

Přehled diagnostiky a léčby karcinomu děložního hrdla

Josef Chovanec, Monika Náležinská

Oddělení gynekologické onkologie, MOÚ Brno

V léčbě cervikálního karcinomu se používají tři standardní modalita: chirurgie, radioterapie a chemoterapie. Jsou testovány nové léčebné modalita formou klinických studií. Léčebná rozvaha musí být individualizována a vycházet z prognostických faktorů – stadia nemoci, věku, zdravotního stavu pacientky, histologického typu a diferenciacie tumoru, stavu lymfatických uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz.

Klíčová slova: karcinom děložního hrdla, diagnostika, léčba.

Overview of the diagnostics and treatment of the cervical cancer

Three types of standard treatment of cervical cancer are used: surgery, radiation therapy, chemotherapy. New types of treatment are being tested in clinical trials. Treatment decisions should be individualized and based on prognostic factors including the stage of the disease, age, medical condition of the patient, histological type and grade of tumor and lymph nodes status.

Key words: cervical cancer, diagnostics, therapy.

Onkologie 2014; 8(6): 269–274

Úvod

V zemích Evropské unie je ročně diagnostikováno přibližně 30 tisíc nových případů karcinomu děložního hrdla. Česká republika se v incidenci některých zhoubných nádorů dlouhodobě vyskytuje na předních místech v Evropě, a právě karcinom děložního hrdla je jedním z typických příkladů. Incidence této nemoci v naší republice byla v roce 2011 19,3/100 000 žen (1), poměr mortality a incidence se pohybuje kolem 40%. Ve srovnání se zeměmi (např. Finsko, Nizozemsko), kde dlouhodobě probíhá organizovaný screening cervikálních prekanceróz, je uvedená incidence v České republice několikanásobně vyšší. Z hlediska věku žen dosahuje incidence svůj vrchol mezi třetí a čtvrtou dekádu jejich života. Navíc, v časném stadiu je v naší republice diagnostikováno zhruba jen 50% případů (2).

Etiologie a patogeneze

Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla jsou sdruženy s perzistující infekcí vysoce rizikovými genotypy lidských papilomavirů (High Risk Human Papilloma Virus – HR HPV) (3). U nálezů na děložním hrdle je asociace s HR HPV virem přes 99% (4).

HPV jsou malé nebalené DNA viry, dosud je známo více než 130 genotypů, z nichž přibližně 40 typů má afinitu k epitelu genitálního traktu. Podle klinického významu jsou HPV členěny na LR-HPV (low risk, nízké rizikové, neonkogenní, např. typ 6 a 11) a HR-HPV (high risk, vysocerizikové, onkogenní, např. typy 16, 18, 31 a 45). HPV jsou nejčastější sexuálně přenosná agens vůbec, celoživotní populační prevalence dosahuje až 80%. HR-HPV mají schopnost inkorporovat svou DNA

do genomu hostitelské buňky, kde dochází k její replikaci a expresi virových onkogenů. Produkované proteiny potlačují tumor-supresorové geny, brání diferenciaci a apoptóze infikované buňky. Dochází ke zvýšené proliferaci epitelu a instabilitě genomu buňky. Většina HPV infekcí je díky přirozeným imunitním mechanismům potlačena, pouze u 10–20% infekce perzistuje a vzniká prekanceróza (cervikální intraepiteliální neoplazie – CIN), která u necelé třetiny žen v průběhu dalších let progreduje do invazivního karcinomu.

Perzistující infekce HR-HPV je v kancerogenezi nezbytným, avšak ne dostačujícím faktorem. Pro vznik karcinomu je nutné spolupůsobení dalších kofaktorů – kouření tabáku, poruchy imunity, dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce, časné koitarché, promiskuita, koexistence dalších sexuálně přenosných onemocnění (chlamydiové infekce).

Prekancerózy děložního hrdla dělíme na dlaždicové – **skvamózní intraepiteliální léze (SIL)**:

- léze nízkého stupně („low grade“ – LG SIL) – dříve CIN I
- léze vysokého stupně („high grade“ – HG SIL) – dříve CIN II, III

žlázové – **glandulární intraepiteliální léze**:

- adenocarcinoma in situ

Jich incidence je v poměru 80:1 (5) ve prospěch skvamózních lézí.

Z maligních epitelových nádorů je nejvíce zastoupen dlaždicobuněčný (spinocelulární) karcinom (80%). Adenokarcinomy tvoří 10–15%. Další typy karcinomu děložního hrdla jsou vzácné.

Diagnostika

Metody, které jsou používány k diagnostice prekanceróz a karcinomů rozdělujeme na prebiptické a biptické. Prebiptické metody jsou neinvazivní techniky signalizující možný přednádorový stav. Jedná se o onkologickou cytologii, kolposkopické vyšetření, spektroskopii a HPV testaci. Diagnóza musí být vždy potvrzena odběrem tkáně – biopsií.

Je nutné si uvědomit, že časná stadia cervikálního karcinomu probíhají asymptomaticky. Klinické projevy jako vodnatý výtok, krvácení, bolesti v oblasti malé pánve nebo symptomatologie metastáz jsou většinou příznaky pozdní, které upozorňují na pokročilé onemocnění.

Histologickou verifikaci můžeme provést formou:

- Minibiopsie (punch biopsie) – diagnostický výkon je prováděn u klinicky evidentního invazivního karcinomu.
- Cílené excize – diagnostický výkon u klinicky suspektního invazivního karcinomu k histologické verifikaci pozitivních prebiptických nálezů (kolposkopie, onkologická cytologie).
- Kyretáž děložního hrdla – diagnostický výkon u klinicky vysoce suspektního endocervikálně lokalizovaného karcinomu k histologické verifikaci pozitivních prebiptických nálezů (kolposkopie, onkologická cytologie, ultrazvuk).
- Konizací – diagnostický, event. diagnosticko – terapeutický výkon, který indikujeme v případech, že na základě kolposkopie a cytologie je vysloveno podezření na subklinický – mikroinvazivní karcinom (stadium Ia1, Ia2). Konizace na klinicky jasný invazivní karcinom není vhodná.

Histopatologický nálezný má obsahovat: makro-popis preparátu, histologický typ nádoru, stupeň diferenciace nádoru (grade), hloubku invaze, popis event. angioinvasí a lymfangioinvasí, rozměry léze – minimálně dva rozměry a u konizátu je nutný histologický popis okrajů preparátu jak laterálního, tak proximálního v kánu děložního hrdla.

Pokud se histologicky prokáže invazivní karcinom je třeba provést soubor vyšetření, směřujících k určení rozsahu onemocnění (tzv. staging) a stanovení TNM a FIGO klasifikace – tabulka 1.

Mezi obligatorní stagingová vyšetření patří:

- anamnéza
- somatické vyšetření plus komplexní gynekologické, včetně vyšetření per rectum (vyšetření je provedeno jedním nebo dvěma lékaři v závislosti na zvyklostech konkrétního pracoviště)
- základní hematologické vyšetření (krevní obraz a diferenciál, APTT, Quick)
- biochemie s jaterními testy a ledvinovými funkcemi, krevní skupina, HbsAg, (HIV se souhlasem pacientky), anti HCV při patologii jaterních testů
- expertní UZ a/nebo MRI děložního hrdla
- RTG – zadopřední snímek plic
- ultrasonografie ledvin
- onkogynekologická rozvaha

Pokud soubor těchto vyšetření není dostatečný ke stanovení terapeutické rozvahy, je možné staging doplnit o další, fakultativní vyšetření, mezi která patří:

- CT malá pánev, břicho, retroperitoneum
- intravenózní urografie /IVU/ event. dynamická scintigrafie
- cystoskopie
- rektoskopie
- kolonoskopie
- nádorové markery: SCC u spinocelulárních karcinomů, CEA a CA 125, CA 19–9 u adenokarcinomů
- lymfografie
- PET CT scan

Terapeutickou rozvahu provádí onkogynekologický tým. Základní rozvahou je rozhodnutí o primární chirurgické léčbě a indikaci chirurgického – patologického stagingu nebo o primární léčbě radioterapií (6).

Terapie

Z léčebných modalit přicházejí do úvahy léčba chirurgická, radioterapie a chemoterapie. Budoucnost může mít cílená biologická léč-

ba. Hormonální terapie se v léčbě karcinomu děložního hrdla nepoužívá. Při rozhodování o způsobu léčby záleží na věku pacientky, jejím zdravotním stavu, biologickém chování tumoru a rozsahu nemoci dle FIGO klasifikace. U mladých žen záleží i na jejich přání zachovat fertilitu.

Podle klasifikačního systému FIGO rozděluje onemocnění do dvou skupin – časná stadia (FIGO IA – IIA2) a pokročilá stadia (FIGO IIB – IVB). Hlavní léčebnou modalitou časných stadií karcinomu děložního hrdla je chirurgický výkon. Použití kurativní radioterapie je možné u žen, které si operaci nepřejí nebo jim jejich zdravotní stav chirurgický výkon neumožňuje. Pokročilá stadia nemoci, kde je prognóza pětiletého přežití významně snížena (stadium III: 45 %, stadium IV: 20–30 %), jsou dnes doménou konkomitantní chemoradioterapie. U stadia IV je radioterapie (případně konkomitantní chemoradioterapie) zvažována individuálně jako paliativní metoda léčby s cílem zmírnění bolesti. Doporučeným postupem je u tohoto stadia aplikace paliativní chemoterapie.

1. Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je metodou volby u časných stadií nemoci. Její radikalita se liší podle závislosti rozsahu postižení. Rozsah chirurgické intervence je indikován na základě terapeutické rozvahy provedené onkogynekologickým týmem. Operaci je možné provádět laparotomicí, laparoskopicky nebo roboticky a většinou bývá kombinována s pánevní lymfadenektomií. Alternativou je i vaginální přístup s laparoskopickou asistencí. V současné době používaná klasifikace jednotlivých typů radikálních hysterektomií pro operaci karcinomu děložního hrdla vychází z přesně definovaného rozsahu radikality v oblasti parametří a pochvy, který je určen anatomickými hranicemi resekce. Tím je umožněno srovnávání výsledků léčby, sledování operačních komplikací a pooperační morbidit. Stupeň radikality v oblasti parametří je určen na základě předoperačního stagingu, TNM klasifikace, rozsahu invaze tumoru do stromatu děložního hrdla, přítomnosti lymfovaskulární invaze a histologické povaze nádoru.

V chirurgické léčbě karcinomu děložního hrdla se používají tyto typy operačních výkonů:

Konizace děložního hrdla

je současně terapeutickým i diagnostickým výkonem, jejím cílem je úplné odstranění nádorové léze s bezpečnostním lemem zdravé tkáně minimálně 5 mm. Výkon se provádí pomocí vysokofrekvenčních elektrochirurgických nástrojů (Loop Electrosurgical Excision Procedure – LEEP). Od provedení konizace pomocí skalpelu (cold-

nife conisation) se postupně upouští pro vyšší počet pooperačních komplikací a někdy následné obtíže při dispenzarizaci.

Trachelektomie prostá

na rozdíl od konizace se jedná o téměř celé odstranění děložního hrdla, kdy je ponechána pouze jeho malá část. Jde tedy o amputaci děložního hrdla.

Trachelektomie radikální

na rozdíl od prosté trachelektomie zahrnuje navíc odstranění různé velké kranální části pochvy a parametří. Rozsah resekce části pochvy a parametří závisí na pokročilosti procesu. Výkon se provádí u žen s přáním zachování fertility. Podmínkou výkonu je odstranění celého nádoru s bezpečným lemem zdravé tkáně. Operaci je možno provést abdominálním nebo vaginálním přístupem, event. laparoskopicky či roboticky. Volba přístupu je záležitostí zkušenosti operátora a technického vybavení pracoviště. Výkon je doplněn pánevní systematickou lymfadenektomií.

Prostá hysterektomie

jde o odstranění celé dělohy, výkon je alternativou konizace event. trachelektomie u žen, které neplánují graviditu. Operační přístup může být abdominální, vaginální, laparoskopický.

Radikální hysterektomie

radikalita se vyznačuje stupněm rozsahu resekce parametří a proximální části pochvy. A právě podle rozsahu odstranění parametří a části pochvy se tento operační výkon dělí na další podskupiny. Rozlišují se 4 základní typy radikálních hysterektomií (7):

Typ A – extrafasciální hysterektomie – odstranění dělohy včetně pericervikální tkáně až po úpon poševních kleneb.

Typ B – zahrnuje resekci parametří v rozsahu cca 2 cm u postranních a zadních parametří, hranic resekce předních parametří je průběh ureteru.

Typ C – resekce postranních a zadních parametří na hranici pánevní stěny a předních parametří u stěny močového měchýře. Tato skupina se dále ještě rozčleňuje na podskupiny (**typ C1** – nerve-sparing modifikace – zachování autonomních nervových vláken) a (**typ C2** – s větší radikalitou resekce a poškozením autonomního nervového systému pánve).

Typ D – nejradikálnější výkon, kdy je odstraněna i vnitřní ilická céva a artérie s jejich větvemi. Tento typ je indikován vzácně u lokálně pokročilých nádorů a u recidiv karcinomu děložního hrdla v pánvi.

Tabulka 1. Karcinom děložního hrdla - klasifikace TNM (7. edice, 2010) a FIGO (revize 2009)

TNM	Rozsah onemocnění	FIGO
T1	nádor omezen na dělohu	I
T1a	preklinický nádor – patrný pouze mikroskopicky	IA
T1a1	vertikální rozměr ≤ 3 mm, horizontální ≤ 7 mm	IA1
T1a2	vertikální rozměr ≤ 5 mm, horizontální ≤ 7 mm	IA2
T1b	klinicky patrný nádor	IB
T1b1	největší rozměr nádoru ≤ 4 cm	IB1
T1b2	největší rozměr nádoru > 4 cm	IB2
T2	šíření do prox. 2/3 pochvy nebo do části parametrií	II
T2a	šíření do proximálních 2/3 pochvy	IIA
T2a1	největší rozměr nádoru ≤ 4 cm	IIA1
T2a2	největší rozměr nádoru > 4 cm	IIA2
T2b	šíření do části parametrií	IIB
T3	šíření do parametrií až k pánevní stěně, nebo do dolní 1/3 pochvy	III
T3a	šíření do dolní třetiny pochvy	IIIA
T3b	šíření k pánevní stěně nebo přítomnost hydronefrózy	IIIB
T4	infiltrace sliznice močového měchýře, nebo rekta	IVA (při M0)
N1	postižení regionálních lymfatických uzlin	IIIB (jakékoliv T)
M1	vzdálené metastázy	IVB (jakékoliv T N)

Systematická pánevní lymfadenektomie

zahrnuje odstranění regionálních lymfatických uzlin – tj. tukové lymfatickou tkáň z oblasti povodí těchto cév: zevní ilické, supra-infraobturatorové (hypogastrické), parametriální, společné ilické a presakrální. Význam odstranění lymfatických uzlin je diagnostický (operační staging), prognostický (nádorová infiltrace uzlin je výrazným negativním prognostickým faktorem) a rovněž léčebným (studie prokázaly delší celkové přežívání pacientek, u kterých byla provedena systematická pánevní lymfadenektomie). V případě peroperačního prokázání metastatického postižení pánevních uzlin je možno rozsah lymfadenektomie rozšířit o paraaortální lymfadenektomii (důležité pro upřesnění stagingu pro plánování adjuvantní radioterapie). V chirurgickém stagingu, kterým se řídí TNM klasifikace je pro kategorii N0 třeba minimální zisk 10 lymfatických uzlin. Tento počet byl stanoven s ohledem na rozvojové země. Pokud není provedena detekce sentinelové uzliny ve standardním chirurgickém postupu, odpovídá zisk do 20 uzlin samplingu. Při systematicky provedené pánevní lymfadenektomii je za adekvátní považován zisk více než 20 lymfatických uzlin (6).

Sentinelová uzlina

U časných stadií cervikálních karcinomů lze provést identifikaci sentinelové uzliny (SLNM) patentovou modří a radiokoloidem technecia (Tc 99m), s jejím peroperačním vyšetřením. Event.

prokázání metastatického postižení má význam prognostický a ovlivní další léčebný postup. Naopak, při negativitě nálezu v sentinelové uzlině je pravděpodobnost lymfogenního šíření nádoru minimální. Detekce může být provedena abdominální nebo laparoskopickou cestou. Pozitivita sentinelové uzliny má vést k indikaci radikální hysterektomie v rozsahu C2, nebo k ukončení operace a indikaci primární radikální chemoradioterapie nebo k stagingové operaci/lymfadenektomii v oblasti pánevní a paraaortální. Detekce sentinelové uzliny v současné době nenahrazuje provedení pánevní lymfadenektomie.

Stadium IA1

Riziko metastatického postižení lymfatických uzlin je minimální. Pokud není přítomna lymfangioinvaze nebo angioinvaze, lze za dostatečný výkon považovat konizaci děložního hrdla nebo prostou hysterektomii (typ A) jakoukoliv technikou.

Stadium IA2, IB1 (nádor do 2 cm)

Zde je riziko postižení lymfatických uzlin již vyšší, proto je doporučováno provedení radikální hysterektomie typu B (v případě přání zachování fertility se provádí trachelektomie) se systematickou pánevní lymfadenektomií.

Stadium IB1 (nádor větší než 2 cm), IIA1

Doporučeno provedení radikální hysterektomie typu C1 opět se systematickou pánevní

lymfadenektomií. Peroperační zjištění infiltrace lymfatických uzlin má vést k indikaci radikální hysterektomie v rozsahu C2 nebo k ukončení operace a indikaci primární radikální chemoradioterapie nebo k debulkingu lymfatických uzlin v oblasti pánevní a paraaortální.

Stadium IB2, IIA2

Management stadií IB2 a IIA2 není stále jednotný. Některá pracoviště preferují léčbu konkomitantní chemoradioterapií, jiná provádějí radikální hysterektomii typu C2 s pánevní lymfadenektomií (8).

Je-li během operace zjištěna tumorózní infiltrace parametrií (jedná se tedy o stadium IIB a výše) je metodou volby, a je-li to možné, operaci ukončit s ponecháním dělohy. Tím je umožněno provedení následné kurativní radioterapie.

Operační léčbu lze za určitých okolností použít i u lokálních recidiv v malé pánvi. Mezi základní podmínky provedení operace, které musí být splněny, patří – uspokojivý zdravotní stav pacientky, vyloučení vzdálené diseminace procesu a recidiva nesmí infiltrovat stěnu pánevní. Chirurgické řešení spočívá v exenterační operaci pánve, což je výkon, který je i v současnosti zatížen stále vysokou morbiditou i mortalitou. Vlastní chirurgický výkon se skládá z části ablativní – modifikace je upravena podle svého rozsahu na přední (zachová se rektum), zadní (zachová se močový měchýř a uretra) a totální exenteraci a následné fáze rekonstrukční – rekonstrukce pánevního dna, pochvy, derivaci stolice a moči. Nejčastější indikací výkonu je progresse nebo recidiva nádoru po předchozí primární léčbě. Mortalita u tohoto výkonu dosahuje téměř 10 % (9). Hlavní příčinou peroperační mortality je nevladatelné krvácení. Morbidita (časná i pozdní) dosahuje více než 60 %. Výsledky na velkých souborech pacientek, které podstoupily tento mutilující operační výkon, ukazují i přes vysokou morbiditu a mortalitu na výrazné prodloužení přežití.

2. Radioterapie

Léčba karcinomu děložního hrdla zářením je vysoce efektivní léčbou. U časných stadií jsou výsledky radioterapie srovnatelné s chirurgickou léčbou. Od stadia IIB je pak radioterapie jedinou možnou kurativní metodou léčby. U stadia IVA, B je radioterapie používána jako paliativní léčba, která musí být individuálně uvážena.

Primární radioterapie je tedy metodou volby od stadia IIB a výše, dále je indikována jako metoda volby od stadia IA a výše v případech, kontraindikace operační léčby nebo v případech

Tabulka 2. Mediány hodnot celkového přežití (OS), období bez progresu (PFS) a léčebné odpovědi (RR) dle jednotlivých režimů – studie GOG – 204.

Chemoterapie	Léčebná odpověď (%)	Období bez progresu (měs.)	Celkové přežití (měs.)
PC	29,1	5,82	12,87
VC	25,9	3,98	9,99
GC	22,3	4,70	10,28
TC	23,4	4,57	10,25

vysokého operačního rizika (věk, interní stav pacientky, interkurentní onemocnění) a dále v případě, že pacientka nesouhlasí s primárním operačním řešením.

Radioterapie pokročilých nádorů děložního hrdla je koncipována jako kombinace zevního ozáření a intrakavitární nebo intersticiální brachyterapie. Role brachyterapie spočívá v aplikaci vysoké dávky do oblasti tumoru nebo do oblasti lůžka tumoru po jeho odstranění, zatímco zevní ozáření slouží k aplikaci nižší dávky do větších objemů zahrnujících tkáň a lymfatické uzliny s rizikem subklinického poškození. Zásadou je individuální plánování při respektování tolerance kritických orgánů (močový měchýř, ledviny, rektum, tenké střevo, mícha). Vždy se jedná o kombinaci zevní radioterapie s brachyterapií, vyjma stadia IA a některých stadií IB1 (tumor menší než 1 cm), kdy je možné použít pouze samostatnou brachyterapii. Naopak samostatná zevní radioterapie se provádí pouze u stadia IVA nebo v případě nemožnosti provést brachyterapii v důsledku nepříznivých anatomických poměrů, které nedovolí zavedení uterovaginální aplikace. Celková doba léčby by neměla přesáhnout 52 dní.

Současné plánování **zevní radioterapie** lze označit jako plánování řízené obrazem. Ke stanovení rozsahu nádoru, lokalizaci cílového objemu a vypracování ozařovacího plánu se používá standardně plánovací vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT). Postupně se rozšiřuje využití fúze obrazu CT a magnetické rezonance (MR) umožňující lokalizaci cílového objemu na základě MR a výpočet dávky na základě CT. Využití pozitronové emisní tomografie (PET) je přínosné v diagnostice poškození uzlin, zejména paraaortálních. Zobrazovací vyšetření pánevních a paraaortálních uzlin je nezbytně nutné od stadia IB1–IB2 výše. U nemocných s poškozenými paraaortálními a pánevními uzlinami je indikována radioterapie s objemem rozšířeným na paraaortální oblast. Tyto techniky přináší nové možnosti – zvýšení dávky záření v oblasti nádoru a její snížení ve zdravých tkáních a orgánech. Správné stanovení cílového objemu (objem nádoru děložního čípku, jeho šíření do parametrií nebo pochvy, děloha, děložní vazy, regionální

lymfatické uzliny a event. i poškozené paraaortální uzliny) je u primární radioterapie nádorů děložního hrdla základním pilířem. Zevní kurativní radioterapie je obvykle aplikována frakcionovaně (1,8–2 Gy) do celkové dávky 45–50 Gy.

Brachyterapie umožňuje na rozdíl od zevní radioterapie ozáření objemu s maximálním nádorovým poškozením za většího šetření okolních tkání a v kratším čase. Zdroj záření je umístěn přímo do cílového objemu, čímž je dosaženo aplikace vysoké dávky záření do nádoru, se strmým poklesem záření směrem k okolním zdravým tkáním. Při léčbě karcinomu děložního hrdla se používá především intrakavitární brachyterapie (aplikace zdrojů záření -ovoidů do vaginální klenby a uterinní sondy do dutiny děložní). Rovněž se používá i brachyterapie intersticiální, kdy jsou zdroje aplikovány invazivním přístupem do měkkých tkání (např. do parametrií). Cílovým objemem je děloha, mediální třetina parametrií a vaginální klenby. U „bulky“ tumorů se ještě přidává boost na parametria v dávce 3x2,0 Gy.

Paliativní radioterapie je indikována u lokálně velmi pokročilých nádorů, nádorů vzdáleně metastazovaných a u nemocných v celkově špatném stavu. Způsob aplikace a velikost dávky závisí na projevech nemoci. Nejčastěji jde o ovlivnění krvácení – aplikace jednorázové dávky 8–10 Gy zevním ozářením na oblast dělohy poškozené tumorem. Dávku lze za 1–3 týdny opakovat (10). Obecně mezi hlavní absolutní kontraindikace radioterapie patří nespokojenost pacientky, akutní zánětlivý proces v oblasti pánve nebo dutiny břišní a předchozí ozáření vysokou dávkou v oblasti pánve.

3. Chemoterapie

Začlenění chemoterapie do terapeutických postupů bylo vyvoláno snahou o zlepšení léčebných výsledků. Role chemoterapie je zde však limitována z několika důvodů. Jsou to velmi dobré 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. Oproti chirurgické léčbě a radioterapii má samostatná chemoterapie pouze paliativní potenciál.

Mezi nejlépe působící cytostatika v chemoterapii karcinomu děložního hrdla patří cisplatina. Právě její účinnost v monoterapii se stala výchozí hodnotou pro posouzení nových kombinací. Ve studii GOG-179 byla hodnocena efektivita kombinace cisplatina + topotekan proti cisplatině v monoterapii. Výsledky studie prokázaly převahu kombinace cisplatina + topotekan nad cisplatinou v monoterapii v léčebné odpovědi i prodloužení celkového přežívání pacientek (9,4 proti 6,5 měsícům, $p = 0,017$) (11). Na základě závěrů této studie byla v roce 2006 kombinace cisplatina + topotekan schválena pro léčbu pacientek s recidivou karcinomu děložního hrdla.

Výsledky studie GOG – 204 poukázaly na dobrou účinnost kombinace paklitaxel + cisplatina, jenž dosáhla nejlepších výsledků v léčebné odpovědi a celkového přežití. Studie, která hodnotila účinnost chemoterapie v souboru pacientek ve stadiu IVB nebo s recidivou cervikálního karcinomu, obsahovala čtyři ramena. V každém rameni byla jako základ cisplatina (50mg/m²) a k ní bylo přiřazeno další cytostatikum: paklitaxel – 135 mg/m² v 24 hod. infuzi (PC), vinorelbin – 30 mg/m² bolus v D1+8 (VC), gemcitabin – 1 000 mg/m² i.v. D1+8 (GC) a topotekan – 0,75 mg/m² 30min. infuze D1- 3 (TC). Mediány hodnot celkového přežití (OS), období bez progresu (PFS) a léčebné odpovědi (RR) uvádí tabulka 2 (12).

Žádný z hodnocených režimů tedy nepředčil referenční skupinu (PC). Statisticky významného rozdílu bylo dosaženo pouze v PFS mezi PC a GC. Nicméně rozdíly v délce celkové přežití mezi jednotlivými rameny stojí za to, aby byly brány v potaz při plánování léčby.

V současnosti chemoterapii v léčbě karcinomu děložního hrdla aplikujeme v rámci:

- konkomitantního podání s radioterapií
- neoadjuvantní aplikace před operačním výkonem
- paliativní podání při diseminovaném nebo recidivujícím nádoru

Současné konkomitantní podání chemoterapie a radioterapie lze indikovat u pacientek se zvýšeným rizikem recidiv a metastáz, tedy od stadia T1b2 a výše. Chemoradioterapie je nejčastěji prováděna na bázi cisplatiny v monoterapii v dávce 40 mg/m² 1x týdně po celou dobu radioterapie. Jednotlivá kumulativní dávka zpravidla nepřesahuje 70 mg (10). Kombinace chemoterapie a radioterapie kromě zlepšených výsledků také přináší mnohem vyšší riziko hematologické a gastrointestinální toxicity.

Aplikaci neadjuvantní chemoterapie (NAC) lze zvážit u stadia IB2 a IIA před chirurgickou léčbou, zejména u „bulky“ tumorů. V případě aplikace NAC se očekává zmenšení nádoru, a tím i zlepšení operability a zmenšení rizika diseminace nádoru při operaci. Slibné výsledky s neoadjuvantním podáním vykazuje kombinovaná chemoterapie s cisplatinou a ifosfamidem ve zkrácených intervalech podání a časnou operací do 2 týdnů. NAC umožní snížením rizikových prognostických faktorů selekci pacientek, u nichž není nutno indikovat adjuvantní radioterapii bez ovlivnění onkologických výsledků a se snížením morbiditu způsobené radiační léčbou. NAC je aplikována v dose density režimu, 3 cykly v desetidenních intervalech, u spinocelulárního karcinomu v režimu: ifosfamid 1,75g/m² + cisplatina 75 mg/m², u adenokarcinomu v režimu: adriamycin 50/m² + cisplatina 75/m². NAC představuje účinnou léčebnou modalitu, umožňující provedení chirurgické léčby v dostatečně radikálně (13).

Výhody

- zmenšení primárního tumoru a tím dosažení lepší operability
- snížení výskytu metastáz v lymfatických uzlinách
- zlepšení lokální kontroly (méně relapsů v oblasti malé pánve)
- u indikovaných pacientek bez adjuvantní radiotherapie

Dalším uplatněním chemoterapie je paliativní léčba recidivujícího a metastazujícího onemocnění. Protože chemoterapie u recidiv plní funkci paliativní léčby, je vždy nutno pečlivě vážit její možný přínos a současně ovlivnění kvality života pacientky. Při recidivě karcinomu hrdla děložního můžeme paliativně použít chemoterapii buď v monoterapii nebo v kombinaci více cytostatik. Volba závisí na celkovém stavu ženy, předchozí podstoupené léčbě (především zda-li byla již nějaká chemoterapeutická léčba aplikována) a lokalizaci recidivy (oblast dříve ozařovaná nebo ne). Cisplatina je základním stavebním kamenem chemoterapie této nemoci a stále zůstává zlatým standardem léčby v monoterapii. Mezi další účinná cytostatika patří ifosfamid, topotekan, paklitaxel, vinorelbin a karboplatina. Pokud již byla pacientka primárně léčena chemoradioterapií obsahující cisplatinu, upřednostňujeme pro další léčbu užití cisplatinu v kombinaci s jiným cytostatikem. Zde se nabízí užití cisplatinu s topotekánem nebo s paklitaxelem. Tyto dvě kombinace zvýšily léčebnou

odpověď a prodloužily období bez progresu aniž by výrazně zhoršily kvalitu života pacientky. Alternativou je použití systémové léčby, která cisplatinu neobsahuje (docetaxel, ifosfamid, vinorelbin, irinotekan, epirubicin, 5-fluorouracil, mitomycin-C).

Cílená – biologická léčba

Možnosti cílené – biologické léčby jsou intenzivně zkoumány i u karcinomu děložního hrdla. Povzbudivých výsledků bylo dosaženo u bevacizumabu, což je rekombinantní monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). U pacientek s recidivou nemoci nebo metastatickým onemocněním (stadium IVB) jsou možnosti léčby výrazně omezeny. Studie GOG 240 (14) hodnotila přidání bevacizumabu k chemoterapii u žen s persistencí nádoru, relapsem nebo metastatickým onemocněním. Celkem 452 pacientek bylo randomizováno do 4 ramen, ve kterých byly hodnoceny dva režimy chemoterapie cisplatina + paklitaxel a topotekan + paklitaxel, ke kterým byl nebo nebyl přidán bevacizumab. Hodnocena byla jednak účinnost obou režimů chemoterapie (bez ohledu na přidání bevacizumabu), režim s topotekánem vykázal nižší účinnost při hodnocení přežití bez progresu (PFS) 5,7 vs. 7,6. Přidání bevacizumabu k chemoterapii (oba režimy) vedlo ke zvýšení četnosti odpovědí 48 % vs. 36 %, k prodloužení mediánu PFS 8,2 vs. 5,9 měsíce, ($p = 0,002$) i k prodloužení středního přežití 17,0 vs. 13,3 měsíce, ($p = 0,004$). Benefit z léčby bevacizumabem byl pozorován ve všech podskupinách pacientek, léčba byla účinná i při lézích v dříve ozařovaných oblastech. Výjimkou byla podskupina 86 žen s adenokarcinomem, u nichž byla hodnota HR pro OS vyšší než 1. Hodnocena byla rovněž kvalita života, dle výsledků nevedlo přidání bevacizumabu k jejímu zhoršení, naopak skóre byla číselně (nesignifikantně) nižší průměrně o 1,2 bodu. Prokázána byla i bezpečnost léčby, dle očekávání byla v ramenech s bevacizumabem častější hypertenze stupně ≥ 2 (25 % vs. 2 %), která však nevedla k ukončení léčby, častější byla rovněž tromboembolie (8 % vs. 1 %) a tvorba gastrointestinálních nebo genitourinálních píštěl (6 % vs. 0 %). Studie GOG 240 splnila primární cíl, střední přežití pacientek s tímto obtížně léčitelným onemocněním bylo prodlouženo o 3,7 měsíce.

Dispenzarizace pacientek

Ženu dispenzarizuje a kontroluje pracoviště, které provádí komplexní léčbu. Primárně

chirurgicky léčené pacientky dispenzarizuje onkogynekologické centrum s konziliárním využitím radioterapeutického pracoviště. Primárně ozařované pacientky dispenzarizuje radioterapeutické pracoviště s využitím gynekologických konzilií. Dispenzarizace se provádí minimálně 5 let v doporučených intervalech:

- během prvního a druhého roku každé 3 měsíce
- ve třetím až pátém roku každých 6 měsíců
- poté každý 1 rok

Dispenzární vyšetření obsahuje komplexní gynekologické vyšetření, vyšetření tumor markerů, pokud byly v době stanovení diagnózy pozitivní (SCC u spinocelulárních karcinomů, CEA, CA 125 a CA 19–9 u adenokarcinomů), do třetího měsíce od ukončení léčby a v prvním roce ultrasonografii malé pánve, ledvin, KO a diferenciál, biochemické vyšetření včetně renálních funkcí se opakuje 1 × ročně. Další vyšetření možno považovat za fakultativní a jsou indikována pouze dle symptomatologie a klinické indikace (6).

Po ukončení primární onkologické léčby není u žen kontraindikována hormonálně substituční terapie.

Závěr

Léčba karcinomu děložního hrdla patří do specializovaných onkogynekologických center, která disponují kvalitní diagnostikou a mají zkušenosti s individualizovanou léčbou. Nezbytnou podmínkou je napojení onkogynekologického centra na dobře vybavené pracoviště radiotherapie. Terapeutické rozvaze musí předcházet pečlivá diagnostika, která vyústí v přesné stanovení TNM a FIGO klasifikace. Rozhodnutí o léčebném postupu musí provádět tým lékařů sestavený napříč jednotlivými odbornostmi (radioterapeut, klinický onkolog, onkogynekolog, chirurg, radiodiagnostik, patolog, psycholog).

*Tato práce byla podporována:
RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101.*

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2014–8-10]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
2. Cibula D, Petřelka L, et al. Onkogynekologie, Grada Publishing, Praha, I. vydání, 2009: 616.
3. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 1048–1056.
4. Tachezy R, Mahelova J, Salačova M, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV. *PLoS One*. 2011; 6(7): 21913.

5. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology*. 2013; 1: 138–160.
6. Robová H, Rob, L, Pluta M, et al. Guideline gynekologických zhoubných nádorů: Standard – komplexní léčba časných stadií zhoubných nádorů děložního hrdla. Guideline C53 2013, www.onkogynekologie.com.
7. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008; 9(3): 297–303.
8. Kesic V. Management of cervical cancer. *Europ J Surg Oncol*: 2006; 32(8): 832–837.
9. Chen HS, Sheen-Chen SM. Total pelvic exenteration for primary local advanced colorectal cancer. *J. Surg.* 2001; 25: 1546–1549.
10. Šlampa P, a kol. *Radiační onkologie v praxi*. 2011, 3. vydání, Brno, Masarykův onkologický ústav, s.: 148–155.
11. Long III HJ, Bundy BN, Grendys Jr. EC, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 4629–4633.
12. Monk B J, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27(28): 4649–4655.
13. Robova H, Halaska V, Pluta M, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. *Int J. Gynecol Cancer*, 2010; 20(Suppl2): S42–S46.
14. Tewari KS, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 6. 10. 2014

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.

Oddělení gynekologické onkologie

Masarykův onkologický ústav

Žlutý Kopec 7, 653 53 Brno

josef.chovanec@mou.cz
