

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>	<b>Platnost od:</b>	<b>1. 1. 2023</b>
	<b>Počet stran:</b>	<b>16</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 těla 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 těla 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.

Karcinom endometria tvoří 96-98% všech zhoubných nádorů těla děložního. Nejčastěji se vyskytuje endometroidní adenokarcinom, který tvoří až 80%. Dále se často vyskytuje karcinom s dlaždicovou složkou či karcinosarkom (smíšený Mulleriánský tumor). Agresivními variantami jsou serózní papilární karcinom a clear-cell karcinom, které se vyskytují asi v 10%. Mesenchymové nádory tvoří 2-4%. Může se jednat o low-grade endometriální stromální sarkom (LG-ESS), low-grade endometriální stromální sarkom (HG-ESS), leiomyosarkom, adenosarkom, nebo nediferencovaný sarkom.

## 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.

TNM klasifikace se určuje zvlášť pro karcinom/karcinosarkom endometria; zvlášť pro leiomyosarkom/ESS; a zvlášť pro adenosarkom/nediferencovaný sarkom. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno.

### **TNM klasifikace karcinomu a karcinosarkomu endometria**

#### **T – Primární nádor**

TX	primární nádor nelze hodnotit	
T0	bez známek primárního nádoru	
Tis	karcinom in situ (preinvazivní karcinom)	FIGO 0
T1	nádor omezen na dělohu	FIGO I
T1a	- nádor omezen na endometrium nebo postihuje méně než polovinu myometria	FIGO IA
T1b	- nádor postihuje polovinu, nebo více než polovinu myometria	FIGO IB
T2 <sup>1)</sup>	nádor postihuje cervikální stroma, ale nešíří se mimo dělohu	FIGO II
T3 <sup>2)</sup>	lokální a/nebo regionální šíření popsané níže:	FIGO III
T3a	- nádor postihuje serózu a/nebo adnexa (přímým šířením či metastázami)	FIGO IIIA
T3b	- postižení pochvy a/nebo parametrií (přímé šíření a/nebo metastázy)	FIGO IIIB
T4 <sup>3)</sup>	nádor postihuje sliznici měchýře a/nebo sliznici střeva	FIGO IVA

Pozn.

<sup>1)</sup> Samotné postižení endocervikálních žlázek je považováno za stadium I.

<sup>2)</sup> Pozitivní cytologie nebo laváž peritonea musí být uváděna samostatně, bez změny stadia.

<sup>3)</sup> Přítomnost bulózního postižení sliznice měchýře není dostatečným průkazem pro klasifikaci T4.

(musí být biopticky potvrzena).

### **N – Regionální mízní uzliny**

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny 1) pánevní: hypogastrické (obturatorní a vnitřní ilické), zevní ilické, společné ilické, parametriální a sakrální; 2) paraaortální.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit	
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz	
N1, N2	metastázy v regionálních mízních uzlinách	FIGO IIIC
N1	- metastázy do pánevních mízních uzlin	FIGO IIIC1
N2	- metastázy do paraaortálních uzlin	FIGO IIIC2

### **M – Vzdálené metastázy**

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit	
M0	nejsou vzdálené metastázy	
M1	přítomnost vzdálených metastáz (včetně uzlin paraaortálních)	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)

### **TNM klasifikace leiomyosarkomu a endometriálního stromálního sarkomu (ESS) dělohy**

T1	nádor omezen na dělohu	FIGO I
T1a	- nádor 5 cm nebo méně v největším rozměru	FIGO IA
T1b	- nádor větší než 5 cm v největším rozměru	FIGO IB
T2	nádor se šíří mimo dělohu uvnitř pánve	FIGO II
T2a	- nádor postihuje adnexa	FIGO IIA
T2b	- nádor postihuje jiné pánevní tkáně	FIGO IIB
T3	nádor postihuje břišní tkáně	FIGO III
T3a	- jednu lokalizaci	FIGO IIIA
T3b	- víc než jednu lokalizaci	FIGO IIIB
T4	nádor postihuje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva	FIGO IVA

N1	metastázy do regionálních mízních uzlin	FIGO IIIC
M1	vzdálené metastázy	FIGO IVB

### **TNM klasifikace adenosarkomu a nediferencovaného sarkomu dělohy**

T1	nádor omezen na dělohu	FIGO I
T1a	- nádor omezen na endometrium/endocervix	FIGO IA
T1b	- nádor postihuje méně než polovinu myometria	FIGO IB
T1c	- nádor postihuje polovinu, nebo více než polovinu myometria	FIGO IC
T2	nádor se šíří mimo dělohu uvnitř pánve	FIGO II
T2a	- nádor postihuje adnexa	FIGO IIA
T2b	- nádor postihuje jiné pánevní tkáně	FIGO IIB
T3	nádor postihuje břišní tkáně	FIGO III
T3a	- jednu lokalizaci	FIGO IIIA
T3b	- víc než jednu lokalizaci	FIGO IIIB
N1	metastázy do regionálních mízních uzlin	FIGO IIIC
T4	nádor postihuje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva	FIGO IVA
M1	vzdálené metastázy	FIGO IVB

### **Molekulární klasifikace karcinomů endometria**

- Na základě výsledků TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) lze karcinomy endometria klasifikovat na základě výsledků molekulárně-genetických vyšetření proteinu p53, MMR (DNA MisMatch Repair System) a POLE (polymeráza epsilon) do 4 kategorií:  
POLE mutované (utramutované), MSI (dMMR, hypermutované), p53 mutované (copy-number high) a NSMP (no specific molecular profile; copy-number low)
- Analýza p53 a MMR (MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2) bude u nádorů vyšetřených na FUP stanovována automaticky pomocí imunohistochemie
- Analýza POLE mutace bude stanovena pomocí NGS až na žádost onkologa

### **Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:**

- Anamnéza, fyzikální vyšetření, komplexní gynekologické bimanuální vyšetření včetně per rektum
- Frakcionovaná kyretáž nebo hysteroskopie s histologickým vyšetřením, včetně stupně diferenciacie

- Zobrazující vyšetření: UZ vaginální sondou, UZ nebo CT břicha a pánve, RTG nebo CT plic
- CT břicha a plic k vyloučení vstupní diseminace zvažovat zejména u „high-grade“ malignit (tj. nízce diferencovaný endometroidní, serózní nebo světlobuněčný karcinom, sarkom a karcinosarkom)
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy, iontogram)

**Fakultativní vyšetření:** další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatorních vyšetření či symptomů nemocného (uretrorystoskopie, rektoskopie, scintigrafie ledvin - DTPA, event. intravenózní urografie (IVU), MR pánve, PET/CT trupu); nádorový marker: CA-125, CEA

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

Základní modalitou léčby karcinomu a karcinosarkomu dělohy je léčba chirurgická. Operační řešení je zde zcela zásadní. Chirurgický staging dále umožňuje stanovení vhodné adjuvantní terapie. Gynekologické dělení karcinomů endometria na 2 skupiny (vysoké vs. nízké riziko) má zásadní význam pro volbu rozsahu operačního výkonu. Předoperační vyšetření (event. doplněné informací z peroperační biopsie) musí být vedena tak, aby odlišila pacientky s vysokým a nízkým rizikem. Smysluplnou strategií léčby je nalezení optimální kombinace dostatečného operačního výkonu a vhodné léčby adjuvantní. V případě kontraindikace primární operační léčby je zvažována primární léčba onkologická.

##### **1) Operační přístupy u zhoubných nádorů endometria s nízkým rizikem (Tis, T1a G1-2, postižení horních 2/3 těla, negativní peritoneální cytologie)**

a) dolní střední laparotomie, peritoneální laváž scytologickým vyšetřením, totální abdominální hysterektomie (TAH) s oboustrannou salpingoooforektomií (BSO), explorace dutiny břišní s palpačním vyšetřením uzlin – pokud je peroperační nález vysokého rizika doplnění výkonu dle protokolu pro vysoké riziko

b) laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie (LAVH) s peritoneální laváží, oboustranná salpingoooforektomie

- LAVH je vyhrazena pouze pro pracoviště s významnou zkušeností s tímto typem onkologické operativy. V případě peroperačně zjištěného většího rozsahu postižení je nutná konverze výkonu.
- Vaginální hysterektomie (VH) je pro nemožnost revize celé dutiny břišní pro řešení zhoubných nádorů endometria nevhodná

##### **2) Operační přístupy u zhoubných nádorů endometria s vysokým rizikem**

**(T1a G3, T1b, T2 a T3 G1-3, non-endometroidní nádory)**

Dolní střední laparotomie, laváž, operační výkon v závislosti na rozsahu postižení:

- IA, IB: totální abdominální hysterektomie + BSO + systematická aortopelvicá lymfadenektomie
- II: radikální abdominální hysterektomie + BSO + systematická aortopelvicá lymfadenektomie

- III: individuální operační přístup se snahou o maximální debulking a R0 resekci
- u karcinomů non-endometroidních (papilárně serózní, světlobuněčný, karcinosarkom) připojujeme infrakolickou omentektomií, apendektomií a random biopsií (jako u karcinomu ovaria).

### 3) Operační přístup k sarkomům dělohy

U operabilních nálezů volíme primární chirurgickou léčbu ve smyslu hysterektomie a oboustranné adnexektomie s případnou chirurgickou resekci extrauterinního šíření. Oboustrannou adnexektomií lze individuálně zvažovat u pacientek s ohledem na přání zachovat fertilitu. U primárně inoperabilních onemocnění provádíme cílenou radioterapii (případně s brachyterapií); a/nebo primární systémovou terapii. Po ukončení primární léčby znovu zvažujeme chirurgické řešení.

### Řešení inadekvátní operace

- a) V případě nálezu známek vysokého rizika v definitivní histologii u pacientek operovaných podle protokolu pro nízké riziko se nutnost reoperace stanovuje individuálně. Případně se riziko recidivy snižuje využitím adjuvantní radioterapie či chemoterapie.
- b) V případě, že adekvátní výkon nebyl proveden pro peroperační komplikaci, technickou nemožnost výkonu, nebo anesteziologickou kontraindikaci pokračování výkonu, je řešením snížení rizika recidivy využitím adjuvantní radioterapie či chemoterapie.
- c) V případě, že diagnóza karcinomu endometria nebyla před operací známa vůbec, ale je náhodným histopatologickým nálezem po provedené hysterektomii z jiné než onkologické indikace (prolaps, myomatóza, ad.) je u pacientky s vysokým rizikem a inadekvátní operací vhodné reoperovat (BSO, lymfadenektomie); alternativou je adjuvantní radioterapie či chemoterapie. U pacientek s nízkým rizikem lze rozhodnout mezi dispenzarizací a adjuvantní radioterapií.

V případě inadekvátního zákroku ve smyslu pNX lze individuálně zvážit využití zobrazovacích metod (MRI, CT, PET/CT) k posouzení stavu uzlin před zahájením případné adjuvantní terapie. V případě pozitivního radiologického nálezu doporučena kompletace chirurgického stadiu.

### Pacientky nevhodné k primární operační léčbě

U pacientek stadia IIIB nebo IV je vhodné individuálně zvážit, zda je možné provést adekvátní výkon bez makroskopického residua. Za optimální výkon je považováno provedení kompletního stadiu a resekce všech nádorových hmot. Pokud takový výkon nelze provést, je pacientka indikována k primární radioterapii, případně chemoterapii, nebo hormonální léčbě. Po ukončení primární onkologické léčby by mělo být znovu zváženo chirurgické řešení. Solitární metastáza není vždy kontraindikací k operačnímu řešení - nutno postupovat individuálně.

### Adjuvantní (pooperační) léčba

Adjuvantní léčba se odvíjí od znalosti definitivního patologického stadiu onemocnění, peroperačního chirurgického nálezu, a přítomnosti rizikových faktorů. U pacientek s nízkým rizikem není adjuvantní léčby obvykle zapotřebí. U pacientek s vysokým rizikem (včetně non-endometroidních karcinomů) a pokročilým onemocněním se obvykle

kombinuje adjuvantní radioterapie s adjuvantní chemoterapií. U pacientek středního rizika volíme postup individuálně, adjuvantní radioterapie pánve zde může vést ke snížení rizika pánevní rekurence bez vlivu na přežití, nicméně je spojena s horší kvalitou života v porovnání s vaginální brachyterapií. Adjuvantní radioterapie by se měla zahájit do 8 týdnů od operace.

- **Nízké riziko:** FIGO IA-G1,G2; bez přítomnosti rizikových faktorů(\*)  
FIGO I-II s patogenní mutací POLE považujeme za nízké riziko
- **Středního riziko:** FIGO IA-G3; IB-G1,G2; FIGO II-G1,G2 (invaze v těle <50% myometria)
  - **vyšší střední riziko:** s přítomností dalších rizikových faktorů (\*)
- **Vysoké riziko:** jiný histologický typ než endometroidní karcinom; FIGO IB-G3; FIGO II-G3; FIGO II-G1,G2 (při invazi v těle  $\geq$ 50% myometria); extrauterinní šíření (FIGO IIIA, IIIB, IVA); postižení uzlin (FIGO IIIC)

\* *rizikové faktory:* velikost tumoru; invaze do lymfatických cest; postižení dolního děložního segmentu; věk nad 60 let

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

### a) Adjuvantní léčba karcinomu endometria I. A II. stadia

Stadium	Grade 1	Grade 2	Grade 3
<b>IA (bez invaze)</b>	-	-	VBT
<b>IA (s invazí)</b>	- <sup>a</sup>	VBT <sup>b</sup>	VBT <sup>b,c</sup>
<b>IB</b>	VBT <sup>c</sup>	VBT <sup>c</sup>	Pánevní RT + VBT <sup>d</sup> ± adjuvantní CHT <sup>e</sup>
<b>II</b>	Pánevní RT + VBT <sup>d</sup>	Pánevní RT + VBT <sup>d</sup>	Pánevní RT + VBT ± adjuvantní CHT <sup>e</sup>

a Zvážit VBT v závislosti na dalších rizikových faktorech (RF)

b Zvážit sledování v závislosti na dalších rizikových faktorech

c Zvážit pánevní radioterapii v závislosti na dalších RF včetně neprovedení lymfadenektomie

d Zvážit samotnou VBT v případě limitované invaze, kompletní operace, absenci RF

e Zvážit adjuvantní chemoterapii v případě přítomnosti rizikových faktorů

\* *rizikové faktory:* velikost tumoru; invaze do lymfatických cest; postižení dolního děložního segmentu; věk nad 60 let

Výše uvedená doporučení jsou založena na mezinárodních doporučení NCCN 2022. Na základě ESGO/ESTRO/ESP z roku 2021 a ESMO doporučení z roku 2022 léčbu upravujeme podle molekulárního profilu nádoru následovně:

- Pacientky I a II stadia s nádory nesoucími patogenní mutace POLE (bez ohledu na další faktory) automaticky klasifikujeme jako nízké riziko a ponecháváme zcela bez adjuvantní terapie, případně zvažujeme samostatnou VBT (prozatím založeno na post-hoc analýze randomizovaných studií a prospektivních kohortových studiích, level of evidence III)
- Pacientky středního a vysokého rizika s nádory dMMR (MSI-H) nemají benefit z adjuvantní chemoterapie
- Pacientky středního a vysokého rizika s nádory nesoucí mutaci p53 mají z adjuvantní chemoterapie větší benefit, než p53wt

#### **b) Adjuvantní léčba karcinomu endometria III. stadia (IIIA, IIIB, IIIC1,2)**

- Vždy zvážit podání adjuvantní chemoterapie v kombinaci s adjuvantní radioterapií pánve (indikována jen u pacientek v dobrém celkovém stavu). Radioterapii zahajujeme obvykle sekvenčně po ukončení chemoterapie.
- Vynechání adjuvantní chemoterapie je možné doporučit u pacientek s nádory dMMR (MSI-H) či u nádorů s patogenní mutací POLE (prozatím není evidence-based postup)
- Vynechání radioterapie u pacientek s nádory s patogenní mutací POLE prozatím není evidence-based postup
- Při kontraindikaci chemoterapie (celkový stav, věk, komorbidity, renální insuficience apod.) indikujeme samostatnou radioterapii pánve.
- Při kontraindikaci radioterapie (rozsáhlé pánevní adheze, fixace kliček, zánětlivá onemocnění pánve a střev, apod.) indikujeme samostatnou adjuvantní chemoterapii.
- U stadia IIIB s izolovaným postižením pochvy lze doporučit spíše samostatnou radioterapii.
- Radioterapii paraaortálních uzlin provádíme v případě jejich postižení nebo v případě postižení společných ilických uzlin.
- Po ukončení zevní radioterapie připojujeme vaginální brachyterapii poševního pahýlu.

#### **c) Adjuvantní léčba karcinomu endometria IVA stadia**

- Po radikální chirurgické resekci by měla být vždy zvážována adjuvantní chemoterapie a sekvenční radioterapie pánve. Adjuvantní chemoterapie i radioterapie je indikována jen u pacientek v dobrém celkovém stavu, u ostatních zvažujeme adjuvantní radioterapii pánve bez chemoterapie.
- Radioterapii paraaortálních uzlin provádíme v případě jejich postižení nebo v případě postižení společných ilických uzlin.
- Po ukončení zevní radioterapie připojujeme vaginální brachyterapii poševního pahýlu.

#### **d) Adjuvantní léčba serózního papilárního a světlobuněčného karcinomu**

- Léčebný postup identický jako endometroidního karcinomu vysokého rizika, kdy kombinujeme adjuvantní chemoterapii s adjuvantní vaginální brachyterapií (stadium IA) či zevní radioterapií + vaginální brachyterapií (stadium II, III, IV).
- Pouze u stadia IA bez invaze do myometria po provedení kompletního chirurgického stagingu lze pacientky sledovat bez adjuvantní léčby, případně provést vaginální brachyterapii.

#### **e) Adjuvantní léčba karcinosarkomu**

- Pouze u stadia IA po provedení kompletního chirurgického stagingu lze pacientky sledovat bez adjuvantní léčby, případně aplikovat adjuvantní chemoterapii paclitaxel/ifosfamid v kombinaci s vaginální brachyterapií.



- Stadium II, III a IV je vhodné zajistit adjuvantní chemoterapií paclitaxel/ifosfamid v kombinaci se zevní radioterapií a vaginální brachyterapií.

**f) Léčba karcinomu endometria IVB stadia**

- Možnosti léčby metastatického karcinomu endometria zahrnují paliativní chemoterapii, paliativní hormonální léčbu, paliativní radioterapii, paliativní chirurgický zákrok, nebo symptomatickou léčbu.

**g) Adjuvantní léčba low-grade endometroidního stromálního sarkomu (ESS)**

- Stadium I: sledování
- Stadium II, III, IVA: adjuvantní hormonální léčba +/- adjuvantní radioterapie pánve
- Stadium IVB: paliativní hormonální léčba +/- paliativní radioterapie

**h) Adjuvantní léčba leiomyosarkomu, nediferencovaného sarkomu a high-grade ESS**

- Stadium I: sledování, případně zvážení adjuvantní chemoterapie
- Stadium II, III: zvážit adjuvantní radioterapii pánve a/nebo adjuvantní chemoterapii
- Stadium IVA: adjuvantní chemoterapie a/nebo radioterapie
- Stadium IVB: paliativní chemoterapie +/- paliativní radioterapie

## **VI. Léčba relapsu onemocnění**

### **Lokoregionální relaps bez vzdálených metastáz:**

- v případě předchozí radioterapie pánve zvážení pánevní exenterace; jinak paliativní chemoterapie, paliativní hormonální léčba, nebo léčba symptomatická.
- u pacientek bez předchozí radioterapie přichází v úvahu chirurgická explorace pánve s odstraněním resekabilní recidivy s následnou radioterapií (event. chemoterapií); v případě neresekabilní recidivy preferujeme provedení cílené radioterapie (event. v kombinaci s brachyterapií) s následným přehodnocením možností chirurgické léčby; jinak paliativní radioterapie; paliativní chemoterapie; paliativní hormonální léčba; nebo léčba symptomatická.
- Izolované retroperitoneální recidivy při pánevní kontrole onemocnění léčíme záchrannou lymfadenektomií; alternativou je paliativní radioterapie či paliativní chemoterapie.

### **Vzdálené metastázy**

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:

### Adjuvantní chemoterapie endometriálního karcinomu:

karboplatina	AUC 5-6	
paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	vše Den 1, interval 21 – 24 dnů, 3 – 6 cyklů
cisDDP	50 mg/m <sup>2</sup>	
doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	vše Den 1, interval 24 – 28 dnů, 3 – 6 cyklů

### Paliativní chemoterapie endometriálního karcinomu:

- **Kombinované režimy:**

karboplatina	AUC 5-6	
paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	vše Den 1, interval 21 dnů
cisDDP	50 mg/m <sup>2</sup>	
doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	
CFA	500 mg/m <sup>2</sup>	vše Den 1, interval 28 dnů, do kumul. dávky
cisDDP	50 mg/m <sup>2</sup>	
doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	vše Den 1, interval 28 dnů, do kumul. dávky

- **Monoterapie:**

paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	Den 1, interval 21 dnů
karboplatina	AUC 5-7	Den 1, interval 21 dnů
cisDDP	75-100 mg/m <sup>2</sup>	Den 1, interval 21 dnů

### Chemoterapie papilárně serózního karcinomu:

paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup>	
cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	vše Den 1, interval 21 – 24 dnů, 3 – 6 cyklů
paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	
karboplatina	AUC 5-7 mg/m <sup>2</sup>	vše Den 1, interval 21 – 24 dnů, 3 – 6 cyklů

### Chemoterapie karcinosarkomu:

paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup>	
ifosfamid	3-5 g/m <sup>2</sup> , inf. 24 hod	vše Den 1, interval 21 dnů
mesna		
cisDDP	75 mg/m <sup>2</sup>	
ifosfamid	3-5 g/m <sup>2</sup> , inf. 24 hod	vše Den 1, interval 21-28 dnů
mesna		
ifosfamid	3g/m <sup>2</sup> Den 1–3 kont.	interval 21 dnů
mesna		

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

### **Chemoterapie leiomyosarkomu, adenosarkomu, nediferencovaného sarkomu:**

- **Monoterapie**

doxorubicin	60 – 75 mg/m <sup>2</sup>	interval 21 dnů
ifosfamid mesna	3g/m <sup>2</sup>	Den 1–3 kont. inf., interval 21 dnů

- **Kombinované režimy**

doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> bolus	
ifosfamid mesna	5 g/m <sup>2</sup> , 24 hod infuze	vše Den 1, interval 21 – 28 dnů

### **2. linie:**

docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> , den 1	
gemcitabin	900 mg/m <sup>2</sup> , den 1 + 8	interval 21 dnů

### **Hormonální léčba endometriálního karcinomu a low-grade ESS:**

Paliativní hormonální léčba je indikovaná u pacientek s generalizovaným, či relabujícím, dobře či středně diferencovaným endometriálním karcinomem, s pozitivními hormonálními receptory. Může navodit i dlouhodobý stabilizující efekt, zejména u plicních metastáz.

U endometriálního stromálního sarkomu (ESS) lze hormonální léčbu aplikovat v adjuvantním podání (od stadia II), nebo jako léčbu paliativní u metastatického či relabujícího onemocnění.

Medroxyprogesteron-acetát (PROVERA): 200-600 mg/den

Megestrol-acetát (MEGACE, MEGAPLEX): 160 mg/den

Anastrozol 1mg/den, letrozol 2,5mg/den, tamoxifen 20mg/den (u všech kategorie 2B)

### **Cílená léčba či imunoterapie karcinomu endometria**

Pembrolizumab (Keytruda) 200 mg á 3 týdny i.v. v kombinaci s lenvatinibem (Lenvima) 20 mg denně p.o. u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby obsahující platinu v jakémkoliv režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na kurativní chirurgickou léčbu či radioterapii.

## **VIII. Aplikace radioterapie**

### **Simulace zevní radioterapie**

#### **Cílové objemy**

Zakreslujeme do Structure Set „endometrium“

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

CTV - zaujímá parametria, proximální polovinu poševního pahýlu; součástí objemu jsou vždy presakrální; vnitřní, zevní a společné ilické uzliny. V případě postižení společných ilických či 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 dvou samostatných objemů:

- CTV1: parametria, proximální polovina poševního pahýlu
- CTV2: presakrální, vnitřní a zevní ilické uzliny, společné ilické uzliny (případně také paraaortální 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 urověň 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. Zevní ilické uzliny konturujeme k hornímu okraji acetabula.

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

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

### **Frakcionace a dávka záření**

#### **Pooperační radioterapie:**

- *Samostatná adjuvantní vaginální brachyterapie (HDR) - vaginální válec, event. kolpostat:*

Dávka 6x 4Gy v 0.5 cm (event.. 4x 5.5Gy v 0,5 cm); frakcionace 3x týdně.

Cílovým objemem je proximální třetina poševního pahýlu (obvykle 3-5 cm).

Při histologii serózního nebo světlobuněčného karcinomu je třeba léčit celou délku pochvy.

- *Kombinace zevní radioterapie a brachyterapie*

Dávky záření: zevní radioterapie na oblast pánve (případně retroperitonea) 45Gy/25 frakcí á 1,8Gy 5x týdně. Následně vaginální brachyterapie na oblast proximální třetiny pochvy,

vaginální válec nebo kolpostat 2x 5,5Gy v 0,5 cm od povrchu válce (event.. 3x 4Gy v 0,5 cm). Při histologii serózního nebo světlobuněčného karcinomu je třeba léčit celou délku vagíny.

#### Předoperační radioterapie:

Předoperační radioterapii lze zvažovat u lokálně pokročilých nádorů dělohy, kde je předpoklad primární inoperability. Aplikujeme dávku na oblast pánve (případně retroperitonea) 45Gy/25 frakcí á 1,8Gy 5x týdně; následně znovu hodnotíme operabilitu. Při přetrvávajícím inoperabilním nálezu pokračujeme v radioterapii do radikální dávky. Platí stejná pravidla jako pro pooperační radioterapii, CTV1 zde zahrnuje celou dělohu, včetně případného extrauterinního šíření tumoru.

#### Kurativní (primární) radioterapie do radikální dávky:

Primární radioterapie je metodou volby při kontraindikaci operačního řešení z důvodů interkurentních onemocnění či odmítnutí operace nemocnou, inoperabilní pokročilá stadia - T3b, T4. U nádorů T1a,b, G1,2 je indikována samostatná brachyterapie, u vyšších stadií by se měla brachyterapie kombinovat se zevní radioterapií. Platí stejná pravidla jako pro pooperační radioterapii, CTV1 zde zahrnuje celou dělohu, včetně případného extrauterinního šíření tumoru.

- *b) samostatná brachyterapie*

Cílovým objemem je celá děloha, čípek a proximální část vagíny (2-3 cm); dávka 6x 6,4 Gy nebo 5x 7,3 Gy nebo 4x 8,5 Gy na ve 2 cm od centrální osy uterinního aplikátoru v jeho středu, příp. na povrch serózy, aplikace 1x týdně (lze individualizovat); brachyradioterapie je prováděna endometriálním aplikátorem (Heymanova tamponáda, Y- sonda, lineární aplikátor) nebo uterovaginálním aplikátorem.

- *kombinace zevní radioterapie a brachyterapie*

Zevní radioterapie na oblast pánve (případně retroperitonea) 45Gy/25 frakcí á 1,8Gy 5x týdně. Následně brachyradioterapie uterovaginální 3x 6,3Gy nebo 2x 8,5Gy ve 2 cm od centrální osy uterinního aplikátoru v jeho středu, příp. na povrch serózy, aplikace 1x týdně (lze individualizovat); cílovým objemem brachyradioterapie je objem celé dělohy, čípek a proximální část vagíny (2-3 cm); brachyradioterapie je prováděna endometriálním aplikátorem (Heymanova tamponáda, Y- sonda, lineární aplikátor), nebo uterovaginálním aplikátorem.

#### Hemostyptická radioterapie:

V případě rozsáhlých krvácejících tumorů u nemocných, u kterých je kontraindikace k celkové i krátkodobé anestézii - může být indikováno jednorázové hemostyptické zevní ozáření dělohy dávkou 8-10 Gy ze dvou protilehlých AP/PA polí nebo brachyterapií.

## 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

## Poloha nemocné

- K simulaci zevní radioterapie využíváme plánovací 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

- IMRT nebo RapidArc technika, případně 3D konformní radioterapii s individuálním tvarováním čtyř polí vícelistovým kolimátorem. V případě extended-field radioterapie retroperitonea využíváme zejména IMRT.

## Technika brachyterapie

- Vaginální brachyterapie je cílená na oblast proximální třetiny pochvy (aktivní délka obvykle 3-5 cm). Při histologii serózního nebo světlobuněčného karcinomu je třeba léčit celou délku vaginy. Vaginální válec nebo kolpostat (ovoidy) zavádíme po vyšetření pochvy v zrcadlech bez anestezie. U samostatné pooperační brachyterapie aplikujeme dávku 6x 4Gy (nebo 4x 5,5Gy) předepsanou do 0,5 cm od povrchu válce. Po zevní radioterapii pánve v dávce 45Gy/25 frakcí následuje vaginální brachyterapie v dávce 2x 5,5 Gy (nebo 3x 4Gy) do 0,5 cm. Frakcionace brachyterapie 2-3x týdně.
- Brachyterapie jako součást radikální radioterapie u neoperovaného nádoru dělohy (vysoký věk, komorbidita, monstrózní obezita, odmítnutí operace pacientkou) spočívá v zavedení uterinních aplikátorů (Heymanova tamponáda, Y-aplikátor, lineární aplikátor, nebo uterovaginální aplikátor) po dilataci hrdla dělohy v krátkodobé nitrožilní celkové anestezii či spinální svodné anestezii. Při samostatné brachyterapii aplikujeme dávku 6x 6,4Gy nebo 5x 7,3Gy nebo 4x 8,5 Gy na serozu dělohy (obvykle 2

cm od centrální osy dělohy). Po zevní radioterapii 45Gy/25 frakcí aplikujeme brachyterapii v dávce 3x 6,3Gy nebo 2x 8,5Gy. Cílovým objemem brachyterapie je celá děloha, čípek a proximální část vagíny (2-3 cm).

Upřednostňujeme 3D plánování pomocí CT před koplanárním RTG plánováním. Frakcionace 1-2x týdně.

## **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, ad.) a laboratorní vyšetření (KO, biochemie, CA125, ad.) 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/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
- Oaknin A, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33: 860-877.
- 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>