

Recidivy gynekologických malignit

Martina Kubecová, Klaudia Regináčová

Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Výskyt recidiv gynekologických maligních nádorů závisí na mnoha faktorech, jako je rozsah primárního nádoru, jeho biologické vlastnosti a radikalita provedené terapie. Jejich léčba je vždy složitější a možnost kurability závisí nejen na velikosti recidivy, jejím uložení, celkovém stavu pacientky, ale zejména na předchozí prodělané terapii. U každé pacientky je třeba stanovit individuální léčebný plán, v němž se uplatňuje chirurgie, radioterapie, chemoterapie a velmi často kombinace těchto metod. Poměrně vysoké procento recidiv gynekologických malignit je vyléčitelné.

Klíčová slova: recidivy maligních gynekologických nádorů, chirurgie, zevní radioterapie, brachyterapie, chemoterapie.

Recurrence of malignant gynaecological tumors

Malignant gynaecological tumors recurrence rate depends on many factors. Most significant ones are primary tumor volume, its biological properties, and radicality of performed therapy. Relapses treatment is always more and more difficult and possibility of recovery depends not only on size of local relapse, its deposition, and patient's condition, but especially on previously performed therapy. Treatment plan has to be created for every patient individually, in which surgery, radiotherapy, chemotherapy, and most frequently a combination of all these methods are considered. Our research suggests that relatively high percentage of gynaecological relapses are curable.

Key words: recurrence of malignant gynaecological tumors, surgery, external beam radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy.

Onkologie 2015; 9(5): 235–238

Úvod

Primární radikální terapie zhoubných gynekologických nádorů, správně indikovaná a kvalitně provedená, je zárukou nízkého výskytu recidiv. S pokročilostí nádorového onemocnění logicky vzrůstá počet recidiv, nejčastěji do dvou let od skončení terapie, není ale výjimkou, že se objeví s velkou latencí i několika let. Pravděpodobnost vyléčení úzce souvisí s velikostí recidivy, s jejím uložení a celkovým stavem pacientky. Velmi limitujícím faktorem je předchozí prodělaná terapie. Chirurgickému řešení jsou přístupné menší nádory, spíše centrálně uložené v pánvi u pacientek v dobrém celkovém stavu. Pokud pacientka nebyla dříve ozařována, pak má radioterapie velký léčebný potenciál. Využívá se zevní radioterapie, brachyterapie a případně kombinaci obou metod. Pokud pacientka prodělala již dříve zevní radioterapii, je nutné možnost reiradiace velmi zvažovat, neboť dávku dříve aplikovanou nelze opomenout. Zdravé tkáně mají určitou toleranci k záření a její překročení vede k jejich poškození. Chemoterapie má své místo v léčbě zejména recidiv ovariálních nádorů, případně potencuje účinek radioterapie. Významný rozdíl je ve výskytu a možnosti terapie recidiv dolního genitálu (nádor děložního hrdla, vagíny a vulvy), nádorů děložního těla a nádorů ovariálních. Nutno říci, že neexistují randomizované studie ani doporučující standardy léčby recidiv gynekologických malignit.

Karcinom děložního hrdla

Příčinou vzniku lokální recidivy, jak po primární léčbě chirurgické tak radiační, je nejčastěji

nezralý (G3) objemný (bulky) tumor a postižení lymfatických uzlin. Do 2 let od skončení terapie vzniká u této diagnózy 76 % recidiv a téměř třetina s latencí více let. S recidivou přežívá více než 3 roky 6 % nemocných.

Významným prognostickým znakem je velikost recidivy. Nejlepší prognózu mají pacientky s recidivou do velikosti 3 cm v oblasti pahýlu poševního po předchozí operaci. Jejich 10leté přežití se udává 52 %, u nehmátných lézí až 72 %, naopak u hmatných 48 %. S velikostí recidivy nad 3 cm výrazně klesá šance na dlouhodobé vyléčení.

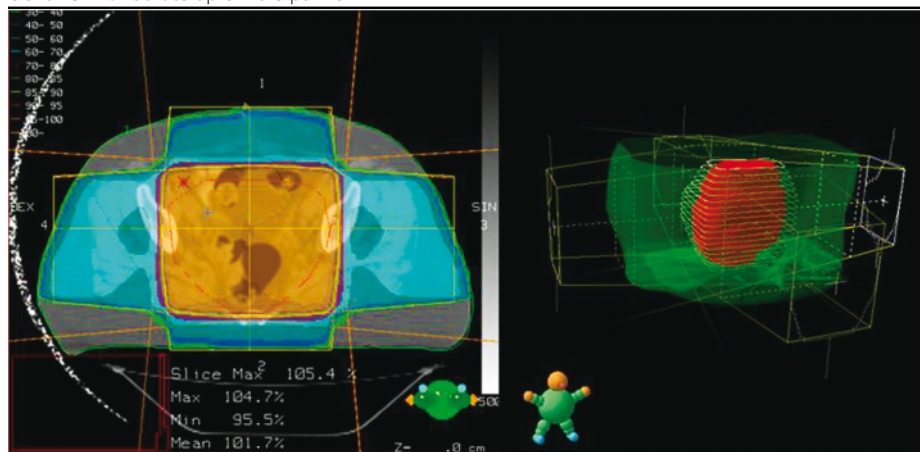
Chirurgie: Uplatňuje se zejména u recidiv uložených centrálně v pánvi u pacientek po primární operaci v celkově dobrém stavu. Malé nádory, které nejsou fixované ke střevu či močovému měchýři, lze obvykle extirpovat. Větší nádory, nebo nádory fixované jsou řešitelné většinou pouze exenterací pánve. Jedná se o náročný

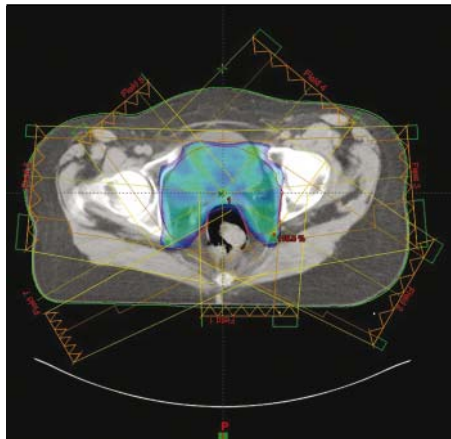
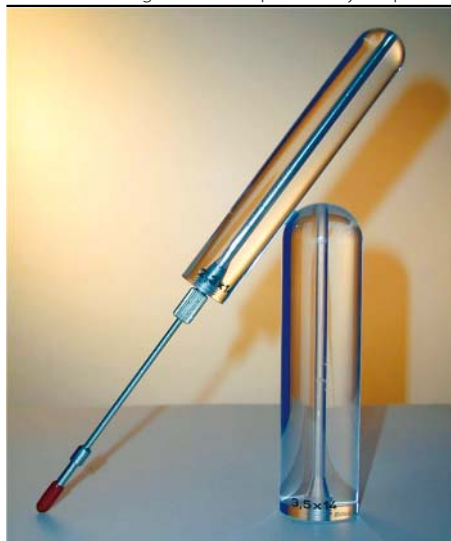
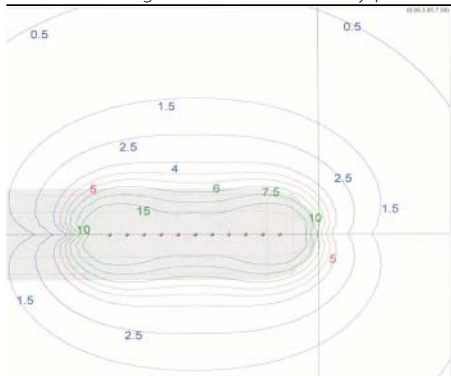
výkon s velmi vysokou morbiditou a mortalitou. U nádorů šířících se směrem k močovému měchýři lze provést přední exenteraci s ponecháním konečníku a naopak u nádorů šířících se k rektu lze provést zadní exenteraci s ponecháním močového měchýře. Rozsáhlejší nádory však vyžadují kompletní exenteraci s odstraněním nejen nádoru, ale i močového měchýře a rekta. Tento zákrok je nutné vždy velmi zvažovat s ohledem na celkový stav pacientky a očekávané přežití.

U pacientek neoperovaných, primárně léčených kombinovanou radioterapií, lze zvažovat chirurgické řešení pouze v případě centrální recidivy s vysokou obezřetností vzhledem k předchozí aplikované vysoké dávce záření.

Radioterapie: Nejlepší léčebné výsledky má u malých recidiv lokalizovaných centrálně v pahýlu poševním po primární radikální operaci bez předchozí pooperační radioterapie. V těchto případech

Obrázek 1. Radioterapie malé pánve



Obrázek 2. IMRT technika**Obrázek 3.** Vaginální válec pro brachyterapii**Obrázek 4.** Vaginální válec – izodózový plán

se kombinuje zevní radioterapie fotony (v dávce 45–60Gy) s vaginální brachyterapií (do celkové dávky 70–90Gy). Dnes výhradně užíváme brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem (HDR) a dávku aplikujeme individuálně, případně v kombinaci s intersticiální brachyterapií. Čím menší je celkový ozařovaný objem, tím větší dávku záření můžeme aplikovat a tím lepší jsou léčebné výsledky. Obecně platí, že dávka nad 70Gy výrazně zlepšuje lokální kontrolu i celkové přežití (obrázek 1).

U recidiv po primární operaci a pooperační radioterapii (většinou zevní RT 45–50Gy na malou pánev a vaginální brachyterapii 10–15Gy v 5mm

Obrázek 5. Stíněný válec

HDR) je léčba méně úspěšná. Reiradiace je možná u malých lézí lokalizovaných např. u stěny pánevní. Zevní radioterapii (fotony) lze aplikovat většinou pouze dávku paliativní (20–30Gy) pomocí speciálních technik (IMRT, IGRT), (obrázek 2) případně potencionovat zevní radioterapii chemoterapií – cisplatinou 1x týdně. Větší dávku lze aplikovat do malých ložisek extrakraniální stereotaktickou radioterapií či radiochirurgií speciálně uzpůsobenými ozařovači – jako je např. Cyber-Knife.

Chemoterapie: V léčbě recidiv karcinomu děložního hrdla má chemoterapie pouze paliativní význam. Největší efekt lze očekávat od cisplatin, topotecanu, paklitaxelu, 5-fluorouracilu a ifosfamidu.

Karcinom endometria

Primární léčbou karcinomu endometria je chirurgické řešení (hysterektomie s oboustrannou salpingo-oophorektomií, s/bez lymfadenektomie, u non-endometroidních karcinomů omentektomie). Mezi rizikové faktory rekurence patří zejména nezralost nádoru (G3), hluboký průnik do myometria a postižení lymfatických uzlin, případně lymfovaskulární invaze, velikost nádoru, vyšší věk a postižení dolního segmentu děložního. Pooperační radioterapie výrazně snižuje riziko výskytu lokální či lokoregionální recidivy (1). Kombinace obou metod však zvyšuje riziko komplikací. Dle dostupných randomizovaných studií bylo prokázáno, že k zevní pooperační radioterapii, resp. kombinaci s brachyterapií jsou indikovány pouze pacientky vysokého rizika. Pacientky nízkého rizika se pooperačně neozařují a pacientky středního rizika jsou indikovány k samostatné pooperační vaginální brachyterapii (2).

Téměř 80 % recidiv se objeví do 2 let od operace a více jak 70 % je lokalizováno v oblasti pa-

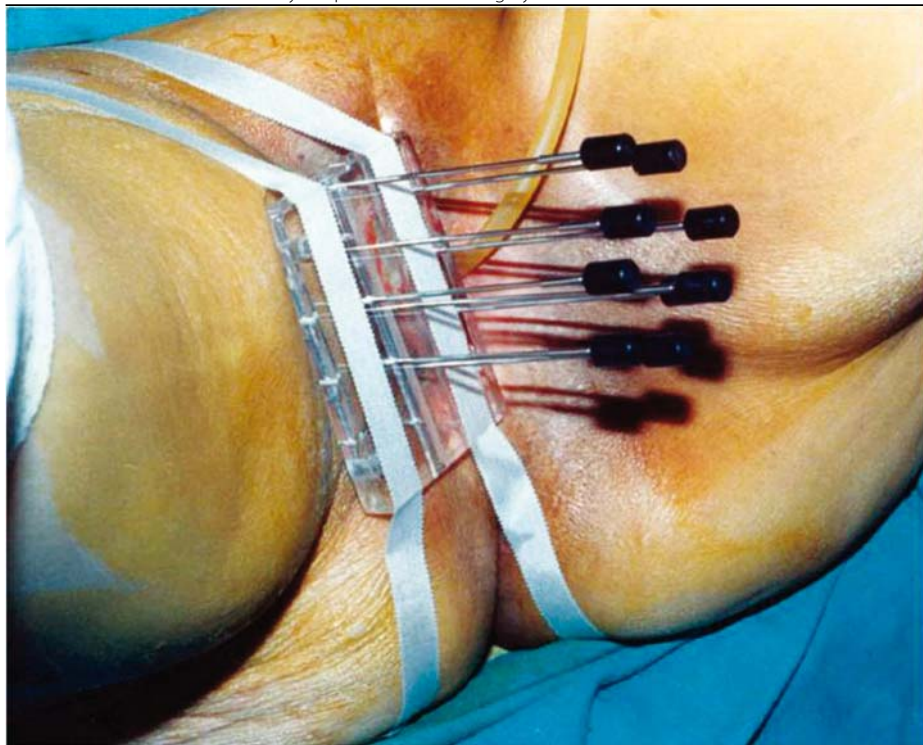
Obrázek 6. Stíněný válec – průřez

hýlu poševního. Zde jsou velmi dobře léčitelné a vyléčitelné až v 73 %. Celkové 3leté přežití u recidiv karcinomu endometria se udává 51 %.

Chirurgie: Chirurgické řešení je vhodné u páhýlových recidiv u pacientek již dříve ozařených. Techniky jsou stejné jako u karcinomu hrdla.

Radioterapie: U dříve neozařených pacientek dosahuje velmi dobrých výsledků. Zevní radioterapie je limitována citlivými strukturami v malé pánvi, zejména kličkami tenkého střeva a rektum. V případě ozařování spádových lymfatických uzlin je nezbytné ozaření i paraaortálních uzlin, které patří k uzlinám regionálním. Zde je nutné nepřekročit přípustné dávky na míchu a ledviny. Dávky i techniky zevní radioterapie jsou stejné jako u karcinomu děložního hrdla.

U povrchných recidiv postihujících pouze vaginální sliznici do hloubky 5 mm lze použít brachyterapii jako samostatnou kurativní metodu. Vaginální válec, který se používá nejčastěji, existuje v různých velikostech a je třeba zvolit maximální velikost, aby stěna vaginy přesně nalehla na jeho stěny (obrázky 3, 4). Je možné použít i stíněný válec, který je schopen ozařit např. pouze polovinu (zadní nebo přední stěnu) nebo čtvrtinu obvodu (obrázky 5, 6). Alternativou vaginálního válce je použití kolpostatu, který je vhodný zejm-

Obrázek 7. Intersticiální brachyterapie – karcinom vaginy**Obrázek 8.** Intersticiální brachyterapie – karcinom vulvy

na pro pacientky s užším introitem a prostornějším poševním pahýlem. Je nezbytné, aby dávka dosáhla minimálně 60Gy v 5 mm od povrchu válce. Vaginální stěna je velmi odolná a snese vysoké dávky záření. Výhodou brachyterapie je rychlý úbytek dávky směrem od zdroje, což přináší nejmenší riziko komplikací ve srovnání se zevní radioterapií. V léčbě recidiv karcinomu endometria využíváme nejčastěji kombinaci zevní radioterapie a brachyterapie (3). Dávky záření jsou stejné jako u karcinomu děložního hrdla. V případě poševních recidiv s hloubkou větší než 5 mm je vhodné kombinovat intrakavitární brachyterapii s brachyterapií intersticiální.

Chemoterapie: Jedná se o paliativní metodu a její užití je nutno vždy zvažovat vzhledem k průměrnému vysokému věku patientek. Nejvyšší účinnost vykazuje kombinace karboplatina a paklitaxel a dále pak cisplatina a doxorubicin. Nejúčinnější je u serózního papilárního karcinomu, který se chová částečně jako ovariiální. Cílená (biologická) terapie je předmětem studií, v popředí zájmu je zejména bevacizumab (Avastin), monoklonální protilátka cílená proti plazmatickému růstovému faktoru cévního endotelu (VEGF), která jeho bloádou způsobí normalizaci nádorového krevního řečiště, regresi nádorových cév a zabrání novotvorbě cév (4).

Hormonální léčba: Karcinom endometria vykazuje u 33 % patientek pozitivní hormonální receptory, estrogenové a progesteronové. Tyto pacientky často odpovídají na hormonální terapii gestageny (Medroxyprogesteron acétát, Megestrol acétát). Používají se nejen u lokoregionálních recidiv, ale zejména v metastatickém stadiu. Jejich tolerance je velmi dobrá a účinnost je vysoká a dlouhodobá, zejména u plicních metastáz. Kontraindikací jejich podávání je tromboembolická nemoc (5).

Karcinom vaginy a vulvy

Jedná se o poměrně vzácné nádory dobře přístupné vyšetření. Procento recidiv se odvíjí od velikosti primárního nádoru a postižení lymfatických uzlin. Chirurgickému řešení jsou přístupné recidivy v oblasti vrcholu vaginy nebo léze lokalizované na vulvě. Ostatní nádory jsou kandidáty

na léčbu radioterapií. Lze použít jak samostatnou brachyterapii, tak kombinaci se zevní radioterapií. Vedle vaginální brachyterapie využíváme v této lokalitě často intersticiální techniky pomocí jehel nebo plastických hadiček (obrázky 7, 8).

Karcinom ovarii

Až 75 % primárních karcinomů ovaria je diagnostikováno v pokročilém stadiu III C. Od toho se odvíjí i četnost recidiv, které mohou být lokalizované v malé pánvi, v nadbřišku a velmi často tvoří drobné ložiskový proces na serózách celé dutiny břišní. Asi ve 20 % případů se recidiva objeví do 6 měsíců od skončené terapie, ve 20 % do 1 roku, ve 30 % do 5 let, pouze asi 25 % zůstává bez recidivy. Rozhodujícími prognostickými faktory jsou rozsah původního onemocnění, reziduum nádoru po operaci a histopatologický typ. Pro epitelové nádory je typická elevace nádorového markru Ca125, která může předcházet symptomy recidivy. Nabízí se proto otázka, zda zahájit terapii již při elevaci Ca 125. Randomizovaná studie MRC OV05/EORTC 55955 „Časná versus odložená léčba relabujícího Ca ovaria“ zpracovala velký soubor patientek (1 442), randomizováno bylo 529 patientek III. stadia po standardní terapii, které byly sledovány každé 3 měsíce a při dvojnásobném vzestupu Ca 125 rozděleny do 2 ramen – a) léčba časná, b) léčba odložená do průkazu tumoru. Nebyl shledán rozdíl v celkovém přežití a u patientek léčených časně došlo ke zhoršení kvality života (6).

Chirurgie: Je základní primární léčbou karcinomu ovarii a má význam i jako R1 resekce ve smyslu debulkingu, zmenšení nádorové hmoty (7). V případě recidivy má význam kurativní, pokud se podaří recidiva odstranit celá, paliativní efekt je významný např. v případě uvolnění střeva při ileózním stavu.

Chemoterapie: Na rozdíl od předchozích gynekologických malignit má chemoterapie u karcinomu ovarii velký význam. Z cytostatik mají největší účinnost platinové deriváty, které jsou součástí i primární terapie. Důležitým momentem pro léčbu ovariiálních karcinomů je časový faktor, za jak dlouho od skončené primární terapie se relaps onemocnění objeví. Za platina-rezistentní je považována nemoc s progresí do 6 měsíců po ukončení primární léčby. Primárně refrakterní onemocnění, kdy dochází k progresi nádoru v průběhu primární cytostatické léčby, se rovněž řadí mezi platina-rezistentní. Při progresi za více než 6 měsíců je nemoc považována za platina-senzitivní a dvojkombinace cytostatik platina a paklitaxel dokáže navodit remisi a oddálit progresi o řadu

měsíců i let. Studie zabývající se účinností podávání trojkombinace (přidání dalšího cytostatika k osvědčené dvojkombinaci) nepotvrdily její přínos (8, 9, 10). U platina rezistentních nádorů se doporučuje chemoterapie 2. řady, nejčastěji ve formě monoterapie (topotekan, gemcitabin, pegylovaný doxorubicin, paklitaxel, docetaxel). Jejich účinnost se udává v rozmezí 6–25 % (11).

Biologická (cílená) léčba: Nádory ovarii jsou bohatě zásobovány krví a mají vysoké hladiny VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor), což je spojeno s progresí nemoci a špatnou prognózou. Bevacizumab (Avastin) je monoklonální protilátka, která vazbou na VEGF normalizuje nádorové krevní řečiště, působí regresi nádorových cév a brání novotvorbě cév. Jeho účinnost v terapii ovariálního karcinomu prokázala řada studií (ICON7, Ocean, GOG0218). Na konci roku 2011 Evropská komise schválila používání bevacizumabu v kombinaci se standardní chemoterapií (karboplatina/paklitaxel) v léčbě 1. linie pacientek s pokročilým stadiem karcinomu ovaria (III., IV.) a u relapsů platina senzitivních pacientek (12, 13). V České republice je dnes zařazen do 1. linie chemoterapie pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem. Léčba relapsů do této indikace zatím nespádá. Z dalších antiangiogenních látek je zkoumán protein aflibercept. Z dalších biologických preparátů, které jsou předmětem studií a které jeví afinitu k léčbě ovariálního karcinomu se řadí inhibitory PARP (olaparib, iniparib, veliparib), které zastavují buněčný cyklus nádorových buněk a způsobují apoptózu. Mezi další zkoumané látky patří např. Sorafenib, Pazopanib, Brivanib, Vatanalib, Lurbinectedin (PM 01183), Trebananib (AMG–386), Alisertib (MLN 8237), Cyclin I aj. V současné době se do popředí zájmu dostává imunoterapie cestou studií (14).

Radioterapie: V léčbě relapsů ovariálních karcinomů nemá zásadní význam, přesto ji nelze opomenout. Má dobrý efekt v případě lokalizovaných relapsů např. v malé pánvi, kdy lze do malého objemu aplikovat dostatečně velkou dávku. V případě drobně ložiskového rozsevu

po dutině břišní lze ozářit celé břicho (WART – whole abdomen radiotherapy) od kopulí bránice až po dno pánevní. Problémem je velký objem, do něhož lze aplikovat dávku maximálně 30Gy. Lze však doozářit menší objem do radikální dávky. Existují studie, které porovnávají efekt WART oproti chemoterapii (karboplatina a paklitaxel). Výsledky neprokazují benefit radioterapie (4).

Hormonální terapie: Po vyčerpání možnosti léčby cytostatiky je možné využít paliativní účinek hormonální terapie. Mezi používané preparáty patří antiestrogeny (tamoxifen), inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol) a analoga gonadoliberinů. Gestageny (megestrol acetát) se používají spíše pro jejich roborující účinek.

Závěr

Význam dobře indikované a kvalitně provedené primární terapie gynekologických malignit je nezbytný. Rozhodování by mělo probíhat v multioborovém odborném týmu, kde kromě chirurga s gynekologicko-onkologickou erudicí by neměl chybět onkolog (klinický a radiační) a patolog. Terapie by měla probíhat v dobře vybavených centrech, kde kromě kvalitního technického vybavení je i zkušený odborný tým. V případech již vzniklé recidivy onemocnění je nutné zvážit možnost kurability procesu a riziko morbidit. Musíme si uvědomit, že největší komplikací pro pacienta je perzistence onemocnění. Pro pacientky ve špatném celkovém stavu je dobrou volbou symptomatická terapie

Literatura

1. Creutzberg CL, van Puten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial carcinoma. Lancet. 2000; 355(9213): 1404–1411.
2. Nout RA, Putter H, Jurgensliemk-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: First results of the Randomized PORTEC-2 Trial. J Clin Oncol 2009; 27(21): 3547–3556.
3. Šlampa P, Petera J, Kubecová M, et al. Malignant tumour of the uterine corpus. Radiation oncology, Galen-Karolinum, Prague; 2007: 265–267.

4. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006; 24(1): 36–44.
5. Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. Acta Oncol 1989; 28(4): 561–566.
6. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 1155–1163.
7. Eisenkop SM, Spiro NM, Friedman RL, et al. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol 2003; 90: 390–396.
8. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced Ovarian Cancer: Phase III Randomized Study of Sequential Cisplatin-Topotecan and Carboplatin-Paclitaxel vs Carboplatin-Paclitaxel. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1547–1556.
9. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1331–1338.
10. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. Br J Cancer 2012; 107(4): 588–591.
11. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 4162–4169.
12. Aghajanian C, Finkler NJ, Rutherford T, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). J Clin Oncol 2011; 29: Abstract LBA 5007.
13. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32(13): 1302–1308.
14. Knuhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi? cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=24637997&dopt=Abstract& K.L.; Karyampudi, L.; Lamichhane, P. et al. Targeted immune therapy of ovarian cancer. Cancer metastasis reviews, Dec 30, 2014, ISSN: 0167-7659

Článek doručen redakci: 8. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 25. 5. 2015

doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.

Radioterapeutická a onkologická klinika

3. LF UK a FNKV, Praha

Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha 10

martina.kubecova@fnkv.cz