

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>		<b>Platnost od:</b>	<b>1.7.2020</b>
		<b>Počet stran:</b>	<b>9</b>
		<b>Přílohy:</b>	<b>Nejsou</b>
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>		<b>Verze:</b>	<b>2020.1</b>
<b>Protokol pro léčbu karcinomu vulvy</b>			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant protokolu	MUDr. Igor Sirák, Ph.D.		
<b>Klinika onkologie a radioterapie</b>			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
<b>Porodnická a gynekologická klinika</b>			
Přednosta kliniky a vedoucí centra vysoce specializované péče v onkogynekologii	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 vulvy. 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 stadiu 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 pro primární karcinomy vulvy. Karcinom vulvy, který se rozšířil na pochvu, 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), intraepiteliální neoplasie grade III (VIN III)	
T1	nádor omezen na vulvu nebo perineum	FIGO I
T1a	- nádor do 2 cm v největším rozměru a se stromální invazí $\leq 1,0$ mm <sup>1)</sup>	FIGO IA
T1b	- nádor větší než 2 cm nebo se stromální invazí $> 1$ mm <sup>1)</sup>	FIGO IB
T2	nádor jakékoliv velikosti s rozšířením do přilehlých perineálních struktur: dolní třetiny uretry, dolní třetiny pochvy, anu	FIGO II
T3	nádor jakékoliv velikosti se šířením do následujících struktur: horní 2/3 uretry, horní 2/3 pochvy, sliznice měchýře, sliznice rekta; nebo je fixován ke kosti pánve	FIGO IVA <sup>2)</sup>

Pozn.

<sup>1)</sup> Hloubka invaze je definována jako vzdálenost od epitelo-stromální junkce (sousední nejpovrchověji uložené dermální papily) k nejhlubšímu bodu invaze nádoru.

<sup>2)</sup> Kategorii T3 FIGO neužívá. Označuje ji jako T4A.

#### **N – Regionální mízní uzliny**

Regionální mízní uzliny jsou uzliny inguinofemorální (tříselné).

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit	
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz	
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách s následujícími charakteristikami:	
N1a	- 1–2 metastázy v mízních uzlinách, každá menší než 5 mm	FIGO IIIA
N1b	- 1 metastáza v mízní uzlině, 5 mm nebo větší	FIGO IIIA

N2	metastázy v regionálních mízních uzlinách s následujícími charakteristikami:	
N2a	- 3 a více metastáz v uzlinách, každá menší než 5 mm	FIGO IIIB
N2b	- 2 a více metastáz v mízních uzlinách, 5 mm a větší	FIGO IIIB
N2c	- metastázy v mízních uzlinách s extrakapsulárním šířením	FIGO IIIC
N3	metastázy ve fixovaných nebo ulcerovaných regionálních mízních uzlinách	FIGO IVA

### M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	přítomnost vzdálených metastáz (včetně metastáz v pánevních mízních uzlinách)

### pTNM patologické klasifikace

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

pN – Histologické vyšetření vzorků z inguinofemorální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní 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
- Histologické vyšetření s určením stupně diferenciace
- 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 (MR pánve, PET/CT trupu, uretrocystoskopie, rektokolonoskopie, IVU, pasáž GIT)

## IV. Obecné zásady léčebné strategie

Základní modalitou léčby časného karcinomu vulvy je léčba chirurgická, zahrnující modifikovanou radikální vulvektomií či širokou lokální excizi s disekcí tříselných uzlin, případně vyšetřením sentinelové uzliny. Adjuvantní radioterapie je u časných karcinomů zvažována individuálně dle přítomnosti rizikových faktorů rekurence. U pokročilých onemocnění, kde nelze očekávat radikální výkon, či tam, kde by radikální chirurgická léčba znamenala nutnost mutilujícího či exenteračního zákroku, volíme jako primární léčbu chemoradioterapii.

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) 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**

### **FIGO IA:**

- široká lokální excize s následným sledováním
- re-excize v případě pozitivních resekčních okrajů, pokud by nebyla mutilující (klitoris, uretra, rektum, sfinktery, apod.)
- pooperační radioterapie vulvy
  - do 50.4-59.4 Gy/28-33 frakcí 5x týdně při mikroskopicky pozitivních resekčních okrajích
  - do 59.4-64.8 Gy/33-36 frakcí 5x týdně s konkomitantní chemoterapií při R2 excizi či neoperovaných

### **FIGO IB a II:**

- široká lokální excize či modifikovaná radikální vulvektomie s chirurgickým stagingem stejnostranných tříselných uzlin (u lateralizovaných nádorů) nebo stagingem oboustranných tříselných uzlin (u centrálně lokalizovaných nádorů)
- chirurgický staging uzlin zahrnuje disekci tříselných uzlin, nebo vyšetření sentinelové uzliny; v případě nenalezení sentinelové uzliny následuje disekce tříselných uzlin; v případě positivity sentinelové uzliny následuje disekce či chemoradioterapie oboustranných tříselných uzlin
- re-excize v případě pozitivních resekčních okrajů, pokud by nebyla mutilující (klitoris, uretra, rektum, sfinktery, apod.)
- u nádorů v oblasti klitoris (obtížná široká excize) lze zvážit předoperační chemoradioterapii do 50,4Gy/28 frakcí 5x týdně
- pooperační radioterapie vulvy:
  - do 45-50,4Gy/25-28 frakcí 5x týdně lze individuálně zvažovat u resekčních okrajů <8 mm, velikosti nádoru >4 cm, hloubce invaze >5 mm, přítomnosti lymfovaskulárního šíření, nebo po neadekvátním operačním zákroku
  - do 50.4-59.4 Gy/28-33 frakcí 5x týdně při mikroskopicky pozitivních okrajích
  - do 59.4-64.8 Gy/33-36 frakcí 5x týdně s konkomitantní chemoterapií při R2 excizi či neoperovaných

- pooperační chemoradioterapie vulvy, oboustranných ingvino-femorálních a pánevních uzlin
  - do 50,4Gy/28 frakcí 5x týdně při  $\geq 2$  postižených uzlinách nebo při nedostatečném chirurgickém stagingu uzlin (radioterapii lze zvažovat i při jedné postižené uzlině s metastázou velikosti nad 2 mm)
  - navýšení dávky na tříslu do 54-59,4Gy/30-33 frakcí v případě přítomnosti extrakapsulárního šíření
  - při perzistenci nedisekované lymfadenopatie pooperačně je indikována chemoradioterapie vulvy, oboustranných tříselných a pánevních uzlin do 50,4Gy/28 frakcí s eskalací dávky integrovaným boostem do 58,8Gy/28 frakcí a 2,1 Gy na nedisekovanou lymfadenopatii

### **FIGO III a IVA:**

- předoperační nebo definitivní chemoradioterapie vulvy, oboustranných ingvino-femorálních a pánevních uzlin do 50,4Gy/28 frakcí 5x týdně
- u N+ onemocnění zvažit následnou disekci obou třísel (+/- boost do 59,4Gy/33 frakcí u ECE)
- následný boost na vulvu či nedisekovanou lymfadenopatii do 64,8Gy/36 frakcí u definitivní chemoradioterapie
- neumožňuje-li biologický stav pacientky kausální onkologickou léčbu, je indikován postup symptomatický s cílem co nejlepší kvality života.

### **Metastatické onemocnění (M1):**

- cílená paliativní radioterapie k lokální/regionální léčbě závažných symptomů onemocnění
- paliativní systémová chemoterapie
- neumožňuje-li biologický stav pacientky kausální onkologickou léčbu, je indikován postup symptomatický s cílem co nejlepší kvality života.

## **VI. Léčba relapsu onemocnění**

Po lokálním selhání široké lokální excize či po selhání primární chemoradioterapie volíme jako záchrannou metodu vulvektomii. Při relapsu po radikální vulvektomii je metodou volby chemoradioterapie recidivy do radikální dávky 64,8Gy/36 frakcí 5x týdně. Při inoperabilní recidivě v ozářeném terénu lze zvážit samostatnou brachyterapii, paliativní chemoterapii, či symptomatickou léčbu (analgoterapie, lokální ošetřování, močový katetr, apod.).

V případě vzdálených metastáz je postup analogický jako při primárně zjištěných vzdálených metastázách. U izolovaných metastáz zvažujeme chirurgickou resekci, případně radioterapii. U neresekabilních 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/m<sup>2</sup> 1x týdne po dobu radioterapie (5-6 cyklů)

### Paliativní chemoterapie:

- **Kombinované režimy:**

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

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

karboplatina	AUC 5-6,	Den 1
paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	Den 1
interval 21 dnů		

- **Monoterapie:**

cisDDP	75 mg/m <sup>2</sup>	Den 1
interval 21 dnů		

paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	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 GTV s lemem  $\geq 1$  cm, celou vulvu a pochvu s perikolpiem; případně stejnostranné/oboustranné ingvinofemorální uzliny a pánevní uzliny vnitřní a zevní ilické; v případě postižení ilických uzlin také společné ilické uzliny

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: GTV s lemem  $\geq 1$  cm, celou vulvu a pochvu s perikolpiem
- CTV2: ingvinofemorální, vnitřní a zevní ilické uzliny (případně společné ilické uzliny). Pro spolehlivou konturaci uzlin zachovat 7 mm okraj kolem viditelných cévních struktur, případně zahrnou všechny viditelné odlehlé uzliny a lymfokély.
- 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

## 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 <sup>2</sup> ]	is less than	250.00
Intestine	V45.00Gy [cm <sup>2</sup> ]	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. U radioterapie vulvy upřednostňujeme „frog-like“ polohu s použitím 1 cm bolusového materiálu pro zvýšení povrchové kožní dávky. 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**

- u radioterapie vulvy AP/PA technika s individuálním přetížením předního pole
- u radioterapie lymfatických oblastí volíme 3D konformní radioterapii s individuálním tvarováním čtyř polí (předozadní, zadopřední a dvě bočná pole) vícelistovým kolimátorem; případně IMRT z více polí či RapidArc pro zlepšení dávkové homogenity napříč objemem s redukcí dávky na střevo. Techniku SIB volíme při eskalaci dávky na nedisekovanou lymfadenopatii.
- u boostu na vulvu volíme přímé elektronové pole, nebo AP/PA fotonová pole
- u boostu na třísla volíme přímě AP fotonové pole, nebo AP/PA fotonová pole
- u boostu na vulvu a třísla současně volíme techniku širšího AP/užšího PA fotonového pole

### **Techniky brachyterapie**

- intersticiální multikatérová brachyterapie +/- v kombinaci s vaginální intrakavitální brachyterapií je metodou volby u perzistujících či recidivujících karcinomů; technika a dávka se volí individuálně

## **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:

- NCCN guidelines: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vulvar.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf)
- Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv72–iv83
- Oonk MHM, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017;27:832-837.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-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>