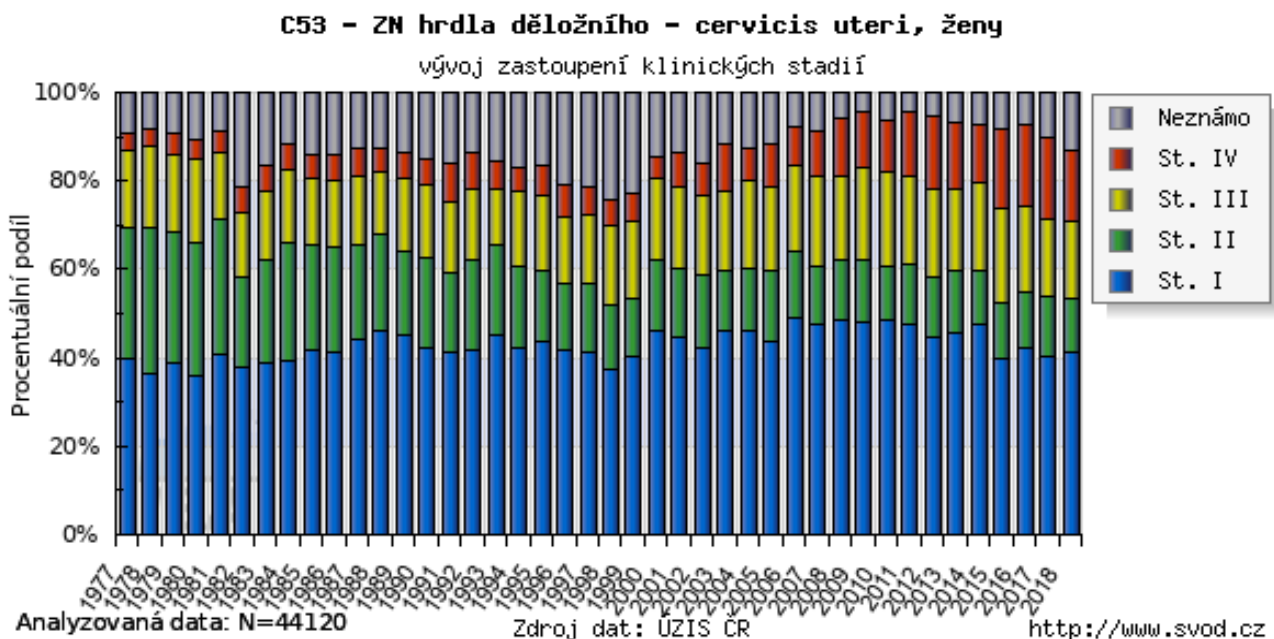
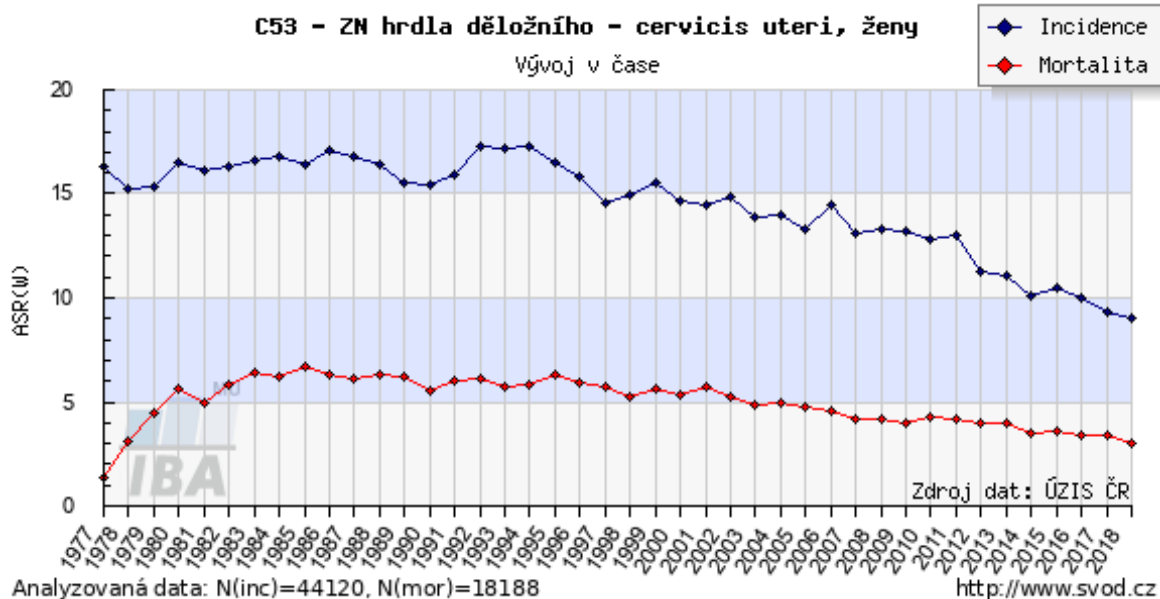


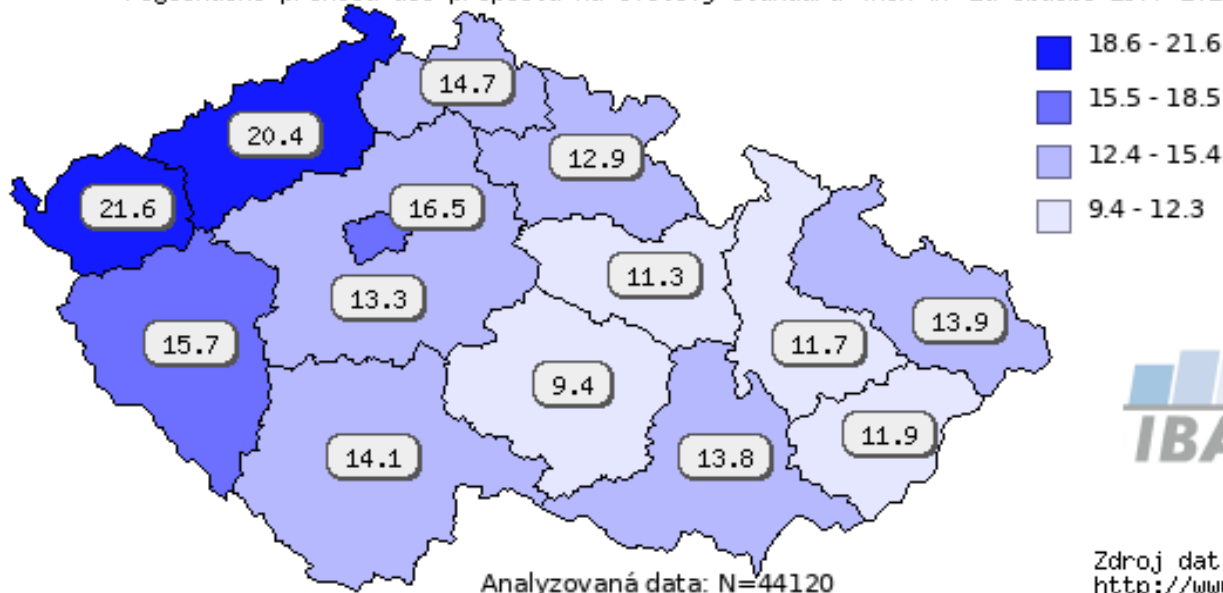
1 Epidemiologie:

Ročně diagnostikujeme v České republice 1 000 až 1 100 těchto nádorů. **Incidence** je i přes mírný pokles v posledních 10 letech stále vysoká. V roce 2018 byla **13,6/100 000 žen** což je 732 nových onemocnění za rok. **Mortalita** je též poměrně vysoká a v roce 2018 byla **5,7/100 000 žen**, což je 310 žen za rok. Křivka incidence invazivních karcinomů prudce stoupá již u žen po 30. roce a často postihuje i ženy v reprodukčním věku, plánující ještě těhotenství. Nejčastěji se karcinom děložního hrdla vyskytuje mezi 34-45 lety a mezi 55-65 lety.



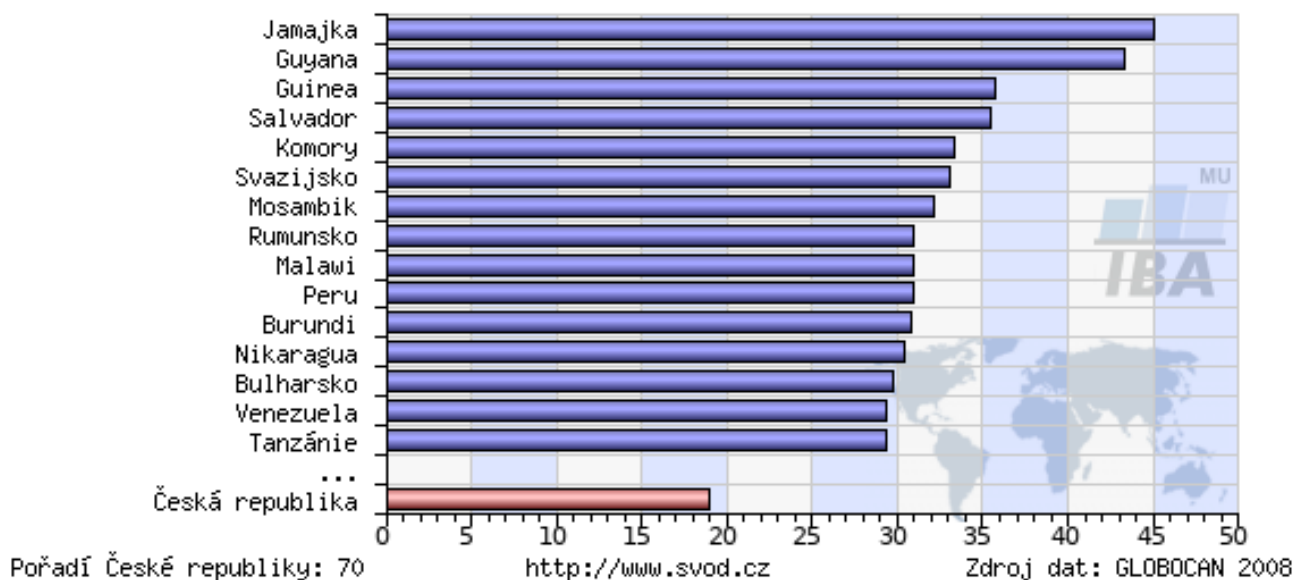
C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri - Incidence, ženy

regionální přehled dle přepočtu na světový standard (ASR-W) za období 1977-2018



C53 - Hrdlo děložní - cervicis uteri, ženy

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočet na 100 000 osob



2 Etiologie:

Hlavním etiopatogenetickým činitelem je infekce **HPV (Human Papillomavirus = Lidský papillomavirus)**. Jedná se o neobalené dvouvláknové DNA viry a podle struktury jejich bazí rozlišujeme u lidí přes 100 typů HPV. Dle onkogenního potenciálu je dělíme do 3 skupin. Do **high risk skupiny** patří HPV typy **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59**. Do **low risk skupiny** řadíme HPV typy **6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 72, 74, 81**. Nejvyšší riziko maligní transformace buněk děložního čípku představují především HPV typy 16 a 18. Přítomnost DNA high-risk HPV se prokazuje v 99,7 % u spinocelulárního karcinomu a v 95 % u adenokarcinomu. K odhalení typu HPV infekce slouží hybridizační testy.

Každoročně se ve světě infikuje Lidským papillomavirem asi 300 milionů žen, z toho asi 100 milionů HPV typem 16 a 18. Promořenost viry HPV v naší populaci je cca 80 %. Maximum výskytu pozorujeme u sexuálně aktivních žen před dosažením 25. roku věku (15-40 %), poté klesá a po 35. roce věku perzistuje virus pouze u 5-10 % žen. Persistence HPV v epitelu čípku děložního souvisí s neschopností imunitního systému eliminovat virus.

V současné době jsou k dispozici **3 profylaktické neživé vakcíny** proti rizikovým kmenům high risk HPV (bivalentní Cervarix – proti HPV 16, 18, kvadrivalentní Gardasil - proti HPV 6, 11, 16, 18, nanovalentní Gardasil9 - proti HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

Ke vzniku samotného nádoru přispívají další tzv. nádorové promotory, všeobecně známé **rizikové faktory** - sexuálně přenosné infekce, časné zahájení pohlavního života, pohlavní promiskuita, neošetřené porodní poranění čípku, kouření, porucha imunity (vrozená, získaná).

3 Histologie:

V převážné většině případů se jedná o **spinocelulární karcinom** z dlaždicového krytu děložního čípku (85-90 %), jež se obvykle dlouhodobě vyvíjí přes zmíněná přednádorová stadia. V 10-15 % případů se jedná o **adenokarcinom** z děložního hrdla, jehož vzniku předchází jen krátkodobý vývoj, postihuje mladší ženy a má výrazně horší prognózu. Zcela vzácně se vyskytuje nádor z pojiva - sarkom děložního hrdla a melanom. Kromě této základní klasifikace je posuzován stupeň nádorové diferenciaci, invaze do krevních a lymfatických cév a do stromatu a významným prognostickým faktorem je také objem tumoru.

3.1 Histologická klasifikace - nejčastější typy:

- Dlaždicobuněčný karcinom rohovějící M 8071/3 Nerohovějící - velkobuněčný M 8072/3 - malobuněčný M 8073/3 Adenokarcinom endocervikální M 8140/3
- Z jasných buněk (clear cell), mesonefroidní M 8310/3 Endometroidní Ca M 8380/
- Karcinom ze subcylindrických buněk - adenoskvamosní M 8560/3 Adenoidně cystický M 8200/3
- Nediferencovaný karcinom M 8020/3

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný postup:

- ošetřující lékař či lékař s kompetencí

5 Stanovení diagnózy – vyšetřovací metody:

Karcinom děložního čípku při kvalitním a efektivním screeningu lze ve většině případů zachytit již ve fázi přednádorových změn. Rozhodující roli v diagnostice má onkologická cytologie, HPV testování a expertní kolposkopické vyšetření. Cílené bioptické vyšetření umožňuje histopatologické posouzení intraepiteliálních změn. Poruchy růstu a vývoje epitelu děložního čípku označujeme jako **přednádorové změny, dysplazie nebo cervikální intraepiteliální neoplázie**.

Dle 4. vydání klasifikace WHO 2014 je starší klasifikace (CIN I. až III. stupně) nahrazována binární kategorizací změn na **low grade squamous intraepithelial lesion (L-SIL)** a **high grade squamous intraepithelial lesion (H-SIL)**. U převážné většiny dysplastických změn zejména LSIL dochází ke spontánní regresi nálezu, jedná se tedy o proces reverzibilní. U jiných případů bývá nález nepravdivosti epitelu dlouhodobě stacionární. Pouze u menšího procenta všech stádií dochází k postupné progresi patologických změn epitelálního krytu a vyvíjí se invazivní karcinom. Tento proces je dlouhodobý, trvající až 10 let. Byly popsány i případy vzniku nádoru po 2 letech. Protože však v současné době nelze spolehlivě určit, které změny budou progredovat, je nutné všechny dysplazie pečlivě zhodnotit a případně léčit. Léčba je chirurgická. Dispenzarizace, ošetřování a dlouhodobé sledování patří do center onkologické prevence s erudovaným personálem a kvalitním laboratorním zázemím pro hodnocení cervikálních patologií. Adekvátní vyšetření rozsahu onemocnění slouží k správnému rozhodnutí o způsobu léčby.

5.1 Vyšetření:

- Základní (obligatorní) vyšetření** slouží ke stanovení rozsahu onemocnění. Kromě anamnézy, interního vyšetření, základní laboratoře hematologické včetně KS a Rh, biochemické s jaterním souborem a vyšetření HbsAg je nutno provést RTG vyšetření srdce a plic, sonografické vyšetření ledvin. Gynekologické vyšetření se opírá o vyšetření nejméně 2 zkušených gynekologů, včetně vyšetření rektálního k posouzení parametrů a při pochybnostech i vyšetření v narkóze. Vaginálním a/nebo rektálním UZ posuzujeme u makroskopických tumorů jejich velikost, objem a rozsah infiltrace stromatu děložního hrdla. Ultrazvuk je vhodný i k posouzení infiltrace parametrů.

- b) b/ Při diagnostických rozpacích nebo nejasném nálezů provádíme **volitelná, fakultativní vyšetření**. Řadíme sem cystoskopické vyšetření a rektoskopii. Dále CT břicha, retroperitonea a malé pánve podává informaci o stavu parenchymatózních orgánů, umožňuje posouzení stavu uropoetického systému, retroperitonea a regionálních lymfatických uzlin. Nukleární magnetická rezonance přispívá k přesnějšímu posouzení stavu měkkých tkání, regionálních lymfatických uzlin, parametrí v okolí děložního hrdla i objemu nádoru a rozsahu stromální infiltrace děložního hrdla nádorem. PET/CT, PET/MR využíváme především u pokročilých nálezů, recidiv a k přešetření před superradikálními výkony.

6 Klinické příznaky

Základními symptomy jsou nepravidelné gynekologické krvácení, krvácení při pohlavním styku, krvavý nebo purulentní výtok, dyspareunie. Pokročilá stadia provází většinou pelvalgie, bolesti zad, dále klinické obtíže v souvislosti s šířením do okolí - při postižení močového měchýře může vzniknout hematurie, útlakem urererů dojde k hydronefróze. Při postižení střev je tendence k obstipaci, která může vést až k ileóznímu stavu. Rozpadem nádorových mas se šířením do okolních tkání mohou vznikat fistulace.

Dále klinické obtíže vyplývající z lokalizace případných metastáz.

7 Klasifikace:

TNM 2017	FIGO 2009	FIGO 2018	
TX			primární nádor nelze hodnotit
T0			bez známek primárního nádoru
Tis			karcinom in situ
T1	I	I	nádor je omezen na hrdlo
T1a	IA	IA	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IA1	IA1	stromální invaze do hloubky <3 mm (ruší se hranice horizontálního šíření menší nebo rovna 7 mm)
T1a2	IA2	IA2	stromální invaze rovna nebo >3 mm až <5 mm (ruší se hranice horizontálního šíření menší nebo rovna 7 mm)
T1b	IB	IB	klinicky zřetelná léze nebo mikroskopická léze se stromální invazí rovna nebo větší 5 mm.
T1b1	IB1	IB1	léze v největším rozměru <2 cm
T1b1	IB1	IB2	klinicky zřetelná léze v největším rozměru 2 cm až <4 cm
T1b2	IB2	IB3	klinicky zřetelná léze v největším rozměru 4 cm a více
T2	II	II	nádor se šíří mimo dělohu, bez šíření ke stěně pánevní či do dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	IIA	bez šíření do parametrí
T2a1	IIA1	IIA1	klinicky zřetelná léze v největším rozměru méně než 4 cm
T2a2	IIA2	IIA2	klinicky zřetelná léze v největším rozměru rovna nebo větší 4 cm
T2b	IIB	IIB	s šířením do parametria, bez šíření ke stěně pánevní
T3	III	III	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo postihuje dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrozu či afunkci ledviny a/nebo postižení pánevních lymfatických uzlin a/nebo postižení paraaortálních lymfatických uzlin
T3a	IIIA	IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy bez šíření ke stěně pánevní
T3b	IIIB	IIIB	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrozu či afunkci ledviny
N1	IIIB	IIIC1	postižení pánevních lymfatických uzlin
M1	IVB	IIIC2	postižení paraaortálních lymfatických uzlin

T4	IVA	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev (leze histologicky ověřena)
M1	IVB	IVB	vzdálené metastázy

FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví

Změny FIGO 2018 vůči FIGO 2009 jsou zvýrazněny.

Klasifikace rozsahu onemocnění podle současného systému FIGO odráží jednak indikaci ke konkrétní léčbě a umožňuje i predikci prognózy.

7.1 Prognostické faktory:

a) Stádium nádorového onemocnění:

Úspěšnost léčby je hodnocena 5letým přežitím a je přímo úměrná stádiu onemocnění. Podle statistických hodnocení velkých celosvětových souborů lze předpokládat 5leté přežití u stádia I v 92 % případů, u stádia II v 75 % léčených žen, ve stádiu III dosahuje 5leté přežití pouze kolem 50 % žen.

b) Objem tumoru:

Z hodnocení velkých souborů vyplývá, že objemnější tumory jsou spojeny s vyšším výskytem nádorového postižení uzlin.

c) Invazivita a postižení lymfovaskulárního prostoru:

S velikostí tumoru také přímo souvisí prorůstání nádoru do hloubky děložního čípku a do lymfovaskulárního prostoru.

d) Nádorové postižení lymfatických uzlin:

Postižení lymfatických uzlin souvisí s výše uvedenými prognostickými faktory. Hodnocení tohoto důležitého prognostického faktoru je závislé na kvalitě stagingového vyšetření a v případě operačních výkonů také na radikalitě jeho provedení a využití současných možností detekce sentinelové uzliny a uzlinového mappingu. Možnost tohoto vyšetření je však limitováno pouze pro vysoce specializované pracoviště, s možností intraoperačního vyšetření zmrzlých řezů odebraných uzlin.

e) Nepříznivá histopatologická kritéria:

Za méně příznivé typy nádoru se považují nádory s nízkou diferenciací (platí pro adenokarcinomy), malobuněčné neuroendokrinní karcinomy a adenokarcinomy se světlóbnou a mezonefoidní složkou.

f) Obecné nepříznivé faktory:

Poruchy imunity, celkový zdravotní stav, přidružené nemoci patří k nepříznivým faktorům.

8 Léčba dle klinického stadia:

8.1 OPERAČNÍ LÉČBA

8.1.1 Léčebná strategie: dle ESGO doporučení (Cervical cancer guideline)

Stadium IA

- doporučenými možnostmi operačního výkonu jsou konizace děložního hrdla a hysterektomie typ A, která může být provedena laparotomicky abdominálně či vaginálně s asistencí laparoskopie.

Stadium IA1

- management závisí na požadavku pacientky na zachování fertility a na přítomnosti LVSI (lymfovaskulární invaze).

a) Stadium IA1 bez LVSI:

- konizace in sano je dostatečným operačním výkonem.
- extrafasciální hysterektomie je další možností, doporučována pacientkám, které neplánují další graviditu, provedení hysterektomie nezlepšuje onkologické výsledky.

b) Stadium IA1 s LVSI:

- indikován chirurgický staging pánevních lymfatických uzlin. Vyšetření sentinelové uzliny (SLNB – biopsie sentinelové uzliny) je akceptovatelnou metodou chirurgického stagingu ke zhodnocení stavu lymfatických uzlin.
- konizace, event.simplexní trachelektomie, či radikální trachelektomie typ A + vyšetření sentinelové uzliny u pacientek s přáním zachování fertility
- extrafasciální hysterektomie, vyšetření sentinelové uzliny u pacientek bez požadavku zachování fertility.
- EBRT na pánev (external beam radioterapie-zevní radioterapie) + BRT (brachyterapie), pokud pacientka není schopna operace nebo odmítne operaci.

Stadium IA2**a) Stadium IA2 bez LVSI:**

- dle doporučení ESGO: konizace nebo extrafasciální hysterektomie jsou považovány za adekvátní léčbu. Může být proveden staging lymfatických uzlin. Dle doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network guideline) indikován staging lymfatických uzlin (vyšetření sentinelové uzliny).

b) Stadium IA2 s LVSI:

- je požadován staging lymfatických uzlin. Vyšetření sentinelové uzliny samotné je akceptovatelnou metodou nahrazující systematickou pánevní lymfadenektomií. U žen s přáním zachování fertility je postup obdobný jako u stadia IA1, LVSI+. Pokud pacientka není schopna operace nebo odmítne operaci, doporučena EBRT na pánev + BRT.

Stadium IB1, IB2, IIA1

- radikální hysterektomie typ C1 nebo C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie, nebo
- primární chemoradioterapie EBRT (external beam radioterapie-zevní radioterapie) +BRT (brachyterapie) + konkomitativní chemoterapie.

Stadium IB3, IIA2

- primární chemoradioterapie EBRT+BRT+CHT (metoda 1. volby), nebo
- radikální hysterektomie typ C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie.

Léčebná strategie zdůrazňuje vyhýbat se kombinaci radikální chirurgie a radioterapie s cílem redukovat morbiditu uvedené kombinované terapie. V rozhodovacím algoritmu je důležité prebiopické zhodnocení stavu lymfatických uzlin radiologickými metodami. U pacientek s **negativními lymfatickými uzlinami** dle zobrazovacích metod je radikální chirurgický postup preferovanou modalitou. Vyšetření sentinelové uzliny před provedením pánevní lymfadenektomie je důrazně doporučováno. Systematická pánevní lymfadenektomie nemůže být nahrazena izolovanou detekcí sentinelové uzliny. Standardním značením sentinelové uzliny je kombinace radiokoloidu s patent blau anebo indocyaninová zeleň samostatně. Všechny sentinelové uzliny a všechny případné suspektní lymfatické uzliny mají být peroperačně vyšetřeny technikou na zmrzlo. Je požadován zisk alespoň 20 uzlin.

Radikalita chirurgického výkonu se odvíjí od přítomnosti prognostických rizikových faktorů identifikovaných předoperačně. Za hlavní rizikové faktory jsou považovány velikost tumoru, hloubka stromální invaze a LVSI. Poslední modifikace klasifikace radikální hysterektomie podle Querleu-Morrow z r. 2017 definuje typ A, B1, B2, C1, C2, D (pozn. od prosté hysterektomie se radikální operace odlišuje ve dvou základních parametrech: resekce parametrů a resekce proximální části pochvy). Zachování vaječníků je možné u premenopauzálních žen u prokázaného skvamozního a obvyklého HPV asociovaného adenokarcinomu. Je nutné připojit bilaterální salpingektomii. Roboticky asistovanou radikální hysterektomií je vhodné indikovat pouze u nádorů s velikostí menší než 2 cm (s ohledem na výsledky LACC studie z r. 2018).

Pacientkám s přáním zachování fertility ve stadiu IB1 lze nabídnout vaginální nebo abdominální/laparoskopickou radikální trachelektomii (typ B) se současnou systematickou pánevní lymfadenektomií s vyšetřením sentinelové uzliny. Primární podmínkou je negativní stav lymfatických uzlin. Fertilitu zachovávající výkon lze doporučit pacientkám s velikostí tumoru do 20 mm a maximální infiltrací stromatu do poloviny. Výkon není určen pro vzácné histologické subtypy včetně neuroendokrinního karcinomu a non-HPV asociovaného adenokarcinomu z důvodu jejich agresivního biologického chování. Radikální chirurgická léčba je preferována. V případě kontraindikace operačního výkonu nebo při odmítnutí operace je možností také primární chemoradioterapie.

V případě **peroperační detekce metastatického postižení lymfatických uzlin** je doporučeno upustit od hysterektomie i pánevní lymfadenektomie (s výjimkou extirpace bulky uzlin) a může být provedena nízká (tj. do odstupu a.mesenterica inf.)

stagingová paraaortální lymfadenektomie, nebo extirpace bulky uzlin v paraaortální oblasti. Pacientky mají být odeslány k zahájení primární chemoradioterapie.

U pacientek s **metastatickým postižením pánevních lymfatických uzlin dle výsledku radiologického stagingu** je indikována primární chemoradioterapie. Lze zvážit disekci paraaortálních lymfatických uzlin minimálně do výše dolní mezenterické arterie v případě negativního radiologického nálezu v retroperitoneu s cílem upřesnění stagingu. Možností je i debulking suspektních pánevních uzlin.

U pacientek **ve stadiu IB3 (bulky) a u stadia IIA2** je dle doporučení ESGO i dle doporučení NCCN preferována kurativní zevní radioterapie s brachyterapií a konkomitantní chemoterapií. Jako další možnost je uvedena radikální hysterektomie typ C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie.

Neoadjuvantní chemoterapie následovaná radikálním operačním výkonem je dle ESGO guidelines považována za kontroverzní postup.

Tab. Výše rizika ve vztahu k prognostickým faktorům a odpovídajícímu typu resekce parametrií

Výše rizika	Velikost tumoru	LVSI	Hloubka invaze	Typ hysterektomie dle Q-M
Nízké riziko	< 2cm	Negativní	vnitřní 1/3	B1 (A)
Střední riziko	> 2cm < 2cm	Negativní Pozitivní	jakákoliv jakákoliv	B2(C1)
Vysoké riziko	> 2cm	Pozitivní	jakákoliv	C2

8.1.2 Adjuvantní léčba

Adjuvantní (chemo)radioterapie (kombinace zevní RT a brachyterapie bez chemoterapie nebo s chemoterapií) je indikována dle rizikových faktorů. U pacientek po radikálním operačním výkonu bez průkazu metastatického postižení lymfatických uzlin, s negativním chirurgickým okrajem a bez postižení parametrií je doporučována adjuvantní radioterapie v případě kombinace rizikových faktorů. Pacientky s pozitivními pánevními uzlinami, pozitivním chirurgickým okrajem nebo postižením parametrií v definitivní histologii mají být léčeny adjuvantní konkomitantní chemoradioterapií vždy. Při pooperační radioterapii se většinou používá dávka 40-46 Gy, event. v kombinaci s brachyterapií v dávce 15-20 Gy (biologický ekvivalent). V případě metastatického postižení paraaortálních uzlin je nutné vyloučit vzdálenou diseminaci (CT hrudníku nebo PET-CT). Pozitivní paraaortální uzliny jsou indikací k zevní radioterapii na oblast pánve a paraaortálních uzlin konkomitantně s chemoterapií a event. BRT (pozitivní vaginální resekční okraj). Adjuvantní radioterapie se týká i chirurgicky neadekvátně řešených pacientek. Alternativou je doplnění radikalizujícího operačního výkonu s dalším postupem dle definitivního histologického nálezu.

Stadium IIB, III, IVA – indikována primární chemoradioterapie

U klinických stadií IIB, III a IVA je standardním léčebným **postupem kombinace zevní radioterapie a brachyterapie, k potenciaci radioterapie je konkomitantně podána chemoterapie (většinou cisplatina 40 mg/m², á 7 dní)**. Při kombinované radioterapii je léčba zahájena zevní radioterapií a brachyterapie je zahájena v době, kdy je to technicky možné a z hlediska pokrytí cílového objemu výhodné, nejčastěji ve 3. týdnu zevní radioterapie při použití HDR brachyterapie, event. ve 4.-5. týdnu při použití LDR brachyterapie. Načasování brachyterapie by nemělo prodloužit celkovou dobu léčby nad 7 (až 8) týdnů. Při primární radikální radioterapii nádorů děložního hrdla (v rámci brachyterapie) se zavádí uterinní sonda do dutiny děložní a ovidy do poševních kleneb. Léčebná schémata na různých pracovištích částečně liší. Celková aplikovaná dávka se řídí stadiem onemocnění. Zevní radioterapií se při primární léčbě většinou aplikuje na pánev 42-46 Gy, ve standardní frakcionaci, tj. 1,8 nebo 2,0 Gy na frakci, 1 frakce denně, 5 dní v týdnu (např. 25 x 1,8 Gy). Brachyterapií se dodává dávka 30-42 Gy (biologický ekvivalent), u pokročilejších stadií se ještě dosycují parametria, při postižení paraaortálních uzlin se na tuto oblast aplikuje dávka 44-45 Gy, popřípadě s dosycením na 50 Gy.

Pozn. u stadia IVA – je léčebnou metodou první volby zevní radioterapie či chemoradioterapie, brachyterapie většinou není indikována vzhledem k vysokému riziku vzniku vezikovaginální nebo rektovaginální píštěle.

V raritních případech může být určitou alternativou exenterace pánve u pacientek bez postižení lymfatických uzlin (T4 N0 M0).

Stadium IVB

- je doporučena **paliativní chemoterapie** (karboplatina/paklitaxel nebo cisplatina/paklitaxel v 1.linii), s event.přidáním **bevacizumabu** ke standardní chemoterapii u pacientek s dobrým performans status (0-1). V případě klinických potíží je doporučena paliativní léčba zaměřená na symptomy pacientky, paliativní radioterapie je indikována v případě vaginálního krvácení nebo pánevní bolesti.

8.2 SYSTÉMOVÁ LÉČBA – chemoterapie, biologická léčba (bevacizumab)

Chemoterapie je využívána v léčbě perzistujícího, relabujícího nebo metastatického cervikálního karcinomu (event. v kombinaci s bevacizumabem). Z paliativních chemoterapeutických režimů je možné uvažovat o monoterapii cisplatinou nebo kombinovaných režimech (preferovány režimy na bazi platiny + paclitaxel). Bevacizumab je rekombinantní monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou (nebo alternativně u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba platinou, s paclitaxelem a topotekanem) je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku, kde již není indikována léčba operační a radioterapie. Trvalá úhrada bevacizumabu (ve výše uvedené kombinaci s chemoterapií) v ČR je od 1.10.2020. Doporučená dávka přípravku Avastin je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze. Doporučuje se, aby léčba trvala do progresu nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Pokud je nutno odstoupit od určité složky chemoterapie, je možné při dobré toleranci v bevacizumabu pokračovat.

8.2.1 Chemoterapeutické režimy:

a) Konkomitantní chemoterapie k potenciaci kurativní radioterapie

	dávka (mg/m ³)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	1* týdně

b) Do získání objektivních dat by se měla neoadjuvantní chemoterapie podávat v rámci klinických studií, výsledky doposud publikovaných randomizovaných studií jsou kontroverzní.

c) Paliativní chemoterapie při recidivě či diseminaci onemocnění

Lokoregionální recidiva onemocnění: Management léčby lokoregionálních recidiv je závislý od předchozí léčby, kterou pacientka absolvovala s adjuvantním či kurativním záměrem. U pacientek lze zvážit operaci v případě, že pacientka neabsolvovala RT, možno pacientce nabídnout samotnou RT nebo konkomitantní CHT/RT. U centrální recidivy v oblasti pánve velikosti kolem 2 cm možno uvažovat i o exenteraci pánve s/nebo bez intraoperativní RT. V případě, že výše uvedené metody nejsou možné je indikována aplikace paliativní chemoterapie. U léčby recidiv lze chemoterapií prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR.

8.2.2 Metastatické onemocnění

U solitárních vzdálených MTS je indikována resekce s /nebo bez následné radioterapie.

V případě, že operabilita není možná, lze zvážit lokální ablativní metody s/nebo bez radioterapie nebo samotnou RT eventuálně konkomitantní CHT/RT. V případě mnohočetné diseminace onemocnění je indikována paliativní chemoterapie. V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, paclitaxel. Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil, mitomycin C, irinotekan. Paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, bevacizumab nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů děložního čípku (nutno se souhlasem RL). V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, paclitaxel. Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil, mitomycin C, irinotekan. Paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, bevacizumab nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů děložního čípku (nutno se souhlasem RL).

d) Chemoterapie jako součást primární léčby sarkomů

Nejúčinnější monoterapií je doxorubicin. V případě kombinované terapie se používají kombinované režimy stejné jako pro sarkomy měkkých tkání - viz příslušná kapitola.

e) Podpůrná léčba

Hormonální substituční léčba (HRT) u stavů těžkých výpadových jevů a hrozící osteoporóze. Indikace je nyní individuální a je nutné zvážit přínos HRT proti možným rizikům dlouhodobé substituce.

Chemoterapeutické režimy vhodné pro 1. linii paliativní léčby:

	dávka (mg/m ³)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	50	1.	á 3 týdny
paclitaxel	135	1.	á 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	
opotekan	0,75	1.-3.	s 3-4 týdny
CBDCA (karboplatina)	AUC5	1.	á 3 týdny
paclitaxel	135	1.	á 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	á 3 týdny
paclitaxel	135-175	1.	
bavacizumab*	15	1.	á 3 týdny
paclitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.- 3.	á 3 týdny
paclitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.-3.	
bevacizumab*	15	1.	á 3 týdny

*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 7. 3. 2016 rozhodnuto.

8.2.3 Kombinovaná chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	50	1.	
ifosfamid	5 g/m ³	24 hod. i v. ínf.	a 3-4 týdny
mesna		kontinuálně	
Monoterapie:			
doxorubicin	60-70	1.	a 3 týdny

Režimy ve 2. linii léčby docetaxel* + gemcitabin* epirubicin, docetaxel*

Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.

*Docetaxel a gemcitabin nejsou dle SPC k léčbě sarkomů schváleny (nutno se souhlasem RL).

8.2.4 Paliativní onkologická léčba

- doporučení k paliativní onkologické léčbě vychází z rozhodnutí multioborového týmu, je přísně individuální a smyslem léčby je stabilizace onkologického onemocnění a léčba symptomů, tato terapie nemá kurativní potenciál.
- do léčebného schématu je možné zařadit chemoterapii (kombinace taxan/platinový derivát) s event.přidáním bevacizumabu (viz výše).
- chirurgické intervence související s progresí onemocnění (neurochirurgické výkony při míšních kompresích, vyvedení derivační stomie apod.).
- u nádorů lokálně velmi pokročilých, metastazovaných (metastazy plicní, kostní, uzlinové atd) nebo u nemocných v celkově špatném stavu lze indikovat paliativní radioterapii. Cílem paliativní radioterapie je především úleva od obtíží, proto se při paliativní radioterapii používá minimální cílový objem a zkrácená doba léčby. Paliativní radioterapie se využívá pro svůj hemostyptický a analgetický efekt. 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 dávkou lze za 1-3 týdny případně opakovat. V případě vaginálních krvácejících metastáz lze zvážit paliativní vaginální aplikaci brachyterapie.

8.2.5 Léčba recidivujícího onemocnění

Řídí se individuálním přístupem na základě celkového stavu pacientky (v souvislosti s předléčeností) a počtem a lokalizací ložisek. Většina recidiv (76 %) vzniká do dvou let od ukončení léčby. Pouze 6 % nemocných přežívá déle než 3 roky po diagnóze recidivy. Recidivy jsou lokoregionální nebo systémové.

Management léčby **lokoregionálních** recidiv je závislý od předchozí léčby. Lokoregionální recidivy po chirurgickém výkonu bez adjuvantní radioterapie jsou řešeny samotnou radioterapií nebo konkomitantní chemoradioterapií s cDDP. Lokální recidivy v pánvi v poradiačním terenu lze v případě operability řešit pánevní exenterací. Tento výkon provází mortalita 3 % a morbidita 50 %. Základní podmínkou exenteračních výkonů je centrální lokalizace recidivy a vyloučení vzdálených metastáz včetně postižení pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin. Alternativní možností (u pacientek neschopných operace) u centrální recidivy je reiradiace. V případě laterální recidivy lze zvážit laterálně extendované resekce. V případě, že chirurgická exstirpace s dosažením kompletní resekce není možná, je indikovaná paliativní chemoterapie event. v kombinaci s bevacizumabem. U léčby recidiv lze chemoterapií prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR.

Metastatické onemocnění: u solitárních vzdálených MTS lze zvážit resekci s/nebo bez následné radioterapie. V případě, že operabilita není možná, lze zvážit lokální ablativní metody s/nebo bez radioterapie nebo samotnou RT eventuálně konkomitantní CHT/RT. V případě mnohočetné diseminace onemocnění je indikována paliativní chemoterapie, event. v kombinaci s bevacizumabem. V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, paclitaxel. Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil (pozn. není standardní doporučení pro 2. linii chemoterapie, tyto pacientky jsou kandidátkami pro zařazení do klinických studií).

8.3 RADIOTERAPIE

Převážně se jedná o primární radioterapii při stádiích pokročilejších, než II a. Indikací k radioterapii může být i celkový stav nemocné nepříznivý pro chirurgickou intervenci, nebo přání nemocné, či nesouhlas s operačním výkonem. Může se jednat také o léčbu adjuvantní nebo paliativní při recidivě nebo progresi onemocnění. Podrobný standard je vypracován pracovištěm KRO a každá pacientka před plánováním radioterapie prochází odbornou indikační komisí týmů onkogynekologů a radioterapeutů.

Příklady schémat pro brachyradioterapii HDR (s vysokým dávkovým příkonem):

Zevní RT 45 Gy + BRT 5*5,5 Gy , celková EQD2 ~ 80 Gy Zevní RT 45 Gy + BRT 5*6 Gy, celková EQD2 ~ 85 Gy + boost na parametria 3*2,0 Gy (6 Gy) u IIB bulky-IIIB.

Samostatná zevní radioterapie se provádí pouze u pokročilých stádií onemocnění (T4a) či v případě odmítnutí výkonu pacientkou. V těchto případech se lze pokusit o kurativní přístup použitím cílené zevní RT až do dávky 70-80 Gy.

8.3.1 Adjuvantní léčba

V případě N0:

- observace nebo
- v případě kombinace rizikových faktorů (velikost tumor, stromální invaze, lymfovaskulární invaze) splňující Sedlisova kritéria - zevní RT na pánev

V případě N+ (pánevní uzliny) nebo pozitivní resekční okraj nebo pozitivní parametrium:

- zevní RT na pánev + CHT ± BRT (BRT u pozitivního nebo těsného vaginálního resekčního okraje).

V případě N+ (paraAo uzliny) - nutno vyloučit vzdálenou diseminaci:

- zevní RT na pánev a paraAo uzliny + CHT ± BRT (BRT u pozitivního nebo těsného vaginálního resekčního okraje).

Schéma adjuvantní radioterapie

v případě kombinované radioterapie: zevní radioterapie 45-50,4 Gy (25-28*1,8 Gy, celkem 5-5,5 týdnů) ± brachyterapie (aplikace LZ nebo vaginálních ovoidů - kolpostatu do apexu pochvy, dávka u HDR: 2*5,0 Gy).

8.3.2 Paliativní radioterapie

U nádorů lokálně velmi pokročilých, metastazovaných nebo u nemocných v celkově špatném stavu lze indikovat paliativní radioterapii. 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

U nemocných s očekávaným přežitím několika měsíců se provádí řádné plánování léčby s individuálně volenou dávkou i frakcionací.

8.3.3 Radikální radioterapie

Klinický cílový objem (CTV) zahrnuje GTV (nádor cervixu včetně jeho šíření do parametrií a/nebo pochvy), dále je anatomicky určen oblastí cervixu, dělohou, postranními děložními vazy (parametria) a zahrnuje také uterosakrální ligamenta a dostatečnou část nepostižené pochvy (minimálně 3 cm od tumoru). Součástí objemu jsou postižené uzliny, dále uzliny vnitřní, zevní, presakrální a obturatorní. V případě bulky tumoru, suspektního nebo potvrzeného postižení dolních pánevních uzlin jsou do cílového objemu zahrnuty i společně ilické uzliny. V případě postižení společných ilik a/nebo paraaortálních uzlin jsou do cílového objemu zahrnuty i paraaortální uzliny po odstup renálních cév (resp. výše pokud jsou postižené uzliny ve vyšších etážích). Pokud je postižena distální (kaudální) 1/3 pochvy jsou v CTV i uzliny inguinální.

8.3.4 Adjuvantní radioterapie

Klinický cílový objem (CTV) zahrnuje kraniální část pochvy (horní 3-4 cm) a parametria. Součástí objemu jsou uzliny vnitřní, zevní, presakrální a obturatorní. V případě postižení dolních pánevních uzlin jsou do cílového objemu zahrnuty i společně ilické uzliny. V případě postižení společných ilik a/nebo paraaortálních uzlin jsou do cílového objemu zahrnuty i paraaortální uzliny po odstup renálních cév (resp. výše pokud jsou postižené uzliny ve vyšších etážích). Pokud je postižena distální (kaudální) 1/3 pochvy i uzliny inguinální.

8.3.5 Konkomitantní chemoradioterapie

U lokálně pokročilých stadií je doporučeným postupem podání konkomitantní chemoterapie - cisplatina 40 mg/m² 1x týdně. Jednotlivá dávka nepřesahuje 70 mg/m². Kromě zlepšení léčebných výsledků lze očekávat také výrazně vyšší riziko akutní hematologické a gastrointestinální toxicity. Konkomitantní chemoradioterapie je indikována u pacientek v dobrém stavu, s přiměřenými hodnotami krevního obrazu a biochemických testů (především renální funkce).

8.3.6 Léčba recidiv

Řídí se individuálním přístupem na základě celkového stavu pacientky (v souvislosti s předléceností) a počtem a lokalizací ložisek.

9 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitky léčby u každého podílejícího se oboru

Za chirurgickou léčbu je odpovědný onkogynekologický tým. U lokálně pokročilých onemocnění může být chirurgická léčba vedená multioborově ve spolupráci s urologem a chirurgem (exenterační výkony). Radioterapie patří do kompetence radiačního onkologa. Za podávání chemoterapie je odpovědný vedoucí onkogynekologického oddělení, klinický onkolog a případně radiační onkolog (konkomitantní chemoterapie). Pacientka je referována v Komisi pro gynekologické nádory.

10 Doporučení sledování – follow up:

10.1 Intervaly sledování:

První 2 roky každé 3 měsíce 2. až 5. každých 6 měsíců

Další roky kontroly 1x ročně

Při jakýchkoli potížích a příznacích kontroly mimořádné.

10.2 Standardní vyšetřovací postupy při follow up

Komplexní gynekologické vyšetření + event. sonografie malé pánve RTG plic, sono jater a ledvin v prvním roce laboratorní vyšetření - krevní obraz a diff., ZBV 1x ročně. Další vyšetření podle symptomatologie.

11 Stanovení odpovědné osoby za sledování

Dispenzarizace pacientek je vedená lékařem onkogynekologické ambulance. Pacientky, které podstupují radioterapii, jsou současně sledovány radiačním onkologem.

12 Literatura:

www.linkos.cz

www.onkogynekologie.com

www.klinickaonkologie.cz

www.cgps.cz

www.nccn.org

www.uzis.cz

www.svod.cz

www.esgo.org