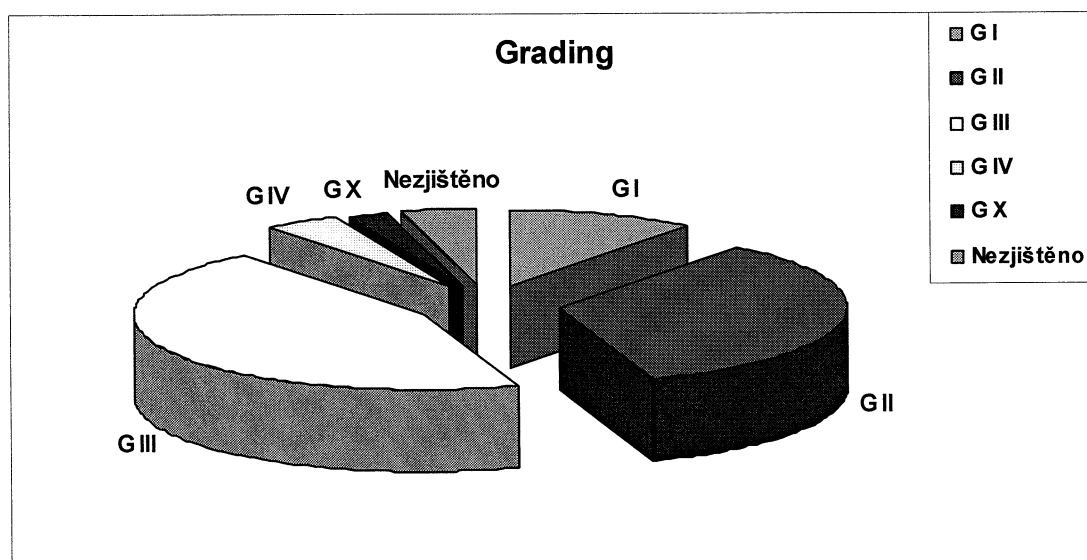
## 16.4. Stupeň diferenciace nádorů

Nejčastěji zjištěný stupeň diferenciace byl G3. Našel se u 21 pacientek, tj. 44,7%. Po něm následuje G2 (16 žen, 34,0%), G1 (5 žen, 10,6%) a jako poslední G4, který byl diagnostikován u 2 pacientek (4,3%). Závěr o jaký stupeň diferenciace se jedná nešlo konstatovat u 1 ženy (2,1%), grading nešlo dohledat u 2 pacientek (4,3%).

Tabulka č.3 – grading

	Počet	%
G I	5	10,6
G II	16	34
G III	21	44,7
G IV	2	4,3
G X	1	2,1
Nezjištěno	2	4,3
Celkem	47	100

Graf č.1 – grading onemocnění



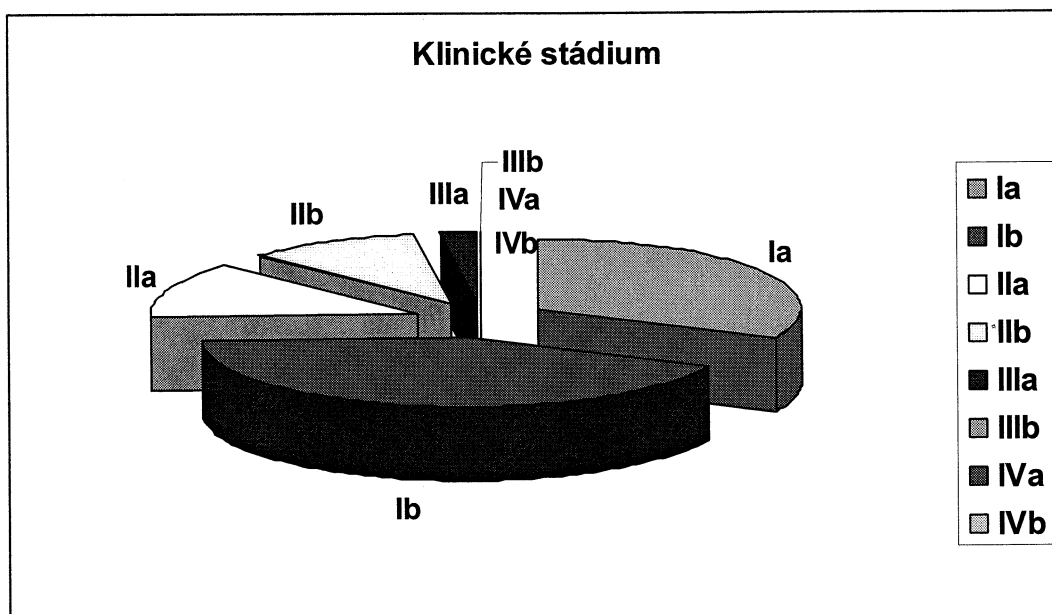
## 16.5. Klinické stadium

Nejčastěji bylo zjišťováno stadium Ib ( 20 pacientek, tedy 42,6%). Ia stadium mělo 15 žen (31,9%). Stadium IIa bylo nalezeno u 6 žen (12,8%), IIb u 5 (10,6%). U jedné pacientky bylo diagnostikováno a operováno stadium IIIa (2,1%).

Tabulka č.4 – klinické stádium onemocnění

	Počet	%
Ia	15	32
Ib	20	42,6
Bia	6	12,8
Lib	5	10,6
III	1	2,1
III	0	0
IVa	0	0
IVb	0	0
Celkem	47	100

Graf č.2 – klinické stádium onemocnění



## 16.6. Klinická stadia v závislosti na věku pacientek

Následující tabulka ukazuje věkové rozdělení pacientek ve stádiích onemocnění.

Tabulka č.5 – klinická stadia v závislosti na věku

	Počet	Ø věk (roky)
Ia	15	54,5
Ib	20	48,6
Bia	6	49,8
Lib	5	56,2
IIIa	1	47
Celkem	47	51,2

Z tabulky vyplývá, že naše údaje příliš neodpovídají obvykle uváděným normám, totiž že stadium Ia je nejčastěji zjišťováno u nižších věkových skupin než stadium IIIa. Náš soubor je však příliš malý na to, aby šlo ze získaných dat vytvářet smysluplné závěry. [2,6]

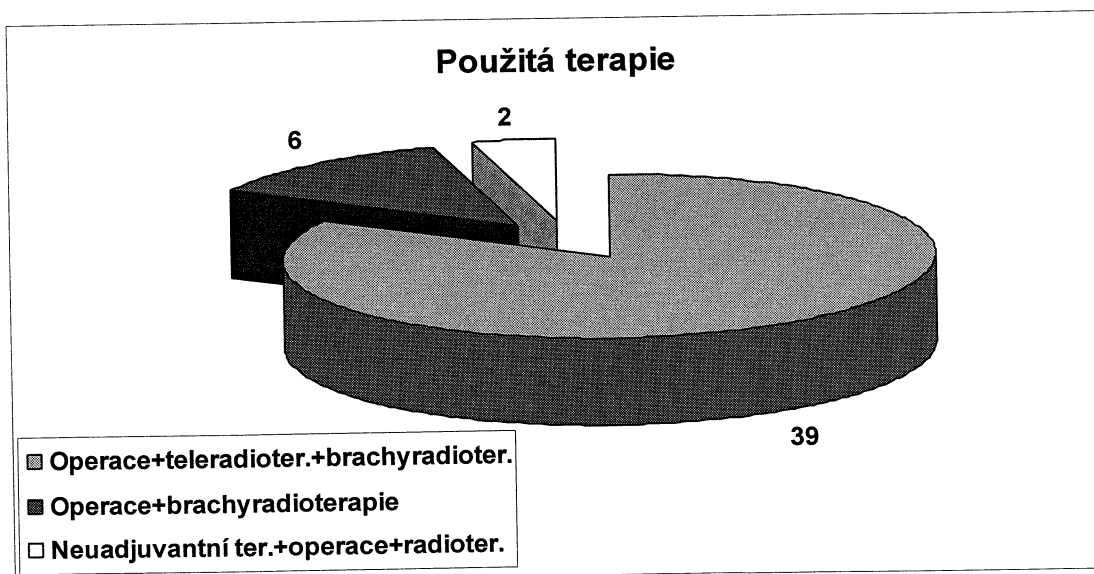
## 16.7. Použitá terapie

Z celkového počtu pacientek v letech 1994-1996 jich bylo 52 operováno. Tři z operovaných byly již pacientky s recidivami. Zbývá tedy 49 žen, které byly primárně léčeny chirurgicky, tj. 24% . U dvou pacientek nelze dohledat kompletní záznamy, proto nechme náš soubor kompletní v počtu 47 pacientek. Operaci v kombinaci s teleradioterapií a brachyterapií podstoupilo 39 žen, tedy 83%. 6 pacientek prodělalo operaci a brachyradioterapii tedy 12,8%. 2 pacientky podstoupily před vlastní operací neoadjuvantní chemoterapii a po operaci u nich následovala radioterapie..

Tabulka č.6 – druh terapie

	Počet	%
Operace+teleradioter.+brachyradioter.	39	82,3
Operace+brachyradioterapie	6	12,8
Neoadjuvantní ter.+operace+radioter.	2	4,3
<b>Celkem</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Graf č.3 – druh terapie



## 16.8. Přežívání pacientek v závislosti na klinickém stadiu

V tabulkách č. 7 a 8 jsou shrnuty údaje o přežívání pacientek po 1. a 5. roce dle klinického stádia v počtech pacientek a procentuálním vyjádření.

Tabulka č.7 - přežívání po 1. a 5. roce v závislosti na klinickém stadiu (počet)

	Počet	Po 1. roce (počet)	Po 5. roce (počet)
Ia	15	15	13
Ib	20	18	17
IIa	6	6	4
IIb	5	4	3
IIIa	1	1	1
Celkem	47	44	38

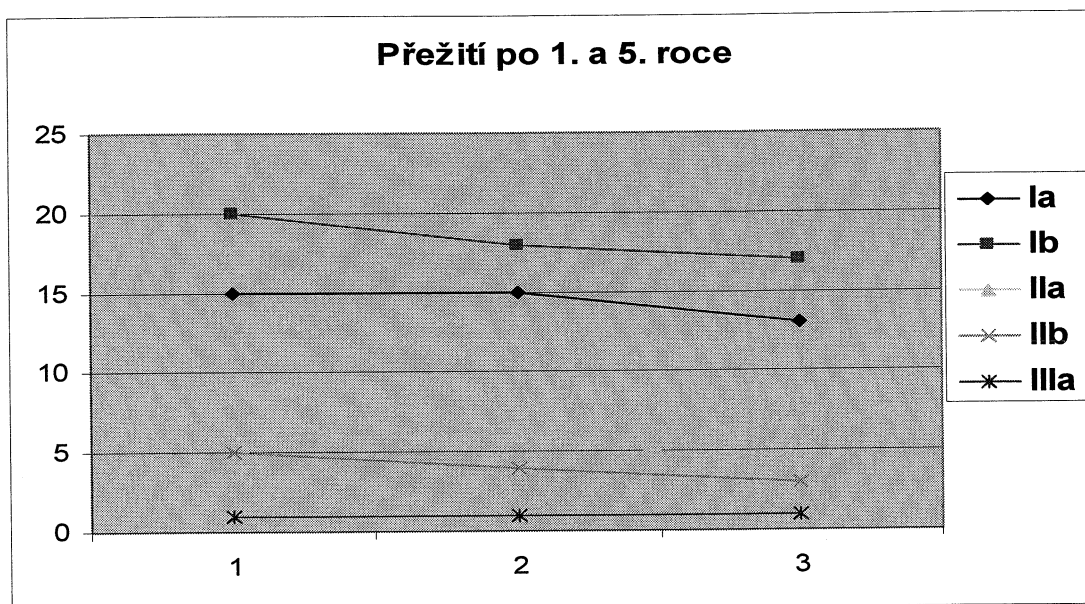
Tabulka č.8 - přežívání po 1. a 5. roce v závislosti na klinickém stadiu (%)

	Počet	Po 1. roce (%)	Po 5. roce (%)
Ia	15	100	86,7
Ib	20	90	85
IIa	6	100	66,7
IIb	5	80	60
IIIa	1	100	100
Celkem	47		
	Ø%	93,6	80,9

Z tabulky je jasně vidět, že pacientky s nižší hodnotou zjištěného klinického stádia měly jednoznačně vyšší procento pětiletého přežití než ty, u kterých bylo nalezeno pokročilejší klinické stadium (zde je výjimka u ženy ve stádiu IIIa, tabulka pak ukazuje 100% přežití. Je však jisté, že zde nejde o výpovědní hodnoty, kterou by bylo možné vztáhnout na celou populaci). Přehledné vyjádření znázorňuje graf č.4.



Graf č.4 - přežívání po 1. a 5. roce v závislosti na klinickém stadiu



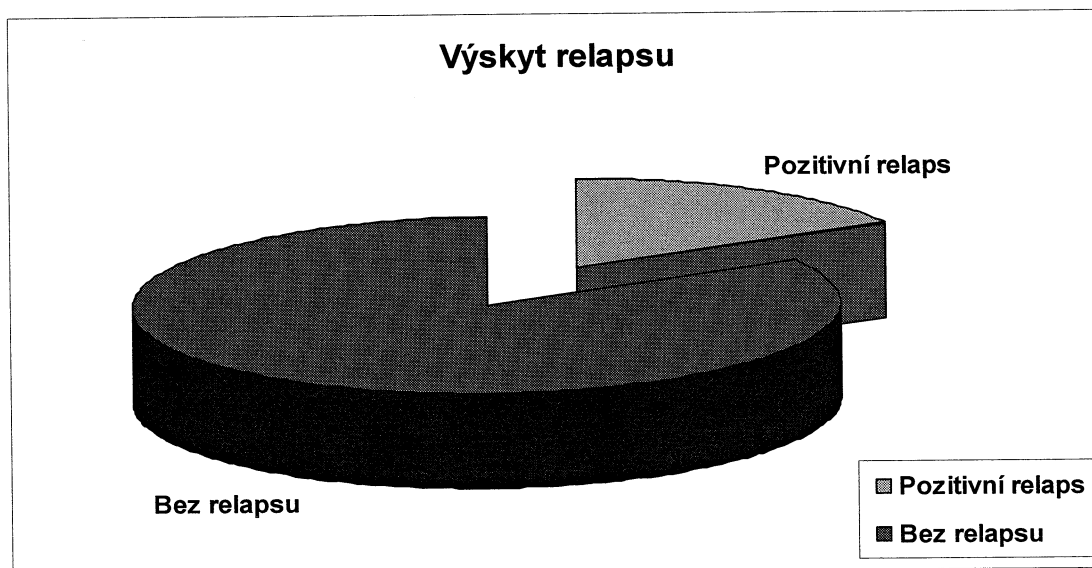
### 16.9. Relaps onemocnění

Přes veškerou péči věnovanou pacientkám našeho souboru se osmi (17%) z nich onemocnění po terapii objevilo znovu.

Tabulka č.9 - relaps

	Počet	%
<b>Pozitivní relaps</b>	<b>8</b>	<b>17</b>
<b>Bez relapsu</b>	<b>39</b>	<b>83</b>
<b>Celkem</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Graf č.5 – výskyt reelapsu



Nejčastěji (4 ženy) byl relaps zjištěn mimo rámec pravidelné dispenzarizační kontroly, kdy pacientka navštívila lékaře pro obtíže, které jí onemocnění způsobovalo. 2 případy byly odhaleny při pravidelné prohlídce a stejně tak dva na základě kontroly, kde už ovšem pacientky uváděly i subjektivní obtíže.

Tabulka č.10 – způsob záchytu relapsu v celém souboru

	Počet	%
Subjektivní obtíže	4	8,4
Dispenzarizační kontr.	2	4,3
Kombinace	2	4,3
Bez relapsu	39	83
Celkem	47	100

Tabulka č.11 - způsob záchytu relapsu (jen relaps)

	Počet	%
Subjektivní obtíže	4	50
Dispenzarizační kontr.	2	25
Kombinace	2	25
Celkem	8	100

## 16.10. Druh relapsu

Onemocnění se buď vrátilo v podobě lokální recidivy v poševním pahýlu (3 případy), nebo nejčastěji jako vzdálená metastáza (4 případy). U jedné ženy se relaps projevil jak vznikem lokální recidivy tak i výskytem vzdálených metastatických ložisek.

Tabulka č.12 – druh relapsu v celém souboru

	Počet	%
Metastáza	3	6,4
Lokální recidiva	4	8,5
Kombinace	1	2,1
Bez relapsu	39	83
Celkem	47	100

Tabulka č.13 – druh relapsu (jen relaps)

	Počet	%
Metastáza	3	37,5
Lokální recidiva	4	50
Kombinace	1	12,5
Celkem	8	100

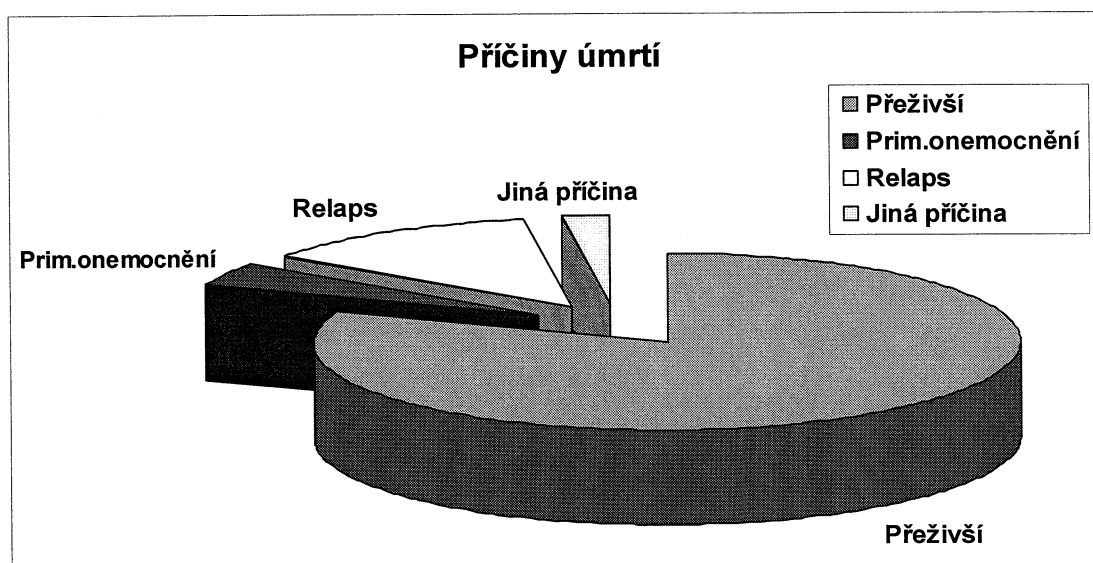
### 16.11. Příčiny úmrtí v souboru pacientek

V námi sledovaném souboru došlo celkem k devíti úmrtím pacientek, tedy 19,1% pacientek z našeho souboru nepřežilo. 6 žen zemřelo v souvislosti se vznikem relapsu onemocnění, tj. 12,8%. Přímo na primární onemocnění zemřely dvě pacientky (4,3%). Jednou bylo zaznamenáno úmrtí z příčiny, které s nejvyšší pravděpodobností nesouvisela s námi sledovaným onemocněním (2,1%).

Tabulka č.14 – příčiny úmrtí

	Počet	%
Přeživší	38	80,8
Prim.onemocnění	2	4,3
Relaps	6	12,8
Jiná příčina	1	2,1
Celkem	47	100

Graf č.6 – příčiny úmrtí



Nejvíce relapsů onemocnění bylo zaznamenáno ve skupině patientek s klinickým stadiem nádoru Ib – 3 ženy. Po dvou relapsech bylo zjištěno ve skupině se stadiem Ia a IIb . Ve stadiu IIb byl však nádor diagnostikován pouze u pěti osob, což může velmi podstatně zkreslovat výsledky.

Tabulka č.15 – příčina úmrtí patientek v celém souboru dle klinického stádia

	Na relaps	Na prim.onemoc.	Z jiných příčin
Ia	1	0	1
Ib	2	1	0
IIa	1	1	0
IIb	2	0	0
IIIa	0	0	0
<b>Celkem</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

Tabulka č.16 - příčina úmrtí patientek v celém souboru dle klinického stádia (%)

	Na relaps	Na prim.onemoc.	Z jiných příčin
Ia	2,1	0	2,1
Ib	4,3	2,1	0
IIa	2,1	2,1	0
IIb	4,3	0	0
IIIa	0	0	0
<b>Celkem</b>	<b>12,8</b>	<b>4,3</b>	<b>2,1</b>

## 16.12. Úmrtí patientek na relaps v závislosti na způsobu záchytu relapsu

Celkem v našem souboru zemřelo 6 patientek na relaps onemocnění, tj. 12,8%. Nejvíce úmrtí bylo ve skupině patientek zachycených díky subjektivním obtížím, které relapsy způsobovaly (3 ženy ze 4).1 žena zemřela na relaps objevený při dispenzarizační kontrole a obě dvě ženy, u nichž byl relaps onemocnění zjištěn při kontrole, ale které zároveň hlásily subjektivní obtíže, zemřely.

Tabulka č.17 – počet úmrtí vzhledem ke způsobu záchytu

	Počet	Četnost úmrtí
Subjektivní obtíže	4	3
Dispenzarizační kontr.	2	1
Kombinace	2	2
<b>Celkem</b>	<b>8</b>	<b>6</b>

### 16.13. Srovnání přežívání pacientek s relapsem a bez relapsu onemocnění

Tabulka č.18 - Srovnání přežívání pacientek ve skupině s relapsem a bez relapsu onemocnění

	Počet ve skupině	Četnost úmrtí	% z celku
S relapsem	8	6	12,8
Bez relapsu	39	3	6,4
Celkem	47	9	19,2

Z tabulky je jasně vidět, že pacientky s relapsem onemocnění měly mnohem horší prognózu než ty bez relapsu. Z 8 jich 6 zemřelo, tj. u 75% případů s relapsem onemocnění došlo k úmrtí. Naproti tomu ve skupině 39 pacientek bez relapsu onemocnění došlo k úmrtí jen ve třech případech, tj. v 7,7%.

### 16.14. Duplicitní tumory a úmrtí v souvislosti s nimi

V námi sledovaném souboru byl objeven duplicitní tumor pouze u jedné pacientky (2,1%). Jednalo se karcinom prsu, který byl odhalen při dispenzarizační mamografické prohlídce na které pacientka pravidelně docházela. Nelze jednoznačně určit, zda se onemocnění a jejich léčby ovlivňovaly či nikoliv. Jisté je, že pacientka ke dni 22.3.2006 žije bez relapsu.

Vzhledem k malému souboru pacientek a také k faktu, že duplicitní tumor byl nalezen pouze u jedné ženy, není možné zhodnotit význam duplicitních tumorů z hlediska dlouhodobého přežívání pacientek s diagnózou karcinomu čípku děložního a nelze ani určit přínos terciární prevence na záchyt duplicitních malignit.

## 17. DISKUSE

Hlavním úkolem této práce bylo zjistit, zda způsob odhalení vzniku relapsu má význam z hlediska dlouhodobého přežívání pacientek s diagnózou karcinomu čípku děložního, u kterých byla jako základní terapeutická metoda indikováno chirurgické řešení s kurativním záměrem. Bylo třeba ověřit, zda terciární prevence u operovaných žen měla smysl, tj. jestli byl rozdíl v přežívání pacientek, u kterých byl relaps odhalen díky

dispenzarizační kontrole a u těch, které si ho objevily samy na základě subjektivních obtíží, které onemocnění způsobovalo.

V našem souboru došlo k relapsu onemocnění v osmi případech, což činí 17% z celého souboru. S přihlédnutím na čísla, která ukazuje tabulka porovnávající úmrtí pacientek na relapsy v závislosti na způsobech záchytu, je na místě tvrdit, že význam způsobu odhalení relapsu (tedy terciární prevence) z hlediska délky přežití pacientek je přinejmenším velice sporný, neboť získaná data vykazují jen minimální rozdíly v přežívání pacientek s relapsem choroby odhaleným různými způsoby. Nutné ovšem dodat, že počet námi sledovaných pacientek je však příliš malý na to, aby mohly být vyřknuty závěry, jež by mohly být označeny za validní a daly se vztáhnout na populaci.

Dále je nutné zdůraznit, že i přes všechna zjištění si prostředky terciární prevence zachovávají smysl zejména u pacientek, které mohou trpět poléčebnými komplikacemi (především postradiačními, ale i pooperačními a postchemoterapeutickými), neboť právě díky pravidelným kontrolám mohou být včas odhaleny a řešeny. Nesporný význam mají dispenzarizační kontroly i u žen, u nichž je kromě somatického onemocnění i výrazná psychická nadstavba.

Studie provedená díky lékařským záznamům o 47 pacientkách Radioterapeutické a onkologické kliniky 3.LF UK, FN Královské Vinohrady prokázala, že rozvoj relapsu má významný negativní vliv na dlouhodobé přežívání pacientek v námi sledovaném souboru.

## **18. ZÁVĚR**

Studie provedená na souboru 47 pacientek Radioterapeutické a onkologické kliniky 3.LF UK, FN Královské Vinohrady, měla zjistit, zda existuje rozdíl v přežívání pacientek s diagnózou karcinomu čípku děložního primárně operovaných s kurativním záměrem, u nichž byl případný relaps odhalen buď při dispenzarizační kontrole nebo ho pacientka objevila sama díky potížím, které jí způsoboval, popř. kombinací obou metod současně.

Čísla získaná z chorobopisů a zpracovaná do tabulek a grafů však ukazují, že z hlediska prognózy dalšího přežívání není podstatné, jakým způsobem byl vlastní relaps odhalen a tudíž ukazuje, že vliv terciární prevence v tomto směru nebyl u našeho souboru nijak významný.

Oproti tomu význam pooperačního sledování z hlediska zachytu duplicit nemůže být ani potvrzen, ani vyvrácen, vzhledem k malé četnosti souboru patientek s duplicitou.

## **19. SOUHRN**

Hlavním cílem námi prováděné studie bylo zjistit, potvrdit, nebo vyvrátit, zda pooperační sledování (terciární prevence) patientek s primární diagnózou karcinomu čípku děložního má vliv na jejich dlouhodobé přežívání. Jinými slovy bylo potřeba určit, jestli dispenzarizační kontroly patientek primárně operovaných s kurativním záměrem mohou díky předpokládanému včasnějšímu zachytu případného relapsu a duplicity a tím pádem i jejich snazšímu a úspěšnějšímu řešení pozitivně ovlivnit délku přežití těchto žen.

Studie byla prováděná na Radioterapeutické a onkologické klinice 3.LF UK, FN Královské Vinohrady na souboru 47 patientek, u nichž k diagnóze primárního onemocnění došlo mezi 1.1.1994 – 31.12.1996. Ve sledovaném souboru bylo zachyceno celkem 8 relapsů (17%), 9 patientek zemřelo (19,2%), z toho 6 na relaps. Duplicita byla objevena pouze u jedné patientky.

Námi prováděná práce neprokázala významnější vliv způsobu zachytu případného relapsu onemocnění na dlouhodobé přežívání patientek, ale potvrdila, že rozvoj relapsu onemocnění u patientek s primární diagnózou karcinomu čípku děložního významně zhoršuje prognózu přežití takto postižených žen (z 8 patientek postižených relapsem onemocnění 6 zemřelo, naproti tomu v souboru 39 žen, u kterých relaps zjištěn nebyl, došlo k úmrtí jen ve třech případech!)

Vliv terciární prevence na zachyt duplicit nelze interpretovat vzhledem k velmi malému počtu patientek v souboru (pouze u jedné ženy byl objeven duplicitní nádor, tj. 2,1%).

## 20.SUMMARY

The objective of our study was to find out, confirm or disprove fact if post operative study (tertiary prophylaxis) of women with primary diagnosis of cervix carcinoma can influence their long-lasting live on. In other words we needed to establish whether regular examination of women who were performed an operation for therapy of cervix carcinoma can thanks to presumptive and prompt discovery of potential relapse and duplicity, and thereby easier and more successful solution of their problems influences positively the time of live on of these women.

The study was performed in Radiotherapeutical and Oncological department of the 3. Faculty of Medicine, Charles University, Královské Vinohrady. In total 47 patients who have diagnosed primary cervix carcinoma between 1.1 1994 and 31.12.1996 were involved in our study. Number of relapses was 8 (17%), 9 patients died (19,2%) – 6 of them because of relapse. Duplicity was recorded in 1 patient.

We concluded that our study did not prove more important influence of record of possible relapse of cervix carcinoma on long-lasting live on of women. Study on the other hand confirmed that development of relapse of illness in patient with primary diagnosis of cervix carcinoma exacerbates significantly prognosis of live on of these women (from 8 patients who relapsed 6 died, per contra in 39 women who did not relapse died only 3!). As far as record of duplicity is concerned, the influence of tertiary prophylaxis can not be interpreted because of small number of women in our study (the only one case of duplicity of cervix carcinoma was recorded e.g. 2,1%).



## **21. SEZNAM LITERARURY**

1. Klener.P. et al., Onkologie – doporučené postupy onkologické péče. Galén, 2000
2. Citterbart.K. et al., Gynekologie. Galén et Karolinum, 2001
3. Abeloff, Martin D. et al.,Clinical oncology. Churchill Livingstone, 2003
4. Klener. P. et al.,Klinická onkologie. Galén et Karolinum, 2002
5. Macků F. et al., Kompendium gynekologických operací. Grada publishing, 1995
6. Šafář P., Cervikální karcinom. Moderní gynekologie, 2000
7. Rob L., U rakoviny děložního čípku rozhoduje prevence, Gynekologie 2000
8. Zdravotnická statistika ÚZIS, Novotvary 1999, [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)
9. Kufe, Donald W. et al., Cancer medicine. Hamilton: BC Decker Inc., 2003
10. Citterbart K., Primární komplexní léčba operabilních stadií zhoubných nádorů děložního hrdla: Gynekologická operativa 2000, [www.medicina.cz](http://www.medicina.cz)
11. Rejthar A., Vojtíšek B.,Obecná patologie nádorového růstu, Avicenum, 2000