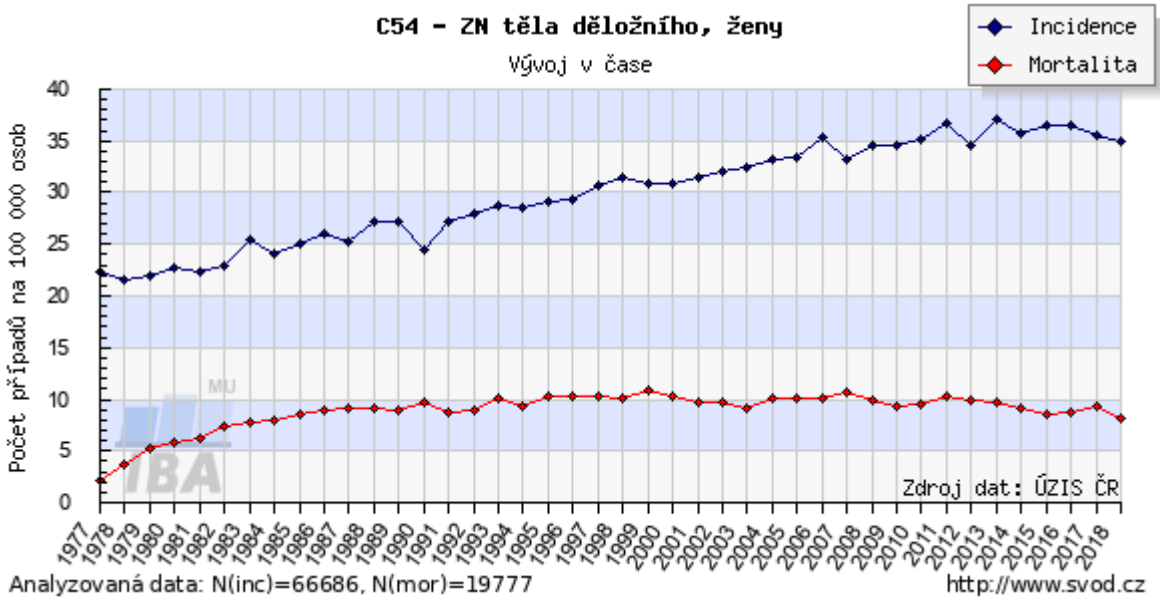
Epidemiologie

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence má v posledních letech v České republice stoupající tendenci. V roce 2018 byla incidence 34.9 onemocnění na 100 tisíc žen, což představuje v absolutních číslech 1883 nových případů. Souvisí to především s prodlužující se délkou života a aktivního hormonálního období ženy a s faktory, které řadíme mezi civilizační (obezita, diabetes, hypertenze). Mortalita je přitom relativně nízká a v roce 2018 byla 8.14 na 100 tisíc žen.



Etiologie

Zhoubné tumory děložního těla přestavují heterogenní skupinu. O etiopatogenezi některých máme pouze minimální informace. Karcinomy endometria můžeme z etiopatogenetického hlediska rozdělit do dvou skupin. Nádory hormonálně dependentní vznikají stimulací endometria estrogeny přes přednádorové stádia atypických glandulárních hyperplazií endometria, obvykle při působení dalších rizikových faktorů. Druhou skupinou jsou karcinomy vznikající v atrofickém endometriu bez zjevného působení estrogenů. Ojediněle vznikají nádory v dutině děložní po dlouhodobé antiestrogenní léčbě Tamoxifenem (cca 4 %) a zcela vzácně metastaticky. Za rizikové faktory se považuje vysoký věk, obezita, vyšší příjem živočišných tuků a bílkovin, pozdní menopauza, nulliparita, ovariální poruchy s neoponovaným prolongovaným působením estrogenů, diabetes mellitus, hormonálně aktivní nádory ovaria, imunodeficitní onemocnění a imunosuprese. Na druhé straně jsou známé i protektivní - ochranné faktory, například vyšší parita, dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce.

Karcinomy těla dělohy

1. Histologie:

Zhoubné nádory dělohy rozdělujeme na epiteliální nádory (karcinomy) a na sarkomy mesenchymálního původu.

Nejčastějším epiteliálním zhoubným nádorem (karcinomem) děložního těla je adenokarcinom endometria vyskytující se v 83 % případů.

- adenokarcinom - nejčastěji endometroidní, vzácnější papilární, sekreční
- adenokarcinom s dlaždicovou metaplazií (adenoakantom)

Další formy jsou méně časté, ale prognosticky velmi nepříznivé

- clear cell karcinom
- serósní papilární karcinom

- adenosquamozní karcinom
- spinocelulární karcinom (raritní)
- karcinosarkom

Makroskopicky se karcinomy vyskytují ve dvou základních formách, a to ve formě exofytické, rostoucí převážně do děložní dutiny a ve formě méně příznivé – difúzní, zasahující do hlubších vrstev děložní stěny.

2. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán

- ošetřující lékař, vedoucí oddělení
-

3. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

Příznaky

Nejobvyklejším příznakem je krvácení nebo špinění v období menopauzy. Daleko obtížnější je vysledovat příznaky nepravidelnosti endometria v období kolem přechodu. Diagnóza se stanovuje na podkladě bioptického vyšetření materiálu získaného z dutiny děložní separovanou abrazí nebo hysteroskopií. Stanovení diagnózy sarkomu je možné obvykle pouze histologickým vyšetřením odstraněné dělohy.

Vyšetřovací metody

Staging ZN endometria je chirurgický. Rozdělení ZN endometria v době stanovení diagnózy na skupinu s vysokým a nízkým rizikem má zásadní význam pro volbu rozsahu operačního výkonu, který je pro léčbu zásadní.

a) Obligatorní vyšetření

- anamnéza
- somatické vyšetření + komplexní gynekologické, včetně vyšetření per rectum
- UZ vyšetření malé pánve vaginální sondou. Musí být popsán objem tumoru, změřena hloubky infiltrace do myometria, popsán stav vaječníků a event. přítomnost výpotku v malé pánvi.
- Toto vyšetření je doplněno o ultrasonografii dutiny břišní – játra, ledviny.
- histologický odběr získaný separovanou abrazí nebo hysteroskopií
- základní hematologické vyšetření včetně – KS, Rh, HBsAg
- základní biochemické vyšetření
- RTG plic
- V případě, že tato vyšetření nejsou dostatečná ke stanovení diagnosticko-terapeutické rozvahy a při podezření na rozvinuté onemocnění (stadium III a IV), připojujeme s přihlédnutím k zisku informace další fakultativní vyšetření.

b) Fakultativní vyšetření

- Ca 125, HE4
- CT břicha s posouzením retroperitonea, zejména se zhodnocením přítomnosti zvětšených uzlin v malé pánvi a paraaortální oblasti, posouzení jater.
- cystoskopie
- rektoskopie, kolonoskopie ev. irrigografie,
- DTPA nebo adekvátní vyšetření ledvin
- NMR ke zpřesnění rozsahu infiltrace do myometria, event. při stadiu II (postižení cervixu),
- PET – detekce postižení lymfatických uzlin a vzdálených metastáz
-

4. Klasifikace nádorů:

Diagnóza musí být ověřena histologicky a musí být stanoven grading. FIGO stadia jsou založena na chirurgickém stagingu. Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny pánevní (obturatorní, vnitřní, zevní a společné ilické, parametriální, sakrální) a paraaortální uzliny.

FIGO klasifikace - rozdělení do stádií

Epiteliální tumory dělohy

TNM kategorie	FIGO stadia	
TX		Primární tumor nelze hodnotit
T1	**I**	Tumor ohraničený na tělo dělohy:
1a	**IA**	– invaze nepřítomna nebo invaze zasahující méně než do ½ tloušťky myometria
1b	**IB**	– invaze rovna nebo více než ½ myometria
T2	**II**	Nádor zasahuje do stromatu hrdla děložního, ale nešíří se mimo dělohu
T3	**III**	Lokální a/nebo regionální šíření nádoru
T3a	**IIIA**	– nádor prorůstá na serózu dělohy a/nebo na adnexa
T3b	**IIIB**	– prorůstání na pochvu a/nebo do parametrií
N1	**IIIC** **IIIC1** **IIIC2**	Metastázy do pánevních/nebo paraaortálních mízních uzlin - metastázy do pánevních mízních uzlin - metastázy do paraaortálních mízních uzlin
T4	**IVA**	Nádor postihuje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva
M1	**IVB**	Vzdálené metastázy, včetně intraabdominálních metastáz, a/nebo postižení inguinálních uzlin

5. ESGO-ESTRO-ESP konsenzus (2021)

Jednotlivé typy zhoubných nádorů těla dělohy jsou charakterizovány histologickými a molekulárními rysy, jenž předurčují jejich biologické chování. Konvenční histopatologická analýza zůstává základním principem pro rozvrstvení tumorů do rizikových skupin a je založená na stanovení histologického typu, grade tumoru, myometrální invaze a LVSI (žádná, fokální a rozsáhlá). Prognosticky významné je stadium onemocnění s čímž souvisí i znalost stavu lymfatických uzlin.

Ve snaze vytvořit definované rizikové skupiny založené na molekulární analýze byly u zhoubných nádorů dělohy vytvořeny diagnostické algoritmy využívající tři imunohistochemické markery (p53, MSH6 a PMS2) a jeden molekulární test (mutační analýza POLE). Použitelnost těchto testů byla opakovaně potvrzena v prospektivních studiích.

Aplikace molekulární klasifikace u high-grade a high-risk endometriálních karcinomů umožňuje rozdělit tumory na skupinu s excelentní prognózou v případě potvrzení POLEmut, přítomnost mutace p53 (p53abn) je naopak spojována s velmi špatnou prognózou.

Karcinomy endometria charakterizovány přítomností MMRd (mismatch repair deficiencí) a nespecifickým molekulárním profilem NSMP jsou řazeny do skupiny středního (intermediate) rizika.

Molekulární klasifikace je v současné době doporučována u všech karcinomů endometria, především u high-grade tumorů. POLE mutační analýza může být vynechána u low-risk a intermediate-risk karcinomů endometria s low-grade histologickým typem.

*Molekulární klasifikace karcinomu endometria a definice prognostických rizikových skupin na základě molekulárních markerů (*ESGO-ESTRO-ESP 2021)

Riziková skupina	Molekulární klasifikace není určená	Molekulární klasifikace je stanovena
Low	Stadium IA endometroidní + low-grade** + LVSI negativní/ fokální	• Stadium I-II ***POLE*mut** endometriální karcinom, bez reziduální nemoci • Stadium IA **MMRd/NSMP** endometroidní karcinom + low-grade** + LVSI negativní/ fokální
Intermediate	• Stadium IB endometroidní + low-grade** + LVSI negativní/ fokální • Stadium IA endometroidní + high-grade** + LVSI negativní/ fokální • Stadium IA non-endometroidní (serózní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosakrom, smíšený) bez invaze myometria	• Stadium IB **MMRd/NSMP** endometroidní karcinom + low-grade** + LVSI negativní/ fokální • Stadium IA **MMRd/NSMP** endometroidní karcinom + high-grade** + LVSI negativní/ fokální • Stadium IA **p53abn** a/nebo non- endometroidní (serozní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom, smíšený) bez invaze myometria
Highintermediate	• Stadium I endometroidní + význačná LVSI, nezávisle na grade a hloubce invaze • Stadium IB endometroidní high-grade**, nezávisle na stavu LVSI • Stadium II	• Stadium I **MMRd/NSMP** endometroidní karcinom + význačná LVSI, nezávisle na grade a hloubce invaze • Stadium IB **MMRd/NSMP** endometroidní karcinom high-grade**, nezávisle na stavu LVSI • Stadium II **MMRd/NSMP** endometroidní karcinom
High	• Stadium III-IVA bez reziduální nemoci • Stadium I-IVA non-endometroidní (serozní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom, smíšený), myometriální invaze ANO, není reziduální nemoc	• Stadium III-IVA **MMRd/NSMP** endometroidní karcinom bez reziduální nemoci • Stadium I-IVA **p53abn** endometriální karcinom myometriální invaze ANO, není reziduální nemoc Stadium I-IVA **NSMP/MMRd** serozní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom, smíšený, myometriální invaze ANO, není reziduální nemoc
Pokročilá a metastatická nemoc	• Stadium III-IVA s reziduální nemocí • Stadium IVB	• Stadium III-IVA s reziduální nemocí, jakýkoliv molekulární typ • Stadium IVB, jakýkoliv molekulární typ

[Δ] Pro stadia III-IVA ***POLE*mut** endometriální karcinom a stadium I-IVA MMRd nebo NSMP clear cell karcinom s myometrální invazí nejsou k dispozici validní data pro zařazení těchto pacientek do prognostických rizikových kategorií v molekulární klasifikaci.
*Pacientky se současnou *POLE*mut a p53abn mají být řešeny jako *POLE*mut
** ve shodě s binárním FIGO gradingem, grade 1 a grade 2 karcinomy jsou označovány jako low-grade, a grade 3 karcinomy jako high-grade.
p53abn: p53 abnormal, MMRd: Mismatch Repair Deficient, NSMP: nonspecific molecular profile, *POLE*mut: polymerase Ɛ mutated

I. Chirurgická léčba:

A) Stadium I/ II

Minimálně invazivní přístup

Minimálně invazivní přístup (laparoskopie, robotická operace) je u časných stadií karcinomu endometria preferovaným přístupem a to i u pacientek s prokázaným high-risk tumorem. Peroperační vyšetření frozen section k posouzení grade a hloubky myometrální invaze se dále nedoporučuje. Důležité jsou chirurgické postupy vedoucí k minimalizaci rizika peroperačního uvolnění nádorových mas do peritoneální dutiny. V případě vysokého rizika prasknutí dělohy v průběhu

vaginální fáze operace je vhodné využít endobag, nebo extrahovat uterus z minilaparotomie. Nádory šířící se v LSK obraze v dutině břišní mimo uterus a cervix (mimo lymfatické uzliny) jsou relativní kontraindikací miniinvazivního přístupu.

Chirurgický standard

Doporučovaným chirurgickým výkonem je hysterektomie s bilaterální adnexektomií. U stadia II je indikovaná radikální hysterektomie pouze v případech, kde je zvýšení radikality nutné s cílem dosažení negativního chirurgického okraje. Stagingová infrakolická omentektomie je indikována jako standardní procedura u stadia I serosního karcinomu, karcinosarkomu a nediferencovaného karcinomu uteru. Omentektomie není nezbytná u clear-cell karcinomu.

Reoperaci s cílem kompletace chirurgického stagingu po předchozím inkompletním chirurgickém výkonu lze zvážit u high-intermediate a high-risk karcinomů endometria, pokud je informace potřebná k upřesnění rozsahu adjuvantní terapie.

V případě, že pacientka není schopna podstoupit miniinvazivní operaci, je možností volby vaginální přístup. Další možností je primární radioterapie.

Lymfatický staging

Vyšetření sentinelové uzliny je možné zvážit jako stagingovou proceduru ve skupině *low-risk* a *intermediate-risk*. Zhodnocení stavu uzlin není nezbytné v případě, že není prokázána myometrální invaze. U pacientek zařazených do rizikové skupiny low a intermediate neindikujeme systematickou lymfadenektomii.

Chirurgický lymfatický staging by měl být doporučen u pacientek ve skupině *high-intermediate* a *high*, a to v rozsahu systematické aortopelvické lymfadenektomie až po křížení levostranné renální vény s aortou. Vyšetření sentinelové uzliny je akceptovatelnou alternativou.

V případě vyšetření sentinelové uzliny je preferováno barvení indocyanínovou zelení (ICG) pomocí intracervikální aplikace barviva. Reinjekce ICG do čípku děložního je dopručena pokuď se sentinelové uzliny v průběhu výkonu nenabarví. V situaci, kdy ani opakovaná aplikace barviva neumožní detekci sentinelové uzliny na jedné pánevní straně u pacientek s high-intermediate a high rizikem, je indikovaná stranově specifická systematická lymfadenektomie.

Preferovaný je patologický ultrastaging sentinelových uzlin. Průkaz makro i mikrometastáz (do 2mm) je klasifikován jako pN1. Prognostický význam ITC - pN0(i+) nebyl dosud přesně stanoven.

V případě peroperačního průkazu pozitivní lymfatické uzliny lze od systematické lymfadenektomie upustit. Odstranění zvětšených podezřelých lymfatických uzlin v pánvi a paraaortálně lze ale i v těchto případech zvážit.

Zachování vaječníků

U premenopauzálních pacientek mladších 45let s průkazem low grade karcinomů s myometrální invazí méně než polovina tloušťky stěny lze zvážit zachování vaječníků. V těchto případech je indikovaná bilaterální salpingektomie. Prezervaci ovarií nelze doporučit u pacientek s BRCA mutací, průkazem Lynchova syndromu či jiné rodinné zátěže.

Fertilitu zachovávající postup

Při přání zachování fertility lze u pacientek s atypickou hyperplázií endometria/ EIN či invazivním karcinomem, G1 bez myometrální invaze po vyloučení gentického rizika lze nabídnout hormonoterapii progestiny za pravidelných hysteroskopických kontrol.

B) Stadium III a IV

Pokročilá stadia karinomů dělohy včetně karcinosarkomů jsou indikována k radikálnímu operačnímu výkonu včetně odstranění zvětšených a suspektních lymfatických uzlin v případě, že je dosažitelná kompletní makroskopická resekce za cenu přiměřené morbidity a zachování přiměřené kvality života. Nutností je podrobný předoperační staging a diskuze případu v multioborovém týmu.

Systematická léčba je indikovaná v situaci, kdy není možné očekávat dosažení nulového rezidua. V případě dobré odpovědi nemoci na systémovou terapii lze zvažovat i odložený operační výkon.

Preferuje se odstranění pouze suspektních zvětšených uzlin, systematicá lymfadenektomie není doporučována.

U neresekovatelných nádorů zvažujeme primární radioterapii, nebo neoadjuvantní systémovou léčbu s následnou chirurgickou resekcí nebo radioterapií dle odpovědi nemoci na léčbu. Chemoterapie má být zvažována i po definitivní radioterapii.

II) Adjuvantní léčba:

Doporučená adjuvantní terapie dle ESGO-ESTRO-ESP 2021

Riziková skupina	Doporučená adjuvantní léčba
Low risk	- bez adjuvantní terapie *Molekulární klasifikace známá:* - Endometriální karcinom stadium I a II, **POLEmut** – bez adjuvantní terapie - Endometriální karcinom stadium III a IVA, **POLEmut** – nejsou data dovolující vynechat adjuvantní léčbu
Intermediate risk	- Adjuvantní BRT - Bez adjuvantní terapie (možnost zejména u pacientek mladších 60 let) *Molekulární klasifikace známá:* - **p53abn**, karcinom omezený na polyp, nebo bez myometriální invaze – adjuvantní terapie není doporučena
High-intermediate risk (pN0, chirurgický staging proveden)	- Adjuvantní BRT (snížení rizika relapsu v oblasti poševního pahýlu) - Bez adjuvatní léčby - Adjuvantní EBRT - rozsáhlá LVSI posit. anebo stadium II - Adjuvantní chemoterapie – lze zvážit u high-grade (G3) a/ nebo rozsáhlé LVSI posit.
High-intermediate risk (cN0/ pNX, chirurgický staging neproveden	- Adjuvantní EBRT - rozsáhlá LVSI posit. a/ nebo stadium II - Přídatná adjuvantní chemoterapie – lze zvážit u high-grade (G3) a/ nebo rozsáhlé LVSI posit. - samostatná adjuvantní BRT - high-grade LVSI negat. a stadium II G1 endometrioidní ca
High risk	- Adjuvantní EBRT s konkomitantní CHT/ anebo sekvenční CHT-RT - samostatná CHT - karcinosarkom je léčený jako high-risk karcinom (ne jako sarkom)

Kurativní radioterapie (primární)

Primární radioterapie je metodou volby při kontraindikaci operačního řešení, odmítnutí operace nebo v případě inoperability. V závislosti na stadiu onemocnění může být radioterapie aplikována jako samostatná uterovaginální (resp. intrauterinní) brachyterapie nebo v kombinaci se zevní radioterapií či chemoterapií.

Paliativní radioterapie

Je indikována individuálně podle celkového stavu a podle rozsahu onemocnění.

V případě rozsáhlých krvácejících tumorů může být indikováno jednorázové hemostyptické zevní ozáření nebo brachyterapie.

III. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

Za chirurgickou léčbu je odpovědný onkogynekologický tým. U lokálně pokročilých onemocnění může být chirurgická léčba vedená multioborově ve spolupráci s urologem a chirurgem.

Radioterapie patří do kompetence radiačního onkologa. Za podávání chemoterapie je odpovědný vedoucí onkogynekologického oddělení, klinický onkolog a případně radiační onkolog (konkomitantní chemoterapie). Pacientky jsou referovány v Komisi pro gynekologické nádory.

IV. Chemoterapeutické režimy:

Indikace

- - adjuvantní léčba u klinického stadia T3, N1, event. v kombinaci s radioterapií
- - paliativní léčba u klinického stadia IV
- - léčba recidiv

Podmínky

- - performans status WHO 0, 1, 2
- - předpokládaná délka života více než 6 měsíců
- - interkurentní onemocnění umožňují dodržet kurativní dávku CHT

Standardem adjuvantní chemoterapeutické léčby je 6 cyklů chemoterapie Paklitaxel/CBDCA v třítýdenním intervalu.

Pooperační chemoterapie v rámci komplexní léčby

cytostatikum	dávka (mg/m²)	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.

Paliativní chemoterapie pokročilého a metastatického onemocnění

Neexistuje standardní II. linie léčby. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpověď na chemoterapii a relabují až po několika měsících od ukončení léčby, by mohla mít benefit z opakovaného přeléčení režimem na bázi

platiny a taxanu. Pacientky, které zrelabují brzo po iniciální terapii, mají pouze limitované možnosti. Na rozhodování o další terapii mají vliv PS, předchozí RT na oblast pánve a rozsah diseminace onemocnění.

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.*

Hormonoterapie

Hormonální léčba se používá v paliativní léčbě, 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

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)	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 progrese 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.

Cílená léčba není aktuálně hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

Léčba recidivujícího onemocnění - strategie

Léčebná strategie závisí na rozsahu a lokalizaci recidivy či progrese onemocnění, na době uplynulé od primární léčby a použitých předchozích léčebných modalitách. Nutný je individuální postup s využitím monoterapeutických postupů (chirurgické řešení, radioterapie, chemoterapie a hormonoterapie), nebo jejích kombinací. Léčebný postup určuje Komise pro gynekologické malignity.

Pánevní exenterace může být zvážená u pacientek s lokálně pokročilými tumory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení čistých resekčních okrajů. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz a relapsu v pelvických či retroperitoneálních lymfatických uzlinách může být zvažovánav 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 výše.

Neexistuje standard II. linie léčby. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpověď 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.

V. Doporučení sledování:

- kontrola za měsíc po skončené léčbě
- další kontroly po třech měsících do konce 2. roku od ukončení léčby
- v 3-5 roku sledování po 6 měsících
- dále kontroly 1× ročně

Prováděná vyšetření:

- komplexní gynekologické vyšetření
- UZ malé pánve vaginální sondou (ev. abdominální či rektální UZ)
- Ca 125 fakultativně
- v případě známek recidivy dle uvážení dispenzarizujícího lékaře

VI. Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Dispenzarizace pacientek je vedená lékařem onkogynekologické ambulance. Pacientky, které podstupují radioterapii, jsou současně sledovány radiačním onkologem.

Sarkomy děložního těla

Zhoubné mezenchymální nádory dělohy řadíme vzhledem k jejich incidenci k nádorům relativně vzácným (1,5-3/100 000), ale s ohledem na jejich mortalitu a nízké procento pacientek s pětiletým přežitím v pokročilých stadiích je to onemocnění vysoce zhoubné. Jedná se o heterogenní skupinu nádorů vycházející ze svaloviny, endometroidního stromatu nebo pojivové tkáně dělohy.

Dle WHO klasifikace rozlišujeme několik typu maligních mezenchymálních tumorů nebo smíšených epiteliálně – mezenchymálních nádorů :

- Leiomyosarkom (LMS)
- Low grade endometriální stromální sarkom (LG-ESS)
- High-grade endometriální stromální sarkom (HG-ESS)
- Nediferencovaný uterinní sarkom (undifferentiated uterine sarcoma - UUS)
- Adenosarkom (AS)
- PECom (perivascular epithelioid cell tumor) maligní varianta
- Diagnóza jiných mimořádně zřídkavých sarkomů dělohy (napr. rhabdomyosarkom) vychází z klasifikace sarkomů měkkých tkání

Průměrný věk pacientky se sarkomem dělohy se pohybuje mezi 50 – 70 rokem života a to v závislosti od typu nádoru.

Mezi identifikované rizikové faktory patří terapie Tamoxifenem. Kromě toho je výskyt sarkomů dělohy dvakrát až třikrát vyšší u žen afrického původu ve srovnání s azijskými ženami nebo ženami kavkazkého původu.

FIGO a TNM stádia pro leiomyosarkomy a endometriální stromální sarkomy děložního těla

FIGO/TNM stádium		Definice
I/T1		nádor je omezený na dělohu
	IA/T1a	nádor 5 cm nebo menší v největším rozměru
	IB/T1b	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
II/T2		nádor se šíří mimo dělohu, ale nepřesahuje hranice pánve
	IIA/T2a	nádor zaujímá adnexa unilaterálně nebo oboustranně
	IIB/T2b	nádor se šíří do extrauterinní pelvické tkáně mimo adnexa
III/T3		nádor postihuje břišní orgány
N1	IIIA/T3a	jedno ložisko v peritoneální dutině mimo pánev
	IIIB/T3b	více než jedno ložisko v peritoneální dutině mimo pánev
	IIIC	metastázy v pelvických a paraaortálních lymfatických uzlinách
IV/T4	IVA/T4	tumor infiltruje močový měchýř a/nebo konečník
	IVB	vzdálené metastázy

FIGO a TNM stádia pro adenosarkom déložního těla

FIGO/TNM stádium	Definice
I/T1	nádor limitovaný na dělohu

	IA/T1a	nádor limitovaný na endometrium /endocervix bez myometriální infiltrace
	IB/T1b	nádor infiltruje méně než polovinu myometria
	IC/T1c	nádor infiltruje ≥ 50% myometria
II/T2		nádor se šíří mimo dělohu, ale nepřesahuje hranice pánve
	IIA/T2a	nádor zaujímá adnexa unilaterálně nebo oboustranně
	IIB/T2b	nádor se šíří do extrauterinní pelvické tkáně mimo adnexa
III/T3		nádor postihuje břišní orgány
N1	IIIA/T3a	jedno ložisko v peritoneální dutině mimo pánev
	IIIB/T3b	více než jedno ložisko v peritoneální dutině mimo pánev
	IIIC	metastázy v pelvických a paraaortálních lymfatických uzlinách
IV/T4	IVA/T4	tumor infiltruje močový měchýř a/nebo konečník
	IVB	vzdálené metastázy

Symptomy

Děložní sarkomy nejsou spojeny se žádnými specifickými klinickými příznaky. K podezřelým příznakům obecně patří „rychle rostoucí děloha“ navzdory nízkým hladinám estrogenu v postmenopauzálním období. Je třeba poznamenat, že neexistuje platná definice toho, co představuje „rychlý růst“, ani nebyla zveřejněna žádná užitečná data, která by umožňovala vyhodnocení tohoto parametru z hlediska schopnosti rozlišovat mezi myomy a sarkomy.

Zobrazovací metody

Zobrazovací metody (sonografie, CT, MRT, PET-CT) nemají žádná specifická nebo spolehlivá kritéria pro detekci sarkomů. Transvaginální ultrazvuk je obecně nejdůležitějším primárním diagnostickým postupem používaným k hodnocení dělohy.

Počítačová tomografie se používá k došetření dutiny břišní - k vyloučení vzdálených metastáz. Pokud je známo, že pacientka má sarkom, měla by mít také CT hrudníku.

Základní patologické údaje

Vzorky po hysterektomii nebo po operaci děložního sarkomu by měli po zpracování poskytnout všechny níže uvedené informace.

- klasifikace typu histologického nádoru na základě klasifikace WHO
- grading ESS
- důkaz o infiltraci lymfatických uzlin nebo krevních cév (stav L a V)
- důkaz o perineurální infiltraci (stav PNI)
- staging (pTNM)
- hloubka infiltrace do myometria nebo (endo) cervikální strómy
- velikost nádoru v cm
- data pro minimální vzdálenost mezi sarkomem a příslušnou resekční linií
- klasifikace R (UICC)
- exprese estrogenového a progesteronového receptoru

Genetická predispozice

Většina sarkomů se vyskytuje sporadicky. Diagnóza děložního sarkomu v dětství nebo v rané dospělosti však může být známkou Li-Fraumeniho syndromu (LFS), zděděné familiární predispozice k určitým typům rakoviny.

A) LEIOMYOSARKOM TĚLA DĚLOŽNÍHO

Tyto tumory děložního těla se nejčastěji vyskytují ve věku mezi 45 a 59 lety. Medián věku při vzniku nemoci je 50 let . Klinické příznaky, které se u pacientek objevují zahrnují abnormální krvácení (např. krvácení v menopauze, krvácení mezi cykly) a, v závislosti na velikosti léze, pocit tlaku v gynekologické oblasti nebo břiše. V přibližně 50% případů (např. u žen s postmenopauzálním krvácením) však mohou být výsledky kyretáže a / nebo endometriální biopsie falešně negativní a neumožňují jasně vyloučit LMS

1.2 Histopatologická diagnostika

Klasifikace WHO uvádí ve své histologické diferenciaci sarkomů klasický i vřetenobuněčný leiomyosarkom, jakož i epithelioidní a myxoidní variantu.

Klasifikace WHO nestanovuje grade děložního LMS .

Diagnóza nádoru hladkého svalstva s nejistým maligním potenciálem (STUMP) by měla být provedena pouze ve výjimečných případech, pokud není možné jasně rozlišit mezi (klasickým) LMS a leiomyomem.

Prognóza

LMS jsou velmi agresivní typy nádorů s nepříznivou prognózou. Průměrné 5 leté přežití se pohybuje mezi 40 a 50%.

Dalšími prognostickými faktory jsou věk, resekční okraje, mitotický index a vaskulární invaze. Nejdůležitějšími iatrogenními negativními prognostickými faktory jsou morcellace nebo poranění nádoru, např. způsobená „myomektomií“

Hysterektomie je zlatým standardem pro chirurgickou léčbu LMS, která je omezena na dělohu. Rozhodnutí, zda je potřeba provést i resekci adnex, obvykle závisí na menopauzálním stavu pacientky. U mladých žen mohou být vaječníky zachovány bez ovlivnění prognózy. Metastázy vaječníků jsou vzácné s incidencí pouze 3% a vyskytují se téměř výhradně v případech s intraperitoneálním šířením.

Výskyt metastáz v pánevních a para-aortálních lymfatických uzlinách je u LMS nízký. Pokud je přítomno postižení lymfatických uzlin (postižení je již často detekováno intraoperačně), pak je obvykle přítomna i extrauterinní nebo hematogenní metastazování. To znamená, že systematická pánevní a para-aortální lymfadenektomie není spojena s lepší prognózou, a proto se obecně nedoporučuje.

Adjuvantní systémová terapie není obecně indikována, protože žádná randomizovaná studie nebyla schopna prokázat žádný přínos z hlediska celkového přežití.

Na základě současných výsledků prospektivních studií fáze II a studie fáze III se zdá, že pacientky s leiomyosarkomem , který je omezen na dělohu (stadium I - III A), by mohli mít prospěch ze systémové terapie po operaci bez zbytkového nádoru.

V této souvislosti bylo v malé studii fáze III (n = 81 pacientek, z nichž 19 mělo karcinosarkom) zjištěno, že kombinace doxorubicinu / ifosfamidu / cisplatiny měla významný pozitivní účinek na 3 letý PFS (55 % v kombinaci s RT vs. 41% v kontrolní skupině, která měla pouze radioterapii), ale byla doprovázena výrazně vyšší toxicitou.

Další studie fáze II (n = 47), která používala kombinovanou chemoterapii s docetaxelem a gemcitabinem následovanou doxorubicinem, měla podobně dobré výsledky, pokud jde o PFS, ale s nižší toxicitou (3 roky PFS: 57%).

Na základě těchto výsledků by se zdálo, že adjuvantní chemoterapie by měla být diskutována alespoň v určitých individuálních případech, i když dosud neexistuje důkaz, že by to vedlo k významnému zlepšení celkového přežití.

Randomizovaná studie uvádí, že adjuvantní radioterapie pánve v dávce 50,4 Gy u pacientek ve stádiu onemocnění I nebo II vedlo ke zlepšení lokální kontroly v populaci pacientek s různými sarkomovými entitami, ale v podskupině pacientek s leiomyosarkomy (n = 99) nebyl zjištěn žádný účinek, který by ovlivnil lokální recidivy (20% s radioterapií, 24% bez radioterapie) nebo celkovou míru přežití. **To znamená, že radioterapie není obecně indikována po úplné resekci LMS stádia I / II.**

Radioterapii lze zvážit u pacientek s resekcí R1 / 2 a lokálně pokročilým onemocněním, pokud je nádor omezen na pánev.

Existují důkazy, že při léčbě pacienek s recidivou nebo metastázami děložního leiomyosarkomu je kompletní chirurgická resekce spojena s lepší prognózou ve srovnání s pouze samotnou chemoterapií a / nebo radioterapií. Dvě studie provedené ve vybrané populaci pacientek uváděly zlepšení přežití (medián přežití: 45 vs. 31 měsíců, respektive 2,0 proti 1,1 roku) po úplné resekci metastáz u pacientek s leiomyosarkomem .

Paliativní systémová terapie je indikována u pacientek s vícečetnou diseminací a u pacientek s neresekabilní recidivou / metastázou, které již nelze / nemohou být léčeni chirurgicky. Taková terapie by měla být podrobně prodiskutována s pacientkou a související toxicitu je třeba pečlivě zvážit.

Existuje pouze několik účinných látek, jako je ifosfamid, gemcitabin nebo doxorubicin, které mohou být použity pro monochemoterapii, a uvádí se, že mají RR (částečné nebo úplné remise) mezi 17 a 25% .

Paclitaxel, cisplatina, topotekan a etoposid jsou méně účinné a mají RR menší než 10%

Ačkoli kombinovaná chemoterapie má vyšší RR ve srovnání s monoterapiemi, toxicita spojená s kombinovanou terapií je vyšší.

Pouze jedna prospektivní randomizovaná studie fáze II ukázala, že kombinovaná terapie je lepší než monochemoterapie, pokud jde o přežití; v této studii terapie spočívala v kombinaci docetaxel / gemcitabin Jiná studie se srovnatelným designem však nemohla potvrdit závěry první studie, takže stále ještě není jasné, zda tato kombinace nabízí pro pacientky výhody

Podle novějších údajů ze studie fáze III nebyla kombinace docetaxelu a gemcitabinu ve srovnání s monoterapií doxorubicinem přínosem pro celkovou populaci pacientů se sarkomy měkkých tkání ani pro podskupinu s LMS dělohy (střední celkové přežití: 67 vs. 76 týdny: HR: 1,14, 95% CI: 0,83 - 1,57; p = 0,41 pro celou populaci pacientů, n = 257)

Použití **trabektedinu** v druhé linii chemoterapie u metastatického onemocnění po předchozím podání antracyklinů bylo zkoumáno ve studiích fáze II a mělo by být lékem volby v této indikaci. Ačkoli očekávaný RR je velmi nízky, onemocnění se může stabilizovat až v 50% případů.

Pazopanib, inhibitor tyrosinkinázy, je další možností léčby v rámci druhé linie, která byla zkoumána ve studii fáze III, ačkoli do této studie byli zařazeni pacienti se sarkomy s různou histologií. Pokud jde o RR pacientů, u kterých došlo ke stabilizaci nemoci, platí pro pazopanib stejné tvrzení jako pro trabektedin. V této studii pazopanib významně zvýšil dobu přežití bez progrese, a to jak v celkové populaci pacientů, tak v podskupině pacientů s leiomyosarkomem

B) LOW GRADE ENDOMETRIÁLNÍ STROMÁLNÍ SARKOM

Medián věku v čase diagnózy 6. dekáda života.

Tyto nádory se obvykle klinicky projevují jako patologické krvácení, někdy společně se zvětšenou dělohou a odpovídajícími příznaky.

WHO klasifikace maligních endometriálních stromálních nádorů rozlišuje :

Low grade stromální sarkomy endometria,

High grade stromální sarkomy endometria

Nediferencované děložní sarkomy

Prognóza

Stádium onemocnění je nejdůležitějším prognostickým faktorem pro low grade ESS. 5 leté přežití specifické pro low grade ESS je 80 - 90% a 10 leté přežití je přibližně 70% . Pokud je nádor omezen na dělohu v době diagnózy (stadium I), pak jsou hodnoty ještě vyšší :100, respektive 90%. U vyšších stádií klesá OS na 40%. Pozitivní hormonální receptory jsou s ohledem na celkové přežití příznivým prognostickým faktorem

Léčbou volby je hysterektomie (bez morcellace) a adnexectomie

Existuje mnoho důkazů týkajících se endokrinní závislosti LG-ESS. Retrospektivní analýza 153 pacientek s LG-ESS zjistila signifikantně zvýšenou míru recidivy, když nebyly odstraněny vaječníky u premenopauzálních pacientek. Ani tato analýza, ani dvě další hodnocení databáze SEER nezjistila, že to mělo negativní dopad na celkové přežití. Výhody uchování vaječníků u mladších pacientek musí být pečlivě zváženy s rizikem vyšší pravděpodobnosti recidivy a musí být kriticky projednány s postiženými pacientkami.

Nezdá se, že by postižení lymfatických uzlin mělo dopad na prognózu. Neočekává se proto, že by systémová lymfadenektomie a jakékoli možnosti adjuvantní léčby založené na systémové lymfadenektomii prodlužovaly dobu přežití, což znamená, že lymfadenektomii nelze rutinně doporučit

Pooperační adjuvantní endokrinní terapie může být prodiskutována s pacientkami s onemocněním FIGO ve stadiu III a vyšším nebo po náhodné morcellaci, ačkoli prospektivní studie chybí. Údaje ze srovnávacích retrospektivních analýz adjuvantní léčby podporují použití buď medroxyprogesteronacetátu 200 mg / denně nebo megestrol acetátu 160 mg / denně nebo jako alternativy k inhibitorům aromatázy (letrozol 2,5 mg / d , anastrozol 1 mg / d nebo exemestan 25 mg / d). Vhodná délka trvání adjuvantní léčby nebylo dostatečně prozkoumáno. V současné době se diskutuje o období 5 let

O adjuvantní chemoterapii nejsou k dispozici žádné platné údaje.

Velká epidemiologická studie z USA provedená u 3650 pacientek s děložním sarkomem ukázala, že adjuvantní pánevní radioterapie (± brachyterapie) měla významný pozitivní účinek na přežití bez lokální recidivy jak pro celkovou populaci pacientů, tak pro podskupinu pacientů s ESS (n = 361: po 5 letech: 97 vs. 93%; po 8 letech 97 vs. 87%). Ale další velká epidemiologická studie z USA u celkem 1010 pacientů s ESS nebyla schopna potvrdit, že adjuvantní radioterapie měla významný přínos pro celkové přežití. Jediná relevantní randomizovaná studie o použití pánevní radioterapie u pacientek s děložním sarkomem zahrnovala 30 pacientek s endometriálními stromálními sarkomy, ale neprováděla samostatnou analýzu přežití pro tuto podskupinu pacientek. Vzhledem k nejasným údajům a střednědobým a dlouhodobým vedlejším účinkům adjuvantní radioterapie, je-li lokálně-regionální kontrola již dobrá, není tato léčba obecně indikována.

Endometriální stromální sarkomy mají obvykle lepší prognózu ve srovnání s leiomyosarkomy. Recidivy onemocnění se mužou objevit i po desetiletích. V každém případě v případě objevení se lokální recidivy nebo metastáz je vždy nutné zvážit možný chirurgický zákrok s cílem úplné makroskopické resekce

Cílená radioterapie je paliativní možností pro lokální nebo lokálně-regionální recidivu, kterou nelze resekovat.

Systémová terapie může být podávána v případech s pooperačním reziduálním nádorem, inoperabilní recidivou a se vzdálenými metastázami low grade stromálního sarkomu. Vzhledem k vysoké expresi estrogenových a progesteronových receptorů se progestiny

nebo inhibitory aromatázy používají k léčbě této skupiny nádorů.

Retrospektivní analýzy ukázali účinnost medroxyprogesteronacetát u v dávce 200 mg / d nebo megestrol acetátu v dávce 160 mg / d. Pacientky dosahovali RR až 82%

Alternativně, i když je k dispozici méně údajů, se zdá, že inhibitory aromatázy mají také efekt v terapii low grade stromálního sarkomu (letrozol 2,5 mg / d, anastrozol 1 mg / d nebo exemestan 25 mg / d) ek

Tamoxifen nesmí být použit pro endokrinní terapii, nakolik představuje rizikový faktor pro děložní sarkom,. Jakákoli probíhající terapie tamoxifenem by měla být přerušena. Pokud je použití tamoxifenu indikováno kvůli rakovině prsu, měla by být léčba převedena na inhibitor aromatázy.

C) HIGH GRADE ENDOMETRIÁLNÍ STROMÁLNÍ SARKOM A NEDEFERENCOVANÝ STROMÁLNÍ SARKOM

Přestože mezi HG-ESS a UUS existují výrazné patologicko anatomické rozdíly, obě entity sdílejí řadu podobností, pokud jde o jejich výskyt, klinické příznaky, prognózu a dokonce i terapii, a proto jsou popsány společně

Staging odpovídá stagingu pro LMS.

Medián nástupu onemocnění se pohybuje kolem 60 roku věku. Tyto nádory se obvykle projevují patologickým krvácením, někdy společně se zvětšenou dělohou s odpovídajícími příznaky.

Jak již bylo zmíněno, pojem „nediferencovaný endometriální sarkom (UES)“, který byl stále zařazen do klasifikace WHO z roku 2003, již není zahrnut do nejnovější klasifikace WHO 2, a proto by se již neměl používat.

Prognóza

Pokud jde o prognózu, prognóza HG-ESS sa pohybuje mezi příznivější prognózou spojenou s LG-ESS a prognózou agresivních nediferencovaných děložních sarkomu (UUS).

Protože je však nemoc často detekována pouze v pozdějších stádiích, je prognóza obecně nepříznivá s mediánem celkového přežití jen 1 - 2 roky

Chirurgická terapie

Léčba volby zahrnuje hysterektomii (bez morcellace) a bilaterální adnexectomií. Není jasné, zda adnexa premenopauzálních žen může být ponechána in situ.

Ačkoli pozitivní pánevní a / nebo para-aortální lymfatické uzliny jsou spojeny s horší prognózou, v současné době neexistuje žádný důkaz, že jejich chirurgické odstranění následované následnou adjuvantní terapií by vedlo ke zlepšení této omezené prognózy.

V současné době neexistují žádné platné údaje o přínosu adjuvantní chemoterapie, což znamená, že musí být projednána individuálně.

Adjuvantní systémová terapie a radioterapie

Údaje o adjuvantní radioterapii jsou omezené. Multicentrická retrospektivní analýza vyhodnotila 59 pacientek s endometriálními stromálními nádory, z nichž 29 mělo nediferencovaný sarkom dělohy (58% mělo onemocnění ve stadiu I nebo II (FIGO 1988) . 86% pacientů dostalo pánevní teleradioterapii (48 Gy) a 51% dostalo brachyterapii. Celkové přežití u pacientek s nediferencovanými děložními sarkomy po 5 letech bylo 65% a 40% mělo lokoregionální kontrolu. Multivariační analýza ukázala, že v celkové populaci pacientek (high grade stromální sarkom endometria a nediferencovaný sarkom dělohy) byla pánevní radioterapie spojena s výrazně zlepšeným celkovým přežitím. Vzhledem k omezenému počtu případů a retrospektivní analýze však není možné vyvodit konečné závěry.

Léčba metastáz a recidivy

Existují náznaky, že recidivy sarkomů jsou histologicky heterogenní (vykazují znaky jak nádorů vysokého, tak i nízkého stupně) a že u nádorů se s pozitivními steroidními receptory endokrinní terapie ovlivňuje pouze low grade histologii nikoli high grade. Proto na rozdíl od LG-ESS nehraje endokrinní terapie v jejich léčbě žádnou roli.

Pokud jde o použití chemoterapie, může být tato nádorová entita léčena podobně jako u jiných vysoce agresivních sarkomů měkkých tkání, i když celkové specifické údaje v tomto bodě jsou omezené.

D) DĚLOŽNÍ ADENOSARKOM

Tato vzácná entita se vyskytuje u pacientek všech věkových skupin, ale vrchol incidence je přítomen v 6. a 7. dekádě života ženy.

Podle klasifikace WHO jsou adenosarkomy (AS) definovány jako smíšené epitelově -mezenchymální nádory dělohy složené z benigní epiteliální a maligní mezenchymální složky.

Pokud mezenchymální složka odpovídá high grade sarkomu (high grade polymorfismus, vyšší mitotický grade , možná myometriální nebo cervikální stromální invaze a žilní invaze) a pokud je detekována ve více než > 25% nádoru – je diagnostikován adenosarkom se sarkomatoidní složkou

Prognóza

Míra recidivy u adenosarkomu bez sarkomativní složky je 15 - 25%, ale u pacientek se sarkomatoidní složkou se zvyšuje na 45 - 70%. Vyšší míra recidivy byla také hlášena u případů s hlubší invazí myometria, invazí lymfatických uzlin, vysoce maligní heterologní stromální složkou a / nebo extrauterinním šířením. Úmrtnost typického adenosarkomu je 10 - 25%, ale může být až 75% u adenosarkomu se sarkomatoidní složkou.

Chirurgické ošetření

Stejně jako u jiných sarkomů je léčbou volby hysterektomie bez morcellace. Není jasné, zda by měla být adnexa také odstraněna.

Přínos systematické pánevní a para-aortální lymfadenektomie rovněž není jasný. Pravděpodobnost postižení lymfatických uzlin je pouze 3 - 4%. Vzhledem k tomuto nízkému výskytu a skutečnosti, že stav lymfatických uzlin nemá žádný vliv na přežití pacienta, se systematická lymfadenektomie běžně nedoporučuje.

Adjuvantní systémová terapie a radioterapie

Dosud nebyl zaznamenán žádný přínos pro žádnou adjuvantní terapii. Na základě 1884 případů v databáze SEER nemá chemoterapie žádný vliv na přežití a pooperační radioterapie dokonce negativně ovlivňuje přežití.

Stejně jako u jiných děložních sarkomů není v současné době po kompletní chirurgické resekci indikována ani adjuvantní systémová terapie ani radioterapie.

Pokud byla chirurgická resekce neúplná nebo v případech s pokročilým onemocněním, měl by ošetřující lékař zvážit, zda je přítomno sarkomatoidní přerůstání a / nebo zda je přítomna exprese hormonálního receptoru; následné ošetření by mělo být podobné jako u HG-ESS nebo LG-ESS.

Léčba metastáz a recidivy

Vzhledem k nedostatku údajů by měl být přístup podobný přístupu, který je používaný pro jiné sarkomy dělohy a doporučuje se chirurgický zákrok s úplnou resekcí.

Radioterapie může být použita jako paliativní léčba lokální inoperabilní recidivy nebo po operaci k léčbě izolovaných nálezů.

Neexistuje žádný optimální režim pro systémovou terapii. Recidiva adenosarkomu se sarkomatidním přerůstáním by měla být léčena stejným způsobem jako u jiných high grade sarkomů. Recidiva adenosarkomu bez sarkomatoidního přerůstání, ale s expresí hormonálních receptorů, by měla být léčena stejným způsobem jako LG-ESS.

Chemoterapie sarkomů

Leiomyosarkom těla děložního

Tyto sarkomy představují nejčastější sarkomy dělohy.

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/m2	1	à 21d
nejúčinější režim v monoterapii			

gemicitabine	1000 mg/m^2	1, 8, 15	à 28 d
Další možnosti terapie			
pazopanib	800 mg	p.o.	kontinuálně
trabectedin	1,5 mg/m2	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 CAVE- Tamoxifen je v terapii kontraindikován)

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:

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 ifosfamid Mesna	50 5 g/m^2 kontinuálně	1. 24 hod.	à 3–4 týdny
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

9. Literatura:

1. https://guidelines.esgo.org/about/guidelines-in-development/endometrial-cancer/
2. Cibula, D., Petruželka, L. a kolektiv: Onkogynekologie, 1. vydání, Grada Publishing a.s., Praha, 2009: s.: 457 – 497.
3. Ayhan, A., Reed, N., Gultekin, M., Dursun, P.: Textbook of Gynaecological Oncology, 2. vydání, Gunes Publishing, Ankara, 2012.
4. Princ D., Garčicová J., Šlampa P. a kol.: Zhoubné nádory děložního těla. In: Šlampa P. a kol.: Radiační onkologie v praxi, Třetí aktualizované vydání. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2011, s. 157 – 161, ISBN 978-80-86793-
5. https://www.svod.cz/report.php?diag=C54&type=pdf
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Novotný J., Vítek P., Kleibl Z. A kolektiv: Onkologie v klinické praxi, Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů, 3. vydání, Mladá fronta a.s., 2019, s. 425-433
11. Gatta G, Capocaccia R, Botta L et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. Lancet Oncol 2017; 18 (8): 1022-1039.
12. de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. PLoS One 2021; 16 (2): e0246958.
13. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res 2002 (397): 40-52.
14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours., 5th edition2020.
15. Diaz-Perez JA, Nielsen GP, Antonescu C et al. EWSR1/FUS-NFATc2rearranged round cell sarcoma: clinicopathological series of 4 cases and literature review. Hum Pathol 2019; 90: 45-53.
16. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L et al. Sarcomas With CICrearrangements Are a Distinct Pathologic Entity With Aggressive Outcome: A Clinicopathologic and Molecular Study of 115 Cases. Am J Surg Pathol 2017;41 (7): 941-949.
17. Kao YC, Owosho AA, Sung YS et al. BCOR-CCNB3 Fusion PositiveSarcomas: A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 36 Cases With Comparison to Morphologic Spectrum and Clinical Behavior of Other Round Cell Sarcomas. Am J Surg Pathol 2018; 42 (5): 604-615.
18. Kao YC, Sung YS, Zhang L et al. Recurrent BCOR Internal Tandem Duplication and YWHAE-NUTM2B Fusions in Soft Tissue Undifferentiated Round Cell Sarcoma of Infancy: Overlapping Genetic Features With Clear Cell Sarcoma of Kidney. Am J Surg Pathol 2016; 40 (8): 1009-1020.
19. Gronchi A. ESMO-EURACAN-PaedCan-GENTURIS Clinical Practice Guidelines on soft tissue sarcomas. 2021.
20. Frezza AM, Botta L, Trama A et al. Chordoma: update on disease,epidemiology, biology and medical therapies. Curr Opin Oncol 2019; 31 (2):114-120.
21. Blay JY, Soibinet P, Penel N et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. Ann Oncol 2017; 28 (11): 2852-2859.
22. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 8 ed.New York: American Joint Committee on Cancer; 2017.