

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	8
		Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze:	2020.1
Protokol pro léčbu karcinomu pochvy			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant protokolu	MUDr. Igor Sirák, Ph.D.		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
Porodnická a gynekologická klinika			
Přednosta kliniky a vedoucí centra vysoce specializované péče v onkogynekeologii	prof. MUDr. Jiří Špaček., Ph.D., IFEPAG		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Ivo Kalousek, Ph.D.		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní diagnostické a léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinom pochvy. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především Porodnická a gynekologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou, a dalšími pracovišti FNHK.

Protokol nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika a stanovení stagingu onemocnění: Porodnická a gynekologická klinika

Chirurgická léčba: Porodnická a gynekologická klinika

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Systémová léčba: Porodnická a gynekologická klinika, Klinika onkologie a radioterapie

Poléčebné sledování: Porodnická a gynekologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2017, ÚZIS, Praha, 2018). Stadia TNM jsou založena na klinickém a/nebo patologickém stagingu; stadia FIGO vycházejí z chirurgického stagingu.

Klasifikace se používá pouze pro primární karcinomy pochvy. Nádory nacházející se v pochvě na základě sekundárního růstu z jiné genitální nebo extragenitální lokalizace jsou vyloučeny. Nádor rozšířený na hrdlo děložní a dosahující k zevní brance děložní (orificium externum uteri) se klasifikuje jako karcinom hrdla děložního. Karcinom vaginy, který se objeví 5 let po úspěšné léčbě (kompletní remisi) karcinomu hrdla děložního, je považován za primární karcinom vaginy. Nádor postihující vulvu se klasifikuje jako karcinom vulvy. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno.

T – Primární nádor

TX	primární nádor nelze hodnotit	
T0	bez známek primárního nádoru	
Tis	karcinom in situ (preinvazivní karcinom)	
T1	nádor omezen na pochvu	FIGO I
T2	nádor postihuje paravaginální tkáň (parakolpium)	FIGO II
T3	nádor se šíří ke stěně pánevní	FIGO III
T4	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta, nebo se šíří mimo malou pánev (*přítomnost bulózního edému nestačí ke klasifikaci nádoru jako T4)	FIGO IVA

N – Regionální mízní uzliny

Horní dvě třetiny pochvy: uzliny pánevní včetně obturatorních, vnitřních ilických (hypogastrických), zevních ilických a pánevních uzlin, NS. *Dolní třetina pochvy:* uzliny inguinální a femorální.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních uzlinách

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	přítomnost vzdálených metastáz

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z inguinální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 6 a více mizních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z pánevní lymfadenektomie má standardně zahrnovat 10 a více mizních uzlin. Jsou-li mizní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0. (FIGO považuje tyto případy za pNX)

Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:

- Anamnéza, fyzikální vyšetření, komplexní gynekologické bimanuální vyšetření včetně per rektum
- Zobrazující vyšetření: UZ vaginální sondou, CT břicha a pánve, RTG nebo CT plic, MR pánve
- Histologické vyšetření s určením stupně diferenciacce
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy, iontogram), marker: SCCA

Fakultativní vyšetření: další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatočních vyšetření či symptomů nemocného (PET/CT trupu, uretrocystoskopie, rekto-/kolonoskopie, IVU, pasáž GIT)

IV. Obecné zásady léčebné strategie

Primární chirurgická léčba je u nádorů pochvy vyhrazena pouze pro časná stadia (low-grade nádory < 2 cm omezené na pochvu), umožňující orgán šetřící výkon. V takovém případě volíme širokou chirurgickou excizi s adjuvantní radioterapií 45-59,4 Gy v přítomnosti rizikových faktorů (inadekvátní okraje, angioinvasze, perineurální šíření). Alternativou operaci je u časného karcinomu pochvy radikální brachyterapie do 60-70 Gy. Pokud není možné provést bezpečný orgán šetřící chirurgický výkon, volíme primární léčbu onkologickou.

High-grade nádory, nádory > 2 cm omezené na pochvu, nebo nádory šířící se mimo pochvu indikujeme k radikální zevní radioterapii pánve 45 Gy s navýšením dávky na pochvu boostem zevní radioterapie a/nebo brachyterapií do 75-85 Gy. U postižení rekta či měchýře zvažujeme riziko píštělí po brachyterapii, případně navyšujeme dávku samostatnou zevní radioterapií do 65-70Gy. Vždy zvažujeme přidání konkomitantní cisplatinu 40mg/m² v týdenním režimu (5-6 cyklů).

V případě metastatického onemocnění (M1) lze ve vybraných případech zvažovat multimodální přístup s kurativním záměrem, který zahrnuje i chirurgickou resekci metastázy. Pokud kurativní přístup nelze uplatnit, pak základ léčby spočívá v paliativní systémové léčbě

(chemoterapie, biologická léčba) s cílem prodloužení života za podmínky přijatelné kvality života. I při vzdáleně metastatickém onemocnění se uplatňuje léčba lokální (operace a/nebo radioterapie) jako prevence komplikací z růstu primárního nádoru.

Při volbě optimálního léčebného postupu je zachována těsná spolupráce gynekologa, onkologa, histopatologa, radiologa a dalších specialistů. Léčebný postup jednotlivých pacientů léčených ve FNHK je probírán na multidisciplinárních seminářích.

V. Postup léčby dle stádií

- Není striktně vyhrazen (viz. Obecné zásady léčby).
- Neumožňuje-li biologický stav pacienta kausální onkologickou léčbu, je indikován postup symptomatický s cílem co nejlepší kvality života.

VI. Léčba relapsu onemocnění

- Léčba pánevních relapsů bez vzdálených metastáz zahrnuje v případě předchozí radioterapie pánve zvažování pánevní exenterace; jinak je volena paliativní chemoterapie, nebo léčba symptomatická. U pacientek bez předchozí radioterapie volíme záchrannou chemo/radioterapii; paliativní chemoterapii, paliativní radioterapii, event. symptomatický postup.
- V případě vzdálených metastáz je postup analogický jako při primárně zjištěných vzdálených metastázách. U izolovaných metastáz zvažujeme chirurgickou resekci, případně radioterapii. U neresekeabilních metastáz, v případě dalšího relapsu, nebo v případě diseminovaného onemocnění paliativní chemoterapie, paliativní radioterapie, nebo symptomatická léčba.

VII. Režimy chemoterapie:

Konkomitantní chemoterapie při radioterapii:

- **Týdenní cisplatina**
cisDDP 40 mg/m² 1x týdne po dobu radioterapie (5-6 cyklů)

Paliativní chemoterapie:

- **Kombinované režimy:**

cisDDP	75 mg/m ²	Den 1
5-FU	1000 mg/m ²	Den 1-4
interval 21-28 dnů		

cisDDP	50 mg/m ²	Den 1
paclitaxel	135 mg/m ²	Den 1
interval 21 dnů		

- **Monoterapie:**
cisDDP 75 mg/m² Den 1
interval 21 dnů
- paclitaxel 175 mg/m² Den 1
interval 21 dnů
- karboplatina AUC 5-7 Den 1
interval 21 dnů

VIII. Aplikace radioterapie

Simulace zevní radioterapie

Cílové objemy

Zakresluje se do Structure Set „cervix“

GTV - je určen rozsahem nádoru (GTVT) a postiženými uzlinami (GTVN) při radikální radioterapii

CTV - zaujímá celou pochvu, paracolpium, dělohu, parametria; součástí objemu jsou vždy vnitřní a zevní ilické uzliny, uzliny ingvino-femorální a presakrální; v případě postižení ilických uzlin také společné ilické uzliny; v případě postižení společných ilických uzlin nebo paraaortálních uzlin také uzliny retroperitoneální

CTV by nemělo zahrnovat kosti, svaly, močový měchýř, konečník, tenké a tlusté střevo. Vzhledem k odlišným interfrakčním a intrafrakčním pohybům jednotlivých součástí CTV je doporučeno rozdělit CTV do dvou samostatných objemů:

- CTV1: pochva, paracolpium, děloha, parametria
- CTV2: presakrální, ingvino-femorální, vnitřní a zevní ilické uzliny (případně společné ilické a paraaortální uzliny). Pro spolehlivou konturaci uzlin zachovat 7 mm okraj kolem viditelných cévních struktur, případně zahrnout všechny viditelné odlehlé uzliny a lymfokély. Společné ilické uzliny konturujeme po úroveň bifurkace aorty (obvykle ve výši ploténky L4/L5). Presakrální konturujeme po horní okraj obratlového těla S3, případně po musculus piriformis - pod touto úrovní lze uzlinový objem rozdělit na dvě struktury.
- CTV boost (pro SIB na neresekovanou lymfadenopatii): GTVN + lem 10 mm; CTV boost by neměl zahrnovat kosti, svaly, močový měchýř a střevo

PTV obsahuje celý objem CTV s příslušným okrajem kompenzujícím možné chyby nastavení a vnitřní pohyby orgánů. PTV = PTV1 + PTV2

- PTV1: CTV1 + okraj 10-20mm (dle rizika pohybů jednotlivými směry)
- PTV2 : CTV2 + okraj 5 mm
- PTV boost : CTV boost + okraj 5 mm

Cílem plánování radioterapie je pokrytí $\geq 95\%$ objemu PTV $\geq 95\%$ předepsané dávky

Frakcionace a dávka záření

Pooperační radioterapie:

- 45 Gy v 25 frakcích (PTV) +/- boost na pochvu do 59,4 Gy v 8 frakcích (dle rizikových faktorů), frakcionace 5x1,8 Gy / týden

Definitivní radioterapie do radikální dávky:

- 45 Gy v 25 frakcích (PTV) + boost zevní radioterapií a/nebo brachyterapií do 75-85Gy, frakcionace 5x1,8 Gy / týden. V případě neresekované lymfadenopatie eskalace dávky integrovaným boostem do 55Gy/25 frakcí á 2,2 Gy na frakci 5x týdně.

Kritické orgány

Klinický protokol pro zevní radioterapii pánve

Plan Objective Details

Primary	Prescription			Fraction Dose [Gy]	Total Dose [Gy]
✓	PTV	Mean dose	is	1.800	45.000
	PTV	At most	0 % receives more than	1.926	48.150
	L kidney	Mean dose	is less than	0.560	14.000
	R kidney	Mean dose	is less than	0.560	14.000

Plan Measure Details

Structure	Measure	Criterion	Target Value
PTV	D95.00 [% of dose]	is more than	95.00
Bones	V10.00Gy [% of volume]	is less than	90.00
Bones	V20.00Gy [% of volume]	is less than	75.00
Intestine	V40.00Gy [cm ³]	is less than	250.00
Intestine	V45.00Gy [cm ³]	is less than	195.00
Rectum	V40.00Gy [% of volume]	is less than	50.00
Bladder	V40.00Gy [% of volume]	is less than	50.00
SC + lem 5mm	V40.00Gy [% of volume]	is less than	0.00
femoral heads	V30.00Gy [% of volume]	is less than	33.00

Poloha nemocného

- supinační poloha pacienta na zádech; fixace dolních končetin; ruce na hrudníku. Pacientka poučena o nutnosti vyprázdnění konečníku před simulací i během radioterapie. V případě velké náplně konečníku při simulaci tuto zopakovat po vyprázdnění. Doporučeno je plánování i ozařování pacientky s prázdným močovým měchýřem.

Techniky zevní radioterapie

- IMRT či RapidArc technika, případně 3D konformní radioterapie s individuálním tvarováním čtyř polí (předozadní, zadopřední a dvě bočná pole) vícelistovým kolimátorem

Techniky brachyterapie

- Samostatná intrakavitální BRT vaginálním cylindrem je vhodná pouze u nádorů o velikosti < 2 cm s hloubkou invaze < 0,5 cm. Při hloubce invaze > 0,5 cm nutná kombinace intrakavitární brachyterapie na celou poševní sliznici a intersticiální brachyterapií k navýšení dávky na makroskopické postižení (vhodné CT plánování).

- U nádorů horní 1/3 pochvy lze užít intrakavitální BRT podobně jako u karcinomu hrdla dělohy. U nádorů střední a dolní třetiny pochvy obvykle kombinace vaginálního intrakavitálního cylindru s intersticiálními rigidními jehlami.
- Dávku z brachyterapie předepisujeme na oblast celého makroskopického postižení s radiálním okrajem 1 cm.

IX. Sledování po léčbě

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. Součástí klinických kontrol je komplexní gynekologické vyšetření

Ambulantní návštěvy:

- do 2 let á 3 měsíce
- 3.- 5. rok á 6 měsíců
- dále 1x ročně, možná i dispenzarizace pouze cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty

Zobrazující a laboratorní vyšetření:

Indikaci rozhoduje ošetřující ambulantní lékař, který provádí dispenzarizaci.

- zobrazovací metody (RTG, UZ, CT, atd.) a laboratorní vyšetření (KO, biochemie, SCCA, atd.) jsou indikovány při symptomech nebo klinických nálezech budících podezření z recidivy onemocnění

Hlavní zdroje a odkazy:

- Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines. Practice guidelines: vaginal cancer. *Oncology* (Williston Park). 1998;12:449-52
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>