

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

Adenokarcinom děložního těla

- Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba.
- Standardním chirurgickým výkonem je extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnexektomií. Je preferován laparoskopický přístup.
- Radikální hysterektomie je ve stádiu II doporučena jen za účelem dosažení zdravého okraje.
- Výplachová cytologie není součástí stagingového výkonu.
- U endometroidního histotypu G1 stádia IA je možné u pacientek mladších 45 let zvažovat preservaci ovarií po vyloučení přítomnosti nádoru adnex, extrauterinního šíření a genetické predispozice pro vznik maligních gynekologických onemocnění.
- U endometroidního histotypu G1 stádia IA bez jakékoliv invaze do myometria je možné zvažovat fertilitu zachovávající léčbu založenou na hormonoterapii. Fertilitu zachovávající léčba může probíhat pouze v onkogynekologických centrech.
- U serózního histotypu, karcinosarkomu a nediferencovaného karcinomu je doporučena stagingová infrakolická omentektomie.
- Biopsie sentinelových uzlin může být zvažena u low risk a intermediate risk karcinomů. Systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie není u této skupiny nádorů nutná.
- U *high intermediate risk* a *high risk* nádorů by měla být zvažena systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie, biopsie sentinelových uzlin je však akceptovatelnou alternativou.
- Samostatná RT je určena pro pacientky kontraindikované k operaci a pro pokročilá inoperabilní stadia.
- Adjuvantní RT snižuje výskyt lokálních recidiv a vaginálních metastáz.
- Paliativní RT je indikována u pokročilých nálezů, metastáz a u pacientek ve špatném stavu.
- Platinové deriváty, taxany a antracykliny jsou nejúčinnější chemoterapeutická agens u této diagnózy.
- 1. volbou chemoterapie v adjuvantní léčbě je kombinace CBDCA/PTX, alternativní režimy cDDP/doxorubicin, CBDCA/docetaxel, event. monoterapie CBDCA.

16.1 Adjuvantní léčba

Pokud je dostupné testování somatických prediktivních markerů zahrnující imunohistochemické vyšetření p53, MSH-6, PMS-2 a mutační analýzu POLE (ϵ -polymerázy), pak by měly být tyto výsledky zohledněny.

Dle společného doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP (Dundr et al., Cesk Patol 2021; 57(3): 181–187) je doporučeno: Testování p53 u všech rizikových skupin. V případě aberantního typu exprese p53/mutace TP53 však musí být provedeno kompletní molekulární testování k vyloučení toho, že mutace TP53 je sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci či v rámci mikrosatelitové instability a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od POLE mutace (nebo mikrosatelitové instability). Kompletní molekulární testování se stanovením molekulárního subtypu je také doporučeno u všech případů ze skupiny vysokého rizika (high risk, HR), středního–vyššího rizika (high-intermediate risk, HIR) a středního rizika (intermediate risk, IR), u kterých může vést k deescalaci adjuvantní léčby. Molekulární vyšetření má být provedeno z finálního resektátu, v klinicky indikovaných případech je lze provést i z diagnostické biopsie. Součástí histopatologického nálezu vždy musí být i určení přítomnosti nádorové lymfangioinvasze (LVSI, lymphovascular space invasion) s rozdělením do následujících stupňů:

- 1) nepřítomna (absent)
- 2) fokální (focal)
- 3) podstatná (substantial)

Zároveň je doporučeno sjednocené reportování tak, aby pokrývalo všechny alternativy a zachovalo srozumitelnost mezi jednotlivými pracovišti do 4 molekulárních subtypů následovně:

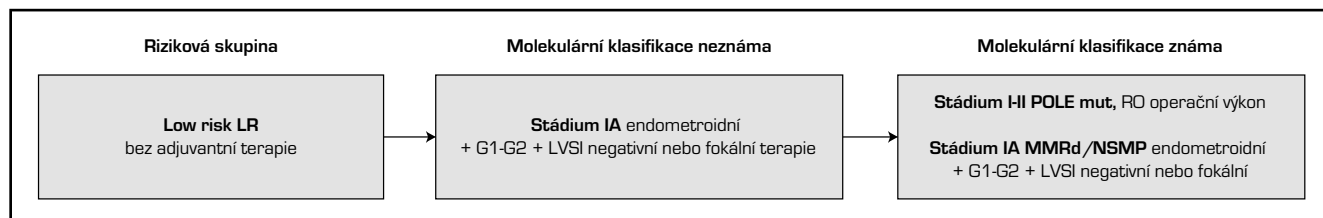
- 1) POLE-ultramutovaný (**POLE mut**)
- 2) mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní) (**MMRd**)

3) s nespecifickým molekulárním profilem (**NSMP**)

4) P53 mutovaný (**p53 abn**)

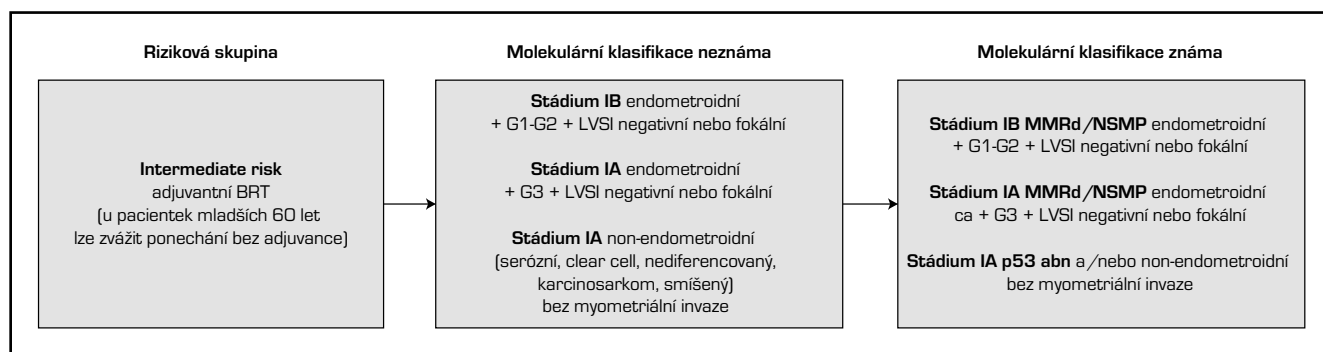
Nádory stádia I a II s hypermutovanou ε-polymerázou (POLE-ultramutované) lze klasifikovat jako low risk a jakákoliv adjuvantní terapie může být opuštěna vzhledem k výborné prognóze onemocnění.

Nádory stádia I a II s aberantní expresí p53 (P53 mutované) při přítomnosti jakékoliv myometriální invaze naopak představují *high risk* nádory a měla by u nich být zvážena CHT + EBRT ± BRT.

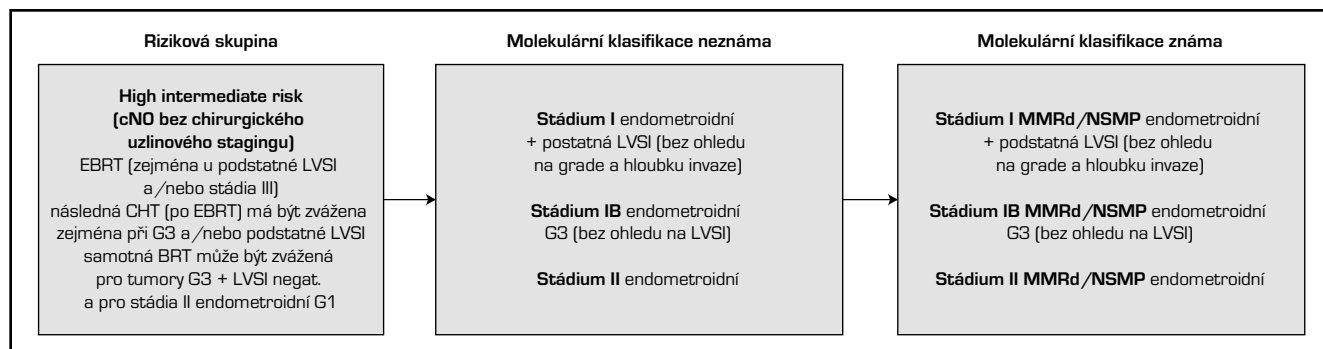
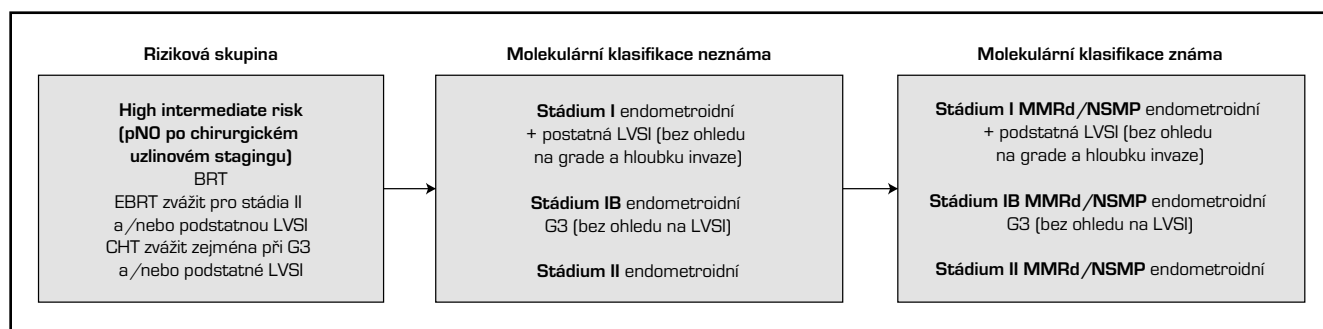


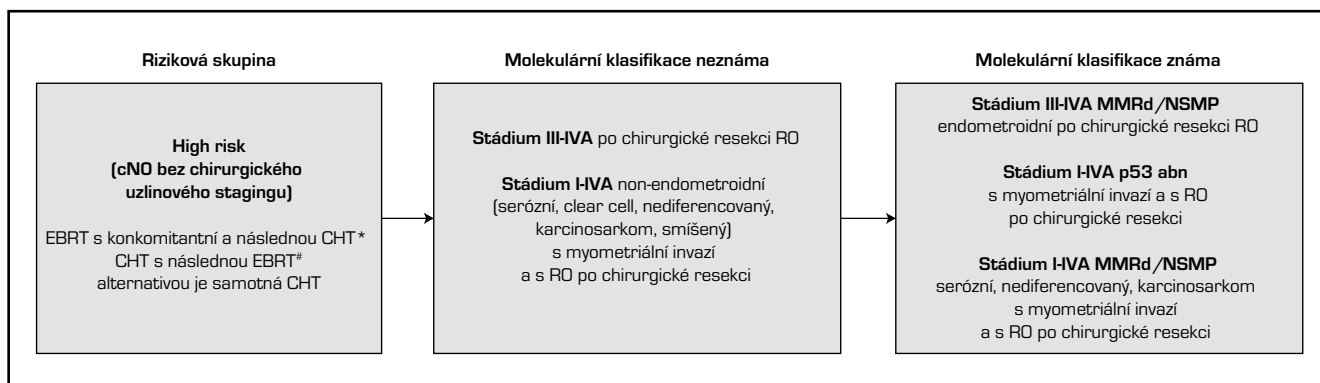
Pro pacientky s *low risk* endometriálním karcinomem není doporučena žádná adjuvantní léčba

Když je známá molekulární klasifikace může být i u pacientek stádií I-II s prokázanou mutací POLE (zváženo vynechání adjuvantní terapie (z titulu POLE-mut) jsou low risk).



U p53 abn-karcinomy lokalizované na polyp bez myometriální invaze (stadium IA bez myometriální invaze) není obecně adjuvantní terapie doporučována (za podmínky kompletního stagingu).





Pro pacientky s endometriálním karcinomem stadia III-IVA a s patogenní POLE mutací nejsou aktuálně k dispozici data, která by podporovala vynechání adjuvantní terapie.

Karcinosarkomy jsou epiteliální nádory a mají tedy být léčeny jako high risk karcinomy (nikoliv jako sarkomy).

Brachyterapie jako součást léčby u high risk nádorů může být zvážena při podstatné LVSI, při stromální invazi do děložního hrdla a/nebo ve stádium IIIB-IIIC.

Benefit přidání chemoterapie k zevní radioterapii není jasný u stádií I-II clear cell karcinomu.

*ve studii PORTEC3 byly užity dva cykly konkomitantní chemoterapie (cDDP) v průběhu EBRT následované 4 cykly kombinace CBDCA/paklitaxel. Byl prokázán 5% nárůst v 5 letém přežití ve srovnání s ramenem se samotnou radioterapií. Ve studii GOG-258 bylo užito stejné schéma konkomitantní chemoradioterapie, ale bylo aplikováno 6 cyklů následné chemoterapie CBDCA/paklitaxel se stejnými výsledky jako ve studii PORTEC3.

#řada retrospektivních studií uvádí benefit léčby kombinující radio a chemoterapii ve srovnání se samostatně použitou modalitou. Sourhnná analýza studií NSGO-EORTC a MANGO-ILIADE, v nichž bylo užito sekvenční radio a chemoterapie (v obou kombinacích) uvádí signifikantní prodloužení času do recidivy onemocnění ve srovnání se samotnou radioterapií.

Standardem pooperační léčby je 3-6 cyklů chemoterapie CBDCA/paklitaxel v třítydenním intervalu. Výsledky této dvoukombinace v rámci klinických studií jsou srovnatelné s trojkombinací TAP (paklitaxel/cDDP/doxorubicin). Dvojkombinace nebyla v rámci těchto studií inferiorní (neprokázala horší RR, PFS ani OS) a měla lepší profil toxicity.

Pooperační chemoterapie v rámci komplexní léčby

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
karboplatina	AUC 5–6	1.	
paklitaxel	175	1.	à 21–24 dnů, 3–6 cyklů
karboplatina	AUC 5–6	1.	
docetaxel	75	1.	à 3 týdny
*Tento režim zvážit v případě kontraindikace /intoleranci paklitaxelu			
cisplatina	50	1.	
doxorubicin	60	1.	à 24–28 dnů, 3–6 cyklů
cisplatina	50	1.	à 3 týdny
doxorubicin	45	1.	à 3 týdny
paklitaxel	160	1.	à 3 týdny

Monoterapie: CBDCA, DDP, doxorubicin, paklitaxel, docetaxel.

Poznámka: cisplatinu lze nahradit CBDCA v odpovídající dávce, při toxicitě, vyšším věku doporučeno redukovat na dvojkombinaci platinového derivátu a antracyklinu.

16.2 Pokročilé a metastatické onemocnění (klinicky patrná stádia III a IV)

- A. Operace je doporučena v případě možnosti dosáhnout optimální cytoredukce (žádná reziduální nemoc) při akceptovatelné morbiditě a kvalitě života. V selektivních případech je vhodné provedení paliativních operací ke zmírnění specifických symptomů.
- B. Pokud není chirurgický výkon možný, lze podat systémovou léčbu jako léčbu primární.
- C. Při dobré odpovědi na primárně podanou systémovou léčbu lze zvážit odložený chirurgický debulking.
- D. V rámci chirurgického výkonu mají být odstraněny pouze zvětšené lymfatické uzliny, systematická lymfadenektomie není doporučena.
- E. Režimy systémové léčby – chemoterapie – jsou shodné s režimy používanými v adjuvanci. Režimem první volby je kombinace CBDCA/paklitaxel.

16.3 Recidivující onemocnění

Pánevní exenterace může být zvážena u pacientek s lokálně pokročilými tumory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení čistých resekcí okrajů. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz a relapsu v pelvických či retroperitoneálních lymfatických uzlinách může být zvažována v případě, že je to technicky možné v závislosti na lokalizaci.

U hůře diferencovaných, rychle progredujících, symptomatických nebo velkoobjemových onemocnění je modalitou první volby chemoterapie. U dobře diferencovaných nádorů s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivními steroidními receptory (zejména progesteronovými receptory) je metodou volby lépe tolerovaná a stejně účinná hormonoterapie. Režimy chemoterapie I. linie léčby recidivujícího onemocnění jsou uvedeny níže.

Neexistuje standard II. linie léčby. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpovědi na chemoterapii a relabují až po několika měsících od ukončení léčby, by mohla mít benefit z opakovaného přeléčení kombinovaným režimem platinovým derivátem v kombinaci s taxanem. Pacientky, které relabují časně po iniciální terapii, mají omezené možnosti léčby. Na rozhodování o další terapii mají vliv PS, historie předchozí RT na oblast pánve a rozsah diseminace onemocnění. Vhodné je včasné zahájení symptomatické a podpůrné terapie a účast v klinických studiích.

16.3.1 Cílená léčba recidivujícího onemocnění

Dostarlimab

V případě onemocnění progredujícího na standardní léčbě obsahující platinu je možné podání dostarlimabu v monoterapii, a to u pacientek s dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H musí být stanoveno pomocí validované testovací metody, jako je IHC, PCR nebo NGS).

Terapeutická indikace Dostarlimabu :

monoterapie k léčbě dospělých pacientek s rekurentním nebo pokročilým karcinomem endometria s deficientní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), u něhož došlo k progresi v průběhu nebo po předchozí léčbě režimem obsahujícím platinu.

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
dostarlimab	500	1.	à 3 týdny 4 cykly

poté 1 000 mg každých 6 týdnů ve všech následujících cyklech až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pembrolizumab

V případě onemocnění progredujícího na standardní léčbě lze u nádorů s mikrosatelitární instabilitou (defekt genů pro mismatch repair) zvážit také terapii pembrolizumabem.

Kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem je indikována k léčbě pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria s progresí onemocnění při léčbě nebo po předchozí léčbě chemoterapií obsahující platinu, který není MSI-H nebo dMMR.

Uvedená cílená léčba není dosud hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

Kombinovaná chemoterapie

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	à 3 týdny
cisplatina	50	1.	à 4 týdny
doxorubicin	60	1.	à 4 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
doxorubicin	60	1.	à 3 týdny
cisplatina	50	1.	à 3 týdny

Monoterapie: CBDCA, cisplatina, doxorubicin, paklitaxel, docetaxel.

Poznámka: cisplatinu lze nahradit CBDCA v odpovídající dávce, při toxicitě, vyšším věku doporučeno redukovat na dvojkombinaci platinového derivátu a antracyklinu.

**Do kumulativní dávky antracyklinů.*

16.3.2 Hormonoterapie jako součást léčby

Chemoterapii podáváme u hůře diferencovaných, rychle progredujících, symptomatických nebo velkoobjemových onemocnění. Pokud se jedná o dobře diferencovaný nádor s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivními steroidními receptory (zejména progesteronovými receptory) je metodou volby lépe tolerována a stejně účinná hormonoterapie. V rámci hormonoterapie lze použít gestageny (megestrol acetát v dávce 160 mg/denně nebo medroxyprogesteron acetát v dávce 200 mg/denně) nebo tamoxifen a výjimečně inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

Sledování pacientek po léčbě se řídí doporučením ČGPS ČLS JEP publikovaným 26.4.2019 (Sbírka doporučených postupů č. 7/2019).

U pacientek po primární chirurgické léčbě je hlavním dispenzárním pracovištěm onkogynekologické centrum. U pacientek léčených primární (chemo)radioterapií je hlavním dispenzárním pracovištěm oddělení radiační onkologie.

Karcinom endometria – po radikální chirurgické léčbě (minimálně hysterektomie)

1. a 2. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem

• à 3–6 měsíců (gynekologické vyšetření)

3. až 5. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem

• à 6–12 měsíců (gynekologické vyšetření)

16.4 Systémová léčba sarkomů

Děložní sarkomy zahrnují dle klasifikace WHO 2020: leiomyosarkomy, low grade endometriální stromální sarkomy, high grade endometriální stromální sarkomy, nediferencované děložní sarkomy a adenosarkomy.

Základní léčebnou modalitou je chirurgická léba. Standardním chirurgickým výkonem je en bloc hysterektomie s bilaterální adnexektomií. U leiomyosarkomů je možné dle věku a přání pacientky zachovat ovaria.

Stagingová systematická lymfadenektomie není standardní součástí výkonů, v případě nálezu zvětšených suspektních uzlin se doporučuje jejich exstirpace.

Fertilitu zachovávající postupy nejsou u děložních sarkomů doporučeny. U recidiv onemocnění je vhodné zvážit chirurgické resekce i opakovaně.

Leiomyosarkom těla děložního

Tyto sarkomy představují nejčastější sarkomy dělohy.

Pozn. – ifosfamid je u leiomyosarkomů neúčinný.

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin, docetaxel			
gemcitabin	900 mg/m ²	1, 8	
docetaxel	100 mg/m ²	8	à 21 d
preferovaný režim			
doxorubicin, dakarbazin			
doxorubicin	60 mg/m ²	1	
dakarbazin	750 mg/m ²	1	à 21 d
doxorubicin	75 mg/m ²	1	à 21d
nejúčinnější režim v monoterapii			
gemcitabine	1000 mg/m ²	1, 8, 15	à 28 d
Další možnosti terapie			
pazopanib	800 mg	p.o.	kontinuálně
trabectedin	1,5 mg/m ²	1	à 21 d
inhibitory aromatázy			

Endometriální stromální sarkomy

Low grade ESS, minimální benefit chemoterapie (ke zvážení až ve vyšších liniích léčby), základní systémovou léčbou je hormonoterapie (medroxy progesteron acetát 200mg/den nebo megestrol acetát 160 mg/den, inhibitory aromatázy)

Stádium I. – observace, ke zvážení hormonoterapie

Stádium II, III, IVA – hormonoterapie +/- radioterapie

Stádium IVB – hormonoterapie +/- paliativní radioterapie

High grade ESS a nediferencované děložní sarkomy: doporučení pro léčbu je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola.

Stádium I – observace, ke zvážení je hormonoterapie jako preferovaná varianta u SR pozitivních nádorů (viz léčba low grade ESS) nebo chemoterapie

Stádium II-III – lze zvážit chemoterapii a/nebo radioterapii

Stádium IVA – chemoterapie a/nebo radioterapie

Stádium IVB – chemoterapie +/- paliativní radioterapie

Chemoterapie pro endometriální stromální sarkomy je obdobná jako pro leiomyosarkomy:

Kombinované režimy: doxorubicin/ifosfamid, gemcitabin/docetaxel

Monoterapie: doxorubicin, ifosfamid

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	1.	à 3 týdny
doxorubicin	50	1.	
ifosfamid	5 g/m ²	24 hod.	à 3–4 týdny
Mesna	kontinuálně		
gemcitabin	900	1., 8.	
docetaxel	100	8.	à 3 týdny
doxorubicin	60	1.	
dakarbazin	750	1.	à 3 týdny

Další možnosti monoterapie: dakarbazin, doxorubicin, epirubicin, ifosfamid, gemcitabin, pazopanib.

Adenosarkom, terapie se řídí typem maligní mezenchymální komponenty

Sledování pacientek po léčbě se řídí doporučením ČGPS ČLS JEP publikovaným 26.4.2019 (Sbírka doporučených postupů č. 7/2019).

Substituční hormonální terapie je po zvážení přínosů a rizik povolena u všech malignit ženského genitálu obecně, jedinou výjimkou je low grade endometriální stromální sarkom.

Leiomyosarkom, high-grade endometriální stromální sarkom, nediferencovaný sarkom, adenosarkom (podle typu maligní mezenchymální komponenty)

1. a 2. rok po operaci

- à 3–4 měsíce (gynekologické vyšetření)
- CT hrudníku, břicha a pánve à 6–12 měsíců

3. až 5. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem

- à 6–12 měsíců (gynekologické vyšetření)

Low-grade endometriální stromální sarkom a adenosarkom (podle typu maligní mezenchymální komponenty)

1. až 2. rok po operaci

- à 3–4 měsíce (gynekologické vyšetření)
- superkonziliární onkogynekologické UZ vyšetření à 6 měsíců

3. až 5. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem

- à 6–12 měsíců (gynekologické vyšetření)
- superkonziliární onkogynekologické UZ vyšetření à 12 měsíců

6. až 10. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem

- à 12 měsíců (gynekologické vyšetření + UZ vyšetření pánve)

Literatura:

1. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an american society for radiation oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2014;4:137-144
2. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. The role of adjuvant chemotherapy in invasive, high-grade, uterine-confined disease is the subject of current studies. *al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer* 2010;46:2422-2431.
3. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [abstract]. *Gynecol Oncol* 2012;125:771.
4. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112:543-552.
5. The cisplatin/doxorubicin/paclitaxel regimen is not widely used because of concerns about toxicity.
6. Docetaxel may be considered for patients in whom paclitaxel is contraindicated.

7. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:526-531.
8. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2015, Dec;117(3):559-81.
9. Oaknin A. et al, *Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial*
10. *Cancer, JAMA Oncol*. 2020;6(11):1766-1772. doi:10.1001/jamaoncol.2020.4515
11. Dunder et al., *Cesk Patol* 2021; 57(3): 181–187.
12. Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR, Ataseven B, Cibula D, Fagotti A, Fotopoulou C, Knapp P, Marth C, Morice P, Querleu D, Sehouli J, Stepanyan A, Taskiran C, Vergote I, Wimberger P, Zapardiel I, Persson J. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Dec;31(12):1508-1529. doi: 10.1136/ijgc-2021-003178. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34795020.