

**Doc. MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph.D.
a kolektiv**

RADIOTERAPIE GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT

1 HISTORIE RADIOTERAPIE V ONKOGYNEKOLOGII

Hana Stankušová

1.1 ÚVOD

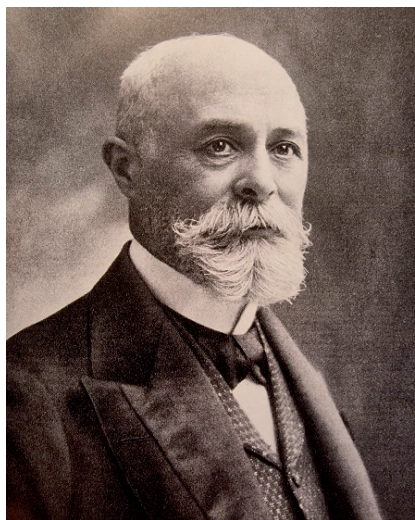
Více než stoletá historie radioterapie (RT) je napínavou a fascinující kapitolou lékařství spojenou s významnými objevy a s životními osudy skvělých osobností medicíny a fyziky. Touhu po hlubším poznání vlastností „neviditelného záření“ mnozí z nich zaplatili svým zdravím, někteří i životem. Byla to daň za to, že po létech usilovného bádání se z empirického přístupu k léčbě nádorů stala exaktní léčebná metoda. Následující řádky jsou jen nepatrnou sondou do této historie. K současnému nahlížení na podíl RT v léčbě gynekologických nádorů, zejména nádorů dělohy, vedla dlouhá cesta prověřovaná radiobiologickými poznatky, zdokonalováním dozimetrie a v neposlední řadě novými technologickými možnostmi, včetně výpočetní techniky. I když kořeny obou jejích částí, tj. **brachyterapie** (BRT) a **teleradioterapie** (TRT), leží časově velmi těsně blízko sebe, jejich rozvoj ve smyslu významu pro léčbu gynekologických nádorů probíhal poněkud odlišně, proto o jejich historickém vývoji bude pojednáno odděleně. Pro pochopení postavení RT v léčbě gynekologických nádorů v průběhu celého 20. století je třeba si uvědomit, jaké technické podmínky a úroveň znalostí v té které etapě byly.

1.2 HISTORIE BRACHYTERAPIE

Termín brachyterapie byl poprvé navržen **Göstou Forssellem** až v roce 1931. Do té doby se pro ozařování pomocí radioizotopů užívalo různých termínů jako radiumterapie, curieterapie, plesioterapie nebo endocurieterapie.

Za první kořeny BRT lze považovat objev **přirozené radioaktivity** **Henrim Becquerelem** (obr. 1.1) v roce 1896, když zpozoroval neobvyklý jev při expozici fotografických desek solím uranu.

Následovalo intenzivní zkoumání uranové rudy smolince z Jáchymova manželí **Marií a Pierrem Curieovými** (obr. 1.2), které vedlo k izolování dalších přirozených radioaktivních prvků **polonia** (^{210}Po) a **radia** (^{226}Ra). Stalo se tak pouhé tři roky po objevu **paprsků X** **Wilhelmem Konradem Röntgenem**, když Marie a Pierre Curie 26. prosince 1898 na schůzi Academy of Science v Paříži oznámili



Obr. 1.1 Henri Becquerel. Zdroj: Gunderman R. Marie Curie, Euromedia Group, 2021



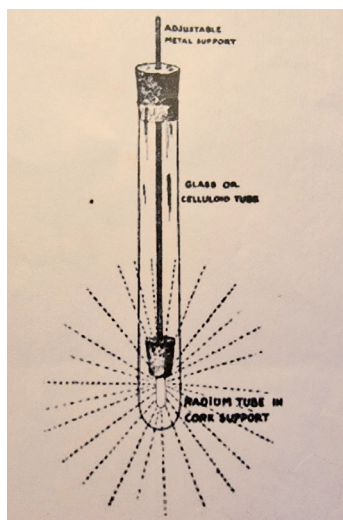
Obr. 1.2 Marie a Pierre Curieovi ve své laboratoři, 1900. Zdroj: Gunderman R. Marie Curie, Euromedia Group, 2021

objevení radia. Nicméně trvalo dalších 45 měsíců, než byli schopni připravit malé množství čistého radia.

Poté, co si Becquerel náhodně způsobil radielem popáleninu a Pierre Curie v roce 1901 nechtěně vřed na paži, dal Pierre Curie malou radiovou tubu **Henri-Alexandrovi Danlosovi** s doporučením, aby ji vložil do nádoru. Tak se zrodila terapie radielem, které se stalo na více než půlstoletí nejpoužívanějším radioizotopem v BRT. Radium začalo být záhy po svém objevu používáno k léčbě nádorů a nový objev se rychle rozšířil do celého světa. Největší pozornosti se těšilo používání radia v léčbě gynekologických nádorů. Kromě ojedinělých stavů vyléčení byly začátky jeho používání provázeny řadou vážných poškození zdraví, a to nejen pacientů, ale také lékařů a ostatního zdravotnického personálu.

Zpočátku se vkládaly objemné radiové tuby na určitou dobu do nádoru a pak se vyjmuly. Jednu z prvních ilustrací nástroje pro intrakavitární BRT publikoval v roce 1903 **William James Morton** (obr. 1.3). V roce 1914 **Walter Stevenson** a **John Joly** zlepšili techniku použitím čistého radium sulfátu a vytvořili první radiové jehly s pláštěm z oceli nebo platiny (tzv. **Dublinská metoda**). Jinou formu použití radia rozpracoval v Memorial Hospital v New Yorku **Gioacchino Failla**, který nahromadil plynný radon do tenkých skleněných trubiček, které byly pak vloženy do nádoru a tam trvale ponechány.

Na začátku 20. století se dařilo vyléčit chirurgickým zákrokem jen ojedinělé případy nádorů dělohy, a proto velkou pozornost vzbudily časné pokusy léčit



Obr. 1.3 První ilustrace nástroje pro intrakavitární brachyterapii. Zdroj: Morton WJ, Int J Surg, 1903

tyto nádory pomocí lokální aplikace radia, které byly popsány již v roce 1903 **Margaretou Cleaves** v New Yorku a **Albertem Döderleinem** v Tübingenu. Také **Robert Abbe** z New Yorku, který začal s intrakavitární radiumterapií, popsal v roce 1904 dobré paliativní výsledky a také sporadické remise. Brzy po nich se začali zabývat lokální aplikací radia také francouzští lékaři v čele s **Claudiem Regaudem** a postupně navrhli **Pařížskou techniku** léčby nádorů děložního hrdla pomocí radia (viz dále). **Louis-Frederic Wickham** a **Paul-Marie Degrais** publikovali v roce 1909 první knihu o radiumterapii, která byla okamžitě přeložena do angličtiny. Současně s nimi začali s radiumterapií ve Švédsku **Gösta Forssell** a **H.V. James Heyman**, kteří se stali autory známé **Stockholmské techniky** (viz dále). Těsně před první světovou válkou se radiumterapie rozšířila i do Německa. V roce 1913 na sjezdu v Halle ně-

mecí lékaři pojednali o slibných výsledcích radiumterapie a odtud podal, jako první z dnešního Česka (tehdejší Rakousko-Uhersko), zprávu o léčbě radiem a mesothoriem **Antonín Ostrčil**.

Techniky intrakavitární brachyterapie hrdla děložního

Na různých místech Evropy lékaři hledali pravidla pro ozařování nádorů dělohy. Postupně vznikly tři hlavní brachyterapeutické školy, které se odlišovaly v konstrukci aplikátorů, v množství použitého radia a v jeho rozdělení do dělohy a do vaginy, a také v čase, po který bylo radium ponecháno *in situ* (tab. 1.1).

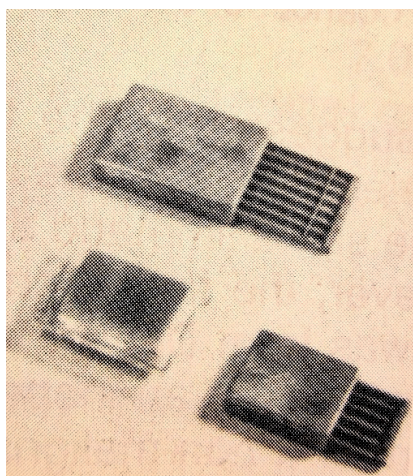
Jako první byla popsána **Stockholmská technika** (Gösta Forssell a H.V. James Heyman, 1914), při níž se podle tvaru nádoru na děložním hrdle zaváděly individuálně uzpůsobené aplikátory ve tvaru plochých krabiček (obr. 1.4) a hrdlo se jimi obkládalo. Množství 40–50 mg radia v tubách bylo zavedeno do dělohy a 2–3 ploché krabičky, celkem s 60–80 mg radia, byly umístěny do vaginy, po jedné do každé klenby a eventuálně jedna proti hrdlu. Aplikace byly přerušované – 3 aplikace po 22–24 hodinách během 3–4 týdnů, a to až k dosažení dávky 7200–8000 mgh.

Dále byla vyvinuta **Pařížská technika** (Claudius Regaud et al., 1920), a to v Institute Curie v Paříži. Celkem bylo používáno 66,6 mg radia s filtrací 1 mm platiny. Polovina radia byla umístěna v uterinní sondě, druhá polovina ve vagině ve vaginálních aplikátorech ve formě korkových válečků spojených pružinou

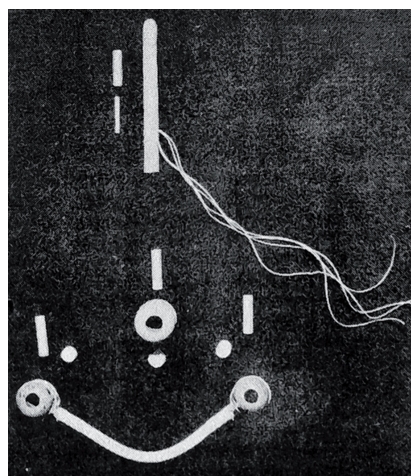
(obr. 1.5). Podle potřeby bylo možné umístit ještě třetí korek proti hrdlu. Radiofory byly ponechány v děloze a ve vagině nepřetržitě po dobu 120 hodin. Dosažená dávka odpovídala 8000 mgh.

■ **Tabulka 1.1** Přehled léčebných schémat pro brachyterapii karcinomu děložního hrdla

Léčebné schéma	Postup
Pařížská technika	• 1 aplikace – nepřerušované ozařování 120 hodin •uterinní sonda s 33,3 mg ^{226}Ra • 2 vaginální cylindrické korky, každý s 13,3 mg ^{226}Ra • poměr ^{226}Ra v děloze a ve vagině 1:1 (s variacemi 0,66–1,5) • vyjadřování dávky v mgh
Stockholmská technika	• 3 aplikace po 22 hodinách s intervaly 1–2 týdny • flexibilní uterinní sonda s 40–50 mg ^{226}Ra • 2 vaginální stříbrné krabičky s 60–80 mg ^{226}Ra dohromady • poměr ^{226}Ra v děloze a ve vagině cca 1:2 • vyjadřování dávky v mgh
Manchesterská technika	• 2 aplikace po 72 hodinách během 10 dnů • uterinní sonda s 35 mg, 25 mg a 20 mg ^{226}Ra při délce dělohy 6, 4 a 2 cm • 2 ovoidy (velký, střední a malý), každý s 22,5, 20 a 17,5 mg ^{226}Ra • vyjadřování dávky v R v referenčním bodě A



Obr. 1.4 Stříbrné krabičky Stockholmské techniky. Zdroj: Mould RF. Brachytherapy from Radium to Optimization, Nucletron, 1994



Obr. 1.5 Původní Regaudův aplikátor s intrauterinní sondou a kolpostatem sestávajícím ze dvou korků s pružinou. Zdroj: MUDr. Zdeněk Hlasivec

2 NÁDORY VULVY

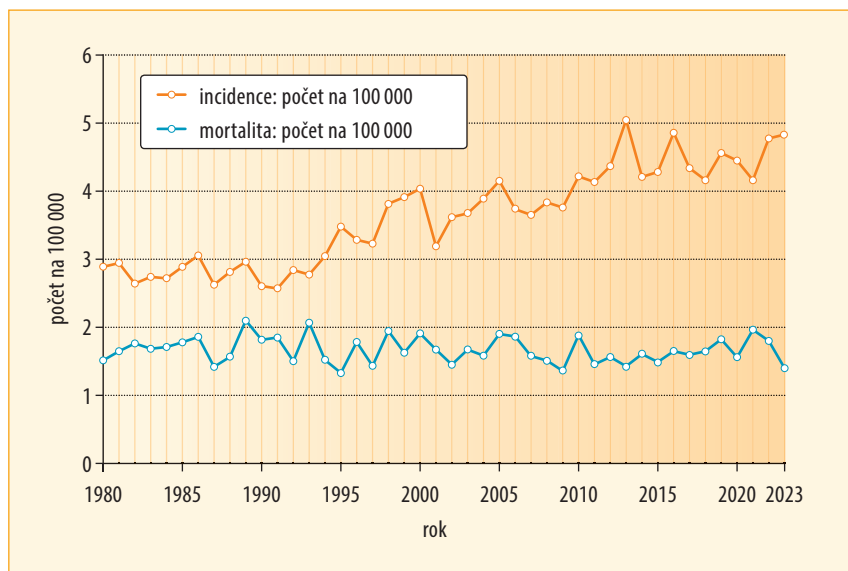
Michaela Jirkovská

2.1 ÚVOD

Přestože název kapitoly odkazuje na nádory vulvy, dominantní výskyt a klinický význam karcinomu vulvy odůvodňují zaměření výhradně na tuto diagnózu.

2.1.1 Epidemiologie karcinomu vulvy

Karcinom vulvy (VC, vulvar carcinoma) patří k velmi vzácným onemocněním představujícím pouze 0,7 % všech nádorových onemocnění a přibližně 6 % gynekologických malignit. V Evropě zaujímá 19. místo v incidenci nádorových onemocnění u žen, ale v posledních dekádách jeho incidence narůstá. Incidence a mortalita v České republice v roce 2023 byly 4,81/100 tisíc (267 nových případů), resp. 1,39/100 tisíc (77 úmrtí) (obr. 2.1).



Obr. 2.1 Trend vývoje incidence a mortality u karcinomu vulvy v ČR. Zdroj: www.svod.cz

Toto onemocnění se predominantně vyskytuje u starších žen, průměrný věk v době diagnózy je 68 let. Pětileté celkové přežití je ovlivněno zejména klinickým stadiem. Lokalizované nádory stadia I a II mají průměrné celkové přežití v 5 letech 86,6 %, lokálně pokročilé nádory stadia III–IVA 47,5 % a metastazující onemocnění (stadium IVB) pouze 23,3 %.

2.1.2 Rizikové faktory

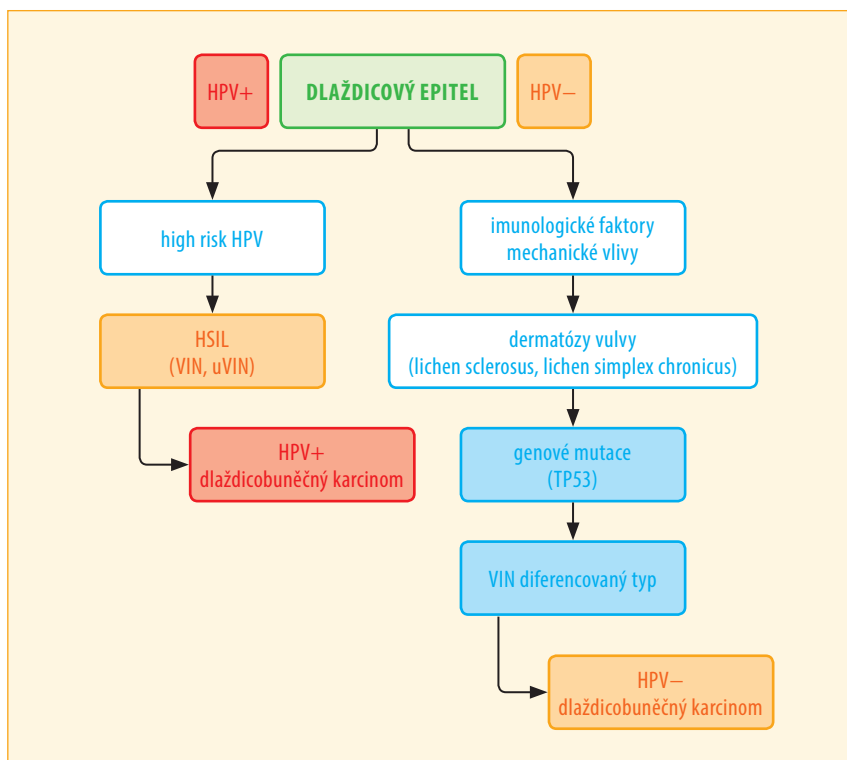
Mezi nejčastější rizikové faktory vzniku VC patří starší věk, infekce vysoce rizikovými typy **lidského papilomaviru** (HPV, human papillomavirus), viru lidské imunodeficiency (HIV, human immunodeficiency virus), poruchy imunity, kouření a chronické zánětlivé dermatózy, nejčastěji lichen sclerosus a lichen simplex chronicus.

2.1.3 Histopatologické typy

Nejčastějším histopatologickým typem je **dlaždicobuněčný karcinom** tvořící cca 90 % všech VC. Mezi vzácnější histopatologické typy patří maligní melanom, extramamární Pagetova choroba, adenokarcinom z Bartholiniho žlázy, verkózní karcinom, bazocelulární karcinom a sarkom.

V souvislosti s infekcí HPV existují dvě hlavní cesty vzniku invazivního dlaždicobuněčného karcinomu – *HPV asociovaná* a *HPV nezávislá* (obr. 2.2). Většina karcinomů vzniká na podkladě genetických mutací, nejčastěji na podkladě mutace tumor supresorového genu TP53 v terénu chronických zánětlivých dermatóz. Tyto nádory vznikají nezávisle na HPV infekci. Méně časté jsou karcinomy spadající do spektra tzv. multicentrické neoplazie dolního ženského pohlavního systému a jsou asociovány s vysoce rizikovými typy HPV infekce (HPV 16, 18, 33 a 45). Nejčastějším genotypem je **HPV 16** (78,1 %) a **HPV 33** (7,5 %).

Obě etiopatogenetické skupiny jsou definovány histologicky odlišnými prekancerózami. Prekancerózní dlaždicobuněčné léze vulvy byly tradičně klasifikovány systémem tzv. **vulvárních intraepiteliálních neoplazií** (VIN, vulvar intraepithelial neoplasia) zahrnující tři stupně závažnosti (VIN 1–3). Pro HPV asociované prekancerózní léze dolního anogenitálního traktu byl tento systém nahrazen novým pouze dvoustupňovým schématem LAST (lower anogenital squamous terminology). Pro léze s minimálním prekancerózním potenciálem je používán termín **low-grade skvamózní intraepiteliální léze** (LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion) a pro prekancerózy v pravém slova smyslu **high-grade skvamózní intraepiteliální léze** (HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion). Současná terminologie prekancerózních lézí vulvy je definována Mezinárodní společností pro studium vulvovaginálních chorob (ISSVD, The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) a její závěry jsou implementovány do WHO klasifikace nádorových onemocnění. ISSVD interaguje s výše popsanou LAST klasifikací a rozděluje prekancerózní léze vulvy na **HPV**



Obr. 2.2 Etiopatogeneze vzniku dlaždicobuněčného VC v souvislosti s HPV infekcí

asociované – HSIL neboli vulvární intraepiteliální neoplazie obvyklého typu (uVIN, usual type VIN) a **HPV nezávislé** – vulvární intraepiteliální neoplazie diferencovaného typu (dVIN, differentiated type VIN).

Invazivní HPV asociované VC se typicky vyskytují v mladším věku a vyznačují se lepší prognózou. Jejich charakteristickou vlastností je multifokální výskyt v terénu HPV pozitivních prekanceróz a synchronní výskyt s dalšími HPV asociovanými malignitami anogenitální oblasti. Metaanalýza z roku 2023 (91 studií, $n = 8200$) uvádí prevalenci HPV positivity u invazivních VC 39,1 % a u VIN 76,1 %. Pozitivita proteinu p16 stanovená imunohistochemicky (IHC) koreluje s vysokou pravděpodobností s přítomností HPV infekce. **Invazivní HPV nezávislé (neasociované) VC** jsou nejčastěji zastoupeny dobře diferencovaným keratinizujícím karcinomem, který se vyskytuje typicky u postmenopauzálních žen a jeho prognóza je horší.

Histopatologické vyšetření hodnotí makroskopické i histologické parametry resekátu (tab. 2.1). Strukturovaný popis dle mezinárodních doporučení, zejména podle doporučení ESGO (European Society of Gynaecological Oncology),

■ **Tabulka 2.1** Doporučení ESGO pro patologické zpracování resekátu VC – upraveno autorkou

Makroskopické parametry	Mikroskopické parametry
• rozměry a orientace resekátu • anatomická lokalita nádoru • unifokalita či multifokalita nádoru • charakter růstu (exofytický, endofytický. . .) • rozměry nádoru • vzdálenost tumoru od okraje excize (mm) • přítomnost prekurzorových lézí a jejich vztah k okrajům resekátu • přítomnost lymfatických uzlin	• histologický typ (WHO klasifikace 5. vydání, 2020) • stupeň diferenciacie (grade) • přítomnost či absence LVSI (lymfovaskulární stromální invaze) a perineurálního šíření • rozměry nádoru a hloubka invaze • popis lymfatických uzlin (celkový počet, počet metastatických lymfatických uzlin, rozměr největších metastáz, extrakapsulární šíření) • patologická pTNM klasifikace • stanovení p16 (IHC) či HPV (molekulárně geneticky) • stanovení TP53 u HPV negativních nádorů a dVIN

usnadňuje rozhodování v dalším léčebném postupu, je důležitý pro výzkum i pro mezinárodní srovnání. Podmínkou správného hodnocení je adekvátně dodaný biotický vzorek. Minimálními požadavky na operátora je detailní informace o provedeném výkonu, základní orientace vzorku, vypnutí na podložku, separátně zaslaný vzorek z lymfadenektomie, případně sentinelových uzlin.

2.1.4 Prevence

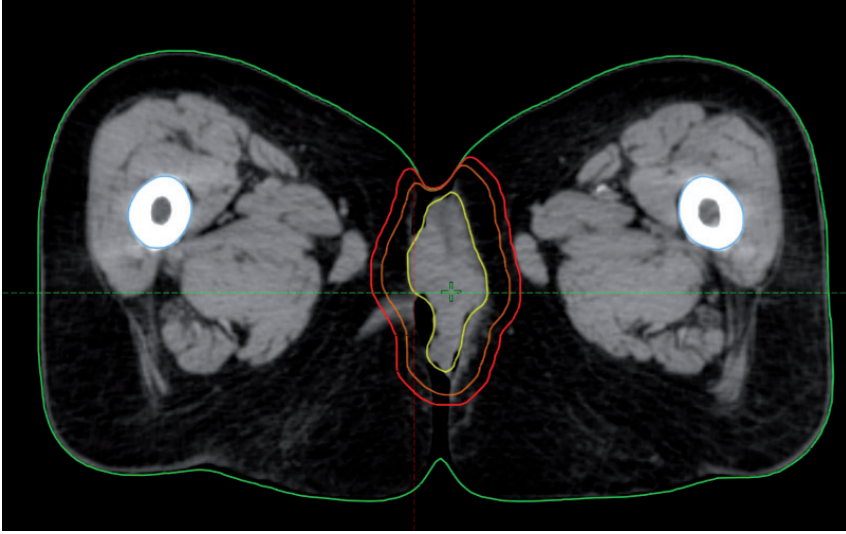
HPV asociované VC a jejich prekancerózy jsou nejčastěji spojeny s infekcí typu HPV 16 a HPV 33, které mohou být eliminovány pomocí v současnosti dostupnými vakcínami (viz kap. 4 *Nádory děložního hrdla*). Pacientky se známou vulvární dermatózou by měly být přeléčeny topickými steroidy a pravidelně sledovány.

2.1.5 Symptomatologie

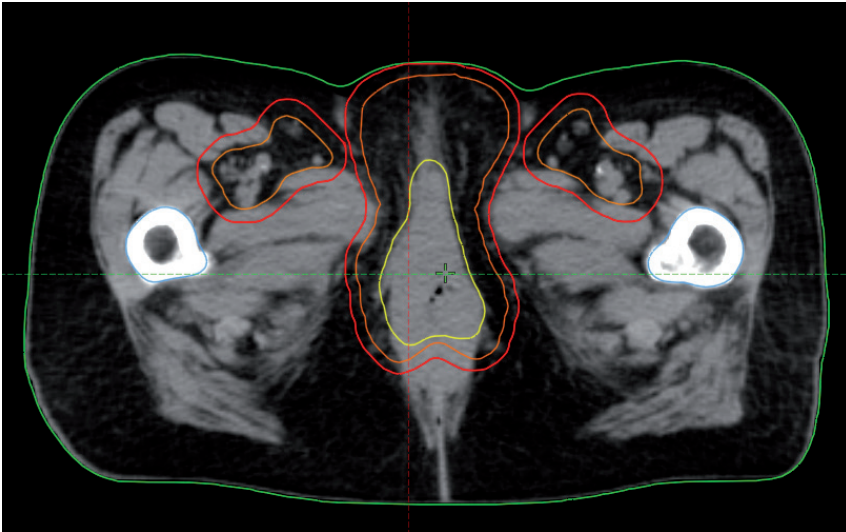
Nejčastějším projevem VC je pruritus a hmatná léze nejčastěji v oblasti velkých stydkých pysků, méně často v ostatních lokalitách (malé stydké pysky, klitoris, mons pubis, perineum), s případnou sekrecí či krvácením.

HPV nezávislé léze se obvykle prezentují jako solitární léze na stydkých pyscích (velkých i malých) v terénu zánětlivých vulvárních dermatóz. Typicky jsou doprovázené tzv. itch-scratch cyklem (pruritus doprovázející dermatózu vede k chronické iritaci vulvy s rizikem další progresse dermatózy).

HPV asociované karcinomy bývají častěji multifokální a multicentrické. Mohou být spojeny s dalšími lézemi dolního anogenitálního systému.



Obr. 2.6 Konturace cílových objemů při radikální RT VC – primární tumor. *Žlutá linie* – GTV-T, *oranžová linie* – CTV-T, *červená linie* – PTV, *světle modrá linie* – kostní dřeň. Zdroj: archiv autorky



Obr. 2.7 Konturace cílových objemů při radikální RT VC – primární tumor a uzlinové oblasti. *Žlutá linie* – GTV-T, *oranžová linie* – CTV-T a CTV-N (IF uzliny), *červená linie* – PTV, *světle modrá linie* – kostní dřeň. Zdroj: archiv autorky

3 NÁDORY POCHVY

Martin Doležel

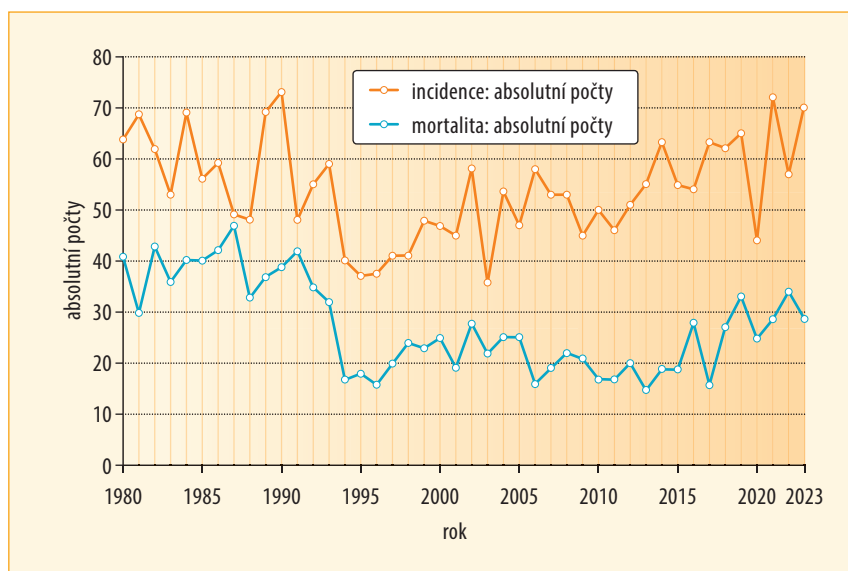
3.1 ÚVOD

Přestože název kapitoly odkazuje na nádory pochvy obecně, dominantní výskyt, klinický význam a specifika léčby karcinomu pochvy odůvodňují zaměření výhradně na tuto diagnózu.

3.1.1 Epidemiologie karcinomu pochvy

Primární **karcinom pochvy** je vzácné gynekologické zhoubné onemocnění, které tvoří přibližně 1–3 % všech gynekologických nádorů. Většina maligních lézí v pochvě (až 90 %) je totiž způsobena přímým šířením nebo metastázami jiných gynekologických či gastrointestinálních malignit.

V ČR byla v roce 2023 incidence 1,26/100 tisíc (70 nových případů) a mortalita 0,52/100 tisíc pacientek (29 úmrtí). Za posledních 25 let nedošlo k významnějším změnám (obr. 3.1). V roce 1993 byla incidence 1,11/100 tisíc a mortalita 0,6/100 tisíc.



Obr. 3.1 Trend vývoje incidence a mortality u karcinomu pochvy v ČR. <http://www.svod.cz>

3.1.2 Rizikové faktory

Předpokládá se, že prekurzorovou lézí pro dlaždicobuněčný karcinom pochvy je skvamózní intraepiteliální léze – v pochvě nazývaná **vaginální intraepiteliální neoplazie (VAIN)**. Analogicky jako u karcinomu děložního hrdla se na jejím rozvoji podílí infekce **lidským papilomavirem** (HPV, human papillomavirus). Nejrozšířenějšími podtypy spojenými s VAIN jsou HPV 16 a 18 – odhaduje se, že HPV 16/18 je identifikován u 40 % případů VAIN 1 (low-grade) a 60 % případů VAIN 2 a 3 (high-grade). Diagnóza VAIN je často spojena s předchozí nebo souběžnou jinou gynekologickou neoplazií – přibližně 50–90 % patientek s VAIN má souběžnou nebo předchozí anamnézu intraepiteliální neoplazie nebo karcinomu děložního hrdla nebo vulvy.

Rizikovým faktorem pro adenokarcinom pochvy může být vaginální adenóza, expozice diethylstilbesterolu (DES) a endometrióza.

3.1.3 Histopatologické typy

Nejčastějším histopatologickým typem (80–95 %) je **dlaždicobuněčný (spino-celulární) karcinom**, který se, obdobně jako v jiných lokalitách, např. cervixu, dělí na **HPV asociovaný** a **HPV independentní**. Rozlišení mezi HPV asociovaným a HPV independentním dlaždicobuněčným karcinomem není morfologicky možné, nezbytné jsou pomocné techniky vyšetření (imunohistochemické vyšetření p16 a/nebo HPV molekulární testování). Mikroskopicky mohou oba typy nabývat morfologie tumoru keratinizujícího, nekeratinizujícího, bazaloidního, bradavičnatého nebo verukózního, často je morfologie smíšená. Morfologie tumoru ani grading nemá prognostický význam.

Odlišit primární karcinom pochvy od recidivujícího karcinomu děložního čípku nebo vulvy není histologicky možné. Pro diagnózu primárního karcinomu pochvy musí být vyloučena koincidence s karcinomem děložního čípku či vulvy a vyloučena diagnóza těchto tumorů v předchozích 5 letech.

Primární **adenokarcinomy** pochvy jsou extrémně vzácné a zahrnují varianty karcinomu HPV asociovaného, endometrioidního, světlobuněčného, mucinózního (žaludečního a střevního typu) a mezonefrického. Z periuretrálních žlázek vychází adenokarcinom ze Skeneho žlázek. Před definitivní diagnózou primárního adenokarcinomu pochvy musí být vyloučen jeho metastatický původ.

Ještě vzácněji se může vyskytnout **adenoskvamózní karcinom** s přítomností jak skvamózní, tak i glandulární diferenciace. Tento tumor se vyznačuje agresivním chováním.

Velmi vzácně se vyskytující neepiteliální malignity zahrnují různé **sarkomy** (včetně embryonálního rhabdomyosarkomu u mladých patientek), **adenosarkom**, **maligní melanom**, **germinální tumory** a **hematologické malignity**.

3.1.4 Lymfatická drenáž

Lymfatická drenáž pochvy je relativně komplexní. Horní část pochvy je odváděna do *obturátorových a hypogastrických uzlin* (obdobně jako děložní čípek). Dolní část pochvy do *tříselných, femorálních a zevních ilických uzlin* a posteriozně umístěné léze mohou být drénovány do *dolních gluteálních, presakrálních* nebo *perirektálních uzlin*. Lymfatické cévy ve sliznici probíhají paralelně se sítí cév v submukóze a svalové vrstvě, nakonec se sbíhají a tvoří kmeny na periferii poševní stěny. Následně odtékají do hlavních pánevních uzlin. Vzhledem k značně zkřížené drenáži proto není umístění primárního nádoru spolehlivým indikátorem místa drenáže.

Riziko postižení uzlin se zvyšuje se stadiem onemocnění. V době diagnózy má až 20 % patientek klinicky pozitivní tříselné uzliny. Skutečný výskyt pozitivních lymfatických uzlin (zejména v pánvi) je však obtížné určit, protože většina patientek je léčena radioterapií a nepodstupuje lymfadenektomii. Výskyt postižení lymfatických uzlin se udává 0–14 % ve stadiu I, 21–32 % ve stadiu II, a ve stadiu III a IV 78 %, resp. 83 %.

3.1.5 Symptomatologie

Až 20 % patientek je v době diagnózy asymptomatických, přičemž léze jsou detekovány cytologickým screeningem nebo vyšetřením v zrcadlech. Nejčastější symptom patientek s karcinomem pochvy je **nepravidelné vaginální krvácení** (65 %). Méně často patientky pozorují **vaginální výtok** (10–15 %). Mezi příznaky spojené s lokálně pokročilým onemocněním patří **pocit tlaku, bolest, časté močení, dysurie, hematurie**, případně gastrointestinální potíže (**tenesmus, zácpa** nebo **meléna**).

3.1.6 Diagnostika, staging

Karcinom pochvy nejčastěji postihuje horní třetinu poševního kanálu (50–83 % žen), postižení střední a dolní třetiny je přibližně identické. Relativně vysoké procento patientek má v anamnéze předchozí hysterektomii.

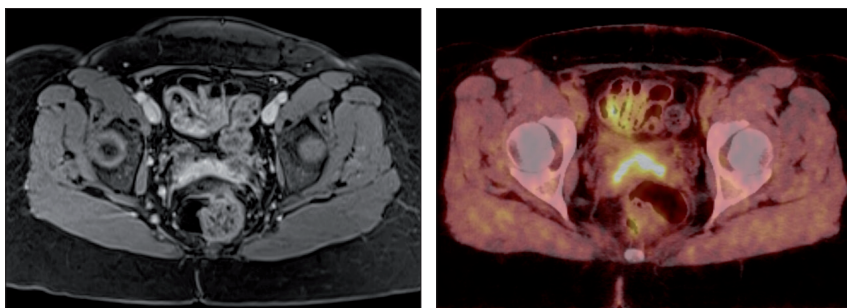
CAVE

Postižení děložního čípku (pokud je přítomen) nebo vulvy v době diagnózy vylučuje klasifikaci jako primární karcinom pochvy.

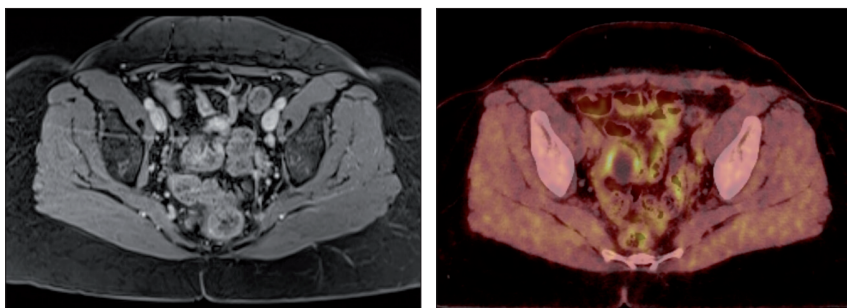
Diagnostické vyšetření by mělo začít pečlivým fyzikálním vyšetřením – inspekci v zrcadlech, bimanuálním vyšetřením k posouzení parametriální invaze nádoru a palpaci třísel (zejména pokud se primární léze nachází v dolní části pochvy).

Definitivní diagnóza se stanoví **biopsií suspektních lézí**. Pokud není léze viditelná v kontextu abnormální cytologie, je třeba provést kolposkopii s kyselínou octovou a následně barvení Lugolovým roztokem. Po aplikaci kyseliny octové by měly být odebrány biopsie bílého epitelu nebo atypické vaskularity. Jod identifikuje Schiller-pozitivní oblasti, které se nebarví a ty by měly odpovídat oblastem identifikovaných aplikací kyseliny octové. Adekvátní biopsie by měly zahrnovat i děložní čípek, pokud je přítomen, aby se vyloučil primární nádor děložního čípku.

Stran zobrazovacích metod je pro stanovení lokálního rozsahu doporučeno využití **magnetické rezonance (MR)**. K vyloučení generalizace se používá **počítačové tomografie (CT)**, computed tomography) či **pozitronová emisní tomografie (PET)**. Použití **PET/CT** je vhodné zejména u lokálně pokročilého onemocnění, při pozitivních uzlinách, pro plánování radikální chemoradioterapie a u nemocných indikovaných k exenteraci pánve (obr. 3.2 a 3.3). Cystoskopie nebo rektoskopie může být vhodná u pacientek se symptomy naznačujícími infiltraci močového měchýře nebo konečníku.



Obr. 3.2 MR T1 VIBE (Volumetric Interpolated Breath-Hold) FS (Fat Saturation) a PET/CT primárního tumoru pochvy. Zdroj: archiv autora



Obr. 3.3 MR T1 VIBE (Volumetric Interpolated Breath-Hold) FS (Fat Saturation) a PET/CT pánevní lymfadenopatie. Zdroj: archiv autora

■ **Tabulka 3.1** Klasifikace FIGO 2018 a TNM klasifikace

FIGO	AJCC		IUCC		Popis
0		Tis		Tis	• karcinom in situ
I	IA IB	T1a N0 M0 T1b N0 M0	I	T1 N0 M0	• nádor je omezen na pochvu a není větší než 2 cm (T1a) • nádor je omezen na pochvu a je větší než 2 cm (T1b)
II	IIA IIB	T2a N0 M0 T2b N0 M0	II	T2 N0 M0	• nádor postihuje paravaginální tkáně (parakolpium), ≤ 2 cm • nádor postihuje paravaginální tkáně (parakolpium), > 2 cm
III	III	T3 N0 M0 T1–3 N1 M0	III	T3 N0 M0 T1–3 N1 M0	• nádor se šíří ke stěně pánevní (a/nebo způsobuje hydronefrózu) • nádor je různé velikosti, může prorůstat k pánevní stěně a/nebo způsobovat hydronefrózu a šíří se do lymfatických uzlin v pánvi a tříselech
IVA	IVA	T4 N0–1 M0	IVA	T4 N0–1 M0	• nádor postihuje sliznici močového měchýře/rekta nebo se šíří mimo pánev, může postihovat lymfatické uzliny v pánvi a tříselech
IVB	IVB	T1–4 N0–1 M1	IVB	T1–4 N0–1 M1	• vzdálené metastázy

Nejpoužívanější stagingová klasifikace je **FIGO** (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique), která je pravidelně revidovaná. V současné době je k dispozici revidovaná verze z roku **2018** (tab. 3.1).

Tato nová FIGO klasifikace byla transformována do klasifikace **TNM** (tumor, node, metastasis) Amerického společného výboru pro rakovinu (**AJCC**, American Joint Committee on Cancer) a Unie pro mezinárodní kontrolu rakoviny (**UICC**, The Union for International Cancer Control).

Za regionální uzliny horních dvou třetin pochvy jsou považovány uzliny pánevní včetně obturatorních, vnitřní a zevní ilické. U nádorů dolní třetiny pochvy uzliny inguinální a femorální. Histopatologické vyšetření z inguinální lymfadenektomie má standardně zahrnovat minimálně 6 mizních uzlin, v případě lymfadenektomie pánevní 10 a více uzlin.

3.2 ZÁKLADNÍ LÉČEBNÉ PRINCIPY

Primárně existují dvě základní léčebné strategie – **chirurgická resekce** a **primární radioterapie (RT)** nebo **radiochemoterapie (RCHT)**. Ze zjevných důvodů neexistují žádné srovnávací randomizované studie, pouze retrospektivní data. Chirurgická resekce by měla být zvažována pouze za předpokladu, že je možno provést kompletní odstranění nádoru s mikroskopicky negativními okraji bez neúměrné pooperační morbidity a bez potřeby adjuvantní RT. Protože, analogicky jako u nádorů děložního čípku, jakákoliv kombinace radikální chirurgie a adjuvantní RT u pacientek zvyšuje toxicitu léčby.

Operační řešení by mělo být voleno pouze u lézí malých (maximální velikost do 2 cm) ve stadiu I (T1N0M0), které se nenacházejí blízko močové trubice nebo rekta, aby nebyla nutná další urologická či gastrointestinální resekce. Odstranění nádoru by mělo být spojeno s parciální nebo úplnou kolpektomií k zajištění mikroskopicky negativních okrajů. U pacientek v reprodukčním věku je možné v případě dostatečné vzdálenosti tumoru od děložního čípku diskutovat a zvážit fertilitu zachovávající postup. Pokud je provedena totální kolpektomie nebo je odstraněna většina pochvy u sexuálně aktivní pacientky, měla by být zvážena i rekonstrukční operace.

Rozsah a lokalizaci lymfadenektomie určuje uložení nádoru v pochvě. Pánevní disekce lymfatických uzlin by měla být provedena u nádorů, které se nacházejí v horních dvou třetinách pochvy, zatímco inguinofemorální disekce je doporučena u karcinomů lokalizovaných v dolní třetině pochvy. Samostatné použití principů detekce sentinelové lymfatické uzliny zatím u karcinomu pochvy není etablováno. V sentinelové uzlině však mohou být detekovány mikroskopické metastázy a je možné tak zabránit vzniku morbidoty spojené s pánevní nebo inguinofemorální lymfadenektomií.

Pooperační RT nebo RCHT je doporučena u nemocných s pozitivními resekčními okraji či histologicky pozitivními uzlinami.

Primární RCHT zahrnuje kombinaci **zevní radioterapie (EBRT, external beam radiotherapy)**, **brachyterapie (BRT)** a **konkomitantní chemoterapie (CHT)** založené na cisplatině. Na základě zkušeností s karcinomem děložního čípku je v případě kontraindikace cisplatině alternativou použití karboplatiny nebo samotná RT. U premenopauzálních žen by měla být předem projednána transpozice vaječníků.

3.2.1 Léčba stadia I (T1N0M0)

Rozhodnutí o nejvhodnější léčbě závisí na operabilitě a lokalizaci nádoru, ale také na přání pacientky. V případě, že by kompletní chirurgická resekce vyžadovala nutnost odstranit velkou část pochvy, což by vedlo k mutilaci nebo ztrátě funkce, chirurgický přístup by neměl být zvažován, pokud není RT u nemocné kontraindikována (například ozáření v anamnéze, zánětlivé onemocnění střev,

pánevní ledviny atd.). U žen s iniciálně inkompletní excizí je indikován chirurgický výkon v případě, že je možné dosáhnout negativních okrajů při akceptabilní toxicitě léčby.

Chirurgická léčba karcinomu pochvy je spojena s relativně vysokým výskytem závažných intraoperačních a pooperačních komplikací (16 %, resp. 30 %). Zdá se, že incidence píštělí nebo hydronefrózy je u pacientek operovaných pro karcinom pochvy častější než u nemocných s karcinomem děložního čípku. Téměř polovina případů operovaných pacientek bohužel vyžaduje adjuvantní R(CH)T, což ovšem dále zvyšuje celkovou iatrogení morbiditu.

Výhodou iniciální R(CH)T je skutečnost, že nabízí nejlepší kompromis z hlediska lokální kontroly, šetření orgánů a nižších stupňů závažných komplikací.

U vybraných pacientek s nádory omezenými na vaginální stěnu o velikosti do 2 cm při omezené hloubce infiltrace (které lze pokrýt pouze intrakavitární technikou, s infiltrací max. < 7 mm), lze zvážit použití samostatné BRT, a to po kompletním chirurgickém stagingu lymfatických uzlin.

3.2.2 Léčba stadií II–IVA (T2–4N0M0 či T1–4N1M0)

U pacientek s lokálně pokročilým onemocněním nebo postižením uzlin je preferovanou léčebnou metodou radikální RCHT s potenciací cisplatinou a v kombinaci s BRT. Použití **obrazem řízené adaptivní brachyterapie (IGABT, image-guided adaptive brachytherapy)** s adekvátní dávkou (D90 min. 80 Gy) může vést k dvouleté lokální kontrole až 86–92 % a dvouletému přežití 79–85 %. Aktuálně je všeobecně přijímán názor, že chirurgický debulking pozitivních uzlin není standardním postupem. Odstranění velkých uzlin může být vzácně indikováno, avšak s paliativním záměrem.

Přestože je RCHT u lokálně pokročilého onemocnění (včetně T4) hlavním léčebným přístupem, ve vybraných případech (například s rozsáhlou nekrotickou píštělí mezi pochvou, močovým měchýřem a rektum), lze vstupně zvážit pánevní exenteraci nebo derivaci stolice či moči. Jakýkoliv exenterační výkon by však měl být prováděn s kurativním záměrem a se snahou o dosažení mikroskopicky negativních okrajů. Výkon by měl být kombinován s rekonstrukčními technikami pro derivaci močových a střevních cest (kontinentní či nekontinentní). U pacientek v reprodukčním věku by měla být diskutována a zvážena opatření k zachování plodnosti (například transpozice vaječníků).

V současné době není validní podklad o benefitu neoadjuvantní či adjuvantní systémové terapie.

3.2.3 Léčba metastatického a recidivujícího onemocnění

Vzhledem k raritnímu výskytu karcinomu pochvy neexistují prospektivní randomizované studie fáze III, které by srovnávaly u generalizovaného onemocnění různé chemoterapeutické režimy. Obecně jsou tedy aproximovány důkazy

z terapie karcinomu děložního čípku a jsou doporučovány režimy na bázi platiny. U vzácných histologických typů by měl být režim přizpůsoben danému typu nádoru.

Analogicky jako u jiných diagnóz by měly být pacientky s oligometastatickým rozsahem nemoci zvažovány k léčbě s kurativním záměrem – radikální RCHT v kombinaci s IGABT. Oligometastázy mohou být ošetřeny **stereotaktickou radioterapií (SBRT)**, stereotactic body radiotherapy), chirurgickou resekcí či radiofrekvenční ablací.

Léčba recidivujícího onemocnění je samozřejmě individualizovaná a vyžaduje zapojení specializovaného interdisciplinárního týmu ideálně na specializovaném pracovišti. I v tomto případě jsou léčebná doporučení přejímána z evidence o karcinomu děložního čípku, přičemž by léčba měla zohledňovat předchozí onkologickou terapii, symptomy pacientky, její celkovou kondici, komorbiditu a rozsah nemoci. Každá recidiva by měla mít histologické potvrzení diagnózy, a tím vyloučení metastázy duplicitního nádoru. U nemocných s recidivou dosud neléčených ozářením je doporučena radikální RCHT s BRT. Reiradiace pomocí IGABT u centrálních recidiv je alternativou pro vysoce selektované nemocné, zejména pro ty, které nejsou indikovány nebo odmítají exenteraci. Častěji je volena paliativní RT zaměřující se na symptomy (krvácení, výtok, bolesti).

V léčbě generalizovaného onemocnění se uplatňuje platinový derivát (dle JCOG00505 je kombinace cisplatiny a paklitaxelu ekvivalentní s karboplatinou a paklitaxelem), u PD-L1 pozitivních nemocných ($\text{CPS} \geq 1$) CHT s pembrolizumabem +/- bevacizumabem.

3.3 ÚLOHA RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU POCHVY

3.3.1 Plánování zevní radioterapie, cílové objemy

Karcinom pochvy je u většiny patientek podstupujících nechirurgickou léčbu spojen s výrazným zmenšením objemu během R(CH)T, což je třeba zohlednit při plánování BRT. To znamená, že analogicky jako u nádoru děložního čípku je nutné definovat různé brachyterapeutické cílové objemy podle rozdílného rizika recidivy/perzistence nemoci. Pro EBRT je v cílovém objemu zahrnut primární tumor i oblast lymfatických uzlin.

Mezi rizikové orgány jsou zahrnuty mimo močový měchýř, rektum, sigmoideum a tenké střevo, s ohledem na anatomické poměry u karcinomu pochvy, rovněž uretra a anální kanál, stejně jako nepostížená část pochvy. Recentní studie naznačují, že anatomické subobjemy orgánů (např. trigonum močového měchýře, vnější a vnitřní svěrač análního kanálu, uretra) hrají v toxicitě významnou roli (obr. 3.4). U nádorů postihujících dolní třetinu pochvy je vhodné zohlednit další anatomické struktury, jako je vulva a klitoris.

REJSTŘÍK

A

adaptivní radioterapie 179
afterloadingové techniky 18
aplikátory 124
– pro uterovaginální brachyterapii 78, 121

B

bazální dávkové body 55
bazální dávkový příkon 56
best-supportive care 180
bevacizumab 45, 96
biopsie sentinelové uzliny 37, 149
biopsie suspektních lézí 66
bod A 110
box technika 174
brachyterapeutický sálek 120

C

cemiplimabem 96
cervikální „sleeve“ 126
cisplatina 45
CT s kuželovým svazkem 177
cytologie do tekutého média 88

D

DCE (dynamic contrast-enhanced) MR 115
dostarlimab 153
Dublinská metoda 13
DW (diffusion-weighted) MR 115

E

EMBRACE studie 79, 119, 124
EMBRAVE protokol 84, 85

endometrioidní adenokarcinom 139
EPID (electronic portal imaging device) 110, 177

F

FIGO klasifikace 37
– karcinomu děložního hrdla 94
– karcinomu endometria 145
– karcinomu pochvy 67
– karcinomu vulvy 39
Fletcherův lymfatický trapezoid 21
5-fluorouracil 47

G

GEC-ESTRO doporučení pro definici cílových objemů pro brachyterapii vaginálních recidiv karcinomu endometria 186

H

Heymanova tamponáda 182
high-grade skvamózní intraepiteliální léze 34
historie
– brachyterapie 12
– – v Čechách 22
– teleradioterapie 27
HPV asociovaný
– karcinom pochvy 64
– karcinom vulvy 35, 36
HPV infekce 34, 64, 86
HPV nezávislý
– karcinom pochvy 64
– karcinom vulvy 35
hysterektomie po RT 99
hysteroskopie 142

I

ICRU doporučení 18
 IF lymfatická disekce 42
 IGABT (image guided adaptive brachytherapy) 112
 IGRT (image-guided radiotherapy) 110
 IMRT (intensity-modulated radiotherapy) 73, 109
 imunohistochemické vyšetření 140
 imunoterapie 99
 infekce lidským papilomavirem viz HPV infekce
 intersticiální implantace 54
 ITV (internal target volume) 159

K

kapecitabin 47
 karboplatina 45
 karcinom děložního hrdla 86
 – brachyterapie 110
 – dispenzarizace 130
 – GYN GEC-ESTRO doporučení 115
 – konkomitantní léčba 96
 – léčebné principy 95
 – MR vs. CT vyšetření 113
 – podpůrná péče 132
 – postBRT toxicita
 – – gastrointestinální toxicita 128
 – – genitourinární toxicita 129
 – – vaginální toxicita 129
 – pozdní toxicita 127
 – prevence 88
 – radioterapie 96
 – – cílové objemy 100
 – – kritické orgány 108
 – vakcinace 88
 karcinom endometria 137
 – adaptivní radioterapie 179
 – adjuvantní vaginální brachyterapie 156
 – adjuvantní zevní radioterapie 159
 – definitivní radioterapie 180
 – dispenzarizace 188
 – chirurgická léčba 148
 – léčebné principy 148
 – pooperační onkologická léčba 150
 – prevence 141

– radioterapie 154
 – radioterapie recidivujícího onemocnění 185
 – stereotaktická radioterapie 187
 – systémová léčba 153
 – toxicita léčby 187
 – vaginální brachyterapeutický boost po zevní radioterapii 180
 karcinom pochvy 63
 – brachyterapie 75
 – dispenzarizace 82
 – léčba metastatického a recidivujícího onemocnění 69
 – léčba stadia I 68
 – léčba stadií II–IVA 69
 – léčebné principy 68
 – radioterapie 70
 karcinom vulvy 33
 – adjuvantní radioterapie 46
 – akutní postradiační toxicita 58
 – brachyterapie 54
 – dispenzarizace 61
 – epidemiologie 33
 – chronická postradiační toxicita 60
 – inguinofemorální lymfatické uzliny 43
 – léčebné principy 40
 – lokální léčba 42
 – lokální recidiva 44
 – radikální radioterapie/radiochemoterapie 47
 – radioterapie 48
 – regionální recidiva 45
 – rekurentní a metastatické onemocnění 44
 – systémová terapie 45
 – zevní radioterapie 47
 3D konformní radioterapie 174

L

léčebný algoritmus karcinomu vulvy 41
 lenvatinib 153
 low-grade skvamózní intraepiteliální léze 34
 lymfatická drenáž pochvy 65
 Lynchův syndrom 142

M

Manchesterská technika 16
 minimálně invazivní chirurgie 148
 mnohobestřelkový kolimátor 174
 muláž (moulage) vagíny 19
 multiple classifiers 140

N

NGS (next generation sequencing) 140

O

objemově modulovaná radioterapie
 kyvem 52, 174
 obrazem navigovaná radioterapie 52, 177
 obrazem řízená adaptivní
 brachyterapie 57

P

paklitaxel 45
 pánevní body P 21
 Pařížská technika 14
 – nová 19
 Pařížský dozimetrický systém 54
 pembrolizumab 45, 96, 99, 153
 perforace dělohy 125
 Petersova kritéria 97
 POLEmut nádory 139
 6D polohovací stůl 178

R

radioterapie s modulovanou intenzitou
 svazku 52, 174
 referenční body A a B 16
 referenční body pro kritické orgány 21
 referenční dávkový příkon 56
 rentgenterapie 28
 response adaptive target concept 112
 risk adapted dose prescription 112

RTOG doporučení 160

S

screening karcinomu děložního hrdla 88
 Sedlisova kritéria 97
 sexuální dysfunkce 135
 simultánní integrovaný boost 73, 109
 Smit sleeve 127
 stepping source dozimetrický systém 56
 Stockholmská technika 14

T

teleradiumterapie 27
 TNM klasifikace 37
 – karcinomu endometria 145
 – karcinomu pochvy 67
 – karcinomu vulvy 38
 transvaginální ultrazvukové vyšetření 142
 tyrosinkinázové inhibitory 45

U

umělé radioizotopy 18
 uterovaginální brachyterapie 77, 110, 120
 – intraoperační komplikace 124

V

vaginální intraepiteliální neoplazie
 (VAIN) 64
 VITA (Vulvar International Tumor
 Analysis) 37
 VMAT (volumetric-modulated arc
 therapy) 73, 109
 vulvární intraepiteliální neoplazie 34

Z

zobrazení s kilovoltovým RTG svazkem
 pomocí on-board imaging 177