

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1. 1. 2023
	Počet stran:	9
	Přílohy:	Nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze:	2023.1
Protokol pro léčbu karcinomu vulvy		
Schválili:		
Garant protokolu	Doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D.	
Klinika onkologie a radioterapie		
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.	
Zástupce přednosty pro LP	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
Porodnická a gynekologická klinika		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Marian KaceroVský, Ph.D.	
Zástupce přednosty pro LP	MUDr. Jaroslav Thierry Kříž, Ph.D.	
Vedoucí Centra vysoce specializované péče v onkogynékológii	Prof. MUDr. Jiří Špaček., Ph.D., IFEPAG	

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 stágingu 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 (dle FIGO 2021) 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 ¹⁾	FIGO IA
T1b	- nádor větší než 2 cm nebo se stromální invazí > 1 mm ¹⁾	FIGO IB
T2	nádor jakékoliv velikosti s rozšířením do přilehlých perineálních struktur: dolní třetiny uretry, dolní třetiny pochvy; negativní uzliny	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 IIIA
	Nádor jakékoliv velikosti fixovaný ke kosti, nebo fixované exulcerované metastázy v lymfatických uzlinách	IVA

Pozn.

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

N – Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny jsou uzliny inguinofemorální (tříselné).

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit	
----	---	--

N0	regionální mízní uzliny bez metastáz	
N1 N1a N1b	metastázy v regionálních mízních uzlinách s následujícími charakteristikami: - 1–2 metastázy v mízních uzlinách, každá menší než 5 mm - 1 metastáza v mízní uzlině, 5 mm nebo větší	FIGO IIIA FIGO IIIB
N2 N2a N2b N2c	metastázy v regionálních mízních uzlinách s následujícími charakteristikami: - 3 a více metastáz v uzlinách, každá menší než 5 mm - 2 a více metastáz v mízních uzlinách, 5 mm a větší - metastázy v mízních uzlinách s extrakapsulárním šířením	FIGO IIIA FIGO IIIB 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) IVB

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, rekto-/kolonoskopie, 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 probíráán 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 ≥ 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 50.4 Gy/28 frakcí s eskalací dávky integrovaným boostem do 58.8Gy/28 frakcí á 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 zvážit 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 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/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
karboplatina	AUC 5-6, Den 1	
paclitaxel	175 mg/m ² , Den 1	interval 21 dnů
- **Monoterapie:**

cisDDP	75 mg/m ² , Den 1	interval 21 dnů
paclitaxel	175 mg/m ² , 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 ≥ 1 cm, celou vulvu a pochvu s perikolpiem; případně stejnostranné/oboustranné inguinofemorální 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 ≥ 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 zahrnout 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 střeva

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 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. 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, ad.) a laboratorní vyšetření (KO, biochemie, SCCA, 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/vulvar.pdf
- 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>