

Lokálně pokročilý karcinom děložního hrdla – změna původní indikace paliativní radioterapie na radikální radioterapii a dosažení kompletní remise

Radovan Vojtíšek¹, Radek Tupý²

¹Onkologická a radioterapeutická klinika, LF UK a FN Plzeň

²Klinika zobrazovacích metod, LF UK a FN Plzeň

Karcinom děložního hrdla je v České republice desátým a celosvětově čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Standardním léčebným přístupem u lokálně pokročilých karcinomů děložního hrdla je radikální radioterapie (RT), optimálně potencovaná konkomitantní chemoterapií. Tento přístup vede, při použití moderních radioterapeutických postupů a při správné indikaci, k velké pravděpodobnosti dosažení kompletní remise a nízké pravděpodobnosti vzniku těžké pozdní postradiační morbidity. V prezentované kazuistice se věnujeme případu pacientky s lokálně pokročilým karcinomem děložního hrdla, která nejprve odmítla podstoupit standardní léčbu, ale po eskalaci krvácivých projevů souhlasila s indikací paliativní RT, která však byla na poslední chvíli prozíravě změněna na radikální RT, kombinující zevní RT a na MR založenou 3D uterovaginální brachyterapii, čímž bylo umožněno dosažení kompletní remise onemocnění.

Klíčová slova: karcinom děložního hrdla, radioterapie, uterovaginální, brachyterapie, magnetická rezonance.

Locally advanced cervical cancer – change of the original indication of palliative radiotherapy to radical radiotherapy and achievement of complete remission

Cervical cancer is the tenth and fourth most common cancer in women in the Czech Republic and worldwide, respectively. The standard treatment approach for locally advanced cervical cancers is radical radiotherapy (RT), optimally potentiated by concomitant chemotherapy. This approach leads, with the use of modern radiotherapeutic procedures and with the correct indication, to a high probability of achieving complete remission and a low probability of severe late post-radiation morbidity. In the presented case report, we deal with the case of a patient with locally advanced cervical cancer who first refused to undergo standard treatment, but after escalating bleeding symptoms agreed to undergo palliative RT, which was at the last minute prudently changed to radical RT, combining external beam RT and MR based 3D uterovaginal brachytherapy, allowing complete remission of the disease.

Key words: cervical cancer, radiotherapy, uterovaginal, brachytherapy, magnetic resonance imaging.

Úvod

Karcinom děložního hrdla je v České republice desátým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen, jehož incidence v roce 2018 byla 13,6/100 tisíc a mortalita 6,41/100 tisíc pacientek. Za posledních 25 let došlo k významnému snížení incidence a mírnému poklesu mortality (1). Celosvětově se jedná o čtvrté nejčastější nádorové onemocnění

u žen a páté celkově. Odhadované množství nových případů a úmrtí na karcinom děložního hrdla v roce 2020 je 604 tisíc, resp. 342 tisíc (2). Standardním léčebným přístupem u lokálně pokročilých karcinomů hrdla je radikální radiochemoterapie (3). V případě, že je pacientka neúnosná k potenciaci chemoterapií, přistupuje se k samostatné radikální radioterapii (RT), která se zpravidla sestává ze

zevní RT a uterovaginální brachyterapie (BRT). Standardním přístupem při aplikaci BRT je již v dnešní době 3D adaptivní plánování založené na MR vyšetření v době BRT. V případě, že je rozsah postižení rozsáhlý, ať už lokálně, nebo metastaticky, lze přistoupit také k paliativní RT s cílem využít jejího hemostyptického efektu nebo minimalizovat jiné lokální projevy choroby. K přesnému zhodnocení lokálního



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph.D., vojtisekr@fnplzen.cz

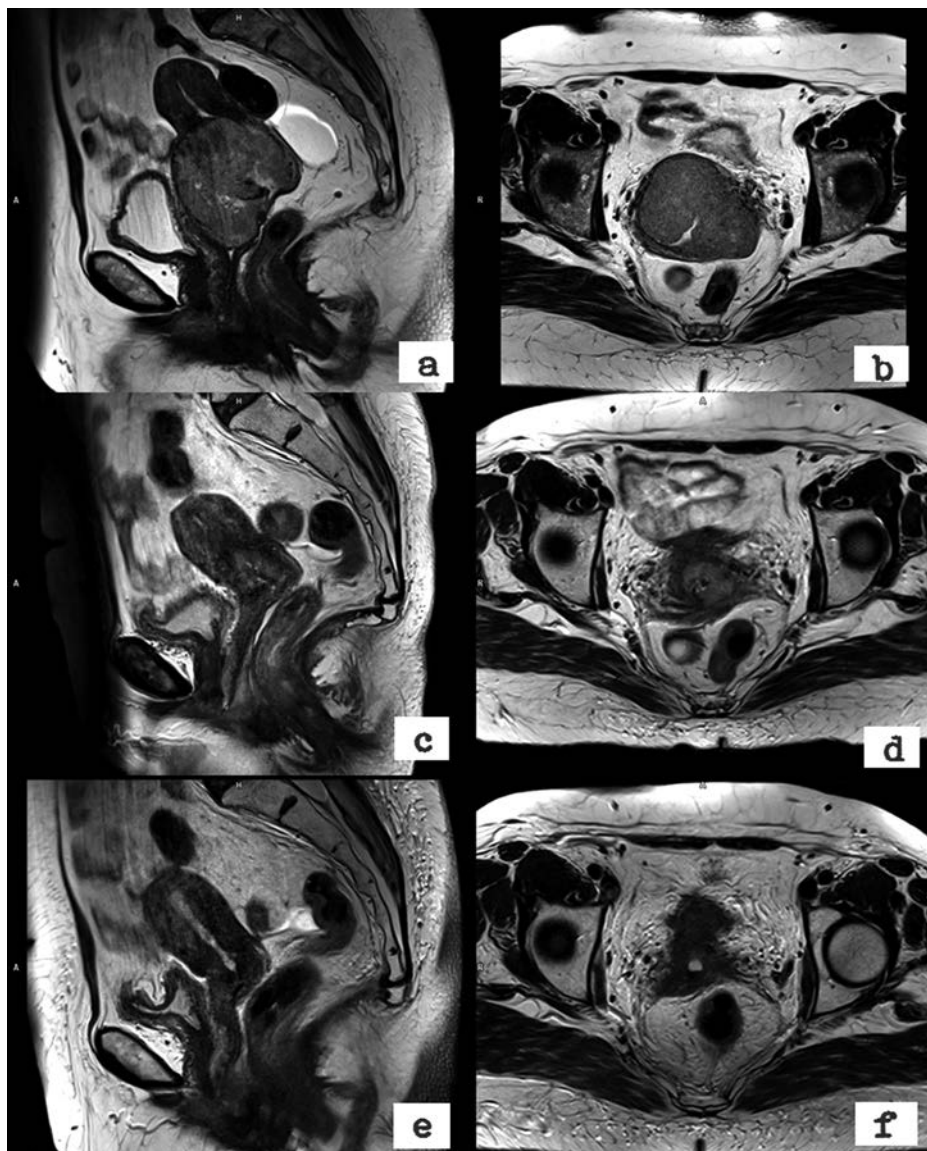
Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(2): 90–93

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2021

Obr. 1. MR zobrazení pánve v T2 TSE váženém zobrazení; v levém sloupci v sagitální rovině, v pravém sloupci v axiální; a, b) objemný tumor postihující celé děložní hrdlo; c, d) výrazná parciální regrese tumoru, reziduum viabilní tkáně tumoru (zvýšený signál) je v děložním hrdle cirkulárně kolem děložního kanálu; e, f) kompletní regrese tumoru, v děložním kanále po vymizení tumoru jsou hyposignální vazivové změny s mírnou retrakcí tkáně



rozsahu onemocnění slouží zejména vyšetření magnetickou rezonancí (MR) (4).

V prezentované kazuistice se věnujeme případu pacientky s lokálně velmi pokročilým karcinomem děložního hrdla, která byla nejprve indikována k paliativní RT, jenž však byla na poslední chvíli prozřavě změněna na radikální RT.

Kazuistika

Šedesátiletá pacientka byla odeslána v dubnu 2017 svým gynekologem na ambulanci Gynekologicko-porodnické kliniky (GPK) Fakultní nemocnice (FN) Plzeň pro suspektní nález na děložním hrdle a anamnézu několika měsíců trvajícího špinění až krvácení. Před tím

nebyla 5 let gynekologicky vyšetřena. V roce 2007 podstoupila hysteroskopii se separovanou abrazí s nálezem prosté hyperplazie bez atypií. Jinak byla bez významnějších komorbidit.

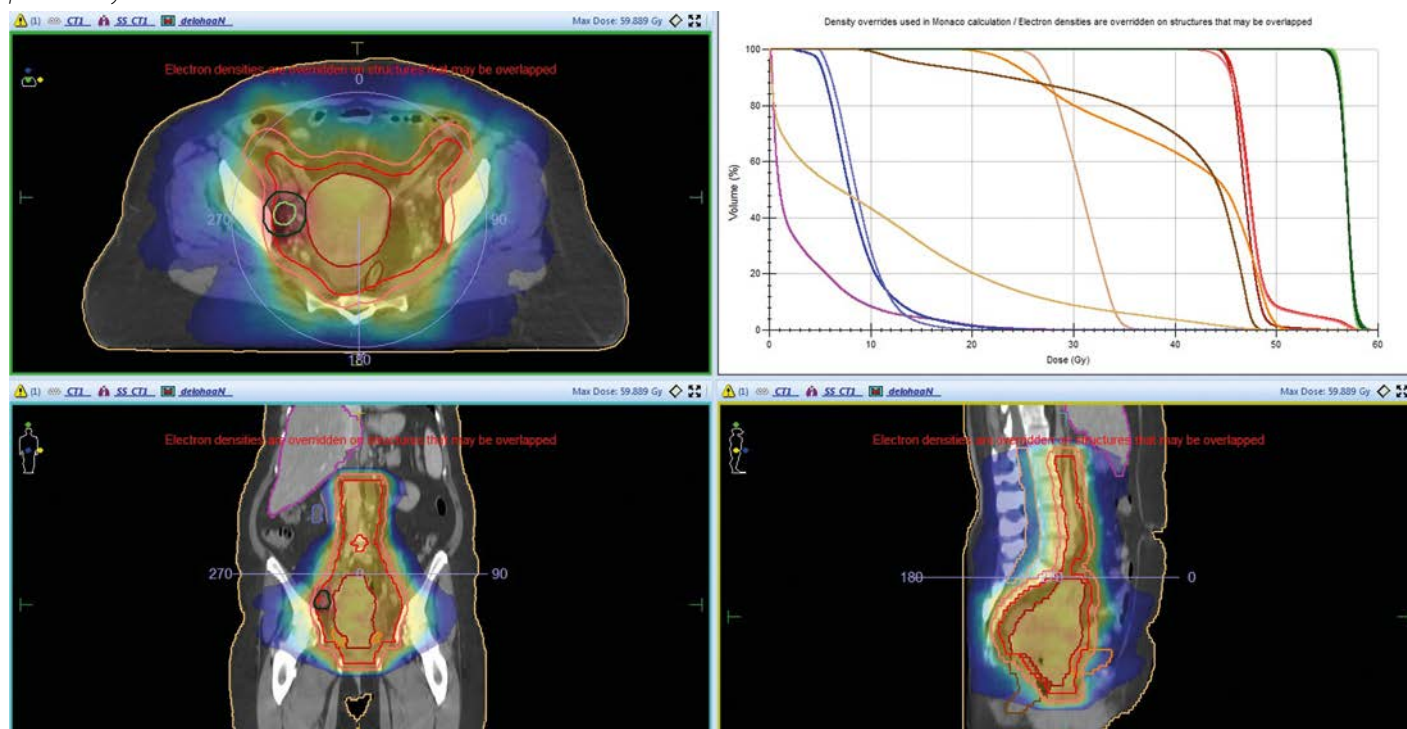
Při gynekologickém vyšetření byl zjištěn exofyticky rostoucí tumor postihující celé hrdlo, silně krvácející, ze kterého byla odebrána biopsie. Histologicky se jednalo o středně diferencovaný invazivní nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom, bez lymfatické a venózní invaze, p16 difúzně pozitivní. Na transrektálním expertním ultrasonografickém (USG) vyšetření bylo téměř celé hrdlo spotřebováno tumorem o velikosti 50×60×66 mm, s vysokou vaskularizací. Tumor infiltroval

pravostranná parametria, dosahoval téměř až k pánevní stěně, vlevo nebylo patrné postižení parametrií. Před výsledkem biopsie byla propuštěna lékaři GPK bez zjevných známek krvácení z pochvy a v celkově dobrém stavu.

Pár dnů poté však byla přivezena rychlou záchrannou službou (RZS) na GPK FN pro silné krvácení tmavé krve, mírné bolesti v podbřišku a kolapsový stav. Zde opět podstoupila korekci výrazné anémie pomocí opakovaných erytrocytárních resuspenzí. Následující den podstoupila vyšetření pánve magnetickou rezonancí (MR) s nálezem tumoru o velikosti 67×77×62 mm, ovoidního tvaru, hladce konturovaného, kaudálně dosahujícího do poloviny výše pochvy a laterálně prorůstající do parametrií, více vpravo. Vzdálenost od pánevní stěny vpravo byla 12 mm, vlevo pak 22 mm. Vpředu se tumor vtlačoval do přední části děložního těla. V pravé polovině pánve byly popsány dvě zvětšené lymfatické uzliny (obr. 1a, b). Na vstupním USG vyšetření nebyly nalezeny známky obstrukce vývodných cest močových, renální testy byly v normě. Jednalo se o FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) stadium IIB, dle TNM klasifikace cT2b cN1 (dle MR pánve) MX (vzdálené metastázy nebyly v této fázi došetřeny). V rámci multioborového onkogynekologického semináře byla poté indikována k primární konkomitantní radiochemoterapii s ohledem na inoperabilitu nálezů.

Dále se však pacientka rozhodla léčit alternativně bylinkami u léčitele (vystudovaný lékař – sic!), který pacientku údajně utvrdil v tom, že se jedná o nezhoubný nádor a že po jeho léčbě bylinkami se nádor již také zmenšil. Proto se také nedostavila k přípravě navrhované léčby. Nicméně již za měsíc, v červnu 2017, byla opět přivezena RZS na GPK FN pro opětovné silné krvácení a kolapsové stavy. Lokální nález byl ve zřetelné progresi s popsávanými trásnitými prominencemi exofytického tumoru spotřebovávajícího celé hrdlo, v pochvě byla koagula. Do pochvy byl zaveden Gelaspon, tamponáda, opakovaně jí byla aplikována hemostyptika a erytrocytární resuspenze pro výraznou anémii. Poté již souhlasila s provedením RT, která však byla v té době zamýšlena jako paliativní, a to pouze s cílem zastavit těžko stavitelné krvácení. Po důkladném rozboru rozsahu onemocnění, celkové aktuální situace, léčebných

Obr. 2. Dávkové rozložení u zevní radioterapie při použití techniky SIB-VMAT (simultánní integrovaný boost-objemově modulovaná radioterapie kyvem); plánovací systém Monaco



možnostech a momentálního mentálního nastavení pacientky jsme se nakonec společně rozhodli pro provedení radikální zevní RT, optimálně s potenciací chemoterapií a následnou uterovaginální BRT podle stupně léčebné odpovědi. V rámci plánovacího CT vyšetření (hrudník, břicho, pánev) jsme také dodělali kompletní radiologický uzlinový staging a vyloučili vzdálenou generalizaci, jednalo se tedy o M0 onemocnění.

V průběhu července a srpna 2017 podstoupila pacientka nejprve radikální zevní RT dělohy a pánevních a paraaortálních uzlin technikou simultánního integrovaného boostu (SIB) pomocí objemově modulované radioterapie kyvem (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy) a to na dvou dávkových hladinách – děloha, pánevní a paraaortální uzliny à 1,8 Gy na frakci do 45 Gy a pravostranné pánevní lymfadenopatie à 2,2 Gy na frakci do 55 Gy (obr. 2). Celkem bylo aplikováno 25 frakcí RT fotonovým svazkem o energii 10 MV na lineárním urychlovači Elekta Synergy® (Elekta, Veenendaal, Nizozemsko). Navrhovanou (a indikovanou) potencií chemoterapií pacientka nakonec odmítla. Na kontrolním MR vyšetření ke konci zevní RT byla patrná výrazná velikostní regrese tumoru (34×39×35 mm) s přetrvávající restrikcí difuze jako známkou stálé viability

tumoru. Přetrvávala již pouze jedna lehce nadhřaničně veliká uzlina mediálně od cévního svazku vpravo (obr. 1c, d). Vzhledem k této velmi příznivé odpovědi jsme přistoupili k provedení BRT ihned po skončení zevní RT. Provedli jsme celkem 4 aplikace na MR založené adaptivní 3D uterovaginální BRT v průběhu 8 dnů a to do celkové (zevní RT + BRT) ekvivalentní dávky 84,1 Gy EQD2 v oblasti HR-CTV (high risk clinical target volume) (obr. 3). K plánování BRT byl použit plánovací systém Oncentra Masterplan® (Elekta, Veenendaal, Nizozemsko) a k aplikaci HDR (high dose rate) BRT jsme použili automatický afterloadingový přístroj MicroSelectron® (Elekta, Veenendaal, Nizozemsko), kde je zdrojem gama záření ¹⁹²Ir (iridium).

Celková doba léčby byla 49 dnů a pacientka jí tolerovala velmi dobře. V průběhu léčby byla pouze přeléčena ATB pro uroinfekci a v prvním týdnu léčby jí byla ještě korigována anémie erytrocytárními resuspenzemi. Jinak byla po celou dobu bez výraznějších projevů akutní postradiační toxicity.

V listopadu 2017 se pacientka dostavila na první kontrolní gynekologické vyšetření na GPK, při kterém byl popsán hladký čípek, který byl epitelizován sekundárním dlaždicovým epitelem, na poševní sliznici byly v proximální třetině pouze mírné postradiační změny,

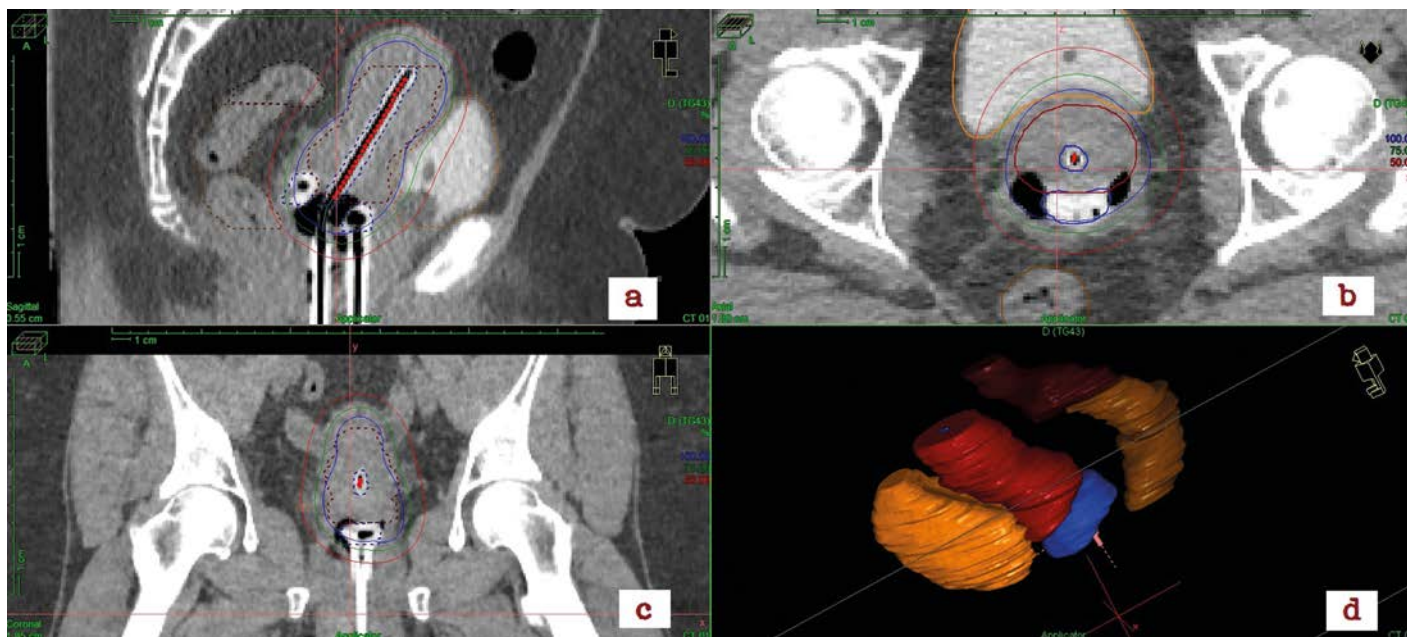
parametria byla fibrózní. Rovněž v listopadu 2017 absolvovala restagingové MR vyšetření pánve, na kterém došlo ve srovnání s předchozím vyšetřením k vymizení nádorové infiltrace v oblasti hrdla děložního, v oblasti parametrií byly pouze jizevnaté změny a pánve byla bez zřetelné lymfadenopatie. Nález byl hodnocen jako kompletní remise (obr. 1e, f).

V březnu 2021 (3,5 roku od skončení léčby) je pacientka stále bez známek nádorového onemocnění, bez projevů pozdní gastrointestinální či genitourinární toxicity, kromě synechií horní poloviny pochvy. Je spokojená a šťastná.

Diskuze

Použití radikální RT nebo optimálnější radiochemoterapie má i u lokálně pokročilých, tedy inoperabilních, karcinomů děložního hrdla potenciál dosáhnout dlouhodobé kompletní remise. Zásadní podmínkou je však využití jak zevní RT, tak také uterovaginální BRT. Léčebné výsledky byly v posledních letech zlepšeny využíváním moderních vysoce konformních technik plánování RT, jako například radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT, intensity modulated radiotherapy) nebo námi použité techniky VMAT. V oblasti BRT došlo také k rozvoji 3D plánování a to optimálně pomocí fúze MR a CT vyšetření, což by měl být také současný standard na pracovi-

Obr. 3. Dávkové rozložení při uterovaginální brachyterapii; a) sagitální rovina; b) axiální rovina; c) koronární rovina; d) 3D zobrazení cílového objemu a kritických orgánů; modrá linie – 100% dávková isodóza; plánovací systém Oncentra



štích poskytujících radikální léčbu karcinomu děložního hrdla.

Posun ke zlepšeným léčebným výsledkům, zejména ve smyslu lokální kontroly a celkového přežití je dán zejména používáním adaptivní 3D uterovaginální BRT, neboť zde byl kvalitativní posun o něco vyšší než u zevní RT. Na základě mnoha studií se aktuální tříletá lokální kontrola pohybuje mezi 90,1 a 96 % (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Lokální kontrola je také do značné míry ovlivněna velikostí cílového objemu, do kterého je aplikovaná předepsaná dávka BRT, tedy HR-CTV. Mahantshetty et al. (12) popisují ve své práci, že vznik lokálních relapsů byl asociován se signifikantně větším objemem HR-CTV v době BRT ($70 \pm 25,7 \text{ cm}^3$ vs. $44,3 \pm 21,9 \text{ cm}^3$, $p = 0,01$), nikoliv však s aplikovanou dávkou ($86,3 \pm 3,9 \text{ Gy}$ vs. $88,5 \pm 5 \text{ Gy}$, $p = 0,987$). Jinými slovy, je velmi důležité, jak hodně tumor lokálně zregreduje v průběhu zevní RT, aby měl v době BRT co nejmenší velikost. U námi popísaných pacientky byla velikost HR-CTV v době první aplikace uterovaginální BRT $50,1 \text{ cm}^3$, což ukazovalo na výraznou regresí a příznivé výchozí podmínky před BRT.

Pokud jsou přísně dodržovány dávkové limity kritických orgánů (močový měchýř, rektum, sigmoideum), je také pravděpodobnost vzniku pozdní postradiační genitourinární (GU) a gastrointestinální (GI) morbidit poměrně nízká. V recentních pracích se hodnoty GU a GI toxicity grade ≥ 3 pohybují v rozmezí 0,9–9,5 % (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). V námi popisovaném případě byly všechny toleranční limity dodrženy, což byl opět příznivý předpoklad toho, abychom minimalizovali pravděpodobnost vzniku pozdní morbidit.

Za velmi významný prognostický faktor je považováno celkové trvání léčby, které by v optimálním případě nemělo být delší než 8 týdnů (56 dnů), neboť jakékoliv prodloužení trvání léčby vede k poklesu pravděpodobnosti lokální kontroly a přežití v průměru o 1 % na den (14, 15). V našem případě trvala celková doba léčby akceptovatelných 49 dnů, což bylo dáno také týdenní pauzou při zevní RT, kterou si pacientka přála ze závažných rodinných důvodů.

V čem přesně tkví ona prozíravost při změně indikace RT z paliativní na radikální? V případě volby paliativního režimu (zpravidla 10 frakcí à

3 Gy do 30 Gy) se volí pouze tak velký objem, jak jen je nezbytně nutné pro dosažení stanoveného cíle. V tomto případě by se jednalo pouze o dělohu a cílem by bylo využití hemostyptického efektu RT. V budoucnu by však již nebylo možné, nebo by to bylo více než obtížné, nějakým způsobem přidat další cílový objem k blízkosti předchozího cílového objemu. Tím by se prakticky vyloučila možnost dosažení dlouhodobější kompletní remise. Krvácení z dělohy, pokud není vyloženo profúzní, se daří zpravidla zastavit po několika málo frakcích zevní RT i při konvenční frakcionaci, tedy à 1,8–2 Gy na frakci, což se potvrdilo také v našem případě. Přidanou hodnotou bylo již opakovaně zmíněné dosažení kompletní remise.

Závěr

Správně zvolená indikace RT a její provedení za použití nejmodernějších technik jak zevní RT, tak adaptivní 3D uterovaginální BRT založené na MR, vedlo k dosažení kompletní remise u pacientky s velmi lokálně pokročilým karcinom děložního hrdla, která se původně ani léčit nechtěla.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2021–3–04]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
2. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, accessed [04 May 2021].

3. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 10; 26(35): 5802–5812.

4. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 107–108.

Literatura u autora
a na www.onkologics.cz