

KARCINOM DĚLOŽNÍHO TĚLA**Základní charakteristika onemocnění**

Karcinom děložního těla je onemocnění s trvale se zvyšující incidencí. Zatímco v roce 1970 dosahovala v ČR 19,8/100 000 žen, v roce 1998 to bylo již 31,8/100 000 žen. Tvoří 7% všech malignit u žen a 38% gynekologických malignit¹⁾. V roce 1998 onemocnělo v ČR 1665 žen a 365 žen tomuto nádoru podleho. Jde o dobře léčitelný zhoubný nádor.

Rizikové faktory

Ke vzestupu rizika onemocnění dochází při použití neoponované estrogenní léčby (RR 4,5–8,0)²⁾. Naopak kombinací gestagenů a estrogenů lze tento nežádoucí účinek HRT odstranit³⁾. Také podávání tamoxifenu (RR 2,58)⁴⁾, obezita, a nuliparita riziko onemocnění zvyšují⁵⁾. Hormonální antikoncepce snižuje riziko vzniku nádoru v závislosti na délce jejího podávání (o 56%, 67% a 72% při 4, 8 a 12 letech užívání)⁶⁾.

Vyšší fyzická aktivita žen je spojena se snížením rizika o 38%⁷⁾.

Do manifestace Lynchova syndromu patří také karcinom děložního těla. Osoby nesoucí zárodečnou mutaci genů opravného systému mají 20%–60% celoživotní riziko onemocnění⁸⁾.

Kouření snižuje riziko vzniku nádoru u postmenopauzálních žen a u žen užívajících hormonální substituční léčbu⁹⁾.

TNM klasifikace

T – Primární nádor		
TNM	FIGO stadia	
TX		primární nádor nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
Tis	0	karcinom <i>in situ</i> (preinvazivní karcinom)
T1	I	nádor omezen na tělo dělohy
T1a	IA	nádor omezen na endometrium
T1b	IB	nádor postihuje méně než 1/2 myometria
T1c	IC	nádor postihuje více než 1/2 myometria
T2	II	nádor infiltruje čípek, ale nešíří se mimo dělohu
T2a	IIA	infiltrovány pouze endocervikální žlázy
T2b	IIB	invaze do cervikálního stromatu
T3 a/nebo N1	III	lokální a/nebo regionální šíření uvedená pod T3a, b, N1 a FIGO IIIA,B a C
T3a	IIIA	nádor infiltruje serózu a/nebo adnexa (přímým šířením či metastázami) a/nebo nádorové buňky v ascitu nebo v peritoneálním výplachu
T3b	IIIB	poškození pochvy (přímé šíření nebo metastázy)
N1	IIIC	metastázy do pelvických a/nebo paraaortálních mízních uzlin
T4	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva

Poznámka: Přítomnost bulózního edému nestačí ke klasifikaci T4.

M1	IVB	vzdálené metastázy (mimo metastáz do pochvy, pánevní serózy a adnex), včetně metastáz do intraabdominálních uzlin jiných než paraaortálních a/nebo inguinálních
----	-----	---

N – Regionální mízní uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v regionálních 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 IB	T1. b N0 M0
Stadium IC	T1c N0 M0
Stadium IIA	T2a N0 M0
Stadium IIB	T2b N0 M0
Stadium IIIA	T3a N0 M0
Stadium IIIB	T3b N0 M0
Stadium IIIC	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3a N1 M0
	T3b N1 M0
Stadium IVA	T4 jakékoliv N M0
Stadium IVB	jakékoliv T jakékoliv N M1

Prognostické faktory

Z konvenčních prognostických faktorů^{10, 11)} patří k nejsilnějším stádium onemocnění, zvláště rozsah šíření nádoru do myometria, vaskulární invaze, vyšší proliferační aktivita, grade a věk. Nízká koncentrace progesteronových receptorů v nádoru je negativním prognostickým faktorem¹²⁾.

Vysoká exprese onkoproteinu c-erbB-2¹³⁾, nízká úroveň metylace ribozomální DNA¹⁴⁾ a vysoká koncentrace inhibitoru aktivátoru plazminogenu¹⁵⁾ jsou negativní molekulárně biologické prognostické faktory.

Klinické příznaky

90% všech nádorů se projevívá krvácením z dělohy – dysmenorheou a hypermenorheou u premenopausálních žen a metrorragií v menopauze.

Diagnostický postup

Biopsie endometria umožní stanovit diagnózu u více než 90% nemocných. V 10% případů bývá falešně negativní, a proto je nutné u pacientek s trvajícím symptomy (vaginální krvácení, výtok) provést kyretáž. Ze zobrazovacích metod provádíme předoperačně CT nebo MRI břicha a malé pánve, vzdálené postižení plic vyloučíme skiagramem hrudníku. Nádorový marker CA 125 může být užitečným doplňkovým vyšetřením především u pacientek s pokročilým onemocněním a se světlobuněčným a papilárně-serózním histologickým typem nádoru. Jiné nádorové markery nebyly testovány nebo mají nižší senzitivitu a specifitu než CA 125.

Genetické vyšetření je indikováno při podezření na hereditární původ nádoru (příloha 6.)

Léčebný postup

Pacientky s lokalizovanými stádii karcinomu endometria jsou operovány. Za standardní rozsah operace se považuje provedení abdominální hysterektomie s adnexektomií, omentektomií, biopsiemi peritonea a lymfadenektomií uzlin pánevních a paraaortálních. Disekce mizních uzlin nemusí být provedena v případě nádorů GI, pokud neinfiltrují myometrium.

Pooperační zevní radioterapie není indikována u nádorů stádia I.A GI a GII, neboť pouze zvyšuje morbiditu léčby (komplikace poop. RT vs dispenzarizace, 25% vs 6% pacientů) a nemění celkové přežívání (5-let OS, 81% vs 85%)¹⁶⁾. Naopak u pacientek s nádory GIII a s větší hloubkou invaze do myometria umožňuje pooperační léčba buď brachyterapií nebo kombinací brachyterapie a teleradioterapie zlepšit jejich prognózu na úroveň pacientek bez rizikových faktorů¹⁷⁾. Randomizovaná studie brachyterapie vs. teleradioterapie vs kombinované ozáření nebyla nikdy provedena. Přínos provedení brachyterapie je zdůvodněn pouze nepřímým, a to na základě studia charakteru lokálních recidiv, které vznikají prakticky výhradně v oblasti pochvy¹⁸⁾.

Adjuvantní hormonální léčbu gestageny nelze doporučit¹⁹⁾. Úmrtnost na endometriální karcinom i riziko recidivy onemocnění jsou sice podáním gestagenů sníženy (OR 0,88, resp. OR 0,81), ovšem daleko významněji stoupá riziko nenádorového úmrtí (OR 1,33), a proto celkové přežívání ovlivněno není.

Adjuvantní chemoterapie nebyla nikdy ověřována ve studiích fáze III. V nově aktivovaných studiích se ověřuje účinnost doxorubicinu v monoterapii nebo kombinací cisplatina/doxorubicin +/- paklitaxel jako doplněk pooperační radioterapie u rizikových pacientek²⁰). Důkaz o její účinnosti chybí.

Na pracovištích autorů se provádí adjuvantní léčba v rozsahu uvedeném v tabulkách 14 a 15.

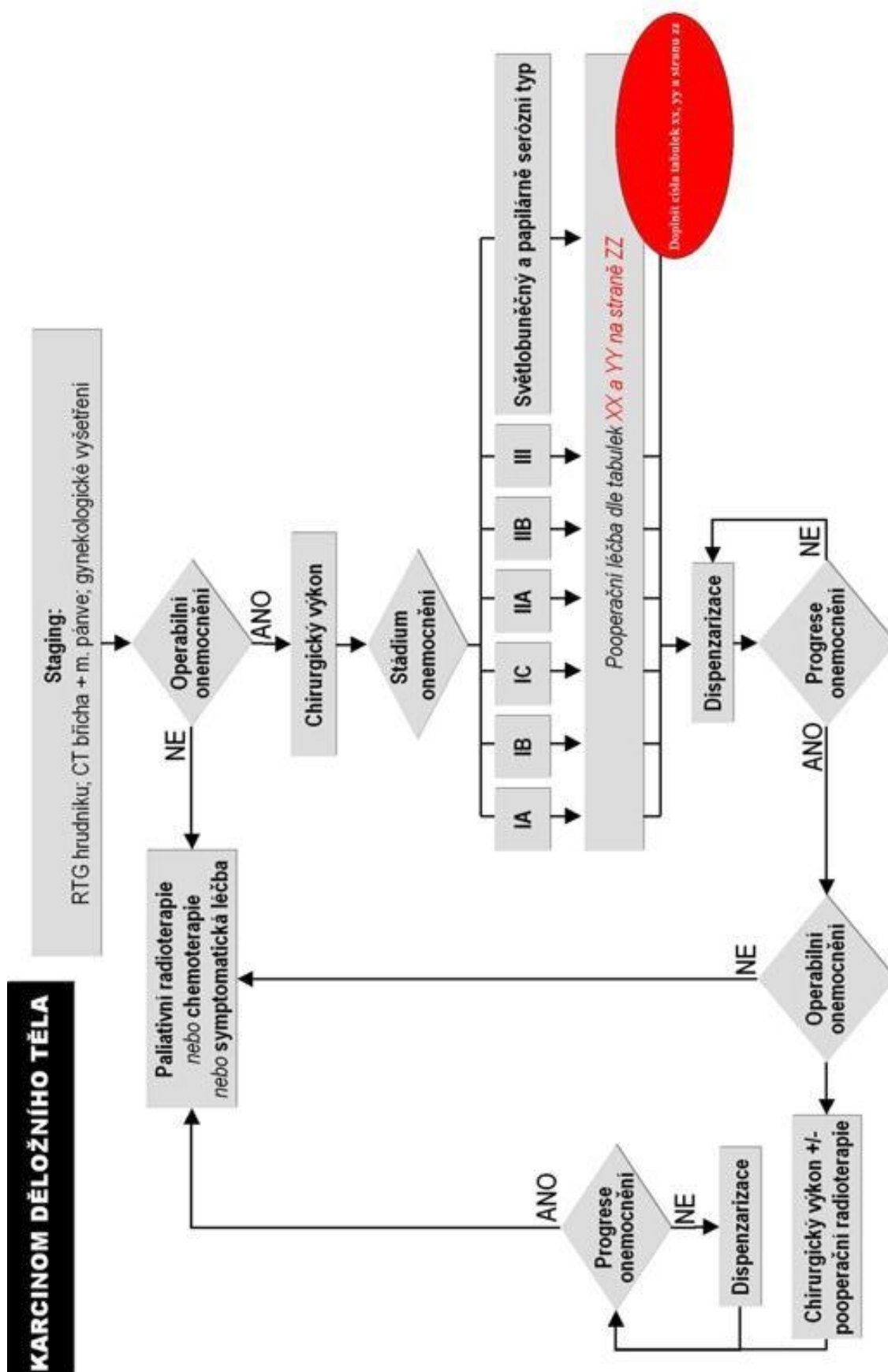
Léčba lokálně recidivujícího onemocnění je primárně chirurgická, je-li proveditelná. Ozařování má význam u pacientek s inoperabilní recidivou. Pětileté přežívání takto léčených nemocných dosahuje 40%²¹). Systémově lze podat gestageny²²), kterými lze dosáhnout 10%–60% léčebných odpovědí. Kombinace s tamoxifenem léčebný efekt gestagenů nezvyšuje²²). Léčebná odpověď není ovlivněna přítomností progesteronových receptorů²³). V monoterapii byl z chemoterapeutik testován cyklofosamid, ifosamid, paklitaxel, cisplatina a doxorubicin. Nejvyšší účinnost vykazoval paklitaxel (RR 44%) u 30 pacientek v dávkovém schématu 250 mg/m²/24 hod + G-CSF. Monoterapie pravděpodobně nezlepšuje kvalitu života ani neprodlužuje jeho délku²³). Kombinovaná chemoterapie nebyla prospektivně srovnávána s monoterapií. Na řadě pracovišť se používá režim CDDP/DOX²⁴) s 37% počtem léčebných odpovědí.

Tab 14.: Systém pooperační léčby v závislosti na rozsahu onemocnění, typu operace a nádorovém grade. V případě, že nebyla provedena disekce pánevních uzlin, budou všichni nemocní indikováni pouze k brachyterapii ozáření také teleradioterapií.

Stádium	GI	GII	GIII
IA	dispenzarizace	dispenzarizace	brachyterapie
IB	dispenzarizace	brachyterapie	brachyterapie
IC	dispenzarizace	brachyterapie	teleradioterapie
IIA invaze do 50% tloušťky myometria	dispenzarizace	brachyterapie	teleradioterapie brachyterapie a
IIB invaze více než 50% tloušťky myometria	teleradioterapie brachyterapie	a teleradioterapie brachyterapie	a teleradioterapie brachyterapie a
IIIA pouze pozitivní cytologie	dispenzarizace	dispenzarizace	dispenzarizace
IIIA ostatní	teleradioterapie	teleradioterapie	teleradioterapie
IIIB	teleradioterapie a brachyterapie		
IIIC	teleradioterapie a brachyterapie		

Tab 15.: Systém pooperační léčby v závislosti na rozsahu onemocnění pro světlóbněčný a papilárně serózní histologický typ.

Stádium	Terapie
IA	dispenzarizace
IB, IC, II	teleradioterapie
III, IV	teleradioterapie +/- chemoterapie



Léčebná schémata

Chemoterapie

CDDP	inf.	50 mg/m ²	1. den	a 21 dní
DOXO	inf.	50 mg/m ²	1. den	

Hormonální léčba

Megace	160 mg	denně po dobu trvání léčebné odpovědi
--------	--------	---------------------------------------

Radioterapie

Technika	4 pole (technika „box“)		
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)	Proximální 2/3 vaginy, spádová lymfatika – vnitřní, vnější a společné ilické uzliny.		PTV 1
Vymezení ozařovaného objemu	<i>Kraniální okraj:</i> Přejechod L5 – S1. <i>Kaudální okraj:</i> Dolní okraj foramen obturatum. <i>Laterální okraje:</i> 1,5 – 2 cm vně kostěného okraje pánve. <i>Ventrální okraj:</i> 1 cm před symfýzou <i>Dorsální okraj:</i> Objem zahrnuje přední třetinu rekta.		PTV 1
Kritické orgány	Tenké střevo.		
Celková dávka	46 Gy		PTV 1
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy		

Pozn. V tabulce je popsána technika teleradioterapie. V kurativní léčbě je teleradioterapie aplikována jako pooperační. Techniky paliativní terapie u inoperabilních nálezů nejsou popisovány. Brachyradioterapie je popsána pouze dávkami, popis techniky je nad rámec publikace. Všechna pole se modifikují vykrývacími bloky. Dávky z brachyradioterapie: samostatná brachyradioterapie – 24Gy v 0,5 cm v 6 frakcích (HDR – vaginální válec), kombinovaná terapie – 14 Gy v 0,5 cm ve 4 frakcích (HDR – vaginální válec). Bližší údaje o taktice brachyradioterapie jsou uvedené v textu. * Celkové dávky podle stadií onemocnění jsou dány léčebným protokolem.

Dispenzární schéma

Většina nemocných je stávajícími léčebnými postupy trvale vyléčena. Přibližně 15% pacientek recidivuje, obvykle do tří let od ukončení úvodní léčby²³). V 85% případů se jedná o symptomatický relaps, a proto je provádění intenzivního pooperačního sledování krajně neefektivní.

K doporučeným vyšetřením patří gynekologické a kompletní fyzikální vyšetření 1x za 3 měsíce první dva roky, poté v ročních intervalech. Při iniciační elevaci CA 125 je nezbytné odebírat markery při každé kontrole.

Literatura

1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998, Cancer Incidence 1998 in the Czech republic, ISBN 80-7280-041-8
2. J Epidemiol Biostat 1999;4, 191–210
3. JAMA 1996, 275, 370–375
4. JNCI 1998, 90, 1371–1388
5. www.nci.nih.gov
6. Hum Reprod; 12(9):1851–63 1997
7. Am J Epidemiol 2001, 154, 924–933
8. Gastroenterology 1999, 116, 1453–1456
9. Lancet Oncol 2002, 3, 470–480
10. Cancer 1992, 70, 790–798
11. Cancer 2002, 95, 316–321
12. Int J Rad Oncol Biol Phys 1989, 17, 21–27
13. Gynecol Oncol 1992, 47, 179–185
14. Cancer 2002, 94, 2941–2952
15. Eur J Cancer 2001, 37, 2339–2348
16. Lancet 2000, 355, 1404–1411
17. Gynecol Oncol 1990, 38, 99–104
18. Gynecol Oncol 1998, 68, 135
19. Progestagens for endometrial cancer (Cochrane Review). In.: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
20. http://www.nci.nih.gov/search/clinical_trials/results_clinicaltrials.aspx
21. Int J Rad Oncol Biol Phys 1988, 15, 809–813
22. Am J Clin Oncol 2001, 24, 43–46
23. www.nccn.org
24. Eur J Gynecol Oncol 1994, 15, 263–266

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