

KARCINOM DĚLOŽNÍHO ČÍPKUZákladní charakteristika onemocnění

Výskyt karcinomu čípku děložního je od konce osmdesátých let poměrně stálý a pohybuje se kolem 21 / 100 000 žen¹⁾. V roce 1998 bylo hlášeno 1083 nových případů. 407 žen tomuto nádoru podlehlo. Nejčastěji je diagnostikován v páté dekádě života. Tvoří 25% gynekologických zhoubných nádorů.

Rizikové faktory

Za silné rizikové faktory jsou považovány časné zahájení sexuálního života (16 let a méně), vyšší počet sexuálních partnerů²⁾, proběhlá HPV infekce³⁾ (nejrizikovější jsou typy 16 a 18), jiný gynekologický nádor v anamnéze a předchozí nález intraepiteliální léze. K dalším rizikovým faktorům se řadí kouření⁴⁾ (RR 2,1; 2,2; 2,9 pro bývalé kuřáčky, kuřáčky méně a více než 20 cigaret/den), špatný nutriční stav a HIV infekce⁵⁾ (RR 9,2).

Zvýšené riziko vzniku karcinomu děložního čípku existuje u nosiček mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*⁶⁾ (RR 3,72).

Kumulativní data z osmi klinických studií⁷⁾ o účinku hormonální antikoncepce potvrzují zvýšené riziko vzniku karcinomu čípku děložního (OR 1,29) i karcinomu *in situ* (OR 2,54) u žen, které v průběhu života užívaly antikoncepci. Vyšší riziko je popisováno u žen, které zahájily užívání antikoncepce ve věku do 20 let (OR 2,92). Zvýšené riziko nádorového onemocnění se vyskytuje teprve v případě delšího užívání antikoncepce (5–9 let, OR 2,82; 10 let a více, OR 4,03).

TNM klasifikace

T – Primární nádor		
TNM kategorie	FIGO stadia	
TX		primární nádor nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
Tis	0	karcinom <i>in situ</i> (preinvazivní karcinom)
T1	I	karcinom čípku ohraničený na dělohu (šíření na tělo děložní se nezohledňuje)
T1a	IA	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky. Všechny makroskopicky viditelné léze – byť jen se superficiální invazí – jsou T1 b/stadium IB
T1a1	IA1	stromální invaze ne větší než 3 mm do hloubky a horizontální šíření 7 mm nebo méně
T1a2	IA2	stromální invaze více než 3 mm, ale ne více než 5 mm s horizontálním šířením 7 mm nebo méně

Pozn: Hloubka invaze by neměla být více než 5 mm od baze epitelu, buď' povrchového či žlazového, ze kterých vznikl. Hloubka invaze se definuje jako vzdálenost nádoru od epitelu–stromální hranice od přiléhající epiteliální papily, která je nejbližší povrchu, k nejhlubšímu místu invaze. Postižení lymfatických cév nemá vliv na klasifikaci

T1b	T1b1 T1b2	IB	IB1 IB2	klinicky viditelná léze omezená na čípek nebo mikroskopická léze větší než T1a2/IA2
				klinicky zřetelná léze 4 cm nebo méně v největším rozměru
				klinicky zřetelná léze větší než 4 cm v největším rozměru
T2	T2a T2b	II	IIA IIB	karcinom čípku se šíří mimo dělohu, ale ne až ke stěně pánevní a ne do dolní třetiny pochvy
				bez šíření do parametrií
				se šířením do parametria
T3	T3a T3b	III	IIIA IIIB	nádor čípku se šíří ke stěně pánevní a/nebo se šíří na dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
				nádor postihuje dolní třetinu pochvy, bez šíření ke stěně pánevní
				nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
T4		IVA		nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev

Pozn: Přítomnost bulózního edému nepostačí ke klasifikaci nádoru jako T4.

M1	IVB	vzdálené metastázy
N - Regionální mízní uzliny		
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit	
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy	
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách	
M - Vzdálené metastázy		
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit	
M0	nejsou vzdálené metastázy	
M1	vzdálené metastázy	

Rozdělení podle stádií

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1a N0 M0
Stadium IA1	T1a1 N0 M0
Stadium IA2	T1a2 N0 M0
Stadium IB	T1b N0 M0
Stadium IB1	T1b1 N0 M0
Stadium IB2	T1b2 N0 M0
Stadium IIA	T2a N0 M0
Stadium IIB	T2b N0 M0
Stadium IIIA	T3a N0 M0
Stadium IIIB	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3a N1 M0
	T3b jakékoliv N M0
Stadium IVA	T4 jakékoliv N M0
Stadium IVB	jakékoliv T jakékoliv N M1

Prognostické faktory

Stádium onemocnění je nejsilnějším prognostickým faktorem. K histopatologickým prognostickým faktorům řadíme nádorový grade, uzlinové postižení, hloubku invaze a velikost primárního nádoru⁸⁾. Z dalších faktorů je třeba zmínit těsné okraje resekce⁹⁾ (vyšší riziko recidivy a horšího přežití při okrajích do 5 mm). Pacientky s trombocytózou mají 1,5x vyšší pravděpodobnost úmrtí než pacientky s normálními hodnotami trombocytů¹⁰⁾.

Nežádoucí účinky radioterapie jsou pozorovány častěji u kuřáček (*RR* 2,87) a černošek¹¹⁾.

Klinické příznaky

Základní symptomy tohoto nádoru jsou krvavý nebo purulentní páchnoucí výtok, krvácení, dyspareunie a bolest v podbřišku.

Diagnostický postup

Rozsah onemocnění ozřejmíme gynekologickým vyšetřením, pomocí CT/MRI břicha a malé pánve, skiagramu hrudníku. U pokročilejších lézí doplňujeme cystoskopii a rektoskopii. Provádíme verifikaci nádoru.

Léčebný postup

Cervikální intraepiteliální neoplasie jsou obvykle léčeny lokálně (kryodestrukci, elektrokoagulací, konizací, laserovou léčbou)¹²⁾.

U nemocných ve stádiích IA1–IIA je na místě provedení radikální hysterektomie, která s výjimkou stádia IA1 musí být doplněna také o disekci pánevních mizních uzlin a sampling paraaortálních uzlin (resp. o lymfadenektomii pánevních uzlin u stádia IIA). Alternativou pro nemocné stádia IA a IB je kombinovaná brachyterapie a teleterapie¹³⁾. Techniky radiační léčby se velmi liší mezi institucemi i jednotlivými klinickými studiemi. Jako první se obvykle provádí zevní ozáření malé pánve celkovou dávkou 40 Gy¹³⁾. Následuje brachyterapie. Frakcionované podání brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR) je u stádií IB a II svým účinkem srovnatelné s léčbou nízkým dávkovým příkonem (LDR)¹⁴⁾, u stádia IIIB jsou však výsledky HDR brachyterapie horší¹⁵⁾. Celkové dávky podané do bodu A se pohybují mezi 80 Gy pro nádory IA2 a 85 Gy pro větší nádory IB–IIA¹⁶⁾. Kombinovaná chemoradioterapie s cisplatinou (+/- 5FU) vede u nemocných stádií IB–IVA ke snížení rizika úmrtí o 28%–50%¹⁴⁾, a proto je na mnoha pracovištích považována za standardní léčebný přístup u neoperovaných pacientů (tabulka 1.).

Časové zařazení brachyterapie do léčebného schématu obvykle není protokolem specifikováno.

U nemocných s lokálně pokročilými nádory je úloha operační léčby omezena pouze na histologickou verifikaci nádoru. Konkomitantní zevní radioterapie s potenciací cisplatinou je dosud nejúčinnější léčbou prověřenou randomizovanými studiemi fáze III¹⁴⁾. Použití neoadjuvantní chemoterapie bylo dosud studováno v 21 menších randomizovaných klinických studiích, pouze jediná však prokázala benefit neoadjuvantní chemoterapie s následnou operací před samostatnou radioterapií u stádií IB2–IIB¹⁷⁾.

Většina recidiv (76%) vzniká do dvou let od ukončení léčby¹⁸⁾. Pouze šest procent nemocných přežívá déle než tři roky po diagnóze recidivy¹⁸⁾. **Nemocné s recidivou nebo generalizací nádoru** jsou léčeny individuálně. Operabilní recidivy budou přednostně léčeny chirurgicky (léze vzniklá déle než 6 měsíců po ukončení primární léčby, do 3 cm v průměru, bez fixace k břišní stěně)¹⁹⁾. Naopak za známky inoperability jsou považovány unilaterální lymfedém dolní končetiny, bolesti sedacího nervu a obstrukce ureteru. Z paliativních režimů je možné uvažovat o monoterapii cisplatinou¹⁹⁾ nebo kombinacích PI²⁰⁾ nebo CDDP, paklitaxel²¹⁾, které dosahují 20%–30%, 31%, resp. 46,3% počtu léčebných odpovědí (bez odpovídajícího prodloužení přežití).

Tab 13.: Léčebný postup pro terapii karcinomu čípku děložního.

Stádium	Léčebný postup		Poznámka
	Krok 1	Krok 2	
IA1	hysterektomie		
IA2 IB1 IIA1	hysterektomie + pánevní LE + sampling paraoartálních LU ¹⁾ nebo radioterapie nebo chemoradioterapie ²⁾		1) sampling musí být proveden u všech pacientek N1 2) možnost platí od stádia IB1 výše
IB2	chemoradioterapie	hysterektomie + pánevní LE + sampling paraoartálních LU	jiná možnost s ekvivalentními léčebnými výsledky
IIA2	hysterektomie + pánevní LE + sampling paraoartálních LU nebo hysterektomie + pánevní LE + sampling paraoartálních LU nebo chemoradioterapie ⁴⁾	teleradioterapie brachyradioterapie ³⁾	3) RT u pacientek s bulky postižením, pozitivními okraji resekátu, pozitivitou pánevních LU a s reziduální nemocí a v parametrickách 4) Varianta pro pacientky, které nemohou nebo nechťejí podstoupit chirurgický zákrok
IIB IIIA IIIB IVA	chemoradioterapie		
IVB	chemoterapie a/nebo radioterapie podávaná s paliativním záměrem		

Léčebná schémata

Chemoterapie**Konkomitantní chemoradioterapie:**

CDDP*	inf.	40 mg/m ²	1. den	a 7 dní
* celková dávka nesmí přesáhnout 70 mg/den				
Paliativní léčba:				
CDDP	inf.	100 mg/m ²	1. den	a 21 dní
nebo				
CDDP	inf.	50 mg/m ²	1. den	a 21 dní
IFS	24 ki	5 g/m ²		
BLEO	iv bolus	30 mg c.d.		
nebo				
CDDP	inf.	80 mg/m ²	1. den	a 21 dní
PAKLI	3 hod inf.	175 mg/m ²		

Radioterapie

	4 pole (technika „box“) + 2 pole (AP,PA) (split)	PTV1
Technika	2 pole (AP, PA) event. 4 pole (AP,PA, 2 laterální)	PTV2
	2 pole (AP, PA) (boost na parametria)	PTV3
Poloha nemocného	Vleže na zádech, ruce za hlavou nebo vleže na břiše, ruce pod hlavou	
Doplňující opatření	Kontrastní náplň tenkého střeva při simulaci.	
	Kontrastní marker na distálním okraji tumoru ve vagině.	
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Primární tumor nebo vaginální jizva, parametria, spádová lymfatika – vnitřní, vnější a společné ilické uzliny, fakultativně inguinální uzliny (při postižení dolní třetiny vaginy).	PTV1
	Paraaortální uzliny.	PTV2
	Parametria	PTV3
Vymezení ozařovaného objemu	<i>Kraniální okraj:</i> Horní okraj L5 <i>Kaudální okraj:</i> Hrboly sedací nebo 5 cm kaudálně od projekce distálního (vaginálního) okraje nádoru. <i>Laterální okraje:</i> 1,5 – 2 cm vně kostěného okraje pánve, při zahrnutí inguinálních uzlin se laterální okraje v místě inguin posunou podle zevního označení markerem. <i>Ventrální okraj:</i> 1 cm před symfýzou <i>Dorsální okraj:</i> Objem zahrnuje přední třetinu rekta.	PTV 1
	<i>Kraniální okraj:</i> Rozhraní Th 11–12 <i>Kaudální okraj:</i> Vymezen napojením na pelvické pole. <i>Laterální okraje:</i> Vně konce transversálních výběžků. <i>Ventrální okraj (u techniky 4 polí):</i> 3,5 cm ventrálně od předního okraje obratlových těl. <i>Dorsální okraj (u techniky 4 polí):</i> v polovině projekce obratlových těl. Individuálně	PTV 2
		PTV 3
Kritické orgány	Tenké střevo, močový měchýř, rektum.	PTV1
	Ledviny, tenké střevo	PTV2
Celková dávka	40 – 46 Gy + 12 – 14 Gy (split)	PTV 1
	44 – 48 Gy	PTV 2
	4 – 6 Gy	PTV 3
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy	

Pozn. V tabulce je popsána technika teleradioterapie. Brachyradioterapie je popsána pouze dávkami ve specifikovaných bodech, popis techniky je nad rámec publikace. Všechna pole se modifikují vykrývacími bloky. Dávky z brachyradioterapie: samostatná brachyradioterapie – 60 Gy v bodě A (uterovaginální aplikátor) kombinovaná terapie – 35 Gy v bodě A (uterovaginální aplikátor) pooperační kombinovaná terapie – 20 Gy v 0,5 cm (kolpostat) Bližší údaje o taktice brachyradioterapie jsou uvedené v textu. * Celkové dávky podle stadií onemocnění jsou dány léčebným protokolem.

Dispenzární schéma

Doporučená frekvence kontrol: 1x za tři měsíce první dva roky od ukončení léčby, poté tři roky 1x za 6 měsíců a následně 1x ročně. Náplní kontroly je kompletní gynekologické vyšetření. Stanovení nádorových markerů je zcela nepřínosné²²⁾.

Literatura

1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998,
2. IARC Sci Publ; (119):3–23 1992
3. J Clin Pathol 2002, 55, 244–265
4. J NCI 2002, 94, 1406–1414
5. Shpv AIDS Public Policy J 2000 Fall–Winter15, 95–104
6. J NCI 2002, 94, 1358–1372
7. Lancet 2002, 359, 1085–1192
8. Acta Oncol 1998, 37, 729–734
9. Gynecol Oncol 1998, 68, 229–232
10. Gynecol Oncol 2000, 78, 137–142
11. JCO 2002, 20, 3651–3657
12. Gynecologic tumors, In:Rubin, P. (ed): Clinical Oncology, 8th edition. W.B. Saunders comp. ISBN 0–7216–7496–8. 2001, U.S.A.
13. www.nccn.org
14. Acta Oncol 1998, 37, 117–125

15. Int J Rad Oncol Biol Phys 1999, 1 267–1274
16. JCO 2002, 20, 891–893
17. JCO 2002, 20, 179
18. Cancer 1979, 44, 2354–2361
19. The Oncologist 2002, 7, 342–347
20. JCO 1997, 15, 165–171
21. JCO 1999, 17, 2676–2680
22. Anticancer Res 1997, 17, 2955–2958

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid