

Prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

a kolektiv

ONKOGYNEKOLOGIE

1 ZÁKLADNÍ POJMY V ONKOLOGII

Michal Zikán, Borek Sehnal, Jiří Sláma

1.1 STAGING V ONKOGYNEKOLOGII

Borek Sehnal, Jiří Sláma

ZÁKLADNÍ FAKTA

- Staging určuje stadium (rozsah) maligního nádoru.
- Staging FIGO rozlišuje čtyři stadia.
- Staging TNM popisuje izolovaně postižení tumoru (T), regionálních lymfatických uzlin (N), metastáz (M).
- Stagingové systémy jsou pravidelně revidovány.

Úvod

Vypracování stagingového systému a určení stadia maligního nádoru je jedním ze základních aktivit v onkologii a má zásadní význam v managementu maligních onemocnění. Jednotlivá stadia stagingového systému vycházejí z komplexního biologického chování tumoru a vyjadřují prognózu pacienta. První stagingový systém gynekologických nádorů byl vytvořen na přelomu 20. století pro karcinom děložního hrdla. Vypracování klasifikace ostatních gynekologických nádorů následovalo v 50. letech minulého století. Během následujících dekád se tyto stagingové systémy s výjimkou cervikálního karcinomu a trofoblastické nemoci přesunuly z klinické na chirurgickou (patologicko-anatomickou) základnu.

Obecné zásady stagingu

Každý dobrý stagingový systém by měl mít tři základní charakteristiky – měl by být odůvodněný (vytvořený na základě poznatků evidence-based medicine), solidní (co nejvíce důvěryhodný pro všechny zdravotnické systémy) a praktický (snadno uplatnitelný v praxi, user-friendly). Stagingový systém musí být jasně definovaný, identickým případům zhoubného nádoru musí být vždy přiřazena stejná stadia onemocnění. Stagingový systém musí být také vhodný pro celý svět a snadno aplikovatelný ve všech zemích s odlišnou úrovní zdravotní péče.

Zařazení tumoru do jednotlivých stadií nesmí vyžadovat složitá nebo vysoce specializovaná diagnostická vyšetření, ale takové postupy, které jsou dostupné v naprosté většině zdravotnických zařízení ve světě. Aby si stagingový systém zachoval svoji odůvodnitelnost, musí být staging přístupný změnám a pravidelně revidován na základě nejnovějších poznatků vědy.

Mezi hlavní cíle dobrého stagingového systému patří stanovení prognózy onemocnění, plánování terapie a možnost výměny relevantních informací mezi onkologickými centry celého světa. Zprostředkování poznatků o úspěšnosti léčby v závislosti na stadiu onemocnění napříč světadíly umožňuje srovnání účinnosti rozdílných léčebných postupů. I z těchto důvodů nebyla pro jednotlivá stadia konkrétních malignit vytvořena jednoznačná neměnná terapie, ale určitá doporučení léčby, se kterými nemusí být všeobecný souhlas. Onkologie jednoznačně profituje z široce používaného stagingu, který z podobných skupin pacientů generuje nová data usnadňující další výzkum. Na druhé straně existují silné rizikové faktory, které nemění stadium onemocnění, ale významně ovlivňují prognózu pacienta i management léčby a měly by být v lékařské zprávě uvedeny. Jedná se např. o stupeň dediferenciace maligní tkáně (tzv. grade) a přítomnost vaskulární invaze nebo lymfangioinvaze při histologickém vyšetření nebo molekulární testování somatických mutací (např. geny *POLE* a *p53* u karcinomu endometria). V budoucnu se plánuje přijmout další změny, které budou pracovat s novými molekulárními markery a mechanismy. Umožní lépe porozumět dědičným faktorům a genetickým aberacím uplatňujících se v etiologii a patogenezi jednotlivých nádorů. Další snaha bude zaměřena na řešení sporných otázek, jako je přítomnost reziduálního tumoru po léčbě, protože velikost reziduálního nádoru patří mezi nejpřesvědčivější prognostické faktory po terapii; diskutuje se možnost zahrnout do klasifikace způsob šíření nádoru, detekci izolovaných nádorových buněk v regionálních lymfatických uzlinách, krvi, kostní dřeni nebo v jiných biopsiích, respektive využití metody sentinelové lymfatické uzliny (SLN).

Stagingové systémy v onkogynekologii

Problematiku stagingu v onkogynekologii zastřešují tři velké organizace – FIGO, UICC a AJCC. Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, The International Federation of Gynecology and Obstetrics) byla založena v roce 1954 v Ženevě a v současnosti shromažďuje odborné gynekologicko-porodnické společnosti z více než 130 zemí pěti kontinentů. Jedna z hlavních komisí FIGO je zaměřena na návrhy změn stagingových systémů ženských zhoubných nádorů. Mezinárodní výbor proti rakovině UICC (International Union Against Cancer) založil v roce 1950 Komisi pro nádorovou nomenklaturu a statistiku (Committee on Tumour Nomenclature and Statistics). Po několika změnách názvu tohoto orgánu se od roku 1994 jmenuje Komise pro TNM prognostické faktory (TNM Prognostic Factor Project Committee). V roce 1954 se UICC a FIGO spojili do společné komise s cílem vytvoření pravidel pro klasifikaci klinického stagingu zhoubných nádorů a prezentací výsledků léčby. TNM klasifikace (tumor-node-metastasis) pro zhoubné nádory děložního hrdla byla navržena touto komisí v roce 1966, což bylo velké uznání zkušeností a dat získaných pomocí stagingu FIGO. Dosažení všeobecné shody v klasifikaci anatomického rozsahu onemocnění zůstává pro UICC trvalým cílem. Americká společná komise pro malignity AJCC (American Joint Committee on Cancer) a Americký společný výbor pro staging malignit (American Joint Committee for Cancer Staging) začaly v roce 1959 spolupracovat na vývoji klinického stagingového systému nádorů, který by byl vhodný pro lékaře praktikující ve Spojených státech. Byl navržen systém založený na TNM klasifikaci, v roce 1976 AJCC přijala rozvržení stadií systému gynekologických zhoubných nádorů podle FIGO. Systém TNM je tedy podporován organizacemi UICC a AJCC. Pacientky by měly být primárně klasifikovány podle systému TNM, ale staging FIGO by měl být vždy také uveden.

Staging FIGO

STAGING FIGO

Nádor rozdělen do čtyř stadií podle šíření nemoci:

- *stadium I: tumor nepřesahuje orgán svého původu*
- *stadium II: šíření nádoru na přilehlé orgány*
- *stadium III: postižení dalších orgánů nebo regionálních lymfatických uzlin*
- *stadium IV: vzdálené metastázy*

Organizace FIGO vypracovala první stagingový systém gynekologických nádorů pro karcinom děložního hrdla, poté následovaly stagingové systémy pro další ženské malignity. Vedle svých stěžejních celosvětových projektů FIGO, mezi které patří snížení mateřské a novorozenecké mortality převážně v rozvojových zemích, je jeden z hlavních orgánů FIGO zaměřen na onkogynekologii – FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Do jeho portfolia spadají i návrhy změn ve stagingových klasifikacích ženských malignit podle nejnovějších znalostí medicíny založené na důkazech (evidence based medicine). Během posledních 80 let stagingové systémy gynekologických nádorů byly opakovaně upravovány, aby kopírovaly obrovský rozmach v lékařském výzkumu i léčbě. Změny v klasifikaci FIGO jsou vždy časem odsouhlaseny organizacemi UICC a AJCC, aby oba stagingové systémy (FIGO a TNM) byly co nejvíce identické.

Klasifikace nádoru podle FIGO je vždy rozdělena do čtyř stadií na základě klinického a/nebo patologicko-anatomického šíření nemoci. Stadium I popisuje tumor, který nepřesahuje orgán svého původu, tedy tumoru poměrně malé. Stadium II popisuje šíření nádoru na přilehlé orgány, stadium III zachycuje už pokročilejší stadium nemoci s postižením dalších orgánů a stadium IV reprezentuje vzdálené metastázy. Tyto čtyři základní stadia se dále dělí do substadií, která lépe odrážejí specifické klinické, patologicko-anatomické a prognostické faktory onemocnění.

V některých případech by se měla zaznamenat metoda průkazu postižení lymfatických uzlin přidáním písmene „r“ v případě zobrazovací metody a písmene „p“ v případě chirurgického (patologického) stagingu, např. u karcinomu děložního hrdla by se při pozitivitě suprapánevních lymfatických uzlin mělo uvést IIC2r nebo IIC2p. Vždy by měla být také uvedena technika zobrazovací metody nebo patologického vyšetření, v případě nejasností se uvádí nižší stadium. V současnosti FIGO striktně nedoporučuje žádnou zobrazovací metodu a konečné stadium by mělo být určeno až na základě výsledku všech vyšetření.

■ **Tabulka 1.4** Léčiva ze skupiny cílené (biologické) léčby nejčastěji používaná v onkogynekologii

| Látka | Struktura | Mechanismus účinku | Indikace – nádor | Indikace – použití |
|---------------|---|------------------------------------|--------------------------|--|
| bevacizumab | protilátka proti VEGF | antiangiogenní | karcinom ovaria | primární léčba |
| | | | | platina rezistentní recidiva |
| | | | karcinom děložního hrdla | recidivující, perzistující, metastatický nádor |
| lenvatinib | inhibitor tyrosinkinázové aktivity receptoru pro VEGF | antiangiogenní | karcinom endometria | progrese po léčbě platinovým derivátem (pokročilý nebo recidivující nádor), pMMR nádor |
| olaparib | inhibitor PARP1 | inhibice PARP | karcinom ovaria | primární léčba pokročilého nádoru, germinální nebo somatická mutace genů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> |
| | | | | platina senzitivní recidiva, germinální nebo somatická mutace genů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> |
| | | | karcinom prsu | lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom, HER2/neu negativní, nositelky mutace genu <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> |
| niraparib | inhibitor PARP1 a PARB2 | inhibice PARP | karcinom ovaria | primární léčba pokročilého nádoru, bez ohledu na mutační status |
| pembrolizumab | protilátka proti PD1 | imunoterapie, checkpoint inhibitor | karcinom děložního hrdla | recidivující, perzistující, metastatický nádor |
| | | | karcinom endometria | progrese po léčbě platinovým derivátem (pokročilý nebo recidivující nádor), dMMR nádor |
| dostarlimab | protilátka proti PD1 | imunoterapie, checkpoint inhibitor | karcinom endometria | progrese po léčbě platinovým derivátem (pokročilý nebo recidivující nádor), dMMR nádor |
| atezolizumab | protilátka proti PD-L1 | imunoterapie, checkpoint inhibitor | karcinom děložního hrdla | použití v klinický studiích |
| durvalumab | protilátka proti PD-L1 | imunoterapie, checkpoint inhibitor | karcinom ovaria | použití v klinických studiích |
| cemiplimab | protilátka proti PD-L1 | imunoterapie, checkpoint inhibitor | karcinom děložního hrdla | progrese na nebo po léčbě platinovými deriváty, bez ohledu na status PD-L1 |

Dle koncovky názvu léčiva se dá odhadnout jeho mechanismus účinku:

- -ib – inhibitor (zpravidla menší molekula, často v perorální formě)
- -mab – monoklonální protilátka (monoclonal antibody), velká molekula podávaná parenterálně

V onkogynekologii se užívají zejména látky ze skupin uvedených v tabulce 1.4.

Antiangiogenní léčba

Zasahuje do procesu novotvorby cév, které jsou nutné pro zásobení rostoucího nádoru živinami, a zejména kyslíkem. Léčiva této skupiny mohou zasahovat do aktivity receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor), jako např. lenvatinib (inhibitor tyrosinkinázové aktivity intracelu-

lární části receptoru pro VEGF) v léčbě recidivujícího karcinomu endometria nebo interagovat přímo s VEGF a bránit jeho vazbě na receptor, např. bevacizumab (monoklonální protilátka vázající se na VEGF) v léčbě karcinomu ovaria.

Inhibice PARP

Proteiny rodiny PARP (poly-ADP-ribózapolymerázy), především PARP1, hrají významnou roli v opravě jednovláknových zlomů DNA mechanismem nahrazování jednotlivých bází (base excision repair). Pokud dojde k inhibici funkce těchto proteinů, hromadí se v nádorové buňce chyby v DNA při jejím dělení, což (často v kombinaci s dalšími protinádorovými látkami) vede k zániku nádorové buňky. Jsou využívány zejména u nositelek mutací (germinálních nebo somatických) genů *BRCA1*

a *BRCA2*, nacházejí však uplatnění i u dalších skupin pacientek. V onkogynekologii jsou aktuálně používány dvě látky – olaparib a niraparib. Jedná se o léčivé látky s menší molekulou podávané perorálně.

Checkpoint inhibitory

Použité látky spadají pod obecný pojem imunoterapie. Jedná se o velké molekuly (monoklonální protilátky) interagující s receptory, v současné době nejčastěji PD1 (programmed death 1) na povrchu T lymfocytů nebo ligandy těchto receptorů, v současné době nejčastěji PD-L1 (ligand PD1) tvořený nádorovými buňkami, které působí útlum protinádorové imunitní odpovědi. Vyřazením mechanismu útlumu protinádorového působení příslušných buněk imunitního systému je podpořeno protinádorové působení imunity konkrétní pacientky (jedná se tedy o inhibici inhibice).

Mezi látky používané již v klinické praxi nebo ve vyšších fázích klinických studií patří pembrolizumab (protilátka proti PD1), dostarlimab (protilátka proti PD1), atezolizumab (protilátka proti PD-L1), durvalumab (protilátka proti PD-L1).

Hormonoterapie

V praxi se využívá jak podání gestagenů (medroxyprogesteron nebo megestrol), tak užití antiestrogenů (nejčastěji tamoxifen nebo letrozol).

U nádorů vycházejících z endometria se primárně v rámci hormonální léčby používá podání vyšších dávek gestagenů. U nádorů z dalších částí müllerianého systému lze použít v první volbě inhibitor aromatázy (nejčastěji letrozol), zejména u ovariálního karcinomu a nádoru z buněk granulózy, v dalších liniích event. modulátor estrogenních receptorů (tamoxifen) (tab. 1.5).

1.4.3 Radioterapie

Radioterapie je metodou léčby ionizujícím zářením. Ať jsou nosičem záření urychlené elektrony (fotony) nebo protony, principem zůstává dopravení požadované energie do definovaného objemu tkáně. Jedná se o metodu léčby, která cílí pouze na určenou oblast (oproti léčbě systémové). Více informací viz kap. 5 Radioterapie.

Můžeme rozlišit některé formy radioterapie dle formy aplikace nebo indikace:

- *Zevní radioterapie (telerradioterapie)* – zevní ozařování, zdroj záření je mimo tělo pacientky, paprsek prochází přes povrch těla.

■ **Tabulka 1.5** Léčivé látky používané pro hormonální terapii v onkogynekologii

| Léčivá látka | Mechanismus působení | Nejčastější indikace |
|---------------------------|--|---|
| medroxyprogesteron acetát | gestagen | karcinom endometria |
| megestrol | gestagen | karcinom endometria |
| tamoxifen | antiestrogen / selektivní modulátor estrogenních receptorů | karcinom prsu, karcinom ovaria, karcinom endometria |
| letrozol | inhibitor aromatázy | karcinom prsu, karcinom ovaria, nádor z buněk granulózy |

- *Vnitřní radioterapie (brachyradioterapie, brachyterapie)* – do dutiny, v onkogynekologii nejčastěji do pochvy a kanálu děložního hrdla a děložní dutiny, je zaveden aplikátor, do něj poté pruty se zdrojem záření (afterloading), nejčastěji s iridiovými zrny. Dosah zářiče je v milimetrech až centimetrech. Je tak možné dopravit vyšší dávku s výrazně menším zatížením rizikových orgánů.
- *Intersticiální radioterapie* – forma brachyterapie, kdy jsou aplikátory zaváděny přímo do nádoru, poté je zaveden zářič (nejčastěji iridiová zrna).
- *Konkomitance* – k radioterapii je zpravidla jednou týdně přidána malá dávka chemoterapie s cílem potencovat účinek radioterapie (využíváno u karcinomu děložního hrdla, v některých centrech u karcinomu děložního těla).
- *Radikální (primární, kurativní) radioterapie* – léčba, jejímž cílem je pacientku vyléčit.
- *Paliativní radioterapie* – má za cíl zmírnění příznaků onemocnění, nevede k dlouhodobé kontrole onemocnění.
- *Analgetická radioterapie* – má za cíl zmírnění bolesti v místě přítomnosti nádoru (např. kostní metastázy, měkkotkáňové metastázy v pánvi, v břišní nebo hrudní stěně).
- *Hemostyptická radioterapie* – má za cíl zmírnění/zastavení krvácení, v onkogynekologii nejčastěji u karcinomu děložního hrdla nebo endometria.

2 EPIDEMIOLOGIE GYNEKOLOGICKÝCH NÁDORŮ A ORGANIZOVANÝ SCREENING

Ondřej Májek, Ondřej Ngo, Denisa Krejčí, Vladimír Dvořák, Ladislav Dušek

Úvod

Epidemiologie představuje studium faktorů, které určují výskyt a rozdělení onemocnění v populaci. Tím se stává klíčovým nástrojem úzce provázaných oborů preventivní medicíny a veřejného zdravotnictví. Zatímco preventivní medicína se zaměřuje na zlepšování životů jednotlivců tím, že jim pomáhá zlepšovat jejich vlastní zdraví, veřejné zdravotnictví usiluje o podporu zdraví populací využitím organizovaných preventivních programů. Tradičně rozeznáváme primární prevenci, která brání rozvoji patologického procesu eliminací příčin nemoci nebo zvyšováním odolnosti proti nemoci, sekundární prevenci, která usiluje o přerušení patologického procesu, než se stane symptomatickým či pokročilým, a terciární prevenci, která omezuje fyzické a sociální následky symptomatické choroby (Katz, 2014).

V této kapitole se nejprve seznámíme s principy screeningu, který představuje klíčový nástroj sekundární prevence nádorových onemocnění. Právě screening karcinomu děložního hrdla je již dlouhá desetiletí široce rozšířeným a funkčním nástrojem, který snižuje nemocnost a úmrtnost na karcinom děložního hrdla. Tím screening velmi pozitivně ovlivňuje populační zátěž tímto onemocněním, které globálně bohužel stále patří mezi nejčastější nádorové příčiny úmrtí, zejména u mladých žen (Ferlay, 2020). Druhá část kapitoly tedy představí organizaci a výsledky tohoto screeningového programu v ČR. Třetí část kapitoly popíše zátěž české populace žen gynekologickými nádory, zmíněna bude i epidemiologie karcinomu prsu a související, rovněž již desítky let fungující, mamografický screeningový program.

2.1 OBECNĚ O SCREENINGU ZHOUBNÝCH NÁDORŮ

ZÁKLADNÍ FAKTA

- Cílem zdravotního screeningu je snížit úmrtnost nebo nemocnost na nádorové onemocnění díky včasnějšímu zachytu v bezpříznakovém období.
- Systematický screening nepředstavuje jen samotný screeningový test, ale komplexní program se systémem zajištění kvality.
- Kromě významných přínosů pro jedince i celou společnost může screening přinášet i náklady a rizika, např. falešně pozitivní výsledky, nadbytečné diagnózy (overdiagnosis) a další.
- Aby mohly být doporučeny a zavedeny, musí screeningové programy v daném kontextu naplnit definovaná kritéria týkající se závažnosti cílového onemocnění, přesnosti screeningového testu, převahy přínosů nad riziky, nákladové efektivity apod.

2.1.1 Cíle a typy screeningu

Cílem zdravotního screeningu je obecně rozpoznat zdánlivě zdravé jedince, kteří však mají vyšší riziko zdravotního problému a kterým je tak možné nabídnout včasnou léčbu nebo jinou intervenci, což alespoň pro některé z nich může vést k lepším zdravotním výsledkům. Cíle konkrétního screeningového programu mohou zahrnovat snižování mortality nebo incidence onemocnění, případně snížení jeho závažnosti. Potenciálním cílem screeningu může být i poskytnutí informací pro další rozhodnutí (WHO, 2020).

Systematický screening představuje komplexní program, nikoliv jen samotný screeningový test. Takový program by měl zahrnout celou posloupnost kroků nezbytných ke snížení individuálního rizika nežádoucího zdravotního stavu, měl by být založen na spolehlivých vědeckých poznatcích a poskytován ve vysoké kvalitě

(Raffle, 2019). Mezi součástí screeningového programu obecně řadíme:

- identifikace populace způsobilé pro screening
- zvaní a informování způsobilých jedinců
- provedení screeningového testu
- směřování jedinců s pozitivním výsledkem screeningového testu na doplňující vyšetření, informování jedinců s negativním výsledkem screeningového testu
- diagnostika prostřednictvím doplňujících vyšetření
- intervence, léčba a dlouhodobé sledování
- sběr a analýza dat o screeningu, zpravodajství o výsledcích screeningu, průběžné zlepšování účinnosti a nákladové efektivity programu

Rozvoj zdravotnických technologií postupně v různé míře umožňuje personalizaci screeningových programů. Systematický screening může mít s ohledem na stanovení cílové skupiny či formy screeningu tyto formy (SAPEA, 2022):

- **Populační screening.** Cílová populace je definována pouze na základě věku a pohlaví, např. screening karcinomu prsu určený všem ženám od 45 let.
- **Cílený screening.** Nabízený skupině osob identifikované na základě zvýšeného rizika onemocnění z důvodů faktorů životního stylu, genetické varianty, jiného onemocnění apod., např. cílený screening nádorů plic u těžkých bývalých nebo současných kuřáků.
- **Stratifikovaný screening.** Typ screeningu, screeningový test, intenzita screeningu se může měnit na základě individuálně stanoveného rizika, např. prodloužení screeningového intervalu dle výsledků HPV testu, podstoupeného očkování apod.

S ohledem na úroveň organizace screeningu pak můžeme rozeznávat (Pontí, 2017):

- **Screeningový program.** Měla by existovat strategie programu formulovaná v zákoně nebo oficiálním nařízení, rozhodnutí, směrnici nebo doporučení. Strategie specifikuje alespoň screeningový test, screeningový interval a skupinu způsobilých osob. Screening by měl být financován z veřejných zdrojů. Screening mimo screeningový program se nazývá oportunní (šedý) screening.
- **Organizovaný screeningový program.** Vyžaduje tým na národní nebo regionální úrovni zodpovědný za implementaci programu, tj. koordinaci poskytování služeb, zajištění kvality, sledování výkonnosti a výsledků, jsou vytvářeny komplexní doporučené postupy. Navíc je nezbytná struktura pro zajištění kvality a sledování populační zátěže sledovaným onemocněním.

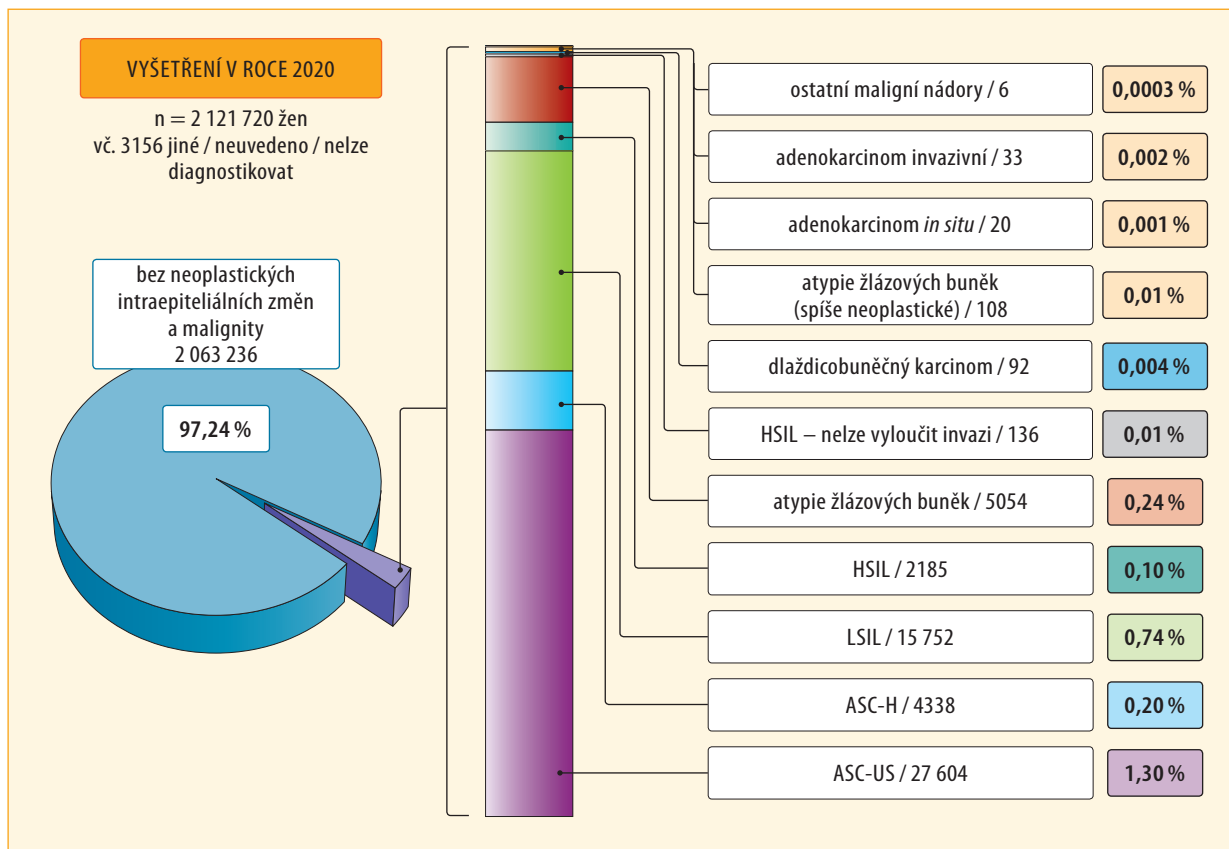
- **Populační screeningový program.** Osoby ve způsobilé cílové populaci jsou individuálně identifikovány a pozvány ke screeningu. Některé programy omezují pozvání na osoby, které v recentním období nepodstoupily screeningový test. To je i případ českého programu screeningu karcinomu děložního hrdla.

2.1.2 Princip screeningového programu

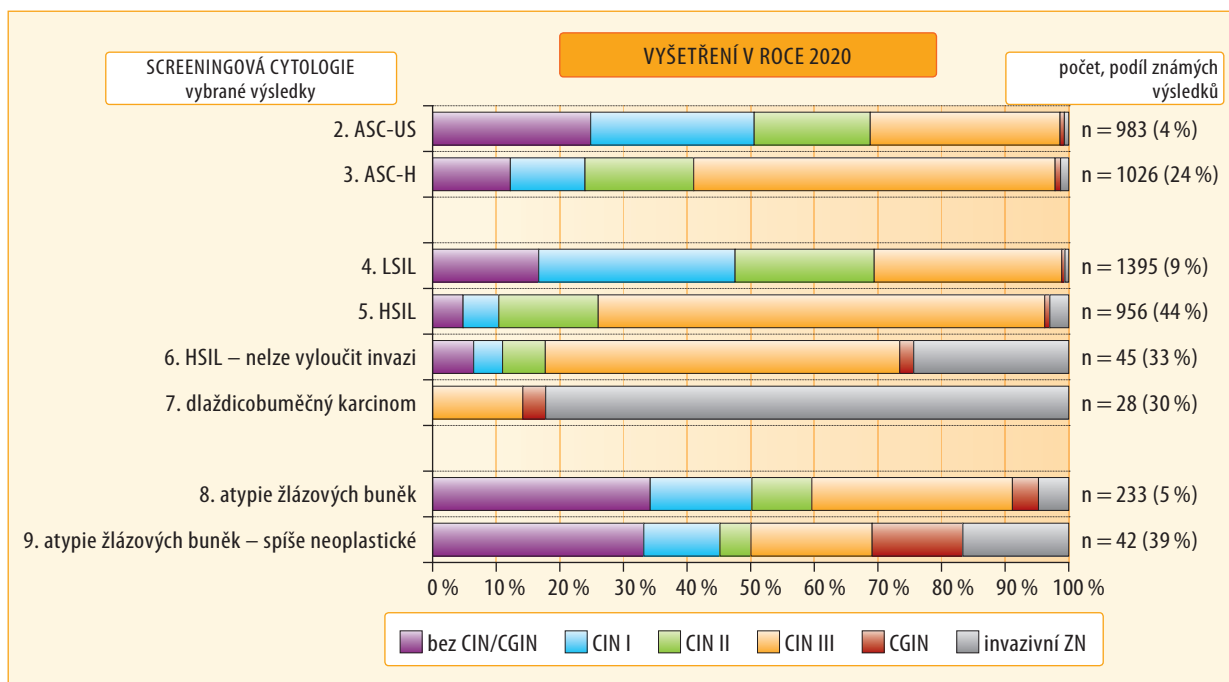
Od okamžiku manifestace nádoru klinickými příznaky začíná tzv. *klinická fáze onemocnění*. Již dříve je však možno zhoubný nádor nebo jeho prekancerózu odhalit screeningovým testem (cytologicky, metodami molekulární genetiky, biochemickými nebo zobrazovacími vyšetřeními). Tato část *klinicky latentní* (preklinické) fáze přirozeného průběhu onemocnění se nazývá diagnostické okénko screeningu nebo *detekovatelná preklinická fáze* (*detectable preclinical phase, sojourn time*). Období mezi odhalením nádoru screeningovým testem a jeho hypotetickou klinickou manifestací se nazývá *interval výhody* (*lead time*). Čím delší interval výhody (jedná se o specifickou hodnotu každého nálezu, jeho teoretické statistické rozdělení v populaci je však důležitým ukazatelem účinnosti programu), tím více se urychluje zahájení léčby. Klinicky latentní nádor lze často považovat za dobře léčitelné lokalizované onemocnění.

Screeningový test poskytuje teoreticky dva možné výsledky: pozitivní nebo negativní (moderní screeningové testy mohou poskytovat i škálu výsledků pro bližší stratifikaci, pro vysvětlení principů však předpokládáme tyto dva). Pozitivní výsledek testu je indikací k dalšímu vyšetření osoby pro upřesnění nebo vyloučení diagnózy, negativní výsledek znamená nepřítomnost choroby. Je jasné, že v obou případech se test může zmylit. Kvalitní test poskytuje maximum pozitivních výsledků v populaci osob trpících hledaným onemocněním, a naopak maximum negativních výsledků ve zdravé populaci. Pravděpodobnost pozitivního výsledku u nemocné osoby se nazývá senzitivita testu. Pravděpodobnost negativního výsledku u zdravé osoby se nazývá specifická testu.

Přesnost screeningového testu nelze posoudit izolovaně jen podle senzitivity nebo specifity. Obě veličiny spolu úzce souvisejí a nelze maximalizovat obě najednou. U kvantitativních testů má rozhodující roli tzv. diagnostický práh – při jeho překročení (např. u biochemických markerů, koncentrace hemoglobinu ve stolici) je test hodnocen jako pozitivní. Příliš nízký práh pak bude znamenat zvýšené riziko falešně pozitivního testu, a tedy sníženou specifitu, na druhou stranu se však sníží počet falešně negativních výsledků a stoupne senzitivita.



Obr. 2.3 Zastoupení výsledků screeningové cytologie (ženy podstupující screeningovou cytologii v roce 2020), zdroj dat IBA LF MU



Obr. 2.4 Korelace cytologických a histologických výsledků (screeningová vyšetření v roce 2020), zdroj dat IBA LF MU

4 CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ GYNEKOLOGICKÝCH ZHOUBNÝCH NÁDORŮ

Michal Zikán

Úvod

Chemoterapie je systémová léčba, je tedy podávána systémově – v naprosté většině případů v onkogynekologii intravenózně, vzácně intraperitoneálně nebo intratorakálně. Představuje podání cytotoxických látek, tedy látek, které zasahují do dělení a metabolismu metabolicky aktivních buněk (tab. 4.1). Nepostihuje pouze nádorové buňky, ale všechny buňky, které jsou metabolicky aktivní a rychle se dělí. Z toho plyne většina jejích nežádoucích účinků.

4.1 INDIKACE POUŽITÍ CHEMOTERAPIE

- **Neoadjuvantní léčba** je podávána s cílem zmenšit nádor a umožnit operační řešení (u pokročilých nádorů), nebo dovolit omezit radikalitu operačního výkonu (např. operace zachovávající fertilitu).
- **Adjuvantní léčba** je podávána jako zajišťovací po provedení jiné modalitě léčby, nejčastěji po operačním výkonu. Cílem léčby je zlikvidovat případné zbytkové onemocnění a snížit riziko recidivy onemocnění.

■ Tabulka 4.1 Dělení cytostatik podle dominantního mechanismu účinku

| Dělení cytostatik podle mechanismu účinku | Podskupiny podle mechanismu účinku | Nejčastěji užívaná cytostatika v onkogynekologii |
|---|--|--|
| Inhibice biosyntézy NK 1. blok syntézy nukleových kyselin přímou inhibicí enzymu | inhibitor topoizomerázy I (brání rozpletení dvojitého vlákna DNA) | • kamptotecinová analoga (topotekan, irinotekan) |
| | inhibitor topoizomerázy II | • deriváty epipodofylotoxinu (etoposid), taxany, antracyklinová antibiotika (doxorubicin, epirubicin aj.) a antracenoidy (mitoxantron) |
| 2. inkorporace do DNA místo přirozeného metabolitu | antimetabolity (falešně prekurzory tvorby NK a bílkovin) | • antifolika (methotrexát) • pyrimidinové antimetabolity (5-fluorouracil, gemcitabin) |
| | poškození struktury a funkce již přítomných NK (alkylace, interkalace, rozštěpení DNA) | • ozafofariny (cyklofosamid, ifosfamid) • karboplatina (CBDCA) cisplatina (cDDP) • oxaliplatina |
| blok mitózy (poškození mikrotubulů a zábrana buněčného dělení) | alkylační látky (kovaletní vazba mezi vlákny DNA) | • antracyklinová antibiotika a antracenoidy • mitomycin C • aktinomycin D bleomycin |
| | platinová cytostatika (reakce s DNA vede k rozštěpení, popř. k pevnému spojení dvou řetězců nebo i dvou samostatných molekul DNA) | • vinkristin vinorelbin |
| poškození buněčné membrány | interkalační látky (cytostatická antibiotika produkovaná bakteriemi rodu <i>Streptomyces</i> , (nekovalentní vazba mezi páry bází DNA) | • paklitaxel • docetaxel |
| | rostlinné alkaloidy (brání tvorbě mikrotubulů) | • antracykliny, antracenoidy, aktinomycin D, bleomycin |
| | taxany (brání degradaci mikrotubulů jejich stabilizací) | |
| | cytostatická antibiotika | |

- **Konkomitantní léčba** je podávána současně s radioterapií, zpravidla je podávána nižší dávka chemoterapeutika k potenciaci účinku radio terapie.
- **Kurativní léčba** je podávána s cílem poskytnout pacientce nejlepší možnou šanci na úplné vyléčení. Adjuvantní chemoterapie je nejčastěji léčbou kurativní.
- **Paliativní léčba** je podávána s cílem zmírnit příznaky onemocnění, zlepšit kvalitu života, event. prodloužit interval do progresu onemocnění. V této indikaci není chemoterapie podávána s cílem pacientku vyléčit.

4.2 PODMÍNKY PRO PODÁNÍ CHEMOTERAPIE

Základní podmínkou je, že pacientka má z léčby profitovat – ať již zvýšením šance na úplné vyléčení, prodloužením života, zlepšením kvality života nebo zmenšením obtíží způsobených nádorem. Vždy je nutné vážít prospěch podání léčby vůči jejím nežádoucím účinkům, a to jak před zahájením léčby, tak v jejím průběhu. V případě nemožnosti zvládnout nežádoucí účinky léčby je třeba dávku redukovat, přejít na jiný preparát nebo jinou kombinaci, příp. léčbu ukončit.

Paliativní péče (po vyčerpání možností aktivní léčby) může v mnoha případech přinést významnější zlepšení kvality života než pokračování v aktivní léčbě (chemoterapii) za každou cenu. Některé práce považují za negativní ukazatel kvality paliativní léčby onkologického pacienta, pokud byl v období tří měsíců před smrtí léčen chemoterapií. Rozhodnutí o ukončení aktivní léčby je nesmírně obtížné a musí být vždy učiněno pacientkou po podrobné diskusi na základě doporučení kvalifikovaného multidisciplinárního týmu. Pacientce musí být zároveň poskytnuta možnost využít kvalifikované následné paliativní péče (hospic, domácí hospic, oddělení paliativní péče).

Celkový stav pacientky (její výkonnost – performance status) je nejčastěji hodnocen podle systému ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) převzatého WHO (tab. 4.2).

Ambulantně podáváme chemoterapii zpravidla u pacientek s PS 0–2, u PS 3 s ohledem na předpokládaný efekt na zlepšení kvality života (např. neoadjuvantní podání u karcinomu vaječníků).

Laboratorně je hodnocen stav důležitých orgánových systémů.

■ **Tabulka 4.2** Hodnocení celkového stavu pacientky podle systému ECOG PS

| Stupeň | Hodnocení |
|--------|--|
| 0 | plně aktivní, je schopna všech běžných aktivit bez omezení |
| 1 | omezení fyzicky náročných aktivit, ambulantní, schopna lehčí práce (domácí práce, kancelářská práce) |
| 2 | ambulantní, schopna péče o sebe, ale neschopna jakékoli práce; mimo lůžko více než 50 % denní doby |
| 3 | schopna omezené péče o sebe, upoutána na lůžko více než 50 % denní doby |
| 4 | neschopna jakékoli činnosti, neschopna péče o sebe, upoutána na lůžko nebo do křesla |
| 5 | mrtvá |

■ **Tabulka 4.3** Požadavek na minimální hodnoty krevního obrazu před podáním chemoterapie

| Parametr | Jednotky |
|----------------------------|---------------------|
| hemoglobin | 100 g/l |
| leukocyty | $3 \times 10^9/l$ |
| absolutní počet neutrofilů | $1,5 \times 10^9/l$ |
| trombocyty | $100 \times 10^9/l$ |

Krevní obraz

Pro podání chemoterapie jsou vyžadovány minimální hodnoty (tab. 4.3).

- **Hemoglobin** 100 g/l (při dobrém klinickém stavu pacientky a nízké hematotoxicitě podávané chemoterapie lze tolerovat i hodnoty mezi 90 a 100 g/l).
- **Leukocyty** $3 \times 10^9/l$ (důležitější hodnotou, než je celkový počet bílých krvinek, je absolutní počet neutrofilů).
- **Absolutní počet neutrofilů** (APN; ANC – absolute neutrophil count) $1,5 \times 10^9/l$ (při příznivém počtu neutrofilů lze tolerovat nižší hodnotu celkových leukocytů).
- **Trombocyty** $100 \times 10^9/l$.

Jaterní funkce

Posuzována je metabolická i exkretční funkce jater. Hodnoty nejčastěji sledovaných enzymů (ALT, AST, GGT) by měly být v referenčních mezích dané laboratoře, samozřejmě s přihlédnutím ke způsobu exkrece daného použitého cytostatika (např. paklitaxel je z největší části metabolizován a vylučován játry) nebo s ohledem na případné metastatické postižení jater (kdy očekáváme

vyšší hodnoty transamináz). V klinických studiích je často používán tzv. Hyův zákon (Hy's law), soubor jednoduchých indikátorů případného toxického poškození jater. Kombinuje elevaci transamináz a elevaci bilirubinu – vzestup těchto hodnot signalizuje hrozící hepatální selhání.

Renální funkce

U nefrotoxických léčivých látek (v gynekologii se týká především cisplatinu a karboplatinu) je před zahájením léčby a v jejím průběhu kontrolována hladina kreatininu. V případě hraničních hodnot nebo u pacientek se známou poruchou ledvinných funkcí může být vyšetřena i clearance kreatininu ze sbírané moči. Požadované hodnoty by se měly pohybovat ve fyziologickém rozmezí pro dané pohlaví a věk. V případě trvale chronicky snížené funkce ledvin (většinou v důsledku nesouvisícího chronického onemocnění) lze dle závažnosti situace snížit dávku léčiva, příp. použít látku nebo kombinaci, která neovlivňuje renální funkce.

Časnou fázi glomerulárního poškození je možné detekovat pomocí vyšetření sérové hladiny cystatinu C. Jedná se o malou bílkovinu, jejíž syntéza je stabilní, není ovlivněna katabolismem, dietou ani zánětem. Vzestup plasmatické hladiny cystatinu C tak může časně signalizovat riziko renálního selhání.

Specifické systémy dle toxicity použitých látek

V léčbě gynekologických nádorů se jedná především o použití kardiotoxických režimů (antracyklinová antibiotika – doxorubicin, epirubicin, lipozomální doxorubicin; ale kardiotoxicita byla popsána i u cisplatinu). Echokardiografické vyšetření pacientka absolvuje před zahájením chemoterapie, po 3. cyklu léčby a při ukončení léčby. Hodnocena je ejekční frakce levé komory, která by měla být minimálně 55 %. Elektrokardiogram je hodnocen před každým podáním chemoterapie. Důsledkem kardiotoxického působení chemoterapie mohou být poruchy rytmu nebo dilatační kardiomyopatie.

U bleomycinu je popisována pneumotoxocita, proto vyžadujeme před zahájením chemoterapie provedení spirometrie. Dalším nežádoucím účinkem bleomycinu může být výskyt hyperpigmentovaných pruhů na kůži, především na trupu (syndrom bičování).

Relativní dávková intenzita

Dodržení plánovaného schématu léčby ve smyslu dodržení dávky a intervalu podání může být hodnoceno parametrem relativní dávkové intenzity (RDI). Intenzita dávky se nejčastěji vyjadřuje v $\text{mg}/\text{m}^2/\text{týden}$, relativní intenzita (v procentech) je pak poměrem mezi dosaženou (skutečnou) a plánovanou intenzitou dávky.

4.3 LÁTKY POUŽÍVANÉ V LÉČBĚ GYNEKOLOGICKÝCH ZHOUBNÝCH NÁDORŮ

4.3.1 Platinové deriváty

Řadí se mezi látky poškozující strukturu DNA, jsou blízké alkylačním látkám. Obě níže uvedené látky lze podat jak nitrožilně (i.v.), tak intraperitoneálně (i.p.). Jsou součástí většiny režimů používaných u gynekologických zhoubných nádorů.

Cisplatinu

Cisplatinu (cDDP – cis-diamindichlorplatina) se používá se od začátku 70. let. Podává se ředěná ve fyziologickém nebo Ringerově roztoku. Roztok je citlivý ke světlu (vlivem světla dochází k přeměně cisplatinu na transizomer, který nemá protinádorovou účinnost, ale je silně mutagení). Používá se jak v monoterapii, tak v kombinacích. Je využívána i k potenciaci účinku radioterapie (v onkogynekologii v léčbě karcinomu děložního hrdla).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je poškození renálních tubulů – nefrotoxicita. Riziko nefrotoxicity lze významně snížit vhodným hydratačním režimem – podáním 500–1000 ml 5% roztoku glukózy po dobu 1–2 hodin před aplikací cisplatinu, podáním infuze manitolu k navození forsírované diurézy a následně další hydratací cca 500 ml fyziologického roztoku i.v.

Nevolnost a zvracení se vyskytuje u téměř všech pacientek po podání cisplatinu. K její profylaxi a léčbě se kromě setronů používá i antagonistu neurokininu 1 aprepitant v kombinaci s kortikoidy. Vzácně se vyskytuje i ototoxicita a hypomagnezemie.

Karboplatina

Karboplatina (CBDCA – součástí molekuly je cyklobutandikarboxylová kyselina) patří k platinovým derivátům druhé generace, ve srovnání s cisplatinou je stabilnější, pomalejšímu uvolňování aktivních skupin z komplexu se přisuzuje nižší nefrotoxicita. Ve srovnání s cisplatinou má však vyšší hematotoxicitu projevující se především trombocytopenií. Spektrum protinádorové účinnosti se u cisplatinu a karboplatinu do značné míry překrývá, lze je tedy často, především u karcinomu ovaria, zaměnit s ohledem na toxicitu vyjádřenou u konkrétní pacientky. Karboplatina je rychle vylučována ledvinami. Dávkuje se podle glomerulární filtrace (vypočtená clearance podle Cockcroftova-Gaultova vzorce na základě změřené hodnoty kreatininu, nebo změřená na základě sběru moči) a plochy pod křivkou (AUC – area under

curve) plasmatické koncentrace karboplatiny. Požadovaná dávka je vyjádřena násobkem AUC, u 3týdenních režimů zpravidla AUC 5–7, u týdenních režimů AUC 2. Alergická reakce na podání karboplatiny není výjimečná, lze ji však předejít podáním kortikoidů v premedikaci, nebo utlumit použitím tzv. desenzitizace v dalším cyklu po alergické reakci.

Cyklofosamid

Je používán od konce 50. let 20. století. V původní formě je neaktivní, aktivní metabolity vznikají až zpracováním v játrech. Má také účinky imunosupresivní. Vylučuje se převážně do moči. Proniká placentární bariérou a je také vylučován do mateřského mléka. Podává se v kombinaci, výjimečně v monoterapii paliativně v perorální formě u karcinomu ovaria. Nežádoucí účinky jsou mírné, patří mezi ně nevolnost, zvracení a alopecie. Při vysokých dávkách (nad 1 g) je urotoxický.

4.3.2 Taxany

Patří mezi mitotické jedy. Působí proti mikrotubulům, především mitotického vřetenka. Mikrotubuly jsou nutné pro migraci chromozómů k pólům dělící se buňky, udržení tvaru buňky, buněčnou mobilitu a přenos signálu z membrány do jádra. Lze je kromě intravenózního podání podat i intraperitoneálně. Původně byly získávány z tisu.

Paklitaxel

Paklitaxel (PTX) je metabolizován v játrech a vylučován do žluči. Proniká do ascitické tekutiny a pomalu se z ní eliminuje, což může být výhodou při podání u pokročilého nebo recidivujícího karcinomu vaječníků. Hlavním nežádoucím účinkem je hematotoxicita projevující se především granulocytopenií. Standardně se vzhledem k vyššímu riziku alergické reakce před podáním paklitaxelu aplikuje premedikace kortikoidy. Častým projevem nežádoucí reakce je periferní neuropatie, která se projevuje necitlivostí nebo paresteziemi chodidel a prstů rukou i nohou. Lze jej podávat ve 3týdenním i týdenním režimu. Ve 3týdenním režimu je dominantním nežádoucím účinkem granulocytopenie (zejména v kombinovaném režimu s platinovým derivátem) a periferní neuropatie, při týdenním podání je riziko periferní neuropatie výrazně nižší, ale dominuje výskyt onychopatie.

Docetaxel

Spektrum účinnosti je velmi podobné paklitaxelu. Vzhledem k nižší neurotoxicitě ve srovnání s paklitaxelem může být docetaxel použit především u pacientek s ovariálním karcinomem v kombinaci místo paklitaxelu. He-

matologická toxicita je stejná. Častá je také retence tekutin. Hypersenzitivní reakce je však výrazně méně častá.

4.3.3 Antracyklinová antibiotika

Antracykliny působí několika mechanismy: přímou interkalací (vmezeřením) do struktury DNA, účinkem na topoizomerázy a tvorbou volných kyslíkových radikálů. Poslední mechanismus je odpovědný také za kardiotoxicitu antracyklinů. Pro antracykliny existuje celková celoživotní kumulativní dávka, tedy maximální dávka, kterou může pacientka oddržet za celý život.

Doxorubicin

Vylučuje se převážně játry, při poruše jaterní funkce je třeba redukovat dávku na polovinu. Celková celoživotní kumulativní dávka je 550 mg/m². Nejčastějším nežádoucím účinkem je hematotoxicita a kardiotoxicita. Častá je také mukozitida, kožní pigmentace nebo pigmentace nehtů.

Lipozomální doxorubicin a pegylovaný lipozomální doxorubicin

Enkapsulace doxorubicinu do lipozomů veden k výraznému snížení jeho toxicity. Kumulativní dávka se pohybuje kolem 1260 mg/m². Lipozomální částice obalená methoxy-polyethylenglykolem (pegylace) snižuje clearance lipozomálního doxorubicinu a prodlužuje jeho biologický poločas. Takto připravené partikule pronikají defektní stěnou nádorových cév, zdravou stěnou nenádorové cévy však pronikají minimálně. To vede k výrazně nižší toxicitě takto upraveného doxorubicinu. Mezi nežádoucími účinky dominuje tzv. hand-foot syndrom – suchost, zarudnutí a odlupování kůže na ploškách a dlaních a mukozitida.

Epirubicin

Má kratší poločas než doxorubicin. Kumulativní dávka epirubicinu je 1080 mg/m². Nejčastějším nežádoucím účinkem je leukopenie a trombocytopenie. Ostatní nežádoucí účinky jsou méně časté než u doxorubicinu.

4.3.4 Inhibitory topoizomeráz

Topotekan

Inhibuje topoizomerázu I, enzym nutný pro zpřístupnění DNA transkripčnímu aparátu. Vylučuje se převážně ledvinami. Může být podáván ve 3týdenním i týdenním režimu, který má v některých případech nižší hematotoxicitu. Mezi nežádoucími účinky dominuje granulocytopenie. Časté jsou průjemy, nauzea a zvracení se objevují asi jenom u pětiny pacientek, málo častá je i alopecie.

■ **Tabulka 4.16** Složení a dávkování antiemetické profylaxe u vysoce emetogenní chemoterapie

| Léčivá látka | Akutní fáze (den 1) | Opožděná fáze |
|---|---|-------------------------------|
| inhibitor 5-HT ₃ (setron) | ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o. | 0 |
| + inhibitor NK ₁ | aprepitant 125 mg p.o. nebo netupitant 300 mg | aprepitant 80 mg p.o. dny 2–3 |
| + kortikoid | dexamethason 12 mg p.o. nebo i.v. | 8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4 |
| + olanzapin | 5–10 mg p.o. | 5–10 mg p.o. dny 2–4 |
| +/- inhibitor receptoru H ₂ nebo inhibitor protonové pumpy | | |

U středně emetogenní chemoterapie lze použít stejný režim jako výše, alternativou může být olanzapinový režim (i u vysoce emetogenní chemoterapie) s vyšší účinností v léčbě opožděného zvracení (tab. 4.17). Palonosetron je u těchto režimů upřednostňován pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení a nevolnosti.

U režimů s nízkou emetogenitou jsou omezené informace o antiemetické profylaxi. Je užívána profylaxe akutního zvracení jednou léčivou látkou.

Léčba akutního nebo průlomového zvracení

Léčba již vzniklé nevolnosti nebo zvracení je méně účinná než profylaxe. Problémem léčby může být nemožnost perorálního podání.

V léčbě akutního/průlomového zvracení jsou používány všechny výše uvedené léčivé látky (tab. 4.18).

Setrony (antagonisté 5-HT₃) jsou účinnější než podání metoklopramidu. Jejich účinek se potencuje současným podáním s kortikoidy. Jejich perorální forma je stejně účinná jako intravenózní. Všechny léčivé látky první generace mají stejnou účinnost. Antiemetický efekt setronů má plateau, tedy další zvyšování doporučené dávky nemá smysl. Jednotlivá dávka má stejný efekt jako opakované podání menších dávek. Druhá generace setronů (palonosetron) má vyšší afinitu k receptorům 5-HT₃ a delší poločas, v monoterapii je účinnější než první generace. Méně ovlivňuje interval QT (použití u kardiaků). V kombinaci s kortikoidy je však účinnost setronů stejná bez ohledu na generaci.

Časně i oddálené nauzey lze s vyšší účinností (u látek s vysokou emetogenitou) předcházet podáním **inhibitoru NK₁ – aprepitantu**. U vysoce rizikových režimů

■ **Tabulka 4.17** Olanzapinový režim v antiemetické profylaxi u vysoce a středně emetogenní chemoterapie

| Léčivá látka | Jednotlivá dávka | Doba podávání |
|--------------|------------------|---------------|
| palonosetron | 0,25 mg i.v. | den 1 |
| dexamethason | 12 mg i.v. | den 1 |
| olanzapin | 5–10 mg p. o. | dny 1–4 |

■ **Tabulka 4.18** Léčba průlomového zvracení

| Léčivá látka | Dávka | Interval podání |
|---------------|---------------------------------------|-----------------|
| metoklopramid | 10 mg i.v. v rychlé infuzi | 3–4× denně |
| ondansetron | 8 mg i.v. nebo p.o. | 8–12 h |
| granisetron | 1 mg i.v. nebo 2 mg p.o. | jednorázově |
| haloperidol | 1–2 mg i.v. nebo p.o. | 4–6 h |
| dexamethason | 12 mg i.v. nebo p.o. | 24 h |
| promethazin | 12,5–25 mg i.v. nebo infuze nebo p.o. | 4–6 h |
| alprazolam | 0,5–1 mg | 6 h |
| olanzapin | 5–10 mg/d po dobu 3 dnů | 24 h |

se využívá kombinace setronu, kortikoidu a aprepitantu, především u režimů s cisplatinou.

Kortikoidy (dexamethason) lze používat v monoterapii nebo v kombinaci, kdy se zvyšuje antiemetogenní účinek současně podávaného léčiva o 25 %.

Další léčivé látky (**metoklopramid, fenothiaziny, butyrofenony a kanabinoidy**) mají nižší účinnost než kortikoidy, setrony a aprepitant. Jsou používány při intoleranci účinnějších léčivých látek nebo v kombinaci.

Léčba odloženého zvracení

Odložené zvracení je nejčastější u kombinací s platinou. Premedikace podávaná před aplikací chemoterapie tento typ zvracení neovlivní. Doporučeno je pokračování v léčbě kortikoidy, event. v kombinaci s aprepitantem u závažnějších forem odloženého zvracení. Setrony nejsou v této indikaci dostatečně efektivní.

Léčba anticipovaného zvracení

Anticipované zvracení se vyskytuje u pacientek, které mají zkušenost se zvracením z předchozích linií nebo cyklů chemoterapie, nebo mají zkušenost se zvracením v rámci jiných stavů (např. těhotenství). Hlavní prevencí je dostatečně účinná léčba akutního a oddáleného zvracení a nefarmakologické metody (autogenní trénink, hypnóza). Eventuálně je možné podat nízké dávky benzodiazepinů.

5 RADIOTERAPIE

Zdeňka Pechačová, Karolína Votavová

5.1 ÚVOD

ZÁKLADNÍ FAKTA

- Radioterapie je **lčba ionizujícím zářením**.
- Ionizující záření ničí nádorové buňky zejména **poškozením DNA**.
- Dávka záření je aplikována většinou v dávce 2 Gy denně 5× týdně po dobu několika týdnů – **normofrakcionace**.
- **Jiná schémata** se užívají k **zesílení biologického účinku** dle charakteru nádorového růstu a záměru léčby.
- **Nádorová hypoxie** zvyšuje agresivitu nádoru a **snižuje citlivost k ionizujícímu záření**.

Radioterapie představuje jednu ze základních modalit onkologické léčby, kdy je aplikováno ionizující záření za účelem léčby nádorového onemocnění. Ionizující záření je přenos energie v podobě částic nebo elektromagnetických vln vlnové délky do 100 nm, s frekvencí nad 3×10^{15} Hz, který je schopen přímo nebo nepřímo vytvářet ionty (ionizovat). Je emitováno při radioaktivním rozpadu – samovolné vnitřní přeměně složení nebo energetického stavu atomových jader. Základní jednotkou absorbované dávky záření v soustavě SI je 1 Gy (gray), což odpovídá energii záření 1 J (joule) absorbované v 1 kg látky. Cílem radioterapie je eliminace nádorových buněk za současného maximálního šetření okolních zdravých tkání k zajištění přijatelného rizika akutních a pozdních nežádoucích účinků léčby.

5.1.1 Vliv ionizujícího záření na tkáň

Radioterapie je využívána v léčbě nádorů od počátku 20. století a vývoj této metody je spjat s rozvojem **radiobiologie** – vědního oboru zkoumajícího vliv ionizujícího záření na tkáň. Na podkladě těchto výzkumů i zkušeností z praxe byla stanovena základní frakcionační schémata ozařování a byly vyvinuty radiobiologické modely popisující léčebné účinky a reakci zdravých tká-

ni. Znalost radiobiologických principů je nezbytná pro využívání moderních technik radioterapie zejména při aplikaci vyšších jednotlivých dávek ionizujícího záření (kontrahované režimy, stereotaktické ozařování) nebo pro aplikaci radioterapie v kombinaci s chemoterapií a dalšími modalitami onkologické léčby.

Interakce ionizujícího záření s buňkami tkání sestává z dějů fyzikálních (interakce s atomy tkání), chemických (vznik volných radikálů a poškození DNA) a biologických (zástava buněčného cyklu a oprava DNA). Buňky nádorových a zdravých tkání se liší ve schopnosti opravovat poškození nebo iniciovat apoptózu. Nádorové buňky mají menší schopnost reparace poškození, jsou tedy náchylnější ke vzniku chyb v genomu a k jejich kumulaci, čímž dochází k jejich zničení působením ionizujícího záření, zatímco zdravým tkáním je poskytnut prostor pro reparaci mezi frakcemi. Nádory i zdravé tkáně mají různou citlivost k působení ionizujícího záření – **radiosenzitivita, radiorezistence**.

Biologický účinek ionizujícího záření závisí na vlastnostech ozařovaných tkání a na parametrech ozařovací série (velikost jednotlivé dávky, celková doba trvání léčby, počet frakcí, ozařovací technika, vlastnosti ozařovacího svazku atd.). Reakce zdravých tkání na ozařování je dána jejich proliferacním stavem a uspořádáním buněk ve funkčních kompartmentech. Buňky tkání s vysokou proliferacní aktivitou (kůže, sliznice, hemopoetický systém) mají krátkou dobu buněčného cyklu i kratší čas na reparaci, proto zde dochází typicky ke vzniku akutní reakce na ozařování. Oproti tomu ve tkáních s nižším stupněm proliferace (mezenchymové tkáň – vazyvo), kde mají buňky delší dobu trvání buněčného cyklu a vyšší stupeň reparace, se projevy toxicity manifestují až po nakumulování radiačního poškození a překročení kapacity reparačních mechanismů – dochází zde převážně k projevům pozdní toxicity. Reakce orgánů na záření je dána také uspořádáním funkčních podjednotek – sériové nebo paralelní uspořádání. Na základně popsaných vlastností jsou nastavena kritéria hodnocení ozařovacích plánů a parametry možného radiačního zatížení rizikových struktur tak, aby přínos z provedené léčby převažoval nad rizikem vzniku nežádoucích účinků.

5.1.4 Způsoby aplikace radioterapie

ZÁKLADNÍ FAKTA

Radioterapie je k léčbě nádorů využívána se záměrem:

- kurativním
- neoadjuvantním
- adjuvantním
- profylaktickým
- paliativním

Radioterapie dle způsobu umístění zdroje:

- **zevní radioterapie** – zdroj záření je mimo tělo pacienta
- **brachyterapie** – zdroj umístěný přímo do rizikové oblasti

Léčba zářením je prováděna pomocí ozařovačů s přítomným radionuklidem (kobalt, iridium a další) nebo pomocí generátorů záření (urychlovače elektronů, těžkých částic, rentgenové přístroje), kde jsou urychlovány nabitě částice a v důsledku dalšího sledu dějů je generováno ionizující záření. V současné době jsou pro zevní ozařování fotonovou radioterapií využívány zejména lineární urychlovače. Výhodou těchto přístrojů je možnost volby energie a modulace dalších parametrů svazku, čímž je dosaženo větší přesnosti doručení dávky. V indikovaných případech může být vhodné užití protonové radioterapie, která poskytuje odlišné radiobiologické a dozimetrické vlastnosti oproti fotonovému ozařování. Moderní technologie v radioterapii zajišťují přesnější ozáření cílových objemů za současného lepšího šetření zdravých tkání. Tak je sníženo riziko akutních i pozdních nežádoucích účinků s cílem zajistit pacientům uspokojivou kvalitu života po léčbě zářením.

Radioterapie je využívána v různých indikacích – s kurativním záměrem jako hlavní metoda léčby nádoru, dále se uplatňuje neoadjuvantní a adjuvantní přístup ke zlepšení léčebného přínosu chirurgické léčby nebo profylaktické ozáření v indikovaných případech. Důležitou skupinu indikací představuje paliativní ozáření ke zmírnění symptomů pokročilého nádorového onemocnění. Léčba zářením je využívána také v léčbě některých nenádorových stavů po selhání jiných léčebných metod: endokrinní orbitopatie (aplikace nízké dávky na lineárním urychlovači), artrózy, tendinitidy, fasciitidy (aplikace velmi nízkých dávek pomocí rentgenového ozařovače).

Podle způsobu aplikace a umístění zdroje ionizujícího záření rozlišujeme **zevní radioterapii**, kde zdroj zůstává mimo tělo pacienta, a **brachyterapii**, při níž je zdroj umístěn přímo do rizikové oblasti.

5.2 ZÁKLADNÍ POJMY A DEFINICE

ZÁKLADNÍ FAKTA

Plánování radioterapie – na podkladě CT snímků, fúze s MR, PET/CT

Definice cílových objemů:

- **GTV** – rozsah tumoru dle zobrazovacích metod
- **CTV** – lem na mikroskopické šíření
- **PTV** – lem na pohyb orgánů nebo nepřesnosti nastavení polohy pacienta
- **OaR** – rizikové orgány v okolí

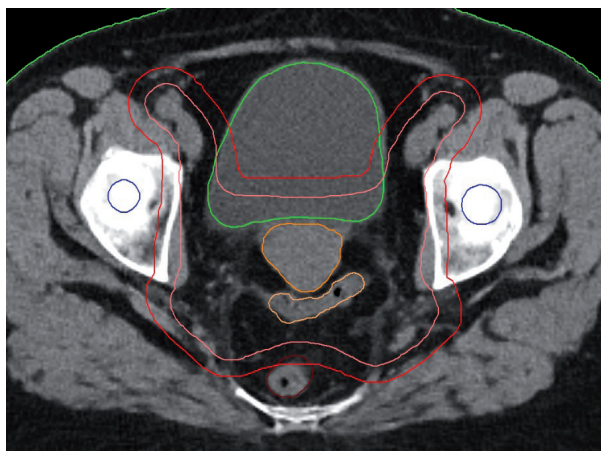
Fyzikální výpočet ozařovacího plánu:

- **doručení předepsané dávky** do cílového objemu
- **šetření zdravých tkání** – dodržení dávkových omezení na rizikové orgány

Plánování radioterapie je prováděno na podkladě nativních CT snímků, které poskytují údaje o elektronové denzitě a je možné je využít k určení dávkové distribuce. Vyšetření je provedeno v definované poloze, která je poté co nejpřesněji reprodukována před každou frakcí záření. Pro přesnější definici cílových objemů je využívána fúze snímků s nálezy dalších zobrazovacích metod – kontrastní CT, MR nebo pozitronová emisní tomografie (PET) v kombinaci s CT (PET/CT).

Radiační onkolog definuje ve snímcích cílové objemy – obr. 5.1:

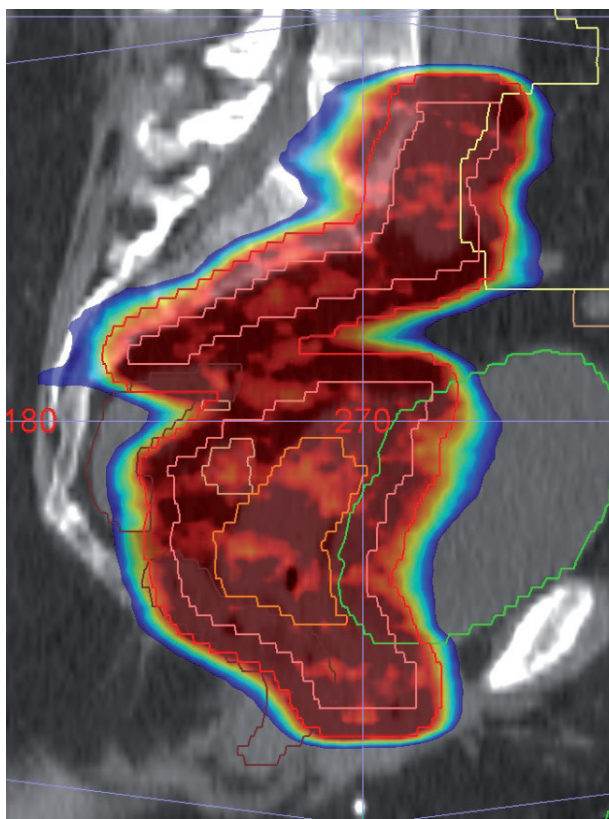
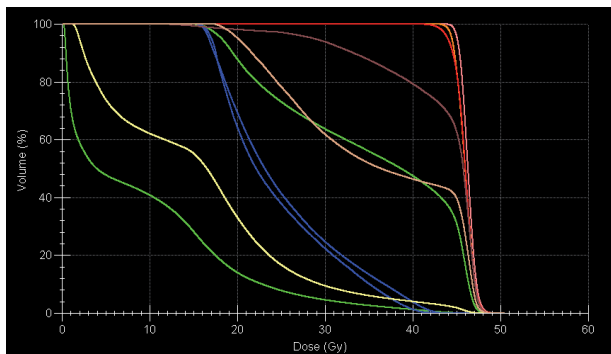
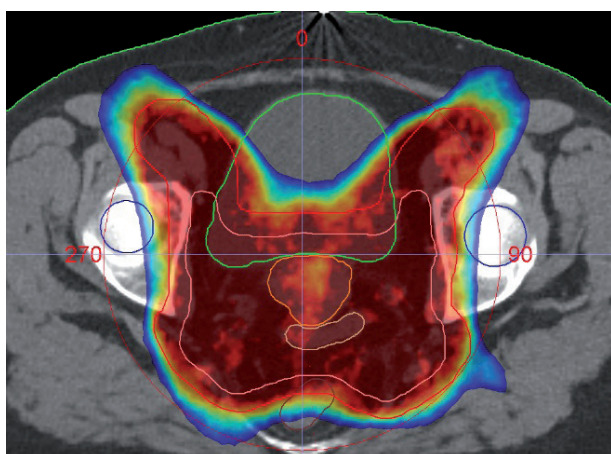
- **GTV (Gross Tumor Volume)** – objem nádoru prokazatelně určený diagnostickými zobrazovacími metodami nebo klinickým vyšetřením.
- **CTV (Clinical Target Volume)** – anatomicko-klinický objem, který je definován jako GTV s lemem zahrnujícím oblast mikroskopického šíření nádoru a případně i se spádovými lymfatickými oblastmi. Při určování tohoto objemu jsou využívány doporučené postupy, je brána v úvahu invazivita tumoru a pravděpodobnost jeho šíření.
- **PTV (Planning Target Volume)** – geometrický pojem, který kompenzuje nepřesnosti způsobené pohybem a změnou velikosti jednotlivých orgánů nebo nepřesnosti při nastavení pacienta. Vychází z přístrojových možností daného pracoviště i z praktických zkušeností.
- **OaR (organs at risk)** – orgány a tkáně v okolí cílového objemu, jejichž radiosenzitivita musí být při plánování vzata v úvahu a může významně ovlivnit plánování léčby nebo předepsanou dávku na PTV.



Obr. 5.1 Definice cílových objemů v radioterapii – transverzální řez. Oranžová – GTV (Gross Tumor Volume), růžová – CTV (Clinical Target Volume), červená – PTV (Planning Target Volume), další barvy – OaR (organs at risk) – orgány a tkáně v okolí cílového objemu

Radiologický fyzik poté provede fyzikální výpočet plánu na podkladě dávkového předpisu na PTV a dávkových omezení (dose constraints) na oblast OaR – obr. 5.2. Ozařovací plán je hodnocen z hlediska pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a vyhovujícího šetření rizikových orgánů. Je posuzováno rozložení izodóz (křivky spojující místa se stejnou dávkou) ve 3D zobrazení plánu a dávkově objemový histogram (DVH) poskytující odpovídající informaci v přehledné snadno interpretovatelné formě – viz obr. 5.2.

Dávková omezení na rizikové struktury jsou stanovena na podkladě radiobiologických výzkumů tak, aby bylo zajištěno přijatelné riziko nežádoucích účinků. Obvykle se jedná o riziko závažnějších forem pozdní toxicity < 5%, ale u některých orgánů, jejichž poškození by kriticky narušilo kvalitu života (např. vznik míšní léze nebo výpadek optických drah), je limit mnohem přísnější. Pro orgány se sériovým uspořádáním funkčních podjednotek (např. mícha, chiasma opticum) je posuzována zejména maximální dávka, případně dávka v 1% objemu nebo ve 3 mm³. U orgánů s paralelním uspořádáním funkčních



Obr. 5.2 Ozařovací plán pro zevní radioterapii. Technika IMRT-VMAT, transverzální a sagitální řez. Dose-volume-histogram (DVH) – zobrazení dávkové distribuce v oblasti cílových objemů a rizikových struktur. Izodózy: červená – 100 % předepsané dávky, oranžová – 95 % předepsané dávky, modrá – 75 % předepsané dávky

podjednotek (plíce, játra) je posuzován spíše objem zatížený vyššími dávkami (např. oblast plicí zatížená dávkou > 20 Gy má být menší než 30% plicní tkáně), ale malý okrsek zatížený vysokou dávkou je dobře akceptovatelný, protože eventuální poškození zde nenaruší funkci orgánu.

5.3 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE

ZÁKLADNÍ FAKTA

Při ozařování jsou v různé míře ovlivněny zdravé tkáně v okolí cílového objemu.

Nežádoucí účinky radioterapie dělíme na akutní (během léčby a do 3 měsíců po léčbě) a pozdní projevující se s odstupem měsíců nebo let.

Akutní toxicita:

- **postiradiační syndrom** – apatie, únava, bolesti hlavy, nechutenství
- **lokální dle ozařované oblasti** – reakce kůže a sliznic

Pozdní toxicita:

- často **ireparabilní**, výrazně ovlivňuje kvalitu života
- vznik na podkladě **fibroprodukce**, změn v **mikrovaskulatuře**, působením inflamatorních **cytokinů**
- atrofie kůže, fibróza podkoží, suchost sliznic, stenózy, ulcerace, píštěle aj.

Radiační poškození zdravých tkání vede ke vzniku toxicity, která může výrazně ovlivnit kondici pacienta. Změnám ve zdravých tkáních se nelze při ozařování zcela vyhnout, neboť je často nezbytné zahrnout do cílových objemů i lem okolní zdravé tkáně z důvodu rizika šíření nádorových buněk do okolních tkání a velkou roli v zatížení okolních struktur hraje také rozptýlené záření. Radioterapie je tedy vždy spojena s jistým rizikem toxicity. Nežádoucí účinky jsou rozdělovány dle časového vztahu k provedení léčby na **akutní**, projevující se v průběhu léčby a do tří měsíců po léčbě, a **pozdní**, které se rozvíjejí v odstupu měsíců nebo let po léčbě.

5.3.1 Akutní toxicita

Akutní toxicita se během léčby může projevit ve formě tzv. **postiradiačního syndromu** – jedná se o ne zcela jasně definovaný soubor subjektivních (apatie, únava, bolesti hlavy, nechutenství, nevolnosti) a objektivních

(odchytky hladin krevního obrazu) změn. Etiologie je komplexní na podkladě účinku ionizujícího záření na organismus, roli hraje uvolnění katabolitů po rozpadu buněk nebo psychický stav pacienta. Toxicita radioterapie se dále projevuje typickými **nežádoucími účinky dle ozařované lokality** – poruchy krvetvorby, alopecie, mukozitida, radiodermatitida, nevolnosti, polakisurie, dysurie, průjmy a další. Tyto projevy lze zmírňovat vhodnou podpůrnou léčbou.

5.3.2 Pozdní toxicita

Pozdní toxicita po radioterapii představuje zásadní komplikaci léčby. Jedná se o ireparabilní změny a je důležité minimalizovat riziko jejich vzniku při plánování radioterapie. Projevy vznikají na podkladě poruch pojivové tkáně (fibroprodukce), změn v mikrovaskularizaci, působením inflamatorních cytokinů a dalšími mechanismy. Rozvoj pozdních nežádoucích účinků je ovlivněn velikostí ozařovaného objemu, aplikovanou dávkou i faktory souvisejícími s multimodální léčbou – kombinace s pooperačními změnami nebo akcentace změn při konkomitantní chemoterapii. Jedná se o atrofii kůže, fibrózu podkoží a další fibrotické změny v ozářeném objemu, suchost sliznic, sterilitu, předčasnou menopauzu, svrážštění močového měchýře, radionekrózu (centrální nervová soustava – CNS, skelet), chronickou proktitidu, stenózy, ulcerace, píštěle, kognitivní deficit po ozáření CNS (zejména některých oblastí – hippocampus), neuropatie, osteoporózu a další. Během sledování po léčbě by měly být tyto projevy aktivně vyhledávány a včas zmírňovány vhodnou podpůrnou léčbou. Doporučené postupy pro indikace k radioterapii i samotné plánování léčby v konkrétních případech má být vždy vedeno tak, aby přínos léčby pro pacienta převyšoval rizika nežádoucích účinků, zejména pozdních, které dlouhodobě nepříznivě ovlivňují kondici a kvalitu života pacienta.

5.3.3 Ovlivnění fertility, ovariálních hormonálních funkcí a sexuálního života

V případě indikace radioterapie na oblast pánve u mladých žen vzniká riziko ztráty hormonálních funkcí ovarií a ztráta fertility z důvodu vysoké radiosenzitivity ovariálních tkání. S ohledem na charakter nádorového onemocnění a přijatelnost zdržení léčby je vhodné provést před plánováním radioterapie transpozici ovarií mimo ozařovaný objem a při plánování léčby zajistit co

nejnižší radiační zátěž transponovaných ovarí za účelem záchovy hormonálních funkcí. Vzhledem k velmi vysoké radiosenzitivitě zárodečných tkání je zachování fertility i po minimální radiační zátěži nejisté. Dle reprodukčních plánů pacientky je proto před léčbou zářením doporučena konzultace možností záchovy fertility v centru asistované reprodukce (CAR).

Častým nežádoucím účinkem po radioterapii pánve je vaginální stenóza a suchost sliznice nebo vznik adhezí, které mohou vést až k obliteraci pochvy. Tyto změny výrazně ovlivňují kvalitu života pacientek, vedou k dyspareunii a dalším komplikacím sexuálního života. Chybí přesnější doporučení pro zjišťování, klasifikaci a léčbu těchto obtíží. Je doporučena dilatace pochvy, zvlhčující přípravky s kyselinou hyaluronovou, v indikovaných případech může přinést efekt lokální aplikace estrogenů a slibné výsledky se ukazují též po užití laserové terapie.

PAMATUJ

- » Radioterapie na oblast pánve vede ke sterilitě a ztrátě hormonálních funkcí ovaríí.
- » Před radioterapií:
 - u premenopauzálních žen zvážit možnost transpozice ovaríí
 - u pacientek s nedovřenými reprodukčními plány zajistit konzultaci v CAR
- » Po radioterapii může být výrazně zhoršena kvalita sexuálního života (suchost, stenóza, obliterace pochvy).

5.4 ZEVNÍ RADIOTERAPIE

ZÁKLADNÍ FAKTA

- Zevní radioterapie – zdroj je umístěn mimo tělo pacienta
- 3D-CRT – plánovaná dávka dobře odpovídá cílovému objemu
- IMRT – technika radioterapie s přesnější dávkovou distribucí a lepším šetřením rizikových struktur
- VMAT, tomoterapie – další techniky zlepšující možnosti IMRT
- IGRT – obrazem řízená radioterapie – přesnější kontrola polohy pacienta díky integrovanému zobrazovacímu systému
- 4D radioterapie – přesnější zohlednění dýchacích pohybů orgánů
- Stereotaktická radioterapie – přesné doručení vyšší dávky do malého cílového objemu

Při zevní radioterapii (EBRT – external beam radiation therapy) je zdroj ionizujícího záření umístěn mimo tělo

pacienta a k ozáření cílového objemu v těle pacienta dochází zvenku přes kůži. Hodnota absorbované dávky v oblasti svazku záření je dána kvalitou záření (druh, energie, biologická účinnost), velikostí a tvarem ozařovacího pole, vzdáleností zdroje od kůže, hloubkou, kde je ložisko uloženo, a dalšími faktory. Podle uvedených faktorů se liší profil průniku dávky do hloubky tkání a lokalizace oblasti s maximální dávkou. Volbu ozařovací techniky proto volíme v závislosti na záměru léčby a parametrech uložení cílového objemu tak, aby bylo dosaženo optimálního výsledku.

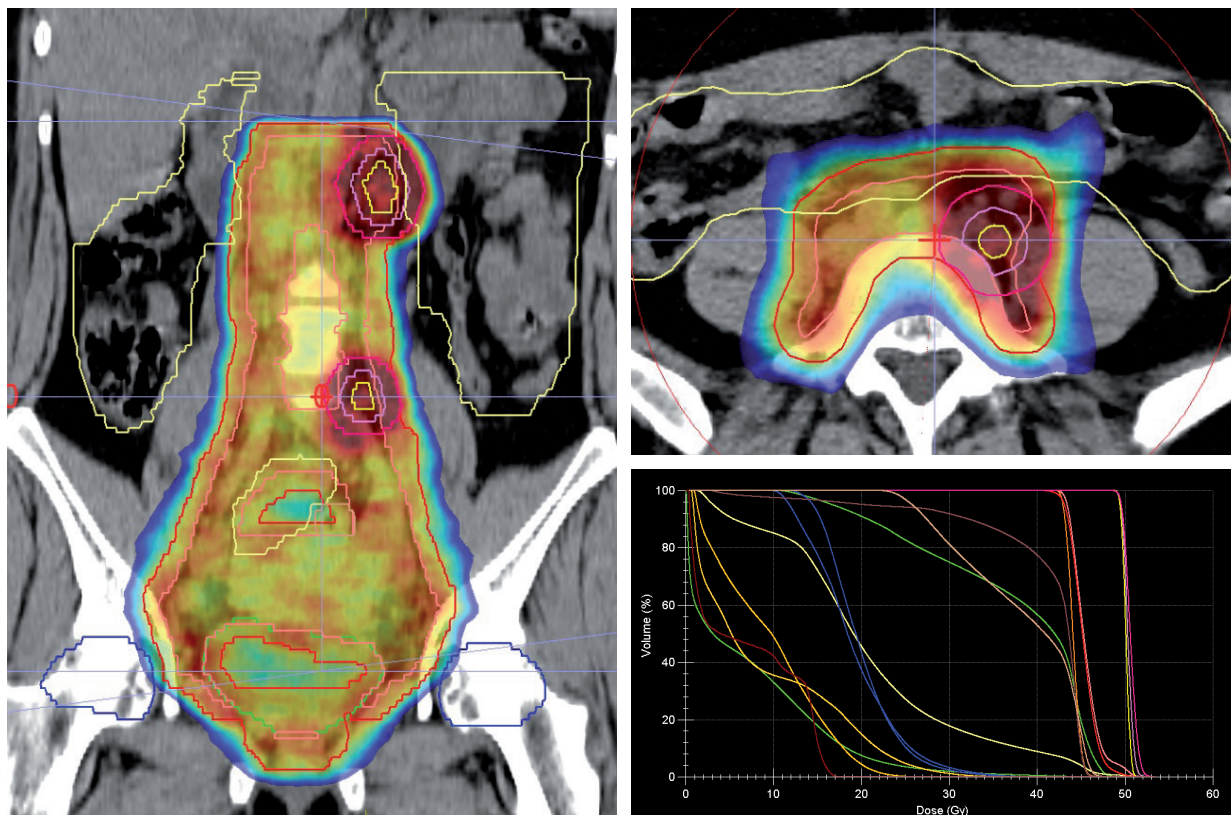
5.4.1 3D konformní radioterapie

3D konformní radioterapie (3D-CRT) je základní technika radioterapie, která využívá 3D plánování na podkladě snímků ze zobrazovacích metod. Ve snímcích jsou definovány cílové objemy pro ozáření a rizikové struktury, poté je vypočten ozařovací plán; ozářený objem dobře odpovídá zakreslenému cílovému objemu. Ozáření je provedeno z více směrů, paprsek je tvarován staticky pomocí mnoholistového kolimátoru.

5.4.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou

S rozvojem technologií v radioterapii souvisí také snaha o zlepšení terapeutického poměru, tedy zvýšení dávky v cílovém objemu a snížení zatížení rizikových struktur v okolí díky strmějšímu gradientu dávky kolem PTV. Byly vyvinuty pokročilejší metody radioterapie – IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy – radioterapie s modulovanou intenzitou), kdy se svazek záření lépe přizpůsobuje cílovému objemu – je možné měnit intenzitu (fluenci) svazku, využívat dynamický mnoholistový kolimátor a ozařovat z více směrů, což ve výsledku vede k přesnější dávkové distribuci. Další techniky využívají rotaci zdroje okolo pacienta s kontinuální modulací svazku – VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), tomoterapie a další. Pomocí těchto technik je možné definovat různé dávky do jednotlivých částí cílového objemu – simultánní integrovaný boost (SIB) – obr. 5.3.

Výhodou těchto systémů je možnost preciznější dávkové distribuce, tvarování konkavit cílových objemů a lepší šetření rizikových struktur v okolí ozařovaného objemu (střeva u ozařování v pánvi, mícha u ozařování krku atd.) – viz obr. 5.2. Při užití těchto technik v oblastech s větším rozsahem intrafrakčních pohybů orgánů bez monitorace těchto pohybů (zejména dechové objemy



Obr. 5.3 Ozařovací plán pro zevní radioterapii – simultánní integrovaný boost (SIB). Technika IMRT-VMAT, koronární a transverzální řez. Dose-volume-histogram (DVH) – zobrazení dávkové distribuce v oblasti cílových objemů a rizikových struktur. Izodózy: červená – 100 % předepsané dávky na postižené uzliny, oranžová – 100 % předepsané dávky na celý objem, modrá – 70 % předepsané dávky.

v oblasti hrudníku a epigastria) může docházet k větší nejistotě stran doručení dávky. Proto v některých případech zůstává výhodou užití 3D-CRT poskytující zde robustnější dávkovou distribuci.

5.4.3 Obrazem řízená radioterapie

K dosažení maximální přesnosti ozáření je nezbytná kontrola polohy pacienta před každou frakcí léčby. Toho je dosaženo díky integraci zobrazovacích systémů do ozařovacích přístrojů. Snímky provedené před zahájením každé frakce ozáření jsou porovnány s plánovacími snímky a odchylky jsou korigovány za účelem maximální přesnosti léčby. Jsou využívány rentgenové snímky ve dvou projekcích nebo zjednodušené CT zobrazení (CBCT – cone beam CT) – obr. 5.4. Využívání této technologie se nazývá obrazem řízená radioterapie (IGRT – Image Guided Radiation Therapy).

5.4.4 4D radioterapie

V oblastech s dechovým pohybem orgánů (hrudník, epigastrium) je pro větší přesnost léčby vhodné využít některou z forem monitorace dechových pohybů. **Respiratory gating** je způsob sledování dýchání pacienta, kdy se poté ozáření provádí pouze v určitém rozsahu dechových pohybů nebo jen v určité dechové fázi – typicky v nádechu. Jinou možností je **respiratory tracking**, při němž ozařovač sleduje dechové pohyby tumoru v reálném čase díky integrovaným zobrazovacím systémům.

5.4.5 Stereotaktické ozařování

Stereotaktická radioterapie představuje aplikaci vyšší dávky záření do malého objemu tkáně, většinou v 1–5 frakcích. Charakteristický je malý dobře ohraničený cílový objem, nehomogenita ozáření a těsné pokrytí PTV předepsanou dávkou se strmým spádem dávky

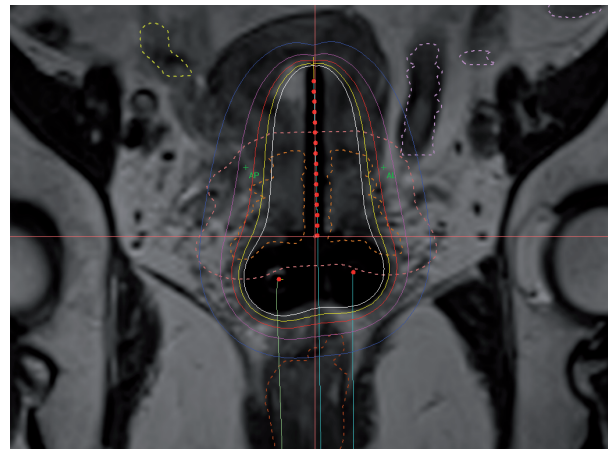


Obr. 5.7 Regrese tumoru hrdla děložního na MRI snímcích (sagitální řezy) – srovnání snímků a) před zahájením léčby, b) po dokončení zevní radioterapie (před první aplikací BRT, zaveden UVAG aplikátor)

25 frakcí à 1,8 Gy. V případě přítomnosti neresekované lymfadenektomie jsou uzliny ozařovány technikou SIB frakcionací $25 \times 2,2\text{--}2,3$ Gy do dávky 55–57,5 Gy – viz obr. 5.3. Brachyterapie se provádí po dokončení zevní radioterapie, kdy bývá obvykle tumor ve významné regresi velikosti (obr. 5.7), UVAG aplikátorem ve 4 frakcích dle radiologických standardů do celkového ekvivalentu dávky (EQD₂) minimálně 90 Gy na reziduální tumor (GTV_{res} a minimálně 75 Gy (EQD₂) na HR-CTV. Cílový objem pro BRT viz kap. 5 Radioterapie a obr. 5.6 a 5.8. U objemnějších tumorů je vhodné využití kombinované intrakavitární a intersticiální aplikace pomocí jehel, které mohou zlepšit pokrytí cílového objemu. Celkový čas léčby by ideálně neměl přesáhnout 50 dnů.

Pro doručení dostatečně účinné dávky na oblast primárního tumoru hrdla děložního zůstává BRT nezbytná. Tato metoda zaručuje největší přínos pro pacientky stran přežití bez nemoci a celkového přežití; boost pomocí různých technik zevní radioterapie vykázal ve studiích horší výsledky. Brachyterapie má však i své limity, zejména u pacientek s objemným tumorem prorůstajícím do močového měchýře nebo rekta. V těchto případech je vyšší riziko vzniku vezikovaginálních a rektovaginálních píštělí a indikace BRT UVAG musí být individuálně zhodnocena.

Průběh léčby může komplikovat neoptimální uložení zavedeného aplikátoru, což znesnadňuje pokrytí tumoru potřebnou dávkou záření, případně může dojít i k vážnější komplikaci ve formě perforace dělohy. Těmto nežádoucím příhodám lze předejít zaváděním aplikátoru pod kontrolou onkogynekologickým ultrazvukem.



Obr. 5.8 Ozařovací plán pro BRT hrdla děložního – MRI snímek, koronární řez, zaveden UVAG aplikátor. Oranžová přerušovaná čára – HR CTV (high risk Clinical Target Volume), růžová přerušovaná čára – IR CTV (intermediate risk Clinical Target Volume), ostatní přerušované čáry – rizikové orgány, plné čáry – izodózy: červená – 100 % dávky, růžová – 75 % dávky, modrá – 50 % dávky

PAMATUJ

- » Uterovaginální brachyterapie je nezbytnou součástí radikální nechirurgické léčby karcinomu děložního hrdla; nelze adekvátně nahradit jiným způsobem.
- » Uterovaginální a intersticiální brachyterapie jsou prováděny obvykle v celkové anestezii.

A

absolutní počet neutrofilů 45
adenokarcinom 50, 120
adenosarkom 183
adjuvantní léčba 44
– léčiva 278
– leiomyosarkomů 181
adnexektomie 19, 142, 167, 193, 228
– profylaktická 233
– u Lynchova syndromu 248
ADNEX model 77
aferentní lymfatické cévy 305
AGO skóre 209
akcelerované režimy 58
akustický stín 74
akutní selhání ledvin 196
akutní toxicita 61
algeziologie, intervenční 279
alkohol 268
ambulantní péče 270
amplifikace nukleových kyselin 310
analgetická radioterapie 21
analgetický žebříček WHO 275
analgetika 275, 276
anemie 196, 199, 259, 268
– léčba 50
anesteziologický protokol, standardizace 269
anovulvektomie 295
antiangiogenní léčba 20
antibiotická profylaxe 269
antiemetika 54
antiepileptika 278
antiestrogeny 211
antimetabolity 48
antracyklinová antibiotika 47
apendektomie 19, 193, 194, 228
aprepitant 55
ascites 74, 259
asistovaná reprodukce 236
atrofické endometrium 87

atypická hyperplazie 87
autonomie 256

B

Bartholinská žláza 120
barviva k lymfatickému mapování 305
– anafylaktický šok 306
– fluorescenční 306
bazaliom vulvy 120
beneficence 256
bevacizumab 198, 207
biologická léčba 148, 172
biopsie 40, 111, 221, 228, 246, 285
– core 285
– stereotaktická vakuová 285
– vakuová, pod ultrazvukovou kontrolou 285
biostatistické pojmy 314
bleomycin 46
bolest 257
– farmakoterapie 258
– hodnocení 273
– léčba 270, 273
– nádorová 273
– neuropatická 278
– průlomová 279
– vyjádření 274
borderline nádory vaječnicků 225
– léčba 228
– sledování 230
brachyterapie 64 *viz také* vnitřní radioterapie
– aplikátory 65
– cílový objem při 3D plánování 65
bulky tumorů 156

C

case-control studie 17, 320
celkové přežití 18
centrum asistované reprodukce 62
cervikální screening 26

C-faktor 14

cílená axilární disekce 290
cílená (biologická) léčba 19
– léčiva nejčastěji používaná v onkogynekologii 20
– u karcinomu prsu 291
– u karcinomu vaječnicků 198
cílový objem 59
cisplatina 46
clear-cell karcinom 201
Clinical Target Volume 59
cross-over 17
cross-sectional studie 17, 320
Cyalume 306
CyberKnife 64, 290
cyklofosamid 47
cylindrická disekce 111
cystadenofibrom 81
cystektomie 228
cystický obsah 73
cytologické vyšetření 26, 100, 105, 107, 111
cytostatika
– dělení podle dominantního mechanismu účinku 44
– emetogenní potenciál 53

Č

četnost objektivní odpovědi 18

D

debulkingová operace 19
– u karcinomu vaječnicků 195, 207
delirium 260
děloha, vývoj 187
depressivní pacient, strategie komunikace 265
derivace moči 270
diabetes mellitus 69, 87, 159, 237, 239, 268
diethylstilbestrol 131
diferencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie 101

dlaždicové karcinomy 119
 docetaxel 47
 doxorubicin 47
 drény 270
 ductální karcinom in situ 286
 důstojnost 256
 dušnost 259
 dvojité slepá studie 17
 dysgerminom 82, 215
 – léčba 216

E

easy descriptors – jednoduše
 popsatelné léze 76
 ECOG PS 45
 edukace pacientky 268
 embryonální karcinom 217
 embryonální struktury 217
 endometriální hyperplazie bez
 atypií 87
 endometriální intraepiteliální
 neoplazie 116
 endometriální polyp 87
 endometriální stromální
 tumory 181
 endometroidní adenokarcinom
 ovaria 83
 epidemiologie
 – gynekologických nádorů 22
 – – trendy 33
 – – v ČR 30, 32
 – pojmy 314
 epirubicin 47
 ERAS principy 268, 271
 erythropoetin 51
 erythropoézu stimulující proteiny 51
 etoposid 48
 excize 40
 exenterace 297
 – axily 290
 – kontraindikace 298
 – pánevní 296, 297
 experimentální studie 318

F

falešně pozitivní/negativní
 výsledek 24
 farmakoterapie bolesti 258, 273
 fat-hillar sign 96
 febrilní neutropenie 52
 fentanyl 282

fertilita a důsledky radioterapie 61
 fibrom 82
 fibrothekom 82
 FIGO 13
 fluidothorax 259
 fluorescein 306
 frozen section 309

G

gabapentin 278
 gama sonda 126
 gemcitabin 48
 genetické syndromy/dispozice 252
 genetické testování 231, 284
 geny BRCA1/2 187, 199, 210, 284
 – dispenzární péče pro nosičky
 mutace 234
 – chemoprevence karcinomu
 vaječníků u nosiček mutace 236
 – indikační kritéria k testování
 přítomnosti mutací 232
 – nosičky mutací 231
 – – efekt těhotenství a kojení 236
 – obecné schéma sledování 285
 germinální nádory 215
 gestageny 247
 gonadoblastom 218
 grading nádorů 43
 Gross Tumor Volume 59
 gynekologické nádory
 – chemoprevence 247
 – chemoterapie 44

H

hematotoxicita, léčba
 a prevence 50
 hemoglobin 45
 hemoptýza 259
 hemostyptická radioterapie 21
 hereditární syndrom 284
 herpes simplex 101
 high-grade serózní karcinom 83
 histologie, peroperační 39
 histopatologické vyšetření
 – formální zápis 43
 – principy 39
 histotyp 286
 hodnocení celkového stavu 45
 hodnocení odpovědi na léčbu 18,
 48
 horečka 258

hormonální antikoncepce 101, 138,
 236
 hormonální léčba 21, 172
 – u karcinomu prsu 283, 291
 – u karcinomu vaječníků 211
 – u neepiteliálních nádorů
 vaječníků 223
 hospic 255
 HPV asociovaný karcinom 119,
 132
 HPV independentní
 dlaždicobuněčný karcinom 120,
 132
 HPV infekce 69, 100, 131, 138
 – klasifikace 101
 – očkování 69, 114, 119
 – strategie komunikace při
 sdělení pozitivního výsledku
 vyšetření 263
 HPV test 26, 100, 105, 107, 110
 hyperfrakcionace 58
 hyperglykemie 268
 hypercholesterolemie 237, 239
 hypertenze 237, 239
 hypertermická intraperitoneální
 chemoterapie u karcinomu
 vaječníků 196
 hypofrakcionace 58
 hypotermie, prevence 269
 hysterektomie 19, 113, 131, 141,
 167, 193, 228
 – jako součást profylaktické
 operace 237
 – radikální 142
 – u Lynchova syndromu 247

Ch

checklisty 316
 checkpoint inhibitory 21
 chemoradioterapie
 – u karcinomu děložního hrdla 143
 – u karcinomu vulvy 126
 chemoterapie 19
 – indikace použití 44
 – léčba nežádoucích účinků 50
 – podmínky pro podání 45
 – u karcinomu děložního hrdla 148
 – u karcinomu endometria 171
 – u karcinomu prsu 290
 – u karcinomu vaječníků 196

- v léčbě gynekologických zhubných nádorů 44
 - v paliativní indikaci 172
 - v rámci komplexní primární léčby 171
 - chirurgická léčba 19
 - komplikace – klasifikace 295
 - u borderline nádorů vaječníků 228
 - u karcinomu děložního hrdla 141, 145
 - u karcinomu endometria 166
 - u karcinomu prsu 289
 - u karcinomu vaječníků 193
 - u karcinomu vulvy 124
 - u leiomyosarkomů 180
 - u neepiteliálních nádorů vaječníků 221
 - chlamydiové infekce 101
 - chronické rány 260
- I**
- ikterus 260
 - ileus 259
 - imprint cytology 309
 - imunohistochemické vyšetření 39, 309
 - interpretace 42
 - imunoterapie 148
 - incidence 314
 - novotvarů v České republice 31
 - index rizika malignity 72
 - indikátory výkonnosti 27
 - indocyaninová zeleň 306
 - infuzní terapie 270
 - inhibice PARP 20
 - inhibitory aromatázy 211
 - inhibitory protonové pumpy 279
 - inhibitory topoizomeráz 47
 - inkompletní septum 73
 - intersticiální radioterapie 21
 - interval spolehlivosti 316
 - intimní problémy, strategie komunikace 264
 - invaze do endometria, měření 89
 - invazivní duktální karcinom 286
 - invazivní lobulární karcinom 286
 - ionizující záření 24, 57, 59, 284
 - vliv na tkáň 57
 - IOTA terminologie 73
 - isosulfanová modř 306
- J**
- jaterní funkce 45
 - jednofotonová emisní výpočetní tomografie 309
- K**
- kachexie 258
 - kanabinoidy 278
 - kapsaicin 279
 - karbonové nanočástice 308
 - karboplatina 46
 - karcinogeny 100
 - karcinomatóza bránice 301
 - karcinom děložního hrdla
 - chemoterapie 50
 - klasifikace 139
 - léčba 141, 145, 148
 - léčba šetřící fertilitu 149
 - náhodný nález 157
 - neuroendokrinní 157
 - radioterapie 66
 - recidiva 145, 146
 - – operační léčba 296
 - screening 26, 27
 - sledování po léčbě 157
 - staging 139, 140
 - v těhotenství 155
 - vyšetření resekátů 41
 - zvláštní situace 156
 - karcinom endometria 159
 - a hormonální antikoncepce 247
 - detekce SLN 312
 - follow-up 175
 - histologické typy 160
 - charakteristiky v dualistickém modelu 115
 - chemoterapie 49
 - incidence 245
 - léčba 166
 - – symptomatická a paliativní 169
 - molekulární klasifikace 42
 - riziko recidivy 165
 - screening 163
 - sonografické znaky 88
 - staging 163
 - symptomatická a paliativní operační léčba 300
 - systémová léčba, možnosti 174
 - ultrazvuková diagnostika 85
 - ultrazvukový staging 88
 - u Lynchova syndromu 244
 - vyšetření resekátů 41
 - karcinom prsu 283
 - a hormonální léčba 283
 - časný 291
 - léčba 289
 - metastatický 292
 - molekulární subtypy 288
 - prediktivní markery 287
 - prognóza 289
 - screening 37, 284
 - sledování stran rizika vzniku 233
 - specifika u nosiček mutací BRCA 1/2 a jeho léčba 232
 - TNM klasifikace 287
 - triple negativní 292
 - u Lynchova syndromu 247
 - úmrtnost 36
 - základní parametry histologického vyšetření 286
 - karcinom vaječníků 186
 - a hormonální antikoncepce 247
 - algoritmus diagnostiky a primární léčby 203
 - borderline 225
 - detekce sentinelové uzliny 313
 - follow-up 205
 - chemoterapie 48
 - chirurgické výkony 194
 - indikace radioterapie 68
 - léčba 193
 - – recidiv 207, 301
 - low-grade serózní 202
 - mucinózní 201
 - neepiteliální 214
 - screening 188
 - specifika u nosiček mutací BRCA 1/2 a jeho léčba 233
 - staging 84, 191, 192
 - ultrazvuková diagnostika 72
 - u Lynchova syndromu 246
 - vyšetření resekátů 42
 - karcinom(y) / nádor(y)
 - Bartholinské žlázy 120
 - děložního čípku
 - – detekce SLN 311
 - – staging 92
 - – ultrazvuková diagnostika 91
 - děložního hrdla viz karcinom děložního hrdla
 - děložního těla
 - – radioterapie 68

- – recidivující zhoubný, operační léčba 299
- endometria viz karcinom endometria
- endometroidní 201
- ledvinné pánvičky a močovodu u Lynchova syndromu 249
- močového měchýře u Lynchova syndromu 249
- pankreatu u Lynchova syndromu 249
- pochvy 130
- – léčba 135
- – staging 134
- prostaty u Lynchova syndromu 250
- prsu viz karcinom prsu
- se žlázovou diferenciací 132
- s nespecifickým molekulárním profilem (NSMP) 160
- spinocelulární 50
- tuby, vyšetření resekátů 42
- vaječníků viz karcinom vaječníků
- vejcovodu 81
- vulvy 118
- – detekce SLN 310
- – follow-up 127
- – léčba 124
- – staging 121
- – ultrazvuková diagnostika 95
- vulvy, pochvy
- – indikace radioterapie 66
- – recidivující zhoubný, operační léčba 294
- – vyšetření resekátů 41
- z buněk granulózy 82, 218
- ze Sertoliho buněk 219
- ze zárodečných pruhů 218
- ze žloutkového váčku 216
- žaludku a tenkého střeva u Lynchova syndromu 249
- karcinosarkom 184, 201
- kašel 259
- kauzalita 321
- Keyesovy jehly 124
- klasifikace dle kalkulace rizika simple rules 78
- klinické hodnocení 15
- klinické studie 15, 318
- klinické zkoušení léčiv 16
- koanalgetika 278
- kohortová studie 17, 319
- kolonoskopie 248
- kolorektální karcinom u Lynchova syndromu 248
- kolposkopie 100, 105, 107
- terminologie nálezů
- – na děložním hrdle 109
- – u pochvy 106
- vyšetření
- – děložního hrdla 108
- – vulvy 103
- znaky 110
- kombinovaná orální kontracepce (COC) viz hormonální antikoncepce
- komplexní onkologická léčba 254
- komunikace
- s pacientkami s nádorovým onemocněním 262
- v paliativní péči 256
- konizace 111, 141, 152
- konkomitance 21
- konkomitantní boost 58
- kortikoidy 278
- při léčbě nevolnosti a zvracení 55
- kouření 69, 101, 102, 115, 119, 122, 138, 237, 239, 268
- kožní příprava 269
- krvní obraz 45
- krvácivé stavy 258
- kvalita života 256
- kyretáž 40, 111
- kyslík v radioterapii 58
- L**
- lačnění, předoperační 269
- LAST projekt 100
- látky používané v léčbě gynekologických zhoubných nádorů 46
- laváž 228
- léčba šetřící fertilitu (FST) 149, 166
- perinatologické výsledky 153
- typy chirurgických výkonů 151
- leiomyosarkomy 178, 180
- lékařská statistika 314
- Leksellův gama nůž 64, 290
- leukocyty 45
- léze 73
- morfologické hodnocení 80
- lidokain 279
- lobulární karcinom in situ 286
- logistické regresní modely 75
- LVSI klasifikace 42
- lymfadenektomie 19, 125, 126, 166, 167, 194, 300, 301, 304
- lymfatické uzliny 305
- hodnocení 97
- morfologické a metrické charakteristiky 95
- pravděpodobnost metastatického postižení 89
- lymfatický systém 305
- lymfoscintigrafie 308
- Lynchův syndrom 243
- sledování 246
- M**
- maligní epiteliální tumory 81
- malobuněčný karcinom hyperkalcemického typu 221, 222
- MammaPrint 288
- mammografické vyšetření 37, 233, 252, 284, 285
- mapování sentinelové uzliny 290
- markery v onkogynekologické diagnostice 40, 286
- mastektomie 290
- profylaktická 233, 240, 252, 285
- medián 314
- mechanismus účinku léčiv 20
- melanom vulvy 121
- metamizol 275
- methylnaltrexon 279
- mitotická aktivita 287
- MMR deficientní karcinomy 160
- modus 314
- molekulárně biologické vyšetření 40
- u karcinomu prsu 287
- MSKCC protokol 312
- mucinózní ovariální karcinom 83
- multicentrická studie 17
- multigenové testy 288
- multimodální analgezie 275
- myokutánní lalok 295
- myorelaxancia 278

N

nádorové markery 221
 nádorové onemocnění
 – prevence 69
 – sdělení diagnózy 263
 – standardy vyšetření 40
 Národní onkologický registr 30
 nauzea 259
 neepiteliální nádory vaječníků 214
 – chemoterapie 49
 – léčba 221
 – sledování 223
 – staging 214
 negativní prediktivní hodnota 315
 neoadjuvantní léčba 44
 neoplastický syndrom dolního genitálního traktu 100
 nesteroidní antirevmatika 276
 neutropenie 259
 – léčba 52
 nevolnost, léčba a prevence 53
 next generation sequencing 289
 nezralý teratom 217
 nežádoucí účinky chemoterapie, léčba 50
 niraparib 200, 210
 non-dysgerminomy 216
 nongestační choriokarcinom 217
 non-maleficence 256
 normofrakcionace 58
 NURSE strategie 257, 266

O

obezita 69, 71, 87, 115, 156, 159, 161, 283, 298
 observační (neintervenci) studie 318
 obštipace indukovaná opioidy 279
 olaparib 198, 210
 – nežádoucí účinky 199, 210
 omentektomie 19, 166, 167, 168, 193, 194, 221, 228
 Oncotype DX 288
 onkologická cytologie 107
 ooforektomie, profylaktická 285
 open-label studie 17
 operace zachovávající fertilitu (FSS) 194, 228
 opioidy 277
 optimalizace zdravotního stavu 268
 O-RADS systém 79

organs at risk 59
 osteoporóza 237
 otoky 258
 ovariální hormonální funkce 61
 ovariální karcinom viz karcinom vaječníků
 overtreatment 24
 oxykodon-naloxon 279
 ozařovací plán
 – pro zevní radioterapii 63
 ozařovací plán pro zevní radioterapii 60

P

p53 mutované karcinomy 160
 Pagetova choroba 120
 paklitaxel 47
 paliativní léčba 45
 – strategie komunikace 266
 paliativní operace 19
 paliativní péče 128, 254
 – etické principy a rozhodování 256
 – organizace 255
 paliativní radioterapie 21, 58
 papilární projekce 73
 paracetamol 275
 paralytický ileus, prevence 270
 PARP inhibitory 198, 210
 percentil 314
 performance status 45
 perioperační péče 269
 peritoneální karcinomatóza 193
 pětileté přežití 17
 placebem kontrolovaná studie 17
 placebo 17
 Planning Target Volume 59
 platinové deriváty 46
 – rezistence 208
 pneumotoxocita 46
 pocení 258
 POLE ultramutované karcinomy 160
 polyembryom 217
 poměr rizik 315
 poměr šancí 315
 pooperační péče 270
 poševní pahýl, operační terapie recidivy 296
 pozdní toxicita 61
 pozitivní prediktivní hodnota 315

pozitronová lymfografie 308
 pregabalin 278
 rehabilitace 268
 preimplantační genetické testování 233, 235, 240
 prekancerózy
 – anu 114
 – děložního hrdla 106, 113
 – endometria 115
 – pochvy 105
 – v gynekologii 100
 – vulvy 101
 premedikace 269
 premenopauzální pacientka 168
 prevalence 314
 prevence cervikálních lézí 114
 prevence nádorových onemocnění v gynekologii 69
 primární peritoneální karcinom, vyšetření resekatů 42
 profylaktická gynekologická operace 237
 prognóza
 – pojmy 17, 321
 – špatná, strategie komunikace 266
 proliferační/sekreční endometrium 87
 promiskuita 101, 115, 138
 prs zachovávající operace (BCS) 290
 průjem 199, 259
 průlomová bolest 279, 282
 – farmakoterapie 281
 průměr 314
 předoperační péče 268
 přežití bez progresse onemocnění 18
 přežití bez známek onemocnění 18
 přežití pacientů s diagnostikovaným zhoubným nádorem 36

R

radikální hysterektomie 168
 – klasifikace 143
 radikální radioterapie 21
 radiofarmaka 307
 radiorezistence 57
 radiosenzitivita 57
 radioterapie 21, 57
 – 3D konformní 62
 – 4D 63

- adjuvantní 170, 290
 - časový faktor 58
 - hemostyptická 58
 - hlavní indikace
 - v onkogynekologii 66
 - kurativní 171
 - nežádoucí účinky 61
 - obrazem řízená 63
 - paliativní 171
 - plánování 59
 - pooperační inguinofemorální oblasti 126
 - s modulovanou intenzitou 62
 - stereotaktická 63
 - u karcinomu děložního hrdla 146
 - u karcinomu endometria 170
 - u karcinomu prsu 290
 - u karcinomu vulvy 126
 - u neepiteliálních nádorů vaječníků 223
 - význam kyslíku 58
 - základní pojmy a definice 59
 - způsoby aplikace 59
 - randomizovaná studie 17
 - receptory 286
 - RECIST kritéria 18
 - rekonstrukční operace 126
 - relativní dávková intenzita 46
 - relativní riziko 315
 - renální funkce 46
 - resekát, vyšetření 41
 - retence tekutin 258
 - rizikové mutace genů 284
 - R-klasifikace 15
 - ROCA algoritmus 189
 - ROMA skóre 235
- S**
- salpingo-ooforektomie 221, 238
 - salvage operace 19
 - samovyšetření prsů 233
 - sarkomy 177
 - follow-up 184
 - staging 177
 - sarkomy dělohy
 - a chemoterapie 49
 - ultrazvuková diagnostika 97
 - scintigrafie 308
 - screening
 - cíle a typy 22, 321
 - doporučení významných organizací 25
 - karcinomu děložního hrdla 26
 - karcinomu endometria 163
 - karcinomu prsu 36, 284
 - karcinomu vaječníků 188
 - organizovaný 22
 - potenciální rizika 24
 - zhoubných nádorů 22
 - screeningová cytologie 29
 - screeningový program 23, 69
 - kritéria pro zavedení 24
 - zdroje informací 27
 - sdělení
 - diagnózy nádorové onemocnění 263
 - špatné prognózy, strategie komunikace 266
 - špatné zprávy 265
 - SEE-FIM protokol 188
 - sentinelová uzlina 304
 - detekce 304
 - doporučený standardní postup Společnosti českých patologů při zpracování 310
 - předoperační zobrazení 308
 - senzitivita 315
 - septum 73
 - serial sectioning 309
 - Sertoliho buňky 219
 - setrony 55
 - sexuální život a důsledky
 - radioterapie 61
 - simple rules – jednoduchá ultrazvuková pravidla 76
 - simplexní unilokulární cysta 80
 - single-arm studie 17
 - single-institution studie 17
 - skvamózní intraepiteliální léze 100, 101
 - skvamózní intraepiteliální neoplazie 131
 - slovníček běžných biostatistických a epidemiologických pojmů 314
 - směrodatná odchylka 314
 - solidní komponenta 73
 - sondy 270
 - specifita 315
 - SPIKES protokol 257
 - spirometrie 46
 - staging 12
 - FIGO 13
 - chirurgický (patologický) 14
 - karcinomu děložního hrdla 139
 - karcinomu endometria 163
 - karcinomu pochvy 134
 - karcinomu vaječníků 84, 191
 - karcinomu vulvy 121
 - lymfatický 143
 - neepiteliálních nádorů vaječníků 214
 - obecné zásady 12
 - sarkomů 177
 - stagingová operace 19
 - karcinomu vaječníků 193
 - statistický analytický plán 323
 - stereotaktická vakuová biopsie 285
 - stripping bránice 193
 - střevní příprava 269
 - studie 316
 - Aphinity 291
 - AURELIA 209
 - CLEOPATRA 291
 - DESKTOP 302
 - DESTINY-Breast03 291
 - EMBRACE 66
 - EMILIA 291
 - ENGOT 149
 - FERTISS 153
 - FIRES 312
 - GOG 68, 148, 170, 198, 235
 - HER2CLIMB 291
 - hierarchie hodnocení zdrojů 317
 - ICON 198
 - IMpassion 291
 - intervenční 17
 - IOTA 72
 - JCOG0505 148
 - Keynote 149, 291
 - MINDACT 288
 - NeoSphere 291
 - observační 17
 - OCEANS 209
 - OlympiaD 292
 - PARAGON 212
 - plánování 321
 - PORTEC 68, 170
 - PRIMA 200
 - RxPONDER 288
 - SENTICOL 312
 - SENTIX 312
 - TAILOR-X 288
 - typy 317
 - UKCTOCS 189, 235

– UKFOCS 236
 – UKFOCSS 189
 STUMP nádory 181
 superparamagnetické částice oxidu železitého 307
 svědění 259
 světlobuněčný karcinom 82
 syndrom
 – bičování 46
 – Cowdenův 162
 – hand-foot 47
 – hereditárního karcinomu prsu a vaječníků 163, 231
 – hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu 162
 – horní duté žíly 260
 – Lynchův 42, 116, 159, 162, 168
 – Meigsův 82, 219
 – míšní komprese 260
 – myelodysplastický 50
 – paraneoplastický 53
 – polycystických ovaríí 159, 161, 226
 – postiradiační 61
 systémová chemoterapie, indikace 19
 systémová léčba 19
 – u karcinomu děložního hrdla 146
 – u karcinomu endometria 171
 – u karcinomu vaječníků 196
 – u karcinomu vulvy 127
 – u neepiteliálních nádorů vaječníků 222

Š

škytavka 259

T

tamoxifen 159
 taxany 47
 těhotenství a karcinom děložního hrdla 155
 teleradioterapie viz zevní radioterapie

teratom 218
 terminální fáze 260
 terminální lymfatika 305
 thekomy 219
 TNM klasifikace 13
 topotekan 47
 toxicita 53, 61
 – použitých látek 46
 trachelektomie 152
 tramadol 276
 transfuzní léčba 51
 transkukózní fentanylové systémy 281, 282
 transpozice ovaríí 62
 tricyklická antidepresiva 278
 triple negativní subtyp karcinomu prsu 292
 trombocytopenie 259
 – léčba 53
 trombocyty 45
 tromboembolická nemoc 259
 – prevence 269
 tumor
 – ovaria hraniční malignity 81
 – ze Sertoliho buněk 83
 – ze žlutkového váčku 83

U

ultrazvukové vyšetření 71, 285
 – adnexálních útvarů 72
 – karcinomu děložního čípku 91
 – karcinomu endometria 85
 – karcinomu vulvy 95
 – sarkomů dělohy 97
 – technika zobrazení 71
 – terminologie IOTA 73
 ultrazvukový model k predikci rizika metastatického postižení LU u pacientek s karcinomem endometria 89
 úmrtí, strategie komunikace 267
 únava a vyčerpání 258
 úzkostně agresivní pacient, strategie komunikace 265

úzkostný pacient, strategie komunikace 265
 úzkost, smutek, deprese, poruchy spánku 258
 uzliny, rozsah postižení 41

V

vaginální adenóza 132
 vakuová biopsie pod ultrazvukovou kontrolou 285
 věk pacientek 34
 vertikalizace, časná 270
 vizuální analogová škála (VAS) 274
 vnitřní radioterapie 21
 vulvární léze 123
 vulvární pruritus 123
 vulvektomie 124
 vyšetření
 – biomarkerů 111
 – mutačního stavu genů 160
 – sentinelové uzliny 125
 – systému MMR 160
 výživa, pooperační 270

W

Wongova-Bakerova škála 274

Z

zácpa 259
 zaslepená studie 17
 zevní radioterapie 21, 62
 – ozařovací plán 60, 63
 zhoubné nádory dělohy 49
 zhoubné nádory vaječníků 48
 zvracení 259
 – léčba a prevence 53

Ž

železo, suplementace 51
 žlutkový váček 216