

Cervikální karcinom IB1 – management pro ženu nežádající zachování fertility

Marek Pluta

Gynekologicko-porodnická klinika, FN v Motole a 2. LF UK Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Marek Pluta, PhD., Gynekologicko-porodnická klinika, FN v Motole a 2. LF UK Praha, V Úvalu 84, 150 18, Praha 5 – Motol, tel.: +420 224 434 238, fax: +420 224 434 220, e-mail: marek.pluta@seznam.cz

Publikováno: 11. 1. 2012 Přijato: 22. 8. 2011 Akceptováno: 23. 12. 2011
Actual Gyn 2012, 4, 1-5 ISSN 1803-9588 © 2009, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Pluta M. Cervikální karcinom IB1 – management pro ženu nežádající zachování fertility. Actual Gyn. 2012;4:1-5

CERVICAL CANCER IB1 – TREATMENT MANAGEMENT FOR WOMEN WITHOUT WISHING OF FERTILITY PRESERVATION

Review article

Abstract

Review describing actual possibilities in diagnosis and treatment of cervical cancer stage IB1 in group of patients without wishing fertility preservation. Author describes diagnostic and surgical steps needed for surgical approach individualization. There is actual surgical approach classification and sentinel node identification technology and practical application in modern treatment describing in review.

Key words: cervical cancer, sentinel lymph node, radical hysterectomy

Přehledový článek

Abstrakt

Přehledový článek popisující aktuální možnosti v diagnostice a léčbě cervikálního karcinomu stádia FIGO IB1 u žen nepřejících si zachování fertility. Autor popisuje kroky v diagnostice a samotné operační léčbě, které by měly vést k individualizaci chirurgického přístupu. V článku je popisován přehled aktuální klasifikace operačních přístupů, technologie sentinelové uzliny a praktické využití v současné léčbě.

Klíčová slova: cervikální karcinom, sentinelová lymfatická uzlina, radikální hysterektomie

Úvod

Cervikální karcinom se dlouhodobě v ČR udržuje na hranici incidence kolem 20/100.000. Data z posledních let ukazují na mírný pokles incidence, tento jev by se dal při dlouhodobém poklesu interpretovat jako důsledek určité samokultivace a následného zahájení organizovaného skríníngu (1). Pokud bychom si blíže rozklíčovali data dostupná z Národního onkologického registru, vychází nám ve fertilmním věku převaha tzv. časných stádií nádorů lokalizovaných na anatomickou strukturu děložního hrdla, v postmenopauzálním věku dominují nálezy pokročilé s postižením okolních tkání.

Dle aktuální FIGO klasifikace cervikálního karcinomu je stádium IB definováno - klinicky zřetelná léze omezená na děložní hrdlo nebo mikroskopická léze větší než IA2. Podstádium IB1 - klinicky zřetelná léze do velikosti 4,0 cm nebo méně v největším rozměru.

Přehledový článek si klade za cíl představit aktuální možnosti léčby cervikálního karcinomu stádia IB1 u žen, které si nepřejí zachování fertility.

Základním léčebným postupem u stádia IB1 je operační intervence. Standardní postup definovaný jako radikální hysterektomie – tzn. odstranění dělohy a/nebo adnex, pánevních mizních uzlin a parametrií byl významně v poslední dekádě modifikován na základě nových technologických možností předoperační diagnostiky, nových postupech v samotné operativě a nových studiích o prognostických faktorech zejména fenoménu sentinelové uzliny.

Diagnostika

Nezbytnou podmínkou k zahájení léčby zhoubného nádoru děložního hrdla je jeho bioptická verifikace. Biopsie by měla být reprezentativní, tzn. že by měla poskytnout maximální komfort pro histopatologa a zároveň samotná bioptická procedura by již měla logicky vycházet z předpokládaného následujícího výkonu. Karcinomy v rozsahu IB1 byly dříve označovány jako klinické, tzn. že byly plně přístupné klinickému vyšetření, vyjma některých endocervikálních lézí. Konizace na nález IB1 jistě není fatální chybou, nicméně následující radikální operativa je v zánětlivě/reparačním terénu po konizaci obtížnější, proto ji rozhodně nelze doporučovat. Logickým a racionálním diagnostickým krokem u nálezů IB1 je excize nebo abraze kyretou. Stagingové vyšetření dle guidelineů ČR pro léčbu cervikálního karcinomu zahrnuje komplexní gynekologické vyšetření včetně vyšetření per rectum. Jako dominantní zobrazovací metodu na našem pracovišti volíme expertní ultrazvukové vyšetření zaměřené jak na samotnou velikost nádoru, tak i na jeho tzv. volumetrii – poměr nádorové infiltrace ke zbytku zdravé tkáni. Erudovaný sonografista má vysokou korelaci svého vyšetření s definitivním histopatologickým závěrem, současně lze tímto vyšetřením (dle zvyklostí pracoviště transvaginálním nebo transrektálním) poměrně úspěšně vyslovit podezření na event. infiltraci parametrií, rekta nebo měchýře (2). Lze se zaměřit na případnou lymfadenopatii v malé pánvi a standardně se provádí vyšetření ledvin k odhalení dilatace kalichopánvičkového systému v důsledku subrenální blokady způsobené pokročilým onemocněním (např. infiltrace parametrií). V hraničních případech - sporná celistvost pericervikální fascie, hraniční volumetrie tumoru, diskrepance mezi UZ a klinickým nálezem - přistupujeme k doplnění magnetické rezonance na oblast děložního hrdla k doplnění a zpřesnění

informace. Cystoskopie je v současné době uváděna jako metoda doplňková, právě pro určitou nahraditelnost v případě negativního nálezu zobrazovacími metodami. Standardním vyšetřením je předozadní rtg snímek plic k vyloučení susp. metastatických ložisek. Další vyšetření jako například rektoskopie, vylučovací urografie nebo lymfografie se přidávají pouze jako doplňkové metody v indikovaných případech.

Léčebná rozvaha

Pokud nález splňuje kritéria pro klasifikaci IB1, přistupujeme v týmové rozvaze – onkogynekolog, sonografista, radioterapeut a histopatolog – ke stanovení typu vhodné léčby. Nové možnosti v předoperační a peroperační diagnostice, fenomén sentinelové uzliny a nové informace o rizicích jednotlivých stádií vedly k výraznější individualizaci léčby pro jednotlivou konkrétní pacientku.

Sentinelová uzlina - fenomén poslední dekády v léčbě cervikálního karcinomu - vychází z teoretické rozvahy, kdy solidní tumor je lymfaticky drénován do spádového systému, tak vysoce pravděpodobně existuje první lymfatická uzlina, která je v tomto systému předřazena ostatním – sentinelová uzlina. K identifikaci této sentinelové uzliny je nutná vhodná technologie a operační technika. Další nutnou podmínkou je existence technologie k identifikaci metastatických ložisek v této uzlině. Pokud nepřítomnost metastáz v sentinelové uzlině znamená i nepřítomnost metastáz v ostatních spádových uzlinách, mohla by tato premisa vést ke snížení radikality operační léčby. Tento koncept byl již potvrzen v chirurgii karcinomu prsu, je doporučovaným standardním postupem při léčbě časných karcinomů vulvy. V současnosti je celosvětově na mnoha pracovištích ověřován právě v léčbě cervikálního karcinomu.

Pracoviště autora má rozsáhlý soubor pacientek s detekcí sentinelové uzliny, náš soubor je v dostupné literatuře pravděpodobně nejrozsáhlejší na světě. Detekci sentinelové uzliny (SLN) provádíme v ultrakrátkém protokolu, kdy těsně před zahájením operace aplikujeme do děložního hrdla peritumorálně patentovou modř a radiokoloid technicia ^{99m}Tc v dávce 20 MBq. Samotnou detekci provádíme buď laparotomicky nebo laparoskopicky s tím, že detekované uzliny odesíláme na peroperační biopsii. Tato technologie nám změnila názor na distribuci SLN in vivo: 42 % obturatorová oblast, 44 % zevní ilická oblast, 5 % společná ilika, 5 % presakrálně a 4 % v laterálních parametriích. Ve stejném poměru jsou distribuovány i pozitivní SLN. Technologie frozen section (FS) má odhadovaně cca 10-15% falešnou negativitu. V našem souboru byla falešná negativita na úrovni 6,1 %. Všechna ložiska nad 2 mm byla odhalena již FS, falešně negativní byla ložiska na úrovni mikrometastáz a následně identifikována pomocí imunohistochemického zpracování SLN. Imunohistochemii nelze použít na všechny získaný materiál, proto i ultramikroskopické zpracování SLN je výhodou této technologie a v našem souboru odhalilo ložiska, která bychom při standardní exstirpaci uzlin a standardním histopatologickým zpracováním mohli vynechat (3).

Na základě klinického vyšetření a doplnění zobrazovacích metod můžeme s vysokou přesností již před zahájením léčby znát jak samotné absolutní rozměry tumoru, tak i jeho rozměry relativní, tzn. poměr mezi infiltrovanou a nepostiženou částí stromatu děložního hrdla. Ukazuje se, že i v kategorii IB1 jsou prognosticky rozdílné rozsahy postižení. Na

základě dostupných studií jsme v naší skupině rozdělili skupinu IB1 na prognosticky příznivější – maximální rozměr tumoru do 2 cm a infiltrace méně než poloviny stromatu a skupinu s vyšším rizikem – větší než 2 cm nebo více než polovina stromatu děložního hrdla. Tento parametr bereme v definitivní rozvaze jako jeden z hlavních (4,5).

Terapeutické postupy

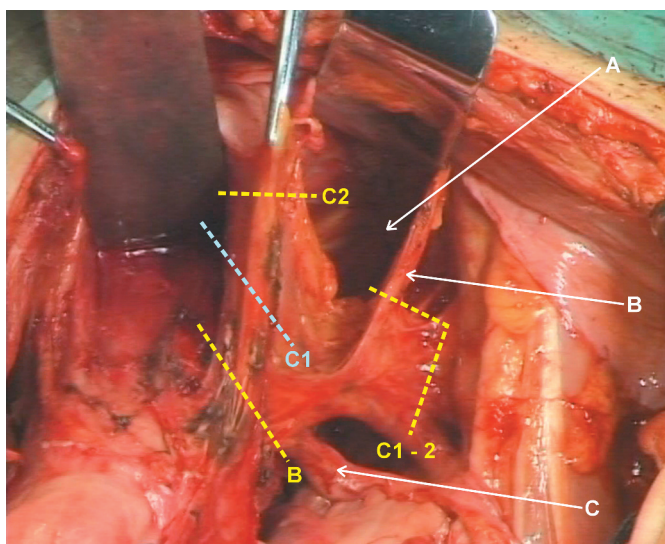
Metodou volby u pacientek s nálezem IB1 a netrvajících na zachování fertility je léčba chirurgická. Pokud je chirurgický přístup kontraindikován nebo si ho pacientka nepřeje, je alternativní metodou chemoradioterapie se stejnými terapeutickými výsledky, ale vyšší poléčebnou morbiditou. Radikální hysterektomie: historie radikální hysterektomie je delší více než 100 let. První radikální hysterektomie (vaginální) byla provedena prof. Pawlikem na Gynekologicko-porodnické klinice U Apolináře a tento postup byl publikován v Časopise lékařů českých v červencovém čísle r. 1889. Ernst Wertheim byl v roce 1887 odborným asis-

tentem na Pražské klinice, v roce 1891 byl jmenován profesorem na Vídeňské univerzitě a 16. 11. 1898 provedl první abdominální radikální hysterektomii. Svůj soubor poté publikoval v roce 1911: Die erweiterte abdominale operation bei carcinoma colli. Originální postup byl mnoha autory modifikován, v našich poměrech byla velice oblíbená modifikace Wertheim-Okabayashi. Stejně tak mnoho klasifikací bylo věnováno popisu rozsahu této operace. Opět v našich podmínkách byla velmi rozšířená původní klasifikace podle Wertheima. Anglosaský svět spíše používal klasifikaci podle Pivera. Aktuální změny v operačních přístupech, možnostech pre a peroperační diagnostiky a zároveň nejednotnosti popisovaných postupů vedly ke změně klasifikace podle Querleu-Morrow (6). Tento návrh publikovaný v Lancetu 2008 vnímá posun v operativě, možnosti nerve-sparing surgery a je definovaný na jednoznačných anatomických bodech - landmarks. Tato klasifikace je evropskou i americkou odbornou veřejností široce akceptována – viz **Tab. 1**.

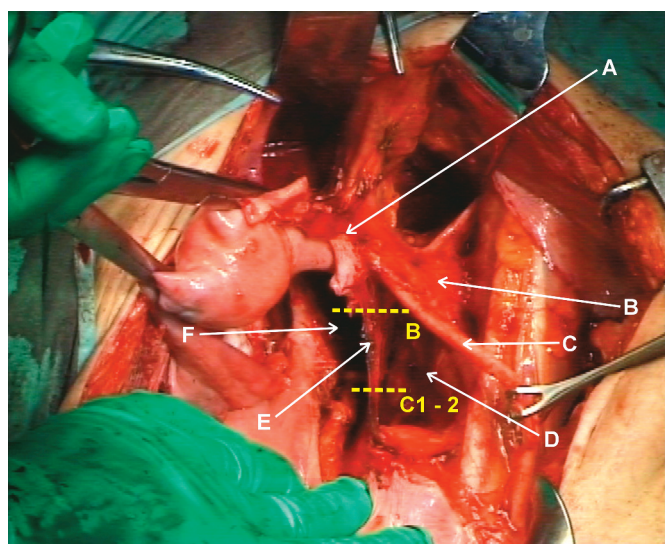
Tab. 1 Klasifikace radikální hysterektomie podle Querleu-Morrow

Typ hysterektomie	Rozsah resekce	Ureter	Rozsah disekce lymfatické
A	<ul style="list-style-type: none"> – resekce paracervixu laterálně od cervixu, mediálně od ureteru – žádná resekce uterosakrálních a vesikouterinních ligament 	<ul style="list-style-type: none"> vizualizace bez uvolnění z lůžka 	0
B	<ul style="list-style-type: none"> – částečná resekce uterosakrálních a vesikouterinních ligament – žádná resekce kaudálních neurálních komponent – resekce minimálně 10 mm vaginální manžety 	<ul style="list-style-type: none"> otevření průběhu ureteru lateralizace od resekční linie 	<ul style="list-style-type: none"> B1 – lymfatická disekce v oblasti mediálního paracervixu B2 – lymfatická disekce v oblasti laterálního paracervixu Hranice pro resekci B1 x B2 je průběh obturátorového nervu.
C	<ul style="list-style-type: none"> – protěť uterosakrálních ligament na úrovni rekta – protěť vesikouterinních ligament na úrovni měchýře – resekce 15-20 mm poševní manžety – C1 – nerve sparing – C2 – bez ochrany nervových plexů 	kompletně uvolněný	lymfatická disekce v oblasti laterálního paracervixu
D	<ul style="list-style-type: none"> – D1 – resekce paracervixu na úrovni pánevní stěny u hypogastrických cév – D2 - resekce paracervixu na úrovni pánevní stěny u hypogastrických cév plus resekce přilehlé fascie svalů pánve 	kompletně uvolněný	lymfatická disekce v oblasti laterálního paracervixu

Resekce parametří dle klasifikace Querle–Morrow



Obr. 1 Resekce předních a laterálních parametří
A – paravesikální fossa, B – chorda a. umbilicalis,
C – ureter



Obr. 2 Resekce zadních parametří
A – cervix, B – laterální parametria, C – ureter, D – para-
rektální fossa, E – zadní parametrium, F – sakrouterinní
prostor

(Fotografie s grafickým znázorněním resekce parametří poskytnuty a publikovány s laskavým svolením prof. MUDr. Davida Cibuly, CSc.)

Stejně tak klasifikace lymfadenektomie vyžaduje standardizaci, zde nejlépe popisuje variabilitu možností práce týmu prof. Cibuly (7).

Klasický abdominální přístup pro stádium IB1 je v našem managementu modifikován na základě předoperační rozvahy a na rozměrech tumoru – viz. výše. U prognosticky příznivějších nádorů volíme radikální hysterektomii odpovídající typu Wertheim II nebo tzv. modifikované radikální hysterektomie dle práce Landoniho (8), v aktuální klasifikaci rozsah resekce odpovídá typu B. Tyto pacientky jsou

indikovány přímo k primární operační intervenci. U „pokročilejšího“ IB1, kde na základě předoperační rozvahy je vyšší pravděpodobnost pooperační radioterapie (např. nejvyšší rozměr tu 38 mm, tu 20 mm ale velmi blízký dosah k pericervikální fascii – volumetricky „IB2“, vysoké SCC...) operační přístup individualizujeme. Těmto vysoce rizikovým pacientkám navrhuje neoadjuvantní chemoterapii založenou na cisplatině. V těchto případech poté následuje typ C radikální hysterektomie. Pokud pacientka nesouhlasí s navrhovanou neoadjuvantní chemoterapií, indikujeme v těchto případech radikální hysterektomii typu C.

U všech pacientek provádíme standardně identifikaci SLN. Názory na další postup při pozitivitě SLN se rozlišují. Aktualizovaný guideline ČR pro péči o časná stádia cervikálního karcinomu umožňuje v případě nálezu peroperační pozitivitě SLN tři postupy:

1. radikalizace rozsahu výkonu ve smyslu resekce paracervixu (z C1 na typ C2) a rozsahu lymfadenektomie do vyšších etáží nad úroveň SLN
2. debulking zvětšených uzlin, ukončení operace s ponecháním dělohy a následná chemoradioterapie
3. okamžité ukončení operace s indikací následné chemoradioterapie

Naše pracoviště preferuje variantu sub 1.

Jako alternativní postup na našem pracovišti volíme pro skupinu pacientek IB1 s nádorem do 2 cm a menším než polovinu stromatu experimentální „konzervativní“ chirurgický přístup. Vychází z faktu, že u pacientek s takto definovaným tumorem a negativními lymfatickými uzlinami existuje minimální riziko postižení parametří (4). V našem souboru v prospektivní studii u těchto nádorů s negativní SLN nebyla identifikována progresse do parametří (5). Pro tyto pacientky máme k dispozici léčebný protokol LAP II schválený etickou komisí. Laparoskopická identifikace SLN a exstirpace lymfatických kanálů z parametria. Při peroperační negativitě pokračujeme v laparoskopicky asistované hysterektomii (odpovídá vlastně typu A). Při pozitivitě peroperační biopsie konvertujeme celý výkon na otevřenou radikální hysterektomii typ C2. Tento protokol je pro pacientky při negativitě SLN méně zatěžující s nižší poléčebnou morbiditou. Publikovali jsme data 60 pacientek v pilotní studii. 5 pacientek (8,3 %) mělo pozitivní SLN a byly v souladu s protokolem konvertovány na radikální hysterektomii. 2 pacientky měly falešně negativní peroperační biopsii SLN – jednalo se ale o mikrometastázy a další uzliny již byly negativní. Aktuálně je k publikaci připraven soubor více jak 100 pacientek s léčebným protokolem LAP II. Dostupná prospektivní data zatím ukazují, že v takto definované skupině je léčebný onkologický efekt srovnatelný s klasickým přístupem, respektive nemáme v souboru těchto pacientek žádnou recidivu (9). Tento postup je možný pouze v akreditovaných, onkogynologických centrech, která splňují materiální a personální vybavení pro laparoskopickou a otevřenou radikální operativu.

Ostatní metody jako radikální vaginální hysterektomie sec. Schauta, laparoskopická radikální hysterektomie nebo robotická radikální hysterektomie jsou vhodné pro pacientky s nálezem IB1, ale v podmínkách ČR jsou marginálním, ka- zuistickým operačním přístupem.

Adnexektomie u radikální hysterektomie pro ca colli uteri má mnoho relativně proměnných faktorů. Názory jednotlivých pracovišť a škol se mohou odlišovat. U pacientek

postmenopauzálních a perimenopauzálních by měla adnexektomie být standardním postupem. Adnexektomie je poměrně kontroverzní otázkou u pacientek v hormonálně aktivním věku. U těchto pacientek na našem pracovišti postupujeme na základě individuálních rizikových faktorů. U pacientek s adenokarcinomem upřednostňujeme adnexektomii. U adeno ca je riziko ovariálních metastáz 3,2 % ve stádiu IB a 13,6 % u pokročilejších stádií (10). Stejně tak u pacientek s vyšším rizikem pro infiltraci lymfatických uzlin, nezávisle na histologickém typu, adnexektomii doporučujeme. U pokročilejších dlaždicových ca je riziko ovariálních metastáz 3,1 %. V případě peroperační positivity SLN adnexektomii provádíme standardně. U pacientek s nižším rizikem je na našem pracovišti ponechání ovarii akceptovatelné.

Závěr

Aktuální rozvoj operačních přístupů, nových technologických principů a nových informací z vědeckých studií umožňuje výraznou individualizaci rozsahu resekce radikální operativy pro pacientky s nálezem IB1 cervikálního karcinomu. Tato individualizace umožňuje v přísně definovaných případech velmi výrazně snížit léčebnou zátěž a poléčebnou morbiditu při zachování tzv. onkologické bezpečnosti. V případech jiných individuálně zvyšuje radikalitu léčby tak, aby u pacientek se zvýšeným rizikem bylo dosaženo maximálně možné terapeutické efektivity.

Literatura

1. Novotvary 2008 ČR, ÚZIS ČR, NOR ČR 2011
2. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M, Freitag P, Slama J, Dunder P, Belacek J. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Jul-Aug;18(4):766-72

3. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegelova D, Hrehorcak M. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Aug;98(2):281-8
4. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol*. 2002 Jan;84(1):145-9
5. Strnad P, Robova H, Skapa P, Pluta M, Hrehorcak M, Halaska M, Rob L. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 May;109(2):280-4
6. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Review. *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):297-303
7. Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer – surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):33-7
8. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol*. 2001 Jan;80(1):3-12
9. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M Jr, Skapa P, Robova H. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2009 May;113(2):181-4
10. Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, Kato T, Ikeda S, Sasajima Y, Tsuda H. Radical hysterectomy for FIGO stage I-II B adenocarcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer*. 2009 May 5;100(9):1400-5