

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>	<b>Platnost od:</b>	<b>1. 1. 2023</b>
	<b>Počet stran:</b>	<b>13</b>
	<b>Přílohy:</b>	<b>Nejsou</b>
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>	<b>Verze:</b>	<b>2023.1</b>
<b>Protokol pro léčbu karcinomu hrdla dělohy</b>		
Schválili:		
Garant protokolu	Doc. 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	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
<b>Porodnická a gynekologická klinika</b>		
Přednosta kliniky	prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Jaroslav Thierry Kříž, Ph.D.	
Vedoucí centra vysoce specializované péče v onkogynekologii	prof. MUDr. Jiří Špaček., Ph.D., IFEPAG	

## **I. Úvod**

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinom hrdla dělohy. 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.

#### **T – Primární nádor**

TX	primární nádor nelze hodnotit	
T0	bez známek primárního nádoru	
Tis	karcinom in situ (preinvazivní karcinom)	
T1 <sup>1)</sup>	nádor omezen na hrdlo (šíření na tělo deložní by nemělo být zohledněno)	FIGO I
T1a	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky	FIGO IA
T1a1	- stromální invaze $\leq 3$ mm do hloubky	FIGO IA1
T1a2	- stromální invaze 3-5 mm do hloubky	FIGO IA2
T1b	klinicky zřetelná léze nebo mikroskopická léze větší než T1a2	FIGO IB
T1b1	- klinicky zřetelná léze $\leq 2$ cm v největším rozměru	FIGO IB1
	- klinicky zřetelná léze $> 2$ až $< 4$ cm nebo méně v největším rozměru	FIGO IB2
T1b2	- klinicky zřetelná léze $\geq 4$ cm v největším rozměru	FIGO IB3
T2	šíření mimo dělohu, ale ne až ke stěně pánevní a ne do dolní třetiny pochvy	FIGO II
T2a	nádor bez šíření do parametria	FIGO IIA
T2a1	- klinicky zřetelná léze ne větší než 4 cm	FIGO IIA1
T2a2	- klinicky zřetelná léze větší než 4 cm	FIGO IIA2
T2b	- nádor se šířením do parametrií	FIGO IIB
T3	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo se šíří na dolní třetinu pochvy	
	a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny	FIGO III
T3a	- nádor postihuje dolní třetinu pochvy, bez šíření ke stěně pánevní	FIGO IIIA
T3b	- nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci	FIGO IIIB
T4 <sup>2,3)</sup>	nádor postihuje sliznici měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev	FIGO IVA

Pozn.

<sup>1)</sup> Všechny makroskopicky viditelné léze, byť jen s povrchovou invazí, jsou T1b/IB.

<sup>2)</sup> Bulózní edém sliznice močového měchýře nepostačuje ke klasifikaci nádoru jako T4.

<sup>3)</sup> Podle FIGO by mělo být postižení sliznice močového měchýře či rekta biopticky ověřeno.

### **N – Regionální mízní uzliny**

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny paracervikální, parametriální, hypogastrické (vnitřní ilické, obturatorní), společné a zevní ilické, presakrální a laterální sakrální uzliny. Uzliny paraaortální a inguinální nejsou regionální.

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit	
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz	
N1	metastázy v regionálních (pánevních) mízních uzlinách	FIGO IIIC1

### **M – Vzdálené metastázy**

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit	
M0	nejsou vzdálené metastázy	
M1	přítomnost vzdálených metastáz (včetně uzlin paraaortálních, inguinálních) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Postižení paraaortálních mízních uzlin</li> <li>- Vzdálené metastázy (vč. Peritoneálních, mediastina, nadklíčku..)</li> </ul> <p>Vyloučeny jsou metastázy pochvy, pánevní serózy a adnex.</p>	FIGO IIIC2 FIGO IVB

### **pTNM patologické klasifikace**

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

pN – Histologické vyšetření vzorků z pánevní lymfadenektomie má zahrnovat 10 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)

### **Obligaturní stagingová a předléčebná vyšetření:**

Anamnéza, fyzikální vyšetření, komplexní gynekologické bimanuální vyšetření včetně per rektum

Zobrazující vyšetření: UZ vaginální sondou, MR pánve (od stadia IB2 výše), CT břicha a pánve, RTG nebo CT plic; PET/CT trupu od stadia IB2 výše při absenci chirurgického stagingu retroperitoneálních uzlin

Histologické vyšetření s určením stupně diferenciaci; hloubky invaze a rozměrů léze u stadia IA

Laboratorní vyšetření: krevní obraz, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy, iontoqram), bHCG pokud přichází v úvahu gravidita, marker: SCCA

**Fakultativní vyšetření:** další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatorních vyšetření či symptomů nemocného (uretrocystoskopie, rektoskopie, scintigrafie ledvin - DTPA, event. intravenózní urografie (IVU)); expertní UZ vyšetření vaginální sondou s volumetrií děložního hrdla

#### **IV. Obecné zásady léčebné strategie**

Základní modalitou léčby karcinomu hrdla dělohy stadia I je chirurgický zákrok (při kontraindikaci či odmítání operace je alternativou radikální radioterapie). Pokud se během chirurgického výkonu zjistí metastázy v lymfatických uzlinách, klesá naděje na pětileté přežití u stadia I z 90% na 30%. Adjuvantní radioterapie aplikovaná pooperačně zlepšuje tyto nepříznivé výsledky o cca 15%. S adjuvantní radioterapií však stoupá procento komplikací, zejména gastrointestinálních. U pacientek od stadia IB2 výše je proto nutné před zvažováním léčebné strategie provést radiologický staging uzlin pomocí PET/CT trupu (při nedostupnosti alespoň CT břicha a pánve, MRI pánve). V případě pozitivního grafického nálezu pánevní a/nebo paraaortální lymfadenopatie jsou pacientky preferenčně směřovány k definitivní chemoradioterapii. V případě negativního nálezu v oblasti společných ilických a paraaortálních uzlin je vhodné před zahájením chemoradioterapie pánve provést systematickou laparoskopickou nebo extraperitoneální paraaortální lymfadenektomii k přesnému chirurgickému stagingu těchto uzlin.

Pacientky s karcinomem stadia IB-IIA indikované k radikální hysterektomii by neměly mít primární nádor větší než 3 cm, aby bylo možné se vyvarovat adjuvantní radioterapii. Radikální hysterektomie plus adjuvantní radioterapie nezlepšují celkové přežití ani bezpříznakové přežití v porovnání s radioterapií samotnou, ale zvyšuje se signifikantně poléčebná morbidita. Metodou volby u těchto pacientek je proto radikální chemoradioterapie; alternativou při odmítání radioterapie je neoadjuvantní chemoterapie s následnou radikální hysterektomií.

Základem léčby karcinomu hrdla dělohy od stadia IIB výše je radikální (definitivní) kombinovaná chemoradioterapie v kombinaci zevní radioterapie s uterovaginální brachyterapií a konkomitantní chemoterapií.

Adjuvantní radioterapie u pacientek řešených primárním radikálním operačním výkonem je indikována v přítomnosti následujících rizikových faktorů:

- stadium pT1b1 s infiltrací více než 2/3 stromatu hrdla děložního,
- stadium pT1b2, pT2a2, a u vyšších patologických stadií
- přítomnost lymfangioinvaze,
- pozitivní uzliny (ozařovat o etáž výš, resp. i paraaortální břišní uzliny),
- těsné či pozitivní resekcí okraje,
- neadekvátní operace (zejména pNX) od T1a2 výše

Adjuvantní chemoterapie po radikální operaci nebo chemoradioterapii při postižení lymfatických uzlin je stále předmětem studií. Její podání je vhodné u masivního postižení lymfatických uzlin při vhodném PS 0-1.

U nádorů lokálně velmi pokročilých, metastazovaných nebo u nemocných v celkovém špatném stavu (WHO PS>2) lze indikovat paliativní radioterapii. Způsob jejího provedení a dávka závisí na projevech onemocnění. Nejčastěji jde o ovlivnění krvácení, kterého lze dosáhnout aplikací jednorázové dávky 8-10 Gy zevním ozářením na oblast celé dělohy a nádoru. Stejnou dávku lze za 1-3 týdny případně opakovat. V případě vaginálních krvácejících metastáz lze zvážit paliativní vaginální aplikaci brachyterapie. U nemocných s očekávaným přežitím několika měsíců se provádí řádné plánování léčby s individuálně volenou dávkou i frakcionací (např. 50Gy/25 frakcí s doplněním do 60Gy zmenšenými poli; 40Gy/20 frakcí; 30Gy/10 frakcí, 20Gy/5 frakcí).

V případě metastatického onemocnění (M1) lze ve vybraných případech zvažovat multimodální přístup s kurativním záměrem, který zahrnuje i chirurgickou resekci či stereotaktickou radioterapii metastáz. 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 probírána na multidisciplinárních seminářích.

## V. Postup léčby dle stádií

### a) stadium 0 (Tis)

- Konizace je postačujícím výkonem za předpokladu „čistých“ okrajů.
- Hysterektomie (abdominální, vaginální či laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie - LAVH) je metodou volby u žen nepřejících si další těhotenství a v případech, kdy v konizátu dosahuje nádor do okrajů chirurgického řezu či do apexu konusu nebo u karcinoma in situ (CIS) se spornou invazí, CIS ve zbytku hrdla, event. v případech sdružené indikace s myomatozní dělohou.

### b) stadium IA1

- Konizace je postačující u žen přejících si další těhotenství, je-li nádor bez angioinvaze a okraje konizátu bez známek tumoru. Konizace na klinicky jasný invazivní nádor je chybou.
- V případech s angioinvazí se doporučuje provést rekonizaci (tracheloplastiku) se současnou laparoskopickou lymfadenektomií. Při peroperační pozitivitě uzlin je pak indikována konverze na radikální hysterektomii dle Wertheim-Meigs.
- U žen, nepřejících si další těhotenství je indikována extrafasciální hysterektomie. Při kontraindikaci chirurgického výkonu je metodou volby samostatná brachyterapie.

**c) stadium IA2, IB1, nonbulky IIA**

- Jak radikální chirurgický výkon, tak primární kombinovaná radioterapie jsou akceptovatelné u pacientek uvedených klinických stadií. U mladších pacientek je dávána přednost chirurgickému přístupu z důvodu menšího výskytu komplikací. Indikována je radikální hysterektomie dle Wertheim-Meigse s pánevní a případně i paraaortální lymfadenektomií. Pokud se během chirurgického výkonu zjistí metastázy v lymfatických uzlinách, směřujeme pacientku k definitivní chemoradioterapii. Pacientky indikované k radikální hysterektomii by neměly mít tumor větší než 3 cm, aby bylo možné se vyvarovat adjuvantní radioterapie.
- U pacientek stadia IA2 a IB1 (do 2 cm) lze v případě přání dalšího těhotenství zvážit radikální trachelektomii s pánevní a případně i paraaortální lymfadenektomií.
- Samostatná kombinace zevní radioterapie s brachyterapií do celkové dávky 80-85Gy, příp. s konkomitantní chemoradioterapií poskytují srovnatelné výsledky pětiletého přežití ve srovnání s radikální operací. U stadia IA2 lze použít i samostatnou brachyterapii.

**d) Stadium IB2 a bulky IIA:**

- Radikální hysterectomie plus adjuvantní radioterapie nezlepšují celkové přežití ani bezpříznakové přežití v porovnání s radioterapií samotnou, ale zvyšuje se významně morbidita. Metodou volby je kombinovaná radikální chemoradioterapie do celkové dávky  $\geq 85$ Gy.

**e) Stadium IIB, IIIA, IIIB:**

- Metodou volby je kurativní kombinovaná chemoradioterapie do celkové dávky  $\geq 85$ Gy. U pacientek odmítajících radioterapii lze zvážit radikální hysterektomii s pánevní a paraaortální lymfadenektomií.

**f) Stadium IVA:**

- V tomto stadiu je indikována radioterapie event. konkomitantní chemoradioterapie (podle celkového stavu pacientky s paliativním nebo kurativním cílem). Brachyterapie je zvažována individuálně.

**g) Stadium IVB**

- Provádí se pouze paliativní léčba, paliativní radioterapie a chemoterapie.

**VI. Léčba relapsu onemocnění**

V léčbě inoperabilních recidiv po primární operační léčbě volíme záchrannou nebo paliativní (chemo)radioterapii. V léčbě recidiv po radikální radioterapii zvažujeme přísně individuálně možnosti záchranné radikální chirurgické léčby včetně exenteračního výkonu; nutná je však plná informovanost pacientky a její silná motivace výkon podstoupit navzdory následné kvalitě života; jinak volíme paliativní chemoterapii či symptomatickou léčbu.

Izolované retroperitoneální recidivy po předchozí radikální radioterapii pánve léčíme záchrannou (chemo)radioterapií do 45-55Gy/25 frakcí; alternativou je chirurgická lymfadenektomie, či paliativní chemoterapie.

V případě vzdálených metastáz je postup analogický jako při primárně zjištěných vzdálených metastázách. U izolovaných metastáz zvažujeme chirurgickou resekci, případně radioterapii. U nerezekabilních 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)

### **Neoadjuvantní chemoterapie před operací:**

- **Dose-dense cisplatina/ifosfamid (u dlaždicobuněčných karcinomů)**  
cisDDP 75mg/m<sup>2</sup> Den 1 + ifosfamid 2g/m<sup>2</sup> Den 1 á 10 dní, 3-4 cykly
- **Dose-dense cisplatina/doxorubicin (u adenokarcinomů)**  
cisDDP 75mg/m<sup>2</sup> Den 1 + doxorubicin 35mg/m<sup>2</sup> Den 1 á 10 dní, 3-4 cykly

### **Paliativní chemoterapie/cílená léčba:**

- **Kombinované režimy:**

paclitaxel	135 -175 mg/m <sup>2</sup> , Den 1	
cisDDP	50 mg/m <sup>2</sup> , Den 1 nebo 2	
bevacizumab	15 mg/kg, Den 1 nebo 2	interval 21 dnů
paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> , Den 1	
topotecan	0,75 mg/m <sup>2</sup> , Den 1-3	
bevacizumab	15 mg/kg, Den 1	interval 21 dnů
karboplatina	AUC 5, Den 1	
paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> , Den 1	interval 21 dnů
cisDDP	75 mg/m <sup>2</sup> , Den 1	
5-FU	1000 mg/m <sup>2</sup> , Den 1-4	interval 21-28 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
docetaxel	75-100 mg/m <sup>2</sup> , Den 1	interval 21 dnů
ifosfamid	5g/m <sup>2</sup> /24 hodin Den 1	interval 21-28 dnů
gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> Den 1+8+15	interval 28 dnů
etoposide	120 mg/m <sup>2</sup> Den 1-3	interval 21 dnů
topotecan	1,5mg/m <sup>2</sup> Den 1-5	interval 21 dnů

Pembrolizumab (KEYTRUDA) 200 mg á 3 týdny i.v. je v kombinaci s chemoterapií (preferenčně cisplatina/paclitaxel) indikován k léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq$  1.

U pacientek s progresí na paliativní chemoterapii založené na platině lze uvažovat o terapii cemiplimabem (Libtayo) 350 mg á 3 týdny i.v. (k 1.10.2022 zatím není v SPC)

## **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 čípek, dělohu s adnexy, parametria, sakrouterinní vazy a alespoň horní třetinu pochvy. V případě většího postižení pochvy alespoň 3 cm pochvy pod GTV. Součástí objemu jsou vždy presakrální; vnitřní, zevní a společné ilické uzliny. V případě postižení distální vaginy i uzliny inguinální. V případě postižení společných ilických uzlin také uzliny retroperitoneální po úroveň renálních tepen. V případě postižení paraaortálních uzlin také uzliny retroperitoneální po horní okraj obratle Th12.

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 tří samostatných objemů:

- CTV1: GTVT, celý cervix a děloha
- CTV2: parametria, sakrouterinní vazy, pochva
- CTV3: presakrální, vnitřní a zevní ilické uzliny, společné ilické uzliny (případně také paraaortální a inguinální uzliny). Pro spolehlivou konturaci uzlin zachovat 7 mm okraj kolem viditelných cévních struktur, případně zahrnou všechny viditelné odlehlé uzliny



a lymfokély.

Společné ilické uzliny konturujeme po úrovni bifurkace aorty. Presakrální konturujeme po horní okraj obratlového těla S3, případně po musculus piriformis - pod touto úrovní lze uzlinový objem rozdělit na dvě struktury. Zevní ilické uzliny konturujeme k hornímu okraji acetabula.

- 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.  $PTV = PTV1 + PTV2 + PTV3$

- PTV1: CTV1 + okraj 15-20mm (dle rizika pohybů jednotlivými směry)
- PTV2 : CTV2 + okraj 10-15 mm
- PTV3 : CTV3 + 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 pánve:

- 45 Gy v 25 frakcích, frakcionace 5x1,8 Gy / týden
- Cílové objemy a okraje PTV stejné jako u radikální radioterapie; vyjma CTV1
- Při pozitivních uzlinách, pozitivním resekčním okraji či šíření nádoru do parametrií se radioterapie pánve kombinuje s konkomitantním podáním cisplatinu 40mg/m<sup>2</sup> v týdenním režimu (5 cyklů)
- při postižení společných ilických uzlin ozařujeme i paraaortální uzliny po úroveň renálních tepen, v případě postižení paraaortálních uzlin k hornímu okraji Th<sub>12</sub>, s ohledem na lokalizaci patologických uzlin a celkový stav pacientky.
- v případě neresekované lymfadenopatie doplníme radioterapii pánve/retroperitonea navýšením dávky na makroskopickou lymfadenopatii technikou SIB do 55Gy (25x 2,2Gy)
- V případě pozitivních parametrií, resekčních okrajů, či postižení proximální pochvy lze individuálně zvážit navýšení dávky na rizikovou oblast zevní radioterapií (do 54Gy/30 frakcí u R1 resekce; do 59,4Gy/33 frakcí u R2 resekce) nebo vaginální brachyterapií aplikací vaginálních ovoidů (kolpostatu) nebo vaginálního válce do apexu pochvy. Cílem je ozáření vaginální jizvy a horní třetiny vaginy a části parametrií. Dávka brachyterapie je 2x 5,5Gy a určuje se ve vzdálenosti 0,5 cm od povrchu válce či ovoidů.

Definitivní radioterapie, dávky:

stádium	EBRT	brachyterapie	Dávka v HR-CTV:
IA1, IA2		HDR BT 6x 7 Gy	EQD2 = 60 Gy
IB1, nonbulky IIA	45Gy	HDR BT 6x 5 Gy	EQD2 = 82 Gy
IB2, bulky IIA	45 Gy	HDR BT 5x 6 Gy	EQD2 = 85 Gy
IIB, III, IV	45 Gy	HDR BT 5x 6 Gy	EQD2 = 85 Gy
U stadia IIIB ± 9Gy na postižené parametrium			

- V případě pánevní lymfadenopatie IMRT pánve 45Gy (25x 1,8Gy) s navýšením dávky na neresekovanou makroskopickou lymfadenopatii technikou SIB (25x 2,2Gy) - při postižení společných ilických uzlin současně ozáření retroperitonea do 45Gy
- V případě paraaortální lymfadenopatie IMRT pánve a paraaortálních uzlin 45Gy (25x 1,8Gy) s navýšením dávky na makroskopickou lymfadenopatii technikou SIB (25x2,2Gy).
- Od stádia IB2 se k radioterapii připojuje konkomitantní cisDDP 40mg/m<sup>2</sup> 1x týdně (5-6 cyklů)

**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>3</sup> ]	is less than	250.00
Intestine	V45.00Gy [cm <sup>3</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

- Limity pro EBRT + brachyterapii: celková dávka (zevní radioterapie + brachyterapie) do 2cm<sup>3</sup> rekta ≤ 65 - 70 Gy, sigmatu ≤ 70 - 75 Gy, do 2cm<sup>3</sup> měchýře ≤ 80 - 90 Gy

## Poloha nemocné

- K simulaci zevní radioterapie využíváme plánovací CT nebo PET/CT a 3D plánování. Supinační poloha pacienta na zádech; fixace dolních končetin; ruce na hrudníku nebo za hlavou (v případě extended-field radioterapie retroperitonea). 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

- Radioterapie pánve probíhá IMRT či RapidArc technikou, nebo 3D konformní radioterapií s individuálním tvarováním čtyř polí vícelistovým kolimátorem
- V případě neresekované pánevní či paraaortální lymfadenopatie je aplikován simultánní integrovaný boost (SIB) na makroskopické uzlinové postižení.
- Zevní boost na parametria není standardní součástí ozařovacího protokolu. Lze jej zvážit při význaném postižení parametrií či pánevní stěny. Preferována je technika dvou protilehlých AP/PA polí a stanovení cílového objemu pomocí CT plánování

## Technika brachyterapie

- Cílový objem pro brachyterapii tvoří čípek děložní, děloha, horní třetina pochvy a část parametrií. Manchesterský, Fletcherův, nebo ring aplikátor se zavádějí v celkové nebo svodné anestezii. Preferujeme 3D obrazem navigovanou brachyterapii (MRI, CT) před konvenčním ortogonálním RTG snímkováním.
- Při MRI plánování se řídíme doporučením GEC-ESTRO, s konturací GTV, HR-CTV, IR-CTV, rekta, sigmoidu a močového měchýře. Adaptivně přizpůsobujeme dávky na cílové a kritické struktury dle klinického protokolu.
- Při CT plánování specifikace dávky na cervix a dělohu s konturingem a objemovou optimalizací s ohledem na uložení rekta, měchýře, sigmoidea a tenkého střeva (tolerance ozáření 2cm<sup>3</sup> daného orgánu do celkové dávky 65 – 70 Gy u rekta, 70 - 75Gy u sigmoidea a 80 - 90Gy u močového měchýře).
- Celková doba léčby (zevní radioterapie + brachyterapie) by neměla přesáhnout 52 dní, každý den navíc představuje přibližně 1% snížení pravděpodobnosti dosažení lokální kontroly.
- Brachyterapie je obvykle zařazována do léčebného schématu od 4-5 týdne od zahájení teleterapie při používání HDR frakcionované brachyterapie.
- HDR brachyterapie se aplikuje 1-3x týdně.

## **IX. Sledování po léčbě**

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být zaměřeno 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:**

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. Indikaci rozhoduje ošetřující ambulantní lékař, který provádí dispenzarizaci.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)
- Marth C, et al; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement\_4):iv262.
- Cibula D, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. Radiother Oncol. 2018;127:404-416.
- Dimopoulos JC, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. Radiother Oncol. 2012;103:113-22.
- 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>