

15. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)

15.1 Léčba časných stadií onemocnění

Standardem je chirurgická léčba do stádia IB2 včetně (u stádií IB3 a IIA2, tedy u bulky tumorů, se postup může lišit dle věku, polymorbidity ženy a jejího přání). Preferovaným přístupem k radikální hysterektomii je laparotomie. Minimálně invazivní přístupy (laparoskopie, robotická chirurgie) jsou akceptovatelným postupem u vybraných karcinomů do stádia IB1 bez rizikových faktorů. V případě indikovaného uzlinového stagingu je standardem detekce sentinelové uzliny a provedení systematické pánevní lymfadenektomie při negativní sentinelové uzlině. Při peroperační pozitivitě sentinelové uzliny je doporučeno upustit od hysterektomie i pánevní lymfadenektomie (s výjimkou extirpace bulky uzlin) a může být provedena nízká (tj. do dostupu a. mesenterica inferior) stagingová paraaortální lymfadenektomie, nebo extirpace bulky uzlin v paraaortální oblasti.

U žen požadujících zachování fertility je volen individualizovaný management s rozsahem chirurgického výkonu na děložním hrdle dle velikosti nádoru a lokalizace nádoru. Standardní indikací jsou nádory do velikosti 2 cm v největším rozměru s negativitou sentinelových uzlin.

Všechny ženy od stádia IA1 s LVSI mají být referovány po diagnostickém výkonu do Onkogynekologického centra k dovyšetření a rozvaze v mezioborovém semináři KOC.

Stádium IA

- Konizace, vaginální prostá trachelektomie nebo prostá hysterektomie
- SLNB v případě LVSI
- EBRT na pánev + BRT (pokud pacientka není schopna operace).

Stadium IB1

- Radikální hysterektomie typ C1, SLNB, pánevní lymfadenektomie
- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT) – pokud operace není první volba

Stadium IB2, IIA1

- Radikální hysterektomie typ C1 nebo C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie
- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT) – pokud operace není první volba

Stadium IB3, IIA2

- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT) – pokud operace není první volba
- Radikální hysterektomie typ C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie

Konkomitantní chemoterapie k potenciaci kurativní radioterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	1× týdně

15.2 Léčba pokročilého a recidivujícího onemocnění

15.2.1 Lokálně pokročilá a metastatická onemocnění

Lokálně pokročilá onemocnění jsou léčena RT nebo konkomitantní CH/RT. U vzdáleného oligometastatického onemocnění je indikována resekce s /nebo bez následné radioterapie. V případě, že kompletní resekce 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, ev. v kombinaci s bevacizumabem (po zvážení individuálního rizika vzniku pítstěli). Kombinace DDP + paklitaxel je preferovaný režim. U pacientek s PDL-1 pozitivními nádory s kombinovaným pozitivním skóre ≥ 1 je indikována kombinace s pembrolizumabem. U pacientek s progresí po předchozí léčbě s platinovým derivátem, které nebyly předlčeny imunoterapií, je ke zvážení imunoterapie cemiplimabem (po schválení revizním lékařem).

Stadium IIB, IIIA, IIIB, IVA

- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT)

Stadium IVB

- Paliativní CHT +/- bevacizumab* +/- pembrolizumab** +/- pánevní RT***.

* po zvážení individuálního rizika vzniku urogenitálních či intestinálních píštělí

** PD-L1 pozitivní nádor s kombinovaným pozitivním skóre ≥ 1

*** při dobré odpovědi vzdáleného metastatického onemocnění

15.2.2 Léčba recidivujícího onemocnění

Management léčby lokoregionálních recidiv je závislý od předchozí léčby, kterou pacientka absolvovala s adjuvantním či kurativním záměrem. Pokud pacientka neabsolvovala RT, je možné pacientce nabídnout samotnou RT nebo konkomi-tantní CHT/RT.

U centrální recidivy v oblasti pánve by vždy měla být zvážena možnost chirurgické léčby (exenterace pánve v případě centrální recidivy nebo laterálně extendovaná resekce v případě laterální recidivy). V případě pacientek po RT, kde chirurgická exstirpace s dosažením kompletní resekce není možná, je indikována paliativní chemoterapie. U léčby recidiv lze chemoterapií ev. v kombinaci s bevacizumabem prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR. U pacientek s PD-L1 pozitivním nádorem s kombinovaným pozitivním skóre >1 je možné přidání pembrolizumabu.

Chemoterapeutické režimy vhodné pro I. linii paliativní léčby

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	à 3 týdny
bevacizumab*	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
Pembrolizumab**	200 mg	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3–4 týdny
CBDCA (karboplatina)	AUC5	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135–175	1.	
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	
bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny

* po zvážení individuálního rizika vzniku urogenitálních či intestinálních píštělí

** PD-L1 pozitivní nádor s kombinovaným pozitivním skóre ≥ 1

Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem nebo pembrolizumabem, pokud je podávání těchto preparátů dobře snášeno. Léčba pembrolizumabem se ukončuje po dosažení maximálně 35 cyklů nebo při zjištění progresu či při netoleranci léčby.

V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, ifosfamid, topotekan, paklitaxel.

Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil.

U pacientek s MSI-H/dMMR tumory lze zvážit po schválení na paragraf 16 aplikaci pembrolizumabu

U pacientek s progresí po předchozí léčbě s platinovým derivátem, které nebyly předlčeny imunoterapií, je ke zvážení imunoterapie s Cemiplimabem (po schválení revizním lékařem).

Chemoterapeutické režimy vhodné pro II. linii paliativní léčby

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
Cemiplimab*	350 mg i.v.	D1.	à 3 týdny

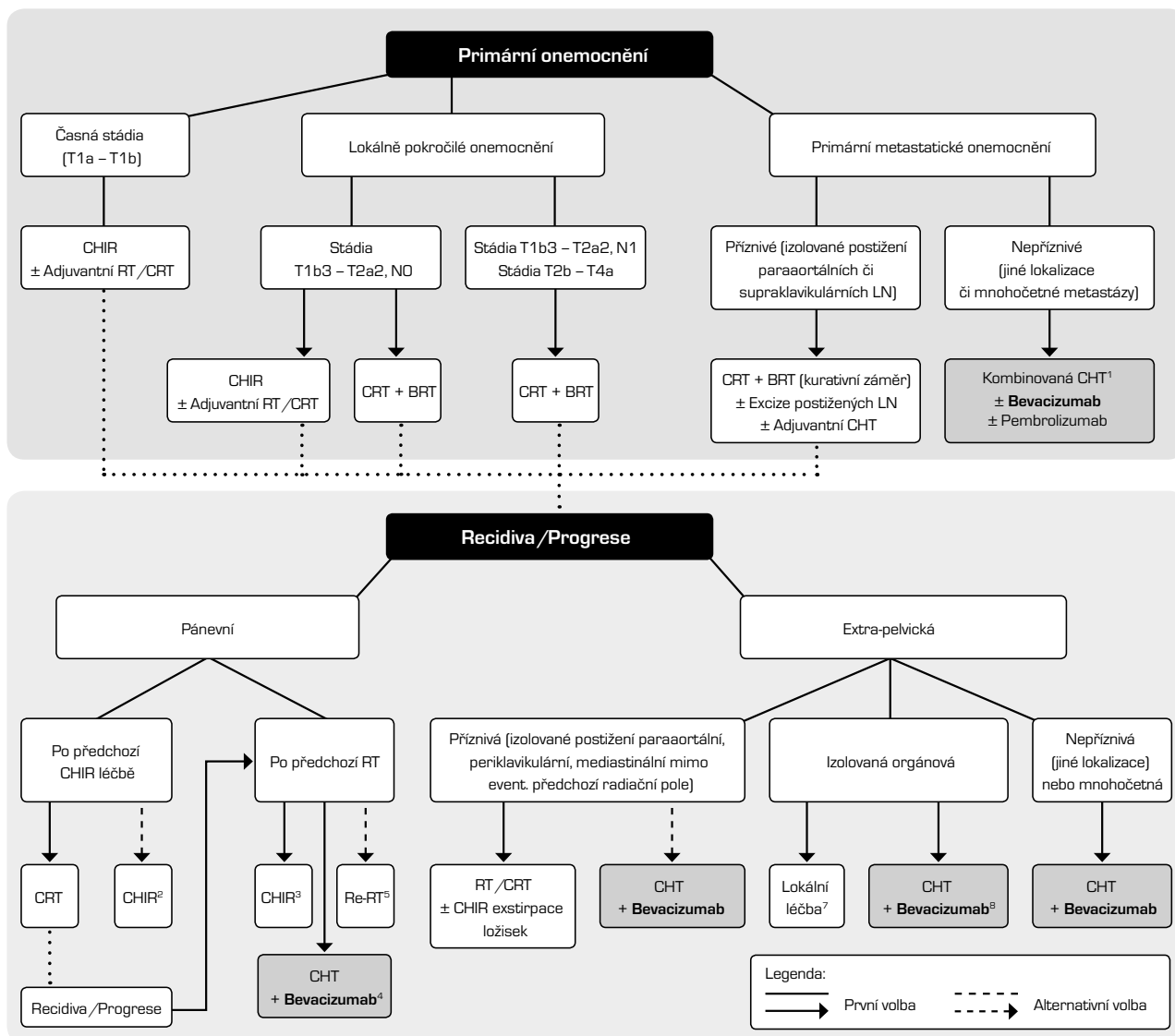
Léčba podléhá schválení RL

Léčba se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby

Indikační schéma pro podání antiangiogenní léčby (bevacizumab) u pacientek s karcinomem děložního hrdla*

Upraveno dle nových mezinárodních doporučených postupů ESGO/ESTRO/ESP**

Autor: prof. MUDr. David Cibula, CSc.; Recenzenti: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MUDr. Igor Sirák, Ph.D.



Vysvětlivky:

1. DDP/PTX nebo Topotecan/PTX. 2. Exenterační výkon ve vybraných případech (např. píštěle, absces). 3. Pánevní exenterace u pacientek s centrální pánevní recidivou bez postižení pánevní stěny. Laterálně extendovaná endopelvicá resekce (LEER) u vybraných pacientek s invazí do pánevní stěny. 4. Pokud celkový stav neumožňuje provedení exenterace, ale je možné podat dublet chemoterapie v kombinaci s biologickou léčbou. 5. Re-radiace u vybraných pacientek, jejichž celkový stav neumožňuje provedení exenterace. 6. Pokud není možné využít radioterapie. 7. Dle orgánového postižení (CHIR resekce, radiofrekvenční ablace, intervenční BRT, stereotaktická RT). 8. Pokud není možné využít lokální léčbu.

Zkratky:

CHIR = chirurgie; CRT = chemoradioterapie; RT = radioterapie; BRT = brachyradioterapie; LN = lymfatické uzliny; CHT = chemoterapie; PTX = paklitaxel; DDP = cisplatinu.

Poznámky:

- Algoritmus je schematický, neobsahuje všechna doporučení, některé postupy mohou mít další alternativu.
- Autoři doporučených postupů, stejně jako autoři tohoto schématu, nejsou zodpovědní za způsob využití těchto textů.
- Každý, kdo využívá tato doporučení, je zodpovědný za svá rozhodnutí učiněná na základě zvážení všech okolností u konkrétního pacienta.

Indikace Bevacizumabu:**

- K léčbě pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku.
- U kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie.
- V kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (event. s topotecanem a paklitaxelem).
- Léčba se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby bevacizumabem.

Reference:

* Dle nových mezinárodních doporučených postupů pro management pacientek s karcinomem děložního hrdla (ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer).

** Avastin: Souhrn údajů o přípravku, 2. 6. 2017.

Literatura:

1. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67-77.
2. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:104-109.
3. del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000;5:18-25.
4. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009 0: JCO.2009.21.8909.
5. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113-3119.
6. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:299-303.
7. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-4633.
8. Tewari KS, Sill M, Long HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31: Abstract 3.
9. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:385-388.
10. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):734-43.
11. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 15):Abstract 5006.
12. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39:332-336.
13. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Anticancer Drugs* 1997;8:657-66.
14. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCulluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-655.
15. Blatha N., Berek J.S., Fredes M.C. et al.: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2019, Apr; 145:129-135