

Současný FIGO staging karcinomu děložního hrdla a léčba jednotlivých stadií

Current FIGO Staging for Carcinoma of the Cervix Uteri and Treatment of Particular Stages

Sehnal B.¹, Kmoníčková E.², Sláma J.³, Tomancová V.², Zikán M.¹

¹ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Ústav radiační onkologie, Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Na Bulovce, Praha

³ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Východiska: Přehled změněného FIGO (Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví) stagingu karcinomu děložního hrdla, vysvětlení důvodů změn, shrnutí vhodných diagnostických metod a léčba jednotlivých stadií podle současných doporučených postupů. **Cíl:** FIGO staging byl změněn následovně. Ve stadiu IA byl zrušen laterální rozměr tumoru, jediným kritériem je hloubka stromální invaze < 5,0 mm. Stadium IB bylo rozděleno do tří substadií. IB1 – nádory v největším rozměru ≥ 5 mm až < 2 cm; IB2 – nádory velikosti 2–4 cm; IB3 – nádory ≥ 4 cm. Stadium IIIC zahrnuje zhodnocení retroperitoneálních lymfatických uzlin; IIIC1 pokud jsou zasaženy pouze pánevní lymfatické uzliny, IIIC2 pokud jsou infiltrovány paraaortální lymfatické uzliny. Změněný stagingový systém neukládá povinně použití žádné zobrazovací metody či chirurgické ověření rozsahu nádoru. Způsob určení stadia by měl být zaznamenán a uveden. Evropská společnost pro gynekologickou onkologii, Evropská společnost pro radioterapii a onkologii a Evropská patologická společnost společně vytvořily klinicky opodstatněné a na důkazech založené doporučené postupy pro zlepšení kvality péče o ženy s karcinomem děložního hrdla. Tyto doporučené postupy zahrnují staging, management a sledování pacientek s karcinomem děložního hrdla. Doporučené postupy jsou určeny pro potřeby onkogynekologů, chirurgů, radiačních onkologů, patologů, klinických onkologů, radiologů, praktických lékařů, odborníků paliativní péče a jiných pracovníků ve zdravotnictví. **Závěr:** Shrnujeme novou FIGO klasifikaci vč. diagnostických metod a léčby jednotlivých stadií, hlavní změny vzhledem k předchozí variantě a jejich klinický dopad.

Klíčová slova

staging nádorů – rakovina děložního hrdla – FIGO staging – gynekologický nádor – doporučené postupy

Práce byla podpořena projektem UNCE 204065 Karlovy univerzity.

This work was supported by the Charles University project UNCE 204065.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



as. MUDr. Borek Sehnal, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2
180 81 Praha 8
e-mail: boreksehnal@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 3. 2019

Přijato/Accepted: 14. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019224

Summary

Background: Here, we present a review of the revised FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) staging system for carcinoma of the cervix uteri, explaining the reasons for the changes and summarizing suitable diagnostic methods and treatment options for particular stages of disease according to current guidelines. **Aim:** The FIGO staging system has been revised as follows. Measurement of lateral extension has been removed from stage IA; the only criterion is a measurement for the deepest invasion of < 5.0 mm. Stage IB has been divided into three subgroups: IB1, tumors with a largest diameter measuring ≥ 5 mm and < 2 cm; IB2, tumors measuring 2–4 cm; IB3, tumors measuring ≥ 4 cm. Stage IIIC includes an assessment of retroperitoneal lymph nodes: IIIC1 if only pelvic lymph nodes are involved, and IIIC2 if para-aortic nodes are infiltrated. The revised staging system does not mandate the use of a specific imaging method or surgical assessment of the extent of the tumor. The method used to assign a stage should be recorded and reported. The European Society of Gynaecological Oncology, the European Society for Radiotherapy and Oncology, and the European Society of Pathology have developed clinically relevant and evidence-based guidelines to improve the quality of care for women with cervical cancer. These guidelines cover comprehensive staging, management, and follow-up for patients with cervical cancer. The guidelines are intended for use by gynaecologic oncologists, general gynaecologists, surgeons, radiation oncologists, pathologists, clinical oncologists, radiologists, general practitioners, palliative care experts, and other health professionals. **Conclusion:** We summarize the new FIGO classification system, including diagnostic methods and treatments for particular stages. We also discuss the main changes and their clinical impact.

Key words

cancer staging – cancer of the cervix uteri – FIGO staging – gynecological cancer – guidelines

Úvod

Karcinom děložního hrdla je u žen celosvětově čtvrtým nejčastějším zhoubným nádorem, a dokonce druhým nejčastějším zhoubným nádorem v nížce a středně příjmových zemích [1]. V ČR byla v roce 2016 hlášena incidence 15,3 nových onemocnění / 100 000 žen (822 nových případů) [2] a celková prevalence onemocnění se navíc neustále zvyšuje [3]. Hlavním důvodem vysoké incidence je nízká účast žen na preventivních gynekologických prohlídkách, která jen mírně převyšuje 50 %, přestože od roku 2014 bylo zahájeno adresné zvaní zdravotními pojišťovkami [4].

Snižování incidence karcinomu děložního hrdla v ČR má zajistit: 1) legislativně i organizačně zajištěný národní screeningový program zavedený od roku 2007; 2) hrazení vakcinace proti nejčastějším vysoce rizikovým genotypům infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro dívky mezi 13.–14. rokem od roku 2012 (pro chlapce ve stejném věkovém rozmezí od roku 2018). Kombinace obou programů má velký potenciál dosáhnout signifikantní redukce případů karcinomu děložního hrdla [3,4].

Proces úpravy FIGO stagingu a doporučených postupů ESGO–ESTRO–ESP

Jedním z úkolů Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (The International Federation of Gynecology and

Obstetrics – FIGO) je aktualizovat stagingové systémy ženských zhoubných nádorů, aby jednotlivá stadia odrážela přesnější prognózu onemocnění a indikaci ke konkrétní léčbě. Proces revize stagingu karcinomu děložního hrdla vedl profesor Neerja Bhatla, předseda Výboru FIGO pro onkogynekologii (FIGO Gynecologic Oncology Committee) [5]. Intenzivní diskuze proběhla s řadou onkogynekologických společností a také s organizacemi Mezinárodní výbor proti rakovině (International Union Against Cancer – UICC) a Americký společný výbor pro malignity (American Joint Committee on Cancer – AJCC). Konsenzu bylo dosaženo 10. dubna 2018 v Dubaji (FIGO Regional Meeting) a 14. dubna 2018 byl schválen Výkonným výborem FIGO. Dne 3. května 2018 byl v Ženevě představen organizací AJCC a UICC na jejich každoročním zasedání (Annual TNM Meeting) [5]. Stagingový systém karcinomu děložního hrdla FIGO 2018 a jeho srovnání s klasifikací FIGO 2009 a TNM 2010 zobrazuje tab. 1.

Evropská společnost pro gynekologickou onkologii (European Society of Gynaecological Oncology – ESGO) pod vedením svého prezidenta profesora Cibuly iniciovala vznik aktualizovaných doporučení pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientek se zhoubným nádorem děložního hrdla. Tato doporučení vznikla ve spolupráci s Evropskou společností pro radioterapii a onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO) a Evropskou patologickou spo-

lečností (European Society of Pathology – ESP), kterými byla odsouhlasena [6].

Stadium IA

Stadium IA je definováno jako invazivní nádor s nehlubší invazí < 5,0 mm a může být diagnostikován pouze mikroskopicky. U stadia IA se ruší hranice horizontálního šíření $\leq 7,0$ mm, rozhodujícím kritériem je pouze hloubka stromální invaze [5]. Stadium IA by mělo být stanoveno podrobným histologickým vyšetřením konizátu děložního hrdla. Management léčby by měl být individualizován na základě věku, přání otěhotnět a přítomnosti lymfangioinvaze (lymphatic vascular space invasion – LVSI). Hysterektomie může být provedena, ale nezlepšuje onkologické výsledky. Vyšetření lymfatických uzlin (lymph nodes – LN) může být provedeno ve stadiu IA1 při přítomnosti LVSI a ve stadiu IA2 bez LVSI, ale mělo by být vždy provedeno ve stadiu IA2 s LVSI. Oboustranná biopsie sentinelové lymfatické uzliny (sentinel lymph node – SLN) je dostatečnou metodou (tab. 2) [6].

Stadium IB

Nádor je omezen na dělohu, šíření z hrdla do těla děložního nemá na staging vliv. Stadium IB zahrnuje tumory s hloubkou invaze $\geq 5,0$ mm, ale nově se dělí na tři substadia, novinkou je další členění pro tumory v největším rozměru 2,0 cm nebo méně (tab. 1) [5]. Velikost tumoru patří spolu s hloubkou stromální invaze a přítomností LVSI k největším ri-

Tab. 1. Staging karcinomu děložního hrdla [5].

TNM 2010	FIGO 2009	FIGO 2018	
TX			primární nádor nelze hodnotit
T0	nehodnotí	nehodnotí	bez známek primárního nádoru
Tis	nehodnotí	nehodnotí	karcinom in situ (preinvazivní karcinom)
T1	I	I	nádor je omezen na hrdlo/dělohu (šíření do těla děložního nemá na staging vliv)
T1a	IA	IA	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IA1	IA1	stromální invaze do hloubky < 3,0 mm (ruší se hranice horizontálního šíření ≤ 7,0 mm)
T1a2	IA2	IA2	stromální invaze ≥ 3,0 mm až < 5 mm (ruší se hranice horizontálního šíření ≤ 7,0 mm)
T1b	IB	IB	klinicky zřetelná léze nebo mikroskopická léze se stromální invazí ≥ 5,0 mm
T1b1	IB1	IB1	léze v největším rozměru ≤ 2,0 cm
		IB2	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 2,0 až < 4,0 cm
T1b2	IB2	IB3	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm
T2	II	II	nádor se šíří mimo dělohu bez šíření ke stěně pánevní či do dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	IIA	bez šíření do parametrií
T2a1	IIA1	IIA1	klinicky zřetelná léze v největším rozměru < 4,0 cm
T2a2	IIA2	IIA2	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm
T2b	IIB	IIB	se 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 hydronefrózu 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 hydronefrózu či afunkci ledviny
N1		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 (bulózní edém není dostatečným kritériem pro stadium IVA; léze by měla být biopticky ověřena)
M1	IVB	IVB	vzdálené metastázy (vč. peritonálního šíření, metastáz do mediastinálních, supraklavikulárních uzlin, kostí, plic, jater)

Změny FIGO 2018 oproti FIGO 2009 jsou zvýrazněny.

TNM – klasifikace zhoubných novotvarů, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví

zikovým faktorům. Tato změna byla zařazena převážně na základě onkologických výsledků získaných sledováním pacientek po fertilitu šetrných operacích. Recidivy nádorů s největším rozměrem do 2,0 cm jsou signifikantně méně časté než u nádorů s největším rozměrem 2,0–4,0 cm [5,7–10].

Cílem léčby je nekombinovat radikální hysterektomii (odstranění dělohy vč. závesného aparátu – parametria) a radioterapii, protože kombinace obou moda-

lit výrazně zvyšuje morbiditu pacientky. Radikální chirurgická léčba je preferována, primární chemoradioterapie je indikována u pacientek kontraindikovaných k primární operační léčbě. Typ radikální hysterektomie je indikován na základě přítomnosti rizikových faktorů (tab. 2). Typy radikálních hysterektomií zobrazuje tab. 3 [11]. U premenopauzálních žen s nerizikovým histiotypem nádoru (dlaždicobuněčný a obvyklý žlázo-
vý) je preferováno zachování vaječ-

níku, ale oba vejcovody by měly být odstraněny jako prevence high-grade serózního karcinomu tuby a ovaria [12]. Chirurgický staging LN by měl být proveden, standardem je systematická pánevní lymfadenektomie, ale je doporučeno peroperační a následné podrobné definitivní histologické vyšetření SLN z obou stran pánve. Při peroperačním zjištění postižení SLN se mění stadium onemocnění, operace by měla být přerušena a pacientka odeslána k primární

Tab. 2. Doporučený rozsah chirurgického výkonu podle kritérií ESGO-ESTRO-ESP [6].

FIGO 2018	TNM 2010	Rizikové faktory			Riziko	Typ chirurgického zákroku ¹	Chirurgický staging pánevních lymfatických uzlin ^{2,3}
		Stromální invaze	Největší rozměr nádoru	Lymfangioinvaze			
IA1	T1a1 N0M0	do 3 mm	nemá vliv	negativní	velmi nízké	konizace	–
				pozitivní			
IA2	T1a2 N0M0	do 5 mm		negativní	nízké	konizace (A)	SLN ² +/-
				pozitivní			
IB1	T1b1 N0M0	max do 1/3 šíře stromatu	< 2 cm	negativní	střední	B1 (A)	systematická ³ (doporučeno peroperační histologické vyšetření oboustranných SLN)
						pozitivní	
IB2		nemá vliv (rozhodující je dosah)	≥ 2 až < 4	negativní	vysoké	C1 (C2) ⁴	
				pozitivní			
IB3	T1b2 N0M0	k pericervikální fascii a nepostižená šíře stromatu)	≥ 4 cm	nemá vliv	velmi vysoké	C1 (C2) ⁴	
IIA1	T2a1 N0M0		< 4 cm				
IIA2	T2a2 N0M0		≥ 4 cm		C2		

¹ Písmena značí typ radikální hysterektomie na základě klasifikace podle Querleu-Morrow [11]. V závorce je uveden akceptovatelný alternativní chirurgický výkon.

² Minimálně by měla být získána jedna SLN z obou polovin pánve.

³ Systematická pánevní lymfadenektomie vč. získání SLN (může být odeslána na rychlé peroperační histologické vyšetření a v definitivním histologickém vyšetření by měla být vyšetřena velmi podrobně vč. imunohistochemie).

⁴ V případě velkého (bulky) tumoru je možné provést nerve-sparing hysterektomii C1, pouze pokud není dosah tumoru k pericervikální fascii. Podle nálezu lze výkon i stranově kombinovat (např. vlevo C1 a vpravo C2).

ESGO – Evropská společnost pro gynekologickou onkologii, ESTRO – Evropská společnost pro radioterapii a onkologii, ESP – Evropská patologická společnost, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, TNM – klasifikace zhoubných novotvarů, SLN – sentinelová lymfatická uzlina

chemoradioterapii. Je ale možné provést paraaortální lymfadenektomii alespoň do úrovně odstupu a. mesenterica inferior k upřesnění stadia (IIIC1 vs. IIIC2). Při průkazu postižení LN, invaze do parametří a/nebo dosahu nádoru k chirurgickému okraji preparátu z definitivního histologického vyšetření je indikována adjuvantní chemoradioterapie. U stadia IB1 (rozměr < 2 cm) a histologicky nerizikových nádorů je možné provést fertilitu zachovávající operaci [6].

Stadium II

Nádor se šíří mimo dělohu bez šíření ke stěně pánevní či do dolní třetiny pochvy. Stadium II zůstává beze změny [5]. Léčba stadia IIA (šíření do horní třetiny pochvy) je většinou primárně chirurgická (tab. 2). Neoadjuvantní chemoterapie v případě velkých bulky tumorů není před chirurgickým výkonem do-

poručena, nemění prognózu onemocnění. Léčba stadia IIB (šíření do parametří přes pericervikální fascii) je založena na primární chemoterapii a konkomitantní brachy- a teleradioterapii. Radikální chirurgie je určitou alternativou u pacientek s iniciální invazí tumoru do parametří a je vyhrazena jen zkušeným operačním týmům. Kvalita chirurgického výkonu vč. resekce parametří je zásadní. Je doporučeno perioperační histologické zhodnocení SLN a v případě jejího postižení operaci ukončit a pacientku odeslat k primární chemoradioterapii. Paraaortální lymfadenektomie alespoň do úrovně odstupu a. mesenterica inferior může být provedena k chirurgické verifikaci stadia a určení rozsahu ozařovaného pole. Neoadjuvantní chemoterapie před chirurgickým výkonem ke snížení stadia onemocnění je kontroverzní [6].

Stadium III

Nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo postihuje dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny a/nebo jsou postiženy pánevní LN a/nebo paraaortální LN. Průkaz hydronefrózy nebo afunkční ledviny řadí onemocnění minimálně do stadia IIIB bez ohledu na další konsekvence. Podobně postižení pánevních nebo paraaortálních (suprapánevních) LN řadí onemocnění do stadia IIIC [5,6]. Novinkou je vytvoření substadií IIIC1 (postižení pánevních LN) a IIIC2 (postižení paraaortálních LN). V předchozím stagingovém systému bylo postižení paraaortálních LN klasifikováno jako vzdálená metastáza a bylo řazeno do stadia IVB. Při označení stadia IIIC by se měla uvádět metoda průkazu postižení LN přidáním písmene „r“ v případě zobrazovací metody a písmene „p“ v případě chirurgického (pa-

Tab. 3. Typy radikální hysterektomie na základě klasifikace podle Querleua-Morrowa [11].

Typ hysterektomie	Přední parametrium	Postranní parametrium	Zadní parametrium
A	u dělohy – minimální resekce	mediálně od močovodu mezi močovodem a hrdlem děložním, močovod není třeba uvolňovat ze svého lůžka	u dělohy – minimální resekce
B1	částečná resekce lig. vesicouterine	v úrovni průběhu močovodu, močovod je uvolněn od děložního hrdla a postranního parametria	částečná resekce lig. ligg. sacrouterinum a kaudálně uložené tkáni
B2	částečná resekce lig. vesicouterine	identicky k typu B1 plus provedení paracervikální lymfadenektomie bez resekce cévních a nervových struktur	částečná resekce lig. ligg. sacrouterinum a kaudálně uložené tkáni
C1	resekce lig. vesicouterine u močového měchýře, nervy k močovému měchýři jsou zachovány	v úrovni interních ilických (kyčelních) cév transversálně, kaudální část je zachována	na hranici rekta, svazek hypogastrických nervů je vypreparován a zachován
C2	u močového měchýře, nervy k močovému měchýři jsou přerušeny	v úrovni interních a externích ilických (kyčelních) cév vč. jejich kaudální části	u os sacrum, svazek hypogastrických nervů je přerušen
D	u močového měchýře, v případě exenterace se odstraňují všechny nádorové hmoty vč. resekce části měchýře	těsně u pánevní stěny vč. resekce vnitřních ilických (kyčelních) cév a/nebo nádorových hmot na pánevní stěně	u os sacrum

Typ hysterektomie A odpovídá tzv. extrafasciální hysterektomii.

Parametria jsou zahuštěné vazivové pruhy (parametrální vazy), které tvoří tzv. závěsný aparát dělohy. Přední parametrium tvoří ligg. vesicouterina. Postranní parametrium (někdy nazýváno paracervix): zahuštěná vaziva v bazi lig. latum (tzv. široký vaz), jde od boku dělohy (úroveň istmu) k pánevní stěně, obsahuje svazek uterinních cév (dříve také nazýváno lig. cardinale uteri Mackenrodti). Zadní parametrium ligg. sacrouterina (tzv. zadní vazy) a vazivová tkáň kaudálně od nich, ve které probíhají nervy svazku hypogastricus.

tologického) stagingu (např. IIIC2r nebo IIIC2p). Vždy by měla být uvedena technika zobrazovací metody nebo patologického vyšetření, v případě nejasností se uvádí nižší stadium [5].

U pacientek ve stadiu III je léčebnou metodou první volby primární konkomitantní chemoterapie (cisplatina 40 mg/m² povrch těla týdně) a kombinovaná radioterapie; brachyterapie a zevní ozáření s celkovou dávkou 45–50 Gy (1,8–2 Gy na frakci), nejlépe v modality ozáření modulovanou intenzitou svazku. V případě postižení paraaortálních LN se ozáří i tato oblast vč. odstupu renálních žil. Brachyterapie (cílená léčba na základě zobrazovacího vyšetření) je aplikována v celkové anestezii a spočívá v intrakavitární aplikaci (zdroj záření se implantuje do pochvy), v indikovaných případech se intrakavitární aplikace může doplnit intersticiální

punkturou (zdroj je vložen přímo do nádorové tkáně). Brachyterapie se zahajuje během zevního ozáření nebo těsně po jeho ukončení. Paraaortální lymfadenektomie alespoň do úrovně odstupu a. mesenterica inferior může být provedena k chirurgické verifikaci stadia a určení rozsahu ozářovaného objemu. Chirurgické odstranění zvětšených LN v pánvi může být bráno v úvahu jako alternativa v rámci debulkingu onemocnění. Celková doba celé léčby by neměla přesáhnout 7–8 týdnů [6].

Stadium IV

Nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev. Stadium IV zůstává beze změny. Stanovení stadia IVA (postižení sliznice močového měchýře nebo rekta) by mělo být podle FIGO histologicky ověřeno [5]. U pacientek ve stadiu IVA

je léčebnou metodou první volby zevní radioterapie či chemoradioterapie. Brachyterapie není indikována vzhledem k vysokému riziku vzniku vezikovaginální nebo rektovaginální píštěle. V raritních případech může být určitou alternativou exenterace pánve u pacientek bez postižení LN (T4 N0 M0). Ve stadiu IVB (vzdálené metastázy) je indikována nejlépe kombinovaná chemoterapie v režimu cisplatina/paklitaxel nebo karboplatina/paklitaxel pro 1. linii léčby. Biologická léčba bevacizumabem je doporučena jako doplněk standardní chemoterapie u pacientek s dobrým performance statusem (0–1). V případě klinických potíží by měla nastoupit paliativní léčba zaměřená na symptomy pacientky, paliativní radioterapie je indikována v případě vaginálního krvácení nebo pánevní bolesti zvláště u pacientek, které ještě nebyly ozářeny. Není

žádné standardní doporučení pro 2. linii chemoterapie a tyto pacientky jsou kandidátkami pro zařazení do klinických studií [6].

Diskuze

Dobry stagingový systém měl by mít tři základní charakteristiky: odůvodněnost na základě poznatků evidence-based medicine, důvěryhodnost a praktičnost se snadnou uplatnitelností v praxi [13]. Mezi hlavní cíle dobrého stagingového systému patří stanovit odhad prognózy onemocnění, usnadnit plánování terapie a umožnit výměnu relevantních informací mezi onkologickými centry celého světa (např. srovnání účinnosti rozdílných léčebných postupů) [13]. První stagingový systém gynekologických nádorů byl vypracován pro karcinom děložního hrdla na přelomu 20. století, od té doby prošel devíti revizemi. Pacientky s karcinomem děložního hrdla by měly být primárně klasifikovány podle TNM systému, ale FIGO staging by měl být vždy také uveden [6].

Základem stanovení správného stadia onemocnění je zvolení nevhodnější diagnostické stagingové metody. Podle původního doporučení FIGO měl být zahájen vstupní diagnostický algoritmus v rozsahu gynekologického vyšetření pacientky zkušeným vyšetřujícím v celkové anestezii, cystoskopie, rektoskopie, intravenózní vylučovací urografie a rentgenového vyšetření hrudníku [14]. V současnosti FIGO striktně nedoporučuje žádnou zobrazovací metodu a konečné stadium by mělo být určeno až na základě výsledků všech vyšetření [5].

Zobrazovací techniky mohou zahrnovat expertní ultrazvuk, počítačovou tomografii (computed tomography – CT), magnetickou rezonanci (magnetic resonance imaging – MRI), pozitronovou emisní tomografii kombinovanou s počítačovou tomografií (PET-CT) v závislosti na možnostech pracoviště [3]. Díky schopnosti vysokého tkáňového rozlišení v pánevi se nabízí MRI jako nevhodnější zobrazovací metoda pro stanovení rozsahu zhoubného nádoru děložního hrdla [8,14,15]. Na druhou stranu MRI nemusí být běžně dostupná, je relativně drahá a má oproti ultrazvuku některé kontraindikace [14]. První studie

srovnávající diagnostickou přesnost ultrazvuku a MRI v lokálním stagingu zhoubného nádoru děložního hrdla byla uveřejněna v roce 2008 a pochází z českého pracoviště [16]. Tato prospektivní studie prokázala signifikantně vyšší spolehlivost ultrazvuku ve srovnání s MRI v měření objemu nádoru, identifikaci reziduálního nádoru po předchozí biopsii a v měření malých nádorů do 1 cm³ [16]. Podobnou nebo větší přesnost ultrazvuku oproti MRI při měření velikosti nádoru, hloubky stromální invaze nádoru, měření volného okraje nádoru od pericervikální fascie, postižení parametrií a detekci reziduálního nádoru po konizaci potvrdily další studie [14,17,18].

V časných stadiích je chirurgický staging LN standardním kritériem pro zhodnocení prognózy a léčby (tab. 2). Ve stadiích IB a IIA1 by měla být provedena systematická pánevní lymfadenektomie, histologické vyšetření pouze SLN je v těchto stadiích zatím vyhrazeno pouze pro klinické studie. Při zhodnocení LN pomocí zobrazovacích metod kolísá senzitivita (záchyt pozitivních LN) detekce postižených LN podle různých studií mezi 60–88 % se specificitou (počet falešně pozitivně hodnocených LN) dosahující až 97 % [5,15]. Recentní metaanalýza zjistila při hodnocení stavu LN nejvyšší specificitu pro ultrazvukové vyšetření (99 %) ve srovnání s PET-CT (97 %), MRI (95 %) a CT (93 %) [19]. Infiltrované LN jsou často < 5–10 mm, což je velká limitace pro MRI i PET-CT, proto je senzitivita těchto vyšetření relativně malá a zvyšuje se až u pokročilých onemocnění [14,15].

Klíčovým problémem zůstávají pacientky s lokálně pokročilým onemocněním. Výskyt extrapelvických metastáz (zejména v paraaortálních LN) se pohybuje v rozmezí 10–30 % [20]. ESGO-ESTRO-ESP doporučuje v případě lokálně pokročilého onemocnění (od IB3 s výjimkou IIA1) a u časných onemocnění s nálezem suspektních LN doplnit PET-CT nebo CT s cílem detekovat LN a vzdálené metastázy. V případě jednoznačné indikace k primární chemoradioterapii je preferováno PET-CT před CT [6]. Paraaortální lymfadenektomie alespoň do úrovně odstupů a. me-

senterica inferior může být u lokálně pokročilých nádorů s nesuspektními LN provedena k chirurgické verifikaci stadia. Potenciální roli chirurgického stagingu u pacientek s pokročilým nádorem (IIB–IV) upřesnily randomizovaná studie, ve které chirurgický staging vedl ke zhoršení stadia (up-staging) ve 33 % případů ve srovnání s radiologickým stagingem [21].

Dalším problémem je, že v mnoha zemích s velkou incidencí karcinomu děložního hrdla je zároveň vysoká prevalence některých infekčních onemocnění (tuberkulóza, HIV) způsobujících signifikantní zvětšení LN. Dosud neexistují žádná radiologická kritéria pro odlišení zvětšených LN metastatickým nebo infekčním procesem [5]. Ultrazvuk ani jiné zobrazovací metody vč. MRI neumožňují absolutně spolehlivé hodnocení postižených LN a chirurgický staging zůstává u menších nádorů nadále zlatým standardem v diagnostice stavu LN [14,20].

Pro průkaz stadia IVA (postižení sliznice močového měchýře nebo rekta) je podle doporučení FIGO nutné histologické ověření. Na druhé straně, cystoskopie a/nebo rektoskopie by měla být provedena pouze tehdy, pokud klinický nález jednoznačně nasvědčuje postižení těchto orgánů nebo pokud pacientka udává signifikantní potíže [14]. Při podrobném popisu ze senzitivních zobrazovacích vyšetření (MRI, expertní ultrazvuk) je přínos bioptické verifikace diskutabilní. Potenciální šíření nádoru mimo dělohu by mělo být biopticky ověřeno pomocí biopsie tlustou jehlou (tru-cut, core-cut) [20]. Metodika tohoto zákroku byla v české literatuře již popsána [22].

Všechny stagingové systémy v onkogynekologii se s výjimkou cervikálního karcinomu a trofoblastické nemoci přesunuly z klinické na chirurgickou (patologicko-anatomickou) platformu, kdežto stagingový systém karcinomu děložního hrdla nadále zůstává klinický [13]. Výbor FIGO pro onkogynekologii se usnesl, že posouzení pánevních a paraaortálních LN by mělo být součástí stagingu, ale jejich zhodnocení (zobrazovací metoda nebo chirurgický staging) zůstává v rukách místních autorit podle dostupnosti a možností lokální péče [5]. Ultra-

zvukové vyšetření může být provedeno přímo onkogynekologem s nejvyšší znalostí problematiky onemocnění. Endovaginální sonda s vysokým tkáňovým rozlišením může být zavedena transvaginálně nebo transrektálně. Transrektální přístup je preferován především s ohledem na riziko krvácení z nádoru při vaginálním vyšetření [14,20]. Vzhledem k dostupnosti ultrazvuku a jeho evidentním výhodám je vyšetření ultrazvukem při předoperačním stagingu v ČR většinou dominantní metodou. Pracovní skupina českých expertů vytvořila návrh standardního postupu pro ultrazukový staging karcinomu děložního hrdla, součástí vyšetření by mělo být i použití transabdominální sondy s popisem suprapánevních LN a dalších břišních orgánů [23].

Léčba karcinomu děložního hrdla by měla být indikována ve spolupráci víceoborového onkogynekologického týmu na základě znalosti přesného stadia onemocnění, rizikových faktorů a celkového stavu nemocné. Pacientka by měla být informována o léčebném plánu a jeho alternativách a také o potenciálních rizicích a výhodách jednotlivých léčebných modalit.

Změna s největším dopadem pro klinickou praxi je rozdělení stadia IB do tří substadií (tab. 1). Nová definice stadia IB1 (největší rozměr < 2,0 cm) odráží výsledky recentních studií a také nové doporučené postupy ESGO-ESTRO-ESP [6]. V případě níže rizikových karcinomů děložního hrdla (histologicky skvamózní, adenoskvamózní nebo adenokarcinom, největší rozměr tumoru < 2 cm, hloubka stromální invaze ≤ 10 mm, bez LVSI, negativní biopsie SLN) je riziko postižení parametříí velmi malé a operace bez resekce parametříí (extrafasciální hysterektomie, neradikální trachelektomie, konzervace děložního hrdla) je dostatečným výkonem [6–10].

Tématem k diskuzi může být zařazení přítomnosti lymfangioinvasze a vyšetření SLN do dalšího stagingového systému. Určitým problémem je fakt, že průkaz lymfangioinvasze na rozdíl od SLN nemění anatomický rozsah onemocnění. Nicméně jako významný rizikový faktor průkaz lymfangioinvasze mění rozsah radikální chirurgie u pacientek s identickým

stadiem onemocnění (tab. 2) [6]. Opakovaně byla publikována dobrá senzitivita a specifita při vyšetření SLN s přijatelnými falešně negativními výsledky a podrobné histopatologické vyšetření SLN umožňuje diagnostikovat prognosticky významné mikrometastázy [5,24]. Velikost postižení SLN může být uvedena, ale nemění stadium onemocnění [5]. Vzhledem k neměnicí se prognóze onemocnění podle velikosti LN není účelné do stagingu zahrnout jejich velikost. Metastázy v LN jsou definovány jako tumorózní hmoty rozměru > 2,0 mm a mikrometastázy jako nádorové hmoty velikosti 0,2–2,0 mm. Ložiska v LN < 0,2 mm jsou uváděna jako izolovaná nádorová depozita. Průkaz izolovaných nádorových depozit lze prokázat pouze imunohistochemicky a měl by být zaznamenán v dokumentaci. Jejich biologický význam je nejasný, pacientky by měly podstoupit adjuvantní radioterapii [24].

Dalším tématem k diskuzi je zařazení postižení ovarií do stagingového systému. Postižení ovarií se u časných stadií cervikálního karcinomu vyskytuje poměrně zřídka – v < 1 % případů dlaždico buněčného nádoru a v < 5 % případů u ostatních histologických typů nádorů – a je často spojeno s přítomností jiných rizikových faktorů. Zatím neexistují jednoznačně vypovídající data o vlivu postižení ovarií nádorem na dobu 5letého přežití a v současnosti postižení ovarií nemění stadium onemocnění [5].

Závěr

Účelem stagingového systému je poskytnout klasifikaci šíření tumoru, aby jednotlivými stadii odpovídaly určité modality terapie. Změněný stagingový systém je strukturován tak, aby zahrnul hlavní prognostické faktory ve smyslu anatomického rozsahu onemocnění. Současně členění jednotlivých stadií lépe odpovídá doporučeným terapeutickým přístupům. Změny ve stagingu FIGO budou v určité modifikované formě převzaty organizacemi UICC a AJCC do stagingového systému TNM, aby oba systémy byly co nejvíce identické. Absence průkazu vyšetření SLN odráží limity diagnostiky v řadě zemí ze jména třetího světa a je námětem k dalším diskuzím.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of cancer incidence and mortality for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Svod.cz. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: www.svod.cz.
3. Kinkorová Luňáčková IK, Májek O. Karcinom děložního hrdla v ČR a možnosti jeho prevence. *Cesk Patol* 2018; 63(4): 164–168.
4. Sláma J. Současné limity prevence karcinomu děložního hrdla v České republice. *Ceska Gynekol* 2017; 82(6): 482–486.
5. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145(1): 129–135. doi: 10.1002/ijgo.12749.
6. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2018; 127(3): 404–416. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.003.
7. Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2017; 146(1): 16–19. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.514.
8. Kodama J, Fukushima C, Kusumoto T et al. Stage IB1 cervical cancer patients with an MRI-measured tumor size < or = 2 cm might be candidates for less-radical surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34(1): 39–41.
9. Rob L, Charvat M, Robova H et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(1): 304–310. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00758.x.
10. Sláma J, Černý A, Dušek L et al. Results of less radical fertility-sparing procedures with omitted parametrectomy for cervical cancer: 5 years of experience. *Gynecol Oncol* 2016; 142(3): 401–404. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.008.
11. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(11): 3406–3412. doi: 10.1245/s10434-017-6031-z.
12. Šišovská I, Minář L, Felsing M et al. Novinky ve FIGO stagingu karcinomu ovaria, tuby a peritonea. *Ceska Gynekol* 2017; 82(3): 230–236.
13. Sehnal B, Driák D, Kmoníčková E et al. Současná klasifikace zhoubných nádorů v onkogynekologii – část I. *Ceska Gynekol* 2011; 76(4): 279–284.
14. Fischerová D. Staging zhoubného nádoru děložního hrdla (stanovení předoperačního rozsahu onemocnění) – přehled výsledků nejnovějších ultrazukových studií. *Ceska Gynekol* 2014; 79(6): 436–446.
15. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011; 21(5): 1102–1110. doi: 10.1007/s00330-010-1998-x.
16. Fischerová D, Cibula D, Stenhova H et al. Transcervical ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 766–772. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01072.x.
17. Epstein E, Testa A, Gaurilcik A et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound – an European multicenter trial. *Gynecol Oncol* 2013; 128(3): 449–453. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.025.
18. Testa AC, Ludovisi M, Manfredi R et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical

cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(3): 335–344. doi: 10.1002/uog.7325.

19. Gong Y, Wang Q, Dong L et al. Different imaging techniques for the detection of pelvic lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(8): 14107–14125. doi: 10.18632/oncotarget.12959.

20. Fischerova D, Cibula D. Role ultrazvuku ve stagingu zhoubného nádoru děložního hrdla (doporučení Evrop-

ské onkologické, radiační, a patologické společnosti). *Čes Gynek* 2019; 84(1): 40–48.

21. Tsunoda AT, Marnitz S, Soares Nunes J et al. Incidence of histologically proven pelvic and para-aortic lymph node metastases and rate of upstaging in patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Oncology* 2017; 92(4): 213–220. doi: 10.1159/000453666.

22. Zikán, M. Volba vhodné bioptické metody u primárně inoperabilního nebo recidivujícího zhoubného nádoru

a metodika bioptického odběru. *Ceska Gynekol* 2014; 79(6): 487–490.

23. Weinberger V, Dvořák M, Haakova L et al. Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla – návrh standardního postupu. *Ceska Gynekol* 2014; 79(6): 447–455.

24. Cibula D, McCluggage WG. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. *Gynecol Oncol* 2019; 152(1): 202–207. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.007.