

**Guideline gynekologických zhoubných nádorů: Standard - komplexní léčba časných stádií zhoubných nádorů děložního hrdla**

**Guideline of gynaecological malignancies: Standard of comprehensive care of early stage of cervical cancer.**

**Robová H.<sup>1</sup>, Rob L.<sup>1</sup>, Pluta M.<sup>1</sup>, Cibula D.<sup>2</sup>, Ševčík L.<sup>3</sup>, Bartoš P.<sup>4</sup>, Sláma J.<sup>2</sup>, Stankušová H.<sup>5</sup>, Soumarová R.<sup>6</sup>, Melichar B.<sup>7</sup>, Svoboda T.<sup>8</sup>**

1. Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK Praha a FN Motol, přednosta prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.,
2. Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK Praha a VFN, přednosta prof. MUDr. Alois Martan, CSc.
3. Gynekologicko porodnická klinika FN Ostrava, přednosta Doc. MUDr. Vít Unzeitig, CSc.
4. Gynekologicko - porodnické oddělení, Nemocnice Nový Jičín a.s., prim. MUDr. Pavel Bartoš, PhD, MMED
5. Onkologická klinika 2 LF UK Praha a FN Motol, přednosta Doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
6. Oddělení Radioterapie a klinické onkologie, Nemocnice Nový Jičín a.s., prim. Doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA
7. Onkologická klinika FN UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
8. Onkologická klinika UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D.

**Kontaktní adresa:**

Doc. MUDr. Helena Robová, Ph.D.

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

V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

tel. 22443 4201

e-mail: [helena.robova@lfmotol.cuni.cz](mailto:helena.robova@lfmotol.cuni.cz)

## **Strukturovaný souhrn**

**Cíl studie:** Vypracování doporučeného postupu (guideline) pro primární léčbu operabilních nádorů děložního hrdla.

**Typ studie:** souhrnný přehled literatury, konsensus předkladatel versus oponenti.

**Metodika:** Proveden literární rozbor, analýza statistických údajů z České republiky a předkladatelem vypracován návrh, který byl oponován skupinou expertů. Výsledná předloha je konsensus vzniklý hlasováním expertní skupiny.

**Výsledky:** V diagnostickém i terapeutickém algoritmu je zdůrazněn význam komplexního léčebného přístupu. V předoperační rozvaze je zdůrazněn význam kvalitního histopatologického vyšetření a ultrasonografického vyšetření event. magnetické rezonance. Rozsah chirurgické intervence vychází z kvalitně provedených předoperačních vyšetření. V terapeutickém algoritmu časných stadií lze provést konzervativní, fertilitu zachovávající operaci. Definována jsou kritéria adekvátnosti chirurgické léčby, indikace pro adjuvantní terapii. Je definována dispenzarizace po primární chirurgické léčbě nádoru děložního hrdla a vyšetření, která jsou její součástí.

**Závěr:** Standardy pro léčbu primárně operabilních nádorů děložního hrdla by měly být vodítkem základní péče pro kliniky a ostatní subjekty, které vstupují do procesu zdravotní péče o zhoubné nádory děložního hrdla. Guidelines se zabývají jednotlivými kroky od diagnostiky přes léčbu po dispenzarizaci. Jedná se o konsensus mezi předkladatelem a oponenty. O zásadních bodech tohoto doporučení bylo hlasováno.

**Klíčová slova:** karcinom děložního hrdla, guidelines, radioterapie, chemoterapie, chirurgická léčba, dispenzarizace.

## **Structured Abstract**

**Objective:** To present guidelines for treatment of primary operable cervical cancer.

**Design:** Review, consensus between proposers and opponents.

**Method:** A retrospective review of literature, analysis of Czech national statistics of incidence and consensus between proposers and opponents.

**Results:** We underline importance of comprehensive approach in therapy of primary operable cervical cancer. We point out the importance of histopathological evaluation and expert ultrasonography or magnetic resonance imaging in diagnostic algorithm. Extension of surgery is based on high-quality preoperative examinations. Conservative fertility-sparing surgery may be performed in selected early stage patients with fertility desire. We define parameters for adequate surgical treatment and indications for adjuvant therapy. We define follow-up after treatment of primary operable cervical cancers and examinations that follow-up would include.

**Conclusion:** These guidelines for treatment of cervical cancer should be used by clinicians and other health professionals, who take care of cervical cancer patients, as recommendation for standard management of patients. Guidelines include all parts of process from diagnosis to follow up. All conclusions of these guidelines have arisen from a voting of proposers and opponents.

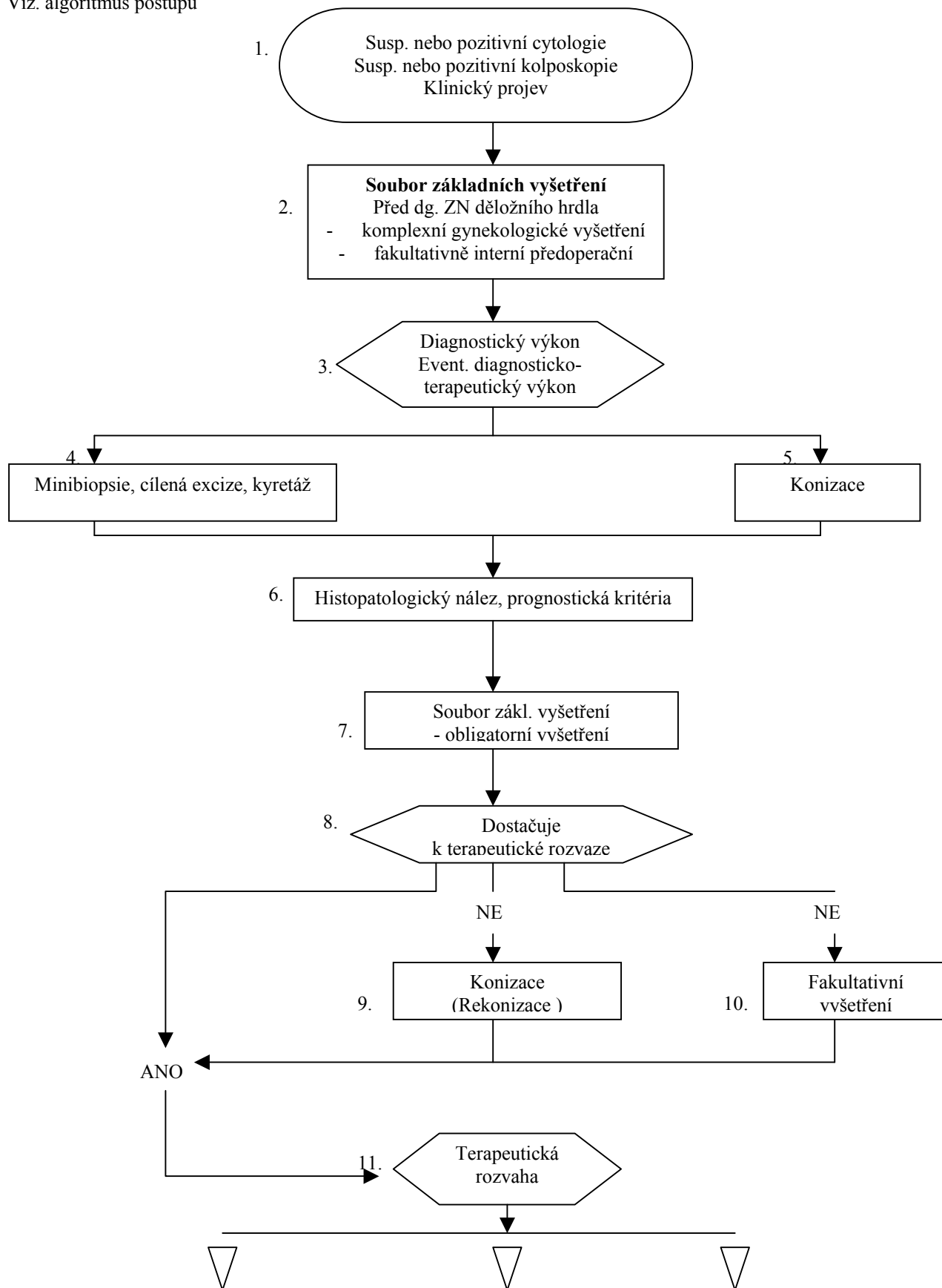
**Key words:** Cervical cancer, guidelines, radiotherapy, chemotherapy, surgery, follow-up.

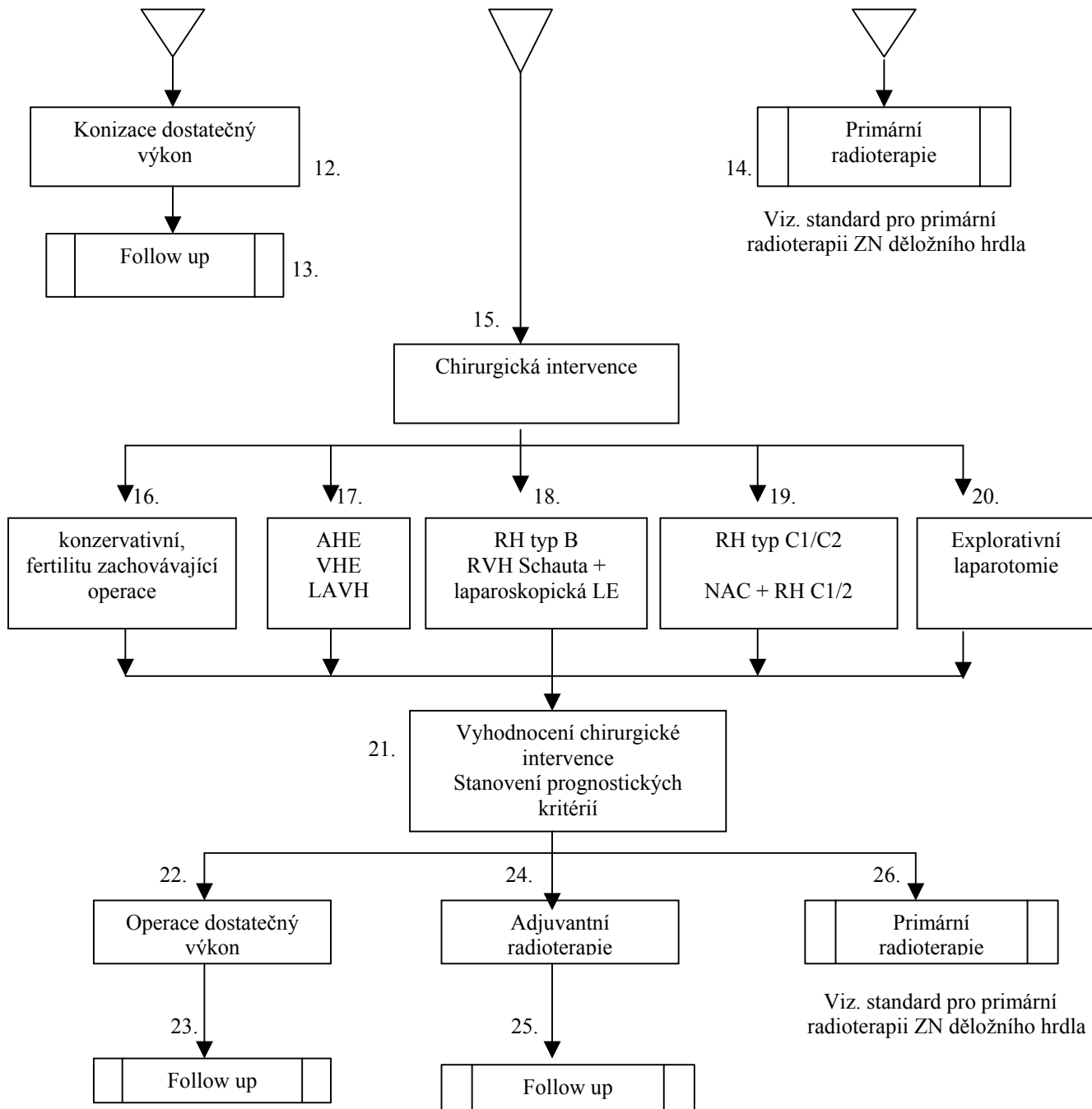
## Úvod

V listopadu 2012 se z podnětu Onkogynekologické sekce ČGPS JEP konalo setkání odborníků, kteří se zabývají léčbou zhoubných nádorů děložního hrdla. Tohoto setkání se zúčastnili zástupci Onkogynekologické sekce ČGPS JEP a Onkologické společnosti ČLS JEP a Společnosti Radiační onkologie a biofyziky ČLS JEP. Cílem byla aktualizace standardů pro léčbu primárně operabilních nádorů děložního hrdla. Jednání probíhala formou oponentury předloženého návrhu a každý sporný bod byl řešen hlasováním, po kterém bylo dosaženo konsenzu. Takto vytvořený konsenzus byl následně základem k vypracování standardu léčby. Tento standard by měl být vodítkem základní péče pro kliniky, pojišťovny a ostatní subjekty vstupující do procesu zdravotní léčby karcinomu děložního hrdla. Snahou autora, spoluautorů i oponentů bylo předložit standard tak, aby odpovídal současnému poznání.

**PROCES**

Viz. algoritmus postupu





## **1. Vstup**

Pacientky se záchytem suspektní nebo pozitivní cytologie zachycené v rámci skrínungu, preventivního vyšetření a/nebo pacientky s kolposkopicky abnormálním nálezem nebo klinicky suspektním karcinomem. Časná stádia cervikálního karcinomu probíhají asymptomaticky. Klinické projevy tj. vodnatý výtok, krvácení, bolesti v oblasti malé pánve nebo symptomatologie metastáz jsou většinou příznaky pozdní, tj. příznaky pokročilého onemocnění.

## **2. Soubor základních vyšetření – před diagnózou ZN děložního hrdla**

Na základě cytologického nálezu případně kolposkopického nálezu je provedeno komplexní gynekologické vyšetření včetně vyšetření per rectum (případně expertního kolposkopického vyšetření). V případech, že diagnostický, event. diagnosticko-terapeutický výkon bude proveden v celkové anestezii, provádí se komplexní předoperační interní vyšetření. Soubor těchto základních vyšetření je v rozsahu, který má postačovat k provedení diagnostického či diagnosticko-terapeutického výkonu.

## **3. Diagnostický, event. diagnosticko-terapeutický výkon**

Na základě kolposkopie, cytologie a komplexního gynekologického vyšetření včetně vyšetření per rectum je indikován dle klinické závažnosti diagnostický, event. diagnosticko-terapeutický výkon, viz body 4, 5, 6. Rozhodnutí o rozsahu výkonu je dle klinického a kolposkopického vyšetření.

## **4. Minibiopsie, cílená excize event. kyretáž hrdla**

Minibiopsie (punch biopsie) - diagnostický výkon, který provádíme u klinicky evidentního invazivního karcinomu k histologické verifikaci pozitivních prebiopických nálezů (kolposkopie, onkologická cytologie).

Excize – cílená excize - diagnostický výkon, který provádíme u klinicky suspektního invazivního karcinomu k histologické verifikaci pozitivních prebiopických nálezů (kolposkopie, onkologická cytologie).

Kyretáž hrdla - diagnostický výkon, který provádíme u klinicky vysoce suspektního endocervikálně lokalizovaného karcinomu k histologické verifikaci pozitivních prebiopických nálezů (kolposkopie, onkologická cytologie, ultrazvuk).

## **5. Konizace**

Diagnostický, event. diagnosticko-terapeutický výkon, který indikujeme v případě, že na základě kolposkopie a cytologie je vysloveno podezření na subklinický – mikroinvazivní karcinom (stádium Ia1, Ia2). Pro exaktní histopatologickou diagnostiku těchto mikroskopicky detekovatelných stádií je konizace minimálním výkonem. V některých případech je nejenom

diagnostickým výkonem, ale může být i výkonem terapeutickým. Konizace na klinicky jasný invazivní karcinom není vhodná.

### **6. Histopatologický nále z, prognostická kritéria**

Histopatologický nále z má obsahovat:

- makro-popis preparátu
- histologický typ nádoru
- stupeň diferenciac e nádoru (grade)
- hloubku invaze a popis angioinvaze a lymfangioinvaze
- rozměry léze - minimálně dva rozměry
- u konizátu má histopatologický nále z obsahovat popis okrajů preparátu jak laterálního, tak proximálního v kanálu děložního hrdla (dosahuje, nedosahuje okraje).

### **7. Soubor základních vyšetření – obligatorní vyšetření** (\* u stádia IA fakultativní)

měl by být nepodkročitelným minimem.

- anamnéza
- somatické vyšetření plus komplexní gynekologické, včetně vyšetření per rectum
- toto vyšetření je provedeno jedním nebo dvěma lékaři v závislosti na zvyklostech konkrétního pracoviště
- základní hematologické vyšetření (krevní obraz a diferenciál, APTT, Quick)
- biochemie s jaterními testy a ledvinnými funkcemi
- Ksk, HbsAg, (HIV se souhlasem pacientky), anti HCV při patologii jaterních testů
- expertní UZ a/nebo MRI děložního hrdla \*
- RTG - zadopřední snímek plic \*
- ultrasonografie ledvin
- onkogynekologická rozvaha

Provedení výše uvedených vyšetření považujeme za obligatorní u všech případů prokázaného mikroinvazivního a invazivního karcinomu děložního hrdla. Onkogynekologická rozvaha je provedena onkogynekologickým týmem (viz. Personální a kvalifikační předpoklady pro komplexní diagnostiku a léčbu)



### **8. Dostačuje k terapeutické rozvaze**

Zhodnocení bodu 6 a 7 rozhoduje o dalším postupu léčby spolu s vyhodnocením prognostických kritérií.

### **9. Nedostačuje - konizace (rekonizace)**

Konizaci (jakoukoliv technikou) po minibiopsii, kyretáži či excizi indikujeme v případech, kdy histopatologický náleznedostačuje k terapeutické rozvaze vzhledem k limitované velikosti vzorku. V případech, že histopatologický nálezn z konizátu nedostačuje k terapeutické rozvaze je možno provést rekonizaci.

### **10. Fakultativní vyšetření**

Tato vyšetření jsou indikována individuálně k zpřesnění terapeutické rozvahy.

- CT malá pánev, břicho, retroperitoneum
- intravenózní urografie /IVU/ event. dynamická scintigrafie
- cystoskopie
- rektoskopie
- kolonoskopie
- SCC u spinocelulárních karcinomů, CEA a CA 125, CA 19-9 u adenokarcinomů
- lymfografie
- PET CT scan

### **11. Terapeutická rozvaha**

Terapeutickou rozvahu provádí onkogynekologický tým (viz. Personální a kvalifikační předpoklady pro komplexní diagnostiku a léčbu).

- V některých případech o léčebném postupu může spolurozhodovat i další odborník dle interního stavu event. příslušných rizik. Základní rozvahou je rozhodnutí o primární chirurgické léčbě a indikaci chirurgicko – patologického stagingu nebo o primární léčbě radioterapií.

### **12. Konizace - dostatečný výkon**

Konizace je dostatečným výkonem – všechny nálezy vyžadují plnou informovanost ženy, poučení a její souhlas s dispenzarizací.

- u stadia T1a1 žena ve fertlím věku, přeje si těhotenství, není přítomna lymfangioinvaze/angioinvaze, invazivní léze nedosahuje hranice preparátu.
- u stadia T1a1 žena vysoce riziková k chirurgickému výkonu, není přítomna lymfangioinvaze/angioinvaze, léze nedosahuje hranice preparátu

- u stadia T1a1 žena si nepřeje odstranění dělohy, není přítomna lymfangioinvaze/angioinvaze, léze nedosahuje hranice preparátu, poučena a souhlasí dispenzarizací

### **13. Follow up**

- Komplexní gynekologické vyšetření včetně
- KOLPO a cytologické kontroly à 3 měsíce / 1. rok
- KOLPO a cytologické kontroly à 6 měsíců minimálně do 5 let
- Suspektní nebo pozitivní cytologie indikuje rekonizaci a dle výsledku adekvátní postup. Konzervativní postup předpokládá plnou informovanost pacientky a její souhlas.
- Prebioptické metody (kolposkopii a cytologii) je vhodné doplnit po 6 až 12 měsících HPV-HR testací. Při negativitě cytologie i HPV HR testace lze další kontroly prodloužit až na 1 rok.

### **14. Primární radioterapie**

- primární radioterapie je indikována jako metodou volby od stádia IIB a výše
- primární radioterapie je indikována jako metody volby od stádia IA a výše v případech, kontraindikace operační léčby nebo v případech vysokého operačního rizika (věk, interní stav pacientky, interkurentní onemocnění)
- primární radioterapie je indikována jako metoda volby v případě, že pacientka nesouhlasí s primárním operačním řešením

Viz. standard pro primární radioterapii ZN děložního hrdla - SROBF.

### **15. Chirurgická intervence**

Rozsah chirurgická intervence je indikován na základě terapeutické rozvahy (bod 11). U časných stadií cervikálních karcinomů lze provést identifikaci sentinelové uzliny (SLNM) patentovou modří a radiokoloidem technecia ( $Tc^{99m}$ ), s jejím peroperačním vyšetřením. Pozitivita sentinelové uzliny má vést k indikaci radikální hysterektomie v rozsahu C2 nebo k ukončení operace a indikaci primární radikální chemoradioterapie nebo k stagingové operaci/lymfadenektomii v oblasti pánevní a paraaortální. Detekce sentinelové uzliny v současné době nenahrazuje provedení pánevní lymfadenektomie. Klasifikace radikálních hysterektomií shrnuje Tab. 1..

### **16. Konzervativní, fertilitu zachovávající operace**

Konzervativní, fertilitu zachovávající operace (radikální vaginální trachelektomie s laparoskopickou lymfadenektomií, simplexní vaginální trachelektomie (konizace) s laparoskopickou lymfadenektomií, radikální abdominální/laparoskopická trachelektomie s lymfadenektomií) je indikována v onkogynekologických centrech pro ženy ve fertilním věku, přející si těhotenství ve stádiu IA1 s lymfangioinvazí/angioinvazí, IA2 a stadia IB1 nádorů do 20

mm v největším rozměru s maximální infiltrací do poloviny stromatu. Podmínkou těchto operací je peroperační identifikace a peroperační histopatologické zpracování (frozen section - FS) sentinelových mízních uzlin. Peroperační zjištění pokročilejšího onemocnění (infiltrace lymfatických uzlin) má vést k indikaci radikální hysterektomie v rozsahu C2 nebo k ukončení operace a indikaci primární radikální chemoradioterapie nebo k debulkingu lymfatických uzlin v oblasti pánevní a paraaortální. Identický postup je doporučen v případě pooperačního zjištění infiltrace lymfatických uzlin z definitivní histologie nebo v případech, kdy nádor dosahuje hranice trachelektomie (konizace).

### **17. Hysterektomie typ A jakoukoliv technikou,**

Je indikována ve stadiu T1a1 pokud není přítomna lymfangioinvaze/angioinvaze u žen nepřející si další těhotenství. U pokročilejších stadií je tento výkon nutno hodnotit jako inadequate operaci.

### **18. Radikální hysterektomie typ B / RVH + laparoskopická lymfadenektomie ev. SLNM**

Tento výkon je indikována u stádia T1a2, T1b1 (u nádorů do 2 cm) s nebo bez transpozice ovárií podle věku. SLNM lze provést. Peroperační zjištění pokročilejšího onemocnění (infiltrace lymfatických uzlin – peroperační FS) má vést k indikaci radikální hysterektomie v rozsahu C2 nebo k ukončení operace a indikaci primární radikální chemoradioterapie nebo k debulkingu lymfatických uzlin v oblasti pánevní a paraaortální.

### **19. Radikální hysterektomie typ C1/C2**

Radikální hysterektomie typu C1 je indikována u stadia T1b1 větší než 2 cm, pokud peroperační vyšetření sentinelových uzlin je negativní, v ostatních případech je indikována radikální hysterektomie typu C2 a u stadií T1b2, T2a a není-li k dispozici peroperační vyšetření sentinelových uzlin. Peroperační zjištění infiltrace lymfatických uzlin má vést k indikaci radikální hysterektomie v rozsahu C2 nebo k ukončení operace a indikaci primární radikální chemoradioterapie nebo k debulkingu lymfatických uzlin v oblasti pánevní a paraaortální.

U stadia T1b2/bulky nádorů je alternativou chirurgické léčby primární radikální chemoradioterapie (radioterapie) nebo neoadjuvantní chemoterapie založená na cisplatině s následnou radikální chirurgickou léčbou. Cisplatinu by měla být aplikována dose density režimem (TAB 2).

### **20. Explorativní laparotomie**

Je-li peroperační nález nádorové infiltrace parametrií a je-li operaci možné ukončit s ponecháním dělohy, je tento postup metodou volby. Následuje radikální radioterapie

(chemoradioterapie) (viz. bod 26). Tento postup umožňuje následnou kurativní radioterapii. Podobně lze postupovat při zjištění positivity sentinelové uzliny nebo objemných paketů pozitivních uzlin..

### **21. Vyhodnocení chirurgické intervence, stanovení prognostických kritérií**

Zhodnocení histopatologického nálezu a adekvátnosti operačního zákroku. Toto vyhodnocení chirurgické intervence je provedeno v onkogynekologickém týmu. Rozsah adekvátní radikality je dán typem operace viz bod 16, 17, 18, 19. Za adekvátní lymfadenektomii je považována systematická pánevní lymfadenektomie v rozsahu level 1+2 (viz. příloha tab.xx) tedy oboustranně zahrnující zevní ilické, supra-infraobturatorové (hypogastrické), parametriální, společné ilické a presakrální. V novém chirurgickém stagingu, kterým se řídí poslední verze TNM klasifikace (5. vydání ) je pro kategorii N0 třeba minimální zisk 10 lymfatických uzlin. Tento počet byl stanoven s ohledem i na rozvojové země. Pokud není provedena detekce sentinelové uzliny v standardním chirurgickém postupu odpovídá zisk do 20 uzlin samplingu, při systematicky provedené pánevní lymfadenektomii je za adekvátní považován zisk více než 20 lymfatických uzlin.

Prognostická kritéria:

- adekvátnost chirurgické intervence
- rozsah onemocnění (p TNM klasifikace)
- histologický typ
- angioinvaze
- rozsah postižení regionálních lymfatických uzlin

### **22. Operace dostatečný výkon**

Rozsah nádorového postižení odpovídá indikační šíři bodu 16, 17, 18.

### **23. Follow up**

Ženu dispensarizuje a kontroluje pracoviště, které provádí hlavní modalitu komplexní léčby (komplexní léčbu) po dobu minimálně 2 roky v intervalu 3-6 měsíců. Další dispensarisace musí být organizačně zajištěna v centru nebo registrujícím gynekologem včetně zajištění povinného onkologického hlášení. Intervaly kontrol a 6 měsíců do 5 let, poté a 1 rok. .

A/Kontroly standardně:

- komplexní gynekologické vyšetření
- SCC (vyšetření fakultativní)
- do 3 měsíců v 1. roce ultrasonografie malé pánve, ledvin,
- další vyšetření pouze dle symptomatologie a klinické indikace

- u žen po adnexektomii není HRT/ERT kontraindikována

B/ Žena v kompletní remisi po konzervativní dělohu zachovávající operaci

Komplexní gynekologické vyšetření včetně

- KOLPO a cytologické kontroly à 3 měsíce 2 roky
- KOLPO a cytologické kontroly à 6 měsíců dále
- Prebioptické metody (kolposkopii a cytologii) lze doplnit po 6 až 12 měsících HPV-HR testací. Při negativě cytologie i HPV HR testace lze další kontroly prodloužit na 6 měsíců až 1 rok.
- Fakultativně lze provádět expertní UZ/MRI

#### **24. Adjuvantní radioterapie**

Je indikována:

- pN1, pozitivní okraje, invaze parametria indikuje ozáření pánve a event. brachyterapii a event. konkomitantní chemoterapií
- kombinace více faktorů: angio/lymfangioinvaze, invaze do stromatu >2/3, neuroendokrinní typ nádoru, neurovaskulární šíření nádoru, šíření nádoru do dolního segmentu dělohy, neprovedená systematická pánevní lymfadenektomie u nádorů od T1a2 a výše indikuje ozáření pánve a event. vaginální brachyterapii a event. konkomitantní chemoterapií
- paraaortální LN pozitivní – doplnění stagingu (CT hrudníku a/nebo PET CT scan), při nepřítomnosti vzdálených metastáz ozáření paraaortálních LN, ozáření pánve s event. vaginální brachyterapií a event. konkomitantní chemoterapií event. adjuvantní chemoterapií
- Při průkazu vzdálených metastáz je indikována systémová chemoterapie

#### **25. Follow up po adjuvantní radioterapii nebo primární radioterapii**

Ženu dispenzarizuje a kontroluje pracoviště, které provádí komplexní léčbu. Primárně chirurgicky léčené pacientky dispenzarizuje onkogynekologické centrum s konziliárním využitím radioterapeutického pracoviště. Primárně ozařované pacientky dispenzarizuje radioterapeutické pracoviště s využitím gynekologických konzilií. Dispenzarizace minimálně 5 let.

Interval:

- 1., 2. rok každé 3 měsíce
- 3., 4., 5. rok každých 6 měsíců
- poté každý 1 rok

Kontroly standardně:

- komplexní gynekologické vyšetření
- fakultativně SCC u spinocelulárních karcinomů, CEA, CA125 a CA 19-9 u adenokarcinomů
- do 3. měsíců a v 1. roce ultrasonografie malé pánve, ledvin, KO a diferenciál, biochemie včetně renálních funkcí, opakovat 1 x ročně
- další vyšetření pouze dle symptomatologie a klinické indikace
- u žen po léčbě není HRT/ERT kontraindikována

## **26. Primární radioterapie**

Je-li peroperační nález nádorové infiltrace parametrií a je-li operaci možné ukončit s ponecháním dělohy, je tento postup metodou volby (viz. bod 20). Následuje radikální radioterapie nebo chemoradioterapie, viz. standard pro primární radioterapii ZN děložního hrdla SROBF.

Tab. 1

**Klasifikace hysterektomie 2008***Querleu D., Morrow P.C.: Lancet, 2008*

Typ hysterektomie	Rozsah resekce	Ureter	Komentář
A – minimální resekce paracervixu	- paracervix je přerušen mediálně od ureteru a laterálně od cervixu - uterosakrální a vesikouterinní vazy nejsou přerušeny dále od cervixu - vaginální resekce – je minimální bez resekce parakolpií	Palpace nebo přímá vizualizace bez uvolnění od spodiny	
B – resekce paracervixu v místě kde prochází ureter  B1 B2	- paracervix je resekován v úrovni ureterálního tunelu - částečná resekce uterosakrálních a vesikouterinních vazů - není resekce kaudálních (hlubokých) neurálních komponent paracervixu (kaudálně od uterinní vén) - vaginální resekce - nejméně 10 mm od cervixu nebo tumoru  - B1 jak je popsáno - B2 jak je popsáno plus extirpace laterálních paracervikálních lymfatických uzlin	Je přerušena "střecha" ureterálního tunelu a ureter je lateralizován	Hranice mezi paracervikálními a ilickými (parietálními) lymfatickými uzlinami při extirpaci je obturatorový nerv (kombinovaná extirpace paracervikálních a parietálních lymfatických uzlin je kompletní pánevní lymfadenektomie a je stejná jako u typu C1
C – resekce paracervixu v místě kde je hranice inerního ilického cévního systému  C1 C2	- resekce uterosakrálních ligament těsně na rektu - resekce vesikouterinních ligament těsně na močovém měchýři - vaginální resekce - 15-20 mm od cervixu nebo tumoru a odpovídající resekce parakolpií  - C1 – zachování autonomních nervů - C2 – bez zachování auttonomních nervů	Kompletní mobilizace	
D –laterálně rozšířená resekce  D1 D2	- D1 - resekce paracervixu až k pánevní stěně s resekci cév, které patří vnitřnímu ilickému cévního systému s odhalením kořenů ischiadického nervu  - D2 - resekce paracervixu až k pánevní stěně včetně hypogastrických cév plus sousedící fascie a svaly (rozsáhlá laterální endopelvická resekce)	Kompletní mobilizace	

*Všechny typy radikální hysterektomií jsou kombinovány s lymfadenektomií: Level 1 – zevní a vnitřní ilická oblas, obturatorová; Level 2 – Level 1 + společná ilická a presakrální oblast; Level 3 – Level 2 + aortální inframesenterická oblast; Level 4 – Level 3 + aortální infrarenální oblast.*

Tab. 2

**Příloha chemoterapeutické režimy neoadjuvantní chemoterapie**

**"Dose dense" režimy**

**IP** - cisplatina  $75 \text{ mg/m}^2$ , ifosfamid  $2\text{g/m}^2$  interval 10-14 dnů - spinocelulární karcinomy

**AP** - cisplatina  $75 \text{ mg/m}^2$ , adriamycin  $35 \text{ mg/m}^2$  - interval 10-14 dnů - adenokarcinomy

**"Standardní 3 týdenní" režimy**

**TIP** - cisplatina  $75 \text{ mg/m}^2$ , ifosfamid  $5\text{g/m}^2$ , paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2$  3 hodinová infuze, interval 3 týdny (nelze užít pro toxicitu v high dose density režimu, vyšší léčebná odpověď, nezvyšuje přežití) - spinocelulární karcinomy

**TEP** - cisplatina  $75 \text{ mg/m}^2$ , epirubicin  $50 \text{ mg/m}^2$ , paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2$  3 hodinová infuze, interval 3 týdny (nelze užít pro toxicitu v high dose density režimu, vyšší léčebná odpověď, nezvyšuje přežití) - adenokarcinomy



**Literatura:**

Rob, L., Svoboda, B., Robová, H. et al.: Guideline gynekologických zhoubných nádorů – standard – Primární komplexní léčba operabilních stadií zhoubných nádorů děložního hrdla, Čes. Gynekol. 2004, 69, p. 376 – 384

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. Epub 2007 Sep 24.

Wagenaar, HC., Trimpos, JB., Postema, S. et al. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of the outcome for invasive cervical cancer. Gynecol. Oncol. 2003, 82, p. 474-482.

Rob, L., Strnad, P., Robová, H., et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. Gynecol. Oncol., 2005, 98, p. 281-288.

Plante, M., Renaud, MC., Tetu, B. et al.. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. Gynecol. Oncol., 2003, 91, p. 494-503.

Marnitz, S., Kohler, Ch., Bongardt, S. et al. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. Gynecol. Oncol., 2006, 103, p. 35-44.

Levenback CF, van der Zee AG, Rob L et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynaecologic cancers. Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008 *Gynecol Oncol* 2009; **114**: 151-156.

Winter, R., Haas, J., Reich, O. et al. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes. Gynecol. Oncol. 2004,14, 5, p. 832-840.

Landoni, F., Manco, A., Cormio, G. et al.. Class II versus class III radical hysterectomy in stage Ib-Iia cervical cancer: a prospective randomised study. Gynecol. Oncol., 2001, 80, p. 3-12

Benedetti-Panici, P., Angioli, R., Palaia, I., et al. Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol. Oncol.*, 2005, 96, p. 792-798.

Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve – sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol* 2010; **11(3)**: 292-301.

Strnad P, Robova H, Skapa P et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; **109**: 280-84.

Cibula D, Sláma J, Svárovský J, Fischerova D, Freitag P, Zikán M, Pinkavová I, Pavlista D, Dundr P, Hill M.: Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer., *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Nov;19(8):1407-11.

Covens, A., Shaw, P., De Petrillo, J. et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patient with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer*, 1999, 86, p. 2273-2279.

Rob, L., Charvát, M., Robová, H. et al. Less radical fertility – sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2007, 17, p. 304-310.

Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility –sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011; **12**:192 – 200.

Querleu D., Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; **9**: 297-303.

Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470-86.

Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, Chiari S, Buda A, Landoni F, Peiretti M, Dell'anna T, Fruscio R, Signorelli M, Grassi R, Floriani I, Fossati R, Torri V, Rulli E. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *Ann Oncol.* 2009;20(4):660-5.

Slama J, Dunder P, Dusek L, Fischerova D, Pinkavova I, Zikan M, Vrzackova P, Kojanova M, Cibula D. Sentinel lymph node status in patients with locally advanced cervical cancers and impact of neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol*, 2012; 125 (2): 303-306.

High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer. Robova H, Rob L, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Strnad P, Lisy J, Komar M. *Gynecol Oncol.* 2012

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;73 (2): 177-83.

Rob L, Robova H, Chmel R, Komar M, Halaska M, Skapa P. Surgical option in early cervical cancer. *Int J Hypertermia* 2012; 28 (6): 489-500.

Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Alletti DG, Katsaros D, Landoni F, Lissoni A, Malzoni C, Sartori E, Scollo P, Torri V, Zola P, Mangioni C. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: The SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Potrio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4137-45.