

METODY LÉČBY ZHOUBNÝCH NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO HRDLA

J. Sláma

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

1 Úvod

Zhoubné nádory děložního hrdla mají v české republice již od 70. let minulého století neměnnou incidenci. Ročně přibývá více než 1 000 nových případů. Přibližně 40 % je zjištěno v pokročilém stadiu, kdy vyhlídky na kompletní uzdravení jsou značně omezené. Na vině nepříznivého stavu je neexistující screening založený na kvalitním vyšetření cytologických stěrů z děložního hrdla.

Zhoubné nádory děložního hrdla diagnostikujeme u žen ve dvou věkových vrcholech – první a vyšší je kolem 50. roku života, druhý, nižší je kolem 60. roku života. 85–90 % nádorů děložního hrdla vychází z vícevrstevného nerohovějícího dlaždicového epitelu, který je identický s výstelkou pochvy. 10–15 % nádorů vychází ze žlázového epitelu, který vystýlá kanál děložního hrdla. Příčinou rozvoje zhoubného nádoru děložního hrdla je infekce rizikovými genotypy lidských papillomavirů (HPV), zejména HPV 16 a 18. Samotná infekce HPV je sice nutnou, ale ne jedinou podmínkou pro vznik nádoru. Nejdůležitějším faktorem je její dlouhodobé přetrvávání v organismu – tzv. perzistence. HPV infekce je velmi častá, její celoživotní prevalence v populaci dosahuje 80 %. Jen u relativně malého procenta žen infekce přetrvává a u ještě menšího procenta z takových žen vede až k rozvoji zhoubného nádoru. Příčinou přetrvávání infekce je spolupůsobení podpůrných faktorů – tzv. kofaktorů maligního bujení: kouření tabáku, poruch imunity (získaných a vrozených defektů, umělého potlačení imunity po transplantacích a u některých onemocnění (diabetes mellitus, poruchy štítné žlázy, systémový lupus, Crohnova choroba aj.), působení dalších sexuálně přenosných onemocnění (STD), promiskuity, časného věku prvního pohlavního styku, nízkého socioekonomického stavu a multiparity.

2 Klinický obraz a diagnostika

V časných stádiích je karcinom děložního hrdla zpravidla bezpříznakový. Vzácněji se projevuje nepravidelným cyklem nebo krvácením po pohlavní styku. Symptomatika je obvyklá až pro pokročilá stadia. Pacientky přicházejí s vodnatým, sanquinolentním, zápachajícím výtokem, bolestmi, potížemi s mikcí, případně se stesky, které plynou ze symptomatiky vzdálených metastáz. Po vyšetření, které vyjádří podezření na nádor děložního hrdla následuje provedení biopsie. Nejčastěji minibiopsie pomocí bioptických kleští nebo konizace.

Nejdůležitějšími prognostickými faktory je stadium onemocnění a stav spádových lymfatických uzlin v pánvi. Pro určení správného způsobu léčby je po zjištění karcinomu děložního hrdla provedení tzv. stagingových vyšetření, která umožní zařazení pacientky do konkrétního stádia a návrh optimálního léčebného postupu (tab. 1)

Tab. 1
Stagingová vyšetření

- Anamnéza
- Komplexní gynekologické vyšetření, vč. vyšetření per rectum se zhodnocením postižení závěsného aparátu dělohy (parametrií)
- Kolposkopie s 3% kyselinou octovou
- Ultrazvukové vyšetření pánve a nitrobřišních orgánů (zejména jater a ledvin)
- RTG srdce a plic
- Sonografie nitrobřišních orgánů
- Komplexní interní vyšetření
- Laboratorní vyšetření hematologické a biochemické, SCC marker (spinozellulární karcinom), Ca 125 marker (adenokarcinom)
- Komplexní anesteziologické vyšetření
- V případě potřeby – cystoskopie, rektoskopie, intravenózní vylučovací urografie, CT pánve a retroperitonea, magnetická rezonance pozitronová emisní tomografie (PET)

Stagingová vyšetření by měla co nejpřesněji zhodnotit velikost nádoru, jeho propagaci do okolí (závěsný aparát děložní, okolní orgány – močový měchýř, konečník), stav mizních uzlin v pánvi, ostatních orgánů v dutině břišní a plic. Na základě výsledků vyšetření jsou v rámci tzv. TNM klasifikace hodnoceny 3 faktory: T-tumor (velikost nádoru, hloubka a plošné šíření, histologický typ), N-nodus (stav spádových mizních uzlin v pánvi) a M (přítomnost vzdálených metastáz) (tab. 2). Uvedená stagingová vyšetření přináší největší potíže ve zhodnocení mizních uzlin, které jsou až ve 25 % případů vyšetřeny neadekvátně. Ve snaze zpřesnit výsledky neinvazivních zobrazovacích vyšetřovacích metod je aktuálním trendem provedení laparoskopického vyšetření tzv. sentinelových uzlin u nádorů ve stadiu na hranici operability. U pokročilých nádorů je novým trendem laparoskopická stagingová paraaortální lymfadenektomie, která má za cíl zhodnotit stav mizních uzlin v další „etáži“ nad pánví a při následném ozařování (v případě jejich positivity) rozšířit ozařovací pole.

Tab. 2
TNM klasifikace

T1	Ohraničení na dělohu	I
T1a	Preklinický invazivní nádor diagnostikovaný mikroskopicky	IA
T1a1	Stromální invaze < 3 mm vertikálně a < 7 mm horizontálně	IA1
T1a2	Stromální invaze > 3 mm a < 5 mm vertikálně a < 7 mm horizontálně	IA2
T1b	Klinicky viditelná léze ohraničená na dělohu	IB
T1b1	< 4cm	IB1
T1b2	> 4cm – „bulky“	IB2
T2	Šíření mimo dělohu, ne na dolní 1/3 pochvy a ne k pánevní stěně	II
T2a	Šíření do horních 2/3 pochvy	IIA
T2b	Šíření do parametrií	MB

T3	Šíření mimo dělohu, rozvoj hydronefrózy, afunkce ledviny	III
T3a	Šíření na dolní 1/3 pochvy, ne k pánevní stěně	IIIA
T3b	Šíření k pánevní stěně a / nebo hydronefróza a / nebo afunkce ledviny	IIIB
T4	Šíření na sliznici moč. měchýře / sliznici rekta / mimo malou pánev	IVA
N1	Postižení spádových pánevních uzlin	IIIB a výše
M1	Vzdálené metastázy	IVB

3 Metody léčby

Po stanovení stadia onemocnění je zahájena léčba. Ta se odlišuje podle stadia onemocnění. V časných stádiích je hlavní metodou léčby operace, v pozdních ozařování, obvykle v kombinaci s malou dávkou chemoterapie (tzv. konkomitantní chemoradioterapie). V České republice je hranicí pro operaci stádium IIA. Vyšší stádia již nejsou k operačním řešení vhodná.

3.1 Časná stadia

3.1.1 IA1

Nejčasnější stadium, které je možno diagnostikovat pouze pomocí konizace. Je-li dosaženo řezu ve dravé tkáni děložního hrdla je možno operaci považovat za dostatečnou zvláště u žen, které ještě plánují těhotenství. U žen starších je následně doporučena extrafasciální hysterektomie s nebo bez odstranění adnex podle věku.

3.1.2 IA2–IB1

Základním způsobem léčby v těchto stádiích je provedení radikální hysterektomie, tj. odstranění dělohy s jejím vazivově cévním závěsným aparátem (parametrii) a částí pochvy (tzv. poševní manžetou), současně identifikace sentinelové uzliny a provedení systematické pánevní lymfadenektomie – odstranění lymfatických uzlin podél velkých cév v pánvi (zevní a společná ilická tepna a žíla, oblast obturatorní fossy a presakrální oblast).

Standardním postupem při radikální operaci pro časně stadium karcinomu děložního hrdla je identifikace a biopsie sentinelových uzlin, tj. prvních drenážních uzlin v pánvi. Identifikace sentinelových uzlin se provádí vpravením roztoku patentové modři do lůžka nádoru před operací často v kombinaci s radiokoloidem. Identifikovaná sentinelová uzlina je exstirpována z každé strany pánve a odeslána k peroperačním vyšetření. Pozitivita sentinelové uzliny vede k možnosti zvýšení radikalitity operace a provedení nejen systematické pánevní, ale i paraaortální lymfadenektomie, nebo k ukončení operace a indikaci pacientky k primární konkomitantní chemoradioterapii. Ženy interně rizikové nebo velmi staré jsou léčeny primární radoterapií.

V časném stadiu onemocnění každoročně diagnostikujeme i několik desítek mladých žen, které ještě nerodily nebo si další graviditu velmi přejí. Při splnění určitých podmínek takovým pacientkám můžeme nabídnout provedení operace umožňující otěhotnění a donošení těhotenství. Takové operace nazýváme fertilitu zachovávající výkony. Spočívají v provedení tzv. trachelektomie, odstranění asi 2/3 děložního hrdla vaginálním nebo abdominálním přístupem se současnou biopsií

sentinelových uzlin a systematickou pánevní lymfadenektomií. Gravidita po fertilitu šetřící operaci je ukončována plánovaným císařským řezem.

3.1.3 IB2–IIA

V těchto stádiích je často přistoupeno k podání neoadjuvantní kombinované chemoterapie v intenzifikovaném režimu po 10 dnech, jejímž cílem je zmenšení nádoru a zlepšení podmínek operace. Následuje radikální hysterektomie s pánevní lymfadenektomií. Metodou volby u rizikových pacientek je primární radioterapie.

3.2 Pokročilá stadia

3.2.1 IIB–IVA

Základní léčebnou modalitou je primární konkomitantní chemoradioterapie. Sestává z ambulantně prováděného zevní záření, které trvá asi 5 týdnů a je doplněno malou dávkou chemoterapie k potenciaci účinku, a z brachyradioterapie, při které se zářič zavádí za hospitalizace na několik hodin přímo k děložnímu hrdlu.

Alternativním řešením je exenterační operace. V našich podmínkách jde stále ještě o raritní operační výkon, který se provádí častěji jen u recidiv onemocnění po primární konkomitantní chemoradioterapii. Základní podmínkou pro provedení pánevní exenterace je nepřítomnost vzdálených metastáz. Cílem pánevní exenterace je odstranění dělohy spolu s dalšími postiženými orgány. Přední exenterace zahrnuje odstranění dělohy, pochvy a močového měchýře, zadní exenterace je odstranění dělohy, pochvy a konečníku a totální exenterace je odstranění dělohy, pochvy, močového měchýře a konečníku. Po exenterační části operace následuje rekonstrukční část, při které jsou založeny umělé vývody močových cest a střeva. Samotná operace i pooperační péče jsou zatíženy velmi vysokým procentem komplikací.

3.2.2 IVB

V nejpokročilejším stádiu je podávána paliativní chemoterapie s platinovým derivátem.

4 Závěr

Po ukončení léčby je pacientka v klinické remisi ambulantně dispenzarizována v pravidelných intervalech (tab. 3)

Přežití pacientek zásadně klesá s pokročilejším onemocněním, proto je naší největší snahou diagnostikovat onemocnění co nejdříve. Ideálním stavem je zabránění vzniku zhoubného nádoru děložního hrdla již na úrovni jeho předstupňů. Velmi optimistická je možnost preventivního očkování proti HPV infekci, přesto ale nadále zůstává potřeba pravidelných gynekologických kontrol všech (i očkovaných) žen a zavedení efektivního mechanismu vyhledávání předrakovinových změn děložního hrdla.

Tab.3

Intervaly kontrol po léčbě

1. rok á 3 měs.
2. rok á 3–4 měs.
3. rok á 4–6 měs.
4. rok á 6 měs.
5. rok á 6 měs., dále á 1 rok

*J. Sláma
Apolinářská 18
Praha 2
128 52*