

NÁDORY TĚLA DĚLOŽNÍHO

C54

Datum vydání: 28. 12. 2023

Verze: 03

Počet stran: 19

Autor: MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a kolektiv

Schválil: MUDr. Lukáš Velev, MHA

Ředitel Nemocnice Jihlava, p.o.

Obsah

1. Diagnostika	3
2. TNM klasifikace (8. verze)	4
3. Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2019)	7
4. Prognostické faktory	8
5. Strategie léčby podle rizikových skupin.....	10
6. Modality léčby	15
7. Dispenzarizace	19

1. DIAGNOSTIKA

Obligatorní vyšetření (staging):

- anamnéza a fyzikální vyšetření vč. vyšetření per rectum
- biopsie endometria (hysteroskopie/separovaná abraze)
- zobrazovací metody:
 - CT hrudníku, břicha a pánve – nativně a po aplikaci KL i.v. + pozitivní či negativní KL p.o., nativně od jugula po symfýzu, postkontrastní vyšetření-arteriální fáze játra-ledviny, venózní fáze od jugula po symfýzu
 - rtg plic (pokud nebylo provedeno CT hrudníku, u nepokročilých nádorů)
 - expertní onkogynekologický UZ (vag, abdomin.)
 - UZ ledvin (po operaci před RT, k vyloučení iatrogenní hydronefrózy)
- patologie - závěr musí obsahovat MKN kód, MKN-O kód a TNM klasifikaci, dále tyto údaje:
 - CT hrudníku, břicha a pánve – nativně a po aplikaci KL i.v. + pozitivní či negativní KL p.o., nativně od jugula po symfýzu, postkontrastní vyšetření-arteriální fáze játra-ledviny, venózní fáze od jugula po symfýzu
 - rtg plic (pokud nebylo provedeno CT hrudníku, u nepokročilých nádorů)
 - expertní onkogynekologický UZ (vag, abdomin.)
 - UZ ledvin (po operaci před RT, k vyloučení iatrogenní hydronefrózy)
 - (postižené/vyšetřené)
- laboratorní vyšetření:
 - PSA (celkový, poměr volný PSA/vázaný PSA, v intervalu 2-10 ng/ml)
 - krevní obraz, biochemie, vč. jaterních testů a renálních funkcí
- ostatní doplňková vyšetření:
 - u žen gynekologické vyšetření
 - stanovení nutričního stavu

Fakultativní vyšetření:

- PET-CT – vyloučení extraabdominálního postižení (při recidivách)
- MRI jater – diff. dg. metastáz a hemangiomů
- CEUS jater - diff. dg. jaterních lézí

2. TNM KLASIFIKACE (8. VERZE)

Klasifikace se používá pro karcinomy a karcinosarkom. Klasifikace TNM je založena na klinickém nebo patologickém stagingu a klasifikace FIGO na chirurgickém stagingu.

Regionální mízní uzliny:

- 1) pánevní: hypogastrické (obturatorní a vnitřní ilické), zevní ilické, společné ilické, parametriální a presakrální
- 2) paraaortální.

Klinická TNM klasifikace:

Tx	primární nádor nelze posoudit
T0	žádné známky primárního nádoru
Tis	karcinom in situ, preinvazivní karcinom
T1	nádor postihuje submukózu
T1a	bez invaze do myometria nebo postižení méně než ½ myometria
T1b	nádor postihuje více než ½ myometria
T2	nádor infiltruje cervikální stroma, ale nešíří se mimo dělohu
T3	nádor postihuje subserózu, neperitonealizované perikolické /perirektální tkáň
T3a	nádor infiltruje serózu a/nebo adnexa (přímým šířením či metastázami)*
T3b	nádor se šíří na pochvu a/nebo do parametrií
T4	nádor postihuje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva (pozn. přítomnost bulózního edému nestačí ke klasifikaci T4)
Nx	regionální mízní uzliny nelze posoudit
N0	bez metastáz v regionálních mízních uzlinách
N1	metastázy do pelvických mízních LU
N2	metastázy do paraaortálních mízních LU
Mx	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy vč. metastáz do ne-regionálních uzlin

*) Pozitivní cytologie z laváže nemění stádium

Patologická TNM klasifikace:

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M. Výjimka: pTNM nemá pT1 klasifikaci. Mikroskopická invaze do hrdla měchýře se klasifikuje jako pT3a. Pozitivní resekční okraje se označují jako R1.

Rozdělení do stádií:

FIGO 0	Tis	N0	M0
FIGO IA	T1a	N0	M0
FIGO IB	T1b	N0	M0
FIGO II	T2	N0	M0
FIGO IIIA	T3a	N0	M0
FIGO IIIB	T3b	N0	M0
FIGO IIIC1	T1, T2, T3	N1 (pánevní)	M0
FIGO IIIC2	T1, T2, T3	N2 (paraaortální)	M0
FIGO IVA	T4	jakékoliv N	M0
FIGO IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Leiomyosarkom a endometriální stromální sarkom

T1	nádor omezen na tělo dělohy
	T1a nádor do 5 cm v největším rozměru
	T1b nádor větší než 5 cm
T2	nádor se šíří mimo dělohu, v pánvi
	T2a nádor postihuje adnexa
	T2b nádor postihuje jiné pánevní tkáně
T3	nádor infiltruje břišní tkáně
	T3a jedno místo
	T3b více než 1edno místo
T4	tumor postihuje močový měchýř nebo rektum
N1	metastázy do regionálních mízních uzlin
M1	vzdálené metastázy

Adenosarkom

T1	nádor omezen na tělo dělohy
	T1a nádor omezen na endometrium/endocervix
	T1b nádor postihuje méně než ½ myometria
	T1c nádor postihuje více než ½ myometria
T2	nádor se šíří mimo dělohu, v pánvi
	T2a nádor postihuje adnexa
	T2b nádor postihuje jiné pánevní tkáně

T3	nádor infiltruje břišní tkáň
	T3a jedno místo
	T3b více než 1edno místo
T4	tumor postihuje močový měchýř nebo rektum
N1	metastázy do regionálních mízních uzlin
M1	vzdálené metastázy

Rozdělení do stádií - sarkomy

FIGO 0	Tis	N0	M0
FIGO IA	T1a	N0	M0
FIGO IB	T1b	N0	M0
FIGO IC*	T1c	N0	M0
FIGO IIA	T2a	N0	M0
FIGO IIB	T2b	N0	M0
FIGO IIIA	T3a	N0	M0
FIGO IIIB	T3b	N0	M0
FIGO IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
FIGO IVA	T4	jakékoliv N	M0
FIGO IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

*) nelze aplikovat pro leiomyosarkom a endometriální stromální sarkom.

3. HISTOLOGIE (DLE WHO KLASIFIKACE Z ROKU 2019)

Maligní epitelové nádory:

- endometroidní adenokarcinom a jeho varianty (70-80%):
 - endometroidní adenokarcinom se skvamózní diferenciací
 - endometroidní adenokarcinom se sekreční diferenciací
 - villoglandulární, sertoliformní, mikroglandulární varianty
- karcinom mucinózní (1-9%)
- serózní karcinom (a serózní endometriální intraepiteliální karcinom, SEIC)
- karcinom z jasných buněk (clear-cell) (2%)
- neuroendokrinní tumory
- smíšené karcinomy
- nediferencované a dediferencované karcinomy

Maligní mesenchymální nádory - sarkomy (2 - 4%):

- endometrální stromální sarkom (ESS) low-grade
- endometrální stromální sarkom (ESS) high-grade
- leiomyosarkom dělohy
- nediferencovaný sarkom

Maligní smíšené epitelové a mesenchymální nádory:

- adenosarkom (Mülleriánský adenosarkom)
- karcinosarkom (maligní smíšený Mülleriánský tumor)

Histopatologický grading je dle WHO platný pro endometroidní a mucinózní karcinomy (G1-G3), ostatní histologické typy jsou považovány za high grade a nedoporučuje se jim přiřazovat histologický grade.

GX	stupeň diferenciaci nelze posoudit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3	nízce diferencovaný
G4	nediferencovaný

4. PROGNOTICKÉ FAKTORY

ESGO-ESTRO-ESP konsenzus (2021)

Jednotlivé typy zhoubných nádorů těla dělohy jsou charakterizovány histologickými a molekulárními rysy, jež předurčují jejich biologické chování.

Konvenční histopatologická analýza zůstává základním principem pro rozvrstvení tumorů do rizikových skupin a je založená na stanovení histologického typu, grade tumoru, myometrální invaze a LVSI (žádná, fokální a rozsáhlá). Prognosticky významné je stadium onemocnění s čímž souvisí i znalost stavu lymfatických uzlin.

Ve snaze vytvořit definované rizikové skupiny založené na **molekulární analýze** byly u zhoubných nádorů dělohy vytvořeny diagnostické algoritmy využívající tři imunohistochemické markery (p53, MSH6 a PMS2) a jeden molekulární test (mutační analýza POLE). Použitelnost těchto testů byla opakovaně potvrzena v prospektivních studiích. Aplikace molekulární klasifikace u high-grade a high-risk endometriálních karcinomů umožňuje rozdělit tumory na skupinu s excelentní prognózou v případě potvrzení POLEmut, přítomnost mutace p53 (p53abn) je naopak spojována s velmi špatnou prognózou. Karcinomy endometria charakterizované přítomností MMRd (mismatch repair deficiencí) a nespecifickým molekulárním profilem NSMP jsou řazeny do skupiny středního (intermediate) rizika. **Molekulární klasifikace** je v současné době doporučována u všech karcinomů endometria, především u high-grade tumorů. POLE mutační analýza může být vynechána u low-risk a intermediate-risk karcinomů endometria s low-grade histologickým typem.

Molekulární klasifikace karcinomu endometria a definice prognostických rizikových skupin na základě molekulárních markerů (ESGO-ESTRO-ESP 2021)

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	8 z 19	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/013

Riziková skupina	Molekulární klasifikace není určena	Molekulární klasifikace je stanovena
Low	Stadium IA endometroidní + low-grade** + LVSI negativní/ fokální	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I-II POLEmut endometriální karcinom, bez reziduální nemoci Stadium IA MMRd/NSMP endometroidní karcinom + low-grade** + LVSI negativní/ fokální
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Stadium IB endometroidní + low-grade** + LVSI negativní/ fokální Stadium IA endometroidní + high-grade** + LVSI negativní/ fokální Stadium IA non-endometroidní (serózní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom, smíšený) bez invaze myometria 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium IB MMRd/NSMP endometroidní karcinom + low-grade** + LVSI negativní/ fokální Stadium IA MMRd/NSMP endometroidní karcinom + high-grade** + LVSI negativní/ fokální Stadium IA p53abn a/nebo non- endometroidní (serózní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom, smíšený) bez invaze myometria
Highintermediate	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I endometroidní + význačná LVSI, nezávisle na grade a hloubce invaze Stadium IB endometroidní high-grade**, nezávisle na stavu LVSI Stadium II 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I MMRd/NSMP endometroidní karcinom + význačná LVSI, nezávisle na grade a hloubce invaze Stadium IB MMRd/NSMP endometroidní karcinom high-grade**, nezávisle na stavu LVSI Stadium II MMRd/NSMP endometroidní karcinom
High	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVA bez reziduální nemoci Stadium I-IVA non-endometroidní (serózní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom, smíšený), myometriální invaze ANO, není reziduální nemoc 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVA MMRd/NSMP endometroidní karcinom bez reziduální nemoci Stadium I-IVA p53abn endometriální karcinom myometriální invaze ANO, není reziduální nemoc Stadium I-IVA NSMP/MMRd serózní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom, smíšený, myometriální invaze ANO, není reziduální nemoc
Pokročilá a metastatická nemoc	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVA s reziduální nemocí Stadium IVB 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVA s reziduální nemocí, jakýkoliv molekulární typ Stadium IVB, jakýkoliv molekulární typ
<p>^Δ Pro stadia III-IVA POLEmut endometriální karcinom a stadium I-IVA MMRd nebo NSMP clear cell karcinom s myometriální invazí nejsou k dispozici validní data pro zařazení těchto pacientek do prognostických rizikových kategorií v molekulární klasifikaci.</p> <p>*Pacientky se současnou POLEmut a p53abn mají být řešeny jako POLEmut</p> <p>** ve shodě s binárním FIGO gradingem, grade 1 a grade 2 karcinomy jsou označovány jako low-grade, a grade 3 karcinomy jako high-grade.</p> <p>p53abn: p53 abnormal, MMRd: Mismatch Repair Deficient, NSMP: nonspecific molecular profile, POLEmut: polymerase ε mutated</p>		

5. STRATEGIE LÉČBY PODLE RIZIKOVÝCH SKUPIN

Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba. Standardním chirurgickým výkonem je extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnexektomií. Je preferován miniinvazivní (laparoskopický, robotický) přístup.

Radikální hysterektomie je ve stádiu II doporučena jen za účelem dosažení zdravého okraje. Výplachová cytologie není součástí stagingového výkonu.

U endometroidního histotypu G1 stádia IA je možné u pacientek mladších 45 let zvažovat preservaci ovarií po vyloučení přítomnosti nádoru adnex, extrauterinního šíření a genetické predispozice pro vznik maligních gynekologických onemocnění.

U endometroidního histotypu G1 stádia IA bez jakékoliv invaze do myometria je možné zvažovat fertilitu zachovávající léčbu založenou na hormonoterapii. Fertilitu zachovávající léčba může probíhat pouze v onkogynekologických centrech. U serózního histotypu, karcinosarkomu a nediferencovaného karcinomu je doporučena stagingová infrakolická omentektomie.

Biopsie sentinelových uzlin je vhodná u low-risk a intermediate-risk karcinomů. Systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie není u této skupiny nádorů nutná.

U high intermediate-risk a high-risk nádorů by měla být zvážena systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie, biopsie sentinelových uzlin je však akceptovatelnou alternativou.

Samostatná RT je určena pro pacientky kontraindikované k operaci a pro pokročilá inoperabilní stadia. Adjuvantní RT snižuje výskyt lokálních recidiv a vaginálních metastáz.

Paliativní RT je indikována u pokročilých nálezů, metastáz a u pacientek ve špatném stavu.

Platinové deriváty, taxany a antracykliny jsou nejúčinnější chemoterapeutická agens u této diagnózy.

První volbou chemoterapie je kombinace CBDCA/paklitaxel, alternativní režimy CBDCA/docetaxel, cDDP/doxorubicin, event. monoterapie CBDCA či cDDP.

Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčbu je doporučeno indikovat podle výsledků testování somatických prediktivních markerů zahrnujících imunohistochemické vyšetření p53, MSH-6, PMS-2 a mutační analýzu POLE (ϵ -polymerázy).

Dle ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP (2021) je doporučeno:

Testování p53 u všech rizikových skupin. V případě aberantního typu exprese p53/mutace TP53 musí být provedeno kompletní molekulární testování k vyloučení, že mutace TP53 není sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci či v rámci mikrosatelitové instability a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od POLE mutace (nebo mikrosatelitové instability).

Kompletní molekulární testování se stanovením molekulárního subtypu je také doporučeno u všech případů ze skupiny vysokého rizika (high-risk, HR), středního–vyššího rizika (high intermediate-risk, HIR) a středního rizika (intermediate-risk, IR), u kterých může vést k deescalaci adjuvantní léčby.

Molekulární vyšetření má být provedeno z finálního resekátu, v klinicky indikovaných případech je lze provést i z diagnostické biopsie. Součástí histopatologického nálezu vždy musí být i určení přítomnosti nádorové lymfangioinvasze (LVSI, lymphovascular space invasion) s rozdělením do následujících stupňů:

- nepřítomna (absent)
- fokální (focal)
- podstatná (substantial)

Zároveň je doporučeno sjednocené reportování tak, aby pokrývalo všechny alternativy a zachovalo srozumitelnost mezi jednotlivými pracovišti do 4 molekulárních subtypů následovně:

- POLE-ultramutovaný (**POLE mut**)
- mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní) (**MMRd**)
- s nespecifickým molekulárním profilem (**NSMP**)
- p53 mutovaný/abnormální (**p53 abn**)

Doporučená adjuvantní terapie dle ESGO-ESTRO-ESP 2021:

Riziková skupina	Doporučená adjuvantní léčba
Low risk	- bez adjuvantní terapie <i>Molekulární klasifikace známá:</i> - Endometriální karcinom stadium I a II, POLEmut – bez adjuvantní terapie - Endometriální karcinom stadium III a IVA, POLEmut – nejsou data dovolující vynechat adjuvantní léčbu
Intermediate risk	- Adjuvantní BRT - Bez adjuvantní terapie (možnost zejména u pacientek mladších 60 let) <i>Molekulární klasifikace známá:</i> - p53abn , karcinom omezený na polyp, nebo bez myometriální invaze – adjuvantní terapie není doporučena
High-intermediate risk (pN0, chirurgický staging proveden)	- Adjuvantní BRT (snížení rizika relapsu v oblasti poševního pahýlu) - Bez adjuvantní léčby - Adjuvantní EBRT - rozsáhlá LVSI posit. anebo stadium II - Adjuvantní chemoterapie – lze zvážit u high-grade (G3) a/ nebo rozsáhlé LVSI posit.
High-intermediate risk (cN0/ pNX, chirurgický staging neproveden)	- Adjuvantní EBRT - rozsáhlá LVSI posit. a/ nebo stadium II - Přídavná adjuvantní chemoterapie – lze zvážit u high-grade (G3) a/ nebo rozsáhlé LVSI posit. - samostatná adjuvantní BRT - high-grade LVSI negat. a stadium II G1 endometrioidní ca
High risk	- Adjuvantní EBRT s konkomitantní CHT/ anebo sekvenční CHT-RT - samostatná CHT - karcinosarkom je léčený jako high-risk karcinom (ne jako sarkom)

Pozn.: kombinace zevní RT a vaginální BRT v adjuvantní léčbě nemá oporu ve studiích a není standardně doporučována. Lze zvážit při vyšším riziku vaginální recidivy (např. st.II).

Karcinomy s mutovaným/abnormálním p53 již ve stadiu I při přítomnosti jakékoliv myometriální invaze představují high-risk nádory.

Karcinosarkomy (Smíšené Mullerianské maligní tumory, MMT) se považují za high-risk endometriální karcinomy (nikoliv sarkomy).

Brachyterapie pro zvýšení lokální kontroly může být zvážena v rámci adjuvantní léčby high-risk nádorů při podstatné LVSI, při stromální invazi do děložního hrdla nebo ve stadiu IIIB-IIIC.

Pro pacientky s endometriálním karcinomem stadia III-IVA a s patogenní POLE mutací nejsou aktuálně k dispozici data, která by podporovala vynechání adjuvantní terapie.

Benefit přidání chemoterapie k zevní radioterapii není jasný u stadií I-II clear cell karcinomu na rozdíl od serózních karcinomů.

**Ve studii PORTEC3 byly užity dva cykly konkomitantní chemoterapie (cDDP) v průběhu EBRT následované 4 cykly kombinace CBDCA/paklitaxel. Bylo prokázáno 5% prodloužení 5-letého přežití ve srovnání s ramenem se samotnou radioterapií. Ve studii GOG-258 bylo užito stejné schéma konkomitantní chemoradioterapie, ale bylo aplikováno 6 cyklů následné chemoterapie CDBCA/paklitaxel se stejnými výsledky jako ve studii PORTEC3.*

#Řada retrospektivních studií uvádí benefit léčby kombinující radio a chemoterapii ve srovnání se samostatně použitou modalitou. Souhrnná analýza studií NSGO-EORTC a MANGO-ILIADE, v nichž bylo užito sekvenční radioterapie a chemoterapie (v obou možných uspořádáních), uvádí signifikantní prodloužení času do recidivy onemocnění ve srovnání se samotnou radioterapií.

Standardem adjuvantní chemoterapie je 6 cyklů CBDCA/paklitaxel v třítydenním intervalu. Výsledky této dvojkombinace v rámci klinických studií jsou srovnatelné s trojkombinací TAP (paklitaxel/cDDP/doxorubicin). Dvojkombinace nebyla v rámci těchto studií inferiorní (neprokázala horší RR, PFS ani OS) a měla lepší profil toxicity.

Pokročilé a metastatické onemocnění (stadia III a IV)

Operace je doporučena v případě možnosti dosáhnout optimální cytoredukce (nulové pooperační reziduum, R0) při akceptovatelné morbiditě a kvalitě života. Ve vybraných případech může být vhodné provedení paliativních operací ke zmírnění specifických symptomů.

V případě reziduálního postižení po primárním chirurgickém debulkingu je první volbou kombinace radioterapie a chemoterapie, event. jedna z modalit léčby samostatně.

Pokud není chirurgický výkon možný, lze podat systémovou léčbu primárně.

Při dobré odpovědi na systémovou léčbu lze zvážit odložený chirurgický debulking.

V rámci chirurgického výkonu mají být odstraněny pouze zvětšené lymfatické uzliny, systematická lymfadenektomie není doporučena.

Režimy systémové léčby – chemoterapie – jsou shodné s režimy používanými v adjuvanci. Režimem první volby je kombinace CBDCA/paklitaxel.

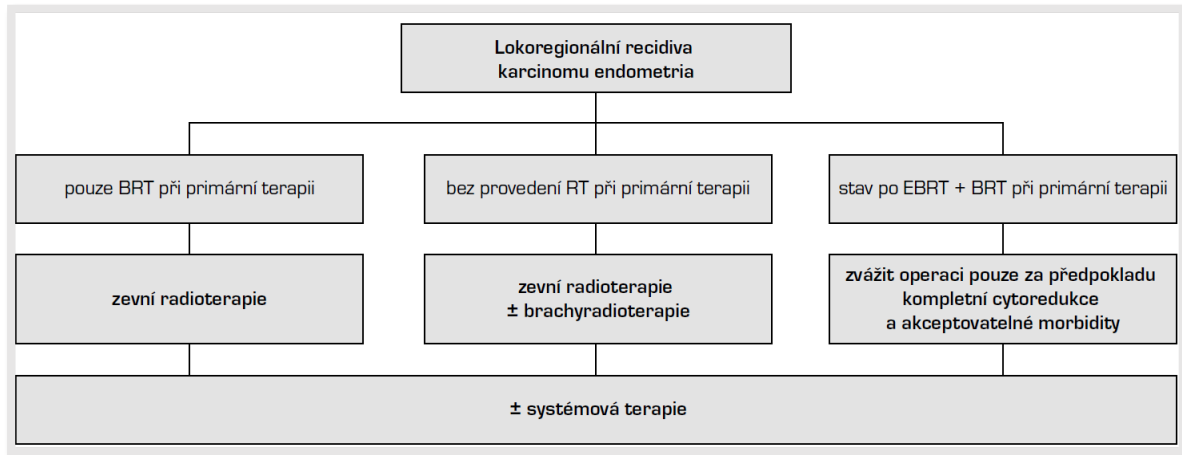
U serózního karcinomu je doporučeno stanovení HER-2 a v případě overexprese zvolit terapii kombinací CBDCA/paklitaxel/trastuzumab à 3 týdny s udržovací terapií trastuzumabem do progresse onemocnění. Tato léčba nemá úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je tedy nutné schválení zdravotní pojišťovnou.

Hormonoterapie jako součást léčby pokročilého a metastatického onemocnění

Zatímco chemoterapie je indikována u hůře diferencovaného, rychle progredujícího, symptomatického nebo velkoobjemového onemocnění, pokud se jedná o dobře diferencovaný nádor s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivním steroidními receptory (> 1 %), je metodou volby s lepší tolerancí a stejným účinkem hormonoterapie. V rámci hormonoterapie lze použít gestageny (megestrol acetát v dávce 160 mg/denně nebo medroxyprogesteron acetát v dávce 200 mg/denně) nebo tamoxifen či inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

Recidivující onemocnění

Pánevní exenterace může být zvážena u pacientek s lokálně pokročilými nádory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení zdravých resekcí okrajů. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz nebo exstirpace uzlin v případě relapsu v pelvických či paraaortálních lymfatických uzlinách může být zvažována v případě, že je to technicky možná. V případě generalizovaných recidiv je možná paliativní CHT, hormonoterapie i BSC.



Neexistuje standard II. linie léčby. V těchto případech je vhodné pacientky zařadit do klinických studií nebo zahájit cílenou léčbu, která však nemá zajištěnou úhradu ze zdravotního pojištění. Na rozhodování o další terapii mají vliv PS, historie předchozí RT na oblast pánve a rozsah diseminace onemocnění. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpovědi na chemoterapii a relabují až po několika měsících od ukončení léčby, by mohla mít benefit z opakovaného léčení platinovým derivátem, preferenčně v kombinaci s taxanem. Pacientky, které relabují časně po iniciální terapii, mají omezené možnosti léčby. Vhodné je včasné zahájení symptomatické a podpůrné léčby.

Cílená léčba recidivujícího nebo pokročilého onemocnění

Dostarlimab

Monoterapie v léčbě dospělých pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria s deficientní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), u něhož došlo k progresi v průběhu nebo po předchozí léčbě režimem obsahujícím platinu. Stanovení dMMR/MSI-H musí být stanoveno pomocí validované testovací metody, jako je IHC, PCR nebo NGS.

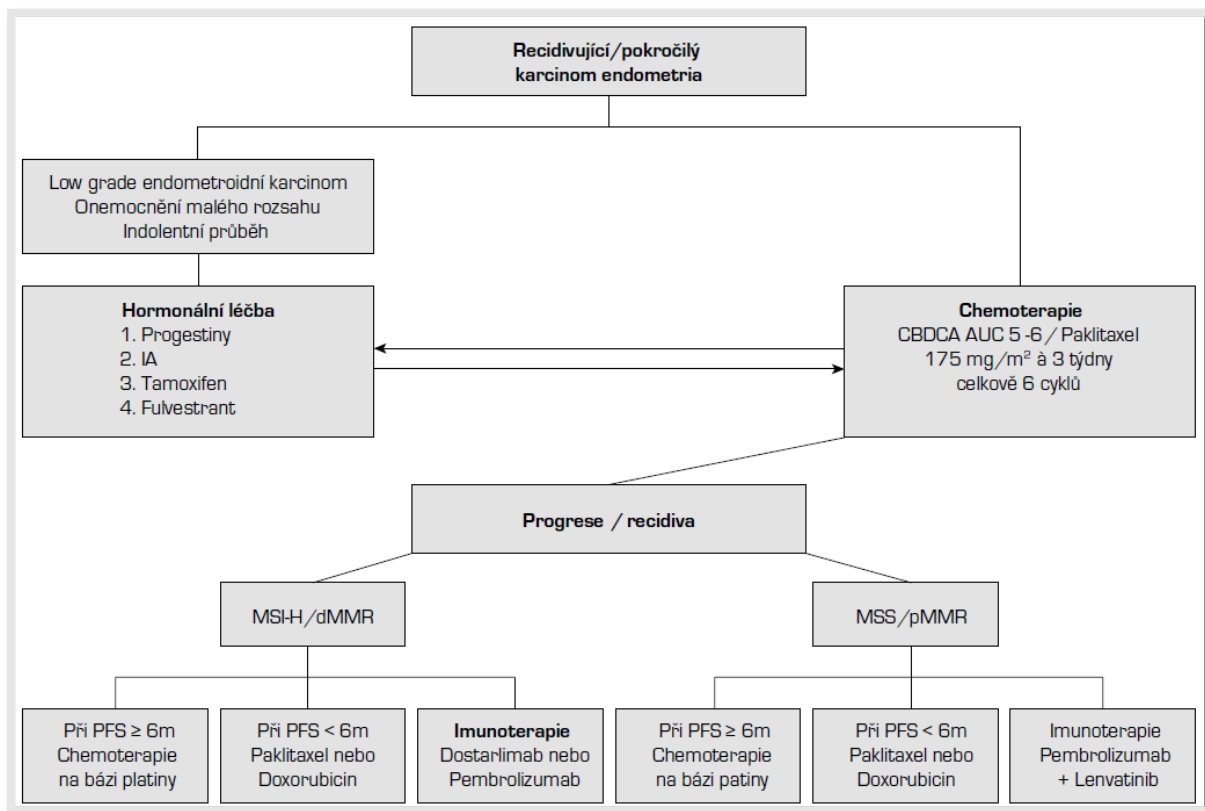
Pembrolizumab

Monoterapie v léčbě dospělých pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria dMMR/MSI-H, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii.

Kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem (hrazeno od 1.8.2023)

Kombinace je indikována k léčbě dospělých pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria s progresí onemocnění při léčbě nebo po předchozí léčbě chemoterapií obsahující platinu, které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii. Vzhledem k vyšší toxicitě i nákladům léčby je kombinace vhodná pro léčbu pMMR (mismatch repair proficient)/MSS (microsatellite stability) karcinomů.

Uvedená cílená léčba checkpoint inhibitory není hrazena z veřejného zdravotního pojištění a je tedy nutno žádat zdravotní pojišťovnu o úhradu individuálně.



Léčba sarkomů těla děložního:

Děložní sarkomy zahrnují dle klasifikace WHO 2020: leiomyosarkomy, low grade endometriální stromální sarkomy, high grade endometriální stromální sarkomy, nediferencované děložní sarkomy a adenosarkomy. Základní léčebnou modalitou je chirurgická léba. Standardním chirurgickým výkonem je prostá extrafasciální hysterektomie bez morcelace s bilaterální adnexektomií. U leiomyosarkomů je možné dle věku a přání pacientky zachovat ovaria. Stagingová systematická lymfadenektomie není standardní součástí výkonů, v případě nálezu zvětšených suspektních uzlin se doporučuje jejich exstirpace. Fertilitu zachovávající postupy nejsou u děložních sarkomů doporučeny. U recidiv onemocnění je vhodné zvážit chirurgické resekcce i opakovaně.

Leiomyosarkom těla děložního

Tyto sarkomy představují nejčastější sarkomy dělohy. Obecně pro 1. linii léčby LMS je indikována monoterapie doxorubicinem nebo nejlépe kombinace doxorubicin/trabectedin. Následně ve 2 linii pak lze zvážit kombinaci gemcitabin/docetaxel nebo trabectedin (pokud nebyl v 1. linii). V dalších liniích nebo při KI doxorubicinu je další alternativou gem/DTIC, pazopanib, atd.

Endometriální stromální sarkomy (ESS)

Low grade ESS: minimální benefit chemoterapie (ke zvážení až ve vyšších liniích léčby), základní systémovou léčbou je hormonoterapie (medroxyprogesteron acetát 200mg/den nebo megestrol acetát 160 mg/den, inhibitory aromatázy)

- Stádium I – observace, ke zvážení hormonoterapie
- Stádium II, III, IVA – hormonoterapie +/- radioterapie
- Stádium IVB – hormonoterapie +/- paliativní radioterapie

High grade ESS a nediferencované děložní sarkomy: doporučení pro léčbu je stejné jako doporučení pro sarkomyměkkých tkání – viz příslušná kapitola.

- Stádium I – observace, ke zvážení je hormonoterapie jako preferovaná varianta u receptorově pozitivních nádorů (viz léčba low grade ESS) nebo chemoterapie

- Stádium II-III – lze zvážit chemoterapii a/nebo radioterapii
- Stádium IVA – chemoterapie a/nebo radioterapie
- Stádium IVB – chemoterapie +/- paliativní radioterapie

Adenosarkom, terapie se řídí typem maligní mezenchymální komponenty

Terapie se řídí typem maligní mezenchymální komponenty.

6. Modality léčby

Chirurgie

Základním výkonem je extrafasciální hysterektomie s bilaterální salpingo-ooforektomií (EH+BSO), event. extirpace zvětšených LU. Možno z otevřeného přístupu, laparoskopicky nebo roboticky, bez morcelačních technik. Ponechání ovarií + salpingektomie (SE) ke zvážení u žen mladších 45 let ve stadiu T1a G1 bez RA výskytu ovariálního nebo endometriálního karcinomu (např. BRCA mutace apod.). Vaginální HE ± BSO lze zvážit u žen s vysokým operačním rizikem. Výkon je dostatečný u pac. nízkého rizika, kde připojení lymfadenektomie (LN) dle studií nezlepšuje přežití.

V případech zjištění vyššího stupně rizika (peroperační freeze biopsií):

- u pacientek středního rizika lymfadenektomie (PLN, PALN) doporučována jako stagingová procedura.
- u pac. vyššího středního a vysokého rizika je LN standardní součástí výkonu. U pac. vysokého rizika po neadekvátním chirurgickém výkonu se doporučuje doplnit BSO a stagingovou lymfadenektomií ve 2. době. U pacientek s vysokým operačním rizikem nutno provedení LN individualizovat.
- u nepříznivých histologických typů (serózní papilární karcinom a všechny se serózní komponentou) se doplňuje i omentektomie, appendektomie a lavage. Omentektomii možno vynechat u clear cell karcinomu.

U stádia II radikální hysterektomie (Wertheim nebo jeho modifikace) pouze při snaze o R0 resekci, lymfadenektomie je součástí výkonu.

U st. III-IV individuální přístup, EH, BSO, PLN, PALN, kompletní cytoredukce za předpokladu dosažení R0, OME u serózního histotypu.

Ke stanovení N je třeba standardně získat a histologicky vyšetřit 15 uzlin pánevních a 10 uzlin paraaortálních.

Exenteraci zvážit u pac. s lokálně pokročilými tumory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, kde lze očekávat dosažení čistých resekcí okrajů. Resekci vzdálených oligometastáz a relapsu v pánevních nebo retroperitoneálních uzlinách zvažovat pokud je to technicky možné.

Sarkomy dělohy:

Nutné vyhnout se morcelaci tumoru! U recidiv zvážení chirurgické resekce i opakovaně, do R0. Rozsah výkonu: extrafasciální hysterektomie + BSO + extirpace bulky LU, optimální cytoredukce. U nediferencovaných typů má maximální cytoredukce pozitivní efekt na prognózu pacientky.

Paliativní operace:

- resekce solitárních jaterních nebo plicních metastáz
- extirpace a histologická verifikace postižených periferních uzlin (nadklíčkových)
- embolizace v případě masivního nezvladatelného krvácení
- zavedení pig-tailu do stenózovaného močovodu
- nefrostomie při hydronefróze a nemožnosti zavedení pig-tailu
- kolostomie při obstrukčním ileu

Postup u mladých žen ve fertálním věku přejících si těhotenství

Ženy do 40 let představují 4% všech endometriálních karcinomů. Tento postup je možný pouze u premaligních histologií a endometroidních karcinomů grade 1 stádia IA bez myometrální invaze. Histologie se získá hysteroskopicky a abrazí, postižení adnex a uzlin nutno vyloučit MRI pánve. Pac.by měla být informována, že jde o ne-standardní léčbu, po které (progrese během léčby nebo po skončení těhotenství) by měla následovat hysterektomie, protože počet recidiv je vysoký.

Terapeuticky se používají gestageny (medroxyprogesteron acetát 400-600 mg/den nebo megestrol acetát 160-320 mg/den) po dobu 6 měsíců. Po skončení HT následuje přešetření zobrazovacími metodami a kontrolní abraze. Dalších 6 měsíců je možno podávat udržovací léčbu v případě odložené gravidity a absence karcinomu. Při dosažení kompletní remise je možné otěhotnění, většinou ve spolupráci s centrem asistované reprodukce. V případě progrese či perzistence onemocnění během léčby, po porodu nebo nejpozději po skončení období potenciálního těhotenství je nutno provést standardní operační výkon (viz výše). Případné ponechání ovarií závisí na věku a RA. Pokud HE je odložena, nutné pravidelné kontroly po 6 měsících v rozsahu viz výše.

Radioterapie

Možnosti zevní RT:

- pooperační RT (EBRT nebo brachyradioterapie)
- kurativní RT - v případě nemožnosti operačního výkonu pro:
 - interkurentní onemocnění
 - odmítnutí operace nemocnou
 - inoperabilní pokročilé stádium
 - paliativní RT

Pooperační RT malé pánve (3D-CRT)

Indikace: u vysokého-středního a vysokého rizika, individuálně u pokročilého onemocnění a recidiv

GTV: nestanovuje se

CTV: lůžko dělohy, proximální polovina pochvy (při postižení pochvy celá pochva), parametria a svodné lymfatické uzliny pánevní (zevní, vnitřní a společné ilické), obturatorní, parametriální, presakrální, při postižení distální pochvy inguinální. Jako základ CTV bereme cévní kmeny s lemem 7 mm.

PTV: CTV + lem 10 mm

Dávka: 45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy, u sarkomů 50,4 Gy

Paraaortální uzliny (3D-CRT)

Indikace: při jejich postižení nebo postižení společných ilických uzlin, při postižení pánevních uzlin + neprovedené paraaortální lymfadenektomii, cílový objem paraaortálních uzlin navazuje obvykle na PTV malé pánve a ozařují se společně.

CTV: paraaortální uzliny od Th12 po L5, základ CTV tvoří cévní kmeny s lemem 7 mm.

PTV: CTV + lem 10 mm, anatomicky je vymezen:

	kraniálně:	dolní okraj obratel Th12
	kaudálně:	navazuje na horní okraj PTV malé pánve
	dorzálně:	přední okraje obratlových těl
	ventrálně:	dle CT, lem 1 cm
	laterálně:	dle CT, obvykle šířka 8 cm
Dávka:		40,0-45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy

Kurativní RT malé pánve (3D-CRT, IMRT)

Indikace:	při nemožnosti operace (neresekabilní onemocnění, přítomnost komorbidit, odmítnutí nemocné). EBRT se doplňuje BRT (viz dále), při její nemožnosti EBRT (shrinking-fields).
GTV1:	děloha, čípek a prox.1/3 pochvy (2-3 cm)
CTV1:	děloha (zevní kontura), proximální polovina pochvy, parametria a svodné lymfatické uzliny pánevní (zevní, vnitřní a společně ilické), obturatorní, parametriální a presakrální +- inguinální.
PTV1:	CTV + lem 10 mm, anatomicky je pak vymezen: stejné jako u pooperační RT
Dávka:	45,0 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
GTV2:	děloha a čípek
CTV2:	děloha (zevní kontura), čípek a proximální 1/3 pochvy (2-3 cm)
PTV2:	CTV + lem 10 mm
Dávka:	15,0 –16,0 Gy, denní frakcionace 1,8-2,0 Gy nebo 2 x 7,5 Gy BRT (viz dále)

Paliativní EBRT

Je indikována podle celkového stavu nemocné a rozsahu onemocnění, event.provedeném chirurgickém výkonu. Krvácející tumory je možno ozářit i jednorázově dávkou 10 Gy nebo brachyterapií. Další indikace: metastázy do skeletu, útlak nervových pletení, blokáda uzlin. Technika a celková dávka a frakcionace individuální.

Zevní radioterapie – technika

Poloha pacienta: na zádech s fixovanými dolními končetinami Combifixem. Při dostupnosti bellyboardu poloha na břiše. Plný močový měchýř. CT skeny s kontrastem po 5 mm. Konturuje se CTV, PTV, močový měchýř, rektum, hlavice femurů, u WART obě ledviny a játra.

Techniky:

- o malá pánev: 4 pole (box-technika), event. 2 protilehlá pole (endooprotézy)
- o IMRT: 5 polí
- o paraaortální uzliny: 2 protilehlá pole
- o paliace: individuální techniky co nejjednodušší

Energie: lineární urychlovač, fotony 18 MV

Kritické orgány a limity:	objem orgánu, který obdrží dávku:
rektum:	60 Gy (V_{60}) < 50%
	50 Gy (V_{50}) < 60%
močový měchýř:	50 Gy (V_{50}) < 65%
hlavice femorů:	52 Gy (V_{52}) < 10%
tenké střevo:	$D_{max} = 55$ Gy
	45 Gy (V_{45}) < 195 cm ³ (celá peritoneální dutina)
mícha:	$D_{max} \leq 50$ Gy
játra:	$D_{mean} < 30$ Gy
ledviny:	$D_{mean} < 20$ Gy, pokud jsou obě ledviny v poli $D_{mean} < 15$ Gy

Histogram dávka-objem se zhotovuje standardně pro rektum a moč.měchýř (event.játra, ledviny, míchu, femory).

Plánování radioterapie se řídí podle pracovního postupu „Plánování zevní RT s CT s 3D výpočtem distribuce dávky“ nebo „Plánování RT s CT technikou IMRT“.

Verifikace polohy pomocí portálových snímků se řídí podle pracovního postupu „Verifikace nastavení pacienta podle snímků vytvořených portálovým zobrazením“. Verifikace podle technického protokolu.

Brachyterapije - intrakavitární

- samostatná pooperační
- kombinovaná s teleterapií pooperační (jen výjimečně)
- samostatná kurativní
- kombinovaná s teleterapií kurativní
- paliativní

Používá se automatický afterloadingový přístroj, kde zdrojem záření je ¹⁹²Ir pracující na principu HDR.

Pooperační (adjuvantní) brachyterapie:

Indikace:	jako alternativa nebo doplněk EBRT (viz přehled léčby)
CTV:	proximální třetina pochvy (3-5 cm), u sarkomů prox. 2/3 pochvy
Aplikátor:	poševní válec (lineární zářič)
Dávka:	kombinace s teleterapií (45,0 Gy): 3 x 5,0 Gy v 0,5 cm od povrchu válce, frakcionace 2x týdně
	kombinace s teleterapií u sarkomů: 2 x 5,5 Gy v 0,5 cm od povrchu válce, 1x týdně
	samostatně: 6 x 5,0 Gy v 0,5 cm od povrchu válce, 2x týdně
	3 x 7,0 Gy v 0,5 cm od povrchu válce, 1x týdně

Příprava a aplikace viz pracovní postup „Brachyterapeutická aplikace vaginálního válce“.

Primární kurativní brachyterapie:

U vybraných stádií (IA G1-2) jako samostatná metoda, u pokročilejších stádií součást kombinované léčby se zevní RT. Jedná se o uterovaginální aplikaci, kdy se zdroj záření zavádí do dělohy, hrdla a proximální části vaginy. Před první aplikací nutné UZ vyšetření vaginální sondou, které zobrazí všechny rozměry dělohy a tloušťku stěny. Výkon se provádí v celkové krátkodobé anestézii, svodné anestézii nebo analgosedaci.

Indikace:	kontraindikace či odmítnutí operace, inoperabilní stádia T3b, T4
CTV:	celá děloha, čípek a prox. část vaginy (2-3 cm)
Aplikátor:	Y- sonda (endometriální aplikátor, tzv.“vidlička“)
Dávka:	samostatně: 5 x 7,5 Gy nebo 4 x 8,5 Gy ve 2 cm laterálně od středu aktivní délky aplikátoru, 1x týdně
	kombinace s teleterapií (45,0 Gy): 3 x 6,0 - 6,5 Gy nebo 2 x 7,5 Gy ve 2 cm laterálně od středu aktivní délky aplikátoru, 1x týdně

Příprava a aplikace viz pracovní postup „Brachyterapeutická aplikace endometriálního aplikátoru“. Lze použít i uterovaginální aplikaci (UVAG) dle Fletchera, vhodné u pac. s malou dělohou do šíře 4 cm.

Paliativní brachyterapie:

Indikace: krvácející tumory, velmi staré a polymorbidní pac.
 CTV: stejné
 Dávkování: individuální

Systemová léčba

Používaná schémata chemoterapie a cílené léčby viz aktuální vydání Modré knihy.

7. DISPENZARIZACE

Sledování pacientek po léčbě se řídí doporučením ČGOPS ČLS JEP publikovaným 26.4.2019 (Sbírka doporučených postupů č. 7/2019). Pravidelná a doživotní. Dispenzarizaci provádí gynekolog, po dobu 2 let onko-gynekologické centrum, dále pak obvodní gynekolog. U pac. dispenzarizovaných onkologem (některé sarkomy léčené chemoterapií, přání pacientky) zajišťuje gynekologické vyšetření gynekolog. Po 6-10 letech možno předat PL.

Vyšetření	Rok				
	1	2	3	4-5	6-10
Klinická kontrola	4x	4x	2x	2x	1x
CEA, Ca-125	2-4x	2-4x	2x	2x	1x

Obsah kontrolního vyšetření:

- fyzikální vyšetření
- komplexní gynekologické vyšetření vč. vyšetření per rectum
- vaginální UZV
- po radikální RT sono ledvin 1x ročně po dobu 5 let
- vyšetření TM jen u pac., u kterých byly na začátku zvýšené
- jiná vyšetření jen při podezření na recidivu (scinti skeletu, CT, PET-CT aj.)

Substituční hormonální terapie je po zvážení přínosů a rizik povolena u všech malignit ženského genitálu obecně, jedinou výjimkou je low grade endometriální stromální sarkom.