

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmakologie a toxikologie

Léčba karcinomu děložního čípku

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ludmila Melicharová
Hradec Králové 2010

Lenka Bártová

Ráda bych poděkovala všem, kteří mi byli jakkoliv nápomocni při vypracování této diplomové práce. Zejména však vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Ludmile Melicharové za její ochotu, obětavost a čas, který mi věnovala.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Autor: Lenka Bártová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ludmila Melicharová

Název diplomové práce: **Léčba karcinomu děložního čípku**

Tato diplomová práce se zabývá možnostmi prevence a léčby karcinomu děložního čípku. V teoretické části jsou uvedeny základní informace o tomto onemocnění, o prevenci a o léčebných postupech.

Součástí této diplomové práce je také dotazník, ve kterém jsou zjišťovány znalosti žen o rakovině děložního čípku. Výsledky jsou zpracovány graficky i textově.

ABSTRACT

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of farmakology and toxikology

Author: Lenka Bártová

Director of my diploma work: PharmDr. Ludmila Melicharová

Title of diploma work: **The therapy of the cervical cancer**

This diploma work describes the possibilities of prevention and medical treatment of the cancer of the uterine uvula. The theoretical part contains the fundamental information about this disease, prevention and medical procedures.

The inseparable part of this diploma work forms also the Questionnaire, reflecting the knowledge of women regarding the cancer of the uterine uvula. The overall results are processed in graphical and also word style.

Obsah

1. ÚVOD	7
2. ZÁKLADY ANATOMIE A FYZIOLOGIE DĚLOHY	8
3. KARCINOM DĚLOŽNÍHO ČÍPKU	11
3.1 Epidemiologie	11
3.2 Etiologie	12
3.3 Prekancerózy	13
3.4 Histopatologická klasifikace	15
3.5 Lokalizace a šíření	15
3.6 Symptomy	16
3.7 Diagnostika a staging.....	16
3.7.1 Diagnostika.....	16
3.7.2 Staging	17
3.8 Prognóza.....	20
4. PREVENCE	21
4.1 Sekundární prevence – screening	21
4.2 Primární prevence – vakcinace.....	23
5. LÉČBA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO ČÍPKU	29
5.1 Chirurgická léčba	32
5.2 Radioterapie.....	36
5.3 Chemoterapie	43
5.3.1 Cytostatika.....	47
5.4 Další možnosti léčby	60
6. DOTAZNÍK	63
7. ZÁVĚR	71
8. SOUHRN	72
9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	74

1. ÚVOD

Karcinom děložního čípku se řadí k nejčastějším zhoubným onemocněním žen, a to jak z celosvětového pohledu, tak v České republice. U nás se incidence již po několik desítek let pohybuje kolem dvaceti nových onemocnění na 100 000 žen za rok.

Problematika tohoto onemocnění je aktuální jak u dospívajících dívek, tak u starších žen. V rámci své budoucí profese se jistě setkám s celou řadou žen, které si budou chtít pohovořit o tomto problému, a mým posláním bude poradit jim, jak se chránit před tímto onemocněním, jaké jsou možnosti prevence, jaké vakcíny jsou k dispozici u nás na trhu a jaké jsou možnosti léčby již samotného karcinomu děložního čípku. Právě tento fakt mě přivedl k výběru tématu diplomové práce. Mám zájem dozvědět se o tomto onemocnění zajímavé informace a ty pak předávat dále.

Ve své práci se věnuji nejdříve velmi krátce základům anatomie a fyziologie ženské dělohy. Dále se snažím shrnout obecné poznatky týkající se karcinomu děložního čípku – jako je epidemiologie, etiologie, patogeneze, klinické projevy, diagnostika, atd.. Cervikální karcinom je jediným zhoubným nádorem, proti kterému lze očkovat. Vakcinace je účinným nástrojem primární prevence. Ta je u tohoto onemocnění velmi důležitá. I já se zabývám ve své práci touto oblastí. V neposlední řadě se věnuji možnostem terapie karcinomu děložního čípku.

V rámci své diplomové práce jsem také provedla průzkum informovanosti žen o tomto problému prostřednictvím dotazníku, který vyhodnocuji v poslední části své práce.

Hlavním cílem této práce je poskytnout ucelený přehled možností současné léčby karcinomu děložního čípku.

2. ZÁKLADY ANATOMIE A FYZIOLOGIE DĚLOHY

Děloha (*uterus*) je dutý, silnostěnný, svalový orgán uložený v malé pánvi, mezi močovým měchýřem a konečníkem. U dospělé ženy má tvar oploštělé hrušky. Polohu dělohy udržuje podpůrný a závěsný aparát.

Člení se na dvě základní části:

- děložní tělo (*corpus uteri*)
- děložní hrdlo (*cervix uteri*)

Obě části se liší stavbou, funkcí, rozdílnou citlivostí na pohlavní hormony i patologickými procesy, které je postihují ¹.

Děložní tělo tvoří:

- přední stěna – *facies vesicalis*, která je přivrácená k močovému měchýři
- zadní stěna – *facies intestinalis*, která je obrácená vzhůru proti střevním kličkám
- dno děložní – *fundus uteri* - nejširší část těla, nad vstupem vejcovodů
- rohy děložní – *cornua uteri* – výběžky z okrajů fundu, v nichž vstupují do dělohy vejcovody

Mezi tělem a hrdlem je malý spojovací úsek – **isthmus uteri**.

Děložní hrdlo je rozděleno na:

- *portio supravaginalis cervicis* – horní úsek hrdla, nad připojením pochvy
- *portio vaginalis cervicis* – čípek děložní – dolní konický a zaoblený úsek hrdla pod klenbami poševními, který vyčnívá do dutiny pochvy

Na čípku je viditelný přední a zadní pysk a mezi nimi zevní branka děložní – **ostium uteri**, což je otvor děložní dutiny do vaginy ².

Stavba děložní stěny

Děložní stěna je složena ze tří vrstev:

a) endometrium – sliznice

Sliznice má šedorůžovou barvu a je na povrchu kryta jednovrstevným

cylindrickým epitelem. Obsahuje tubulózní žlázy (*glandulae uterinae*), které zasahují až do myometria. Děložní hrdlo má dva druhy epitelu – kanál hrdla vystýlá cylindrický epitel uspořádaný v řasy a tvořený hlenotvornými buňkami, část hrdla obrácená do poševní dutiny má sliznici se stejnou výstelkou jako pochva - s epitelem vrstevnatým, dlaždicovým¹.

Endometrium prodělává charakteristické změny, které se označují jako menstruační cyklus. Ve vztahu k tomuto cyklu má endometrium dvě vrstvy:

- zona basalis – srůstá s myometriem, je stabilní a v průběhu cyklu se podstatně nemění
- zona functionalis – povrchová vrstva sliznice, která prochází v průběhu cyklu charakteristickými změnami v několika fázích

b) myometrium – svalovina

Tato vrstva se skládá ze snopců hladké svaloviny, které jsou prostoupeny vazivem. Vazivo v premenstruačním období zduří a zvyšuje se v něm množství tekutiny. Dále obsahuje krevní a lymfatické cévy a autonomní nervy.

Svalovina vytváří jednotlivé vrstvy s různou prostorovou úpravou snopců:

- podslizniční vrstva
- vaskulární vrstva
- supravaskulární vrstva
- subserosní vrstva

c) perimetrium – peritoneum širokého děložního vazů

Tvoří povrch dělohy a je s ní pevně srostlé. Peritoneum přechází dvěma vkleslinami (*excavatio vesicouterina* a *rectouterina*) z dělohy na močový měchýř a na rectum².

Menstruační cyklus

Změny děložního endometria jsou projevem cyklické produkce estrogenů a progesteronu ovarií.

Menstruační cyklus probíhá v několika fázích:

a) fáze proliferační (*folikulární, estrogenová*)

Tato fáze probíhá od 5. do 14. dne cyklu. Pod vlivem estrogenů z rostoucího a zrajícího folikulu ovaria se zvýší mitotická aktivita buněk sliznice, dochází k regeneraci epitelu a proliferaci děložních žlázek. V době ovulace (*asi 14. den cyklu*) je děložní sliznice v klidu.

b) fáze sekreční (*luteální, progesteronová*)

Tato fáze probíhá od 15. do 28. dne cyklu. Pod vlivem progesteronu produkovaného žlutým tělískem se sliznice dále zkypruje, žlásky se rozšiřují a naplňují se hlenovitým sekretem s glykogenem a lipidy a dochází k poklesu obsahu vody v buňkách sliznice. Ta se tak připravuje k přijetí oplozeného vajíčka – k nidaci. Jestliže nedojde k oplození, žluté tělísko regreduje a prudce klesá produkce progesteronu a estrogenů.

c) fáze ischemická (*premenstruační*)

Při této fázi dochází ke kontrakci arteriol v endometriu a následkem toho ke snížení prokrvení děložní sliznice.

d) fáze menstruační (*deskvamační*)

Nedostatečné prokrvení vede k nekróze buněk. Ty se odlučují a dochází k deskvamaci povrchové vrstvy sliznice. Nekróza naruší i arterioly a současně s deskvamovanou sliznicí odchází i menstruační krev. Vypuzení tohoto obsahu napomáhají kontrakce dělohy.

Po 3 až 7 dnech menstruace se vlivem hormonů ovarií celý cyklus opakuje³.

Popsané změny probíhají ve sliznici děložního těla. Hrdlo děložní se účastní cyklu jen tím, že jeho žlásky v sekreční fázi vylučují více hlenu. K odlučování sliznice nedochází².

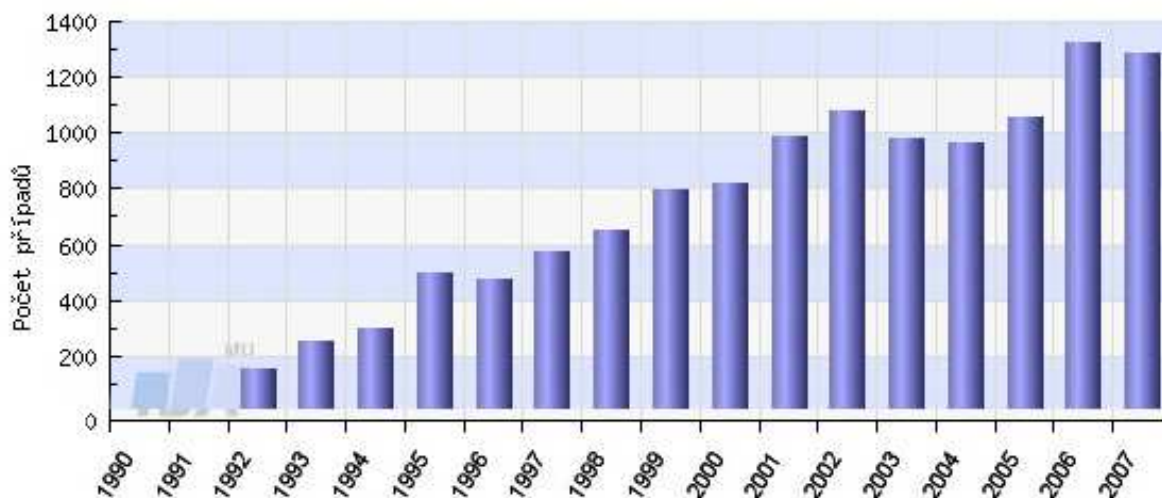
3. KARCINOM DĚLOŽNÍHO ČÍPKU

3.1. EPIDEMIOLOGIE

Karcinom děložního čípku je ve světovém měřítku druhým nejčastějším zhoubným onemocněním u žen, po karcinomu prsu. Každý rok onemocní téměř půl milionu žen a více než 270 000 jich na toto onemocnění umírá. Nejhorší situace je v rozvojových zemích (*Afrika, Asie, Jižní Amerika*).

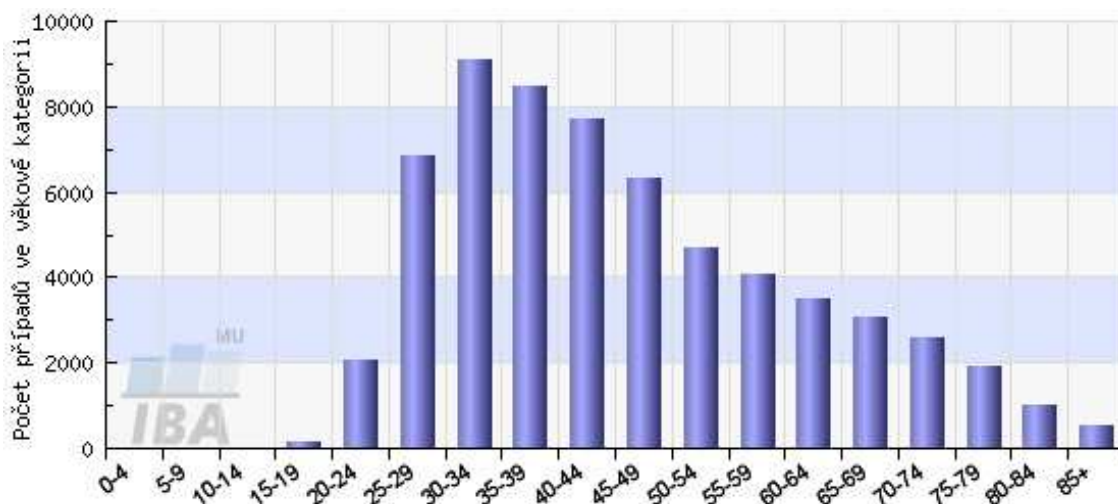
V Evropě se zjišťuje každoročně více než 60 000 nových onemocnění. Incidence je v různých zemích Evropy odlišná. Například ve Finsku činí 4,3 na 100 000 žen a naproti tomu v Srbsku a Černé Hoře 27,4 na 100 000 žen ⁴.

Situace u nás v České republice je již několik let bez viditelných změn. Incidence se pohybuje kolem 20 na 100 000 žen. Každoročně tedy onemocní více než 1000 žen a asi 400 na tuto diagnózu umírá ⁵.



Obr.1. Incidence karcinomu děložního čípku v České republice od roku 1990 do roku 2007 ⁶

Karcinom děložního čípku se vyskytuje u žen různého věku. Věkově specifická incidence začíná významně růst již od 29. roku života a vrcholu dosahuje u žen ve věku 45 – 55 let ⁴.



Obr.2. Incidence karcinomu děložního čípku v jednotlivých věkových kategoriích žen. ⁶

3.2. ETIOLOGIE

V současnosti se za nejdůležitější etiologický faktor považuje přetrvávající infekce rizikovým typem humánního papilomaviru – **HPV infekce. Papilomaviry – PV** jsou malé onkogenní DNA nádorové viry, řazené do čeledi Papillomaviridae. V současnosti známe více než 120 typů HPV, asi 30 typů má vyšší přilnavost k močopohlavnímu ústrojí. Tyto viry způsobují změny téměř výhradně na pohlavních orgánech – na děložním čípku, pochvě, zevních rodidlech, penisu a konečníku ⁷.

Dle jejich onkogenního potenciálu se rozlišují:

- **nízce rizikové (low risk) - LR**, které způsobují především vznik nezhoubných pohlavních bradaviček (*kondylomat*). Hlavními zástupci této skupiny jsou **HPV 6 a HPV 11**.
- **vysoce rizikové (high risk) – HR**, které jsou příčinou rakoviny děložního čípku. Hlavními zástupci této skupiny jsou HPV 16, 18, 31, 33, 45 a 52. Asi 70 % ze všech případů rakoviny děložního čípku způsobují typy **HPV 16 a HPV 18** ⁸.

Papilomaviry jsou druhově specifické, nejsou přenosné na jiný živočišný druh. Jsou také tkáňově specifické. Infikují epitelální buňky, a to buď

slizniční nebo kožní. K infekci jsou vnímavé nezralé buňky v bazální vrstvě epitelu. Viry do nich vstupují při kontaktu kůže nebo sliznice v místě mikroskopických poranění neinfikovaného jedince s infikovaným partnerem.

Genitální infekce HPV se přenášejí především sexuálním stykem. V průběhu života se až 80% sexuálně aktivních osob setká alespoň s jedním typem. Většina infekcí je klinicky zcela bezpříznaková a můžeme ji zjistit pouze v buňkách stěru z děložního čípku. Většinu těchto infekcí odstraní imunitní systém ženy sám. Právě neschopnost imunitního systému virovou infekci zlikvidovat je hlavní příčinou přetrvávání infekce HPV. Pokud infekce přetrvává dostatečně dlouho, mohou se vyvinout těžké intraepiteliální léze, které bez adekvátního ošetření přecházejí v invazivní karcinom děložního čípku⁹.

Podpůrné faktory pro vznik rakoviny děložního čípku:

- časný začátek sexuálního života (*před 16. rokem*)
- vyšší počet sexuálních partnerů –sexuální promiskuita
- poruchy imunitního systému (*HIV pozitivita, imunosuprese*)
- vyšší počet porodů a potratů
- kouření cigaret (*nitrosaminy v cig. kouří působí přímo na sliznici*)
- nízká socioekonomická úroveň
- další infekce (*chlamydie, herpes virus 2, cytomegalovirus*)
- rodinná zátěž (*matka či sestra*)¹⁰

3.3. PREKANCERÓZY

Prekancerózy (*dysplazie*) jsou intraepiteliální změny, které představují vysoké riziko budoucího rozvoje invazivního nádoru. Vycházejí z dlaždicobuněčného i žlázového epitelu děložního čípku. Mnohem častější je výskyt dlaždicobuněčných prekanceróz.

Tyto změny epitelu děložního čípku se označují jako **cervikální intraepiteliální neoplazie – CIN**. Dochází při nich k alteraci dlaždicového

epitelu s abnormální buněčnou proliferací. Objevují se charakteristické cytologické atypie, které postihují v různé míře vrstvy epitelu ¹¹.

Dle závažnosti se rozlišují tři stupně dysplazie:

a) CIN 1 – LSIL (*low grade skvamózní intraepiteliální léze*) – lehká dysplazie prvního stupně – akutní, produktivní a přechodná infekce HPV, která je charakterizována změnami v dolní třetině epitelu, jako jsou např. poruchy vrstvení a diferenciací, zvětšení jader, hyperchromazie v suprabazálních buňkách

b) CIN 2 – HSIL (*high grade skvamózní intraepiteliální léze*) – střední dysplazie druhého stupně – chronická, proliferační a perzistující infekce HPV, která je charakterizována změnami v dolních dvou třetinách epitelu, jako jsou např. zvětšení jader s dvojjaderností, nepravidelnosti jaderné membrány, hyperchromazie, abnormální mitotická aktivita a poruchy diferenciací epitelu

c) CIN 3, carcinoma in situ – HSIL (*high grade skvamózní intraepiteliální léze*) – těžká dysplazie třetího stupně – chronická, proliferační a perzistující infekce HPV, která je charakterizována změnami v celé tloušťce epitelu, jako jsou např. výrazné jaderné abnormality (zvětšení jader, hrubý chromatin, dvojjadernost), vysoký počet atypických mitóz, ztráty vrstvení a diferenciací epitelu ¹⁰

U převážné většiny dysplastických změn, zejména prvního stupně CIN 1, dochází u mladých dívek ke spontánní regresi. Většinu HPV infekcí u žen do pětatřiceti dokáže jejich imunitní systém zlikvidovat. Pouze u menšího procenta dochází k postupné progresi patologických změn epitelu a k vývoji invazivního karcinomu děložního čípku. Tento proces je dlouhodobý, trvající až deset let ¹².

Výraznou tendenci k progresi mají především dysplazie středního a těžkého stupně – CIN 2 a CIN 3, které jsou pravými prekurzory dlaždicobuněčného karcinomu.

Míra progresu u jednotlivých dysplazií je:

CIN 1 – 10-20%

CIN 2 – 30%

CIN 3 – více než 70%

Všechny dysplazie je nutné pečlivě sledovat a léčit. Karcinom děložního čípku je preventabilní nádor, při kvalitním screeningu je možné ve většině případů zachytit již tato přednádorová stadia ¹⁰.

3.4. HISTOPATOLOGICKÁ KLASIFIKACE

Naprostou většinu nádorů děložního čípku představují maligní epitelové nádory. A mezi těmito nádory převažuje **dlaždicobuněčný (spinozellulární) karcinom**, který tvoří až 80% cervikálních nádorů. Dále se můžeme setkat také s endocervikálním **adenokarcinomem z cylindrických buněk (žlázový karcinom)**, který tvoří asi 10-15% cervikálních nádorů.

Ostatní maligní nádory jsou málo časté – jako jsou např. mezenchymální nádory, smíšené epitelové a mezenchymální nádory ¹⁸.

3.5. LOKALIZACE A ŠÍŘENÍ

Karcinom děložního čípku vzniká a roste buď na povrchu děložního čípku – **exocervikální forma**, nebo v cervikálním kanále – **endocervikální forma**. Častější karcinom rostoucí na povrchu čípku vytváří objemné květákovité nádorové masy, které prominují do pochvy a kontaktně silně krvácí. Naproti tomu karcinom postihující kanál čípku roste často dlouhou dobu zcela bez příznaků s invazivním růstem směrem do parametrií a rychle se šíří do lymfatické spádové oblasti ¹³.

Šíření karcinomu čípku je obvykle kontinuální a postihuje:

- parametria
- myometrium krčku a těla děložního
- vaginální epitel
- lymfatické uzliny

Postižené lymfatické uzliny adherují k ilickým cévám a ureterům. To má za následek poruchy žilního odtoku z dolních končetin – trombóza a urologické komplikace následkem městnání moči – uremie, renální insuficience.

Růstem nádoru do okolí, do močového měchýře a rekta, mohou vznikat tumorózní píštěle. Vzdálené metastázy postihující játra, plíce nebo kosti jsou vzácné ¹⁴.

3.6. SYMPTOMY

Nejčastějšími symptomy jsou:

- vodnatý až krvavý výtok
- nepravidelné metroragie
- kontaktní krvácení (*po pohlavním styku*)
- bolesti v podbřišku
- urologické komplikace (*dysurie, hematurie*) ¹⁴

Počáteční fáze onemocnění nemá výrazné projevy. Jediným problémem může být nenápadný výtok a špinění po pohlavním styku. Pokud není žena pravidelně vyšetřována, vzniklý zhoubný nádor se většinou projeví až v poměrně pokročilém stádiu. S rozvojem choroby se přidávají výraznější projevy krvácení (*po stolici, při zapojení břišního lisu*). Dále se mohou objevit bolesti v křížové krajině a podbřišku nebo příznaky vzniklé šířením nádoru do okolních tkání, jako jsou např. obtíže při močení, krvácení z močové trubice či konečníku a otok dolních končetin ¹⁵.

3.7. DIAGNOSTIKA A STAGING

3.7.1. DIAGNOSTIKA

Diagnostika prekanceróz i karcinomů děložního čípku je založena na onkologické cytologii a kolposkopii. Tyto metody může doplňovat HPV test.

- **Kolposkopie** umožňuje přímé prohlížení děložního čípku pomocí kolposkopu. Její hlavní význam spočívá ve zjištění základních změn na čípku a v určení závažnosti lézí ¹⁶.
- **Onkologická cytologie** má největší využití ve screeningu a v diagnostice cervikálních lézí. Její hlavní význam spočívá v hodnocení změn dlaždicového i žlázového epitelu, přítomnosti mikroorganismů či zánětu. Podstatou této metody je stěr buněk z povrchu a kanálu děložního čípku pomocí vatové štětičky či kartáčku a následný nátěr na podložní sklíčko. Hodnocení vzorku se provádí pod mikroskopem v cytologické laboratoři. Spolehlivost záchytu závažných změn je dle kvality laboratoře 55-90%.
- **HPV testace** je metoda, která zvyšuje senzitivitu onkologické cytologie nad 97%. Podstatou je testování přítomnosti onkogenních papilomavirů pomocí molekulárně biologických technik (*DNA hybridizace a PCR*) stanovujících přítomnost virové DNA.
- Závažnost nálezů, zjištěných kolposkopií a cytologií, definitivně potvrdí **histopatologické vyšetření tkáně** ¹⁷.

3.7.2. STAGING

Při potvrzení karcinomu je potřeba provést řadu vyšetření k určení rozsahu onemocnění – klinický staging.

Obligatorní (základní) vyšetření:

- anamnéza
- gynekologické vyšetření onkologem, včetně vyšetření konečníkem
- rentgenové vyšetření plic (*k posouzení šíření nádoru do plic*)

- cystoskopie a rektoskopie (*vyšetření močového měchýře a konečníku pomocí endoskopu*)
- hematologické vyšetření včetně koagulačních faktorů a HIV
- biochemické vyšetření krve a moče ¹⁵

Pro kvalitní stanovení rozsahu nádoru se využívají přesné zobrazovací metody, mezi které patří **gynekologický ultrazvuk** pánve a břišní dutiny nebo **magnetická rezonance** pánve.

Tyto metody umožňují zhodnotit také infiltraci parametrií, šíření nádoru do okolních orgánů (*do pochvy, stěny močového měchýře a rekta*), postižení lymfatických uzlin či přítomnost vzdálených metastáz ¹⁸.

Fakultativní (volitelná) vyšetření:

- CT vyšetření (*zejména pro zjištění stavu mízních uzlin*)
- intravenózní urografie (*pro zjištění stavu ledvin a vývodných močových cest*)
- nádorové markery – zejména SCCA (*squamous cell carcinoma antigen*), jedná se o látky uvolňované nádorem do krevního oběhu. Pro diagnózu nemají zásadní význam, využívají se hlavně při stanovení prognózy a během kontrol po léčbě ke včasnému odhalení recidivy.
- lymfografie (*znázornění lymfatických cév a pánevních uzlin*) ¹⁵

Hlavním cílem stagingu je získání co nejpřesnější informace o rozsahu onemocnění a stanovení klinického stádia onemocnění.

Význam stagingu spočívá v:

- plánování adekvátní léčby
- hodnocení výsledků léčby
- srovnání výsledků léčby
- poskytnutí prognostických údajů
- jednoznačném popisu rozsahu onemocnění¹⁹

Na základě těchto provedených vyšetření stanovíme klinické stadium onemocnění.

Klinická stadia karcinomu děložního čípku – figo klasifikace

- **Stádium 0** – preinvazivní karcinom (*carcinoma in situ – CIS*)
- **Stádium 1** – karcinom je omezen na děložní čípek
 - 1A karcinom zjistitelný výhradně mikroskopicky
 - 1A1 minimální mikroskopická invaze, menší než 3mm do hloubky
 - 1A2 nádor s invazí do hloubky nepřesahující 5mm od bazální membrány
 - 1B léze větší než u stádia 1A
 - 1B1 léze menší než 4cm
 - 1B2 léze větší než 4cm
- **Stádium 2** – karcinom se šíří mimo oblast čípku, ale nedosahuje pánevních stěn a dolní třetiny pochvy
 - 2A bez postižení parametrií
 - 2B šíření do parametrií
- **Stádium 3** – karcinom se šíří k pánevním stěnám a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
 - 3A postižení dolní třetiny pochvy bez šíření k pánevní stěně
 - 3B šíření k pánevní stěně a/nebo hydronefróza či afunkce ledviny v souvislosti s nádorovým infiltrátem
- **Stádium 4** – karcinom se šíří za hranice malé pánve a/nebo prorůstá do sliznice močového měchýře a rekta
 - 4A prorůstání do okolních orgánů (*močový měchýř, rektum*)
 - 4B vzdálené metastázy¹³

3.8. PROGNÓZA

Prognóza karcinomu děložního čípku závisí na celé řadě faktorů.

Hlavním prognostickým faktorem je **klinické stádium onemocnění**. Úspěšnost léčby je hodnocena pětiletým přežitím a je přímo úměrná stádiu karcinomu. Dle statistických hodnocení lze předpokládat pětileté přežití u:

- Stádia 1 – v 80-85%
- Stádia 2 – v 50-65%
- Stádia 3 – v 30-40%
- Stádia 4 – v méně než 12% ¹⁴

Dalšími prognostickými faktory jsou:

- velikost primárního nádoru a hloubka invaze
- vzdálenost nádoru od okraje hrdla
- extenze nádoru do děložního těla
- invaze do krevních a lymfatických cév
- nádorové postižení lymfatických uzlin
- celkový stav pacientky, přidružené nemoci, poruchy imunity ¹²

Prekancerózy i časně detekované nádory je možné dnes velice spolehlivě vyléčit. Naproti tomu léčba pokročilých stádií onemocnění je pro pacientku velmi náročná a finančně značně nákladná. Léčebné výsledky přitom nejsou příliš optimistické.

Z tohoto důvodu je nutné klást důraz na časný záchyt choroby. Velmi důležitá je u tohoto onemocnění prevence, které se věnuji v následující části mé diplomové práce.

4. PREVENCE

Prevence je u karcinomu děložního čípku velmi důležitá. Hlavním preventivním opatřením, určeným pro každou ženu, je aktivní vyhledávání předrakovinových změn během gynekologických preventivních prohlídek tak, aby k ošetření došlo ještě před rozvojem rakoviny.

Druhou možností je zabránit samotnému vzniku HPV infekce. Nejnovější metodou ochrany proti HPV infekci je očkování.

Každá žena, která byla očkována, má výrazně snížené riziko vzniku rakoviny děložního čípku. Přesto se u ní může rakovina objevit, protože vakcína nechrání proti všem typům HPV. Je tedy nezbytné, aby i očkovaná žena nadále docházela na pravidelné gynekologické kontroly.

Kombinace očkování a pravidelných gynekologických kontrol je nejspolehlivější metodou prevence rakoviny děložního čípku²⁰.

4.1. SEKUNDÁRNÍ PREVENCE – SCREENING

Nejedná se vlastně o prevenci (*tedy o zábranu vzniku*), ale o zjištění časných změn na děložním čípku a o zabránění vývinu maligního nádoru. Podstatou jsou pravidelné gynekologické prohlídky, jejichž součástí je i onkologická prevence založená na cytologickém vyšetření děložního čípku²¹.

Cytologický stěr z čípku je jednoduchá a rychlá metoda, při které gynekolog odebere buňky z děložního čípku a materiál následně pošle k vyšetření do cytologické laboratoře. Tam zjistí, zda stěr neobsahuje změněné buňky, které by mohly být signálem přednádorového stavu. Zprávu z laboratoře obdrží gynekolog zpravidla do čtrnácti dnů.

Většina žen má normální nález. Jestliže je nález abnormální, znamená to, že vzorek obsahuje změněné buňky. Obvykle nejsou tyto změny závažné a neznamenají, že žena má rakovinu. Je však důležité absolvovat další vyšetření, kterým je obvykle opakovaný stěr z děložního čípku nebo detailnější vyšetření kolposkopicky.

Ženy s abnormálním nálezem musí být i nadále pečlivě sledovány, aby se předešlo případnému vzniku rakoviny²².

Sekundární prevence je hlavní zbraní v boji proti tomuto onemocnění. U nás v České republice jsou zavedeny tři preventivní screeningové programy pro záchyt zhoubných nádorů: děložního čípku, prsu a kolorekta. Máme i značný počet specializovaných pracovišť a špičková onkologická centra²³.

Počátkem roku 2009 byl zahájen organizovaný screening karcinomu děložního čípku. Ústřední součástí screeningu jsou akreditované cytologické laboratoře., které hodnotí stěry v rámci pravidelné gynekologické preventivní prohlídky. Tyto laboratoře zajišťují také sběr dat o vyšetřeních a jejich analýzu. Získaná data na konci každého čtvrtletí odesílají do centrální databáze. Nově zavedený informační systém umožňuje průběžnou kontrolu kvality zapojených center, dostupnosti vyšetření a populačního pokrytí. Především však zajišťuje průběžné monitorování screeningového procesu a zpřístupnění zjištěných výsledků odborné i široké veřejnosti. Bez dat a informované společnosti se fungující screening neobejde. Tento informační systém vybudoval a spravuje jej Institut biostatistiky a analýz Masarykovy university¹⁰.

Nezbytnou podmínkou úspěchu metod sekundární prevence je však účast většiny žen. A to je největším problémem. Část žen na gynekologickou prohlídku vůbec nechodí nebo nepřicházejí dostatečně pravidelně. U mladších žen není tento faktor tolik závažný. Ty často chodí na gynekologické prohlídky v souvislosti s těhotenstvím a předpisem antikoncepce. Nepříznivá situace je u starších žen, především ve věku nad 60 let., které méně chodí na gynekologické prohlídky a jsou přitom rizikovou skupinou. Zde je třeba zapojit praktické lékaře, k nimž tyto starší pacientky dochází²³.

Zavedením organizovaného screeningu a zapojením většiny žen lze očekávat v následujících letech podstatné snížení incidence a mortality karcinomu děložního čípku.

4.2. PRIMÁRNÍ PREVENCE – VAKCINACE

V roce 1983 učinili výzkumníci laboratoře Haralda zur Hausena z Heidelbergu objev, že lidská papillomavirová infekce je příčinou vzniku cervikálního karcinomu. Tento důležitý objev přinesl myšlenku na HPV imunizaci, která je dnes skutečností ²⁴.

Očkování proti HPV infekci je v současné době podstatou primární prevence (*zábrany vzniku*) rakoviny děložního čípku. Cervikální karcinom je tak jediným zhoubným nádorem, proti kterému je možné očkovat ²¹.

Pro klinické užití jsou u nás k dispozici dvě profylaktické vakcíny – kvadrivalentní vakcína **SILGARD** a bivalentní vakcína **CERVARIX**. Obě vakcíny nemají terapeutický účinek. Jsou tedy neúčinné při přetrvávající infekci či při probíhajícím onemocnění. Očkování chrání pouze proti infekci vyvolané ostatními typy či proti reinfekci ²⁴.

Mechanismus účinku profylaktických vakcín:

Principem preventivní vakcíny je schopnost organismu vytvořit paměťové buňky a protilátky proti L1 proteinům, které jsou ve vakcíně obsaženy. Protein L1 je strukturálním kapsidovým proteinem HPV virionu. Je genotypově specifický, tj. odlišný pro jednotlivé typy HPV.

Samotný protein L1 nedosahuje vysokého imunogenního účinku. Teprve jeho seskupením do částic, které se svou strukturou podobají původnímu HPV virionu, dochází k tvorbě povrchových epitopů s významnou neutralizační vlastností. Tyto částice se označují jako viru podobné částice – VLPs (*virus – like particles*). Jsou morfologicky a antigenně téměř identické s nativními viriony, ale jsou neinfekční. Neobsahují virově specifickou DNA. Připravovány jsou rekombinantními technikami za použití kvasinek nebo bakulovirů ²⁵.

Dostupné vakcíny se liší svým spektrem účinnosti a použitým adjuvantním prostředkem (*substance, která zvyšuje nebo upravuje imunitní odpověď vůči antigenu*). Zatím není známo, která z vakcín je lepší a zda bude nutné přeočkování. Studie doposud prokázaly délku ochrany obou vakcín na pět až šest let po očkování.

VAKCÍNA SILGARD

Kvadrivalentní vakcína proti lidskému papillomaviru typu 6, 11, 16 a 18.

Indikace:

- prevence dysplazií děložního čípku, dysplazií zevního genitálu (*vulvy, penisu*) a pochvy
- prevence rakoviny děložního čípku způsobené typem HPV 16 a 18, současně i části nádorů pochvy, vulvy, penisu a anu
- prevence vzniku bradavic, které mohou vznikat v genitoanální či orofaryngeální oblasti způsobené typem HPV 6 a 11 ²⁶

Složení:

Obsahuje čtyři genotypově odlišné L1 – VLP částice, které se připravují v kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* rekombinantní DNA technologií.

- Papillomaviri humani typus 6 proteinum L1
- Papillomaviri humani typus 11 proteinum L1
- Papillomaviri humani typus 16 proteinum L1
- Papillomaviri humani typus 18 proteinum L1

Adjuvans – amorfni hydroxyfosforečnan/síran hlinitý

Pomocné látky - chlorid sodný, voda na injekci a další složky ²⁷

Věkové spektrum:

Dívky a chlapci od 9 do 15 let, ženy od 16 do 26 let.

Dávkování:

Aplikuje se jedna ampule intramuskulárně do paže či stehna v intervalu 0, 2, 6 měsíců. Pokud je nezbytné alternativní očkovací schéma, druhá dávka musí být podána nejméně jeden měsíc po podání první dávky a třetí dávka nejméně tři měsíce po podání druhé dávky. A všechny tři dávky musí být podány během jednoho roku ²⁶.

Nežádoucí účinky:

Velmi často se vyskytují nezávažné nežádoucí účinky v místě vpichu. Jako je bolest, otok, zarudnutí, krvácení a svědění. Dále také horečka. Ostatní nežádoucí účinky jsou méně časté, které mohou zahrnovat nevolnost, zvracení a alergické reakce (*dýchací potíže, bronchospasmus a vyrážka*).

Kontraindikace:

Přecitlivělost na libovolnou složku přípravku a závažná akutní horečnatá onemocnění jsou kontraindikací. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro očkování.

Vakcína se nesmí podat intravaskulárně!

Dle dostupných údajů není těhotenství očkováním ohroženo, ale vzhledem k neexistenci studií je doporučeno jej odložit.

Může být ale podávána kojícím ženám ²⁷.



Obr. 3. Vakcína SILGARD

Očkování pro chlapce:

Mohlo by se na první pohled zdát, že je to nesmysl, ale v současnosti nabízejí pediatři očkování proti rakovině děložního čípku i chlapcům a mladým mužům ve věku od devíti do patnácti let. Očkování mladých chlapců schvalují i gynekologové.

Do budoucna je totiž může ochránit před vznikem genitálních bradavic (*HPV typu 6 a 11*) a dokonce před rakovinou penisu (*HPV typu 16 a 18*).

HPV infekce je nejčastější pohlavně přenosnou infekcí. A tak dalším přínosem očkování chlapců by bylo snížení rizika nákazy žen agresivními typy papillomaviru, které u nich mohou vyvolat rakovinu děložního čípku.

Pro muže je výhodná prevence proti vysoce rizikovým HPV typům (16 a 18), ale i proti nízké rizikovým HPV typům (6 a 11). Ta je prováděna na základě prokazatelné imunogenity ve věku devět až patnáct let vakcínou SILGARD²⁵.

Zatímco dívky se nechávají očkovat proti rakovině děložního čípku stále častěji, u mužů je to zatím novinka. Bude určitě nějakou dobu trvat, než se dostane lidem do povědomí a začnou jí věřit. Navíc tento typ rakoviny není pro muže takovým strašákem jako pro ženy a velkou roli jistě hraje i vysoká cena očkování. Uvidíme, jak to bude v následujících letech s očkováním chlapců. Každopádně neustále probíhá řada studií, které se zabývají prevencí u mužů.

VAKCÍNA CERVARIX

Bivalentní vakcína proti lidskému papillomaviru typu 16 a 18.

Indikace:

- prevence dysplazií děložního čípku
- prevence rakoviny děložního čípku způsobené typem HPV 16 a 18

Chybí tedy prevence vzniku bradavic (*způsobené typy 6 a 11*) v porovnání s vakcínou SILGARD²⁶.

Složení:

Obsahuje dvě genotypově odlišné L1 – VLP částice, které se připravují ve hmyzích buňkách na bakuloviru rekombinantní DNA technologií.

- Papillomaviri humani typus 16 proteinum L1
- Papillomaviri humani typus 18 proteinum L1

Adjuvans – specifický nosič označovaný jako AS04, který obsahuje deaktivovaný derivát lipopolysacharidu izolovaného z bakteriální stěny (*3-deacyl monofosforyl lipid A*) adsorbovaný na amorfní hydroxid hlinitý. Jedná se o adjuvans, u něhož studie dokládají navození silnější protilátkové odpovědi.

Pomocné látky – chlorid sodný, voda na injekci a další složky²⁸.

Věkové spektrum:

Dívky a ženy od 10 do 25 let.

Dávkování:

Aplikuje se jedna ampule intramuskulárně do paže či stehna v intervalu 0, 1, 6 měsíců. Interval aplikace mají být dodrženy²⁶.

Nežádoucí účinky:

Velmi často se vyskytují nezávažné nežádoucí účinky v místě vpichu. Jako je bolest, otok, zarudnutí, krvácení a svědění.

Dále se mohou vyskytnout nežádoucí účinky systémové - bolesti hlavy, bolesti kloubů a svalů, únava, nevolnost, zvracení a horečka. Většina nežádoucích reakcí je mírné či střední intenzity.

Kontraindikace:

Přecitlivělost na libovolnou složku přípravku a závažná akutní horečnatá onemocnění jsou kontraindikací. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro očkování.

Vakcína se nesmí podat intravaskulárně!

Dle dostupných údajů není těhotenství očkováním ohroženo, ale vzhledem k neexistenci studií je doporučeno jej odložit.

Během kojení by se mělo očkování provádět jen tehdy, pokud výhody převáží možná rizika²⁸.



Obr. 4. Vakcína CERVARIX.

V některých zemích již bylo očkování proti HPV zařazeno do očkovacího kalendáře s úhradou zdravotními pojišťovnami, u nás je to zatím z ekonomických důvodů nereálné. Proto záleží na každé ženě, zda možnosti vakcinace využije.

Přínos očkování pro zdraví a kvalitu života jedince je určitě nesporný. Snižuje riziko výskytu nejen karcinomu děložního čípku, ale také cervikálních, vulvárních, vaginálních lézí a genitálních bradavic.

Já osobně jsem jednoznačně pro očkování. Myslím si, že investice do svého zdraví a do zdraví svých nejbližších by měla být pro každého z nás prioritou. Ochrana proti rakovině a naděje na zdraví jsou cenově nevyčíslitelné.

Prevence se u karcinomu děložního čípku určitě vyplácí a je důležité na ni dbát. To by si měla uvědomit každá žena.

5. LÉČBA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO ČÍPKU

Léčebný postup se stanoví po provedení všech potřebných vyšetření. Rozhodující pro určení strategie léčby je **stupeň pokročilosti onemocnění**.

Významnou roli dále hrají:

- věk a fertilita pacientky
- celkový stav pacientky, závažná přidružená onemocnění
- psychický stav pacientky
- souhlas s navrženým léčebným postupem
- postoj a ochota pacientky spolupracovat na léčbě ¹⁴

Podle záměru se rozděluje léčba:

1. **kurativní** – cílem kurativní léčby je pacientku vyléčit, u včas léčeného karcinomu
2. **paliativní** – cílem paliativní léčby je prodloužit život pacientky a zlepšit jeho kvalitu, u pokročilého stadia karcinomu
3. **symptomatická** – cílem symptomatické léčby je zmírnění symptomů (*obtíží*) nádorového onemocnění, při vzniku rezistence ke konvenční léčbě a při trvající progresi onemocnění je jediným racionálním přístupem, hlavním problémem je tišení bolesti ³⁰

Nejlépe léčitelná jsou počáteční stadia karcinomu děložního čípku. Naopak léčba pokročilých stádií je pro pacientky náročná, finančně nákladná a léčebné výsledky přesto nejsou uspokojivé. Je tedy důležité klást důraz na záchyt prekanceróz a časných stádií onemocnění.

Léčebné postupy využívané k terapii karcinomu děložního čípku:

1. Chirurgická léčba

Je základním léčebným výkonem u počátečních stádií onemocnění. Primární chirurgická léčba se uplatňuje u mikroinvazivních stádií 1A a ve stádiích 1B i 2A.

2. Radioterapie

V léčbě karcinomu děložního čípku má radioterapie pevné postavení. Je základní léčebnou metodou pokročilých stádií (2B, 3A a 3B). Provádí se většinou kombinací zevní radioterapie (*teleterapie*) a brachyradioterapie. Na základě výsledků klinických studií se u pokročilejších stádií karcinomu kombinuje radioterapie se současnou chemoterapií (*konkomitantní chemoradioterapie*)³¹.

3. Chemoterapie

Chemoterapie je využívána především při terapii pokročilých stádií karcinomu (*stádia 2B, 3A a 3B*) společně s radioterapií. Kombinace chemoterapie a radioterapie se označuje jako **konkomitantní chemoradioterapie**. Vhodným výběrem cytostatik s prokázaným radiosenzibilizačním efektem se zvyšuje radiosenzitivita nádorových buněk. Klinické studie potvrdily lepší léčebné výsledky v porovnání se samotnou radioterapií.

Chemoradioterapie se využívá v současné době i u metastatického a recidivujícího karcinomu děložního čípku³².

4. podpůrná léčba

Doprovází onkologickou léčbu. V průběhu onemocnění se vyskytují nejrůznější obtíže a komplikace, které mohou být způsobeny progredujícím karcinomem nebo prováděnou protinádorovou léčbou.

Cílem této léčby je odstranit či zmírnit tyto obtíže a zlepšit tak kvalitu života pacientek.

Nejčastěji se vyskytující obtíže:

- a) bolest
- b) zažívací obtíže (*nevolnost, zvracení, průjem, zácpa*)
- c) únava
- d) anorexie a kachexie
- e) alopecie
- f) deprese, úzkost

Další vyskytující se obtíže:

- g) poruchy krve tvorby
- h) kardiotoxicita, pneumotoxicita, neurotoxicita
- i) nefrotoxicita, urotoxicita a další obtíže ³⁰

Léčba karcinomu děložního čípku v jednotlivých klinických stádiích:

1. STÁDIUM 1A, 1B a 2A

- chirurgická léčba
- **chirurgická léčba a následná radioterapie či chemoradioterapie.**

Postupuje se tak u prognosticky méně příznivých stádií (1B2 a 2A), u pacientek s pozitivními okraji resekátu a v případě infiltrace lymfatických uzlin.

- **kurativní radioterapie nebo chemoradioterapie**

Postupuje se tak u pacientek, u kterých je operace kontraindikována nebo nechtějí-li podstoupit chirurgický zákrok.

2. STÁDIUM 2B, 3A a 3B

- **konkomitantní chemoradioterapie**

3. STÁDIUM 4A

- **radioterapie nebo konkomitantní chemoradioterapie**

Postup je stanoven individuálně dle celkového stavu pacientky

4. STÁDIUM 4B

- **paliativní chemoterapie a/nebo paliativní radioterapie**

V tomto stádiu je karcinom již nevléčitelný. Terapie je pacientkám podávána pouze s paliativním záměrem³⁴.

Po ukončení léčby musí být pacientka nadále sledována, musí docházet na pravidelné kontroly. Tyto kontroly jsou zaměřeny na případné komplikace léčby, jejich včasnou terapii a na včasnou detekci recidivy onemocnění nebo vzdáleného metastatického procesu¹⁴.

5.1. CHIRURGICKÁ LÉČBA

Chirurgická léčba je základním léčebným postupem **v časných stádiích karcinomu děložního čípku** (*stádia 1A, 1B a 2A*). U pacientek s lokálně pokročilými nádory je úloha operační léčby omezena pouze na histologickou verifikaci nádoru.

Alternativou chirurgického výkonu je v těchto stádiích radioterapie, kterou se dosahuje srovnatelných léčebných výsledků. Má však vyšší riziko časných i pozdních komplikací, proto se jí dnes dává přednost pouze u žen s vysokým operačním rizikem – u pacientek ve špatném celkovém stavu, ve vysokém věku (*nad 70, 75 let*) nebo u pacientek s výraznou polymorbiditou.

Chirurgická léčba je upřednostňována pro tyto výhody:

- 1) zabránění pozdním komplikacím radioterapie
- 2) zachování ovariální funkce u mladých pacientek
- 3) upřesnění rozsahu onemocnění
- 4) poskytnutí spolehlivého chirurgického stagingu lymfatických uzlin
- 5) snížení rizika recidiv u radiorezistentních nádorů
- 6) zlepšení prognózy odstraněním metastaticky postižených uzlin¹⁸

Stále častěji se v indikovaných případech kombinuje chirurgická léčba s ostatními léčebnými postupy, zejména s chemoterapií a radioterapií.

U pokročilejších, primárně chirurgicky řešených případů, u pacientek s pozitivními okraji resekátu nebo při postižení regionálních lymfatických uzlin je indikováno **pooperační ozáření** nebo **pooperační chemoradioterapie**³⁴.

Chemoterapie (*především u stádia 1B2 a 2A*) může být podána před chirurgickým výkonem (**neoadjuvantní chemoterapie**) s cílem umožnit operační léčbu, snížit radikalitu výkonu a tím pooperační potíže či eliminovat mikrometastáze¹⁸.

V rámci chirurgické léčby se využívají různé chirurgické výkony.

Stádium 1A1

U pacientek neplánujících těhotenství se provádí zpravidla **prostá hysterektomie** (*odstranění dělohy*).

V případě žádoucího zachování fertility je u tohoto stádia dostačující **konizace, supravaginální amputace či prostá trachelektomie** čípku. Podmínkou využití těchto výkonů je odstranění ložiska do zdravé tkáně a jednoznačné histologické vyloučení invazivního charakteru růstu onemocnění¹⁴.

- **konizace**

Je možné ji využít pouze u stádia 1A1 karcinomu děložního čípku, kdy není přítomna angioinvaze. Konizace zachovává možnosti následného těhotenství.

Podstatou operace je odstranění části děložního čípku, která je postižena nepříznivými změnami tkáně a plastická úprava čípku. Získaný materiál se odešle na mikroskopické vyšetření, na jehož základě se stanoví další postup.

- **supravaginální amputace čípku**

- **vaginální trachelektomie**

Je možné ji využít také pouze u stádia 1A1 karcinomu děložního čípku. Provádí se u žen, které trvají na zachování fertility.

Podstatou operace je transvaginální resekce děložního čípku se zachováním děložního těla. Zpravidla bývá doplněna pánevní lymfadenektomií³³.

Stádium 1A2, 1B a 2A

Standardním postupem, který je u pacientek indikován v těchto stádiích, je **radikální hysterektomie**.

Odstranění dělohy je rozšířeno o resekci **parametrií** (*vesikouterinní, rektouterinní*), o resekci proximální části **pochvy** a o pánevní **lymfadenektomii** (*uzliny podél ureterů a ilických cév*). U starších žen a dle nálezu se provádí také adnexektomie.

Rozsah a radikalita výkonu se stanovuje individuálně u každé pacientky, a to v závislosti na přítomnosti hodnocených prognostických parametrů. Těmito parametry jsou zejména velikost nádoru, hloubka invaze do stromatu, postižení lymfatických uzlin, přítomnost lymfo či angioinvaze a vzdálenost nádoru od pericervikální fascie.

Tento standardní postup zbavuje ženu šance na těhotenství a musí se provádět pouze ve specializovaných onkogynekologických centrech ¹⁴.

Komplikace chirurgického výkonu:

- **časné pooperační komplikace**

- nejčastější jsou urologické komplikace, především hypotonický močový měchýř
- méně časté, ale život ohrožující jsou vaskulární příhody – trombóza, embolie, krvácení

- **pozdní pooperační komplikace**

Tyto komplikace jsou důsledkem provedení radikálního výkonu v pánvi. Jejich výskyt stoupá s radikalitou resekce parametrií a s rozsahem pánevní lymfadenektomie.

- urologické – přetrvávání hypotonického močového měchýře, inkontinence moče a stenóza ureteru s rozvojem hydronefrózy
- intestinální – ileózní stav (*poruchy vyprazdňování stolice*)
- lymfovaskulární – edémy končetin v důsledku zhoršené lymfatické drenáže, trombóza velkých pánevních cév, případně embolie
- spojené s hojením stehu – kýla v jizvě, absces či hematom ve stěně břišní ¹⁸

5.2. RADIOTERAPIE

Radioterapie je léčba ionizujícím zářením. Podstatou radioterapie je aplikace nádorové letální dávky do přesně určeného objemu. A základním cílem je zajištění homogenně rozložené vysoké dávky, zničení nádoru, a to při minimálním poškození okolních zdravých tkání.

V léčbě karcinomu děložního čípku má radioterapie pevné postavení. Je základní léčebnou metodou **pokročilých stádií (2B, 3A a 3B)** ³⁸.

Její účinnost je však limitována řadou biologických faktorů, např. vysokým počtem klonogenních buněk v nádoru, primární radiorezistencí nádorových buněk, reparační schopností postradiačně poškozených buněk a akcelerací buněčné repopulace v období mezi jednotlivými frakcemi záření.

Snaha o zlepšení léčebných výsledků proto vedla k začlenění chemoterapie do léčby. A u pokročilejších stádií se radioterapie kombinuje se současnou chemoterapií (***konkomitantní chemoradioterapie***).

Kurativní radioterapie je také alternativním léčebným postupem u časných stádií (1A-2A). Je podávána pacientkám, u nichž je chirurgická léčba kontraindikována³⁵.

Princip protinádorového účinku radioterapie:

Účinek radioterapie se projevuje jak na úrovni molekulární, tak na úrovni buněčné.

Ionizující záření vyvolává zlomy molekuly DNA. Může dojít ke zlomům jednoho z řetězců dvojvlákna DNA nebo ke zlomům úplným, dvojitým. Vznikají také poškození bází, atypická spojení mezi bázemi či s molekulami bílkovin a denaturace DNA. Pro buňku kritické poškození představují dvojitě zlomy DNA.

Ionizující záření také blokuje průchod buněk buněčným cyklem, dochází k prodloužení přípravné fáze mitózy nebo k mitóze vůbec nedojde. Výsledkem je pokles počtu buněk v příslušné buněčné populaci, tzv. mitotická nebo reprodukční smrt buněk³⁷.

Metody radioterapie:

1. zevní ozáření (*teleradioterapie*)

Využívá ozařování svazkem záření pocházejícího ze zdroje umístěného mimo tělo pacienta.

Slouží k aplikaci nižší dávky do větších objemů, zahrnujících vlastní nádor, okolní tkáň a lymfatické uzliny s rizikem subklinického postižení³⁶.

Těsný vztah dělohy a pánevních lymfatických uzlin k okolním orgánům limituje dávku záření, která může být aplikována do postižené oblasti.

Okolní orgány (*močový měchýř, rektum, tenké střevo, játra, ledviny*) jsou schopny tolerovat pouze určitou dávku ozáření bez projevů poškození. Proto je nezbytné přesné určení polohy a rozsahu

nádoru, také lokalizace okolních orgánů a zvolit optimální postup ozařování ¹⁴.

2. vnitřní ozáření (*brachyterapije*)

Slouží k aplikaci vysoké dávky záření přímo do oblasti nádoru. Namísto dříve používaného radia (²²⁶Ra) se dnes dává přednost cesiu (¹³⁷Cs) nebo iridiu (¹⁹²Ir).

Dle dávky se rozlišuje:

- low dose rate brachyterapie (*LDR*)
- middle dose rate brachyterapie (*MDR*)
- high dose rate brachyterapie (*HDR*).

V současné době se používá výhradně tzv. afterloadingový systém aplikace. Do děložního čípku, dělohy a poševních kleneb se umístí prázdné aplikátory. Teprve po kontrole jejich správného umístění se aktivuje automatické zavedení zdrojů záření do dutých aplikátorů. Provádí se uterovaginální aplikace ³¹.

Radioterapie u pokročilých stádií karcinomu děložního čípku sestává z kombinace zevní radioterapie a vnitřní radioterapie. Obě metody se navzájem doplňují. Léčba je zahájena zevní radioterapií a brachyradioterapie se připojuje v průběhu druhého až třetího týdne.

Pro každou pacientku je vypracován individuální plán a výpočet dávek. Celková aplikovaná dávka se řídí stádiem onemocnění ³⁶.

Klasifikace radioterapie:

1. Kurativní (*primární radikální*) radioterapie:

Je standardním léčebným postupem u pokročilých stádií (2B, 3A a 3B), kde není jako primární léčebná metoda indikována chirurgická léčba.

Radioterapie je u pacientek podávána zpravidla společně s chemoterapií. Kombinace chemoterapie a radioterapie se označuje jako **konkomitantní chemoradioterapie**. Cílem je dosáhnout zvýšené citlivosti nádoru k účinkům radioterapie. Klinické studie potvrdily lepší léčebné výsledky v porovnání se samotnou radioterapií ³¹.

2. Adjuvantní (*pooperační*) radioterapie:

Pooperační ozáření je indikováno v případě nepříznivých prognostických faktorů, kterými jsou:

- metastatické postižení lymfatických uzlin
- pozitivní okraje resekátu
- pozitivní parametria
- hluboká invaze nádoru
- lymfangioinvaze

Radioterapie je aplikována pacientkám po chirurgickém zákroku také u prognosticky méně příznivých stádií karcinomu, jako jsou stádia 1B2 a 2A (*objemné tumory*).

Pooperační radioterapie redukuje počet lokálních recidiv, kladný vliv na celkové 5leté přežití však nebyl prokázán ¹⁴.

3. Paliativní radioterapie:

Cílem paliativní radioterapie je především úleva od obtíží.

U čtvrtého klinického stádia karcinomu děložního čípku je radioterapie zvažována individuálně jako paliativní metoda léčby.

Většinou se aplikuje zevní radioterapie, popřípadě v kombinaci s brachyradioterapií podle celkového stavu pacientky a očekávaného přínosu.

Paliativní radioterapii lze využít také pro metastatické postižení, většinou uzlinové, plicní a kostní.

Radikální radioterapií je možné poměrně úspěšně léčit také recidivy v pánvi, vzniklé po předchozí chirurgické léčbě. Nejčastějším místem selhání po léčbě recidiv jsou vzdálené metastázy¹⁸.

Nežádoucí účinky radioterapie:

1. časné (akutní) nežádoucí účinky

Vznikají na základě úbytku buněk nenádorové tkáně vlivem absorbované dávky záření.

Časné nežádoucí účinky se objevují během léčby a jsou většinou reparabilní, ustupují řádově v týdnech či měsících po jejím skončení.

K nejvíce radiosenzitivním tkáním patří v oblasti pánve veškeré sliznice urogenitálního a gastrointestinálního traktu.

- urogenitální příznaky:
 - známky akutní cystouretritidy – dysurie, časté močení, nykturie, může být přítomna příměs krve v moči až masivní hematurie
 - známky vaginitidy – vaginální výtok a bolesti

- gastrointestinální příznaky:
průjemy, nadýmání, křeče v břiše a vzácně rektoragie³⁹

2. pozdní nežádoucí účinky

Patogeneze pozdních nežádoucích účinků je mnohem složitější. Podílí se na ní hypoxie vlivem redukce cévní sítě, která je důsledkem účinku záření na endotel, následná fibroprodukce

a zánětlivá reakce. Jsou zpravidla irreverzibilní, jejich léčba je často problematická, spíše se jedná o jejich kompenzaci.

Objevují se v intervalu měsíců (*6 měsíců*) až několika let po skončení radioterapie. Změny postihující rektum a tenké střevo se obvykle vyvíjejí do dvou let. Změny postihující urogenitální oblast se vyvíjejí do tří až pěti let.

Pozdní nežádoucí účinky postihují především tkáň rekta, tenkého střeva, močového měchýře, uretry a vaginy.

Mezi nejčastější pozdní změny při ozařování pánve patří fibróza měkkých tkání, trofické změny na sliznicích a zánětlivé reakce³⁶.

- radiační proktitida

Nežádoucí účinky v oblasti rekta:

- objevují se tyto příznaky: dyskomfort, bolesti a krvácení
- radiační proktitida má závažné anorektální funkční důsledky, objevují se poruchy v oblasti motorické a senzorycké, jejichž důsledkem je dysfunkce při defekaci
- vzácnou komplikací je dysfunkce svěrače a inkontinence
- při těžším průběhu vznikají vředy nebo píštěle (*rektovaginální, rektouterinní*)

- **radiační enteritida**

Nežádoucí účinky v oblasti tenkého střeva:

- objevují se tyto příznaky: bolesti, krvácení, peritoneální dráždění a chronické mírné poruchy pasáže
- v pokročilých formách se vyvíjí ulcerace a perforace

- **radiační cystitida**

Nežádoucí účinky v oblasti moč.měchýře:

- objevují se tyto příznaky: dysurie, časté nucení na močení, bolesti a hematurie
- radiační cystitida má závažné funkční důsledky, objevují se poruchy v oblasti senzorické, jejichž důsledkem dochází k oslabení mikčního reflexu s následnou inkontinencí

- **ureterostenóza**

- základním symptomem jsou kolikovitě bolesti
- následně se mohou objevit sekundární komplikace, uroinfekce a hydronefróza, finálně selhání ledvin

- **stenóza pochvy, snížená sekrece a konstrikce vaginy**

Relativně častý pozdní nežádoucí účinek, jehož funkčními důsledky jsou bolestivý pohlavní styk a snížení libida ³⁶.

5.3. CHEMOTERAPIE

Chemoterapie spočívá v podávání léků s cytotoxickým účinkem. Jedná se o látky syntetického původu či o látky přírodní, které se získávají z rostlin nebo plísní.

Cytostatika různými mechanismy omezují proliferaci maligních buněk. Působí prakticky výhradně na buňky nacházející se v buněčném cyklu. Rozdělujeme cytostatika **fázově specifická**, která působí v určité fázi buněčného cyklu a **fázově nespecifická**, účinná v průběhu celého buněčného cyklu (*alkylační látky*).

Cytostatika mají neselektivní účinek, inhibují také proliferaci normálních buněk (*zejména buňky kostní dřeně, epitel trávicího traktu, vlasové folikuly*)⁴⁰.

Chemoterapie je u karcinomu děložního čípku využívána především při terapii pokročilých stádií (*stádia 2B, 3A a 3B*) společně s radioterapií (***konkomitantní chemoradioterapie***).

O dalších možnostech využití chemoterapie se zmíním v následující klasifikaci.

Klasifikace chemoterapie:

1. Neoadjuvantní chemoterapie:

Podstatou je podání chemoterapie před chirurgickou léčbou či radioterapií za účelem zmenšení nádoru a umožnění operability nebo zlepšení výsledků radioterapie.

Chemoterapie je aplikována **před radikálním chirurgickým výkonem** v časných stádiích u objemných nádorů, u stádia 1B2 a 2A.

Zpravidla se podává společně s radioterapií. Cílem je umožnit operační léčbu, snížit radikalitu výkonu a tím pooperační potíže. Další výhodou podání chemoterapie před operací je intaktní cévní zásobení nádoru pro průnik cytostatika, snížení rizika vzniku vzdálených metastáz a lepší tolerance léčby⁴⁰.

Klinické studie, které srovnávaly aplikaci chemoterapie **před následnou radioterapií** se samostatnou radioterapií, neprokázaly jednoznačný přínos kombinovaného postupu. Ve dvou studiích bylo dokonce zjištěno zhoršení přežití pacientek s vyšším procentem následných komplikací ¹⁸.

2. Adjuvantní chemoterapie:

Podstatou je podání chemoterapie **po radikálním chirurgickém výkonu**, zpravidla společně s radioterapií.

Provedení pooperační chemoradioterapie je indikováno u rizikových pacientek. Za rizikové pacientky se považují zejména ty, u nichž jsou přítomny rizikové faktory.

Mezi základní rizikové faktory patří hluboká invaze nádoru, jeho velikost, dále pozitivita okrajů resekátu, postižení parametrií a postižení lymfatických uzlin ³¹.

3. Paliativní chemoterapie:

Cílem paliativní chemoterapie je především úleva od obtíží a zlepšení kvality života pacientky v případech, kdy nelze předpokládat úplné vyléčení.

Velmi účinnou paliativní metodou je chemoterapie u **recidivujícího, extrémně pokročilého (stádium 4B) a metastatického karcinomu děložního čípku**, kde není možná kurativní léčba chirurgická a radioterapie.

Je možné použít monoterapii i kombinovanou polychemoterapii. Léčba musí být plánována individuálně, dle celkového stavu pacientky a očekávaného přínosu. Dále je potřebné zvážit účinnost, možnost ovlivnění doby přežití a případné nežádoucí účinky ¹⁸.

4. Konkomitantní chemoradioterapie:

Podstatou konkomitantní chemoradioterapie je současná aplikace chemoterapie a radioterapie. Vhodným výběrem cytostatik s prokázaným radiosenzibilizačním efektem se zvyšuje radiosenzitivita nádorových buněk a tím účinek radioterapie ³².

Léčba konkomitantní chemoradioterapií je indikována u pacientek s objemnými, lokálně **pokročilými nádory stádia 2B a výše**, dále u všech pacientek s **pozitivními lymfatickými uzlinami** a vzdálenými **metastázami**.

Je možné ji zařadit do léčebného postupu tam, kde to umožňuje celkový stav pacientky, její ledvinné funkce a hematologické parametry. Nesmí být podávána v přítomnosti závažných interkurentních chorob (*kardiální, renální, hepatální postižení*).

Konkomitantní chemoradioterapie má několik výhod:

- dochází k využití synergismu mezi oběma léčebnými postupy
- odpověď nádoru je rychlejší, s vyšší počáteční lokální kontrolou ve srovnání se samostatnou radioterapií
- okamžitý nástup primární radikální léčby, odstraní se tedy časová prodleva mezi dvěma léčebnými postupy, což zabrání nejen vzniku zkřížené rezistence, ale také akcelerované repulaci nádorových buněk ⁴¹

Chemoradioterapie byla v řadě studií srovnávána se samotnou radioterapií. Klinické studie potvrdily lepší léčebné výsledky konkomitantní chemoradioterapie.

V rámci provedených studií bylo prokázáno, že kombinace chemoterapie a radioterapie snižuje riziko úmrtí o zhruba 30-50%, prodlužuje celkovou dobu přežití o 10% a období bez progresu onemocnění o 13%. Zároveň také snižuje riziko lokálních recidiv a metastatického onemocnění¹⁸.

Studie porovnávaly různá cytostatika, různé režimy podání chemoterapie, hodnotila se účinnost a toxický efekt léčby.

Potvrdil se pozitivní význam aplikace **cisplatiny (karboplatiny), paklitaxelu a topotekanu** v kombinaci se zářením u rizikových pacientek s pokročilým karcinomem děložního čípku.

Velmi slibné léčebné výsledky přinesla kombinace **cisplatina (karboplatina) a paklitaxel, cisplatina a topotekan**³¹.

Kombinace cisplatiny a topotekanu jako první dokázala signifikantně prodloužit život pacientek s karcinomem děložního čípku, ve srovnání se standardní platinovou chemoterapií, při zachování kvality jejich života⁴².

Tolerance léčby těmito cytostatiky byla dobrá, nevyskytla se žádná život ohrožující komplikace a žádný z nežádoucích účinků nebyl důvodem k přerušení terapie³¹.

Podstata jejich radiopotenciačního účinku:

- **cisplatina, karboplatina**

Platinová cytostatika poškozují strukturu a funkci nukleových kyselin. Jejich radiopotenciační efekt tedy spočívá v tom, že brzdí opravy poruch nukleových kyselin vzniklých po ozáření.

- **paklitaxel**

Taxany inhibují buněčné dělení stabilizací mikrotubulů dělicího vřeténka. Zvyšují tedy radiosenzitivitu nádorových buněk na přechodu fází G₂-M synchronizací buněčných linií, což je maximálně radiosenzitivní část buněčného cyklu. Zvyšují také zářením indukovanou apoptózu a reoxygenaci nádoru.

- **topotekan**

Deriváty kamptotecinu blokují syntézu nukleových kyselin inhibicí enzymu topoizomerázy I. Působí hlavně v S fázi buněčného cyklu a radiopotenciaci prokazují synchronizací buněčných linií. Dále také blokují reparaci poruch nukleových kyselin po ozáření a indukují apoptózu ⁴³.

5.3.1. CYTOSTATIKA

Základní cytostatika a jejich kombinace pro léčbu karcinomu děložního čípku:

Tab.1. Přehled cytostatik pro léčbu karcinomu děložního čípku.

PRVNÍ LINIE		DRUHÁ LINIE
Kombinovaná léčba	Monoterapie	
cisplatina/paklitaxel	cisplatina	docetaxel
cisplatina/topotekan	karboplatina	iFosFamid, cykloFosFamid
cisplatina/gemcitabin	paklitaxel	vinorelbin
karboplatina/paklitaxel	topotekan	irinotekan
		epirubicin, doxorubicin
		mitomycin C
		5-Fluorouracil, methotrexát

- V řadě studií byly prokázány výrazně lepší léčebné výsledky, v porovnání s ostatními testovanými cytostatiky, u **cisplatiny, karboplatiny, paklitaxelu a topotekanu**.
- Využívá se jak monochemoterapie, tak polychemoterapie. Při volbě léčby je vždy potřebné zvážit účinnost, možnost ovlivnění doby přežití a nežádoucí účinky.
- Optimální doba trvání chemoterapie není jasná. Předpokládá se, že optimální počet cyklů je 4 – 6. Objektivní odpověď lze obvykle očekávat nejdříve po 2 cyklech ¹⁸.
- Režimy na bázi cisplatiny jsou možnou kombinací první volby pro **primární léčbu stádia 4B a systémovou léčbu recidivujícího, perzistujícího a metastázujícího karcinomu děložního čípku**, kde není možná kurativní léčba chirurgická a/nebo radioterapie.
 - **cisplatina/ifosfamid**
 - **cisplatina/paklitaxel**
 - **cisplatina/topotekan**
 - **cisplatina/gemcitabin**
 - **karboplatina/paklitaxel**
- Před **radikálním chirurgickým výkonem**, u objemných nádorů stádia 1B2, je vhodným režimem kombinace **cisplatina/ifosfamid** (*neoadjuvantní chemoterapie*).
- U **adenokarcinomů** děložního čípku je chemoterapie s cisplatinou méně účinná. Vhodným režimem je kombinace

karboplatina/docetaxel, která prokázala účinnost v malé pilotní studii ¹⁸.

Rozdělení cytostatik dle mechanismu účinku:

Tab.2. Přehled cytostatik dle mechanismu účinku.

Dělení cytostatik podle mechanismu účinku	Podskupiny podle mechanismu účinku	Nejčastěji užívaná cytostatika
inhibice biosyntézy NK 1. blok syntézy nukleových kyselin přímou inhibicí enzymu	inhibitor topoizomerázy I	kamptotecinová analoga (topotekan, irinotekan)
	inhibitor topoizomerázy II	antracyklinová antibiotika (doxorubicin, epirubicin, aj.)
2. inkorporace do DNA místo přirozeného metabolitu	antimetabolity	antifolika (metotrexát), pyrimidinové antimetabolity (5-fluorouracil, gemcitabin)
poškození struktury a funkce již přítomných NK (alkylace, interkalace, rozštěpení DNA)	alkylační látky	cyklofosfamid, ifosfamid
	platinová cytostatika	karboplatina, cisplatina
	interkalační látky	antracyklinová antibiotika, mitomycin C
blok mitózy (poškození mikrotubulů a zábrana buněčného dělení)	rostlinné alkaloidy	vinkristin, vinorelbin
	taxany	paklitaxel, docetaxel
poškození buněčné membrány	cytostatická antibiotika	antracykliny

CYTOSTATIKA PRVNÍ LINIE

1. CISPLATINA (*cis-diaminodichlorplatina*)

Komplexní sloučenina dvojmocné platiny se dvěma labilními atomy chlóru v poloze cis. Řadí se mezi platinová cytostatika.

- **mechanismus účinku**

Poškození struktury a funkce nukleových kyselin. Vytváří vazbu s dusíkem purinových a pyrimidinových bází v molekule DNA. Reakce s DNA vede k rozštěpení či k pevnému spojení dvou řetězců nebo i dvou samostatných molekul DNA.

Tyto změny vedou k nesprávné funkci buňky a nemožnosti jejího dělení. Cisplatina má také výrazné imunopresivní účinky. Pouze cis forma má antineoplastický účinek ⁴⁴.

- **farmakokinetika**

Po nitrožilním podání dochází k velmi rychlému transportu cisplatiny do tkání. Nejvyšší koncentrace byly zjištěny v ledvinách, játrech, ováriích a v děloze.

Platina může být detekována ve tkáních až čtyři měsíce po ukončení terapie. Platina se vylučuje do moči, a to třífázově. Poločas rychlé složky je 8-56 minut, prostřední 16 hodin až několik dní a pomalé složky více než 5 dní. Je vylučována primárně ledvinami (90%) a dále žlučí (10%) ⁴⁵.

- **nežádoucí účinky**

Cisplatina vykazuje kumulativní ototoxicitu, neurotoxicitu a nefrotoxicitu.

Nejobávanějším nežádoucím účinkem je **nefrotoxicita** na podkladě nekrózy tubulů. Zajištění dostatečné hydratace a manitolové diurézy snižuje toxicitu.

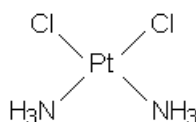
Téměř u všech pacientů se vyskytuje **nauzea a zvracení**. Tento nežádoucí účinek je možné utlumit podáváním antiemetik setronů (*inhibitory 5-HT₃ receptorů*).

Častým nežádoucím účinkem je také **ototoxicita**. Mohou se objevit poruchy sluchového systému a tinitus, ztráta sluchu, hlavně ve vysokých frekvencích.

Dále se může objevit myelosuprese, periferní neuropatie se ztrátou hmatu a hypomagnezémie projevující se svalovými záškuby.

- **kontraindikace**

Hypersenzitivita na cisplatinu a další látky obsahující platinu, gravidita, laktace, závažná deprese kostní dřeně, snížené renální funkce, zhoršení sluchu, infekce⁴⁴.



Obr. 5. Chemický vzorec cisplatin⁴⁶.

2. **KARBOPLATINA** (*cis-diamin-1-cyklobutandikarboxylatoplatina*)

Řadí se jako cisplatinu mezi platinová cytostatika. Je ve srovnání s cisplatinou stabilnější.

- **mechanismus účinku**

Poškození struktury a funkce nukleových kyselin. Vytváří vazbu s dusíkem purinových a pyrimidinových bází v molekule

DNA. Reakce s DNA vede k rozštěpení či k pevnému spojení dvou řetězců nebo i dvou samostatných molekul DNA. Tyto změny vedou k nesprávné funkci buňky a nemožnosti jejího dělení⁴⁷.

- **farmakokinetika**

Vylučuje se primárně ledvinami. Rychleji ve srovnání s cisplatinou, poločasy jsou 90 a 180 minut. Přibližně 70% podané platiny je nalezeno v moči během 24 hodin. Jen 30% podaného množství se váže na proteiny a vylučuje se opožděně (poločas více než 5 dní)⁴⁵.

- **nežádoucí účinky**

Základním nežádoucím účinkem je **hematologická toxicita**, zejména trombocytopenie, dále leukopenie a anémie. Během celé léčby karboplatinou a po jejím ukončení je tedy důležité pravidelně sledovat krevní obraz pacientky.

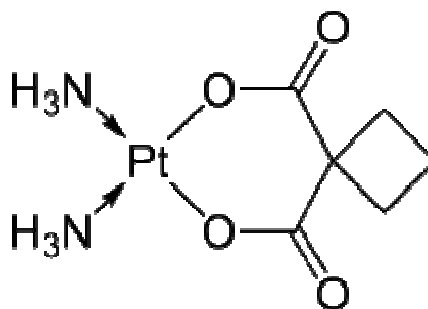
Projevy nefrotoxicity a ototoxicity se vyskytují až po vysokých dávkách, které mohou vyvolat také poruchy jaterních funkcí.

Nevolnost a zvracení jsou méně časté a méně intenzivní než po cisplatině.

Zřídka se mohou vyskytnout alergické reakce (*vyrážka, horečka*).

- **kontraindikace**

Hypersenzitivita na karboplatinu a další látky obsahující platinu, laktace, závažné poškození ledvin a závažná myelosuprese⁴⁷.



Obr. 6. Chemický vzorec karboplatiny⁴⁸.

3. PAKLITAXEL

Paklitaxel se řadí mezi taxany. Jedná se o látku přírodního původu, izolované z kůry pacifického tisu.

- **mechanismus účinku**

Blok mitózy. Paklitaxe urychluje tvorbu mikrotubulů a stabilizuje je inhibicí depolymerizace. Dochází tedy k poškození jejich struktury a funkce a k následnému narušení mitózy.

Mitóza se prodlužuje z obvyklých 30 minut až na 15 hodin. Dalším mechanismem účinku je pravděpodobně indukce apoptózy.

- **farmakokinetika**

Po nitrožilním podání se téměř 90% látky váže na bílkoviny krevní plazmy, křivka mizení z plazmy je dvoufázová. První, rychlý pokles odpovídá distribuci do tkání, druhá pomalá fáze odpovídá postupnému uvolňování z periferního poolu. Paklitaxel je metabolizován v játrech a vylučuje se do žluči. Ledvinami se vyloučí pouze 1-13% podaného množství. Terminální poločas vylučování se udává 6-12 hodin⁴⁵.

- **nežádoucí účinky**

Nejčastějším nežádoucím účinkem je **suprese kostní dřeně**, zejména **neutropenie**. Představuje hlavní toxický projev limitující dávkování. V průběhu léčby je nezbytná častá kontrola krevního obrazu pacientky.

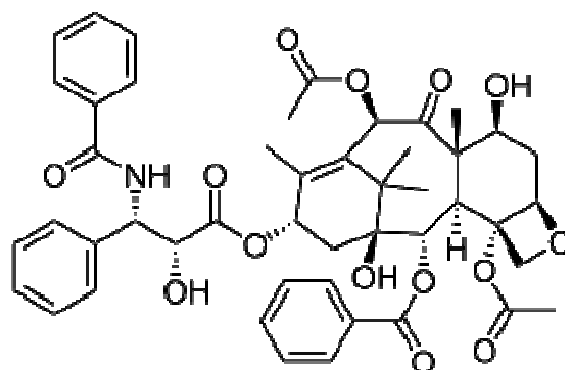
Častá je také **hypersenzitivní reakce**. Může mít mírné projevy (*kopřivka, návaly*), ale může ohrozit i život pacientky (*hypotenze, angioedém, bronchospasmus*). Aby se předešlo této reakci, musí být pacientce před léčbou aplikovány kortikosteroidy a antihistaminika.

Dalšími nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu (*edém, bolestivost, zarudnutí, odlupování kůže*), periferní neuropatie a gastrointestinální toxicita (*nevolnost, zvracení, anorexie, záněty sliznice, průjem*).

Častá je též artralgie, myalgie a **alopecie**.

- **kontraindikace**

Hypersenzitivita na paklitaxel, těhotenství, laktace, snížený počet neutrofilů, destiček a vážné infekce ⁴⁹.



Obr. 7. Chemický vzorec paklitaxelu ⁵⁰.

4. TOPOTEKAN

Topotekan je polosyntetický derivát kamptotecinu, který byl izolován z asijské rostliny *Camptotheca acuminata*.

- **mechanismus účinku**

Blok biosyntézy nukleových kyselin přímou inhibicí enzymu topoizomerázy I, který má zásadní význam pro hladký průběh replikace. Dvojspirála DNA prodělává torzi kolem vlastní osy, jež by vedla k překroucení šroubovice a ke zlomu v řetězci. Topoizomeráza se váže na jeden řetězec dvojspirály, který rozpojí, uvolní nadměrnou torzi a přerušovaný řetězec zase spojí. Dočasné přerušování řetězce umožní zahájení replikace ⁴⁵

- **farmakokinetika**

Po podání je do 15 minut hydrolyzováno asi 50% látky na inaktivní formu. Hydrolyza vzniká při vyšším pH, proto se musí podávat v relativně kyselém infúzním roztoku. Vrcholové plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za dvě hodiny. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká. Vylučuje se převážně ledvinami, poločas je mezi 3 a 8 hodinami ⁵¹.

- **nežádoucí účinky**

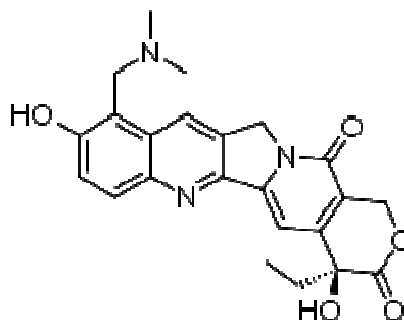
Především **hematologické** nežádoucí účinky. Nejzávažnější je **neutropenie, febrilní neutropenie**. Jako komplikace byla hlášena neutropenická kolitida. Dále trombocytopenie, leukopenie, anémie.

Velmi časté jsou **průjmy**. Objevuje se také nauzea, zvracení, anorexie.

Mohou se vyskytnout další nežádoucí účinky – alopecie, horečka, únava, vyrážka.

- **kontraindikace**

Hypersenzitivita na topotekan, laktace a těžký útlum kostní dřeně ⁵¹.



Obr. 8. Chemický vzorec topotekanu ⁵².

CYTOSTATIKA DRUHÉ LINIE

Rozdělení na základě jejich mechanismu účinku:

1. INHIBICE BIOSYNTÉZY NUKLEOVÝCH KYSELIN

Jejich mechanismus účinku spočívá v zásahu do normálních metabolických pochodů, inhibicí nebo alterací syntézy DNA, případně RNA a proteinů.

a) inhibitory topoizomerázy I

Tyto látky mají přímý inhibiční účinek na enzym, který má zásadní význam pro průběh replikace. Dvojspirála DNA

prodělává torzi kolem vlastní osy, jež by vedla k překroucení šroubovice a ke zlomu v řetězci. Topoizomeráza I se váže na jeden řetězec dvojspirály, který rozpojí, uvolní nadměrnou torzi a přerušovaný řetězec zase spojí. Dočasné přerušení řetězce umožní zahájení replikace.

zástupci: irinotekan

b) inhibitory topoizomerázy II

Tyto látky mají přímý inhibiční účinek na enzym, který má zásadní význam pro průběh replikace DNA. Topoizomeráza II se váže na oba řetězce dvojspirály DNA, působí jejich přerušení a opětné spojení a umožní separaci chromozómů při mitóze.

Při blokádě tohoto enzymu nedojde k opětnému spojení rozštěpených řetězců a tyto zlomy v DNA mají pro buňku letální účinek.

zástupci: antracyklinová antibiotika – doxorubicin, epirubicin⁴⁵

c) antimetabolity

Jedná se o látky, které se podobají přirozeným metabolitům, což jim umožňuje vstupovat do biosyntetických reakcí namísto původního metabolitu a různými mechanismy narušovat plynulou syntézu nukleových kyselin.

- **antifolika** (*analoga kyseliny listové*)

Podstatou účinku je blokáda enzymu dihydrofolátreduktázy. Tím je znemožněna redukce kyseliny listové, resp. dihydrolistové na tetrahydrolistovou. Kyselina tetrahydrolistová je kofaktorem pro metabolismus jednouhlíkatých zbytků, které jsou nepostradatelné pro biosyntézu purinů de novo. Puriny

jsou stavebními kameny molekuly DNA. Bez nich tedy nemůže vzniknout nová DNA a buňka se nemůže dělit.

zástupci: metotrexát ⁴⁵

- **pyrimidinová analoga**

Látky jsou nejprve samy metabolicky pozměněny, aktivovány, zpravidla přeměnou na nukleotid. V této formě jsou následně inkorporovány do nukleových kyselin. Inkorporace chybného metabolitu vede k syntéze falešné nukleové kyseliny, která je nefunkční. Je tak narušena syntéza DNA a buňka se nemůže dělit.

zástupci: 5-fluorouracil (analog uracilu)

gemcitabin (analog cytidinu)

2. POŠKOZENÍ STRUKTURY A FUNKCE JIŽ PŘÍTOMNÝCH NUKLEOVÝCH KYSELIN

Jejich mechanismus účinku spočívá v poškození struktury a funkce nukleových kyselin. Následkem toho dochází k narušení jejich biologických funkcí ⁴⁵.

a) alkylační látky

Patří mezi nejdéle používaná cytostatika. Jedná se o chemicky reaktivní látky, které reagují s DNA.

Jejich působením dochází k rozštěpení řetězce nebo k pevnému spojení dvou řetězců či dvou samostatných molekul DNA. Dochází tak k narušení jejich funkce a k inhibici buněčného dělení.

zástupci: cyklofosfamid, ifosfamid

b) interkalační látky

Podstatou účinku těchto látek je interkalace (*vmezeření*). Interkalace je nekovalentní vazba cytostatika na DNA. Molekula cytostatika se zasune mezi dvojspirálu DNA, kde se váže vodíkovými můstky. Výsledkem je inhibice replikace, transkripce a neschopnost buněčného dělení.

zástupci:

antracyklinová antibiotika – doxorubicin, epirubicin

Tato cytostatická antibiotika mohou také vest k poškození buněčné membrány a tím celé buňky.

mitomycin C ⁴⁵

3. INHIBICE MITÓZY

Jejich mechanismus účinku spočívá v poškození mikrotubulů, což vede k inhibici buněčného dělení. Označují se jako mitotické jedy.

a) rostlinné alkaloidy (vinca alkaloidy)

Alkaloidy z rostliny barvínku (*Vinca rosea*). Tyto látky inhibují tvorbu mikrotubulů polymerizací z tubulinu. Dochází tedy k zablokování buněčného dělení a k dalším buněčným poruchám.

zástupci : vinorelbin

b) taxany

Jedná se o látky přírodního původu, izolované z kůry pacifického tisu. Taxany urychlují tvorbu mikrotubulů a stabilizují je inhibicí depolymerizace. Dochází tedy k poškození jejich struktury a funkce a k následnému narušení mitózy.

Mitóza se prodlužuje z obvyklých 30 minut až na 15 hodin. Dalším mechanismem účinku je pravděpodobně indukce apoptózy.

zástupci: docetaxel (*afinita k mikrotubulům je oproti paklitaxelu téměř dvojnásobná*)⁴⁵

5.4. DALŠÍ MOŽNOSTI LÉČBY

- **Hormonální léčba**

Karcinom děložního čípku není nijak výrazně hormonodependentní, a proto u tohoto typu nádoru nemá hormonální léčba standardní indikace.

- **Antiangiogenní léčba**

Nádorový růst je závislý na angiogenezi a každé zvýšení objemu nádoru je úzce spojeno s růstem nových kapilár. Růst nádoru nezbytně vyžaduje dostatečné zásobení živinami a kyslíkem, které zajišťují nově vytvořené cévy.

Podstatou této léčby je aplikace antiangiogenních léčiv, které mohou účinkovat dvěma způsoby. Buď mohou blokovat účinek stimulátorů angiogeneze nebo zvyšovat aktivitu endogenních inhibitorů angiogeneze.

Antiangiogenní léčiva mají několik odlišností ve srovnání s klasickou cytostatickou léčbou. Obecně účinkují pomaleji a jsou lépe tolerována. Terapie není orgánově specifická a je možné ji kombinovat s ostatními protinádorovými léčebnými postupy.

První klinicky zkoušenou antiangiogenní látku představuje **anti-VEGF** rekombinantní **humanizovaná monoklonální protilátka**, nazvaná **bevacizumab**. VEGF (*vaskulární endotelový růstový faktor*) je jedním z hlavních iniciátorů angiogeneze.

V prvních klinických zkouškách vedlo podání inhibitorů angiogeneze u karcinomu děložního čípku ke stabilizaci, u menšího procenta

i k léčebné odpovědi. Je však pravděpodobné, že jejich kombinace s chemoterapií může léčebnou odpověď významně posílit.

- **Imunoterapie**

Podstatou imunoterapie je intervence do imunitních mechanismů s cílem obnovit, upravit nebo modifikovat funkce imunitního systému. Důvodem využití buněk imunitního systému k léčbě karcinomu je potenciálně imunogenní povaha nádorových buněk, která je dána přítomností antigenů specifických pro nádorové buňky.

Buňky imunitního systému jsou za jistých podmínek schopny nádorové buňky rozpoznat a v konečném důsledku je zničit. Nádorové buňky se však v průběhu svého růstu vymykají kontrole imunitního systému a ztrácejí svoji imunogennost nebo je imunitní systém v průběhu růstu nádoru natolik poškozen, že ztrácí schopnost efektivně kontrolovat růst nádoru.

Určité úspěchy byly zaznamenány po léčbě **interferonem α v kombinaci s izotretinoinem**. Po jejich aplikaci se dosáhlo významné regrese téměř u 50% nemocných stádia 2.

Interferon α se váže na specifické membránové receptory buněk, a tím zahájí komplex intracelulárních dějů, jejichž výsledkem je inhibice buněčné proliferace. Antiproliferační účinky jsou různé. Zasahuje do buněčného cyklu, stimuluje buněčnou diferenciaci, narušuje vlastnosti buněčných membrán a povrchových antigenů. Na protinádorovém účinku se podílí také imunologické mechanismy, jako je zvýšení aktivity makrofágů a NK buněk, zvýšení cytotoxicity lymfocytů a produkce cytokinů (*IL-2*, *TNF*).

Perspektivnější se však zdají terapeutické vakcíny proti HPV, které by měly léčit přetrvávající infekci viry a ničit nádorové buňky.

Podstatou účinku terapeutických vakcín je tvorba specifických imunitních buněk, namířených proti virově specifickým proteinům, které se nacházejí na povrchu nádorových buněk. Klíčovou úlohu hrají cytotoxické T lymfocyty, které nádorovou buňku rozpoznají právě díky přítomnosti těchto proteinů a zničí ji. Nejdůležitějšími proteiny, proti kterým by terapeutická vakcína měla být namířena, jsou onkoproteiny E6 a E7. Vakcíny zůstávají stále ve výzkumu ²⁹.

- **Genová terapie**

Genová terapie nádorů je postup, který se uvnitř somatických buněk snaží napravit genetickou odchylku, která způsobila vývoj zhoubné nádorové buňky.

Genová terapie je velmi zajímavou metodou, která má léčebný potenciál, který je třeba dále zkoumat a zdokonalovat ⁵³.

V současnosti neustále probíhá řada studií, jsou testovány nově vznikající cytostatika a další léčebné látky, kterými jsou již výše zmíněné retinoidy, interferony. Zkoumá se jejich možné uplatnění u pokročilého karcinomu děložního čípku.

Perspektivou jsou nové léčebné možnosti karcinomu v oblasti genové terapie (*potenciální léčba pomocí rekombinantních adenovirových vektorů*), imunoterapie (*terapeutické vakcíny*) a antiangiogenní terapie.

Vývoj medicíny jde neustále kupředu, tak doufejme, že se do klinické praxe zařadí nové léčebné postupy, které by doplňovaly současnou terapii karcinomu děložního čípku.

6. DOTAZNÍK

V rámci své diplomové práce jsem dělala také malý průzkum znalosti žen o karcinomu děložního čípku, jelikož se jedná o závažné onemocnění, vyskytující se u žen v každé věkové kategorii.

Zajímalo mě, zda ženy mají nějaké informace o tom, čím je tento karcinom způsoben, jaké jsou jeho hlavní příčiny a především mají-li povědomí o možnostech prevence a očkování proti HPV infekci.

Průzkum jsem provedla prostřednictvím dotazníků, které byly zcela anonymní a dobrovolné. Rozdala jsem sto dotazníků, návratnost byla 100%.

Dotazník obsahuje celkem devět otázek. U některých otázek ženy pouze zakřížkovaly odpověď, kterou si zvolily, u některých odpovídaly slovně.

Následně jsem všechny dotazníky vyhodnotila a zjištěné výsledky uvádím na následujících stránkách diplomové práce. Využívám k tomu také znázornění prostřednictvím grafů.

1. Váš věk je : 15 – 19
 20 – 35
 nad 35

2. Jak často navštěvujete svého gynekologa za účelem preventivní prohlídky?

- jednou za půl roku jednou za dva roky
 jednou za rok méně často

3. Důvod preventivních prohlídek?

- mám jistotu, že jsem zdravá na doporučení blízké osoby
 v mém okolí se vyskytla nemoc na doporučení lékaře

4. K čemu slouží cytologické vyšetření prováděné při preventivní prohlídce?

.....

5. Čím je rakovina děložního čípku způsobena?

.....

6. Co je podle Vás hlavní příčinou rakoviny děložního čípku?

.....

7. Je možné se před rakovinou děložního čípku chránit?

- Ano Ne

8. Jestli si myslíte, že ano, uveďte prosím jak?

(vyplňte pouze jestli jste na předchozí otázku odpověděli „ANO“)

.....

9. Kde získáváte nejvíce informací o rakovině děložního čípku?

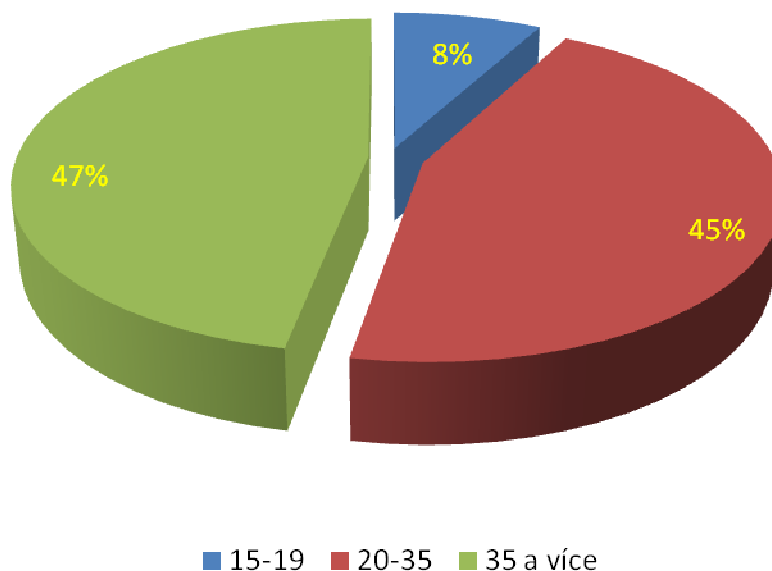
- časopisy, noviny televize, internet gynekolog
 blízká osoba škola nemám info

VYHODNOCENÍ DOTAZNÍKU

1. Otázka

Mého průzkumu se zúčastnily ženy různého věku. Dívky mladší než 19 let tvoří pouhých osm procent z celkového počtu dotazovaných.

Věk dotazovaných žen

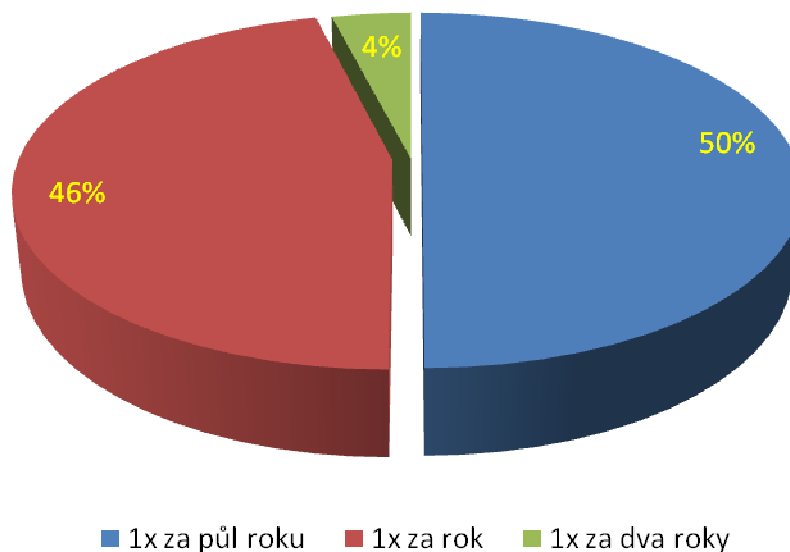


2. Otázka

Téměř všechny dotazované ženy navštěvují svého gynekologa za účelem preventivní prohlídky pravidelně. 50% žen uvedlo, že chodí na preventivní prohlídky dokonce jednou za půl roku. Pouze čtyři ženy z celkového počtu dotazovaných uvedly, že chodí jen jednou za dva roky.

Každá žena je zodpovědná za své zdraví a záleží pouze na ní, jak se o něj stará. Alespoň jednou za rok by žena měla docházet na pravidelné gynekologické prohlídky, které mají zásadní význam právě pro prevenci karcinomu děložního čípku.

Jak často navštěvují dotazované ženy gynekologa?

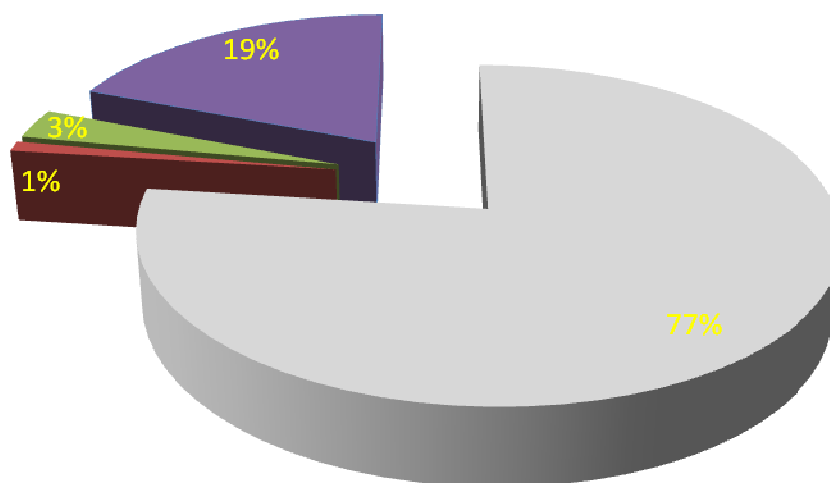


3. Otázka

Jako nejčastější důvod preventivních prohlídek ženy uváděly získání jistoty, že jsou zdravé, a to 77% dotazovaných žen. 19% žen uvedlo, že chodí na preventivní prohlídky na doporučení lékaře.

Důležité je na preventivní prohlídky chodit, ať už je to z jakéhokoliv důvodu. Karcinom děložního čípku je preventabilní onemocnění a cílem preventivních prohlídek je jeho včasné odhalení, ošetření a následně snížení úmrtnosti žen s touto diagnózou.

Důvod preventivních prohlídek



- Mám jistotu, že jsem zdravá
- Na doporučení blízké osoby
- V mém okolí se vyskytla závažná nemoc
- Na doporučení lékaře

4. Otázka

Na otázku „K čemu slouží cytologické vyšetření prováděné při preventivní prohlídce“ odpovídaly ženy spontánně bez možnosti výběru odpovědi.

52% dotazovaných žen vědělo, že slouží ke zjištění rakoviny děložního čípku, 48% vůbec nevědělo, k čemu cytologie je.

Myslím si, že by měly být ženy lépe poučeny o tom, co to cytologické vyšetření je, proč a jak se dělá. Ženy by měly vědět, že se provádí v rámci onkologické prevence, jednou za rok. Dále by si měly být ženy vědomy toho, že jej lékař neprovádí při každé návštěvě pacientky, ale pouze v rámci preventivních prohlídek.

Ženy by si pak uvědomily, jak nezbytné je chodit na tyto pravidelné gynekologické prohlídky.

5. Otázka

Na otázku „Čím je rakovina děložního čípku způsobena“ znalo správnou odpověď ještě méně dotazovaných žen – 27%. Devět žen uvedlo i přesný název viru.

Zbylé ženy vůbec netušily, že karcinom děložního čípku je virové etiologie a je tedy přenosný.

6. Otázka

Otázka „Co je hlavní příčinou rakoviny čípku“ úzce souvisí s předchozí otázkou. I odpovědi na ni jsou procentuálně shodné (*správná odpověď 27%, nesprávná 73%*).

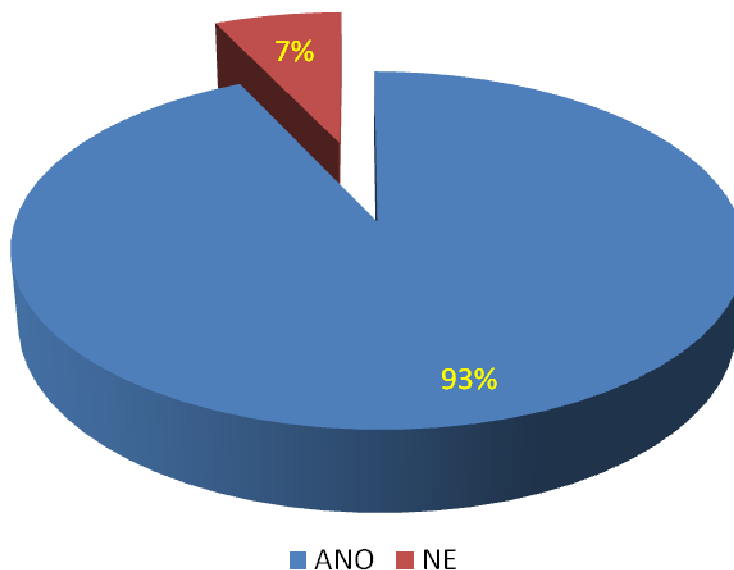
I přesto, že jsem nenabízela v dotazníku žádné možnosti, většina žen se shodla, že hlavní příčinou rakoviny děložního čípku je časté střídání sexuálních partnerů.

7. Otázka

U této otázky jednoznačně převažovaly kladné odpovědi, pouze 7% dotazovaných žen si myslí, že není možné se před rakovinou děložního čípku chránit.

V následující otázce měly ženy upřesnit, jak je možné se chránit.

Je možné se před rakovinou děložního čípku chránit?



8. Otázka

Na tuto otázku ženy odpovídaly především - očkovaní. Je vidět, že informovanost žen o možnostech vakcinace proti tomuto karcinomu je vysoká.

Pokud má člověk zájem o tuto problematiku, může si najít potřebné informace prakticky kdekoliv. Na internetových stránkách, v časopisech, na informačních letáčcích, které jsou k dispozici v čekárnách nejen gynekologických lékařů, ale i lékařů praktických.....

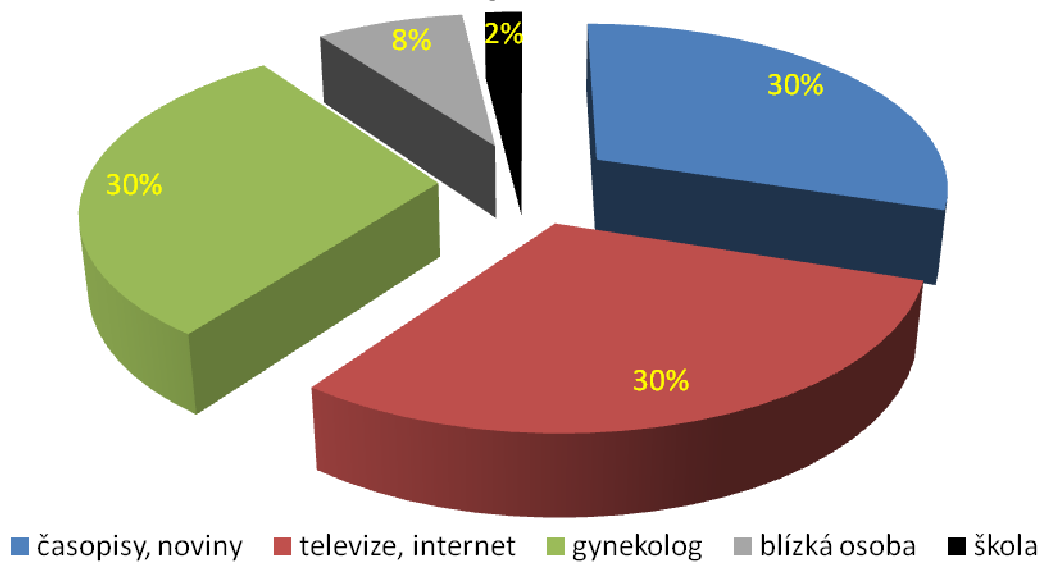
Ačkoliv většinu žen napadla jako první odpověď na tuto otázku možnost očkovaní, mnohem důležitější v oblasti prevence karcinomu děložního čípku jsou pravidelné gynekologické prohlídky. A i očkované ženy musí chodit pravidelně ke gynekologovi.

To by si měla každá žena uvědomit. Je-li rakovina čípku zjištěna v časných stádiích, je vyléčení většinou 100%. Naopak pokud ženy na pravidelné prohlídky nechodí, karcinom čípku je pak diagnostikován až při výskytu symptomů, což bývá zpravidla v pokročilejším stádiu. Léčba je pak náročná a prognóza onemocnění ne příliš optimistická.

9. Otázka

Dotazované ženy považují za nejdůležitější zdroje informací o karcinomu děložního čípku hromadné sdělovací prostředky (*časopisy, noviny, televize, internet*) a také svého gynekologa.

Kde získáváte informace o rakovině děložního čípku?



7. ZÁVĚR

Hlavním smyslem této diplomové práce bylo podat ucelený přehled o problematice karcinomu děložního čípku, především o možnostech jeho léčby. Velmi důležitá je u tohoto nádoru prevence, proto se jí také podrobněji věnuji.

Ve své práci jsem shrnula základní informace o rakovině čípku, dále o tom, jakým způsobem je možné tomuto onemocnění předcházet a v neposlední řadě o tom, jaké jsou v současné době možnosti léčby tohoto karcinomu. Pokoušela jsem se vybrat ze všech uvedených pramenů to nejdůležitější, aby byla práce přehledná a prakticky využitelná.

Zajímalo mě také, jaké povědomí mají ženy o tomto druhu karcinomu. Proto jsem do své práce zařadila dotazník. Z dotazníku vyplynulo, že ze všeho nejvíce mají ženy povědomí o možnosti očkování. Tato problematika je značně zpopularizovaná.

Stále by se měla ženám připomínat také důležitost preventivních prohlídek. Lékaři by měli více pacientkám vysvětlovat, co je smyslem cytologického vyšetření, jak a proč se provádí. Je důležité přesvědčit ženy, že preventivní prohlídky dokáží zabránit vzniku karcinomu děložního čípku, nikoli ho až zjistit.

Při hlubším poznávání této problematiky jsem se dozvěděla spoustu zajímavých informací a domnívám se, že je i prakticky využiji.

8. SOUHRN

Karcinom děložního čípku představuje v současné době závažný medicínský a společenský problém. Je druhým nejčastějším zhoubným nádorem u žen, po karcinomu prsu. Každý rok onemocní ve světě téměř půl milionu žen a více než 270 000 jich na toto onemocnění umírá.

Nejlépe léčitelná jsou počáteční stádia choroby. Naopak léčba pokročilých stádií je pro pacientku velmi náročná a nákladná. Léčebné výsledky přitom nejsou příliš optimistické. Z tohoto důvodu je nezbytné klást důraz na časný záchyt choroby, na prevenci.

U karcinomu děložního čípku je prevence velmi důležitá. Podstatou primární prevence je očkování proti HPV infekci. V ČR jsou k dispozici v současné době dvě profylaktické vakcíny – SILGARD a CERVARIX. Podstatou sekundární prevence jsou pravidelné gynekologické prohlídky, které jsou důležité pro časný záchyt onemocnění. Kombinace očkování a pravidelných gynekologických prohlídek je nejspolehlivější metodou prevence karcinomu děložního čípku.

Léčba tohoto onemocnění je založena na třech základních léčebných postupech. U časných stádií je upřednostňována chirurgická léčba, u pokročilých stádií radioterapie. V současné době se pro dosažení lepších léčebných výsledků kombinuje radioterapie s chemoterapií. Cytostatika první volby jsou cisplatina (karboplatina), paklitaxel, topotekan a jejich kombinace. Chemoterapie je také základní metodou léčby metastazujícího a recidivujícího karcinomu, kde není možná chirurgická léčba a radioterapie.

Léčba musí být komplexní. Její součástí je také mírnění nežádoucích účinků léčby a symptomů choroby ke zlepšení kvality života pacientek, především bolesti. Velmi důležitá je i psychoterapie.

Vývoj medicíny jde stále kupředu. V současnosti probíhá řada studií, jsou testována nová cytostatika a další léčebné látky (retinoidy, interferony). Perspektivou jsou nové léčebné možnosti karcinomu v oblasti genové terapie, imunoterapie a antiangiogenní terapie.

SUMMARY

The cancer of the uterine cervix represents currently the substantial medical and social problem. It seems to be the second most frequent malignant by female, immediately after the breast malignant. Every year almost half a million of women hear this diagnosis and around 270.000 of them died.

The initial phase of this cancer has the highest chance to be curable in contradiction to the latest phases which are even more expensive and demanding and with unforeseen medical results. From that perspective it is crucial the early record of disease, means the prevention.

The prevention of the cancer of uterine cervix essentially consists in vaccination against HPV infection. In the Czech Republic there are currently two kinds of preventive vaccines – SILGARD and CERVARIX. Another substantial prevention step forms the regular gynecological medical checks, which are crucial for the early diagnosis of that disease. The most reliable method is the combination of both mentioned preventions.

Medical treatment of this disease is based on three fundamental procedures. The early stage treatment prefers the surgical procedure, the advanced stage treatment prefers radiotherapy, however to achieve the better results the medicine doctors currently combine the radiotherapy with the chemotherapy. The first choice cytostatics are cisplatin, paclitaxel, topotecan and their combination. The chemotherapy represents also the substantial method of the medical treatment with regards to the relapse malignant where the radiotherapy and surgical approach is not possible to apply.

The medical treatment must be complex, it is worth to be mentioned to the patients the undesirable effects and symptoms of that disease, above all the ache. The very important part of the treatment is also the psychotherapy.

The evolution of the medicine goes forward. At the time being pending several series of medical studies and the new cytostatics have been tested (retinoid, interferon). The most perspective seems to be the new medical carcinoma treatment coming from the sphere of the gene therapy, immunotherapy and antiangiogen therapy.

9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Rob L., Martan A., Citterbart K. et al.: Děloha. Gynekologie 2008, 2.vydání, Galén, Praha, str.5-8
2. Čihák R.: Děloha-uterus. Anatomie (2) 2002, 2.vydání, Grada Publishing, Praha, str.347-356
3. Trojan S.a kolektiv: Změny endometria-menstruační cyklus. Lékařská fyziologie 2003, 4. Vydání, Grada Publishing, Praha, str.522
4. Dušek L., Dvořák V.et al.: *Epidemiologie karcinomu hrdla děložního v České republice*. Poslední revize 09.2009 [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho>
5. Fischer M.: *07. Seriál: onkologické choroby - I. díl - Rakovina čípku děložního*, časopis Angis revue č.1/2009. Poslední revize 12.2010 [cit.2010-05-08].Dostupné z: http://www.angis.cz/angis_revue_clanek.php?CID=76
6. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Poslední revize 01.2010 [cit.2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>
7. *HPV infekce (Pro veřejnost), typy HPV*, [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.onkogyn.cz/hpv-verejnost/typy-hpv>
8. Mikyšková I., Dvořák V., Michal M.: *Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění*, časopis Praktická gynekologie 4/03, [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: http://www.praktickagynekologie.cz/pdf/pg_03_04_09.pdf
9. Hamšíková E.: *Papilomaviry a jejich role v patogenezi karcinomu děložního čípku*, časopis Remedia číslo 5/2007. Poslední revize 12.2010 [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/5-2007/Papilomaviry-a-jejich-role-v-patogenezi-karcinomu-delozniho-hrdla/e-9p-9Z-it.magarticle.aspx>

10. Sdružení soukromých gynekologů ČR- Klacina K., Skřivánek A., Malík T.: Problematika karcinomu hrdla děložního, Sborník přednášek 2008, 1. část, 76 stran
11. Cibula D., Petruželka L. et al.: Prekancerózy. Onkogynekologie 2009, Grada Publishing, Praha, str. 311-335
12. Dorr A.: *Diagnosticko léčebné protokoly*, Karcinom děložního čípku 2006, [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.mou.cz/cz/diagnosticko-lecebne-protokoly/article.html?id=85>
13. Kalábová R., Čechovský P.: *Nádory ženských pohlavních orgánů*, Morfologie karcinomu děl.čípku, [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.uoc.muni.cz/>
14. Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J. et al.: Karcinom děložního čípku. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob 2002, Grada Publishing, Praha, str. 239-248
15. *Nádorová onemocnění, čípek děložní-edukační materiál*. Poslední revize 12.2010 [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.anamneza.cz/moduly/clanek.php3?id=603&sekce=6>
16. Rob L., Martan A., Citterbart K. et al.: Karcinom děložního čípku. Gynekologie 2008, 2. Vydání, Galén, Praha, str.190-194
17. *Gynekologické vyšetření*. Poslední revize 09.2009 [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-verejnost--gynekologicke-vysetreni>
18. Cibula D., Petruželka L. et al.: Karcinom děložního čípku. Onkogynekologie 2009, Grada Publishing, Praha, str. 393-451
19. Cibula D., Petruželka L. et al.: Staging. Onkogynekologie 2009, Grada Publishing, Praha, str.97-99
20. *Prevence*. Poslední revize 12.2010 [cit.2010-05-08]. Dostupné na: <http://www.onkogyn.cz/hpv-verejnost/prevence>

21. Fischer M.: *07. Seriál: onkologické choroby - I. díl - Rakovina čípku děložního*, časopis Angis revue č.1/2009. Poslední revize 12.2010 [cit.2010-05-08]. Dostupné z: http://www.angis.cz/angis_revue_clanek.php?CID=76
22. *Novinky – proč se dělá cytologie*. Poslední revize 12.2010 [cit.2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.cervarix.cz/novinky.html?n=2>
23. *Máme organizované screeningové programy a špičková onkologická centra. Bez účasti pacientů to ale nepůjde*. Poslední revize 03.2010 [cit.2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.cervix.cz/index.php?pg=aktuality&aid=54>
24. Halada P., Křepinská E..HPV vakcína – začátek konce karcinomu děložního čípku, Gynekolog 2007, ročník 16, číslo1, ISSN: 1210-1133, str. 34-36
25. Fait T. a kol.: Očkování proti lidským papilomavirům 2009, Maxdorf
26. *Rakovina děložního čípku – prevence a očkování*. [cit. 2010 -05-08]. Dostupné z: www.mou.cz
27. Prymula R.: *Kvadrivalentní vakcína proti lidským papilomavirům*, časopis Remedia, číslo 1/2007. Poslední revize 12.2010 [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/1-2007/Kvadrivalentni-vakcina-proti-lidskym-papilomavirum/e-9p-9V-hq.magarticle.aspx>
28. Prymula R.: *Bivalentní vakcína proti lidským papilomavirům*, časopis Remedia, číslo 4/2007. Poslední revize 12.2010 [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/4-2007/Bivalentni-vakcina-proti-lidskym-papilomavirum/e-9p-9Y-ii.magarticle.aspx>
29. Hamšíková E.: *Papilomaviry a jejich role v patogenezi karcinomu děložního čípku*, časopis Remedia, číslo 5/2007. Poslední revize 12.2010 [cit. 2010-05-08]. Dostupné z <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/5-2007/Papilomaviry-a-jejich-role-v-patogenezi-karcinomu-delozniho-hrdla/e-9p-9Z-it.magarticle.aspx>

30. Petruželka L., Konopásek B.: Klinická onkologie 2003, UK v Praze – Karolinum, str. 47-80
31. Kalábová R., Soumarová R., Šeneklová Z.: Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě karcinomu čípku děložního, časopis lékařů českých 2003, Supplementum 1, ročník 142, ISSN: 0008-7335, str.44-50
32. Kalábová R., Neumannová R., Koukalová H.: Taxol nebo cisplatina v konkomitantní chemoradioterapii karcinomu děložního čípku, časopis Klinická onkologie 2004, ročník 17, ISSN: 0862-495X, str. 167-171
33. Rob L., Robová H.et al.: *Fertilitu zachovávající postupy u časných stádií karcinomů děložního hrdla*, časopis Onkologie 2009, číslo 1, [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200901-0008.php>
34. *Karcinom děložního čípku*. Poslední revize 12.2010 [cit. 2010-05-08]. Dostupné z:
http://www.koc.cz/pro_lekare/seznam_diagnoz_dle_mkn/c53tnm.pdf
35. Kalábová R.: *Uplatnění chemoterapie ve strategii léčby pokročilého cervikálního karcinomu*, časopis Klinická onkologie 2002, ročník 15, číslo 5, [cit. 2010-05-08]. Dostupné z:
http://www.linkos.cz/odbornici/vzdelavani/5_02/03.pdf
36. Cibula D., Petruželka L. et al.: Radioterapie. Onkogynekologie 2009, Grada Publishing, Praha, str. 207-217
37. Calda P.: Moderní gynekologie a porodnictví 2007, Onkogynekologie, ročník 16, číslo 3, Levret Praha, ISSN: 1211-1058
38. Velíšková D.: Radioterapie karcinomu čípku děložního na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice v letech 1993-1998, časopis Praktická radiologie 2005, ročník 10, číslo 3, ISSN: 1211-5053
39. Klener P.: Nežádoucí účinky radioterapie. Klinická onkologie 2002, UK v Praze-Karolinum a Galén, str.257-261
40. Cibula D., Petruželka L. et al.: Chemoterapie. Onkogynekologie 2009, Grada Publishing, Praha, str. 187-190

41. Kmoníčková E., Pavlovičová H.: Zhodnocení léčby pacientek s diagnózou karcinomu čípku děložního léčených samostatnou radioterapií versus konkomitantní chemoradioterapií, časopis Klinická onkologie 2006, ročník 19, číslo 4, ISSN: 0862-495X, str. 234-240
42. Fínek J.: Pokročilý karcinom děložního hrdla – nová indikace topotekanu, časopis onkologie 2008, číslo 1, ISSN: 1803-5345, str.59-61, [cit. 2010-05-08]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200801-0012.php>
43. Šlampa P., Soumarová R., Kocáková I. et al.: Interakce mezi cytostatiky a zářením. Konkomitantní chemoradioterapie 2005, 1. vydání, Galén, Praha, str. 41-51
44. Databáze registrovaných léčiv SÚKLU, SPC cisplatiny. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batc_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=cisplatina&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=none&x=0&y=0
45. Klener P.: Farmakologická část. Protinádorová chemoterapie 1996, Galén, Praha, str. 283-357
46. Chemický vzorec cisplatiny. Dostupné z: <http://cisplatin.navajo.cz/>
47. Databáze registrovaných léčiv SÚKLU, SPC karboplatiny. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batc_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=karboplatina&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=none&x=22&y=8
48. Chemický vzorec karboplatiny. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Carboplatin>
49. Databáze registrovaných léčiv SÚKLU, SPC paklitaxelu. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batc_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=paklitaxel&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=none&x=36&y=12
50. Chemický vzorec paklitaxelu. Dostupné z: <http://sv.wikipedia.org/wiki/Paklitaxel>

51. Databáze registrovaných léčiv SÚKLU, SPC topotekanu. Dostupné z:
http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batk_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=topotekan&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=none&x=40&y=11
52. Chemický vzorec topotekanu. Dostupné z:
<http://en.wikipedia.org/wiki/Topotekan>
53. Adam Z., Pour L. et al: Cílená léčba v onkologii, časopis Remedia 2005, ročník 15, číslo 4-5, str. 399-403 Karcinom děložního čípku představuje v současné době závažný medicínský a společenský