

15. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)

Před zahájením onkologické léčby musí být proveden staging onemocnění.

U pacientek s karcinomem děložního hrdla stádia I-IVB by před zahájením jakékoliv léčby včetně operačního výkonu měl být léčebný postup konzultován v rámci multidisciplinárního týmu (MDT). Pacientka by měla být znovu konzultována cestou MTD po provedení operace. U nemocných s de novo metastatickým onemocněním (stádium IV v době diagnózy) je primárně preferovaná systémová léčba. Oligometastatické onemocnění (1, maximálně 2 MTS léze) má být léčeno multimodálně. Konkrétní léčebný postup u pacientek s oligometastatickým onemocněním je vhodné konzultovat v rámci MDT. V případě 3 a více metastatických ložisek má být onemocnění léčeno podle standardů pro pokročilé onemocnění, se zařazením lokální léčby dle symptomů.

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. U nádorů do 4 cm je alternativním postupem pouze detekce sentinelové uzliny oboustranná, v případě jednostranné detekce je vyžadována na kontralaterální straně systematická pánevní lymfadenektomie. 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 dostupů 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
- IA1 - SLNB v případě LVSI, IA2 - SLNB
- EBRT na pánev + BRT (pokud pacientka není schopna operace).

Stadium IB1

- Radikální hysterektomie typ C1, SLNB, pánevní lymfadenektomie, alternativou je pouze SLNB
- Alternativou je prostá hysterektomie, SLNB, pokud bylo dosaženo zdravých okrajů z konizace
Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, de Kroon C, Van Driel W, Tidy J, Williamson K, Mahner S, Kommoss S, Goffin F, Tamussino K, Eyjólfssdóttir B, Kim JW, Gleeson N, Brotto L, Tu D, Shepherd LE; CX.5 SHAPE investigators; CX.5 SHAPE Investigators. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):819-829. doi: 10.1056/NEJMoa2308900. PMID: 38416430.
- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT) – pokud operace není první volba

Stadium IB2, IIA1

- Radikální hysterektomie typ C1 nebo C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie, alternativou je pouze SLNB
- 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 pístětlí). Kombinace DDP + paklitaxel je preferovaný režim. U pacientek s PDL-1 pozitivními nádory s kombinovaným pozitivním skóre ≥ 1 je indikována kombinace s pembrolizumabem.

Stadium IIB, IIIA, IIIB, IVA

- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT)

U stadia III a IVA (dle FIGO klasifikace z roku 2014 – tedy T3,T4 s/nebo bez N+) lze přidat k chemoradioterapii i imunoterapii Keytrudou na základě registrační studie KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40 mg/m ²	1.	1× týdně 5 cyklů
Pembrolizumab	200 mg	1.	à 3 týdny 5 cyklů

a po 5 cyklech pokračování v aplikaci maintenance Pembrolizumab 400 mg i.v. à 6 týdnů max. 15 cyklů nebo do progresse onemocnění

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoradioterapií (zevní radioterapií následovanou brachyterapií) indikován k léčbě lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla stadia III - IVA dle FIGO 2014 u dospělých, kteří dosud nepodstoupili definitivní léčbu. Indikace není závislá na PDL-1 statusu.

Léčba podléhá schválení RL

Stadium IVB

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

* po zvážení individuálního rizika vzniku urogenitálních či intestinálních pístětlí

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

*** při dobré odpovědi vzdáleného metastatického onemocnění

Léčba pembrolizumabem je hrazena v kombinaci s chemoterapií (zahrnující platinový derivát + paklitaxel) s nebo bez bevacizumabu v léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS více nebo rovno 1.

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 konkomitantní 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 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
CBDCA (karboplatina)	AUC 5	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	175	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 nepředlčené imunoterapií 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). Indikace tohoto preparátu je nezávislá na PDL-1 statusu.

Chemoterapeutické režimy vhodné pro II. linii paliativní léčby

	dávka (mg/m ²)	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

15.3. Molekulární prediktivní vyšetření u karcinomu děložního čípku

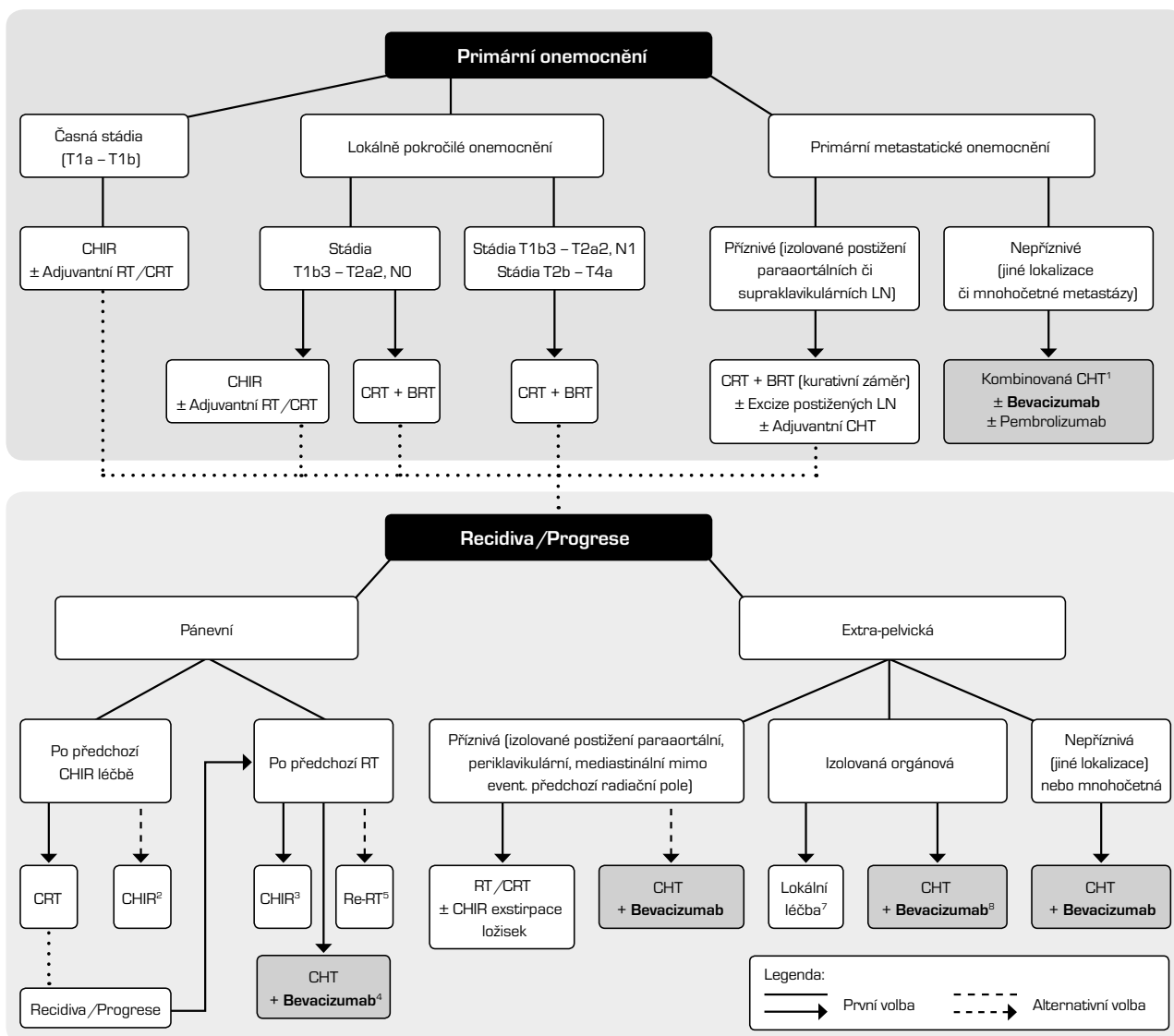
Pokročilé onemocnění (stadium III a stadium IV): exprese PD-L1 – CPS skóre (při zvažované kombinované terapii s Pembrolizumabem).

Fakultativně: HER 2, MSI-H/dMMR/TMB-H, NTRK fúze, eventuálně NGS testování dle indikace lokálního TMB.

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 endopelvická 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-iradiace 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 = cisplatina.

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 topotekanem 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. Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouelian V, Ferron G, Maulard A, de Kroon C, Van Driel W, Tidy J, Williamson K, Mahner S, Kommoss S, Goffin F, Tamussino K, Eyjolfsson B, Kim JW, Gleeson N, Brotto L, Tu D, Shepherd LE; CX.5 SHAPE investigators; CX.5 SHAPE Investigators. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):819-829. doi: 10.1056/NEJMoa2308900. PMID: 38416430.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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, McCluggage 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.
16. 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