

KONTROVERZIE INDIKÁCIÍ CHIRURGICKEJ LIEČBY KARCINÓMU KRČKA MATERNICE ŠTÁDIA IB2

Peter Babala, Miroslav Klačko, Peter Mikloš, Zuzana Ferančíková, Klára Mladá, Peter Fekete, Daniel Keder, Jozef Kállay, Ladislav Masák

Klinika gynekologickej onkológie, OÚSA, Bratislava

Veľkosť tumoru pri rakovine krčka maternice je jedným z dôležitých a významných prognostických faktorov. Tumory do veľkosti 4 cm v priemere predstavujú štádium Ib1 a tumory v priemere väčšie ako 4 cm predstavujú štádium Ib2. Hoci ide v oboch prípadoch o lokalizované ochorenie len na krček maternice, prognóza a tým aj liečba týchto ochorení je rôzna. To bol dôvod, prečo FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) v auguste 1995 v Montreali prijal novú klasifikáciu štádií karcinómu krčka maternice a štádium Ib delí na podštádiá Ib1 a Ib2.

Kľúčové slová: karcinóm krčka maternice, štatistika, štádium ochorenia, stratégia liečby.

CONTROVERSIES OF THE INDICATIONS IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER IN STAGE Ib2

The tumor size in cervical cancer is one of the important and significant prognostic factor. Tumor with diameter less than 4 cm presents stage Ib1 and tumor more than 4 cm in diameter presents stage Ib2. Both of these are locally diseases, but prognosis and treatment of these stages are different. That was the reason, why FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) in august 1995 in Montreal passed a new staging classification, and divided stage Ib into the substages Ib1 and Ib2.

Key words: cervical cancer, statistic, stage, treatment strategy.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (3): 188–190

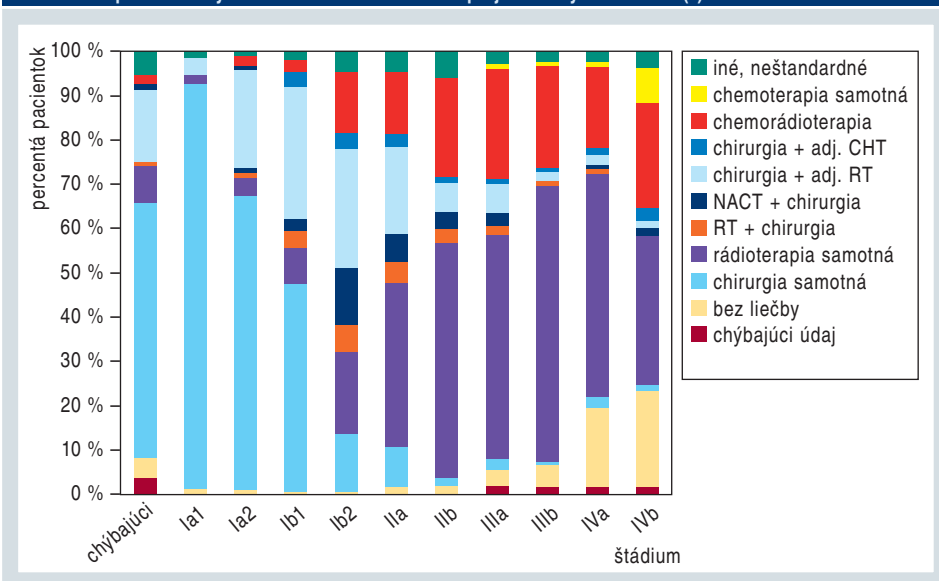
Úvod

Na Slovensku zomrie každý druhý deň jedna žena na rakovinu krčka maternice. Ročne sa u nás diagnostikuje približne 550 nových prípadov. Celosvetovo je to druhé najčastejšie nádorové ochorenie u žien do 45 rokov a tretia najčastejšia príčina úmrtia žien na nádorové ochorenie. Kým vo vyspelých krajinách sa táto neutešená štatistika pomaly zlepšuje, na Slovensku ostáva posledných 40 rokov takmer bez zmien. Bohužiaľ, aj výskyt lokálne pokročilých nádorov, čo predstavuje aj štádium Ib2, sa neznižuje.

Štatisticky je dokázané, že pacientky s tumorom krčka maternice v štádiu Ib2, to znamená s tumorom väčším ako 4 cm, (64 cm³), majú významne horšie prežívanie, ako pacientky s tumorom v štádiu Ib1, ktorého priemer nepresahuje hranicu 4 cm (1). O veľkosti tumoru ako prognostickom faktore bolo publikovaných mnoho prác, ktoré toto tvrdenie potvrdzujú, avšak existuje aj názor, že samotná veľkosť tumoru nie je sama o sebe horším prognostickým faktorom, neovplyvňuje prežívanie bez choroby DFI (*disease free interval*). Horšiu prognózu má na svedomí vyšší výskyt nepriaznivých rizikových faktorov v týchto tumoroch, ako hlboká invázia do stromy, častejšie postihnutie lymfovaskulárneho priestoru, a tým aj častejší výskyt metastáz v lymfatických uzlinách (2).

Zhodnotenie štatistických údajov o odliečených pacientkach s gynekologickými malignitami je pravidelne uverejňované vo „FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer“. Posledné vydanie z novembra 2006 analyzuje pacientky liečené v rokoch 1999 – 2001. Čo sa tý-

Obrázok 1. spôsob liečby karcinómu krčka maternice pri jednotlivých štádiách (1).



Tabuľka 1. Spôsob liečby karcinómu krčka maternice pri jednotlivých štádiách (1).

Liečba	?	Ia1	Ia2	Ib1	Ib2	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb	spolu
chýba	6	1	2	7	2	5	12	6	40	6	3	90
Bez liečby	8	9	3	23	7	14	49	8	150	81	87	439
OP	103	888	251	1702	164	111	52	7	9	14	2	3 303
RT	15	9	17	299	228	453	1 665	137	1 820	237	134	5 014
RT-OP	2	4	3	165	79	57	103	5	18	4	1	441
NACT-OP	–	2	4	83	155	83	127	7	23	5	7	496
OP-RT	30	39	86	1145	355	250	221	20	74	12	6	2 238
OP-CHT	2	6	4	127	42	30	46	2	11	6	12	288
RTCHT	4	1	9	77	177	180	726	71	709	89	98	2 141
CHT	–	1	–	–	–	6	14	3	22	7	31	84
Iná liečba	10	8	5	98	66	60	194	8	70	11	17	547
spolu	180	968	384	3726	1275	1 249	3209	274	2946	472	398	15 081

Tabuľka 2. 5-ročné prežívanie v závislosti od druhu liečby a rozdiel v prežívaní u štádií lb1 a lb2.

	lb1	lb2
5 ročné prežívanie	89,1 %	75,7 %
OP	94,8 %	87,4 %
RT	76,5 %	68,3 %
OP-RT (RTCHT)	87,0 %	77,2 %
RT-OP	91,3 %	84,3 %
NACT-OP	89,1 %	82,8 %
NACT-RT	68,1 %	66,9 %

ka rakoviny krčka maternice, bolo analyzovaných 15 081 prípadov. Do tejto štatistiky prispela aj Slovenská republika 229 prípadmi, ktoré boli liečené v Onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave.

Z tejto publikácie vychádza aj prvá časť tohto článku. Sú tu uvedené najmä údaje o štádiách lb1 a lb2, aby bol zrejmý rozdiel medzi nimi a odlišnosti v liečbe týchto štádií. Kým 5-ročné prežívanie pri štádiu lb1 je 89,1 %, pri štádiu lb2 je to 75,7 %. Preto aj liečba pri štádiu lb2 by mala byť odlišná, ako liečba pri tumoroch s priemerom do 4 cm. Pri štádiu lb1 je odporúčanou liečbou primárna operácia, ak tá nie je kontraindikovaná a ak s ňou pacientka súhlasí. Tento postup je vo svete všeobecne považovaný za štandard liečby. Názory na liečbu štádia lb2 sú rôzne a medzi liečebné postupy patrí viacero možností. Nie je jednota v názoroch medzi jednotlivými krajinami a ani medzi jednotlivými odbornými spoločnosťami. V súčasnosti prebiehajú viaceré klinické štúdie, ktoré sa liečbou štádia lb2 zaoberajú. Ich výsledky v najbližších rokoch prinesú pravdepodobne konsenzus, aký bude predstavovať štandard v liečbe tohto štádia ochorenia.

To, že názory na liečbu sú rôzne, možno vidieť na uvedenom obrázku, ktorý názorne ukazuje na spôsob liečby jednotlivých štádií ochorení. Kým v štádiách lb1 až lb2 prevláda operačná liečba, od štádia lb2 je preferovaná liečba rádioterapiou. Hranicu medzi nimi tvorí štádium lb2, kde neprevláda žiadna z uvedených liečebných modalít.

Lymfatické uzliny sú pri karcinóme krčka maternice v štádiu lb2 postihnuté v 30,5 %. Ochorenie v uzlinách je dôležitým prognostickým faktorom. Pri negatívnych uzlinách je 5-ročné prežívanie 90,0 %, pri postihnutí jednej LU 75,3 % a pri postihnutí viac ako jednej lymfatickej uzliny prežívanie klesá na 54,8 %.

Liečba

Otázka ako najlepšie liečiť rakovinu krčka maternice v štádiu lb2 ostáva dodnes otvorená. Existuje viacero možností, ktoré sú všeobecne akceptované. Ani v oficiálnych štandardných postupoch jednotlivých odborných spoločností nie je zhoda.

Americký Národný onkologický ústav NCI (*National Cancer Institute*) uvádza ako štandardnú liečbu primárnu konkomitantnú rádiokemoterapiu

Tabuľka 3. Prežívanie a porovnanie prežívania u uvedených štádií v závislosti od prognostických faktorov.

	lb1	lb2
epidermoidný ca	90,5 %	79,5 %
adeno ca	86,8 %	65,3 %
LU negat.	94,6 %	88,4 %
LU pozit.	78,4 %	61,0 %
LVS1 negat.	93,8 %	89,9 %
LVS1 pozit.	88,9 %	67,7 %

alebo radikálnu operáciu s, alebo bez adjuvantnej rádiokemoterapie. Za optimálnu radikálnu operáciu sa považuje III. typ radikálnej hysterektómie s panvovou lymfadenektómiou a pri postihnutí uzlín aj s paraaortálnou lymfadenektómiou. Nemecká spoločnosť AGO *Arbeitsgemeinschaft gynäkologische onkologie* odporúča radikálnu hysterektómiu III. typu štandardne s panvovou aj paraaortálnou lymfadenektómiou, alebo liečbu rádioterapiou prípadne chemorádioterapiou. V Českej republike v guideline gynekologických zhoubných nádorů 2004/2005 sa okrem spomínaných dvoch objavuje ako jedna z možností štandardnej liečby aj liečba neoadjuvantnou chemoterapiou s následnou radikálnou operáciou. V iných krajinách sa táto možnosť doposiaľ považuje len za liečbu experimentálnu, ako súčasť rôznych klinických štúdií.

Pri nechirurgickej liečbe tohto ochorenia sa v roku 1999 stala štandardou liečbou rádioterapia s pridaním chemoterapie jedenkrát do týždňa. Rádioterapia pozostáva z kombinácie externej a intrakavitárnej. Počas 6 týždňov trvania liečby sa k ožarovaniu pridáva cisplatina i.v. v dávke 40 mg/m² jedenkrát do týždňa (3). Táto liečba bola podložená piatimi randomizovanými klinickými štúdiami, ktoré prebiehali súčasne v *Gynecologic Oncology Group*, *the Radiation Therapy Oncologic Group* a *the Southwest Oncology Group*. Oproti samotnej rádioterapii vykazuje táto liečba lepšie výsledky. Faktom ostáva, že prežívanie pacientok pri tomto spôsobe liečby oproti chirurgickým výkonom je nižšie (1). Komplikácie liečby predovšetkým pri aplikácii ožarovania veľkými poľami je relatívne vysoké. Jedná sa najmä o akútnu hematologickú toxicitu, ale aj o neskoré toxické následky a komplikácie radiačnej liečby.

Pri chirurgickej liečbe je operatívny limitovaný niektorými faktormi. Prekážkou radikality pri tomto výkone býva najmä veľký bulky tumor umiestnený intracervikálne. Tento spôsobí zúženie paracervikálnych priestorov, zmenu topoanatomických pomerov v malej panve a znemožní alebo sťaží extenzívnu resekciu parametriad. Ďalšou nevýhodou je zvýšené krvácanie počas radikálneho zákroku. Pri exofyticky rastúcich tumoroch sú podmien-

ky na operáciu priaznivejšie, nie však ideálne. Odporúčený je III. typ radikálnej hysterektómie s panvovou, alebo aj paraaortálnou lymfadenektómiou. To znamená radikálna hysterektómia s resekciou bočných parametriad až po panvovú stenu a resekciu sakrouterinných väzov po os sacrum. Pošva sa odporúča resektovať v rozsahu 50 % (4). Z toho vyplýva, že ide o náročný operačný výkon. Za optimálny spôsob operačnej techniky sa v súčasnosti považuje nervy šetriaca operácia. Dôvodom je najmä, aby sa predišlo pooperačnej morbidite súvisiacej s poškodením autonómnej nervovej sústavy v malej panve. Ide o pooperačné dysfunkcie močového, anorektálneho a genitálneho traktu. Operácia je značne sťažená, ak veľký tumor v krčku maternice obmedzuje operátora priestorovo a zvýšenou krvácanosťou.

Alternatívnou liečbou doteraz ostáva neoadjuvantná chemoterapia (NACT) nasledovaná radikálnou operáciou. Prvýkrát sa začalo s touto liečbou experimentovať v roku 1984 (5). Od tej doby bolo publikovaných viacero štúdií, z ktorých mnohé trvajú až dodnes a na ich výsledky sa čaká v najbližších rokoch. Mnohé z nich sú sľubné. Viaceré pracoviská považujú tento druh liečby za vhodný z niekoľkých dôvodov. Výhodou NACT je:

- redukcia objemu tumoru a tým zlepšenie operability,
- menšie krvné straty pri operácii,
- eradikácia výskytu subklinických metastáz,
- lepšia tolerancia NACT ako CHT-RT,
- vyššia chemosenzitivita NACT ako CHT-RT,

Niekedy sa podarí dosiahnuť kompletnú patologicкую remisiu, čo spôsobuje predĺženie prežívania. Najčastejšie sa pri NACT používa platinový derivát, ale existujú štúdie aj s inými cytostatikami. Podávajú sa obvykle 3 kúry, ktoré sú nasledované radikálnou operáciou. Zatiaľ sa tento druh liečby považuje za experimentálnu metódu, hoci už existujú práce, ktoré hodnotia dlhodobé prežívanie a výsledky sa ukazujú ako sľubné (6, 7). Kľúčovou štúdiou pre tento druh liečby bude pravdepodobne štúdia EORTC 55994 (8). Táto štúdia prebieha od februára 2003 a bude ukončená v januári 2008. Zahŕňa 686 pacientiek rozdelených do 2 skupín po 343. Bude porovnávať pacientky radikálne operované po NACT a pacientky liečené konkomitantnou chemorádioterapiou. Aj keď doterajšie výsledky vyznievajú väčšinou priaznivo, existujú aj práce, kde tento priaznivý efekt nebol dokázaný (9). Ide o chemorezistentné tumory, ktoré na túto liečbu reagujú len čiastočne, alebo vôbec.

Záver

Rozhodnutie o liečbe lokálne pokročilého karcinómu býva mnohokrát ťažké. Závisí najmä od skú-

seností lékaře, který túto liečbu indikuje, ale aj od pracoviska, kde sa liečba vykonáva. Existuje viacero možností, ktoré sú všeobecne akceptované. Liečba by mala patriť do zariadení s možnosťou komplexnej onkologickej starostlivosti. Až výsledky budúcich štúdií ukážu spôsob, ktorý by sa mal stať štandardným liečebným postupom.

MUDr. Peter Babala

Klinika gynekologickej onkológie
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
e-mail: pbabala@ousa.sk

Literatúra

1. International Journal of Gynecology and Obstetrics, Volume 95, Supplement 1, November 2006: Volume 26 of the FIGO Annual Report on the Result of Treatment in Gynecological Cancer.
2. Rutledge TL et al. A comparison of stages Ib1 and Ib2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? Gynecologic oncology 2004; 95: 70–76.
3. Monk BJ et al. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. J Clin Oncol 2007 Jul 10, 25(20): 2952–65.
4. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. The five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Gynecol. 1974; 44: 265 s.
5. Friedlander ML et al. The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: a pilot study. Gynecol Oncol 1984 Sep; 19(1): 1–7.
6. Panici B et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Eur J Cancer 1998 Feb 34; (3): 341–6.
7. Sardi JE et al. Long-term follow-up of the first randomised trial using NACT in stage Ib cervical squamous carcinoma of the cervix: the final results. Gynecol Oncol 1997 Oct; 67(1): 61–9.
8. EORTC 55994: Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery, vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy in stage Ib2, IIa > 4 cm or IIb cervical cancer.
9. Choi YS et al. Survival benefits of NACT followed by radical surgery vs. radiotherapy in locally advanced chemoresistant cervical cancer. J Korean Med Sci 2006 Aug, 21(4): 683–9.

Vlasta Míková, pořadatelka NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA

Průřez vyšetřovacími metodami v oboru nukleární medicíny

Edice CARE

Nukleární medicína je samostatným lékařským oborem, který se zabývá aplikacemi radiofarmak (látek, jejichž součástí jsou radionuklidy) pro diagnostické a terapeutické účely. Jako klinický obor je nukleární medicína neoddelitelnou součástí léčebně-preventivní péče. Autoři jednotlivých příspěvků zařazených do této publikace seznamují s problematikou nukleární medicíny v její úzké návaznosti na další klinické obory: v oblasti diagnostiky jsou to hlavně kardiologie, onkologie, neurologie, urologie, gastroenterologie, endokrinologie aj., v oblasti terapie zejména onkologie, revmatologie a ortopedie.

Galén 2008, 1. vydání, ISBN 978-80-7262-533-8, 118 s.

Pavel Šlampa, Jiří Petera et al. RADIČNÍ ONKOLOGIE

Cílem této publikace, která je první českou monografií široce pojednávající o radiační onkologii, je podat podrobný přehled poznatků o klinických aspektech aplikace ionizujícího záření v léčbě jednotlivých onkologických onemocnění. Informace o terapeutických postupech pomohou lékařům i nelékařům zúčastněným na léčbě onkologického pacienta orientovat se ve všech ohledech radiační onkologické problematiky. Monografie poslouží jako kompaktní učebnice všem lékařům v předatestační přípravě v oboru radiační onkologie a bude také významnou didaktickou pomůckou pro všechny ostatní pracovníky zúčastněné v procesu onkologické diagnostiky, terapie a poléčebného sledování. Jako přehled poznatků z oboru radiační onkologie mohou knihu využít rovněž studenti lékařských fakult a ostatní zájemci z prostředí zdravotnické veřejnosti.

Galén – Karolinum 2007, 1. vydání, ISBN 978-80-7262-469-0 (Galén) a ISBN 978-80-246-1443-4 (Karolinum), 457 s.

Distribúcia v SR: KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk;
Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, www.littera.sk

www.galen.cz

