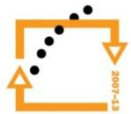




EVROPSKÁ UNIE



Základy klinické onkologie

Karcinom děložního čípku

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Gynekologické nádory

Karcinom zevního genitálu - vulvy

Karcinom pochvy

Karcinom děložního čípku

Nádory těla děložního

Nádory vaječníků

Incidence a mortalita na gynekologické malignity, údaje pro rok 2008

ZN vulvy	ŽENY	
	abs. počet	na 100 000
incidence	201	3,77
mortalita	92	1,73
prevalence	1402	26,3

ZN vaginy	ŽENY	
	abs. počet	na 100 000
incidence	49	0,92
mortalita	26	0,49
prevalence	365	6,8

ZN čípku děložního		ŽENY	
		abs.	na 100 000
C53	incidence	1021	19,15
	mortalita	395	7,41

ZN ovaria		ŽENY	
		abs.	na 100 000
C56	incidence	1161	21,9
	mortalita	678	12,8

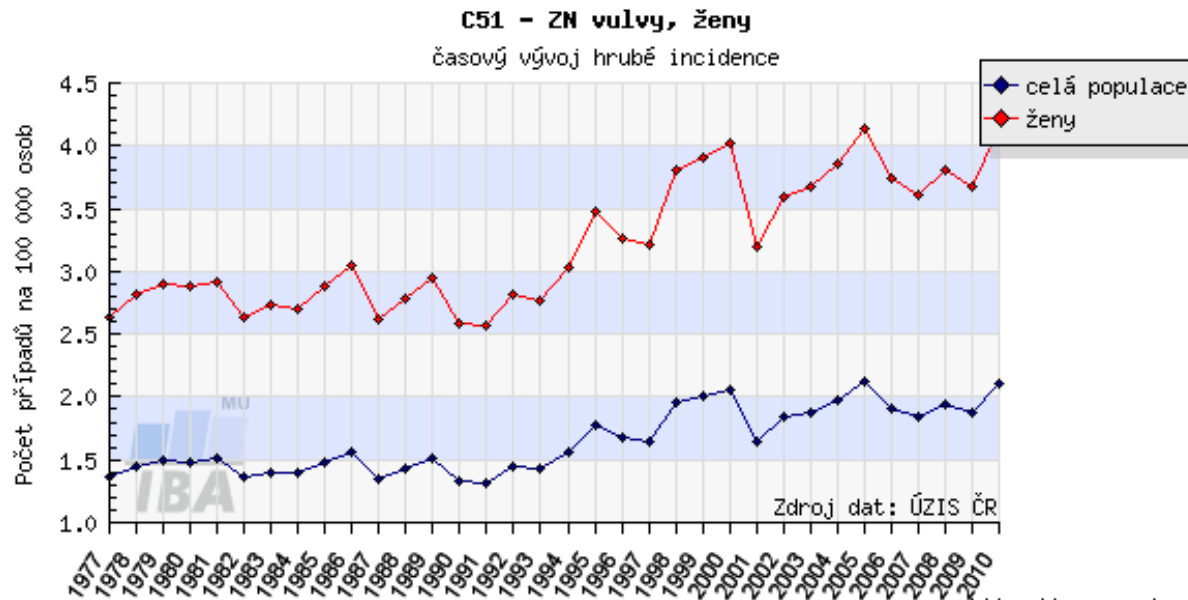
ZN těla děložního		ŽENY	
		abs.	na 100 000
C54	incidence	1839	34,44
	mortalita	509	9,55

Zhoubné nádory vulvy

V České republice se incidence dlouhodobě pohybuje mezi 3,0 - 3,8 / 100 000 žen

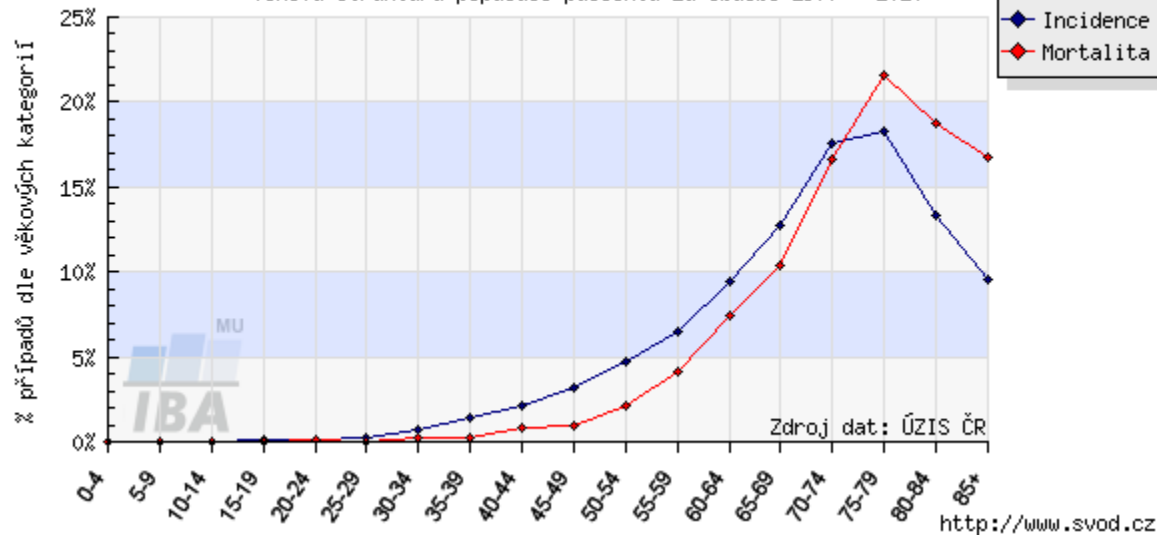
Diagnostikováno v ČR **170–200 nových onemocnění / rok**, umírá přibližně 75–100 žen.

Průměrný věk žen s invazivními nádory 69 = nejvyšší ze všech gynekologických zhoubných nádorů



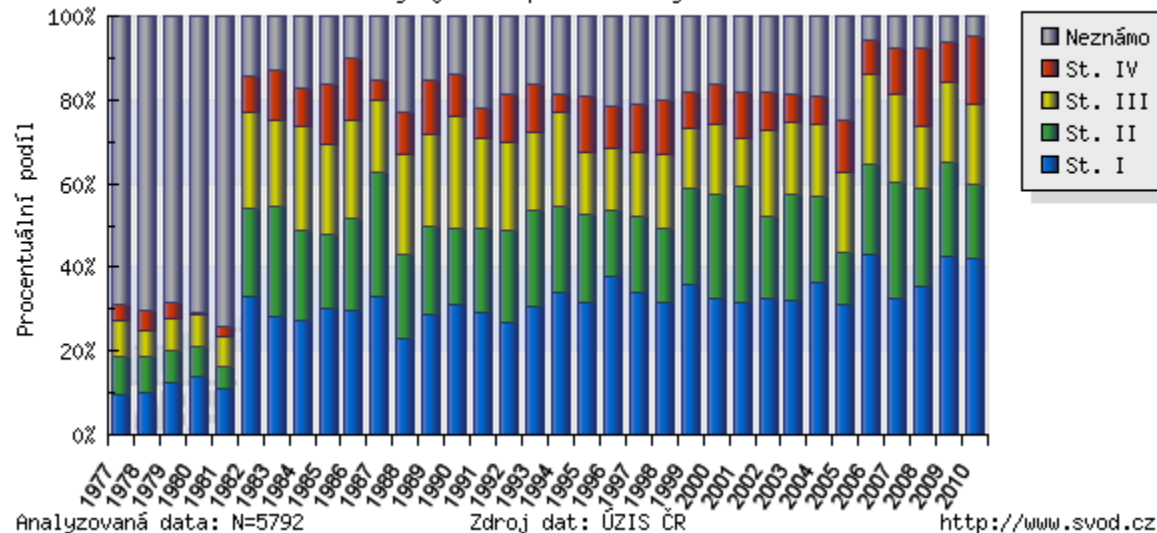
C51 - ZN vulvy, ženy

věková struktura populace pacientů za období 1977 - 2010



C51 - ZN vulvy, ženy

vývoj zastoupení klinických stadií



Pseudotumory:

- Curuncula urethralis – původ nejasný, většinou po infekcích

- **Condylomata accuminata** – s koilocyty, v nichž **HPV 6 a 11**

Koilocyty – buňky s nukleární hyperchromázií, angulací a perinukleární vakuolizací (ve vakuolách **HPV+**)

- Moluscum contagiosum – virová infekce : poxvirus

Leukoplakie: klinický pojem, světlá místa na sliznici

Možné příčiny:

Lichen simplex chronicus (= dlaždicová hyperplasie s hyperkeratózou)

Lichen sclerosus et atrophicus (klinicky tzv. kraurosis vulvae)

Dysplázie - VIN 1,2,3 (**vulvární intraepiteliální neoplázie**)

(VIN 1 - s koilocyty, často multicentrické, někdy považováno za totožné s condyloma planum, VIN)

Condylomata accuminata

- Benigní forma HPV infekce
- Správný český název - špičaté fíčky
- Nesprávný, rozšířený - genitální bradavice
- Kondylomata – odhad 100 000 ročně
- Vulva, pochva, čípek, penis, konečník ...
- Neestetické, sexuálně dysfunkční onemocnění

Kondylomata na vulvě



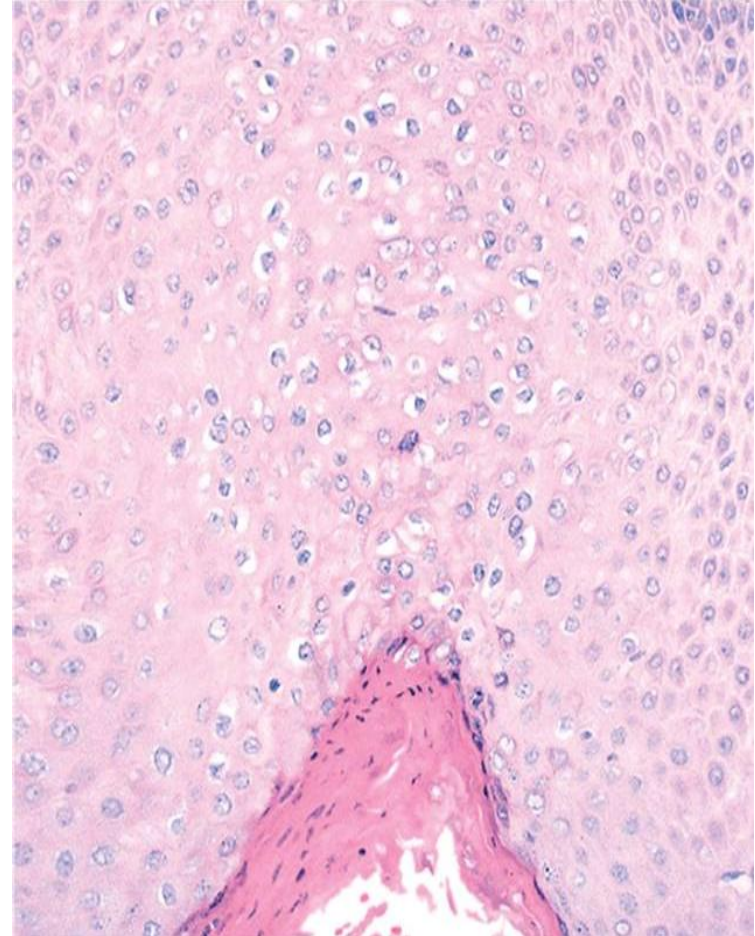
HPV 6 a HPV 11 mohou za více jak 90 % případů

Condylomata accuminata vulvae



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

četná condylomata vulvae



koilocytóza



Karcinom vulvy

Zhoubné nádory vulvy

Patogeneze onemocnění

Souvislost s HPV infekcí

- Výskyt v mladším věku (35-50 let)
- Rozvoj na podkladě VIN (vulvární intraepiteliální neoplázie)
- Multifokální výskyt
- Pomalejší růst

Na podkladě mutací (bez souvislosti s HPV)

- U starších žen (nad 70 let)
- V terénu dystrofických změn (lichen sclerosus, skvamózní hyperplazie)
- Agresivnější růst, časnější metastazování

Dystrofie (doporučený souhrnný termín pro lichen sclerosus, M. Paget, M. Bowen, Queyratovu erytroplázii = carcinoma in situ)

Imunosuprese -100x vyšší riziko po transplantaci ledvin

Histologie

Skvamózní karcinomy (více než 90%)

Basocelulární karcinom (2-5%)

Maligní melanom (2-10%)

Adenokarcinomy (např. z Bartholiniho žláz)

Sarkomy

Zhoubné nádory vulvy

Stanovení diagnózy

Snadno přístupná lokalita vyšetření *versus*

Vysoký věk pacientek (nenavštěvují gynekologa, stydí se, s problémem se nesvěří ani v rodině)
=> častý výskyt lokálně pokročilých nádorů

Příznaky onemocnění

Svědění = Pruritus (38-71%)

Krvácení

Vřed = Ulcerace

Bolesti

Asi 5% karcinomů je rozpoznáno jako náhodný nález (duplicita u karcinomu čípku děložního či karcinomu anu)

Spádová lymfatická oblast

-U lateralizovaných tumorů stejnostranné povrchové i hluboké inguinofemorální uzliny

-Je-li zaznamenáno postižení stejnostranných LU, roste riziko postižení druhostranných inguinofemorálních uzlin

-Nádory v oblasti střední čáry metastázuji oboustranně

-Postižení pánevních uzlin při negativních inguinofemorálních uzlinách je nepravděpodobné

Zhoubné nádory vulvy

Staging – obecné principy;

Léčba - karcinomy : operační léčba, eventuálně doplněná radioterapií

TNM a FIGO klasifikace:

TNM		FIGO
T1	omezen na vulvu/perineum	I
T1a	velikost ≤ 2cm, stromální invaze ≤ 1,0mm	IA
T1b	velikost > 2cm nebo stromální invaze > 1,0mm	IB
T2	dolní uretra, pochva, anus	II
T3	horní uretra, pochva, sliznice močového měchýře, rekta, fixace ke kosti pánve	IVA
N1a	1-2 metastázy < 5mm	IIIA
N1b	1 metastáza ≥ 5mm	IIIA
N2a	3 a více metastáz < 5mm	IIIB
N2b	2 a více metastáz ≥ 5mm	IIIB
N2c	extrakapsulární šíření	IIIC
N3	fixované	IVA
M1	vzdálené metastázy	IVB

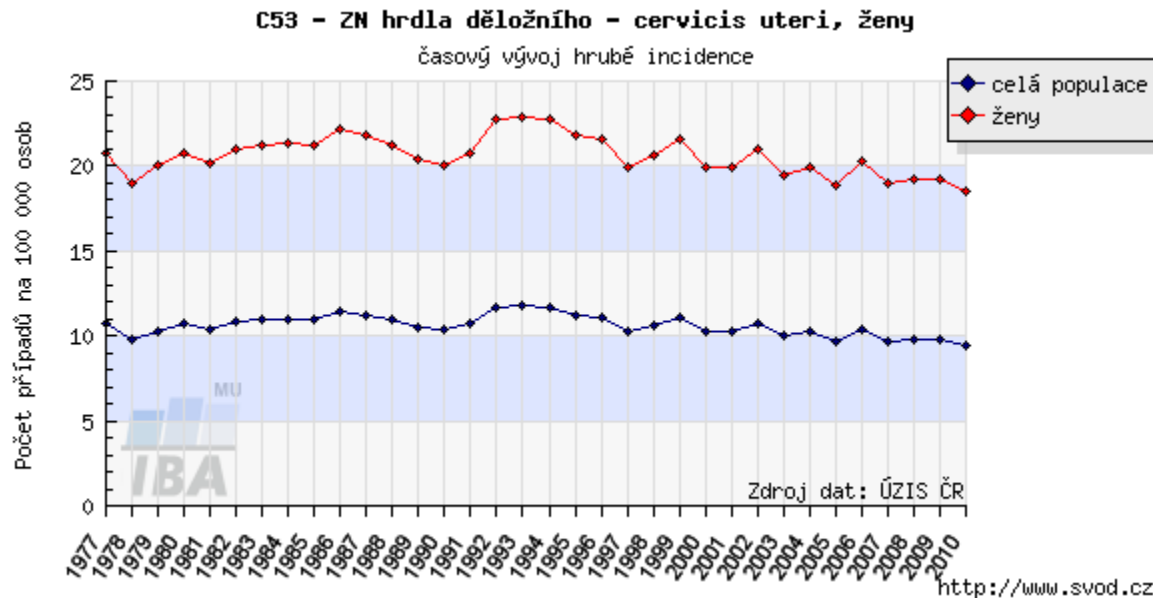
Prognóza 5-letého přežití

STADIUM	% patientek přežívajících 5-letý interval
I	91
II	81
III	48
IV	15

Zhoubné nádory děložního čípku

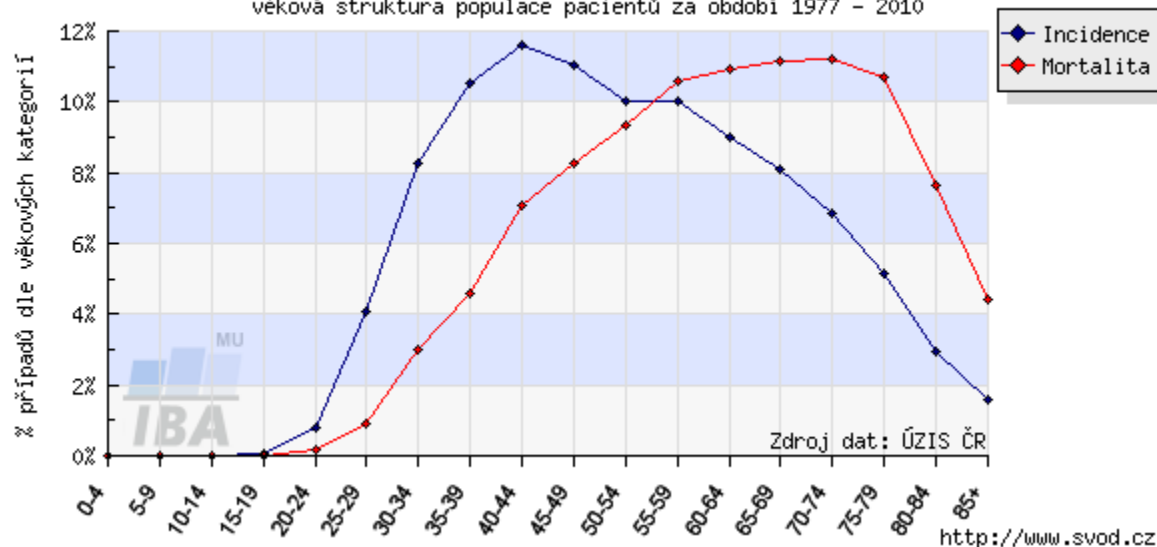
Incidence: v ČR ročně nově dg. 1050 až 1100 nových nádorů

Země EU měly před rozšířením průměr incidence 9,2/100000, po přistoupení bývalých „postkomunistických“ zemí incidence stoupla na 12,8/100000 .. Česko, Maďarsko, Polsko a pobaltské republiky mají incidenci dlouhodobě okolo 20 /100 000 žen. Lucembursko, Finsko, Francie, Holandsko, Belgie, Anglie dnes mají incidenci hluboko pod 8/100 000.



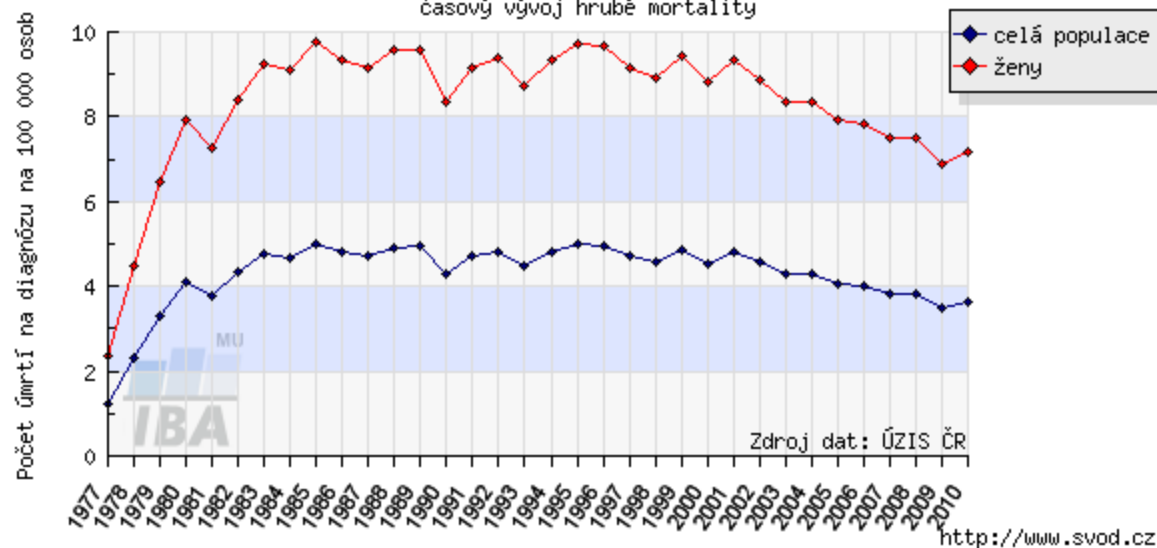
C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

věková struktura populace pacientů za období 1977 - 2010



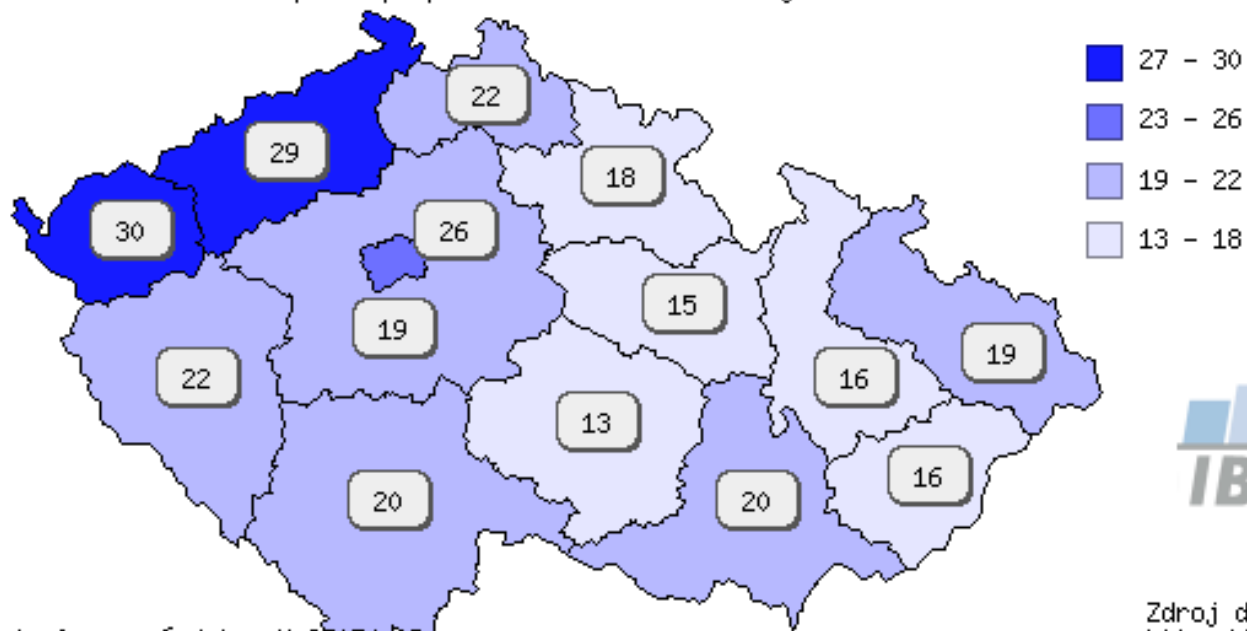
C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

časový vývoj hrubé mortality



C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri - Incidence, ženy

počet případů na 100000 žen v krajích za období 1977-2010



Analyzovaná data: N=37174

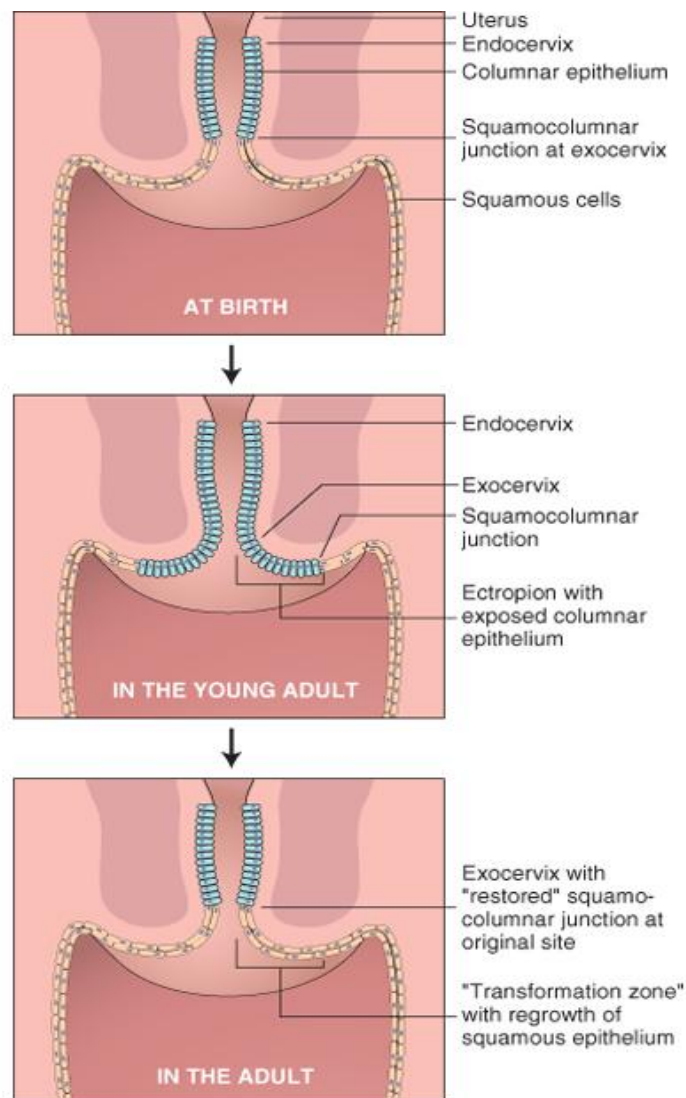
Zdroj dat: ÚZIS ČR
<http://www.svod.cz>

Ektropium

V dětství – cylindrický jednovrstevný epitel je pouze v endocervixu, na exocervixu je epitel dlaždicový

V adolescenci – cylindrický epitel přesahuje na exocervix, kde vytváří ektropium

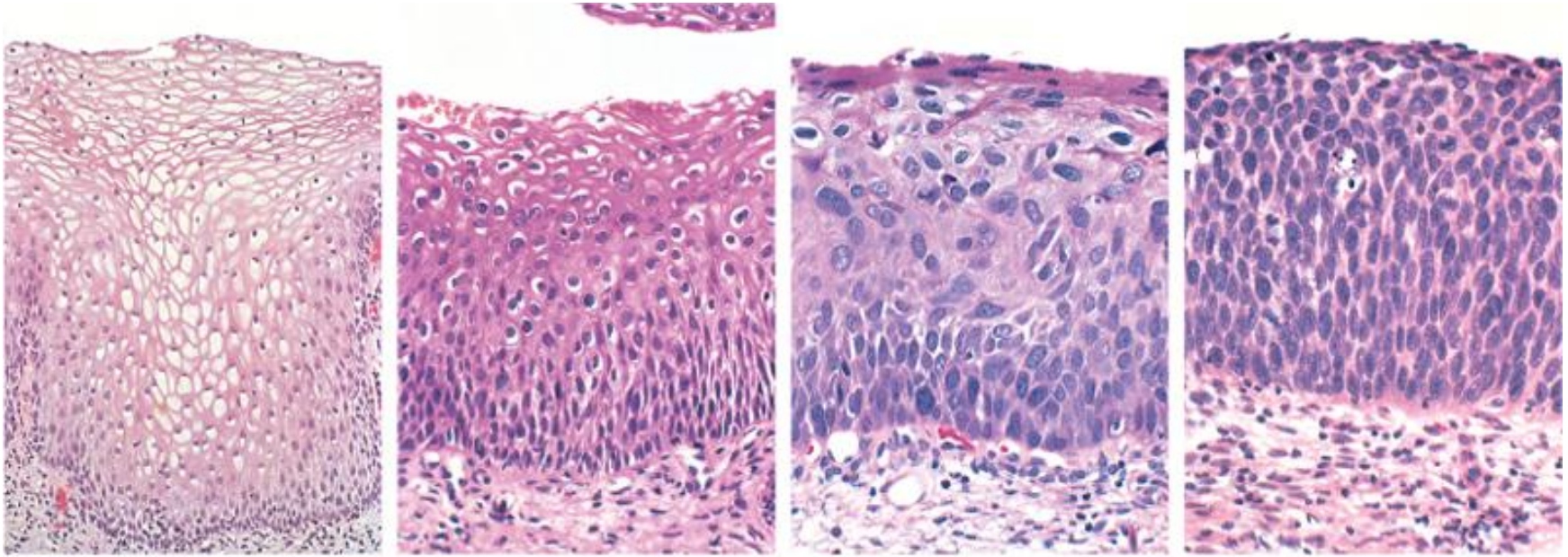
V dospělosti – na exocervixu se vytvoří metaplastický dlaždicový epitel, který představuje „**transformační zónu**“. V ní pak mohou vznikat dysplázie.



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)

CIN v místě transformační zóny



Normal

CIN I

CIN II

CIN III

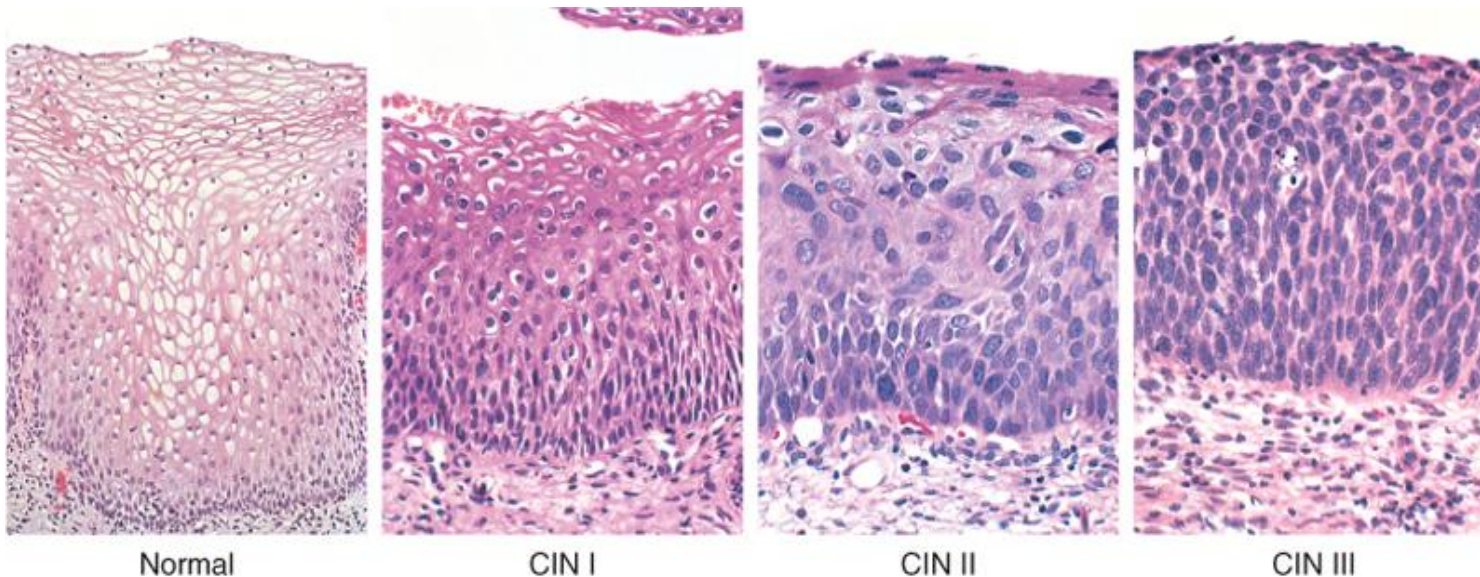
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Normální epitel

Koilocytická atypie

Progrese atypie

Difuzní atypie =



Normal

CIN I

CIN II

CIN III

© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

CIN jsou definovány jako alterace dlaždicového epitelu, charakterizované abnormální buněčnou proliferací, vyhráváním a cytologickými atypiami /především jadernými - hyperchromásie, zvětšení - nárůst N/C poměru, pleomorfismus/, které jsou v různé míře přítomny ve všech vrstvách epitelu, bez ohledu na stupeň cytoplazmatické maturace.

Jejich grading /CIN 1, 2 a 3 / je pak založen na části epitelu vykazující známky vyhrávání

Terapie CIN se řídí tíží léze a výsledky kolposkopie. Pacientky s biopticky ověřenou CIN 1 a uspokojivým kolposkopickým nálezem se buď pouze sledují či léčí /ablace,excize/.

Hlavními metodami léčby pro pacientky s biopticky ověřenou CIN2,3 jsou pak ablace či excize.

Nejvyšší riziko maligní transformace buněk děložního čípku představují především **HPV typy 16 a 18**

Přítomnost DNA high-risk HPV se prokazuje v 99,7% u spinocelulárního karcinomu a v 95 % u adenokarcinomu.

K odhalení typu HPV infekce slouží hybridizační testy.

Každoročně se ve světě infikuje virem HPV asi 300 milionů žen, z toho asi 100 milionů subtypem 16 a 18.

Maximum výskytu pozorujeme u sexuálně aktivních žen před dosažením 25. roku věku (15–40 %), poté klesá a po 35. roce věku persistuje virus pouze u 5–10 % žen.

Persistence HPV v epitelu čípku děložního souvisí s neschopností imunitního systému eliminovat virus

Ke vzniku samotného nádoru přispívají další tzv. nádorové promotory, všeobecně známé rizikové faktory – sexuálně přenosné infekce, časné zahájení pohlavního života, pohlavní promiskuita, kouření, porucha imunity.

HPV, čeled Papillomaviridae

neobalené dsDNA viry, jejichž replikace probíhá v jádře hostitelské buňky

Pro papillomaviry je charakteristická jak druhová, tak tkáňová specifita. Byly detekovány u širokého spektra obratlovců, kromě lidských papillomavirů jsou známy např. králičí, hovězí, kočičí, nebo papouščí, ale dosud nebyl zaznamenán jejich mezidruhový přenos.

Podle typu infikovaného epitelu lze rozlišovat typy kožní, slizniční a dále některé typy nacházené současně jak v lézích kůže, tak i sliznic.

Podle svého onkogenního potenciálu se HPV dělí na vysoce rizikové typy (high risk, HR) a typy nízké rizikové (low risk, LR)

K HR patří např. typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, mezi LR typy řadíme např. typ 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 74.

Pro rutinní preventivní a diagnostický screening cervikálních lézí obvykle plně postačuje určení HPV negativity nebo HPV positivity, v případě positivity určení přítomnosti některého typu ze skupiny HR HPV, případně podle charakteru léze i LR HPV

Nejpoužívanější metodou je **Hybrid Capture II systém (Digene)**, který používá pro hybridizaci RNA sondy jak pro skupinu HR HPV typů (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68), tak pro skupinu LR HPV typů (6,11,42,43,44)

Jeho podstatou je metoda založená na přímé hybridizaci HPV DNA

po hybridizaci specifické skupiny sond a vzniklé hybridy se detekují pomocí specifických protilátek konjugovaných s příslušným detekčním enzymem, v tomto případě nejčastěji za použití chemiluminiscenčního substrátu. Pro zvýšení citlivosti detekce se využívá metoda amplifikace signálu, tím se tato metoda stává srovnatelně citlivou s detekcí na bázi PCR. Touto metodou lze podle některých publikací detekovat přítomnost papillomavirů s citlivostí již od 1pg HPV DNA/ml.

Přetrvávání viru v epitelu (v této fázi nemusí být detekovatelné cytologií nebo kolposkopií ještě žádné změny) i po 35 roce života je největším rizikem pro vznik přednádorového stavu a karcinomu.

V současné době jsou skrínigové programy založeny ve všech rozvinutých zemích na onkologické cytologii, řada zemí nyní doplňuje k zvýšení spolehlivosti skrínigu HPV testaci na onkogenní typy. Skrínig cervikálního karcinomu je dnes ve světě uznáván jako nejefektivnější ze všech skrínigových programů

Historie očkování proti HPV

- Počátek 90.let – role HPV ve vzniku karcinomu čípku
- Polovina 90. let klinické studie
- 2005 - 6 uvedeny vakcíny na světový trh
- U nás registrovány od 2007
- 2010 revize indikací

Benefity očkování

- Přinese
 - lepší výsledky při prevencích
 - menší pravděpodobnost přísnějšího sledování
 - redukce výkonů na čípku
- Snížení rizika karcinomu čípku
- Event. minimalizaci rizika kondylomat

Očkovací omyly

- Očkování ženu nezabaví nutnosti prevence
- Nechrání před pohlavně přenosnými nemocemi

Úspěšnost očkování

- Proti 16,18 cca 96%, vedlejší vliv i na ostatní maligní typy HPV
- → redukce onkologického rizika o 80% při očkování v optimálním věku
- Očkování pozdější 75 – 78%
- Proti 6,11 (kondylomatům) 98 – 99% bez ohledu na věk

Kdy očkovat?

- Optimální čas - 2 parametry
 - 1 až 2 roky před startem intimního života
 - 11 až 13 let – nejlepší imunitní odpověď
- V našich podmínkách mezi 13 - 15 lety
- Vhodné a možné v každém věku

Další indikace

- Prokázané
 - karcinom hrtanu
 - benigní polypy hrtanu
- Před dokončením studií
 - karcinom tlustého střeva a konečníku
 - plicní karcinomy
- Mnoho dalších v různých fázích výzkumu

Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?

Kang WD, Choi HS, Kim SM.

Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Republic of Korea.

Abstract

OBJECTIVES: This study was conducted to determine whether vaccination with the quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3) is effective in preventing recurrence of CIN2-3.

METHODS: Between August 2007 and July 2010, 737 patients aged 20-45years who were diagnosed with CIN2-3 were treated by LEEP and followed. Three hundred and sixty patients were vaccinated with the quadrivalent HPV vaccine after LEEP (vaccination group), and 377 patients were followed without vaccination (non-vaccination group). The vaccination group received the first dose at 1week after LEEP and the remaining two doses two and six months later. Post-LEEP follow-up was performed at 3, 6, 9, 12, 18, and 24months during the first 2years and yearly thereafter.

RESULTS: Irrespective of causal HPV type, 36 (4.9%) patients developed recurrence. In the vaccination group (360 patients), 9 patients (2.5%) developed recurrence, whereas 27 patients (7.2%) in the non-vaccination group (377 patients) developed recurrence. In patients infected with HPV 16 and/or 18 type, 5 patients (2.5%) in the vaccination group (197 patients) and 18 patients (8.5%) in the non-vaccination group (211 patients) developed recurrent disease related to vaccine HPV types (HPV 16 or 18 types) after LEEP ($P<0.01$). Multivariate analysis showed that no vaccination after LEEP was an independent risk factor for recurrent CIN2-3 (HR=2.840; 95% confidence interval, 1.335-6.042; $P<0.01$).

CONCLUSIONS: Vaccination with the quadrivalent HPV vaccine after treatment may be considered in preventing recurrence of CIN2-3.

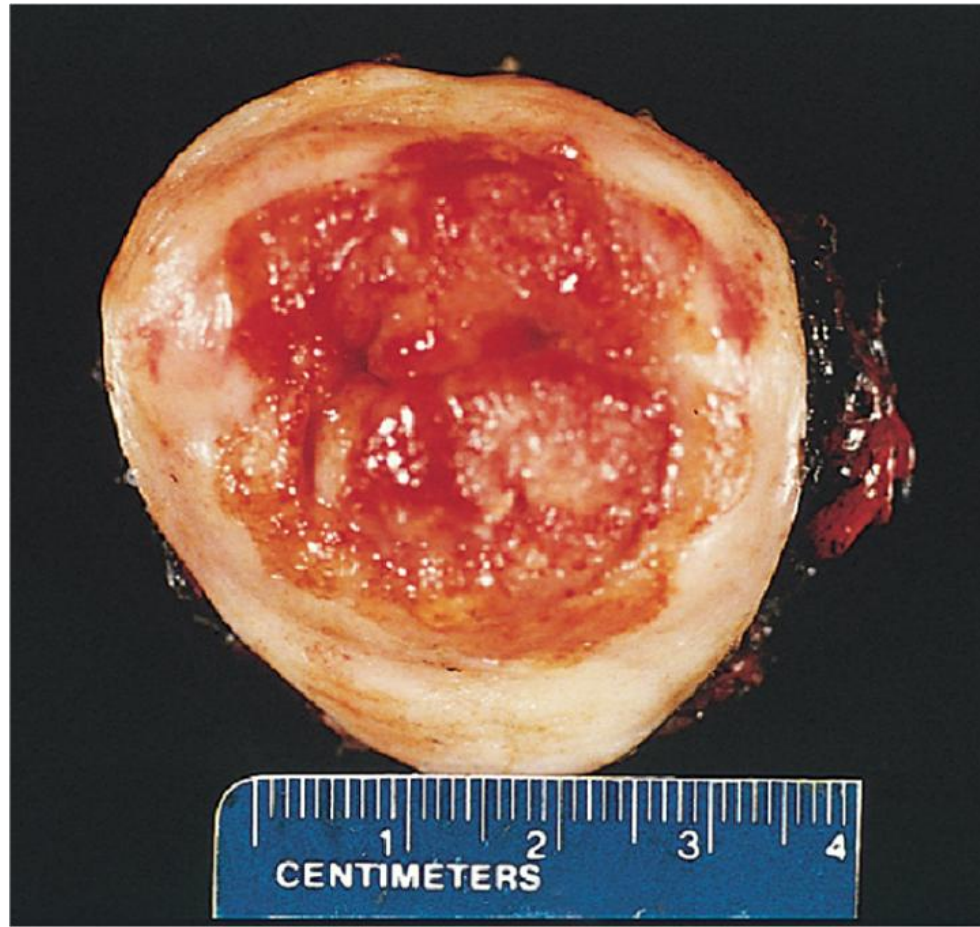
Copyright © 2013. Published by Elsevier Inc.

Zhoubné nádory děložního čípku

Invazivní karcinom

- vzniká z CIN, „promotor“ je HPV, kterým se žena nakazí nejčastěji koitem, kofaktorem může být jiný virus, např. herpes virus, dále kouření, bakterie, chlamydie aj.
- Invazivní karcinom : mikroinvazivní (do 3mm ve strómatu), endofytický, exofytický
- Histologicky: nejčastěji dlaždicobuněčný, vzácněji endometroidní, mukoepidermoidní, adenoskvamózní, neuroendokrinní, nediferencovaný
- **Může se šířit lokálně do rekta, močového měchýře, ureterů, vzdálené metastázy mají menší význam**
- Prevence – očkování proti HPV, pravidelná cytologická vyšetření, bezpečný sex

Pokročilý karcinom děložního hrdla



FIGO - the International Federation of Gynecology and Obstetrics

Klasifikace FIGO 2009

I	karcinom omezený na cervix (šíření na tělo děložní se nezohledňuje)
IA	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky, invaze do hloubky ≤ 5 mm a horizontálním šířením ≤ 7 mm
IA1	stromální invaze do hloubky ≤ 3 mm a horizontální šíření ≤ 7 mm
IA2	stromální invaze > 3 mm, ne však > 5 mm s horizontálním šířením ≤ 7 mm
IB	klinicky zřetelná léze omezená na cervix nebo pre-klinická léze větší než IA*
IB1	klinicky zřetelná léze ≤ 4 cm v největším rozměru
IB2	klinicky zřetelná léze > 4 cm v největším rozměru
II	nádor se šíří mimo dělohu, ale ne ke stěně pánevní či do dolní třetiny pochvy
IIA	bez šíření do parametria
IIA1	klinicky zřetelná léze ≤ 4 cm v největším rozměru
IIA2	klinicky zřetelná léze > 4 cm v největším rozměru
IIB	se šířením do parametria
III	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo postihuje dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny**
IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy, bez šíření ke stěně pánevní
IIIB	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
IV	nádor se šíří mimo malou pánev nebo postihuje (biopticky ověřeno) sliznici močového měchýře nebo rekta. Přítomnost bulózního edému nepostačuje ke klasifikaci nádoru jako T4.
IVA	šíření do sousedních orgánů
IVB	šíření do vzdálených orgánů, vzdálené metastázy

Léčba karcinomu děložního čípku

Stadium Ia1 - konizace čípku nebo hysterektomie

Stadium Ia2 - radikální **hysterektomie** a bilaterální pánevní lymfadenektomie

Stadium Ib, stadium IIa - radikální **hysterektomie** a bilaterální pánevní lymfadenektomie a sampling paraaortálních uzlin následovaný adjuvantní radioterapií nebo radiochemoterapií; při inoperabilní pacientce nebo nádoru > 4 cm radioterapie s konkomitantní chemoterapií

Stadium IIb a III - léčbou volby je **konkomitantní chemoterapie a radioterapie** (teleterapie a brachyterapie)

Stadium IV - pokud se nemoc šíří jen v malé pánvi (IVa), je možné se pokusit o kurativní radiochemoterapii nebo pánevní exenteraci

karcinomu děložního čípku-prognosa

- I. klinické stádium: 5letého přežití v 85 %
- II. klinické stádium: 5letého přežití v 70 %
- III. klinické stádium: 5letého přežití v 49 %
- IV. klinické stádium: 5letého přežití v 19 %