

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Toxicita radioterapie u pacientek nad 60 let s gynekologickými nádory
Bakalářská práce

Vypracovala: Šárka Polodnová

Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D.

Termín odevzdání: 4.5. 2009

Annotation

Cervical cancer and cancer within the body of the uterus are the most frequent cancers of the female reproductive organs, the incidence of which is on the rise. Every year, more than 1,000 new cases of cervical cancer are diagnosed in the Czech Republic, as well as 1,500 cases of endometrial cancer. Surgical treatment and external radiotherapy are used during therapy and, in some cases, it is combined with brachytherapy and chemotherapy. I focused on the early toxicity of radiotherapy, which can be a limiting factor for the completion of treatment, especially in older patients. The investigated sample consists of 100 female patients who were divided into 4 groups, according to age and the primary diagnosis of these patients. Each group consists of 25 women. Patients in the first group are represented in a group of those under 60 years of age with cervical cancer; the average age is 48 years. The second group consists of patients with the same diagnosis, but who are over 60 years of age; the average age is 66 years. The third group consists of patients who are under 60 years of age who have uterine cancer; the average age is 54 years. The 4th group consists of patients who are over 60 years of age with uterine cancer; the average age is 71 years. All patients were irradiated at the Oncological Clinic of České Budějovice Hospital.

In my thesis, I compared the toxicity of radiotherapy in the group of younger patients with the group of the older patients. Hematological toxicity was more frequently identified in older patients, be it the malignant cervical cancer (76%) or the endometrial cancer (52%). In younger patients, hematological complications occurred less frequently (cervix – 52%, body of uterus – 24%). Serious grade 4 toxicity was identified in one patient over 60 years of age with separate pelvis radiotherapy for cervical cancer. Grade 3 toxicity was identified in one patient from the younger group and in one patient from the older group with combined treatment for cervical cancer. In regard to non-hematological complications, toxicity was more severe in older patients too. The incidence of diarrhea in the over 60-year-olds was 64% as opposed to 48% in the younger group. The stated hypothesis of higher toxicity of treatment for older patients was confirmed during my research.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Toxicita radioterapie u pacientek nad 60 let s gynekologickými nádory vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zdravotně sociální fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách.

V Českých Budějovicích

Šárka Polodnová

Děkuji p. MUDr. Haně Šiffnerové, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce a za poskytnutí literatury.

Obsah

Úvod.....	6
1. Současný stav.....	7
1.1 Zhoubné nádory děložního hrdla.....	7
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Etiologie, rizikové faktory.....	7
1.4 Diagnostika.....	8
1.4.1 Klinické příznaky.....	8
1.4.2 Histologie.....	8
1.4.3 Histopatologický grading.....	9
1.5 Lokalizace a šíření.....	9
1.6 Prognostické faktory.....	10
1.7 Terapie.....	11
1.7.1 Chirurgická léčba.....	11
1.7.2 Radioterapie.....	12
1.7.3 Chemoterapie.....	14
1.8 Zhoubné nádory děložního těla.....	14
1.9 Epidemiologie.....	14
1.10 Etiologie, rizikové faktory.....	15
1.11 Typy nádoru a histologie.....	15
1.12 Diagnostika.....	15
1.12.1 Klinické příznaky.....	16
1.13 Lokalizace a šíření.....	16
1.14 Terapie.....	18
1.14.1 Chirurgická léčba.....	18
1.14.2 Radioterapie.....	19
1.14.3 Chemoterapie.....	20
1.14.4 Hormonální terapie.....	20
1.15. Vedlejší účinky radioterapie.....	20
1.15.1 Rozdělení nežádoucích účinků radioterapie.....	20
1.15.2 Vedlejší účinky záření – akutní.....	22
1.15.3 Vedlejší účinky záření – pozdní.....	24
2. Cíl práce a hypotéza.....	27
2.1 Cíl práce.....	27
2.2 Hypotéza.....	27
3. Metodika.....	28
4. Výsledky.....	29
5. Diskuse.....	46
6. Závěr.....	49
7. Klíčová slova.....	50
8. Seznam použitých zdrojů.....	51
9. Příloha.....	53

Úvod

Nádory děložního čípku a děložního těla – jsou nejčastějšími nádory ženských reprodukčních orgánů a jejich incidence stále stoupá. Incidence zhoubných nádorů děložního hrdla ve světě byla v roce 2005 13,5/100 000 žen.⁽⁷⁾ Celkem 98 % nádorů děložního hrdla tvoří karcinomy spinocelulární vycházející z dlaždicobuněčného epitelu a adenokarcinomy.⁽⁹⁾ Incidence nádorů děložního těla v témže roce činila 18,1/100 000 žen.⁽⁷⁾ Nejčastěji se vyskytuje endometroidní adenokarcinom, který tvoří 96-98% všech zhoubných nádorů těla děložního těla.⁽¹²⁾ Dále se vyskytují karcinom mucinózní, skvamózní, smíšený a nediferencovaný. Základem léčby nádorů děložního hrdla a děložního těla jsou chirurgie, radioterapie a chemoterapie. Velmi často se využívá kombinací jednotlivých metod. Chirurgická léčba je základní léčebný výkon u počátečních stádií onemocnění. Radioterapie může být použita jako léčba samostatná, v kombinaci s chirurgickým výkonem (pooperační nebo předoperační) anebo v kombinaci s chemoterapií. Radioterapie je spojena s některými nežádoucími účinky. Lze je rozdělit do dvou skupin na účinky časné a pozdní. Pozdní účinky záření se objevují po několika měsících až letech. Mohou se vyskytnout též celkové příznaky jako je zvýšená únava, bolesti hlavy, nechutenství, nevolnost až zvracení, které souhrnně nazýváme jako poiradiační syndrom. Objektivně pozorujeme změny v krevním obraze, někdy patologické jaterní testy i další laboratorní hodnoty. Krvetvorné orgány patří k nejcitlivějším tkáním na ionizující záření. Závažnost poiradiačního syndromu závisí na velikosti dávky, ozařovaném objemu, frakcionaci a celkové kondici nemocného (věk, přidružené choroby).

1. Současný stav

1.1 Zhoubné nádory děložního hrdla

Zhoubné novotvary děložního čípku jsou nejčastějším maligním nádorem pohlavních orgánů žen.⁽⁸⁾ V České republice mají dlouhodobě vysokou incidenci. Jejich incidence byla v roce 2005 19,1 na 100 000 žen a mortalita 6,5 na 100 000 žen.⁽¹²⁾ V příloze 1 je uveden trend incidence a mortality zhoubného nádoru děložního hrdla v naší republice za období let 1977-2005. V Evropě je incidence zhoubných novotvarů čípku 16,9 a mortalita je 6,5 na 100 000 žen (srovnání incidence ve světě – Příloha 3, obr. č.5). V současné době je v České republice ročně hlášeno 1003 nových případů a 343 žen na toto onemocnění ročně umírá.⁽⁴⁾

1.2 Epidemiologie

Maximum výskytu zhoubných nádorů děložního hrdla se u žen v České republice objevuje ve věku od 45-50 let a věková hranice se neustále snižuje.^(4,7) (Příloha 1, obr. 2)

1.3 Etiologie, rizikové faktory

Za rizikové faktory se považuje způsob sexuálního chování (počet partnerů, časný začátek sexuálního života), časný věk prvního těhotenství, kouření, stav imunitního systému (imunodeficience, imunosuprese), špatné socioekonomické podmínky, genetická predispozice (adenokarcinom bývá součástí dědičných syndromů). Karcinomy mají téměř vždy přednádorová stadia (tzv. prekancerózy). Prekancerózy děložního hrdla jsou dnes jednoznačně patogeneticky spojovány s infekcí papilomaviru HPV ve více než 99 %. Především s typem 16 a 18. Virem produkované proteiny E6 a E7 inaktivují nádorový supresorový gen Rb a p53. Samotný onkogenní virus však ke vzniku nádoru nestačí, ke vzniku invazivního karcinomu je třeba řada dalších faktorů. Prekancerózy spinocelulárních karcinomů hrdla jsou označovány jako dysplazie nebo cervikální neoplazie (CIN I-III). Mezistupněm mezi CIN a invazivním

karcinomem je mikroinvazivní karcinom.^(10, 12)

1.4 Diagnostika

Děložní hrdlo je snadno přístupné gynekologickému vyšetření. Pravidelným cytologickým a kolposkopickým vyšetřením je možné včas diagnostikovat prekancerózy a počínající invazivní nádory. Diagnostika se opírá o abnormální cytologický nález a následné komplexní gynekologické vyšetření včetně kolposkopie. Kolposkopické vyšetření rozhoduje o typu biopsie (minibiopsie, cílené excize, konizace). Vždy je nutné provést histopatologické ověření nálezu prebiopstických metod. Při pozitivním histologickém nálezu se pak provádí obligatorní stagingová vyšetření (velký RTG plic, cystoskopie, UZ ledvin), hematologická vyšetření, základní biochemické testy, vyšetření nádorového markeru SCC a případně další fakultativní vyšetření potřebná k stanovení klinického stádia a správné léčebné strategie (rektoskopie, MR, CT pánve a retroperitonea, lymfografie, CT/PET).^(6,12)

1.4.1 Klinické příznaky

Onemocnění čípku, zejména v jeho počátečních stádiích, může být zcela bezpříznakové. Teprve pokročilejší nálezy se mohou projevit různými obtížemi - výtok, krvácení po styku, pánevní bolesti.^(3,8)

1.4.2 Histologie

Histologicky se ve velké většině případů jedná o spinocelulární nerohovějící karcinom, v 5-12 % se jedná o adenokarcinom. Vyskytuje se také malobuněčný karcinom čípku děložního, který má velmi nepříznivou prognózu. Zcela výjimečně se setkáváme i s jinými typy nádorů, např. sarkomy. Nádor obvykle vychází ze zóny styku dlaždicového a cylindrického epitelu.⁽⁸⁾

Histopatologický nález má obsahovat:

- histologický typ nádoru
- stupeň diferenciacie nádoru (grade)
- hĺobku invaze a prítomnosť angioinvaze
- u stadia Ia1 a Ia2 rozměry léze
- u konizátu má histopatologický nález obsahovat popis okrajů preparátu jak laterálního, tak proximálního v kanálu děložního hrdla (dosahuje, nedosahuje okraje)⁽⁹⁾

1.4.3 Histopatologický grading

Tab. č.1 Grading⁽¹⁾

GX	stupeň diferenciacie nelze hodnotit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3	špatně diferencovaný nebo nediferencovaný

1.5 Lokalizace a šíření

Karcinom vzniká na povrchu čípku (exocervikální forma) méně často vyrůstá z cervikálního kanálu (endocervikální forma). Exocervikální forma obvykle vytváří objemné květákovité křehké nádorové hmoty, prominující do pochvy a kontaktně krvácející. Endocervikální forma je naopak dlouhou dobu bez příznaků s invazivním růstem směrem do parametrií a rychle se šíří do lymfatických cest. Při invazi více než 3 mm je riziko postižení regionálních pánevních uzlin významné a s větší hloubkou invaze v děložním hrdle stoupá. Šíření lymfatickou cestou směřuje parametriem do vnitřních ilických uzlin. Maligní buňky se dostávají do interilických uzlin, do zevních a společných ilických uzlin, do uzlin presakrálních. Dalším místem propagace jsou břišní retroperitoneální, paraaortální a perikavální uzliny podél aorty a vena cava inferior.⁽⁶⁾

Již u počátečných stavů zjišťujeme postižení pánevních ale i paraaortálních uzlin. U st. I je postižení regionálních uzlin uváděno ve 12-15 % a paraaortálních uzlin

v 5 %, u st. III je postižení regionálních uzlin až v 60 % a paraaortálních uzlin v 17 %. Hematogenní šíření (játra, plíce, kosti) se děje později a méně často. Prorůstání do okolí dělohy (parametria) je časně a je známkou již pokročilého onemocnění. Šíření do okolních orgánů (močový měchýř, rektum) je známkou lokálně velmi pokročilého zanedbaného případu.^(6,8,12)

1.6 Prognostické faktory

Prognóza je závislá na objemu nádoru a na hloubce invaze. Nádory omezené na děložní hrdlo se daří vyléčit ve více než 90 % u pokročilejších stadií procento vyléčení klesá. V prvním stadiu IA je pětileté přežití 99 %, u stadia IB1 více než 90 %, u objemnějších nádorů a nádorů s postižením lymfatických uzlin klesá. Ve IIb stadiu 65-80 %, ve III. stadiu jen 35-45 %, ve IV. stadiu 5 %.

Prognóza onemocnění se zhoršuje: se stoupajícím rozsahem tumoru (T); s pozitivními uzlinami (N+); s velikostí primárního nádoru (> 4 cm); s biologickou aktivitou – angioinvaze, lymfangioinvaze; s charakterem růstu (horší prognóza u endocervikálně infiltrativně rostoucího karcinomu); s histologickým typem a stupněm diferenciací (G).

Klinická stádia karcinomu děložního čípku jsou používána s menšími obměnami více než 50 let. Vzhledem k tomu, že byla dříve přijata Mezinárodní federací pro gynekologii a porodnictví (FIGO), byly TNM kategorie definované tak, že odpovídají stádiím podle klasifikace FIGO (tab. č.2).^(3,10,12)

Tab. č.2: Karcinom čípku děložního – TNM a FIGO klasifikace (11. revize, 2002)⁽¹²⁾

TNM kategorie	FIGO stadium	Rozsah postižení
TX		primární nádor nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
Tis	0	karcinom <i>in situ</i> , preinvazivní karcinom
T1	I	
T1a	IA	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IA1	stromální invaze ne větší než 3 mm do hloubky a horizontální šíření 7 mm nebo méně
T1a2	IA2	stromální invaze více než 3 mm, ale ne více než 5 mm

		s horizontálním šířením 7 mm nebo méně
T1b	IB	klinicky viditelná léze omezená na čípek nebo mikroskopická léze větší než T1a2
T1b1	IB1	klinicky zřetelná léze 4 cm nebo méně v největším rozměru
T1b2	IB2	klinicky zřetelná léze větší než 4 cm v největším rozměru
T2	II	karcinom šípku se šíří mimo dělohu, ale ne až ke stěně pánevní a ne do dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	bez šíření do parametrií
T2b	IIB	se šířením parametrií
T3	III	nádor čípku se šíří ke stěně pánevní a/nebo se šíří na dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či asfunkci ledviny
T3a	IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy, bez šíření ke stěně pánevní
T3b	IIIB	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrózu či asfunkci
T4	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev
N		regionálními mízními uzlinami jsou uzliny paracervikální, parametriální, hypogastrické (vnitřní ilické, obturatorní), společné a zevní ilické, presakrální a laterální sakrální uzliny
NX		regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0		v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1		metastázy v regionálních uzlinách
M1	IVB	vzdálené metastázy
pTN		odpovídá kategoriím T a N. Histopatologické vyšetření vzorků z pánevní lymfadenektomie má zahrnovat 10 a více mízních uzlin

1.7 Terapie

Výběr léčebných postupů závisí na stadiu choroby, histologii nádoru, na věku a celkovém stavu pacientky.

1.7.1 Chirurgická léčba

- **Stadium** **0** **(Tis)**
Konzervativní operace – konizace
- **Stadium** **IA1**
Chirurgická léčba – konizace u žen přejících si těhotenství, je-li nádor bez angioinvaze. V případech angioinvaze tracheloplastika se současnou

laparoskopickou lymfadenektomií. Hysterektomie.

- **Stadium** **IA2,** **IB,** **IIA**

Radikální hysterektomie + pánevní lymfadenektomie. Tracheoplastika + laparoskopická lymfadenektomie + FS (frozen section): u stadia IA2, IB1 do 20 mm – u žen přejících si zachovat fertilitu.⁽¹³⁾

1.7.2 Radioterapie

Primární radioterapie: efektivní obzvláště u pokročilých forem onemocnění - IIB, IIIA, IIIB, u nižších stádií pak v případě kontraindikací k chirurgickému výkonu. Je rovněž metodou volby u starších pacientek. Vždy je kombinována zevní radioterapie s brachyterapií. V případě potenciace záření chemoterapií se dávka záření nesnižuje. U menších nádorů je brachyterapie zařazována do léčebného schématu po aplikaci 20-25 Gy zevní radioterapií, u objemnějších nádorů po dávce 40-45 Gy zevním ozařováním. Samostatná zevní radioterapie se provádí pouze u pokročilých stádií onemocnění (T4a) nebo v případě abnormálních anatomických poměrů neumožňujících uterovaginální aplikaci nebo v případě absolutní kontraindikace i ke krátkodobému výkonu v celkové anestezii.^(3,12,13)

Pooperační radioterapie: provádíme se záměrem snížit výskyt relapsu v oblasti pánve, týká se odoperovaných zhoubných nádorů stádií T1b a T2a, u kterých byly shledány některé z těchto nepříznivých faktorů: pozitivní uzliny (NI); u pT1b1 s infiltrací více na 2/3 stromatu hrdla děložního; u objemných pT1b2, pT2a; nález angioinvasze; těsné či pozitivní okraje manžety poševní; T vyššího stadia než pT2a. Základem ozařovací techniky je zevní ozáření pánve, případně doplněné brachyterapií na poševní jízvu.^(6,12,13)

Zevní radioterapie: energie fotonů se volí podle rozměrů pánve a zvolené ozařovací techniky (nejčastěji BOX). Základním plánovacím ozařovaným objemem je pánev se stejným prostorovým vymezením jako u primární radioterapie. Při postižení některé skupiny regionálních uzlin se ozařovaný objem rozšiřuje o jednu lymfatickou etáž nahoru až k L₃ – L₄ či až po Th₁₂.⁽¹²⁾

Brachyterapie: je aplikována buď samostatně nebo v kombinaci se zevní radioterapií. Cílový objem tvoří čípek děložní, děloha, horní třetina pochvy včetně kleneb. Brachyterapie spočívá v zavedení zářiče do děložního hrdla anebo do vrcholu a kleneb pochvy. Dávky při uterovaginální aplikaci se počítají v bodě A a B (tab. č.3). Dávka z pooperační brachyterapie se počítá v hloubce 0,5 cm tkáně od povrchu ovoidů a pohybuje se kolem 15-20 Gy (LDR) nebo 2-3 x 5 Gy (HDR). U HDR by jednotlivá dávka neměla překročit 7 Gy, jinak vzrůstá počet nežádoucích vedlejších. U nízkého dávkového příkonu (LDR) je zdrojem ^{137}Cs a u vysokého dávkového příkonu (HDR) je zdrojem ^{192}Ir . Nejčastěji používaným typem aplikátorů pro uterovaginální aplikace (UVAG) je Fletcherův aplikátor (tříkanálový) nebo “ring“ aplikátor (dvoukanálový), případně lineární aplikátor (jednakanálový) u velmi úzké vagíny. Pro pooperační ozáření jsou nejčastěji aplikovány ovoidy.⁽¹²⁾

Tab. č. 3: Doporučené dávky dle stadií onemocnění⁽¹³⁾

stadium FIGO	radioterapie	dávka v bodě A	dávka v bodě B
IA2, IB1	BRT	60 Gy	
IB1 < 1 cm	BRT	65 Gy	
IB1 ostatní	TRT + BRT	75 Gy	50 Gy
IB2, IIA, IIB	TRT + BRT	75-80 Gy	60 Gy
IIB (bulky), IIIA, IIIB	TRT + BRT	80-85 Gy	62-64 Gy + CHT

(TRT – zevní radioterapie, BRT – brachyterapie, CHT – chemoterapie)

Referenční bod A – leží 2 cm kraniálně od zevní branky děložní a 2 cm laterálně od kanálu hrdla děložního

Referenční bod B – leží 2 cm kraniálně od zevní branky děložní a 5 cm laterálně od kanálu hrdla děložního, tedy 3 cm od bodu A

Paliativní radioterapie: je indikována u nádorů velmi pokročilých, matastazovaných nebo u nemocných v celkovém špatném stavu. Způsob jejího

provedení a dávka závisí na projevech onemocnění. Nejčastěji jde o ovlivnění krvácení, kterého lze dosáhnout aplikací jednorázové dávky 8-10 Gy zevním ozářením na oblast celé dělohy a nádoru. Stejnou dávku lze za 1-3 týdny případně opakovat. V případě vaginálních krvácejících metastáz lze zvážit paliativní vaginální aplikaci brachyterapie.⁽¹³⁾

1.7.3 Chemoterapie

Role chemoterapie v léčbě karcinomu hrdla děložního je limitována z několika důvodů. Předně jsou to velmi dobré terapeutické efekty léčebných modalit chirurgie a radioterapie v primární léčbě, dále pak zhoršené podmínky pro uplatnění účinku cytostatik u pacientek s recidivou nádoru v ozářeném terénu. V současné době se zaměřuje na konkomitantní podání s radioterapií, podání před chirurgickým zákrokem (redukuje počet mikrometastáz) a na paliativní podání.^(6,12)

1.8 Zhoubné nádory děložního těla

Nádory děložního těla jsou velmi častým nádorem ženského pohlavního ústrojí a jejich incidence ve většině vyspělých zemí Evropy stále stoupá (Příloha č. 3, obr. č. 6). V České republice byla v roce 2005 incidence 33,2 případů na 100 000 žen, mortalita 5,9/100 000 žen. Jedná se o onemocnění postmenopauzálních žen, pouze 25 % je diagnostikováno v premenopauze. V České republice je ročně hlášeno 1739 nových případů a 311 žen za rok na toto onemocnění umírá. Incidence a mortalita je přehledně znázorněna v příloze 2, obr. č. 3.^(7,12,15)

1.9 Epidemiologie

Karcinom endometria je onemocněním vyskytujícím se u starší části ženské populace. Maximum výskytu se udává ve věkových skupinách 65 -75 let. 75 % vzniká u postmenopauzálních žen, 25 % u žen premenopauzálních a asi 5 % u žen mladších 40 let (Příloha 2, obr. č. 4).^(7,8)

1.10 Etiologie, rizikové faktory

Předpokládají se dva mechanismy vzniku adenokarcinomu

1. expozice estrogenům – ze začátku dochází k hyperplazii endometria a postupně progresi ke karcinomu, který má obvykle dobrou prognózu
2. spontánní karcinom – není vázán na atypické hyperplazie, vzniká na podkladě atrofického a normálního endometria, mívá horší prognózu

Za rizikové faktory se považuje vysoký věk, obezita, vyšší příjem živočišných tuků a bílkovin, počet porodů, pozdní menopauza, pozitivní rodinná anamnéza, diabetes mellitus, imunodeficitní onemocnění a imunosuprese.⁽⁸⁾

1.11 Typy nádoru a histologie

Primární zhoubný novotvar těla děložního (nádor, který vzniká přímo v děloze) je v 98 % zastoupen karcinomem endometria, který vzniká ze žlázových buněk endometria. Z hlediska působení estrogenů dělíme karcinom endometria na dva hlavní typy.

Typ 1: nádor vzniká na podkladě relativního nebo absolutního zvýšení hladiny estrogenů, tento nádor je diagnostikován v časných stádiích a má relativně dobrou prognózu.

Typ 2: tento typ nevzniká na podkladě relativního nebo absolutního zvýšení hladiny estrogenů, je diagnostikován v pozdějších stádiích a má horší prognózu než typ 1.⁽⁵⁾

Dalšími histologickými typy může být karcinom skvamózní, smíšený a nediferencovaný.⁽¹²⁾

1.12 Diagnostika

Diagnostika je založena na palpačním gynekologickém vyšetření (vyšetření zevních rodidel, vulvy, pochvy, čípku, dělohy, vaječníků) včetně vyšetření pomocí gynekologických zrcadel. K definitivnímu stanovení diagnózy je třeba histologické

vyšetření nádoru, k tomuto vyšetření je nutné získat materiál z dělohy a to pomocí tzv. separované abraze, kdy odebereme pomocí speciálních nástrojů materiál z hrdla a těla děložního. Při zjišťování, zda je nádor pouze v děloze nebo se rozšířil do dalších orgánů těla, jsou nutná další vyšetření – staging (cystoskopie, rektoskopie, RTG srdce + plic, intravenózní vylučovací urografie, CT vyšetření). Velmi významné při diagnostice nádoru těla děložního je ultrazvukové vyšetření. Většina karcinomů těla děložního je zachycena v časném stadiu I.^(5,12)

1.12.1 Klinické příznaky

V klinickém obraze dominuje téměř vždy krvácení z pochvy mimo menstruační cyklus, nejčastěji v menopauze. Krvácení může být různé intenzity – od slabého špinění až po silné krvácení. Bolest a jiné příznaky jsou většinou projevem pokročilého onemocnění.^(5,12)

1.13 Lokalizace a šíření

Růst karcinomu těla děložního začíná na ohraničeném místě, odtud se šíří buď přes svalovou stěnu a dále do malé pánve nebo roste ve formě polypu do dutiny děložní. Pokročilejší případy se propagují cestou lymfatickou a hematogenní. Nádor nejčastěji metastazuje do plic, kostí a jater.^(5,6)

Tab. č. 5: TNM Klasifikace⁽¹²⁾

TNM kategorie	FIGO stadium	Rozsah postižení
TX		primární nádor nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
Tis	0	karcinom <i>in situ</i> , preinvazivní karcinom
T1	I	nádor omezen na tělo dělohy
T1a	IA	nádor omezen na endometrium
T1b	IB	nádor postihuje méně než 1/2 myometria

T1c	IC	nádor postihuje ½ a více než ½ myometria
T2	II	nádor infiltruje čípek, ale nešíří se mimo dělohu
T2a	IIA	infiltrovány pouze endocervikální žlázy
T2b	IIB	invaze do cervikálního stromatu
T3	III	a/nebo N1 lokální a/nebo regionální šíření uvedená pod T3a,b,N1 a FIGO III A,B a C
T3a	IIIA	nádor infiltruje serózu anebo adnexa (přímým šířením či metastázami) anebo nádorové buňky v ascitu nebo v peritoneálním výplachu
T3b	IIIB	postižení pochvy (přímé šíření nebo metastázy)
N1	IIIC	metastázy do pelvických nebo paraaortálních uzlin
T4	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo sliznici střeva (pozn.: přítomnost bulózního edému nestačí ke klasifikaci T4)
M1	IVB	vzdálené metastázy
N		regionální mízní uzliny(pánevní-hypogastrické, zevní ilické, společné ilické, parametriální a sakrální; paraaortální)
Nx		regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0		v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1		metastázy v regionálních uzlinách
M		vzdálené metastázy
MX		vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0		nejsou vzdálené metastázy

Tab. č. 6: Stadia nádoru (určených z výsledků stagingových vyšetření)⁽⁵⁾

Stadium 0:	nádor ještě neinfiltroje stěny dělohy
Stadium I:	nádor je pouze v děloze
Stadium II:	nádor se rozšířil do čípku
Stadium III:	nádor se rozšířil do pochvy nebo na povrch dělohy
Stadium IV: se dělí do skupin:	
IV A:	nádor se rozšířil do konečníku nebo močového měchýře
IV B:	nádor se rozšířil do částí těla, která jsou od dělohy vzdálená (např. do plic)

Prognostické faktory - velký význam pro prognózu onemocnění má stanovení zralosti karcinomu endometria – gradingu (G1- dobře diferencovaný, G2 - středně dobře diferencovaný, G3 – málo diferencovaný až nediferencovaný). Prognostické faktory dělí nádory těla děložního do dvou základních skupin a to s vysokým rizikem (nádory G3, invaze do myometria $\frac{1}{2}$, s postižením lymfatických uzlin, s pozitivní peritoneální laváží a s prorůstáním do hrdla, clear-cell karcinom, karcinosarkom) a s nízkým rizikem (G1, G2, invaze do méně než $\frac{1}{2}$ myometria). Pacienti v I. klinickém stádiu dosahují 5letého přežití v 85 %, pacienti ve II. klinickém stádiu v 70 %, ve III. klinickém stádiu ve 49 % a ve IV. klinickém stádiu pouze v 19 %.^(12,13)

1.14 Terapie

1.14.1 Chirurgická léčba

Metodou volby u pacientek klinického stadia I-III je chirurgická léčba. Strategie operační léčby vychází z rozdělení pacientek podle stupně rizika. Toto je nutné stanovit již předoperačně (především grading a hloubku invaze do myometria). Operace vždy zahrnuje odstranění dělohy a vaječníků a peritoneální laváže, ke které se dle rizikových faktorů přidává lymfadenektomie.⁽¹³⁾

1.14.2 Radioterapie

V případě kontraindikace chirurgického výkonu je indikována samostatná kurativní radioterapie. Indikace pooperační radioterapie vychází z rozsahu onemocnění. Pooperační radioterapie je indikována vždy v případě postižení lymfatických uzlin a u pokročilejších nálezů (od stadia T2b). Od stadia T3b výše je metodou volby kurativní radioterapie (kombinace zevní radioterapie a brachyterapie).^(12,13)

Kurativní radioterapie: primární radioterapie je aplikována při kontraindikaci operačního výkonu, při odmítnutí operace nemocnou, při inoperabilních pokročilých stádiích – T3b, T4. Samostatná brachyterapie je indikována u nádorů T1a,b, G1, 2 u vyšších stadií by se měla brachyterapie kombinovat se zevní radioterapií.⁽¹³⁾

Kombinace zevní radioterapie a brachyterapie:

- zevní radioterapie - standardní frakcionace 5 x 1,8-2 Gy/týden, dávka 45 Gy
- brachyradioterapie – 3 x 5-7 Gy nebo 28,0 Gy ve 2cm laterálně od středu aktivní délky aplikátoru, aplikace 1 x týdně
- planovacím cílovým objemem (PTV) u brachyradioterapie je objem celé dělohy, čípek a proximální část vagíny (2-3 cm)
- brachyradioterapie je prováděna endometriálním aplikátorem nebo uterovaginálním aplikátorem (HDR afterloadingový přístroj)⁽¹³⁾

Samostatná brachyterapie:

- dávka 5 x 7,5 Gy nebo 4 x 8,5 Gy ve 2 cm laterálně od středu aktivní délky aplikátoru, aplikace 1x týdně
- planovacím cílovým objemem (PTV) u brachyradioterapie je objem celé dělohy, čípek a proximální část vagíny (2-3cm)⁽¹³⁾

Paliativní radioterapie: je indikována individuálně dle celkového stavu nemocné a dle rozsahu onemocnění. U 4. stadia indikujeme zevní radioterapii na oblast pánve individuálně dle celkového stavu nemocné a v závislosti na provedeném chirurgickém výkonu. V případě rozsáhlých krvácejících tumorů u nemocných, u kterých je kontraindikace k celkové i krátkodobé anestezii - může být indikováno jednorázové ozáření dělohy dávkou 10 Gy.⁽¹³⁾

1.14.3 Chemoterapie

V primární léčbě karcinomu se neprosadila, obvykle se uplatňuje u pokročilých případů a recidiv. Používají se kombinace ke zvýšení efektu léčby. Obsahují cyklofosfamid nebo fluorouracil.⁽⁶⁾

1.14.4 Hormonální terapie

Indikace - metastazující karcinom a recidivující onemocnění. Největšího uplatnění dosáhl derivát 17-hydroxyprogesteronu medroxyprogesteronacetát (MPA).⁽⁶⁾

1.15. Vedlejší účinky radioterapie

Rizika poškození zdravých tkání a orgánů jsou jedním z nejvýznamnějších kritérií při samotné indikaci radioterapie (brachyterapie nebo zevní ozáření), volbě druhu ionizujícího záření a jeho energie, frakcionace radioterapie, při tvorbě ozařovacího plánu (počet ozařovaných polí, vykrytí zdravých tkání a rizikových orgánů atd.), při volbě polohy pacienta a užití fixačních pomůcek, volbě výše dávky, indikaci a typu eventuální radiopotenciace či radioprotekce.^(12,14)

1.15.1 Rozdělení nežádoucích účinků radioterapie

Lokální radiační reakce: jedná se o změny způsobené ve tkáni procházejícím svazkem ionizujícího záření. Obtíže bývají omezeny na ozařovanou oblast.

Systémové radiační reakce: souhrnně nazývané poiradiační syndrom. Bývají velmi nespecifické, obvykle jsou popisovány jako subjektivní příznaky charakteru celkové

únavy, ztráty zájmů, bolesti hlavy, malátnosti, nechutenství, nevolnosti až zvracení. Objevují se zvláště u velkých ozařovaných objemů, zejména v oblasti břicha. Mezi systémové nežádoucí účinky lze zařadit i komplikace hematologické (změny v krevním obraze), plynoucí z ozáření většího objemu kostní dřeně. Krvetvorné orgány patří k nejcitlivějším tkáním na ionizující záření. U dospělého je aktivní kostní dřeň zejména v pánevním pletenci, obratlích a lebce.

- *Erytrocyty* jsou poměrně radioresistentní, ale jejich předchůdci erytroblasty a retikulocyty jsou na záření citlivé. Při poklesu erytrocytů se snižuje saturace tkání kyslíkem a snižuje se citlivost na ozáření.
- *Trombocyty* jsou na ozáření celkem resistantní.
- *Granulocyty* jsou k ozáření citlivé. Při jejich poklesu se snižuje bakteriální obrana organismu. Celkem rychle regenerují.
- *Lymfocyty* jsou na ozáření nejcitlivější, hlavně v lymfatických uzlinách. Jejich nedostatek způsobuje snížení imunity.^(12,14)

Hematologické komplikace: krvetvorná tkáň patří mezi nejcitlivější na ozařování. Riziko hematologických komplikací vzrůstá při ozařování větších objemů a v oblastech, kde je relativně hodně krvetvorné kostní dřeně (pánev, páteř). Změny v krevním obraze podněcuje i předchozí nebo současná chemoterapie.^(12,14)

Časně radiální reakce: týkají se tkání, jako je kůže či sliznice jednotlivých orgánů. Tyto tkáně jsou charakterizovány častým buněčným dělením kmenových buněk, ze kterých vznikají diferenciací zralé funkční buňky s omezenou životností. Vzhledem k rychlému buněčnému cyklu tyto tkáně reagují rychle i na ozáření a poměrně rychle dochází i k hojení těchto reakcí.^(12,14)

Pozdní radiální reakce: týkají se tkání a orgánů s pomalým buněčným obratem, jako jsou játra, ledviny, srdce, plíce, centrální nervový systém, svaly nebo podkoží. Radiální reakce v takových tkáních se objevuje po týdnech až měsících po ukončení ozařování, má charakter atrofie, u parenchymatózních orgánů dochází ke snížení funkce.^(12,14)

1.15.2 Vedlejší účinky záření – akutní

Vznikají během ozáření nebo krátce po něm. Mechanismem zodpovědným za akutní reakci je poškození kmenových buněk tkání typu H - hierarchický typ tkání charakteristický vysokou dělicí aktivitou kmenových buněk, jedná se o tkáně velmi radiosenzitivní. Klíčovým faktorem časné morbidity je počet frakcí a nikoli velikost jednotlivé dávky. Práh pro poškození časně reagujících tkání je nízký, a tak i malá dávka aplikovaná vícekrát způsobí poškození těchto tkání. Poškození je velmi rychlé a nastává po prvních ozářeních. Časná radiační morbidita může být i závažná, málokdy však pro pacienta představuje zásadní nebezpečí, na rozdíl od morbiditu pozdní. Většinou se spontánně upraví do dvou týdnů po ukončení ozařovacího cyklu. Velmi těžké akutní reakce však mohou perzistovat i v řádu mnoha týdnů a v některých případech přejít přímo v morbiditu pozdní.⁽²⁾

Časná morbidita je dána poškozením kmenových buněk rychle proliferujících tkání. Kromě tohoto klasického mechanismu známe ale i jiný mechanismus vzniku časné morbidity, takzvaný efekt nezávislý na zabíjení buněk. Spočívá v iritaci určitých tkáňových struktur či receptorů, což vede k projevu akutních nežádoucích účinků. Akutní reakce nezávislá na buněčné smrti nastává typicky hned na začátku ozařovací série, často již po prvním ozáření. Příkladem je neusea či zvracení při ozařování břicha, edém mozku po ozáření hlavy nebo celková únava při ozařování velkých objemů (celé břicho apod.).⁽²⁾

Vzhledem k zaměření práce budou zmíněny jen akutní změny, které se mohou vyskytovat při ozáření gynekologických nádorů.

Kůže - při využití megavoltážní radioterapie s efektem šetření kůže nejsou kožní reakce tak závažné a limitujícími se stávají další rizikové orgány. Na vzniku kožních změn se podílí kromě ozařovacích podmínek také typ kůže, lokalizace a používání některých léků.

Kožní změnou 1. stupně je erytém

2. stupně je radiodermatitis bullosa, po které mohou vznikat jizvy

3. stupeň radiodermatitis necrotica je nejzávažnější, nemělo by k němu dojít.⁽¹⁴⁾

Tenké střevo – je jedním z nejdůležitějších kritických orgánů v radioterapii vůbec, pro jeho univerzální přítomnost v dutině břišní. Velmi vysoká dávka na krátký úsek tenkého střeva může vést k nekróze, píštěli či perforaci (morbidita sériového orgánu), velký objem tenkého střeva ozářený středně vysokou dávkou vede zase k malabsobci, sklonu k infekcím či iontovým dysbalancím (morbidita paralelního orgánu). Také v časné morbiditě hraje významnou roli celkový objem ozářeného tenkého střeva. Časná morbidita je způsobena poškozením slizniční vrstvy enterocytů a projevuje se obligátně průjmem nastupujícím koncem třetího týdne frakcionované radioterapie s maximem ve čtvrtém týdnu. Poiradiační enterocolitidy se projevuje nauseou, nadýmáním, křečemi, hlenovitými až krvavými průjmy. Citlivost k ozáření klesá od tenkého střeva směrem ke konečníku. Působením na hladké svalstvo střev se zrychluje peristaltika.

Tlusté střevo a konečník - jsou o něco odolnější. Při ozařování malé pánve často vzniká radiační proktitida – sliznice je zánětlivě změněná, překrvená, snadno krvácí. Rizikem je vznik chronických vředů, stenóz a píštělí. Tolerance rekta na záření je asi 60 Gy/6 týdnů, je-li aplikována vyšší dávka nesmí být ozářen celý objem střeva. V léčbě průjmů při ozařování v oblasti dutiny břišní jsou indikovány antidiarhoika (Imodium, Reasec). Pokud je průjem jakkoliv netypický, je třeba vyloučit jiné příčiny, například infekční.

Močový měchýř - k ozáření je celkem rezistentní (toleranční dávka je přibližně 60-65 Gy/6-6,5 týdne). Akutní radiační cystitida nastupuje jako typická časná reakce koncem třetího týdne frakcionované radioterapie. Projevuje se častým močením s pálením a křečemi. Někdy dochází i k retenci moče s nutností cévky.

Ženské pohlavní orgány - po celkové dávce 1,7 Gy aplikované frakcionovaně nastává dočasná sterilita. Po dávce 6–13 Gy je trvalá sterilita. Dávka do 20 Gy vyřadí i hormonální produkci ovarií. Čím je žena mladší, tím vyšší kastroční dávka musí být dodána.^(6,12,14)

1.15.3 Vedlejší účinky záření – pozdní

Pozdní změny mohou vznikat 6 měsíců až několik let po skončení léčby. Příčinou většiny pozdních poškození je porušení drobných cévek a pojivové tkáně. Empiricky byly určeny toleranční dávky orgánů a tkání na záření, stanovující nejvyšší dávky záření, které ještě nezpůsobí nevratné změny na orgánech nebo tkáních.

Minimální toleranční dávka (TD 5/5) je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek nezpůsobí více než 5 % těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozařování.

Maximální toleranční dávka (TD 50/5) je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek vede u 50 % nemocných k těžkým poškozením v průběhu 5 let po ozařování.⁽¹⁴⁾

Orgány a tkáně jsou děleny do 3 tříd v závislosti na toleranci k záření⁽¹⁴⁾ (Příloha 4, tab. č. 4.1, 4.2., 4.3.)

- **I. třídy** radiační poškození může vést k úmrtí jedince
- **II. třídy** úmrtí jedince nastává výjimečně
- **III. třídy** poškození k smrti nevede

Kůže - po akutních reakcích 2. a 3. stupně vzniká indurace, dále atrofie s omezením tvorby mazu a potu, nepravidelné rozložení pigmentu (nejčastěji depigmentace) a teleangiektasie.

Tenké a tlusté střevo, konečník - změny hlavně v podslizničním vazivu a stěně střeva, dochází k poruše vstřebávání živin. Může se objevit zánět s krvácením a tvorbou píštělí nebo perforací střeva. Nejčastěji vznikají píštěle rectovaginální po ozáření malé pánve.

Mohou se vytvářet konvoluty ze střečních kliček, zvláště tam, kde bylo před ozařováním operováno.

Močový měchýř - dochází k fibrózní přeměně stěny močového měchýře až k zvráštěnému měchýři s maximální kapacitou do 50 ml. Nemocní si stěžují na krvácení, dysurii, křeče a stálé nucení k močení.

Cévy - dochází ztlustění cévní stěny až k jejímu kompletnímu uzávěru. Doba latence dlouhá až 25 i více roků po ozařování.

Skelet - může dojít k osteoradionekróze a spontánním frakturám ozářených kostí.

Periferní nervy- konečným důsledkem může být zjizvení a zničení nervové dráhy s klinickým obrazem parestezií a parez.^(6,14)

Pro hodnocení závažnosti poškození orgánů a tkání jsou stanoveny různé stupnice a kritéria toxicity. V této práci jsou použita Kritéria pro hodnocení projevů toxicity podle doporučení Světové zdravotnické organizace.⁽¹²⁾

Tab. č. 7 Hodnocení vybraných projevů toxicity podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO).⁽¹²⁾

	Stupeň toxicity				
	0	1	2	3	4
Projevy toxicity	žádné	mírné	přiměřené	výrazné	těžké
leukocyty (x10 ⁹ /l)	≥ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
granulocyty (x10 ⁹ /l)	≥2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
trombocyty (x10 ⁹ /l)	≥100	75-99	50-74	25-49	< 25
hemoglobin (g/l)	≥110	95-109	80-94	65-79	< 65
krvácení	žádné	petechie	mírná	velká krevní	neztížitelné

			krevní ztráta	ztráta	krvácení
nausea, zvracení	žádné	nausea	přechodné zvracení	zvracení, nutná léčba	neovlivnitelné zvracení
průjem	žádný	přechodný < 2 dny	déletrvající >2 dny	nesnesitelný, vyžadující léčbu	hemoragický s dehydratací
zácpa	žádná	lehká	těžší	distenze střev	distenze střev, zvracení
sliznice	žádný	erytém	ulcerace s možností tuhých pokrmů	ulcerace vyžadující tekutou stravu	nutná parenterální výživa
kůže	žádný	erytém	suchá deskvamace vezikuly	deskvamace, ulcerace	exfoliativní deskvamace, nekróza
alopecie	žádná	minimální difúzní	mírná, chomáče	totální, reverzibilní	totální, ireverzibilní
teplota	normální	< 38°C	38-40°C	> 40°C	s hypotenzí
alergie	žádná	edém	bronchospasmus	nutná parent. terapie	anafylaxe

2. Cíl práce a hypotéza

2.1 Cíl práce

V práci je hodnocena a porovnávána toxicita radioterapie u žen s karcinomem čípku a těla děložního ve věku nad 60 let oproti mladším pacientkám. Jsou sledovány změny v krevním obraze před léčbou a po ní a výskyt poiradiačních komplikací v oblasti močového měchýře a konečníku. Ženy byly léčeny na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. v letech 2001 – 2008.

2.2 Hypotéza

Toxicita radioterapie karcinomu čípku a těla děložního je vyšší u žen nad 60 let.

3. Metodika

Potřebná data jsem získala z kartotéky pacientů Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., které byly na tomto oddělení ozařovány v letech 2001-2008. Budu porovnávat rozsah ozařování a toxicitu u 25-ti pacientek s karcinomem děložního čípku starších 60-ti let oproti skupině 25-ti mladších pacientek. Stejně hodnocení bude provedeno u 25-ti starších žen s karcinomem těla děložního oproti 25-ti pacientkám ve věku pod 60 let.

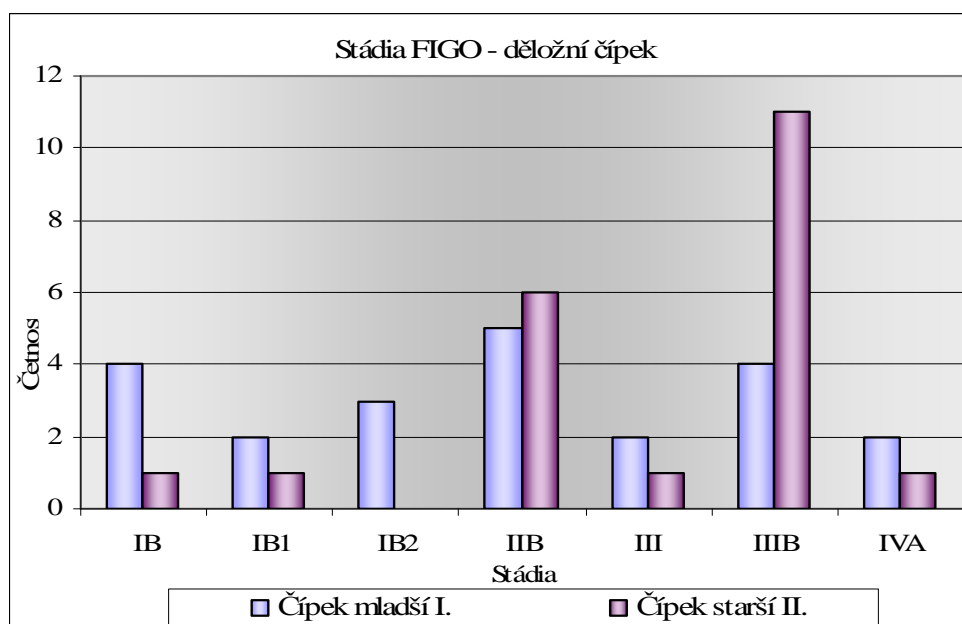
4. Výsledky

Pacientky jsem rozdělila dle věku a jejich diagnózy na skupiny I. – IV. po 25-ti ženách. V I. skupině jsou pacientky mladší 60-ti let s karcinomem děložního čípku věkový průměr žen byl 48 let, medián 51 let (35-59 let). Druhá skupina obsahuje stejně velký soubor patientek s karcinomem děložního čípku medián 64 let (60-84 let), věkový průměr patientek byl 66 let. V následujících skupinách jsou pacientky s karcinomem děložního těla. Do III. skupiny jsem zařadila pacientky s průměrným věkem 54 let, medián 54 let (45-59 let). Ve IV. skupině jsou pacientky starší 60-ti let - medián 70 let (60-88 let) průměrný věk 71 let.

Informace, které jsem si vypsala z kartotéky pacientů onkologického oddělení jsem zpracovala do přehledných grafů.

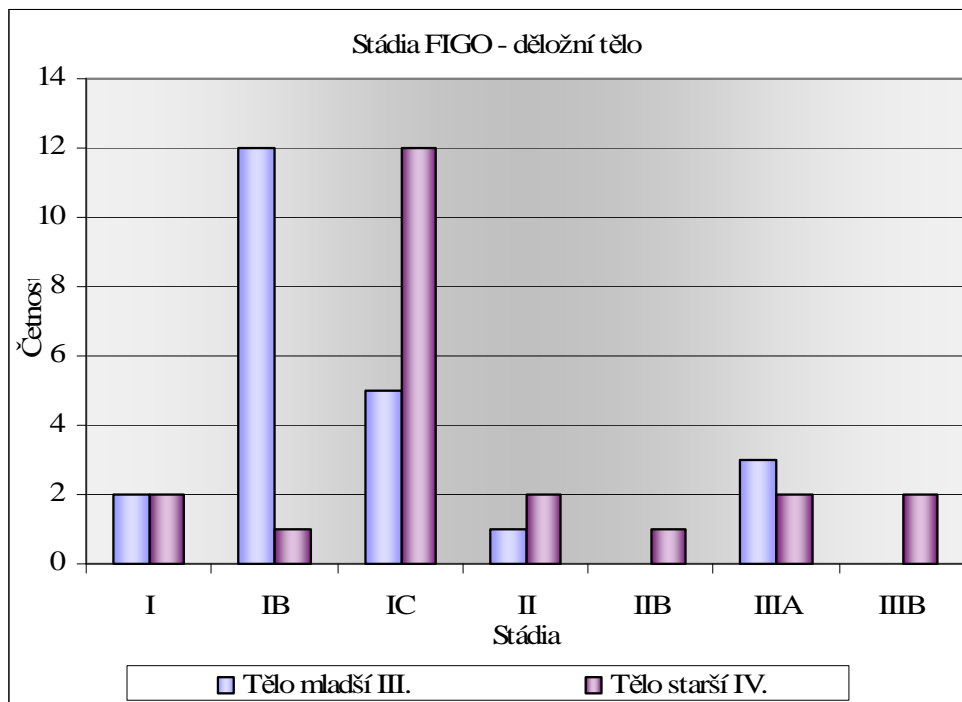
1. V tomto grafu jsem uvedla stádia dle FIGO klasifikace u zhoubných nádorů děložního čípku, pacientky jsem rozdělila dle věkové kategorie na mladší a starší 60-ti let.

Graf č.1: Stádia FIGO u patientek se zhoubným nádorem děložního čípku



2. V následujícím grafu jsem uvedla FIGO stádia dle jejich četnosti u žen s karcinomem děložního těla.

Graf č. 2: Stádia FIGO u pacientek se zhoubným nádorem děložního těla



3. Dále jsem se zaměřila na změny v krevním obraze po léčbě, která zahrnovala buď samotnou zevní radioterapii nebo kombinaci s chemoterapií či brachyterapií. Pacientky jsem rozdělila do skupin dle primární diagnózy a věku (I. – IV. skupina).

I. skupina – pacientky mladší 60-ti let s karcinomem děložního čípku

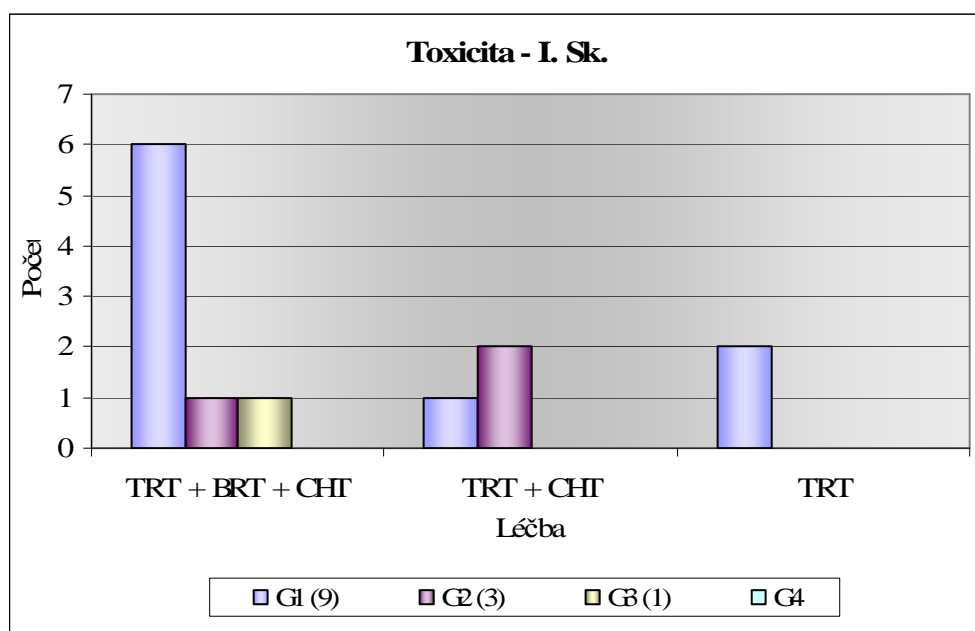
V této skupině je 25 pacientek, u kterých byla aplikována radioterapie do celkových dávek 45-46 Gy na oblast pánve a při brachyterapii byla použita frakcionace 3 – 4 x 5 – 7 Gy. Celkem 22 pacientkám byla podána chemoterapie a to především cis platina - 20x (carbo platina 2x). Dle změn v krevním obraze jsem pacientky přiřadila k jednotlivým stupňům toxicity (G0-G4), které stanovila Světová zdravotnická organizace (WHO). Ke zhoršení krevního obrazu, tedy i stupně toxicity došlo u 13 pacientek (graf č. 3). Nejvyšším stupněm, který se u této skupiny projevil, byl grade 3 u jedné pacientky, dalším byl grade 2, který se vyskytl u třech žen. Hematologická toxicita grade 1 se projevila u 9 pacientek. Celkem u 12-ti nemocných nebyla zjištěna žádná toxicita.

Tab. č.8: Hematologická toxicita u pacientek mladších 60-ti let

Léčebná modalita	Stupně toxicity			
	G1 (9)	G2 (3)	G3 (1)	G4 (0)
TRT + BRT + CHT	6	1	1	/
TRT + CHT	1	2	/	/
TRT	2	/	/	/

(TRT-zevní radioterapie, BRT – brachyterapie, CHT-chemoterapie)

Graf. č. 3: Toxicita v závislosti na léčbě



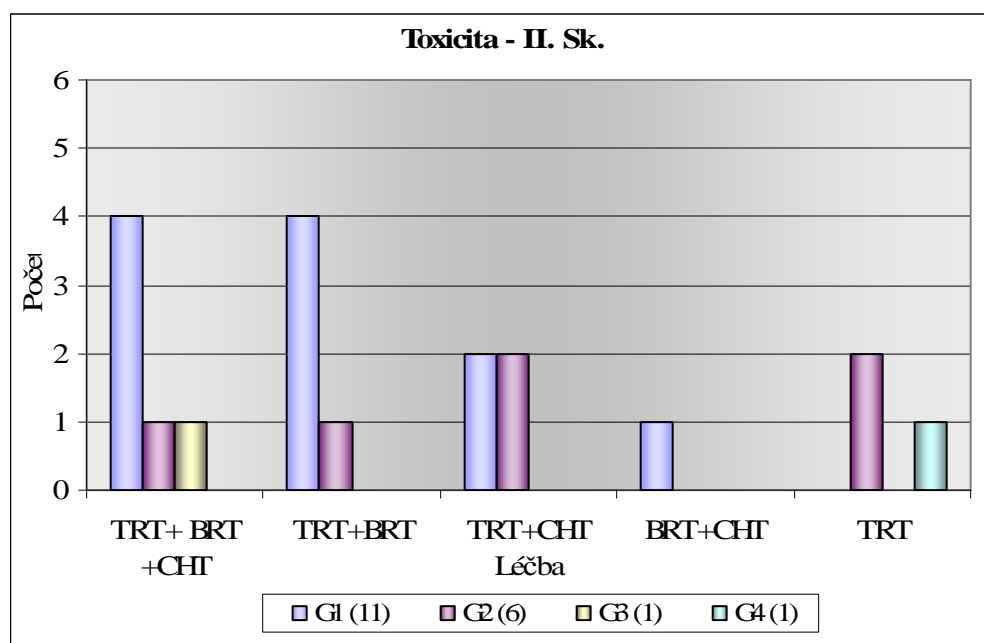
II. skupina – pacientky starší 60-ti let s karcinomem děložního čípku

Skupina obsahuje stejně velký soubor pacientek jako I. skupina. Ženy byly zářeny na oblast pánve do celkové dávky pohybující se v rozmezí 45-46 Gy (graf č.8) v kombinaci s brachyterapií ve 3-4 frakcích po 5-7 Gy. Celkem 14 pacientkám byla podána chemoterapie k potenciaci záření, předně cis platina (9x), poté carbo platina (4x) a pouze 1x byl využit ifosfamid. Ve vyšší věkové kategorii jsou zastoupeny všechny čtyři stupně toxicity, grade 1 se projevil u 11-ti pacientek. Grade 2 u 6-ti žen, grade 3 a 4 se objevily jednou (graf č.4). Celkem u šesti pacientek nebyla zjištěna žádná toxicita.

Tab. č. 9: Hematologická toxicita u pacientek starších 60-ti let

Léčebná modalita	Stupně toxicity			
	G1 (11)	G2 (6)	G3 (1)	G4(1)
TRT + BRT + CHT	4	1	1	/
TRT + BRT	4	1	/	/
TRT + CHT	2	2	/	/
BRT + CHT	1	/	/	/
TRT	/	2	/	1

Graf č. 4: Léčebná terapie a následné změny stupně toxicity



III. skupina – pacientky mladší 60-ti let s karcinomem děložního těla

Do skupiny jsem zařadila soubor 25-ti žen s ca děložního těla. Nejužívanější frakcionační schéma pro brachyterapii bylo 3 x 5 -7 Gy. Celková dávka dodaná při radioterapii do cílového objemu (páneve) byla 40 Gy. U mladších pacientek chemoterapie indikována nebyla, avšak následkem léčby došlo i v této skupině ke změnám krevního obrazu. Objevilo se zhoršení na první grade (6x). U většiny pacientek (19) se toxicita neprojevila. Vytvořila jsem jen tabulku, není vhodné zpracovávat graf jako u ostatních skupin, vzhledem k nedostatku změny stupňů toxicity.

Tab. č 10: Hematologická toxicita u pacientek mladších 60-ti let

	Stupně toxicity			
Léčebná modalita	G1 (6)	G2 (0)	G3 (0)	G4(0)
TRT + BRT	6	/	/	/

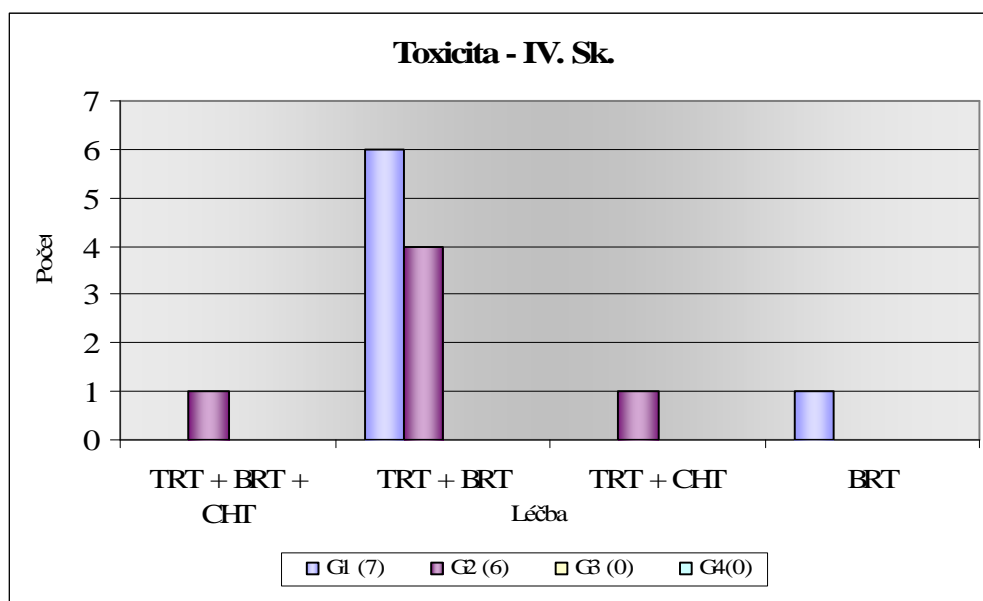
IV. skupina – pacientky starší 60-ti let s karcinomem děložního těla

Zařazeno je 25 pacientek s karcinomem děložního těla. Ženám byla aplikována radioterapie do celkových dávek 40 Gy a brachyterapie ve velikosti frakce 3 x 5-7 Gy. Chemoterapie se využila pouze u 3 pacientek, 1x cis platina, 1x ifosfamid a 1x carbo platina. Dvanáct pacientek absolvovalo léčbu bez akutních projevů toxicity. Dalším 7 nemocným byl zjištěn grade 1 a 6-ti ženám grade 2 (graf č. 5).

Tab. č. 11: Hematologická toxicita u pacientek starších 60-ti let

Léčebná modalita	Stupně toxicity			
	G1 (7)	G2 (6)	G3 (0)	G4(0)
TRT + BRT + CHT	/	1	/	/
TRT + BRT	6	4	/	/
TRT + CHT	/	1	/	/
BRT	1	/	/	/

Graf č. 5: Stupně toxicity u pacientek starších 60–ti let s karcinomem děložního těla



4. Dále jsem u stejných skupin pacientek hodnotila nehematologickou toxicitu spojenou zejména s radioterapií a to přítomnost průjmů a dysurie. (shrnutí v grafu č. 6 a 7)

I. skupina - pacientky mladší 60-ti let s karcinomem děložního čípku

Nejčastějším ozařovacím objemem byla pánev – 25 žen. Celkové dávky aplikované při radioterapii se pohybovaly od 35 Gy po 50,4 Gy, nejčastěji však dávka 45 – 46 Gy. U pacientek se v průběhu radioterapie objevily průjmy různé intenzity a pálení při močení (dysurie). Léky na průjmy byly předepsány sedmi pacientkám z dvanácti žen, u kterých se tyto obtíže projeví. Jedna pacientka řešila obtíže pomocí živočišného uhlí. Pálení při močení se objevilo u šesti pacientek a ve dvou případech byla předepsána antibiotika.

Tab. č. 12: Nehematologická toxicita a její léčba

Léčba	Poiradiační komplikace		antidiarhoika	ATB
	průjem (12)	pálení při močení (6)		
TRT+BRT+CHT	9	3	4	1
TRT+CHT	3	2	3	1
TRT	/	1	/	/

II. skupina - pacientky starší 60-ti let s karcinomem děložního čípku

Ženy byly zářeny na oblast pánve - 24 pacientek u poslední pacientky byla provedena pouze brachyterapie. Nejčastější celkové dávky aplikované při radioterapii se pohybovaly v rozmezí 45-46 Gy (graf č.8). Poiradiační komplikace v oblasti rekta se vyskytly celkem u 16-ti pacientek, deseti z nich musely být předepsány antidiarhoika. Potíže s pálením při močení se objevily u 6-ti žen pouze jedné pacientce byly předepsány antibiotika.

Tab. č. 13: Nehematologická toxicita a její léčba

Léčba	Poiradiační komplikace		antidiarhoika	ATB
	průjem (16)	pálení při močení (6)		
TRT+BRT+CHT	6	1	5	1
TRT+CHT	1	1	/	/
TRT+BRT	3	3	1	/
TRT	5	1	4	/
BRT	1	/	/	/

III. skupina - pacientky mladší 60-ti let s karcinomem děložního těla

Většina pacientek v této skupině byla zářena na oblast pánve – 16 případů, u zbylých 9-ti pacientek byla aplikovaná pouze brachyterapie. Průjmy se vyskytly celkem ve 12-ti případech, tišící léky předepsali lékaři sedmi ženám. Pálení při močení bylo evidováno u 4 žen, pacientky se obešly bez antibiotik.

Tab. č. 14: Nehematologická toxicita a její léčba

Léčba	Poiradiační komplikace		antidiarhoika	ATB
	průjem (12)	pálení při močení (4)		
TRT+BRT	11	3	7	/
BRT	1	1	/	/

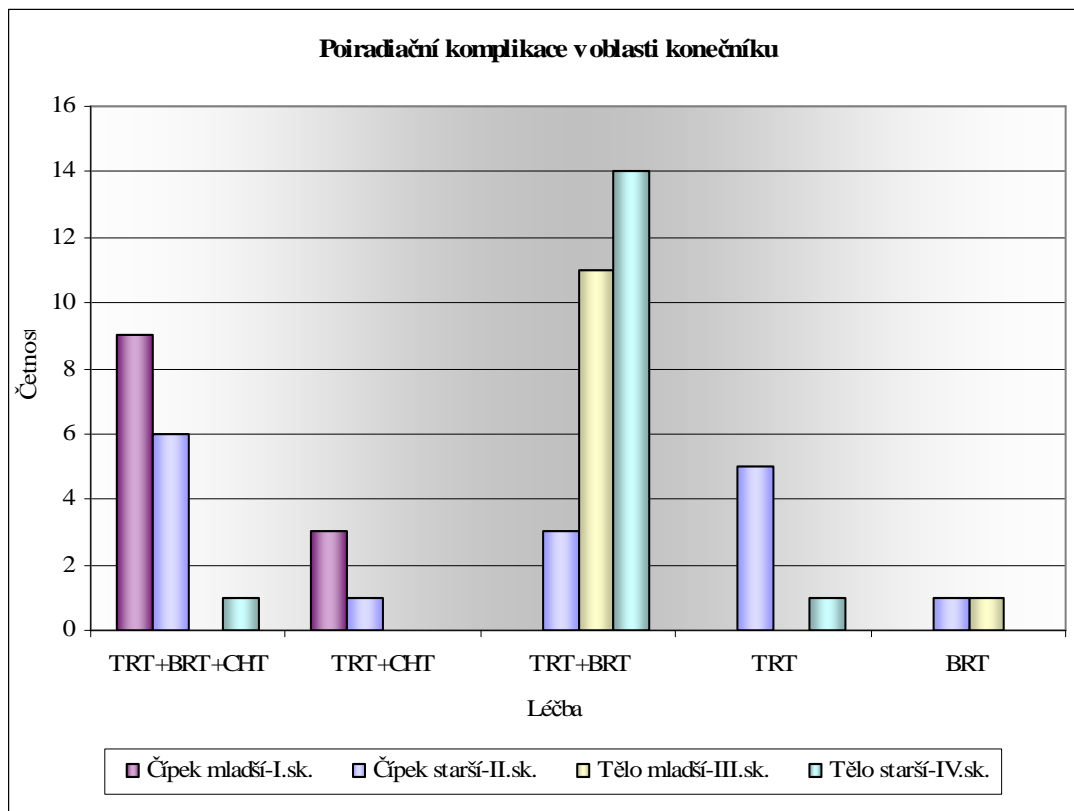
IV. skupina - pacientky starší 60-ti let s karcinomem děložního těla

I v tomto souboru pacientek byla zářena hlavně oblast pánve – 23 případů, 2x byla aplikována brachyterapie. Potíže s průjmy různé intenzity po ozáření se objevily u 16-ti pacientek, deseti pacientkám museli být předepsány léky. Poiradiační komplikace v oblasti močového měchýře byly zaznamenány u šesti žen, zvládly je bez antibiotik jedna pacientka pila urologický čaj.

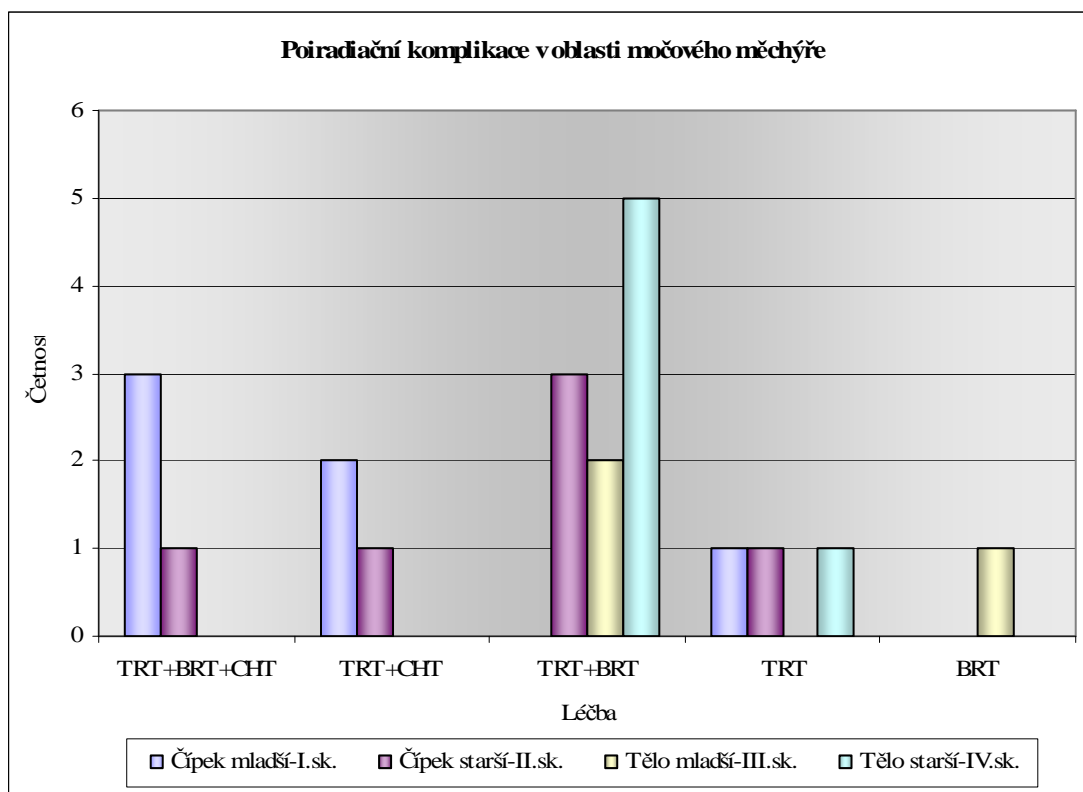
Tab. č. 15: Nehematologická léčba a její léčba

Léčba	Poiradiační komplikace			
	průjem (16)	pálení při močení (6)	antidiarhoika	ATB
TRT+BRT+CHT	1	/	/	/
TRT+BRT	14	5	9	/
TRT	1	1	1	/

Graf č. 6: Obtíže spojené s průjmy, které se vyskytly po záření, v závislosti na léčbě (v grafu jsou porovnány všechny čtyři skupiny pacientek)

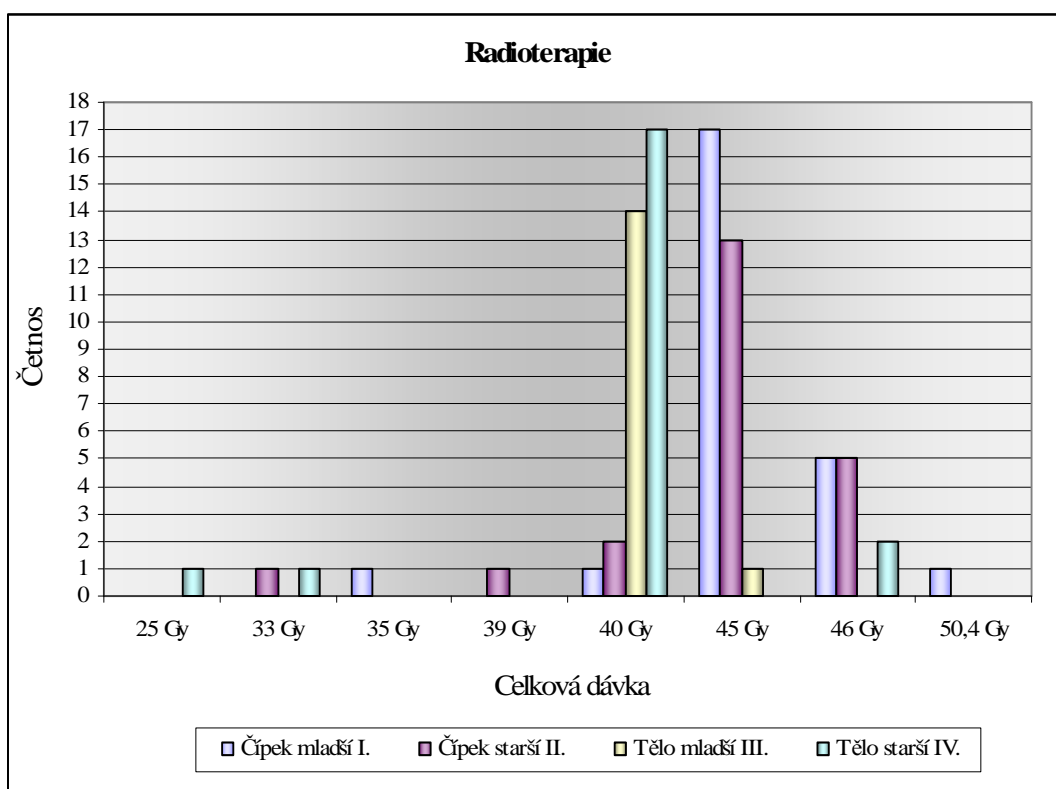


Graf č. 7: Poiradiační obtíže v oblasti močového měchýře vzhledem k zvolené terapii (grafu jsou skupiny pacientek I. – IV.)



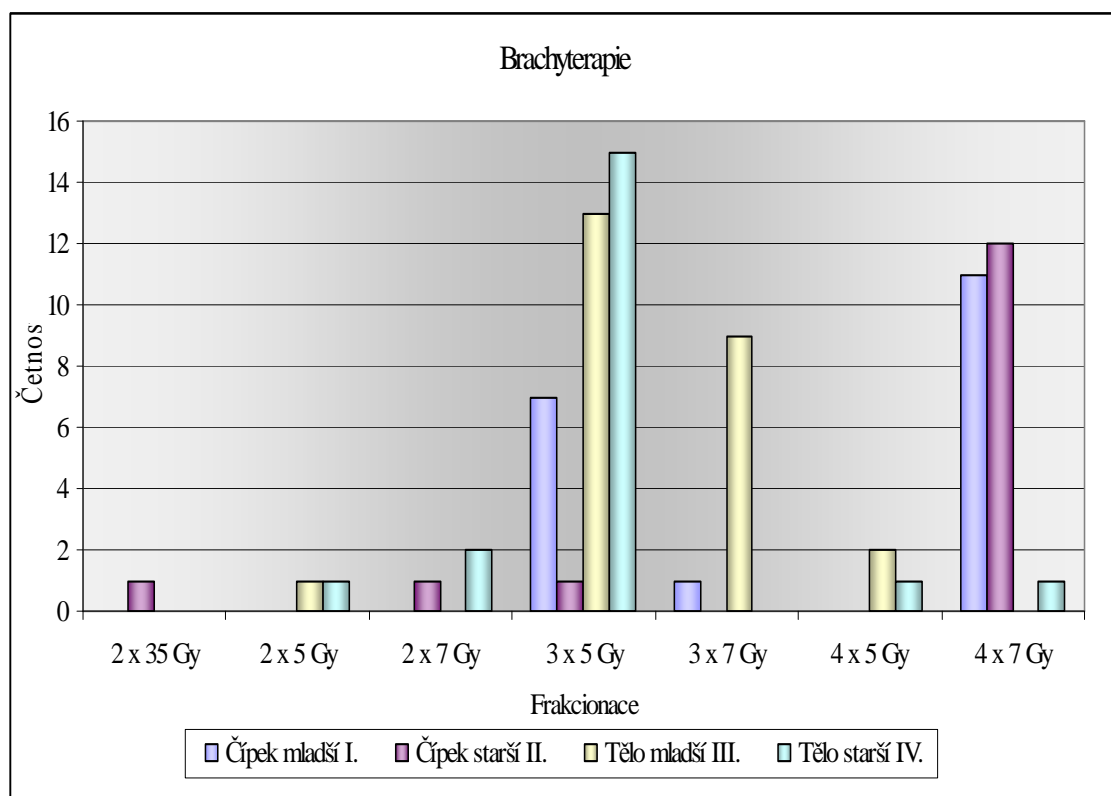
5. V následujícím grafu jsem uvedla hodnoty celkových dávek, které byly aplikovány při zevní radioterapii. Jsou zde zaneseny všechny 4 skupiny pacientek rozdělených dle věkové kategorie a primární diagnózy. Rozmezí celkových dávek se pohybovalo od 25 Gy po dávku 50,4 Gy.

Graf č. 8: Celkové dávky aplikované při radioterapii



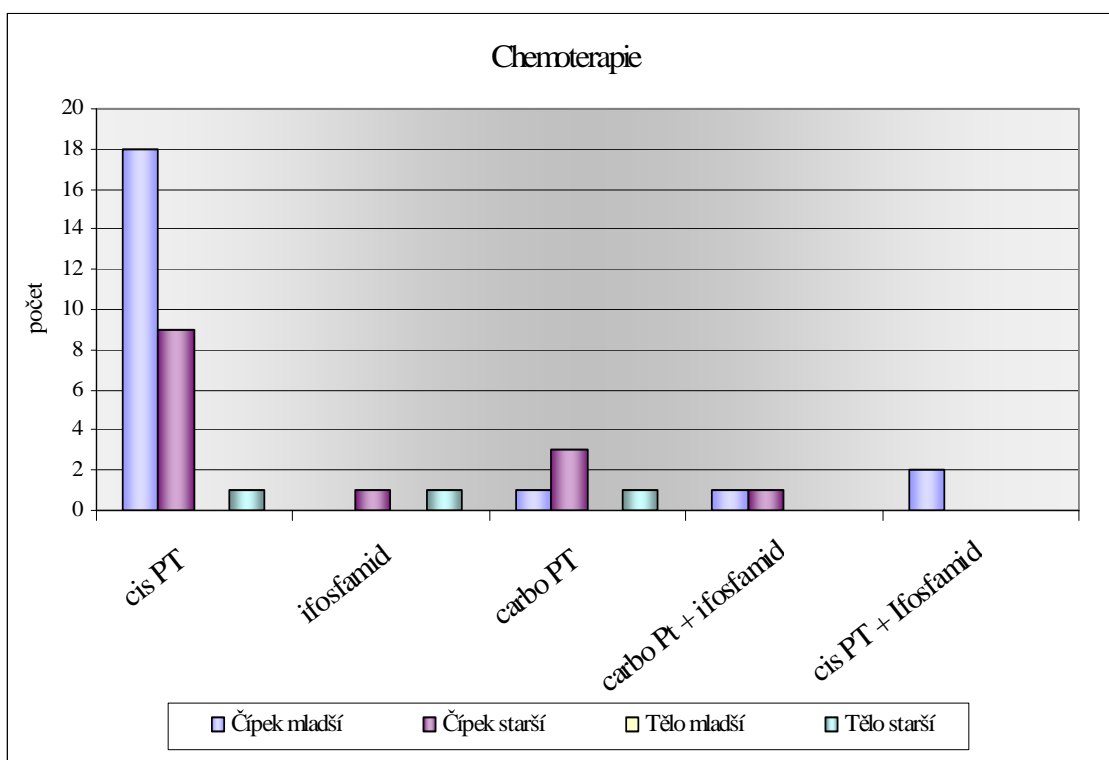
6. Nejčastější frakcionace brachyterapie u nádorů děložního čípku a děložního těla. Nejhojněji se využilo 5-7 Gy v 3-4 frakcích.

Graf č. 9: Frakcionace brachyterapie



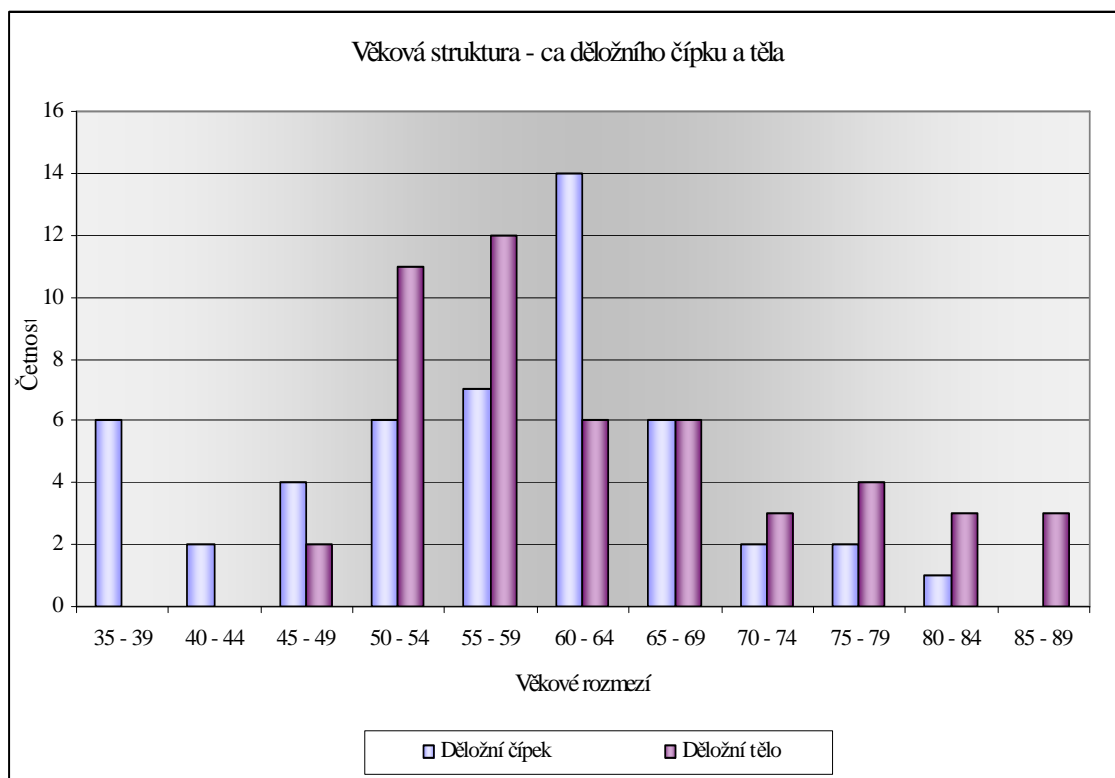
7. Další graf poukazuje na využití chemoterapie. Byla aplikována zejména u karcinomu děložního čípku. Při léčbě karcinomu děložního těla se využila pouze u 3 pacientek z 50-ti. Nejčastěji byla podávána cis platina.

Graf č. 10: Využití chemoterapie



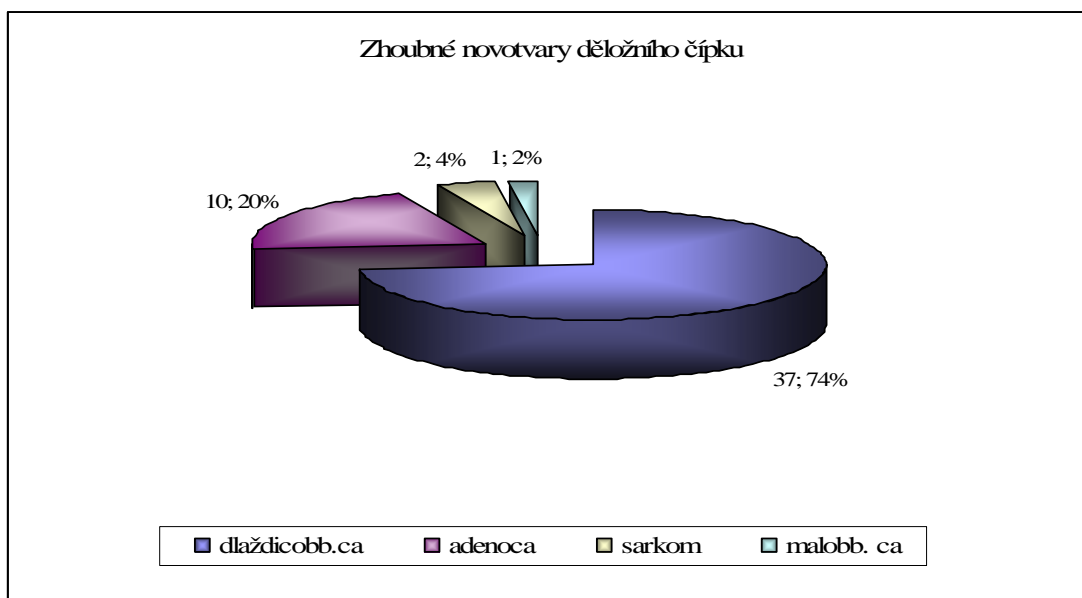
8. Následující graf znázorňuje věkovou strukturu pacientek se zhoubnými nádory děložního čípku a děložního těla.

Graf č. 11: Věková struktura pacientek s ca děložního čípku a děložního těla

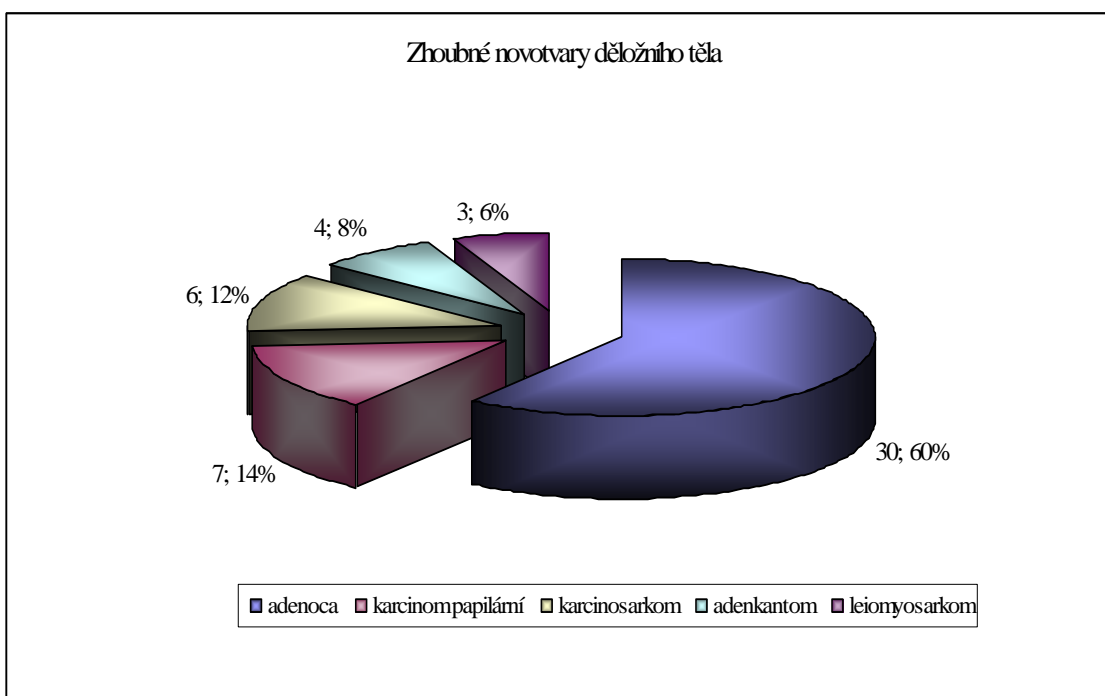


9. V následujících dvou grafech jsou uvedeny typy nádoru dle jejich histologie

Graf č. 12: Zhoubné nádory děložního čípku



Graf č. 13: Zhoubné nádory děložního těla



5. Diskuse

Ve své práci jsem zpracovávala soubor 100 pacientek s karcinomem děložního čípku a děložního těla. Nemocné jsem si rozdělila dle věku a primární diagnózy na čtyři skupiny, v každé skupině bylo 25 pacientek. Ženy byly léčeny na Onkologickém oddělení Nemocnice v Českých Budějovicích a.s. v letech 2001 až 2008. Zvolila jsem si pacientky, u kterých byla aplikována samostatná zevní radioterapie nebo radioterapie v kombinaci s brachyterapií.

Ve statistice se uvádí, že nejčteněji se zhoubný nádor děložního čípku objevuje ve věkovém rozmezí 40–50 let, z mých výsledků vyplývá – maximum výskytu je ve věku od 55-ti let do 64 let.⁽⁷⁾ Maximální výskyt zhoubného nádoru děložního těla dle statistik je u postmenopauzálních žen, hlavně ve věku 65-75 let.⁽⁷⁾ Věková struktura pacientek v mé práci se pohybuje mezi 50-59 let. Vzhledem k menšímu počtu zpracovaných dat se mohou výsledky věkové struktury od statistických údajů mírně lišit.

Nádory děložního čípku i děložního těla jsem rozdělila dle FIGO klasifikace. Nejčteněji bylo zastoupeno stádium IIIB - 4 x mladší a 11x starší pacientky s karcinomem děložního čípku. U pacientek s karcinomem endometria bylo nejvíce zastoupeno IC stádium - 12 starších a 5 mladších žen, stádium IB - 12 mladších pacientek.

Zaměřila jsem se na poradiační změny v krevním obraze, které se projeví především úbytkem hemoglobinu (anemií) a leukocytů (leukopenií). Ženy jsem přiřadila k jednotlivým stupňům akutní radiační toxicity (G0-G4), dle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO).⁽¹²⁾ Výsledky skupin I. - IV. se stejnou diagnózou jsem mezi sebou porovnávala. U pacientek starších 60-ti let s karcinomem děložního hrdla došlo ke změně v krevním obraze, bez ohledu na výši stupně, celkem u 19-ti žen (76 %) zatímco u mladších pacientek pouze u 13-ti žen (52 %). Změny v krevním obraze potencuje i předchozí nebo současná chemoterapie.⁽¹⁴⁾ Ve skupině I. a II. s karcinomem děložního čípku se mi tento poznatek potvrdil. Změny v krevním

obraze se projeví zejména u nemocných, kterým byla aplikována (44%). Chemoterapie byla více využita u pacientek s karcinomem děložního čípku než s děložním tělem, což koreluje s údaji v literatuře.⁽¹²⁾ U pacientek mladších 60-ti let s karcinomem endometria došlo ke zhoršení stupně celkem v 6-ti případech (24 %) zatímco u starších pacientek se změnil grade u 13-ti žen (52 %). Toxicita byla celkově méně vyjádřena, tento fakt může být způsoben tím, že v léčbě karcinomu děložního těla se příliš nevyužila chemoterapie. Díky kombinaci chirurgie a radioterapie je dosaženo velmi dobrých terapeutických výsledků.⁽¹²⁾

Nehematologické poradiační komplikace se u nemocných s karcinomem endometria objevily v 60-ti % a to při kombinaci zevní radioterapie a brachyterapie, v literatuře se uvádí výskyt komplikací v 38 %.⁽⁶⁾ Při samostatné brachyterapii jsou uváděny komplikace ve 4 %, dle mých výsledků se u pacientek při samostatné brachyterapii komplikace téměř neobjevily. U nemocných s karcinomem děložního čípku se v literatuře uvádějí poradiační komplikace ve 20-ti %, výzkumem se mi potvrdily poradiační komplikace u 62 % žen.⁽⁶⁾

Nejčastější frakcionační režim brachyterapie používaný při léčbě zhoubných nádorů děložního čípku byl 4x7 Gy, v literárních pramenech se uvádí jako jeden z možných frakcionačních režimů.⁽¹²⁾ V léčbě zhoubných nádorů děložního těla se nejvíce využila brachyterapie ve frakcích 3x5 Gy, dle literatury uváděné jako léčebné schéma aplikované při kombinaci se zevní radioterapií.⁽¹²⁾ Nejčastější celková dávka aplikovaná radioterapií při léčbě zhoubných nádorů děložního čípku byla 45 Gy, při léčbě zhoubných nádorů děložního těla 40 Gy.

V literatuře se uvádí jako nejčastější histologický typ nádoru děložního čípku dlaždicobuněčný karcinom.⁽¹²⁾ Podle mých výsledků je nejčastějším histologickým typem také dlaždicobuněčný karcinom - 37 případů (74 %), druhým nejčastějším histologickým typem byl adenokarcinom - 10 případů (20 %). V případě zhoubných nádorů děložního těla se dle literatury udává jako nejčastější endometroidní

adenokarcinom, což mé výsledky také potvrzují.⁽¹²⁾ Adenokarcinom byl zjištěn ve 30 případech (60 %), dále se vyskytuje papilární karcinom - 7 případů (14 %).

6. Závěr

Radioterapie pro gynekologické malignity je spojena s řadou nežádoucích vedlejších účinků. Ve své práci jsem hodnotila toxicitu léčby u žen, které byly mladší 60-ti let oproti ženám starším s zhoubnými nádory čípku a těla děložního. Hematologická toxicita byla zjištěna častěji u starších pacientek, ať už se zhoubným nádorem děložního čípku (76 %) či s endometriálním karcinomem (52 %). U mladších pacientek se projevíly hematologické komplikace v menší míře (nemocné s karcinomem děložního čípku - 52 %, nemocné s karcinomem děložního těla - 24 %). Při porovnávání nehematologických komplikací byla toxicita také více vyjádřena u starších pacientek. Výskyt průjmů u starších byl v 64 % oproti mladším 48 %. Dysurie se projevila u 24 % starších nemocných a u 18 % mladších. Daná hypotéza o vyšší toxicitě léčby u starších pacientek se mi v práci potvrdila.

7. Klíčová slova

- děložní čípek
- děložní tělo
- chemoterapie
- karcinom
- poiradiační komplikace
- radioterapie
- vedlejší účinky

8. Seznam použitých zdrojů

- (1) ADAM Z., VORLÍČEK J., KOPTÍKOVÁ J., *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, Grada Publishing, 2003, s. 239-243, ISBN 80-247-0677-6
- (2) FELTL D., CVEK J., *Klinická radiobiologie*, Havlíčkův Brod, 1. vydání, Tobiáš, 2008, ISBN 978-80-7311-103-8
- (3) HRON F., ŠAFÁŘ P., Současný pohled na řešení karcinomu hrdla děložního, *Postgraduální medicína*, 1/2008, ročník 10, s. 55-59 a 77-81
- (4) Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice
<http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
- (5) CHOVANEC J., DOSTÁLOVÁ Z., *Nádorové onemocnění těla děložního*,
http://www.linkos.cz/pacienti/gyn_clanek6.php?t1=1&t2=1&t3=1&t=1
- (6) JURGA L. a kolektiv, *Klinická onkologie a radioterapie*, Bratislava, Slovak Academic Press, s.r.o, 2000, s. 918-954, ISBN 80-88908-71-X
- (7) Novotvary 2005 ČR, ÚZIS ČR, NOR ČR 2008, ISBN 978-80-7280-7239
- (8) PETRUŽELKA L., KONIPÁSEK B. a kol., *Klinická onkologie*, Praha, Karolinum, 2003, s. 175-182, ISBN 80-246-0395-0
- (9) ROB L., SVOBODA B. et al., *Primární komplexní léčba operabilních stádií zhoubných nádorů děložního hrdla*
<http://www.onkogynekologie.com/guidelines.asp?ID=26>
- (10) ROB L., *Zhoubné nádory děložního hrdla (čípku)*,
http://www.linkos.cz/pacienti/gyn_clanek3.php?t1=1&t2=1&t3=1&t=1
- (11) Svoboda B., Kubecová M. et al., *Primární komplexní léčba operabilních stádií zhoubných nádorů děložního těla*

<http://www.onkogynekologie.com/guidelines.asp?ID=27>

(12) ŠLAMPA P., PETERA J. et al., *Radiační onkologie*, Praha, Galén, 2007, s. 247-269, ISBN 978-80-7262-469-0,

(13) ŠLAMPA P. a kol., *Radiační onkologie v praxi*, Brno, Masarykův onkologický ústav, 2007, s. 118-135, ISBN 978-80-86793-08-5

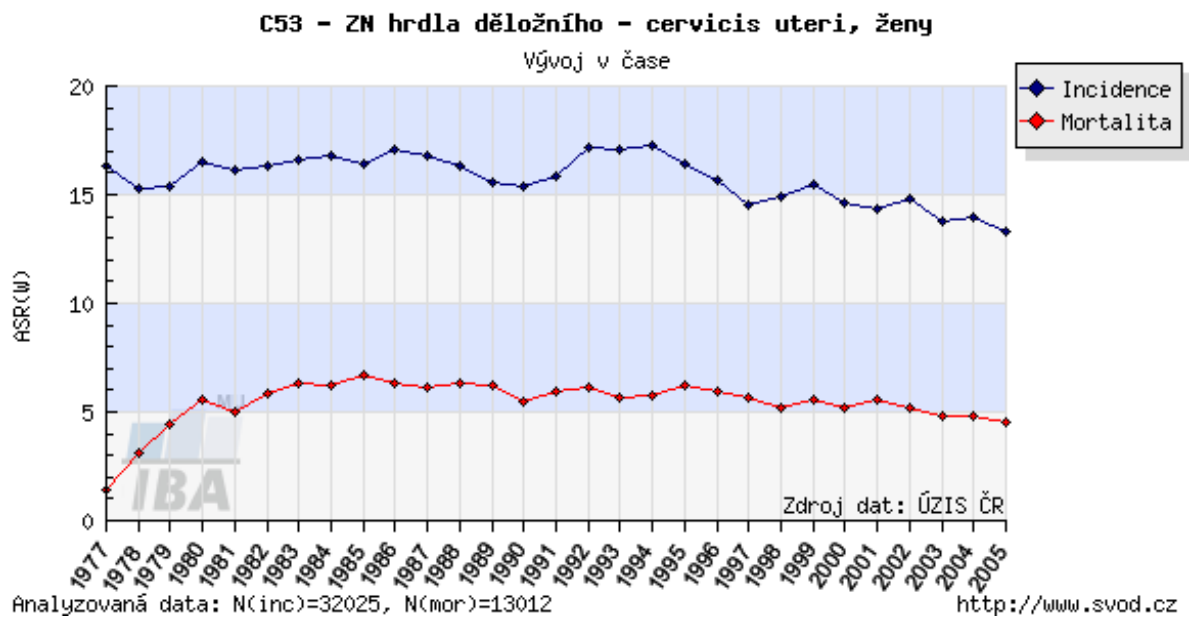
(14) ŠIFFNEROVÁ H., *Radioterapie I.*, výukové materiály, České Budějovice, 2007

(15) Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR,
<http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html>

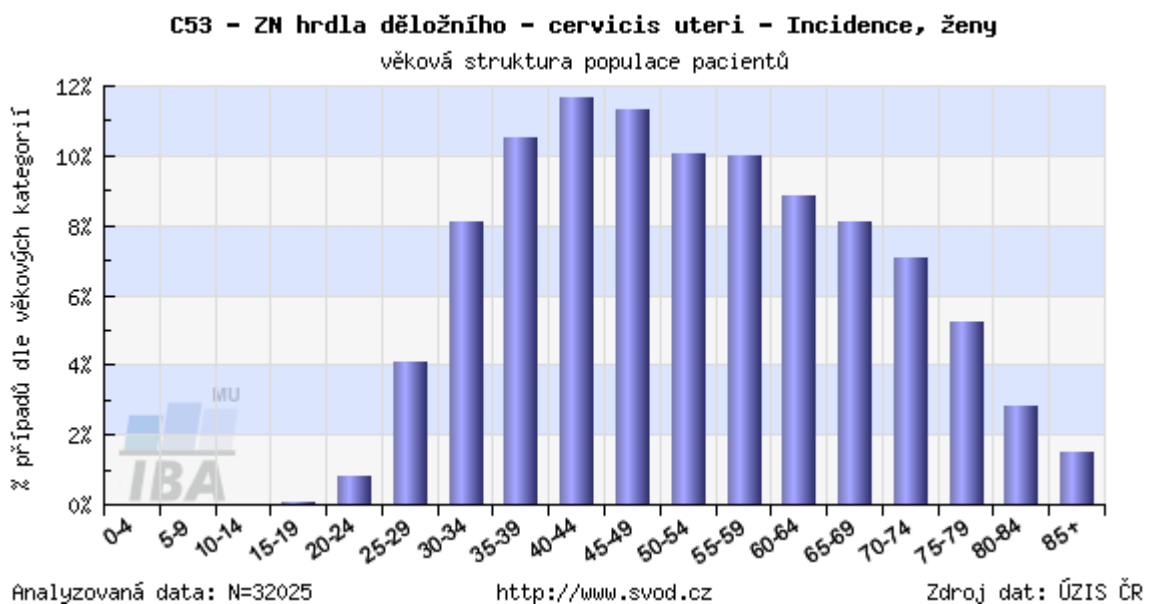
9. Příloha

Příloha 1

Obr. č.1: Incidence a mortalita zhoubného nádoru děložního čípku.

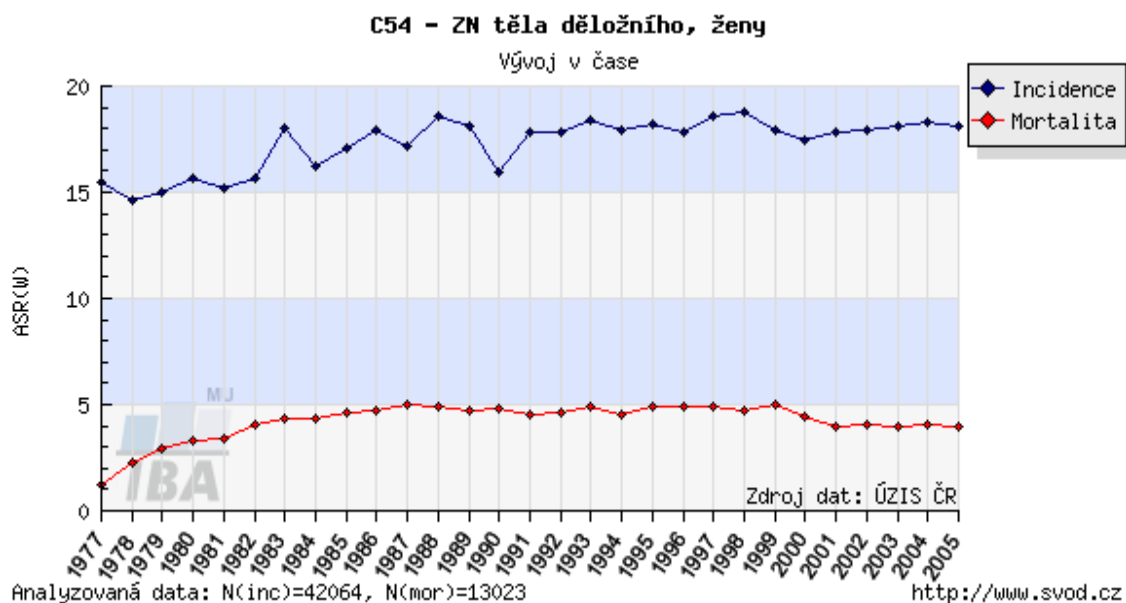


Obr. č 2: Věková struktura pacientek se zhoubným nádorem děložního čípku

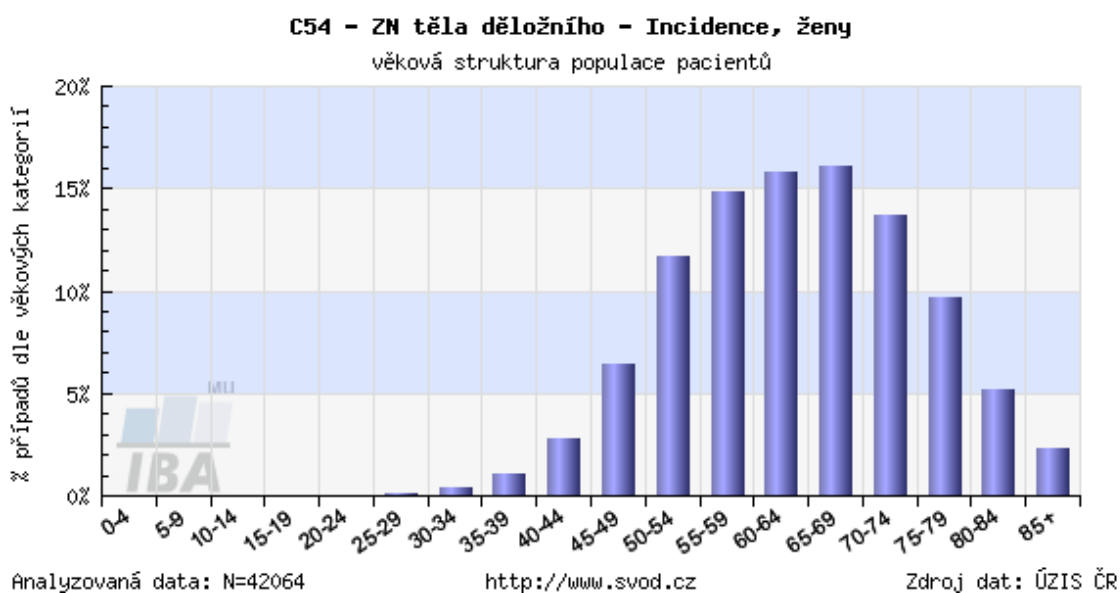


Příloha 2

Obr. č 3: Incidence a mortalita zhoubného nádoru děložního těla.

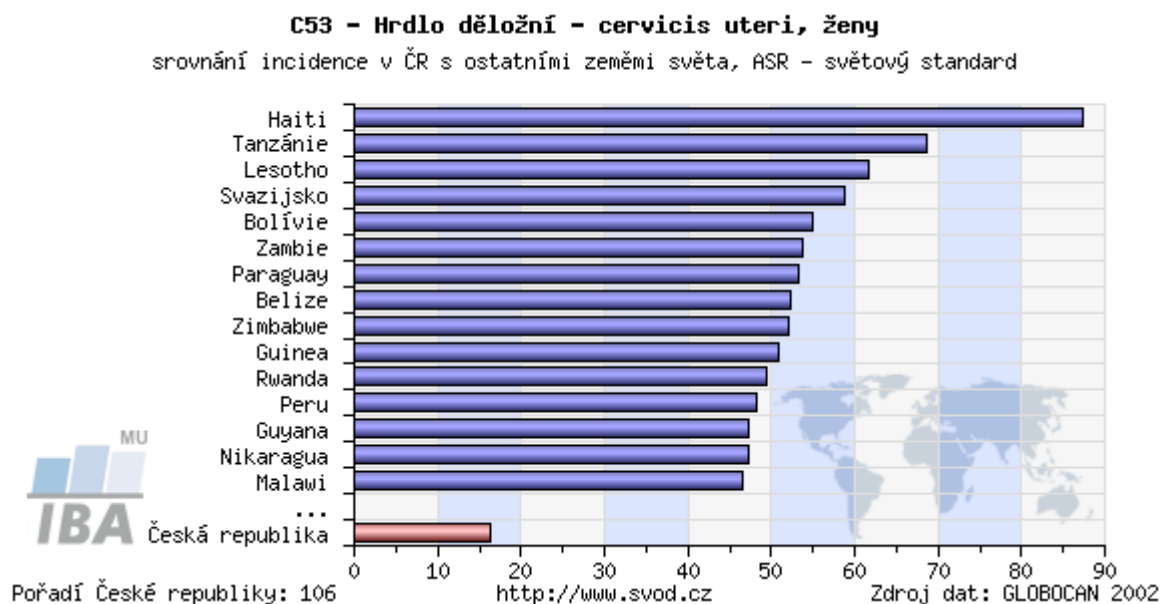


Obr. č. 4: Věková struktura pacientek se zhoubným nádorem těla děložního

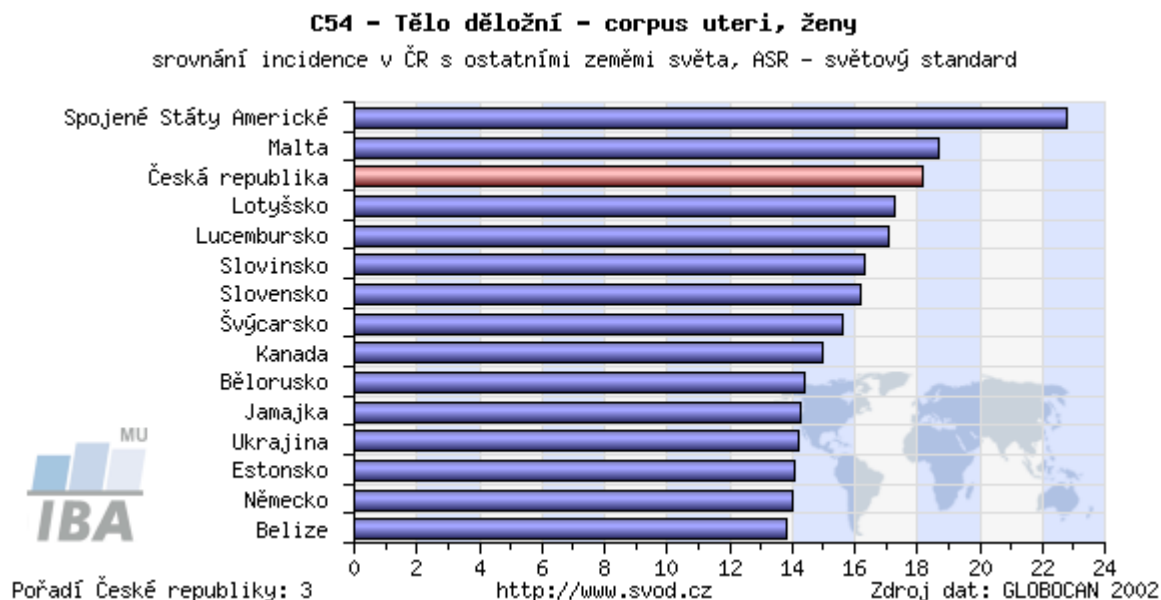


Příloha 3.

Obr.č. 5: Incidence ZN děložního čípku ve srovnání se světem



Obr.č. 6: Incidence ZN děložního těla (srovnání se světem)



Příloha 4

Tab. č. 4.1: Orgány I. třídy

orgán	poškození zářením	TD _{5/5} (Gy)	TD _{50/5} (Gy)	ozářený objem
kostní dřev	aplazie pancytopenie	2,5	4,5	celá
		30	40	část
játra	hepatitis	15	20	celá
		25	40	pruh
žaludek	vřed, perforace	45	55	100 cm ²
střevo	vřed, perforace	45	55	400 cm ²
	krvácení	50	65	100 cm ²
mozek	infarkt, nekróza	60	70	celý
		70	80	25 %
mícha	infarkt, nekróza	45	55	10 cm
srdce	perikarditida	45	55	60 %
plíce	pneumonitida	30	35	100 cm ²
		15	25	celé
ledvina	nefroskleróza	15	20	celá
		20	25	pruh
plod	odúmrť	2	4	celý

Tab. č. 4.2: Orgány II. třídy

orgán	poškození zářením	TD _{5/5} (Gy)	TD _{50/5} (Gy)	ozářený objem
dutina ústní	vřed, mukositida	60	75	50 cm ²
kůže	dermatitis	55	70	100 cm ²
jícen	ezofagitida, vřed	60	75	75 cm ²
rektum	vřed, striktura	60	80	100 cm ²
slinné žlázy	suchost úst	50	70	50 cm ²
močový měchýř	svraštělý	60	80	celý
močovody	striktura	75	100	5-10 cm
varlata	sterilizace	-	2	celá
vaječníky	sterilizace	2-3	6-12	celé
chrupavka-dítě	zástava růstu	10	30	celá
chrupavka-dosp.	nekróza	60	100	celá
kost - dítě	zástava růstu	10	30	10 cm ²
kost vyžralá	fraktura, skleróza	60	100	10 cm ²
oko - retina		55	70	celá
oko - rohovka		50	70	celá
oko - čočka		50	70	celá
štítná žláza	hypofunkce	45	150	celá
nadledviny	hypofunkce	nad 60	-	celé
hypofýza	hypofunkce	45	200	celá
periferní nervy	neuritidy	60	100	10 cm ²
střední ucho	otitis media	50	70	celé
vnitřní ucho	Menierova chor.	60	70	

Tab. č. 4.3: Orgány III. třídy

orgán	poškození zářením	TD _{5/5} (Gy)	TD _{50/5} (Gy)	ozářený objem
sval-dítě	atrofie	20-30	40-50	celý
sval-dosp.	fibróza	60	80	celý
lymfat. uzlina	skleróza	50	nad 70	celá
velké cévy	skleróza	nad 80	nad 100	10 cm ²
děloha	nekróza	nad 100	nad 200	celá
pochva	vřed, píštěl	90	nad 100	celá
prs dítě	žádný vývoj	10	15	celý
prs dosp.	nekróza, atrofie	nad 50	nad 100	celý

Eclipse
External Beam Planning 7.3.10

Nemocnice, České Budějovice

TREATMENT PLAN REPORT

Patient
Name:
Birthdate:
Primary Oncologist:
Report Comment:

ID:
Sex:

Unknown

Plan

Plan ID: panev_box
 Plan Name: panev_box
 Course ID: C1
 Course Intent: Unknown
 Image ID: panev22:10.08
 Image Name: panev22:10.08
 Treatment Orientation: Head First-Supine
 Image Origin: User origin DICOM offset = (-0.92cm, 0.04cm, -130.45cm)

Dose Prescription

Target Volume: PTV1/level pole
 Primary Reference Point/level pole (95.0 %):
 Prescribed Dose Percentage: 95.0 %
 Plan Normalization Value: 104.4 %
 Fractionation: panev_box
 Prescribed Dose: 45,000 Gy (1,800 Gy / fraction)
 Dose at primary reference point: 45,000 Gy (1,800 Gy / fraction)
 Number of Fractions: 25

Fields

Machine ID	1 box pa	2 box sin	3 box ap	4 box dex
Energy	Clinac_2100CD	Clinac_2100CD	Clinac_2100CD	Clinac_2100CD
Field Size	18X	18X	18X	18X
Gantry Angle	23.7 cm x 25.0 cm	16.6 cm x 25.7 cm	24.3 cm x 25.7 cm	16.5 cm x 25.7 cm
Collimator Rtn	0.0 deg	90.0 deg	0.0 deg	270.0 deg
Couch Rtn	0.0 deg	0.0 deg	0.0 deg	0.0 deg
Scale	Varian TEC	Varian TEC	Varian TEC	Varian TEC
Wedge				
Isocenter X	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm
Isocenter Y	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm
Isocenter Z	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm
SSD	88.0 cm	80.3 cm	87.4 cm	80.7 cm
Weight	1.232	0.923	0.923	0.923
MU	53 MU	49 MU	40 MU	48 MU

Patient: C1
Course: panev_box
Plan:

Printed 17.03.2009 13:23
Page: 1

Eclipse
External Beam Planning 7.3.10

Memořnice, Ceske Budeřov

Calculation Errors And Warnings:

Reference Points

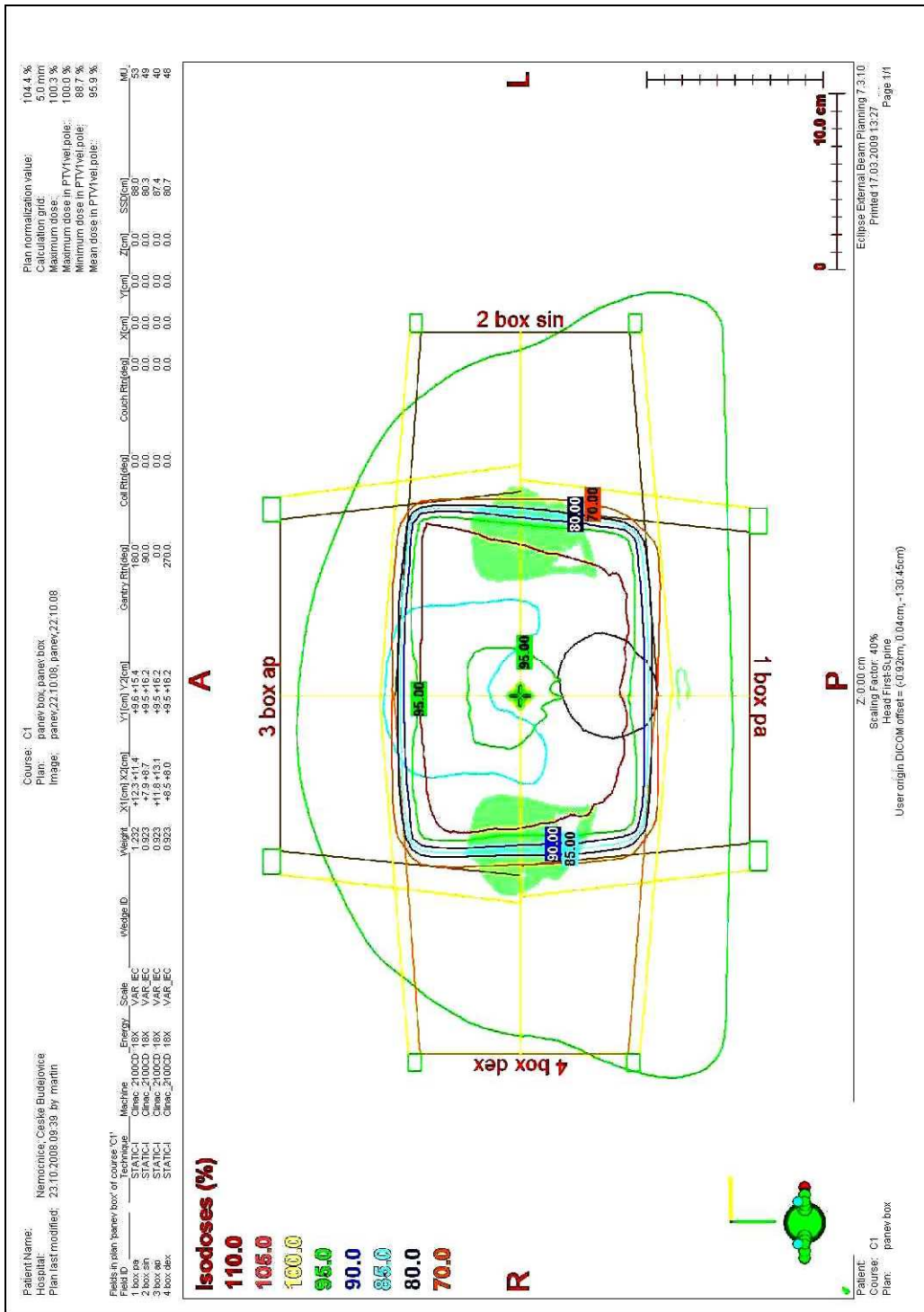
Fractionation ID	Point ID	3D-coordinates			Z	Fraction Dose	Total Dose	Volume ID
		X	Y	Z				
panev box	1 vel.pole	-	-	-	-	1,800 Gy	45,000 Gy	PTV1vel.pole
	2 panev.max	-	-	-	-	1,800 Gy	47,200 Gy	PTV1vel.pole
	3 meo.mech.	-	-	-	-	1,800 Gy	45,000 Gy	Bladder
	4 rektum	-	-	-	-	1,800 Gy	47,800 Gy	Rectum

Approval

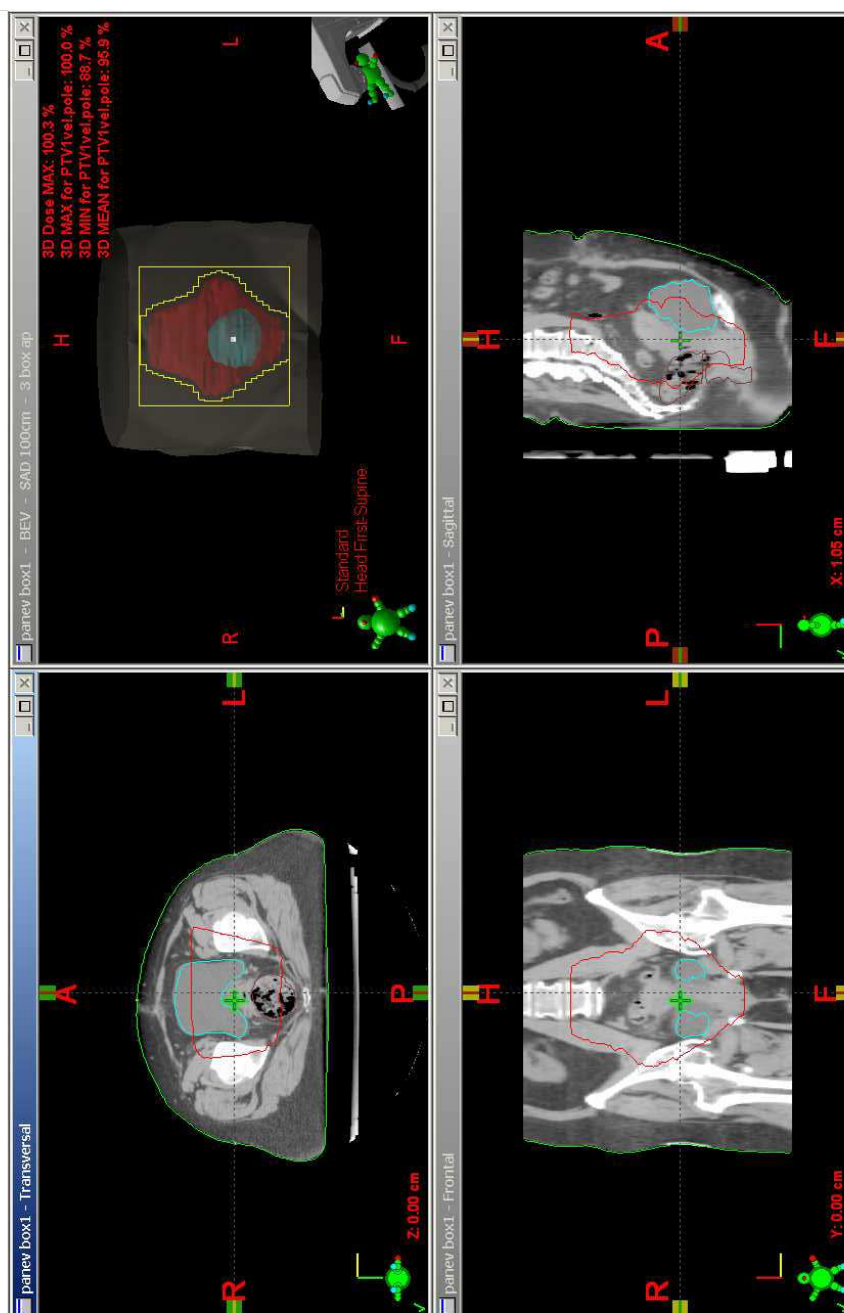
Plan Created: Wednesday, October 22, 2008 12:28:09 by martin
 Plan Approval: Thursday, October 23, 2008 09:06:18 by martin
 Treatment Approval: Thursday, October 23, 2008 09:39:53 by martin

Patient: C1
 Course: p.anev box

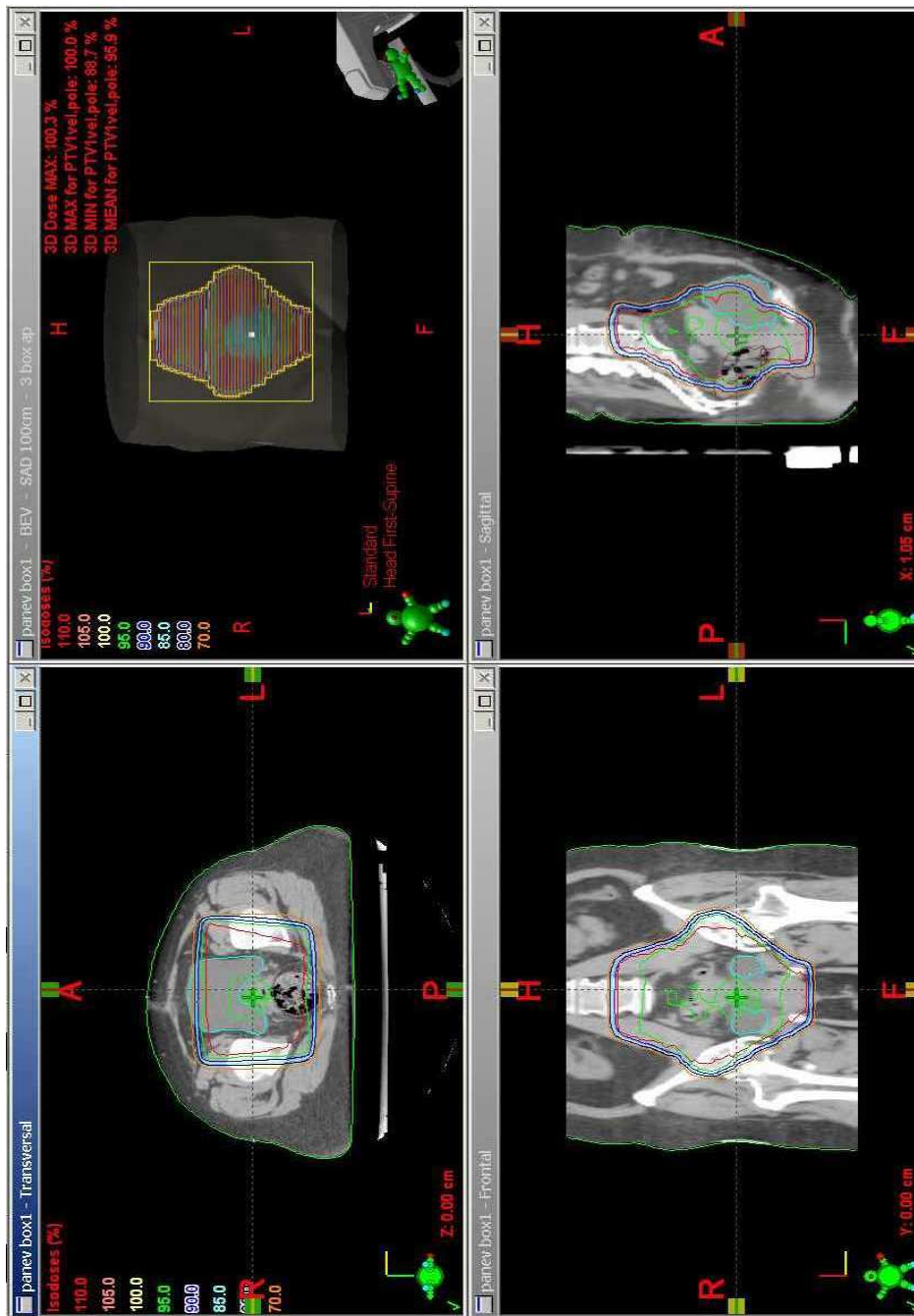
Printed 17.03.2009 13:25
 Page: 2



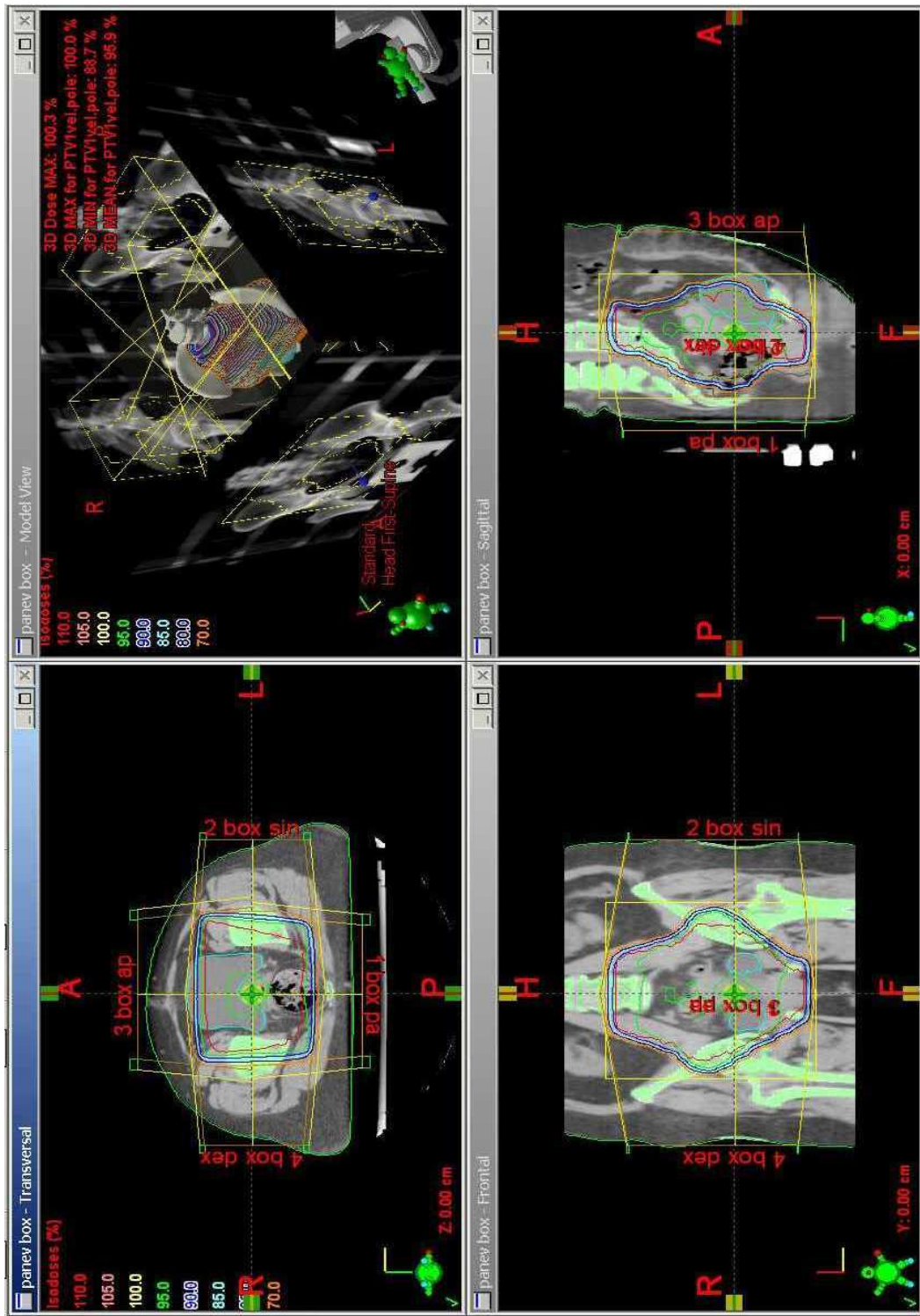
Plánování radioterapie 6.1.



Rozložení dávek 6.2.



6.3



Skupina I. – Děložní čípek - mladší						Před léčbou		Po léčbě		Poiradiační změny		
TNM	Věk	TRT (Gy)	Rozsah	BRT	CHT	Hemoglobin	Leukocyty	Hemoglobin	Leukocyty	Průjem	Pálení	ATB
pT1b2pN1M0	48	45	pánev	3x5 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	x	/	x
T2b N1M1	37	40	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	x	/	x
pT1b N1M0	42	45	pánev	3x5 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	x	/	uhlí
pT1b1 pN0M0	41	45	pánev	3x5 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	/	/	/
T3b N0M0	57	45	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1a N0M0	37	50,4	pánev	/	cis PT	G0	G1	G0	G0	/	/	/
pT1b N0M0	51	45	pánev	3x5 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	x	/	diet. chyba
pT1b pN0M0	38	45	pánev	3x5 Gy	cis PT	G1	G0	G0	G0	x	x	x
T3b N1M0	54	45	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	x	x	/
pT2b pN1M0	59	45	pánev	3x5 Gy	/	G1	G0	G0	G0	/	/	/
T2b N0M0	36	45	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	/	/	/
T2b N0M0	54	46	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	/	/	/
T3N0M0	51	45	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G1	G1	/	x	/
T2b N0M0	55	46	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G1	G1	/	/	/
T4 N1M0	35	45	pánev	3x7Gy	cis PT	G1	G0	G3	G3	x	/	/
pT1b pN0M0	49	45	pánev	3x5 Gy	cis PT	G1	G0	G2	G2	/	/	/
T3b N1M0	58	45	pánev	/	cisPT+ Ifosfamid	G0	G0	G2	G2	x	x	x
T1b2 N0M0	46	45	pánev	/	cisPT+ Ifosfamid	G0	G0	G2	G2	x	x	x
T3bN0M0	56	46	pánev	/	/	G0	G0	G1	G1	/	x	
T1b2N1M0	38	46	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G1	G1	x	/	x
T3a N0M0	46	45	pánev	4x7Gy	carboPT+Ifosfamid	G0	G1	G1	G1	/	/	/
T4 N1M1	59	46	pánev	4x7Gy	carboPT	G1	G0	G1	G1	/	/	/
pT1b1 pN1M0	51	45	pánev	/	cis PT	G0	G0	G1	G1	x	/	x
T3 N0M0	54	45	pánev	4x7Gy	cis PT	G0	G0	G1	G1	x	/	x
TxNxM0	57	35	pánev	/	/	G0	G0	G1	G1	/	/	/

Skupina II. – Děložní čípek - starší						Před léčbou		Po léčbě		Poiradiační změny		
TNM	Věk	TRT (Gy)	Rozsah	BRT	CHT	Hemoglobin	Leukocyty	Hemoglobin	Leukocyty	Průjem	Pálení	ATB
T2b NxM0	62	45	pánev	6x5 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G1	/	/	/
pT2b N1M0	62	45	pánev	/	cis PT	G1	G1	G0	G1	x	/	/
T3bN0M0	78	45	pánev	4x7 Gy	carbo PT	G0	G0	G1	G0	/	/	/
T3bN0M0	62	45	pánev	/	carbo PT	G0	G0	G1	G0	/	x	/
T3aNxMx	64	/	/	4x7 Gy	carbo PT	G0	G0	G1	G1	x	/	/
T3bN0M0	64	45	pánev	4x7 Gy	cis PT	G0	G0	G1	G0	/	/	/
T3bN0M0	60	45	pánev	4x7 Gy	/	G0	G0	G1	G1	x	x	/
T3bNxM0	84	40	pánev	2x7 Gy	/	G0	G0	G1	G0	/	/	/
T3bNxM0	69	45	pánev	4x7 Gy	cis PT	G0	G0	G1	G0	x	/	x
T2bN0M0	68	46	pánev	4x7 Gy	/	G0	G1	G0	G1	x	x	x
T2N1M1	68	40	pánev	3x5Gy	/	G0	G0	G1	G0	/	/	/
T2bN1M0	62	48	pánev	2x35 Gy	ifosfamid	G1	G0	G3	G3	x	/	x
T3bNxMx	64	33	pánev	/	/	G1	G0	G4	G0	x	x	x
T1b1N0M0	63	45	pánev	/	carboPT+ ifosfamid	G0	G0	G0	G2	/	/	/
T3bN0M0	67	46	pánev	/	/	G0	G0	G0	G2	x	/	x
T4NxM0	65	39	pánev	/	/	G0	G0	G2	G2	x	/	x
pT2bN0M0	62	46	pánev	4x7 Gy	/	G0	G0	G2	G0	x	x	x
T2b N0M0	68	45	pánev	4x7 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G2	x	/	x
pT3b NxM0	72	45	pánev	/	cis PT	G0	G1	G0	G2	/	/	/
T3bN1M0	60	45	pánev	4x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
TxNxM0	63	45	pánev	4x7 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	x	/	x
T3bNxM0 I	74	44	pánev	/	/	G0	G0	G0	G0	x	/	/
pT2a N0M0	63	45	pánev	4x7 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	x	x	x
T3N0M0	62	46	pánev	4x7 Gy	cis PT	G1	G1	G0	G0	x	/	/
pT1b pN0M0	77	46	pánev	/	/	G0	G0	G0	G0	x	/	x

Skupina III. - Děložní tělo - mladší						Před léčbou		Po léčbě		Poiradiační změny		
TNM	Věk	TRT (Gy)	Rozsah	BRT	CHT	Hemo-globin	Leuko-cyty	Hemo-globin	Leuko-cyty	Průjem	Pálení	ATB
pT1b NxMx	53	/	/	3x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	/
pT3a NxM0	59	40	pánev	2x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	x	/
pT1 NxM0	56	/	/	3x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b pNxM0	51	/	/	3x7 Gy	/	G1	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b pNxM0	53	/	/	3x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT2 pN1M0	59	40	pánev	4x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	x
TxNxM0	45	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	x	x
pT1c N0M0	56	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b NxM0	53	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	x
pT3aN0M0	53	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	x
pT1 pN0M0	57	/	/	3x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b pN0M0	49	/	/	3x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b N0M0	57	/	/	3x7 Gy	/	G1	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b NxM0	51	40	pánev	3x5 Gy	/	G1	G0	G0	G0	x	x	x
pT1b NxM0	57	/	/	3x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	x	/
pT1b pN0M0	53	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	/
pT1c pN0M0	59	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b pNxM0	59	/	/	3x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b NxM0	51	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	/
pT1c N0M0	58	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G1	x	/	x
pT1c NxM0	54	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G1	G1	/	/	
pT3a pN0M0	53	25,5	pánev	4x5 Gy	/	G0	G0	G1	G1	x	/	x
pT2a pN0M0	58	45	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G1	G1	/	/	/
pT1b pN0M0	58	40	pánev	3x5 Gy	/	G1	G0	G0	G1	/	/	/
pT1c pNxMx	51	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G1	x	x	/

Skupina IV. - Děložní tělo - starší						Před léčbou		Po léčbě		Poiradiační změny		
TNM	Věk	TRT (Gy)	Rozsah	BRT	CHT	Hemoglobin	Leukocyty	Hemoglobin	Leukocyty	Průjem	Pálení	ATB
pT1c pN0M0	69	40	pánev	3x5 Gy	carbo PT	G0	G0	G2	G2	x	/	/
pT1c NxM0	66	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G2	G2	x	/	x
pT1c pN0M0	62	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G1	G2	x	x	x
pT1c NxM0	68	25	pánev	/	lfosfamid	G0	G0	G2	G2	/	/	/
pT1c NxM0	75	50	pánev	2x5 Gy	/	G0	G0	G2	G2	/	/	/
pT1c NOMx	86	40	pánev	4x5 Gy	/	G0	G0	G2	G2	x	/	/
T3bNxM0	84	33	pánev	2x7 Gy	/	G0	G0	G1	G1	x	x	x
pT1cN0M0	68	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G1	G0	x	/	x
pT1c pN0M0	73	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G1	x	/	/
Tx NxMx	82	/	/	4x10 Gy	/	G0	G0	G1	G1	/	/	/
pT2 N0Mx	63	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G1	G0	x	/	x
Tx NxM0	70	46	pánev	2x7 GY	/	G0	G0	G1	G1	x	/	x
T3bNxMx	60	46	pánev	5x5 Gy	/	G0	G0	G1	G1	/	x	uro čaj
pT2b pN0 pM0	61	40	pánev	3x5 Gy	cis PT	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT3aN1M0	70	48,5	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1c NxM0	78	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	/
pT3a NxM0	67	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
pT1b NxMx	69	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	x
pT1c pN0M0	76	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
T1NxMx	86	40	děloha	/	/	G0	G0	G0	G0	x	x	x
pT2 N0M0	76	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	x	x
T1NxM0	88	/	/	3x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	/	/	/
Tx NxM0	81	40	pánev	4x7 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	x	x
pT1c N0M0	61	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	x
pT1c N0M0	60	40	pánev	3x5 Gy	/	G0	G0	G0	G0	x	/	/