



Onkogynekologická onemocnění prevence, diagnostika a lčba

MUDr. Roman Kocián, Ph.D. • MUDr. Lukáš Dostálek, Ph.D.
MUDr. Bc. Filip Frühauf, Ph.D.

(nová aktualizovaná verze onkogynekologem MUDr. Romanem Kociánem, Ph.D. - srpen 2023)

VERONICA
pacientská
organizace

 NADAČNÍ FOND
HIPPOKRATES

ZHOUBNÉ ONEMOCNĚNÍ VAJEČNÍKŮ

V případě zhoubného nádoru vaječníku se jedná o závažné chronické a recidivující onemocnění, nejběžnějším typem je karcinom ovária. Výskytem (incidencí) se nejedná o častý nádor, bývá diagnostikován u 18 pacientek na 100 000 žen/rok. V České republice zachytíme každoročně přibližně 1 000 nových případů. Nejedná se jen o jednu identickou nemoc, skrývá se pod ním hned několik rozdílných typů onemocnění s různým biologickým chováním, léčebným přístupem a prognózou.

Zhoubným nádorem vaječníku typicky onemocní ženy starší 50 let. Bylo dokázáno, že velká část karcinomů ovária má svůj původ v přednádorově změněných buňkách ve vejcovodu, nikoliv ve vaječníku samotném. Z vejcovodu se onemocnění rozšíří na vaječníky a další gynekologické orgány v pánvi, dále pak po povrchích orgánů v celé dutině břišní. Šíření nádoru se připodobňuje fouknutí do odkvetlé pampelišky, představující primární nádor vejcovodu, vaječníku a následně rozptýlením jejích semínek větrem po okolí (v dutině břišní). Pro pokročilá stádia bývá typická tvorba nádorové tekutiny v břiše nebo hrudníku, maligního ascitu nebo fluidotoraxu. Tekutiny přibývá a pacientku obtěžuje tlakovými bolestmi, pocitem plnosti, nevolnosti, nedostatkem dechu, dušností. Tento jev nazýváme „syndrom malé sukně“. Jednorázové vypuštění vede k rychlé úlevě.

Ve srovnání s jinými pokročilými nádory dokáže současná medicína karcinom ovária účinně léčit a pacientkám prodloužit život i o mnoho let a přes náročnou onkologickou léčbu zlepšit a zachovat jeho dobrou kvalitu. Důležitá je centralizace pacientek s ovariálním karcinomem v onkogynekologických centrech, ve kterých mají k dispozici týmy zkušených specialistů z mnoha odborností.

➔ PREVENCE

Zatím není známá účinná metoda, která by dokázala nádor zachytit v časných stádiích (stádia I a II). Až tři čtvrtiny pacientek jsou bohužel diagnostikovány s pokročilým onemocněním (ve stádiích III a IV).

Pravidelné prohlídky u registrujícího gynekologa včetně ultrazvukového vyšetření většinou neumí zachytit onemocnění včas. Příčinou pozdní diagnózy je rychlý nárůst nádoru, pozdní nástup příznaků, nespecifičnost obtíží a absence metod pro včasné rozpoznání nádoru, není dostupný efektivní screening.

V nezátížené ženské populaci je celoživotní riziko vzniku zhoubného onemocnění vaječníků nízké, pod 2 %. Odlišnou kategorií představuje riziková skupina žen se známou dědičnou dispozicí k nádorovému onemocnění vaječníků a prsu, s velmi vysokým celoživotním rizikem onemocnění u nosiček mutací v některých známých genech (nejčastěji v genu *BRCA 1* a *BRCA 2*). Celoživotní riziko onemocnění u nosiček mutací genu *BRCA 1* dosahuje 40–60 %, u nosiček mutací genu *BRCA 2* je nižší, dosahuje 10–30 %. Relativní riziko onemocnění u nosiček hereditární dispozice dosahuje 10–30násobku rizika populačního. Riziko vzniku ovariálního karcinomu začíná u nosiček mutací genu *BRCA 1* strmě stoupat mezi 35. a 40. rokem života, u *BRCA 2* mezi 45. a 50. rokem života. Preventivní (profylaktické) chirurgické odstranění vaječníků a vejcovodů, nejdříve okolo 35 let, dokáže před rozvojem onemocnění ženy zatížené genetickou predispozicí významně ochránit. Genetická náchylnost k ovariálnímu karcinomu je značně heterogenní, přibližně 20 % je způsobeno mutacemi v genech *BRCA 1* a *2*, dále může být mutace v jiných genech (*BRIP1*, *RAD51*, *PALB*), pořad zůstává 60 % ovariálních karcinomů, jejichž genetické pozadí není známo. Mutace v genech zvyšuje rizika vzniku více zhoubných nádorů najednou, nejen ovária, ale i jiných orgánů (často karcinom prsu).

Riziko vzniku nádoru snižuje dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce, více porozených dětí, delší doba kojení. Zdravý životní styl, vyhýbání se nadváze, dostatek pohybu a nekouření; všechny tyto faktory působí pozitivně, stejně jako u jiných zhoubných nádorů.

➔ PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ

Ovariální karcinom je onemocnění s chybějícími, chudými anebo nespecifickými příznaky. Pacientky se ke správné diagnóze a léčbě často dostávají po různě dlouhé době, kdy jsou vyšetřovány na jiných, např. interních odděleních nemocnic pro zažívací obtíže, nechutenství, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, hubnutí, celkovou slabost, chudokrevnost. Gynekolog vyšetřením vnitřním (vaginálním) ultrazvukem během preventivní prohlídky nemusí onemocnění rozpoznat. Vaječníky mohou být drobné, přesto nádorem prostoupené, a i v tomto případě se již často jedná o pokročilé onemocnění. Onemocnění není v běžné populaci žen preventabilní a dosud neexistuje efektivní metoda, která by dokázala zachytit onemocnění v časném, a tedy vyléčitelném stádiu.

Příznaky jsou nespecifické a často pozdním projevem onemocnění, zahrnují následující:

- přetrvávající různě intenzivní bolesti břicha a podbřišku
- bolesti zad
- nadýmání, průjmy, zácpa
- pocit tlaku na močový měchýř, časté močení
- zvětšování břicha (příznak „těsné sukně“)
- ztráta chuti k jídlu
- rychlý pocit plnosti po najezení
- nevolnost a zvracení
- nechtěný úbytek hmotnosti
- obtížné dýchání, pocit krátkého dechu
- únava a snížená výkonnost

➔ DIAGNOSTIKA

Hlavní metodou pro vyšetření vaječnicků je ultrazvuk. Gynekolog má k dispozici jednoduchá ultrazvuková pravidla, podle kterých dokáže rozlišit nálezy nezhoubné (benigní) a podezřelé ze zhoubného onemocnění (maligní). Při podezření na zhoubný nádor vaječnicku je na místě bezodkladné odeslání takové pacientky k dokončení diagnostiky a k léčbě do některého z onkogynekologických center (<https://www.mzcr.cz/centra-vysoce-specializovane-pece-v-onkogynekologii/>).

Onemocnění může být náhodně zachyceno (diagnostikováno) při operaci pro jinou diagnózu (odebrání dělohy pro krvácení, operace cysty vaječnicku, žlučnicku pro kameny, slepého střeva, břišní kýly). V tomto případě je odebrán adekvátní vzorek tkáně k histologickému vyšetření, definitivnímu potvrzení diagnózy a pacientka je s výsledkem referována do onkogynekologického centra.

Centralizace pacientek s ovariálním karcinomem je zásadní pro její další přežití (onkologickou prognózu).

V onkogynekologickém centru jsou vstupně provedena tzv. „stagingová“ vyšetření

- odebrání anamnézy
- gynekologické vyšetření
- expertní ultrazvukové vyšetření
- event. biopsie (odběr vzorku) nádoru pod ultrazvukovou kontrolou
- event. další zobrazovací vyšetření (výpočetní tomografie – CT, magnetické rezonance – MRI, pozitronová emisní tomografie s CT - PET/CT)
- zhodnocení celkový zdravotní stav na základě interního předoperačního vyšetření, které připravil praktický lékař
- z odběru krve je stanovena vstupní hodnota nádorového markeru (CA125), neslouží ke stanovení diagnózy, spíše ke sledování efektu léčby

Mohou následovat další vyšetření

- vyšetření anesteziologem před radikální operací
- vyšetření specialistou na výživu (nutricionistou)
- podpůrná intervence klinického psychologa

Úvodní léčba (první linie)

Léčba následující po stanovení diagnózy ovariálního karcinomu, tzv. úvodní léčba (první linie) je založena na kombinaci radikální operace, chemoterapie s platinou a cílenou, tzv. udržovací léčbou PARP inhibitory (olaparibem, niraparibem) a to pro pacientky s prokázanou mutací v genech *BRCA1/2*, tak i ty bez ní.

Záměrem chirurgické léčby je v ideálním případě kompletně odstranit veškerý viditelný nádor v pánvi a břiše, tzn. neponechat žádné okem viditelné pooperační reziduum nádoru. Operační léčba je vždy zvažována, a ne všechny pacientky ji unesou. Jedná se o mnohahodinové operace, během kterých se z řezu na břiše odstraňují z pánve nádorem postižené vaječníky, vejcovody, společně s dělohou, v případě nutnosti i část nádorem postiženého tlustého střeva. Zbývající zdravé konce střeva jsou k sobě znovu spojeny. Identicky je odstraněn i všechen viditelný nádor z dutiny břišní současně s nádorem postiženými orgány, jako částmi tlustého, tenkého střeva, slepé střevo, velká předstěra (tukový závěs vlající pod žaludkem), slezina, bránice, část jater, nádorem postižená pobříšnice (blána, která dutinu břišní vystýlá). U pokročilého onemocnění jsou odstraněny nádorem zvětšené lymfatické uzliny. Povzbudivá je informace o nízkém riziku umělého střevního vývodu (tzv. stomie), pohybuje se do několika procent případů, kdy k sobě nelze zdravé části střeva opět bezpečně napojit.

U pacientek, které nejsou únosné anebo vhodné k rozsáhlé operaci v první době (tzv. primární radikální operaci), jsou příliš nemocné a operaci by nezvládly anebo není předpoklad kompletního odstranění nádoru (rozsáhlé nádorové postižení např. celého střeva), podáváme nejdříve tzv. „neoadjuvantní“ chemoterapii. Jejím záměrem je nádor zmenšit, pacientce ulevit od obtíží plynoucích z nádorové obstrukce a radikální tzv. intervalovou operaci v druhé době umožnit. Podle současných poznatků vědy mají obě strategie (primární i intervalová operace) stejně dobrý výsledek.

Po radikálním chirurgickém výkonu následuje pooperační „adjuvantní“ chemoterapie. Jedná se o několika-měsíční protinádorovou infuzní léčbu cytostatiky, pacientka na ni dochází v pravidelných intervalech (1x za 3-4 týdny), spočívá v ambulantní aplikaci na onkologickém stacionáři. Má za cíl zlikvidovat zbytky nádorového onemocnění.

K léčbě ovariálního karcinomu patří ve vybraných případech tzv. cílená (nepřesně biologická) léčba. Na rozdíl od chemoterapie je cílená léčba přednostně zaměřená na nádorové buňky, zmírňuje nežádoucí účinky na zdravé tkáně, podává se samostatně nebo současně s chemoterapií, jako jedna účinná látka nebo kombinace více léků, aplikace je možná v onkologických stacionářích a jen v tzv. komplexních onkologických centrech.

Mezi cílenou léčbu, která významným způsobem zlepšila prognózu a snížila riziko progresu onemocnění nebo úmrtí zahrnujeme PARP inhibitory (olaparib a niraparib), které se dnes staly standardem léčby ovariálního karcinomu. Jedná se o tzv. udržovací léčbu ve formě tablet, podávanou každodenně po dobu 2-3 let po ukončení platinové chemoterapie, byla-li na ni zaznamenána léčebná odpověď. Jedná se o léky, které efektivně brání nádorovým buňkám opravovat vlastní poškozenou genetickou informaci a tím způsobují buněčnou smrt. Účinek PARP inhibitorů je nejzřetelnější u pacientek s prokázanými mutacemi v genech *BRCA 1* a *2*, deficiencí homologní rekombinace (nefunkčním mechanismem opravy poškozené genetické informace). PARP inhibitory jsou dobře tolerovány, mají celé spektrum, většinou mírných a nezávažných nežádoucích účinků (nevolnost, slabost, snížení počtu červených a bílých krvinek, snížení počtu destiček). Mezi cílenou léčbu ovariálního karcinomu patří také bevacizumab, brání nádoru ve tvorbě krevních cév, které ho vyživují. Bevacizumab se uplatňuje jak úvodní, tak vyšší linií léčby, kombinuje se s chemoterapií a podává se dále i samotný v tzv. udržovacím období.

Moderní cílená léčba, založená na PARP inhibitorech, se tak stala realitou. Inovativních léků existuje celá řada. Lze očekávat výsledky mezinárodních studií zkoumajících synergistický účinek v první linii

kombinující imunoterapii (checkpoint inhibitory) a PARP inhibitory. Předpokládá se, že kombinace přinese lepší protinádorový účinek. Mezi nadějně preparáty pro vybrané pacientky s agresivním karcinomem ovária špatně reagujícím na chemoterapii se počítají molekuly ovlivňující tzv. mikroprostředí nádoru např. konjugované protilátky. Ty se v současnosti podávají jen v rámci klinických studií. Nádorové mikroprostředí představuje složitý ekosystém, který obklopuje a prostupuje nádor uvnitř těla. Zahrnuje nádorové buňky, buňky imunitního systému, cévy, mezibuněčného prostředí, fibroblasty. Tyto elementy spolu navzájem komunikují a prostředky cílené léčby se mikroprostředí snaží pozitivně nebo negativně ovlivnit. Cílená léčba má jediný cíl, způsobit apoptózu (smrt) nádorových buněk s minimem nežádoucích účinků.

Léčba recidiv - neboli návratu onemocnění (druhá a vyšší linie)

Pokročilý ovariální karcinom je kombinací chirurgické léčby, chemoterapie a udržovací cílené léčby PARP inhibitory v první linii úspěšně léčen. Aktivita tohoto chronického onemocnění tak často není po ukončení úvodní léčby z kontrolních vyšetřeních patrná. Nádor je buď neaktivní, pro ultrazvuk nebo CT vyšetření neviditelný nebo alespoň významným způsobem zmenšen. Hovoříme o kompletní nebo částečné remisi. Úvodní terapie je účinná se záměrem zničit maximum nádoru, neoponechat žádné reziduum a zabránit jeho novému vzplanutí (recidivě) a zlepšit prognózu. Část pacientek může být i zcela vyléčena, častější je různé dlouhé období bez známek aktivity nádorového onemocnění. Pro ovariální karcinom jsou bohužel typické recidivy následující po období klidu bez léčby.

Recidiva bývá diagnostikována nejčastěji formou rozsevu v pánvi a dutině břišní event. v hrudníku. Recidiva postihuje pobřišnici a střeva současně na více místech najednou formou tzv. nádorového poprašku, tzv. karcinomatózy (diseminovaná recidiva). Návrat onemocnění může, ale nemusí působit obtíže, které zahrnují různou intenzitu bolesti, nechutenství, nevolnost, zvracení, pocit tlaku a zvětšující se obvod břicha. Hlavní léčbou recidivy je podání chemoterapie druhé a vyšší linie s cílem znovu navodit léčebnou odpověď, zmenšení nebo úplné vymizení ložisek nádoru. Následná udržovací terapie PARP inhibitory v první linii zlepšuje prognózu nejvíce opět u *BRCA* mutovaných pacientek, které z nějakého důvodu nedostaly PARP inhibitory v první linii (např. nesplnily indikační kritéria) a u nichž recidivující nádor odpovídá na platinovou chemoterapii.

U jen asi 10 % pacientek s recidivou lze zvažovat chirurgické řešení, indikovat tzv. sekundární operaci. Vhodnou léčbu pro Vás individuálně vybere ošetřující onkogynekolog nebo onkolog, po pečlivé analýze a diskuzi v rámci multidisciplinárního týmu odborníků. Operace je vhodná u pacientek v dobré kondici, u kterých se nádor vrátil za delší časový interval a ve formě dobře lokalizované recidivy v jedné části lidského těla, např. jen do pánve, izolovaně do lymfatické uzliny a je-li předpoklad jejího úplného odstranění. Tento scénář je málo pravděpodobný, diseminované recidivy převládají. I po sekundární operaci následuje chemoterapie.

Za posledních 30 let se podařilo díky centralizaci péče, kvalitní radikální operační léčbě a PARP inhibitory, významně prodloužit přežití pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem. Přesto má tento agresivní nádor u části nemocných mechanismy, kterými se dále šíří a progreduje (rezistence nádoru na léčbu). Pro tyto pacientky jsou k dispozici jen omezené možnosti. Vždy je vhodné zvážit zařazení do probíhající klinické studie se zkušným novým léčivem (*seznam probíhajících klinických studií naleznete na stránkách www.sukl.cz*), s cílem zpomalit progresi onemocnění a zlepšit kvalitu života. Specialistům na podpůrnou a paliativní medicínu se úspěšně daří zmírňovat obtíže a pacientkám s aktivním nádorovým onemocněním bez dalších možností onkologické léčby udržet co nejdéle dobrou kvalitu života.

Sledování po léčbě

Pacientky jsou po léčbě ovariálního karcinomu sledovány v pravidelných intervalech v onkologických nebo onkogynekologických ambulancích. Péče je zaměřena na příznaky nemoci, obtíže pacientky a jedovatost (toxicitu) předchozí léčby. Každé pacientce může vyhovovat jiný způsob sledování, péče je individualizovaná,

jsou s ní diskutovány možnosti a limitace jednotlivých vyšetření (fyzikální vyšetření, odběr nádorového markeru CA 125, kontrolní zobrazovací vyšetření ultrazvukem, výpočetní tomografií - CT).

Pravidelné kontroly po léčbě nedokáží zabránit návratu onemocnění. Jejich smyslem je pacientce s chronickým onemocněním, kterým pokročilý ovariální karcinom je, nabídnout podporu, zbytečně ji nezatěžovat, doprovázet ji a poskytnout jí tu nejlepší dostupnou léčbu ve správně zvolený okamžik.

➔ GENETICKÉ TESTOVÁNÍ

Každá pacientka s ovariálním karcinomem je bez ohledu na věk, typ nádoru a rodinnou anamnézu indikována ke genetickému vyšetření ke zjištění přítomnosti vrozené dispozice ke zhoubným nádorům. Patologem je nádor vyšetřen na přítomnost somatických mutací a pacientka je odeslána ke klinickému genetikovi (probíhá testování germinálních - vrozených - mutací z odběru periferní krve).

Výsledek testu je důležitý pro rodinu nemocné, neboť jsou dále testováni její příbuzní v případě prokázané mutace. Výsledek také ovlivňuje léčbu samotnou v podobě možnosti přidání PARP inhibitorů. Jejich léčebný účinek je nejlepší u *BRCA* mutovaných pacientek, s prokázanou deficiencí homologní rekombinace, ale byl také prokázán u pacientek bez jasného genetického pozadí nádoru.

➔ KONTAKTY

Poradna pro ženy s dědičnou dispozicí ke vzniku zhoubných nádorů

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 67/2, Praha 8
www.brca-info.cz, tel.: 266 083 230

BRCA ambulance v nemocnici v Českých Budějovicích

Pavilon Z - 3. patro, Gynekologické oddělení
Nemocnice České Budějovice a.s., B. Němcové 585/54
každý čtvrtek 9.00 - 12.00 hod
tel.: 387 87 4474 nebo 4475

Ambulance pro dědičná onemocnění v onkologii

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK
a Fakultní nemocnice Plzeň, Alej Svobody 923/80, Plzeň,
tel.: 377 105 254

Preventivní onkologická ambulance pro pacienty s prokázanou dědičnou predispozicí

Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, Brno,
tel.: 543 136 911

Ambulance pro jedince s dědičnou dispozicí ke vzniku zhoubných nádorů

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN,
Karlovo náměstí 32, Praha 2, tel.: 224 966 624

AUTOR

Pracuje jako lékař v Onkogynekologickém centru Gynekologicko-porodnické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Věnuje se diagnostice a operační léčbě zhoubných gynekologických nádorů, podávání chemoterapie a cílené léčby. Je držitelem certifikátu pro expertní ultrazvukové vyšetření v onkogynekologii. Je investigátorem v řadě probíhajících studií, jako odborný asistent se věnuje výuce studentů, mladších kolegů a přednáší na národních i mezinárodních konferencích. Je autorem českých i zahraničních vědeckých publikací.



MUDr. Roman Kocián, Ph.D.

ZHOUBNÉ ONEMOCNĚNÍ DĚLOŽNÍHO HRDLA

Karcinom děložního hrdla je celosvětově čtvrtým nejčastějším typem rakoviny v ženské populaci. Od ostatních gynekologických malignit jej odlišuje zejména možnost efektivní prevence v podobě očkování a cervikálního screeningu. Naprostá většina karcinomů děložního hrdla je způsobena lidským papilomavirem (HPV), se kterým se v průběhu života setká většina žen. Infekce tímto virem však automaticky neznamená vznik nádorového bujení. Naprostá většina pacientek se viru zbaví sama bez nutnosti jakékoliv terapie. Ve většině případů způsobí dlouhodobá infekce rizikovým typem HPV na hrdle nejprve přednádorové změny, které předcházejí vzniku invazivního karcinomu o řadu měsíců až let. Tato skutečnost umožňuje odhalení a léčbu rizikových pacientek ještě předtím, než se u nich rakovina děložního hrdla vyvine. Cervikální karcinom se tímto liší například od karcinomu prsu, kde je screening zaměřen na detekci časných stadií rakoviny, nebo od karcinomu vaječníku, kde efektivní screening neexistuje vůbec.

Mezi rizikové faktory přispívající k rozvoji karcinomu děložního hrdla patří kouření, větší množství sexuálních partnerů, časný zahájení pohlavního života, anamnéza prodělaných pohlavně přenosných chorob či porucha imunity.

➔ PREVENCE

Primární prevenci karcinomu děložního hrdla představuje očkování dětí, které ještě neměly pohlavní styk. Jedná se o bezpečnou a efektivní metodu, která dramaticky sníží riziko rozvoje tohoto onemocnění. V České republice je očkování doporučeno a hrazeno dívkám i chlapcům mezi 13. a 14. rokem. V současnosti jsou na trhu tři druhy vakcín, které se podávají ve dvou až třech dávkách. Vakcíny se od sebe liší účinností proti různým typům HPV. Každá z nich dobře chrání proti přetrvávající infekci rizikovými typy HPV, které jsou zodpovědné za většinu karcinomů děložního hrdla. HPV vakcína nemá léčebný (terapeutický) účinek. Neumí vyléčit již existující HPV infekci a přednádorové změny na děložním hrdle. Zůstává smutným faktem, že se v České republice pohybuje proočkovanosť okolo šedesáti procent populačního ročníku.

Sekundární prevenci představuje zmíněný organizovaný cervikální screening. Každé ženě by měla být jednou ročně odebrána onkologická cytologie doplněná o odběr HPV testu ve 35. a 45. roce věku. Pokud pacientka na tyto prohlídky pravidelně dochází a jsou-li výsledky správně interpretovány, je riziko vzniku rakoviny děložního hrdla minimální. V případě podezřelého výsledku screeningových testů je pacientka obvodním gynekologem odeslána na specializované vyšetření – expertní kolposkopii. Zde může být podle závažnosti nálezu proveden odběr vzorku tkáně k histologickému vyšetření či rovnou indikováno operační ošetření děložního hrdla. I poměrně závažné nálezy ve formě těžkých přednádorových stavů či časného invazivního karcinomu mohou být ošetřeny drobným zákrokem - konizací, který pacientku dramaticky nezatíží.

Největším problémem prevence karcinomu děložního hrdla zůstává neochota žen docházet na pravidelná vyšetření. Například v rizikové skupině žen starších šedesáti let je pokrytí screeningem při jednoročním intervalu jen 30,2 %. Vzhledem k faktu, že je cervikální karcinom preventabilní onemocnění, bylo možné velké části ze 346 úmrtí v roce 2018 zabránit.

➔ PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ

Pacientka s časným karcinomem děložního hrdla nemusí zpočátku pozorovat žádné obtíže. Prvním příznakem, který ženu může přivést k lékaři, je krvácení či výtok. Rostoucí karcinom způsobí potíže s močením, se stolicí či úplně zablokuje odtok moči do močového měchýře. Tyto příznaky však již bývají spojeny s pokročilým onemocněním.

➔ DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Podezření na karcinom děložního hrdla je nutno potvrdit vyšetřením vzorku tkáně (histologickým rozbořením), které gynekolog odebere buď rovnou při vyšetření (punch biopsie) či v celkové anestezii. První krok léčby představuje tzv. staging – soubor vyšetření nutných k ozřejmění rozsahu onemocnění. V této fázi se uplatní zejména ultrazvuk a magnetická rezonance. Léčba je poté každé pacientce ušita na míru.

Pokud je karcinom omezen na dělohu a nešíří se do okolních struktur, představuje hlavní možnost léčby operace spočívající v odstranění nádoru a vyšetření spádových lymfatických uzlin. Pokud pacientka plánuje otěhotnět, je možné v určitých případech odstranit pouze děložní hrdlo a zbytek dělohy ponechat.

V případě lokálně pokročilého onemocnění, které postihuje okolní struktury (děložní závěsy, močový měchýř, konečník apod.) je metodou volby ozařování (radioterapie). I tato léčba je podávána s cílem chorobu vyléčit a může být za účelem zvýšení účinnosti kombinována s chemoterapií.

Onemocnění, které se rozšířilo mimo pánev (generalizace - například na pobřišnici, do plic, do jater apod.) je léčeno systémovou terapií - chemoterapií a novými cílenými preparáty. Účelem této léčby je zpomalit postup onemocnění. Základ chemoterapie představují deriváty platiny (karboplatina či cisplatina) doplněné v poslední době o nové léky jako je bevacizumab, pembrolizumab či tisotumab vedotin.

Inovativní lék pembrolizumab, patřící do skupiny cílené terapie zhoubných nádorů na principu aktivace vlastního imunitního systému, je od 1. 7. 2023 v ČR nově hrazen v první linii léčby v kombinaci s platinovou chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u pacientek s perzistentním, recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla. Tato léčebná strategie je vhodná, pokud není možná radikální operace nebo kurativní radioterapie a lze-li předpokládat dobrou léčebnou odpověď na imunoterapii, tzn. u pacientek s expresí PD-L1 s CPS ≥ 1 (speciálních parametrů léčebné odpovědi zjištěných z vyšetření nádorové tkáně). Kombinovaná léčba s imunoterapií je bezpečná, má vlastní spektrum nežádoucích účinků, dokáže vyvolat autoimunitní zánět kdekoli v těle, např. způsobit kožní vyrážku, průjem, zhoršit funkci štítné žlázy. Pro pacientky s pokročilým prognosticky nepříznivým onemocněním, u kterých není zřejmý účinek předchozí léčby, je alternativou chemoterapie léčba cemiplimabem, imunoterapeutikem, které ve studii prodloužilo přežití o několik měsíců. Tento lék nemá v ČR k 2023 úhradu a je o něj nutno žádat pojišťovnu.

Pacientky s karcinomem děložního hrdla mají možnost být zařazeny do probíhajících mezinárodních studií, které ověřují účinnost nových léků nebo moderních léčebných postupů. Karcinom děložního hrdla se v České republice léčí v onkogynekologických centrech, kde je pacientce dostupná péče celého multidisciplinárního týmu, složeného z lékařů specialistů mnoha odborností (onkogynekologie, chirurgie, urologie, radiodiagnostika, patologie, klinická onkologie, radiační onkologie, reprodukční medicína, psychologie a sexuologie).

AUTOR

Autor se specializuje na léčbu karcinomu děložního hrdla od přednádorových stavů až po systémovou léčbu generalizovaného onemocnění. Pracuje v Onkogynekologickém centru Gynekologicko-porodnické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a je držitelem onkogynekologické atestace a licence pro provádění expertní kolposkopie.



MUDr. Lukáš Dostálek, Ph.D.

ZHOUBNÉ ONEMOCNĚNÍ DĚLOHY

Nejčastějším typem zhoubného nádoru dělohy je karcinom endometria, který vzniká ze sliznice vystylající děložní dutinu – endometria. Tento karcinom představuje 6. nejčastější zhoubné onemocnění u žen v rozvinutém světě a Česká republika se standardně řadí mezi země s nejvyšším výskytem. V současné době je incidence v ČR přibližně 35 nových případů na 100 000 žen za rok a to znamená přibližně 1 900 žen ročně.

Karcinom endometria je onemocnění, které má relativně dobrou prognózu, a to především proto, že jsme schopni ho zachytit v časných stádiích.

Tradičně se karcinomy endometria dělily na dva typy, které se od sebe liší klinickým chováním. V současnosti se více uplatňují molekulárně-genetické charakteristiky, které umožňují předpovídat agresivitu nádorů s vyšší přesností.

➔ PREVENCE

Zásadním doporučením pro prevenci je udržovat si normální hmotnost zdravou, vyváženou stravou a fyzickou aktivitou, a to již od časně dospělosti. V případě nadváhy nebo obezity je klíčové pokusit se zhubnout a začít s aktivním životním stylem, význam má jakákoliv fyzická aktivita.

Obezita je významnou příčinou mnoha nádorových onemocnění, včetně karcinomu endometria. Vztah mezi obezitou a rakovinou zahrnuje změny v metabolismu inzulínu, změny zánětlivé odpovědi organismu a změny v metabolismu ženského hormonu estradiolu. Normální sliznice dělohy je u obézních nadměrně hormonálně stimulována k růstu a nadbytek estradiolou je u nich z dlouhodobého hlediska spojen s vyšším rizikem rozvoje karcinomu endometria. Při stravování je vhodné zaměřit se na dostatečný přísun zeleniny a ovoce, které jsou bohaté na vlákninu, vitamíny a minerály, a naopak omezit potraviny s vysokým podílem tuků. Určitý ochranný vliv může mít rovněž káva včetně bezkofeinové a pravděpodobně i potraviny na bázi sóji.

Riziko vzniku karcinomu endometria je možné významně snížit užíváním kombinované hormonální antikoncepce nebo zavedením hormonálního nitroděložního tělíska. Ochranný efekt proti rozvoji karcinomu endometria má také těhotenství a kojení.

➔ PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ

Přibližně v 90 % případů se karcinom endometria projeví abnormálním děložním krvácením nebo špiněním či krvavým výtokem, a to už v časných stádiích, kdy je omezen jen na dělohu. Typicky jde o onemocnění žen po menopauze, tedy po 50. roce života. Naprostá většina případů je ve věkové skupině 50 – 69 let, a vedoucím příznakem je tedy postmenopauzální krvácení. Jenom asi 14 % všech případů je zachyceno u žen v období před menopauzou, u nichž se může projevit nepravidelným krvácením mimo cyklus. Vzácněji se může karcinom endometria projevit také bolestmi v podbříšku či při styku.

Ve zbývajících případech se setkáváme s onemocněním, které sice v děloze narůstá, ale navenek se neprojevuje žádnými příznaky. Takový karcinom endometria je možné zachytit pomocí transvaginálního ultrazvukového vyšetření. Hlavním doporučením je vyhledat gynekologa při nástupu postmenopauzálního krvácení bez většího odkladu, protože stadium onemocnění je ve většině těchto případů časně a tedy i dobře léčitelné.

→ VYŠETŘENÍ

V současnosti neexistuje standardizovaný screening karcinomu endometria, ale pro jeho záchyt u bezpříznakových žen je možné v rámci prevence využít transvaginální ultrazvukové vyšetření. Toto vyšetření umožní zachytit nadhraniční, vysokou děložní sliznici, která je spojena s vyšším rizikem výskytu tohoto karcinomu. Standardní gynekologické vyšetření skládající se z vyšetření pohmatem, v zrcadlech a cytologického stěru z děložního hrdla není postačující. Pro stanovení diagnózy je nutné získat vzorek děložní sliznice, a to je možné provést hysteroskopií, kyretáží nebo aspirační biopsií endometria pipellou. Tyto výkony se provádí většinou v celkové anestezii při krátkodobé hospitalizaci, některá však lze provést i ambulantně bez nutnosti anestezie (biopsie pipellou, některé případy hysteroskopie).

Speciální situace nastává u žen se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu endometria z důvodu dědičné dispozice. Nejčastěji se jedná o Lynchův syndrom, kdy nositelky mutací v odpovídajících genech mají zvýšené riziko rakoviny dělohy a tlustého střeva, a to i v mladším věku než je obvyklé. Tyto ženy by měly být gynekologicky vyšetřovány s využitím ultrazvuku častěji a také je doporučován pravidelný odběr vzorku děložní sliznice.

→ LÉČBA

Ženy s rakovinou dělohy mají relativně dobrou prognózu. Asi 80 – 95 % pacientek přežívá více než 5 let. Chirurgická léčba je pro pacientky s karcinomem endometria zásadní. Přibližně 80 % karcinomů endometria je diagnostikováno ve stádiích omezených jen na dělohu. Ve zbývajících procentech se jedná o onemocnění, které se šíří do orgánů a tkání mimo dělohu, i přesto jsme schopni pomocí operace naprostou většinu pacientek zcela zbavit tohoto onemocnění.

U karcinomu endometria zajišťuje chirurgický výkon výborný léčebný výsledek. Standardem je odstranění dělohy s vejcovody (hysterektomie) a vaječníky. Ve většině případů se dle současných doporučení přidává rovněž odstranění sentinelových (strážných) uzlin, které jsou první na řadě při eventuálním šíření nádorových buněk lymfatickým systémem. V menším počtu případů se provádí rozsáhlejší výkon, při kterém jsou odstraněny všechny uzliny v pánvi a podél velkých cév. U pokročilých stádií onemocnění se výkon řídí snahou odstranit veškerá viditelná ložiska.

Určitá část pacientek, vzhledem k přítomnosti rizikových rysů karcinomu nebo nálezu jeho šíření, vyžaduje ještě adjuvantní (následnou, pooperační) léčbu. Jedná se především o ozařování (radioterapii) a v některých případech i chemoterapii. Co se týče pooperačního ozařování, probíhá dvěma způsoby, jednak jako brachyterapie (vnitřní ozařování pomocí válce zavedeného do pochvy), anebo jako teleradioterapie (zevní ozařování pánve nebo i výše uložené oblasti). Obě metody radioterapie lze rovněž kombinovat. Samotné ozařování je využíváno u žen, jejichž zdravotní stav neumožňuje operaci.

Chemoterapie je v případě karcinomu endometria indikována hlavně tehdy, pokud najdeme šíření nádoru mimo dělohu, nejčastěji ve formě metastáz v lymfatických uzlinách. Chemoterapie je také indikována u některých vzácnějších, agresivních typů karcinomu už v časných stádiích a dále v případech, kdy se onemocnění vrací. Nežádoucí účinky chemoterapie jsou v současnosti dobře zvladatelné podpůrnou léčbou, i přesto je vždy potřeba přihlédnout k biologickému věku pacientky a jejím přidruženým chorobám.

Další důležitou variantou léčby je hormonoterapie, kterou využíváme ve dvou odlišných indikacích. Zaprvé pomocí hormonální léčby řešíme některé karcinomy endometria u mladých žen, které si přejí zachovat dělohu pro budoucí těhotenství. Zadruhé je hormonální léčba využívána u pacientek s recidivujícím onemocněním nebo v některých pokročilých stádiích. Tato léčba je většinou velmi dobře tolerována.

Velké naděje jsou vkládány do tzv. imunoterapie, cílené léčby, která je testována v mnoha klinických studiích. Tzv. checkpoint inhibitory jsou efektivní u pokročilého a recidivujícího onemocnění po selhání standardní chemoterapie založené na platině. Kombinace checkpoint inhibitoru pembrolizumabu a multi-kinázového inhibitoru lenvatinibu je účinnou alternativou další chemoterapie a je v ČR nově (od 1. 5. 2023) hrazena z prostředků zdravotního pojištění. Terapeutický efekt obdobného léku ze skupiny imunoterapie, dostarlimabu, byl v roce 2023 potvrzen v kombinaci s chemoterapií i v první linii léčby pokročilého a recidivujícího karcinomu endometria s následným udržovacím obdobím, kdy se podává samotná imunoterapie (dostarlimab). Cílem používaných látek, checkpoint inhibitorů, je významně podpořit boj bílých krvinek, které obíhají v krevním řečišti a vstupují i do nádorové tkáně, proti nádorovým buňkám. Imunoterapie může mít v případě pokročilého nebo recidivujícího karcinomu endometria velmi dobrý efekt. Zkoumá se rovněž význam kombinované imunoterapie, efekt samotné imunoterapie a její srovnání s chemoterapií, přidání dalších prostředků cílené léčby (PARP inhibitorů, trastuzumabu, selinexoru, konjugovaných protilátek a mnoha jiných léků) nebo kombinace s ozařováním.

Ukazuje se, že vysokou citlivost na léčbu imunoterapií mají především ty nádory, v nichž se vyskytují mutace vedoucí k nestabilitě celého genomu. V současnosti jsme schopni zjistit, které pacientky by mohly z imunoterapie profitovat nejvíce, protože u všech karcinomů endometria je prováděna molekulárně-genetická klasifikace, vyšetření nádorové tkáně, upřesňující prognózu a výběr vhodné léčby. Cílená terapie je u karcinomu endometria v současnosti dynamickou oblastí. Některá inovativní léčba je při splnění podmínek pro vhodné pacientky hrazená, o jinou je zapotřebí pojišťovny žádat (tzv. zvýšená úhrada). V nejbližší budoucnosti lze očekávat další změny a nové léčebné preparáty a jejich kombinace, jejichž účinnost a bezpečnost bude potvrzena výsledky probíhajících mezinárodních klinických studií.

AUTOR

Je členem onkogynekologického týmu Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Věnuje se jak léčbě gynekologických malignit, tak i jejich prevenci a diagnostice. Jeho specifickým zaměřením je ultrasonografie a její rozvoj v onkogynekologii.

Spolupodílí se na běhu mnoha klinických studií.



MUDr. Bc. Filip Frühauf, Ph.D.



GSK

Srdečně děkujeme firmě GSK za podporu vzniku tohoto osvětového materiálu formou zaplacení tisku. Firma nikterak neovlivnila obsah této brožury.

VERONICA
patientská
organizace

www.patientska-organizace.cz

Pacientská organizace VERONICA se věnuje pacientkám, které mají zhoubné onemocnění dělohy, vaječníků nebo děložního hrdla a současně ženám, jež mají prokázanou mutaci v genech BRCA1 a BRCA2.

