

Chirurgická léčba zhoubných novotvarů hrdla děložního

Ivan Práznovec¹, Munachiso Ndukwe¹, Petr Halada¹, Dominik Karásek¹, Denisa Pohanková², Jiří Špaček¹

¹Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Chirurgická léčba zhoubných novotvarů hrdla děložního prodělala za poslední dekády mnoho změn. Přes jednoduché operace a následnou radikalitu léčby až po postupnou přeměnu k personalizované medicíně. V článku se snažíme retrospektivně zhodnotit vývoj chirurgické léčby zhoubných novotvarů hrdla děložního od počátků chirurgie po současnost.

Klíčová slova: zhoubný novotvar hrdla děložního, operační léčba nádorů hrdla děložního, historie chirurgie pro zhoubný novotvar hrdla děložního.

Surgical treatment of malignant neoplasms cervix

Surgical treatment of cervical cancer has undergone many changes over the last decades. Through simple operations and subsequent surgical radicality to the gradual transformation to personalized medicine. In this article, we try to retrospectively evaluate the development of surgical treatment of malignant neoplasms of the cervix from the beginnings of surgery to the present.

Key words: cervical cancer, surgery treatment of cervical cancer, history of cervical cancer surgery.

Úvod a historie chirurgické léčby

Historicky první zmínky o operacích dělohy vůbec a konkrétně o vaginální hysterektomii pochází od Sorana z Efezu, významného antického řeckého lékaře z přelomu 1. a 2. století našeho letopočtu. Další zmínky o dělohu odstraňujících výkonech pochází ze středověku, kdy kupříkladu andaluský lékař a básník Avenzoar (1091–1162) popsal totální exstirpaci dělohy. První operaci pro zhoubný novotvar dělohy (zřejmě karcinom endometria) provedl v roce 1813 Conrad Langenbeck (1776–1851). Následovaný byl Charlesem Clayem (1801–1893), který uvedl v praxi koncept hysterektomie prováděné břišní cestou (otevřená chirurgie). Pro zhoubné novotvary hrdla děložního však až do konce 19. století neexistovala standardizovaná chirurgická léčba. Základy položili v roce 1895 John Clark a Emil Ries z Chicaga po prozkoumání histopatologických vzorků

postižených pánevních lymfatických uzlin (1). Historicky nejdůležitější postavou a průkopníkem operační léčby gynekologických malignit byl rakouský gynekolog Ernst Wertheim (1864–1920), který 16. listopadu 1898 provedl první radikální abdominální hysterektomii pro zhoubný novotvar hrdla děložního. Principem operace bylo odstranění dělohy, hrdla děložního, parametrií a horní části pochvy spolu s provedením pánevní lymfadenektomie (2). Počátek 20. století se nesl ve znamení debat mezi Wertheimem a Friedrichem Schautou (1849–1919), jenž preferoval vaginální přístup k radikální hysterektomii. Ta byla provedena v roce 1901 a byla zatížena menší mortalitou operovaných pacientek. Po zdokonalení nechirurgických metod (ozáření pánve) bylo od radikálních hysterektomií v první polovině 20. století opouštěno (3). Renesanci radikální hysterektomie přinesl Joe Vincent Meigs

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):7-9

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.001>

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 20. 12. 2023

MUDr. Ivan Práznovec, MBA

ivan.praznovec@fnhk.cz

(1892–1963), americký gynekolog a porodník, v 50. letech 20. století, který byl též více radikální v provádění pánevních lymfadenektomií. Takzvaná Wertheimova radikální hysterektomie položila základ chirurgické léčby zhoubných novotvarů a využívá se dodnes. Nezbytným krokem pro zdárné provádění těchto velkých operačních výkonů však byl rozvoj anestezie, krevních převodů, antibiotik a perioperačních technik obecně.

Koncem 20. a počátkem 21. století s rozvojem miniinvasivní chirurgie začala řada pracovišť využívat k operacím zhoubných novotvarů hrdla děložního laparoskopický či robotický přístup. Přelomová a pro řadu operatérů překvapivá však byla prospektivní randomizovaná klinická studie LACC (Laparoscopic Approach to Carcinom of the Cervix) publikovaná v roce 2018. Ta porovnávala otevřenou operativu s miniinvasivní chirurgií při radikální hysterektomii u pacientek s časnými stadii zhoubných novotvarů hrdla děložního. Jednoznačně prokázala lepší 4,5letý DFS (disease free survival) 96,5 % vs. 86 % a delší celkové 3leté přežití OS (overall survival) 99,0 vs. 93,8 % u pacientek podstupivších otevřenou operativu. U stadia IB byla miniinvasivní chirurgie spojena s pětinasobným rizikem lokální rekurence onemocnění (HR 4,26) a signifikantním celkovým přežitím. Poměrně překvapivě též po 6 týdnech pooperačně nebyl zaznamenán rozdíl v kvalitě života (QoL, quality of life) (4). Po této přelomové studii vyvstala otázka, proč tato studie ukázala tyto jednoznačné výsledky ve prospěch otevřené chirurgie. Hovoří se například o rozdílných miniinvasivních přístupech, vlivu CO₂ pneumoperitonea, použití děložního manipulátoru a efektu rozdílné kvality chirurgických týmů (5).

Současnost

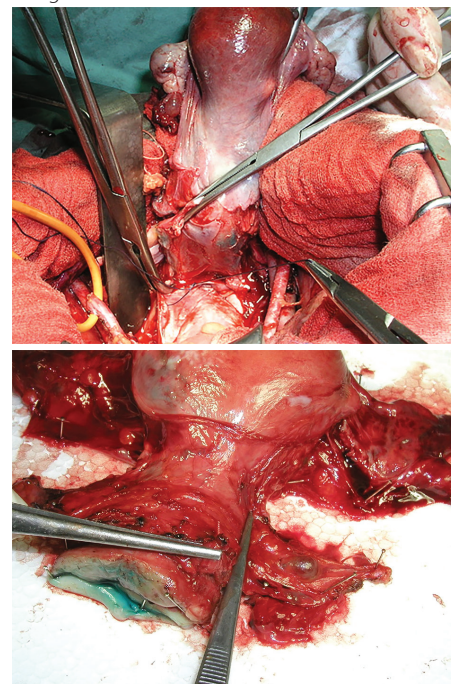
V současnosti probíhají klinické studie, které mají za cíl snížit radikalitu chirurgické léčby (a s ní spojenou morbiditu) pro časná stadia onemocnění, avšak s nutností zachování onkologické bezpečnosti. Konečné výsledky jsou například očekávány od klinické studie SHAPE s randomizovanými 700 pacientkami s novotvary menšími než 2 cm, u kterých se zkoumá rozdíl v provedení simplexní (bez odstranění parametří) či radikální hysterektomie a hodnocením 3leté rekurence onemocnění v oblasti pánve. Další klinické studie mají za

úkol zhodnotit onkologickou bezpečnost biopsie sentinelových uzlin v pánvi v porovnání se systematickou pánevní lymfadenektomií (ta přináší rizika například lymfedémů dolních končetin). Jedná se o studie Phenix, Senticol 3 či Sentix. Jiné studie hodnotí onkologickou bezpečnost robotické a laparoskopické chirurgie (ROCC, RACC) (6).

S fungujícím screeningem v České republice a aplikací profylaktických vakcín proti HPV infekci bude do budoucna čím dál tím méně vhodných kandidátek pro primární chirurgickou léčbu invazivních onemocnění. Setkávat se budeme spíše s prekancerózami (poměrně snadno chirurgicky ošetřitelné) a na druhé straně s pokročilými onemocněními (kandidátky na konkomitanti chemoradioterapii). Ruku v ruce s tímto faktem bude klesat erudice gynekologů při provádění radikálních hysterektomií. Nezbytným krokem bude nutnost tyto pacientky ještě více centralizovat.

Zcela zásadní pro zvolení optimálního managementu léčby však zůstává a bude zůstat správná/kompletní diagnostika a rozhodnutí o způsobu vedení léčby. V úvahu musíme brát interní stav pacientky, komorbiditu a celkový performance status (PS) či přání o zachování fertility. Zda operovat, v jakém rozsahu a jakým přístupem má vliv na všechny onkologicky hodnocené parametry (DFS, OS, QoL apod.). Mezi obligatorní vyšetření řadíme provedení biopsie ke stanovení histopatologického typu onemocnění. Nezbytné zůstává nadále gynekologické vyšetření dvěma erudovanými onkogynekology včetně per rectum ke zhodnocení velikosti tumoru a infiltrace parametří, dále UZ vyšetření vaginálně, per rectum a abdominálně. MRI hodnotí správnost UZ vyšetření, tzn. postižení parametří, nebo invaze do stěn okolních orgánů. CT vyšetření je stagingové (7). Ultrasonografie však značně závisí na zkušenostech vyšetřujícího. PET/CT a PET/MR využíváme spíše u pokročilých nálezů a recidiv onemocnění. Před zahájením léčby též zjišťujeme hodnotu onkomarkerů SCCA a CA125. Finální rozhodnutí je stanoveno v multidisciplinárním týmu (onkogynekolog, klinický onkolog, patolog a radiolog) za přítomnosti pacientky, která má možnost vyjádřit svůj postoj k navrhované léčebné strategii. Vhodná je možnost konzultace pacientky s klinickým psychologem.

Obr. 1. Radikální hysterektomie ve FN Hradec Králové – Špaček J., Práznovec I., et al. Archivní fotografie



Základní premisou správného postupu je určení klinického stadia onemocnění. Stadium IIB je inoperabilní. U lokálně pokročilých onemocnění postupujeme individuálně a zvažujeme též primární nechirurgickou léčbu. Snažíme se vyhýbat se kombinaci radikální chirurgické léčby a radioterapie, neboť tato kombinace je zatížena mnohem větší morbiditou pacientek. Klíčové je předoperační zhodnocení tumorózního postižení včetně spádových uzlin radiologem. Dle toho volíme radikalitu výkonu. Doporučuje se též vyšetření sentinelových uzlin před provedením systematické pánevní lymfadenektomie (8). Zde je však nutná přítomnost kvalitního histopatologa se zkušenostmi v onkogynekologii. Sentinelové uzliny značíme nejčastěji indocyaninovou zelení (ICG, indocyanine green) a jsou vyšetřovány technikou frozen section. Radikalita výkonu se odvíjí od známých rizikových faktorů identifikovaných předoperačně. Mezi tyto faktory patří velikost tumoru, lymfovaskulární invaze – LVSI (lymfovascular space invasion) a hloubka stromální invaze (9). Pro zřetelný popis výkonu byla zavedena Querleu-Morrow klasifikace radikálních hysterektomií, která definuje typ A, B1, B2, C1, C2 a D. Tato klasifikace má za cíl snazší domluvu mezi různými pracovišti a nahrazuje tak původní nejednotné klasifikace ra-

dikálních hysterektomií (10). U jednotlivých operabilních stadií volíme rozdílné postupy.

V rámci managementu zhoubného novotvaru (ZN) stadia T1a1 volíme individuální postup v závislosti na věku, přání zachování fertility, histologickém typu a přítomnosti či nepřítomnosti LVSI. Volíme nejčastěji LEEP konizaci, kde je obzvláště nutné kvalitní histopatologické zpracování expertním patologem. Před indikací odstranění dělohy je nutné, aby v konizátu byly zdravé okraje. Pokud jich u výkonu nedosáhneme, jsme nuceni provést rekonizaci. V závislosti na LVSI pozitivitě či negativitě volíme provedení biopsie sentinelových uzlin (u LVSI pozitivních). Je nutné zdůraznit, že provedení trachelektomie či radikální hysterektomie je u těchto pacientek považováno za overtreatment. Pokud se jedná o adenokarcinomy u žen s ukončeným reprodukčním potenciálem volíme provedení simplexní hysterektomie.

U pacientek se ZN stadia T1 a 2 je opět metodou volby konizace s nutností negativních chirurgických okrajů nebo simplexní hysterektomie u pacientek bez přání další gravidity. Biopsie sentinelových uzlin by měla být zvážena u LVSI negativních a jistě provedena u LVSI pozitivních pacientek. U adenokarcinomů zvažujeme provedení simplexní hysterektomie.

U pacientek s onemocněním ZN stadia T1b1, T1b2 a T2a1 provádíme radikální hysterektomii. Standardem je otevřená chirurgie.

Miniinvasivní techniky volíme pouze u low risk tumorů (< 2 cm) a negativními okraji po konizaci ve vysoce specializovaných centrech se zkušenostmi s laparoskopickou/robotickou chirurgií. Základním postupem je staging lymfatických uzlin v pávni, podle kterého se rozhodneme o dalším postupu (pokračování v operaci či definitivní chemoradioterapii). Typ radikální hysterektomie (extenze parametriální resekce) volíme dle přítomnosti prognostických faktorů, tzn. velikost tumoru, stromální invaze, vzdálenost od pericervikální fascie, LVSI. Zachování ovarií volíme u pacientek s přáním fertility po vzájemné diskuzi (není však doporučeno u HPV-independentních adenokarcinomů) (11).

Fertilitu zachovávající výkony jsou možné u mladých pacientek s nádorem pod 2 cm, a histologicky verifikovaným spinocelulárním či HPV asociovaným adenokarcinomem. Nutné je však zmínit potenciální rizika v mezioborovém boardu. Vhodné je tyto pacientky směřovat do center, která mají s těmito výkony zkušenosti. Všechny tyto pacientky by měly mít proveden staging sentinelových uzlin a tumor by měl být odstraněn s negativními chirurgickými okraji. Fertilitu zachovávající výkony zahrnují konizaci, simplexní a radikální trachelektomii. Vhodné je též zavedení tzv. permanentní cerkláže během trachelektomie. Těhotenství po těchto operačních výkonech je vždy považováno za rizikové. Rodičky

po trachelektomii by měly rodit elektivním císařským řezem (12).

Vzhledem k lepším možnostem chirurgické a systémové léčby vidíme delší celkové přežití pacientek, které však v sobě zahrnuje možnost recidiv. Operační výkony u těchto pacientek musíme pečlivě zvažovat, neboť operační terén po ozáření či radikální chirurgické léčbě je značně odlišný od standardní situace a pacientka je vystavena většímu riziku komplikací. Cílem odstranění recidiv chirurgickou cestou by měla být snaha o dosažení nulového pooperačního rezidua (13).

Závěr

Operační léčba zhoubných novotvarů hrdlu děložního zaznamenala v historii několik zásadních milníků. Na miskú vah je třeba položit onkologickou bezpečnost a potenciální rizika velkých chirurgických výkonů. Od počátků radikální hysterektomie dle Wertheima Meigse, konceptu systematické lymfadenektomie a následně detekce sentinelové uzliny se čím dál tím více přibližujeme personalizované chirurgické léčbě. Každá pacientka a každé onemocnění je zcela unikátní, a tak bychom k tomu měli též přistupovat. Snahu o dodržování mezinárodně uznávaných doporučených postupů by měla doplňovat naše erudice, zkušenosti a zájem o maximální pomoc dané konkrétní pacientce včetně zájmu o její dlouhodobé sledování po operačním výkonu v rámci dispenzarizačních návštěv.

LITERATURA

1. Clark JG. A more radical method of performing hysterectomy for cancer of the uterus. 1895;6:20-24.
2. Wertheim E, Kelly HA, Lockyer C, et al. A discussion on the diagnosis and treatment of cancer of the uterus. The British Medical Journal. 1905;689-704.
3. Drouin E. Le docteur Stéphane Leduc et les premières guérisons de cancer par radiothérapie à Nantes et en France, Cancer/Radiothérapie 2014;18(7):709-712.
4. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1895-1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30380365.
5. Hillemanns P, Hertel H, Klapdor R. Radical hysterectomy for early cervical cancer: what shall we do after the LACC trial? Arch Gynecol Obstet. 2020;302(2):289-292. doi: 10.1007/s00404-020-05627-x. PMID: 32495017.
6. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(6):1072-1076. doi: 10.1136/ijgc-2019-000558. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31203203.
7. Colletini F, Hamm B. Zervixkarzinom: Präoperatives Staging mittels Magnetresonanztomographie [Uterine cervical cancer : preoperative staging with magnetic resonance imaging]. Radiologe. 2011;51(7):589-95. German. doi: 10.1007/s00117-010-2119-1. PMID: 21688026.
8. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). Eur J Cancer. 2021;148:307-315. doi: 10.1016/j.jejca.2021.02.009. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33773275.
9. Weyl A, Ilac C, Lusque A, et al. Prognostic value of lympho-vascular space invasion in early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(10):1493-1499. doi: 10.1136/ijgc-2020-001274. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32565486.
10. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on

the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3406-3412. doi: 10.1245/s10434-017-6031-z. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28785898; PMCID: PMC6093205.

11. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. Int J Gynecol Cancer. 2023;33(5):649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411.

12. Batman SH, Schmeler KM. Fertility-Sparing and Less Radical Surgery for Cervical Cancer. Curr Oncol Rep. 2022;24(11):1541-1548. doi: 10.1007/s11912-022-01317-w. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35953599; PMCID: PMC9606049.

13. Houvenaeghel G, Buttarelli M, Grégoire E, et al. V. Récidives locorégionales des cancers du col et du corps utérin: place de la chirurgie. Locoregional recurrence of cervical and endometrial carcinoma: role of surgical resection. Bull Cancer. 2005;92(9):782-8. French. PMID: 16203268.