

# MODELOVÉ PŘÍKLADY NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ - Gynekologické malignity

RNDr. Vendula Hlaváčková Pospíchalová, Ph.D.

[pospich@sci.muni.cz](mailto:pospich@sci.muni.cz)

Oddělení fyziologie a imunologie živočichů

7. 5. 2024



# Úvod do gynekologických malignit

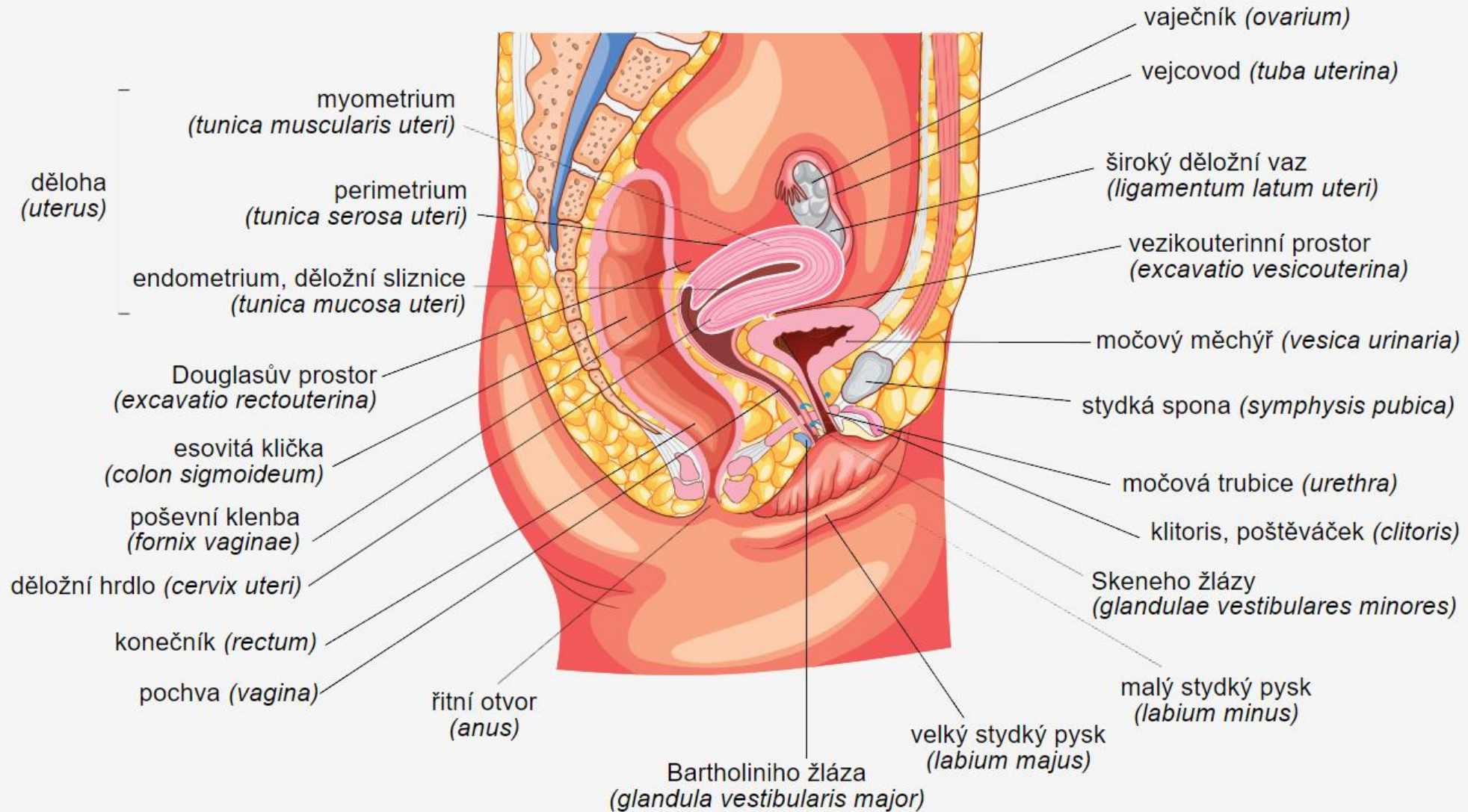
- *Gynekologické zhoubné nádory* neboli *onkogynekologická onemocnění* jsou skupinou zhoubných nádorů, které postihují ženské pohlavní orgány

- **karcinom děložního hrdla (rakovina děložního čípku)**
- **karcinom endometria (rakovina dělohy)**
- **karcinom ovaria (rakovina vaječníků)**



- Zhoubná onemocněními s nižším nebo vzácným výskytem:
  - nádory vejcovodů, nádory vulvy, pochvy
  - Gestační trofoblastická nemoc (vzniká pouze v souvislosti s těhotenstvím)
    - Např. choriokarcinom – nejlépe léčitelný zhoubný nádor i v metastazujících formách

# Ženské pohlavní orgány





# Karcinom děložního hrdla (cervikální karcinom)

- Známý také jako rakovina děložního čípku (cervixu),
- V ČR je diagnostikována přibližně u 800 žen/rok a více než 300 žen/rok zemře (incidence 14/100,000; mortalita 6/100,000)
- Postihuje ženy v jakémkoli věku:  
60 % pacientek 20–59 let  
31 % pacientek je < 45 let
- Téměř vždy způsobeno dlouhodobou infekcí HPV
- Preventabilita: primární = očkování  
- Sekundární = screening

**Cervical cancer is one of the most preventable and treatable types of cancer**

Yet in 2020, more than **600 000** women were diagnosed with cervical cancer worldwide and almost **350 000** died from the disease

Screening and vaccination are key to prevent the disease

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

The infographic features a stylized illustration of a woman's torso with a red and white polka-dot tumor on the cervix. Below it are icons of a syringe and a Pap smear tray. A globe icon is also present.





# HPV (human papillomavirus)

- skupina DNA virů, které mohou infikovat buňky na povrchu kůže nebo na sliznici – jako je děložní čípek, pochva, vulva, penis, konečník, ústní dutina a hrdlo
- Infekce může způsobit abnormální růst napadených tkání (důsledkem pak mohou být bradavice na kůži nebo genitální bradavice) a některé další změny v růstu a chování buněk (důsledkem může být vznik zhoubného nádoru).
- Velká část infekcí HPV sama odezní. Infekce některými typy HPV však může trvat mnoho let – a pokud není léčena, může přerůst ve zhoubný nádor.
- Mezi zhoubné nádory související s HPV se řadí rakovina děložního čípku, konečníku, orofaryngu, pochvy, vulvy a penisu. Většina případů rakoviny způsobené HPV je důsledkem dlouhodobé infekce HPV 16 nebo HPV 18 (sexuálně přenosné HPV).



# Prevence rakoviny děložního čípku očkováním a využitím HPV DNA testování

- Očkujeme už přes 20 let - vysoká účinnost a bezpečnost HPV vakcín. Poslední generace vakcín dokáže ochránit proti více než 90 % případů CK, a navíc i nejčastějším původcům pohlavních bradavic.
- V ČR očkování hrazeno pro dívky a chlapce mezi 11. až 15. rokem
- Vždy jedna z dostupných očkovacích látek je plně hrazená, ostatní s doplatkem) a provádí je dětský praktický lékař.
- 3 profylaktické neživé vakcíny proti rizikovým kmenům high risk HPV
  - bivalentní **Cervarix** – proti HPV 16, 18,
  - kvadrivalentní **Gardasil** (dříve Silgard) - proti HPV 6, 11, 16, 18,
  - nonovalentní **Gardasil9** - proti HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
- Očkovat se mohou i starší jedinci, ale třeba zvažovat přínos individuálně



# HPV test

- HPV DNA test je vhodný jako součást preventivní prohlídky, prokazuje přítomnost jakékoliv infekce – aktivní i latentní
- Test HPV mRNA prokazuje pouze aktivní infekci a je vhodný zejména pro pacientky s nejasným a hraničním výsledkem cytologického stěru
- Oba testy pokrývají stanovení 13-14 typů vysoce rizikových HPV, které jsou příčinou předrakovinových změn a rakoviny děložního čípku.
- Ženy ve věku 35, 45 a 55 let mají také hrazeno vyšetření stěru na přítomnost rizikové infekce HPV (DNA test).
- Od 1. 2. 2024 program ASTRA (Ambulantní STěr proti RAkovině) pod záštitou [Pacientské organizace VERONICA](#). Ženy si budou moci **samy provést stěr pomocí samoodběrné sady** ve vybraných ordinacích praktických lékařů. Cena se pohybuje okolo 1500 Kč.



Cervical  
Cancer

# Screeningové programy v ČR

- Screeningový program (v souvislosti s onkologií) je zdravotní program, při kterém jsou v populaci s průměrným rizikem zachycováni lidé se zhoubnými nádory, případně s prekancerózami („předrakovinnými stavy“).
- screening rakoviny prsu,
- screening rakoviny tlustého střeva a konečníku,
- screening rakoviny plic
- screening rakoviny děložního čípku,

**Video: Screening rakoviny děložního čípku**

**| [#verimvprevenci](#)**

<https://www.nzip.cz/clanek/1836-poslanecka-snemovna-proti-rakovine>

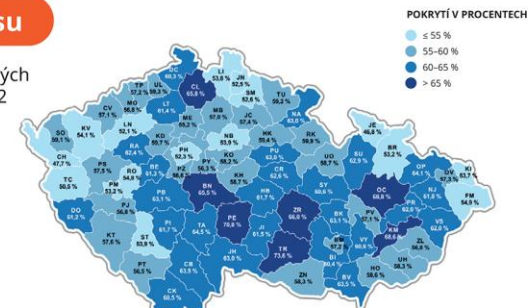
Pokrytí cílové populace screeningem **VE STANDARDNÍM INTERVALU V ROCE 2022 DLE OKRESU BYDLIŠTĚ**

## Screening rakoviny prsu

Pokrytí žen ve věku 45–69 let vyšetřených screeningovou mamografií v roce 2022

**58,5 %**

Indikátor hodnotí podíl žen, které během posledních 2 let (2021–2022) absolvovaly alespoň jednu screeningovou mamografii z celkového počtu žen, dle okresu bydliště. Ženy, které zemřely do roku 2022 (včetně), nejsou v podílu uvažovány. **NEJVĚŠÍ POKRYTÍ** sledujeme v okrese Třebíč (73,6 %), **NEJMENŠÍ POKRYTÍ** v okrese Jeseník (46,8 %)



## Screening rakoviny tlustého střeva a konečníku

Pokrytí mužů a žen ve věku 50 a více let vyšetřených v roce 2022

**28,6 %**

Indikátor hodnotí podíl osob, které podstoupily screeningovou kolonoskopii během 10 let, nebo test na okultní krvácení do stolice během doporučeného intervalu, dle okresu bydliště. Osoby, které zemřely do roku 2022 (včetně), nejsou v podílu uvažovány. **NEJVĚŠÍ POKRYTÍ** sledujeme v okrese Šumperk (37,6 %), **NEJMENŠÍ POKRYTÍ** v okrese Jeseník (18,6 %).

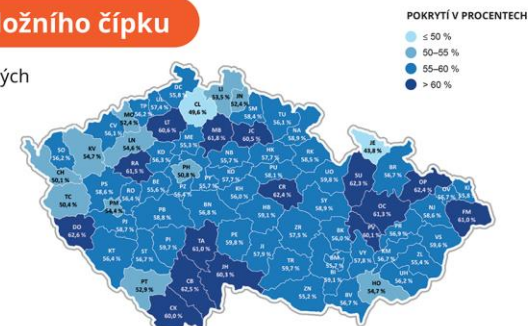


## Screening rakoviny děložního čípku

Pokrytí žen ve věku 25–59 let vyšetřených cervikovaginální cytologií v roce 2022

**56,5 %**

Indikátor hodnotí podíl žen, které během posledního roku (2022) absolvovaly alespoň jednu cervikovaginální cytologii z celkového počtu žen, dle okresu bydliště. Ženy, které zemřely do roku 2022 (včetně), nejsou v podílu uvažovány. **NEJVĚŠÍ POKRYTÍ** sledujeme v okrese Domažlice (62,6 %), **NEJMENŠÍ POKRYTÍ** v okrese Jeseník (43,8 %).



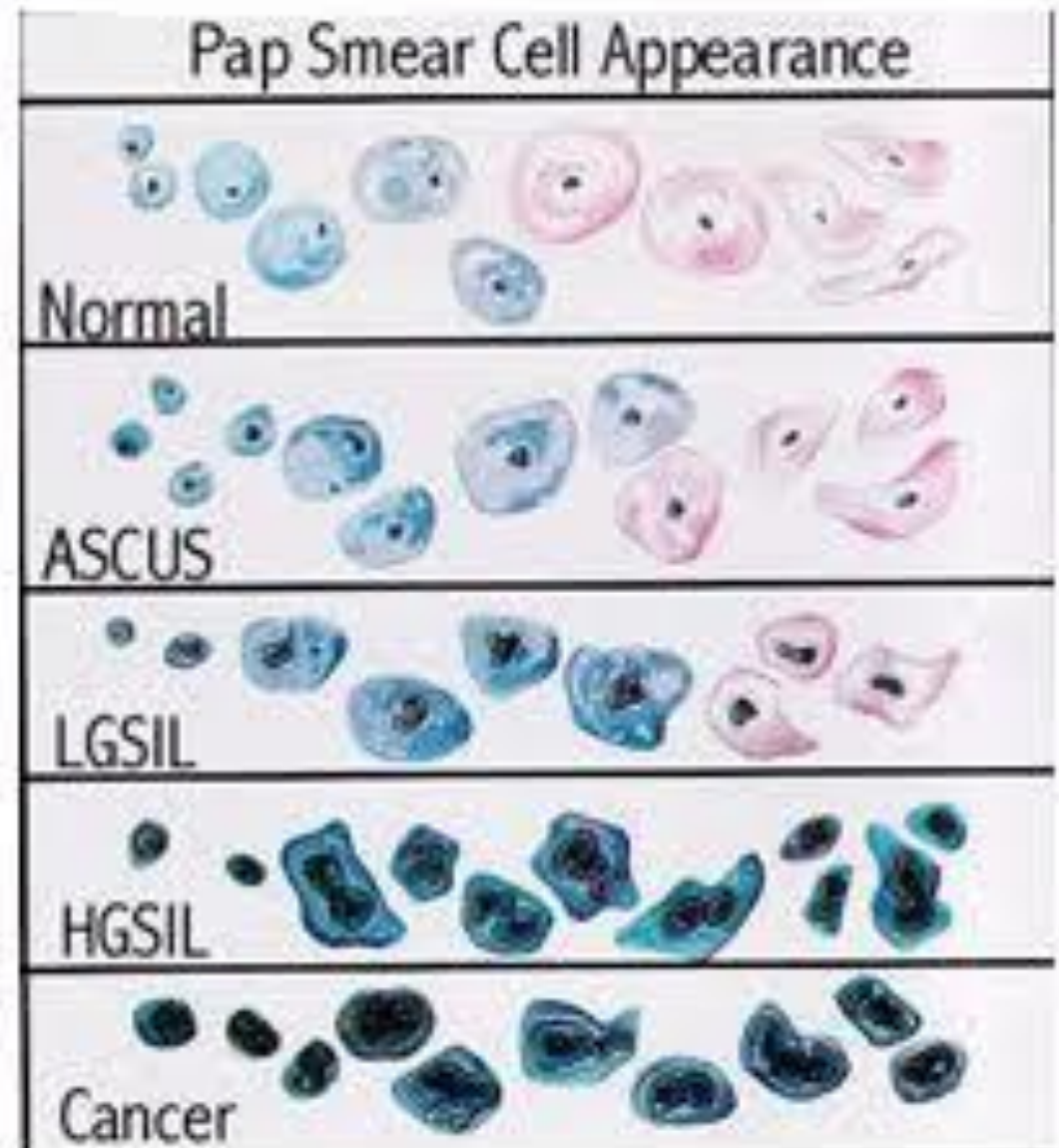
\* k 30. 6. 2023 zdroj: ČSÚ  
Data z Národního onkologického registru  
Děkujeme ÚZIS za spolupráci





# Cervikální screening

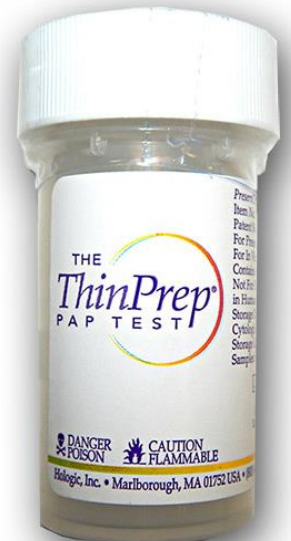
- V ČR od roku 2008, od 2014 plošným a celopopulačním, provádějí ambulantní gynekologové
- od 15 let, 1x ročně nárok na hrazenou preventivní gynekologickou prohlídku
- cytologické vyšetření stěru z děložního čípku (PAP smear, PAP test)
- buňky z děložního čípku odebrány pomocí malé špachtličky či kartáčku a odeslány do jedné z akreditovaných cytologických laboratoří
- Vyhodnocení do 14 dní odesláno lékaři





# ThinPrep PAP test

- stěr z děložního čípku (tzv. onkologická cytologie) odebírán do tekutého média s následným počítačovým vyhodnocením preparátu
- v současnosti nejvíce používanou metodou v USA a na kterou přechází většina států v západní Evropě (výrobce Hologic)
- Stěr jemným kartáčkem do tekutého média
- Dosahuje výrazně větší přesnosti než klasická cytologie
- Možnost doplnit speciální vyšetření z již odebraného materiálu (do 2 měsíců od odběru)
- Cena se pohybuje kolem 500-700 Kč





# Faktory zvyšující riziko infekce HPV a CK

- oslabený imunitní systém - např. AIDS  
Imunosupresiva
- BRCA pozitivita
- kouření
- přítomnost prekanceróz
- další infekce pohlavních orgánů,  
např. chlamydiové, genitální herpes  
nebo gonokokové;
- hormonální antikoncepce –mírně zvýšené  
riziko CK při delším užívání (nad 5 let); po  
vysazení pilulek se riziko opět snižuje;
- první pohlavní styk ve velmi mladém věku;
- časté střídání sexuálních partnerů;
- vyšší počet porodů

## Be Cervical Cancer Aware

Are you showing any of these common symptoms of suspected cervical cancer?



Unusual vaginal bleeding



Pain and discomfort during sex



Unpleasant smelling vaginal discharge



Bleeding after menopause



Leg pain



Pelvic pain



Weight loss



Constant fatigue

0800 085 6663 [www.check4cancer.com](http://www.check4cancer.com)

**CHECK4  
CANCER**  
It could save your life



# Prekancerózní změny u CK

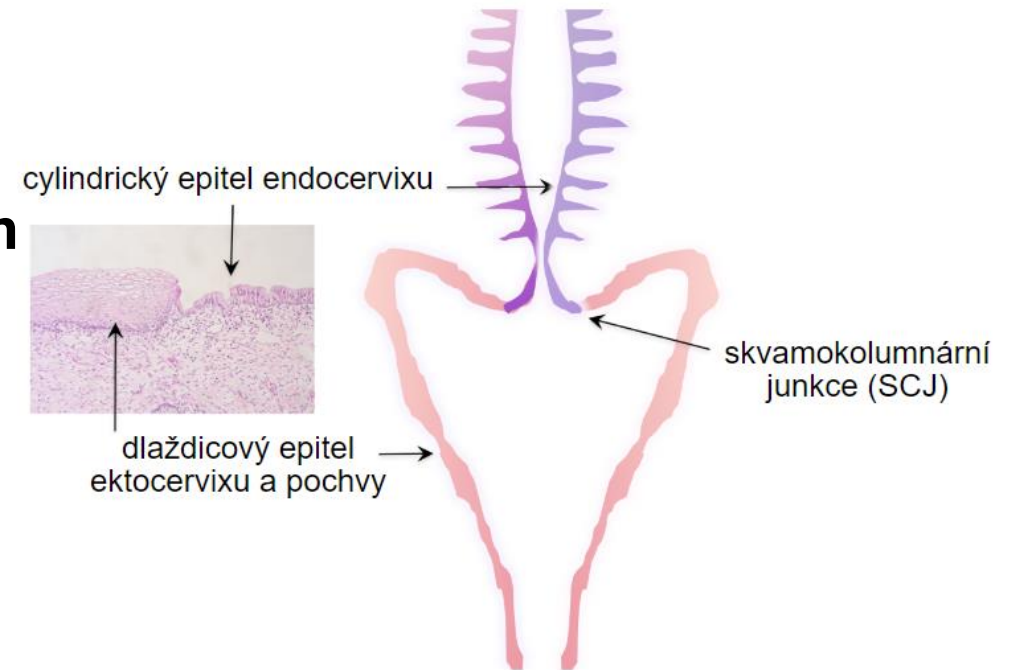
- Poruchy růstu a vývoje epitelu děložního čípku označujeme jako přednádorové změny, dysplazie nebo cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN)
- **low grade squamous intraepithelial lesion (L-SIL)**
- **high grade squamous intraepithelial lesion (H-SIL)**
- Low grade léze vznikají na podkladě zánětlivých změn a zpravidla ustupují (reverzibilní proces)
- High grade léze naopak typicky progredují a vyvíjí se invazivní karcinom. Tento proces je dlouhodobý, trvající až 10 let. Byly popsány i případy vzniku nádoru po 2 letech. Protože nelze spolehlivě určit, které změny budou progredovat, je nutné všechny dysplazie pečlivě zhodnotit a případně léčit (např. konizace).
- **Konizace** je drobný chirurgický zákrok, který spočívá v odstranění části tkáně děložního čípku, lze provádět ambulantně





# Karcinom děložního hrdla (CK)

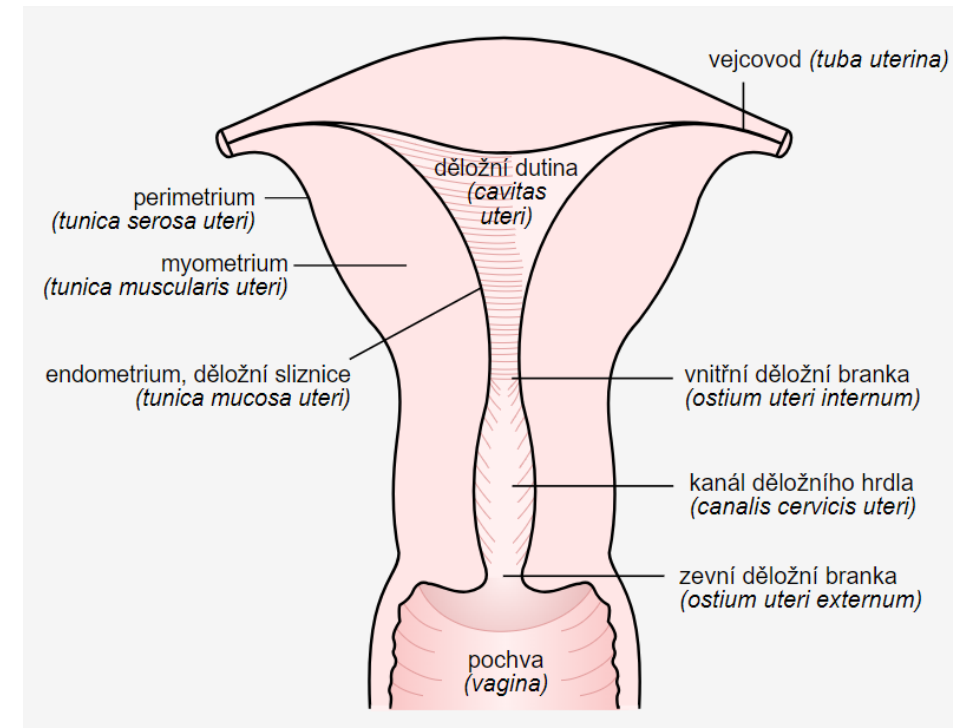
- Děložní hrdlo spojuje dělohu s pochvou:
  - vnější část děložního hrdla (ektocervix) – pokryta dlaždicovým epitelem
  - vnitřní část děložního hrdla (endocervix) - pokryta cylindrickým epitelem
- Zhoubný nádor obvykle vzniká v oblasti **skvamokolumnární junkce** – přechod mezi těmito dvěma typy epitelu
- **Spinocelulární karcinom a adenokarcinom**
- CK je snadno léčitelný v časném stádiu
- Pokud neléčen, rozšiřuje se do okolních tkání a orgánů - prorůstání do lymfatických uzlin, dělohy, pochvy, pojivové tkáně v oblasti pánve, do střeva nebo močového měchýře
- Vzdálené metastázy hematogenní cestou: plíce, játra nebo kosti





# Karcinom endometria (KE)

- Karcinom endometria = rakovina děložní sliznice = karcinom děložního těla
- KE je zdaleka nejčastějším typem zhoubných nádorů dělohy a nejčastější gynekologický zhoubný nádor vůbec
- Většina případů je díky brzké symptomatologii (krvácení mimo cyklus či v postmenopauze) zachycena v časném stadiu onemocnění
- Karcinomy těla dělohy se v rozdělují do **low-risk** a **high-risk** skupiny s cílem individualizace terapie – somatické prediktivní a prognostické markery zahrnujících imunohistochemické vyšetření p53, MSH-6, PMS-2 a mutační analýzu POLE ( $\epsilon$ -polymerázy)





# Karcinom endometria (KE)

- Karcinom endometria typu 1 = závislý na estrogenech
  - 80 % případů KE, obvykle dobrá prognóza
  - Zvýšené riziko vzniku tohoto typu rakoviny mají ženy, jejichž tělo bylo dlouhodobě vystaveno působení estrogenů: časná menarche, pozdní menopauza, nulparita (bezdětnost).
- Karcinom endometria typu 2 = NEzávislý na estrogenech
  - 20 % případů KE, obvykle ve vyšším věku
  - Často odhalen až v pokročilém stadiu a obecně má horší prognózu než KE typu I

**LVSI** (lymphovascular space invasion) - lymfovaskulární invaze, vždy součástí histopatologického nálezu, jde o silný rizikový faktor

Nejsilnější rizikový faktor vzniku KE je hereditární nepolypózní kolorektální karcinom



# Karcinom endometria (KE)

- Oba typy vznikají z prekanceróz:
  - **Atypická hyperplazie endometria** - prekanceróza karcinomu endometria I. typu
    - Histopatologicky se dělí na simplexní a komplexní. Relativní riziko vzniku KE je až 30 %
  - **karcinom in situ endometria** - prekanceróza karcinomu endometria II. typu
    - Je spojován především s rozvojem uterinního serózního karcinomu
- 4 molekulární subtypy (na základě TCGA – The Cancer Genome Atlas):
  - 1) POLE-ultramutovaný (POLEmut)
  - 2) mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní) (MMRd)
  - 3) s nesespecifickým molekulárním profilem (NSMP)
  - 4) p53 mutovaný/abnormální (p53abn)
- 2023 nový FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) staging
- Základní léčebnou modalitou u stadia I–III je chirurgický výkon





# Karcinom ovaria (KO)

Today:



By 2035:



WORLD  
**OVARIAN**  
CANCER  
DAY

**May 8**

[ovariancancerday.org](http://ovariancancerday.org)

Tweet with the **#WOCD** or **#WorldOvarianCancerDay** hashtag

[facebook.com/  
WorldOvarianCancerDay](https://facebook.com/WorldOvarianCancerDay)

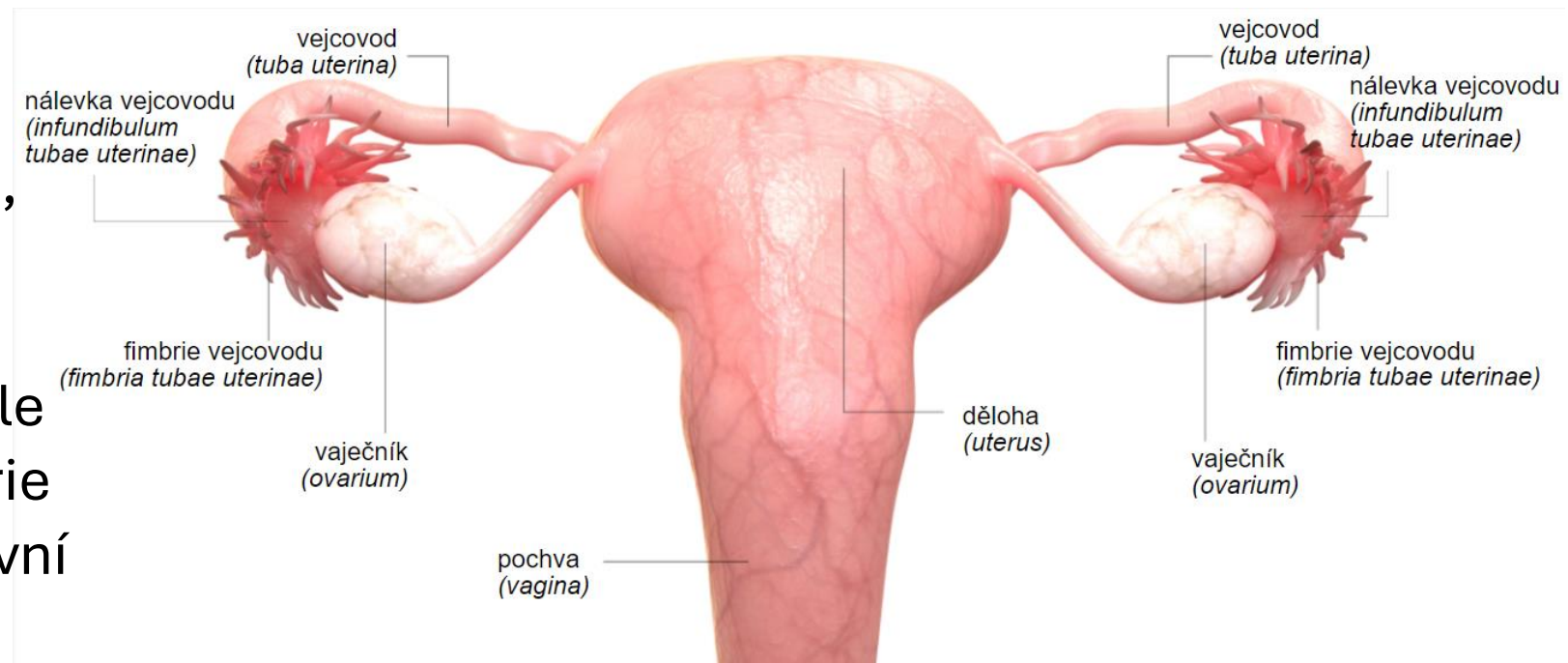
Share this graphic  
to help spread  
awareness.





# Karcinom ovaria (KO)

- KO je nejčastějším typem zhoubných nádorů vaječníků
- vychází z epitelu vejcovodů nebo z nejsvrchnější buněčné vrstvy vaječníků, proto se používá rovněž označení **epitelové nádory vaječníků** (90% případů)
- zahrnuje značně rozmanitou skupinu zhoubných nádorů **vaječníků a vejcovodů**, případně i **pobřišnice**
- pro zjednodušení KO, ale ze 70 % pochází z fimbrie vejcovodů nebo z pánevní pobřišnice (peritonea)

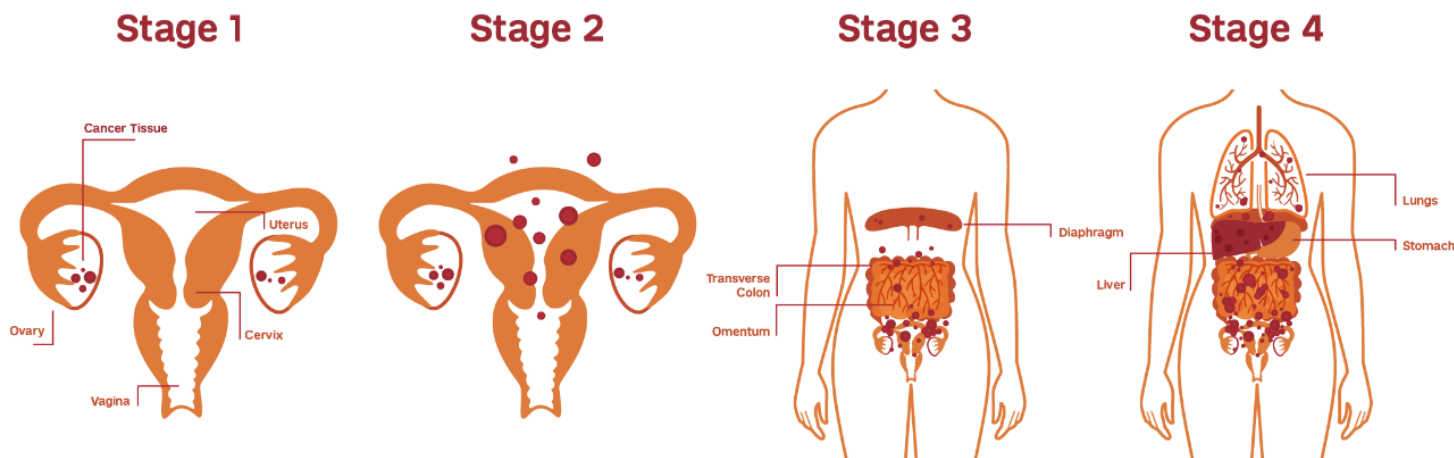




# Karcinom ovaria (KO)

- Nejčastěji se vyskytuje po 50. roce věku (geneticky vázané po 40. roku věku)
- Nemá specifické symptomy, neexistuje screening, proto bývá odhalen pozdě, když už metastázoval do dutiny břišní

## Ovarian Cancer



Cancer is found in one or both ovaries.

Cancerous cells have spread from the ovaries to other parts of the pelvis, such as the fallopian tubes or uterus.

Cancerous cells have spread outside the pelvis to the nearby lymph nodes, diaphragm, intestines, or liver.

The cancer has spread beyond the abdomen, such as to the lungs or spleen.



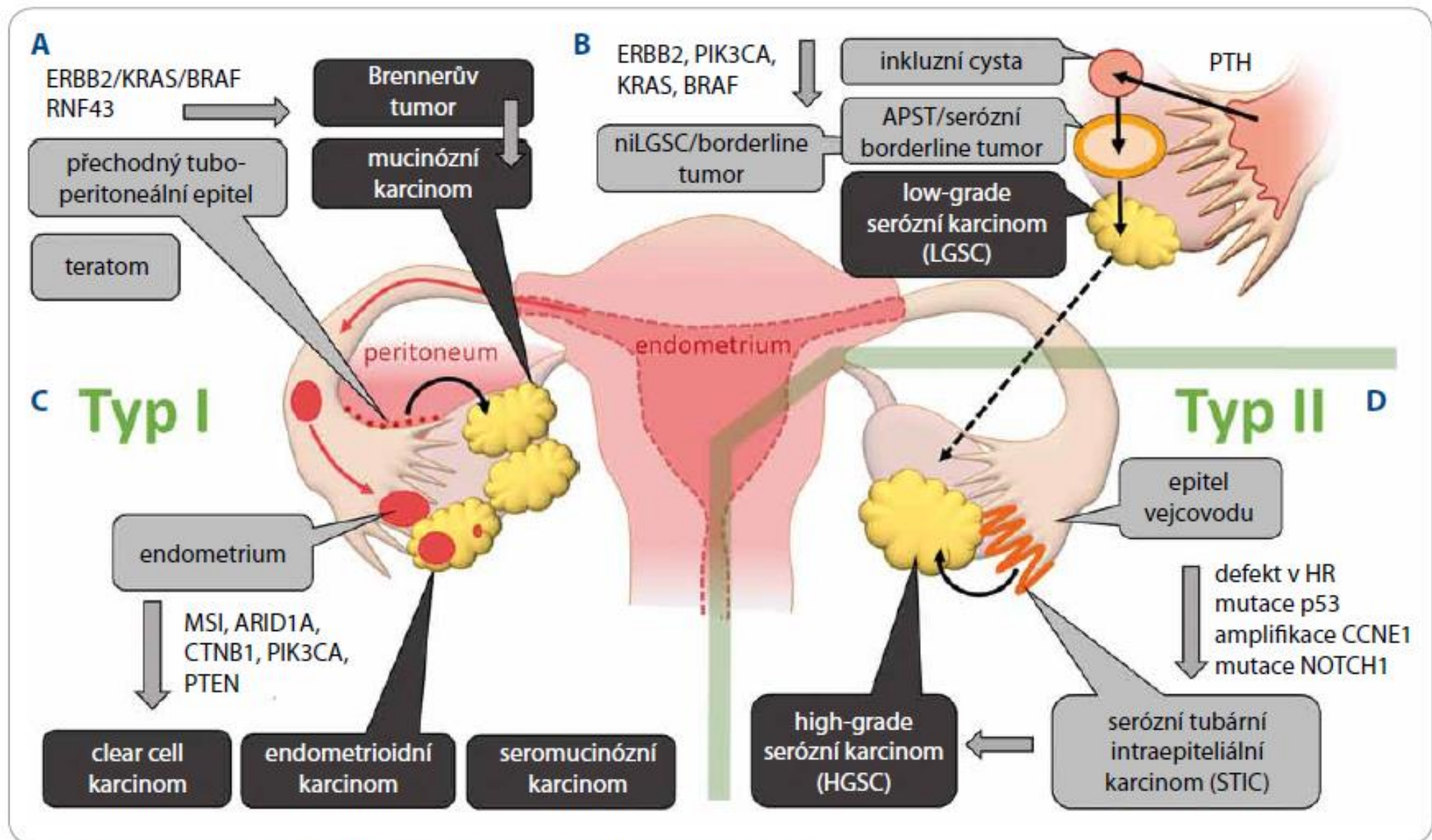
© <https://weillcornell.org/services/obstetrics-and-gynecology/gynecologic-oncology/conditions-we-treat/ovarian-cancer>



# Zhoubné nádory vaječníků, vejcovodů a primární peritoneální karcinom

- **typ I – nádory geneticky stabilní** - borderline tumory, mucinózní, endometroidní, světlobuněčný a low-grade serózní karcinom
  - Postupný vývoj od premaligních lézí, pomalejší proliferace
  - Typická aktivace signálních drah protoonkogenů *KRAS* a *BRAF*
  - 5leté přežití – 55 %
- **typu II patří nádory geneticky nestabilní** - high-grade serózní karcinom, karcinosarkom (maligní smíšený mülleríánský nádor) a nediferencované karcinomy
  - Velmi časté mutace v *TP53*
  - Výrazně horší prognóza než u typu I – rychlá proliferace a časná metastázy
- **high-grade serózní karcinom (HGSC)** - nejčastější typ - 75 %, dále jen on





Obr. 1. Kancerogeneze epiteliálních nádorů ovaria z prekursorových lézí.

A. Vývoj mucinózního karcinomu z metaplastického epitelu v oblasti tubo-peritoneálního spojení. B. Vývoj low-grade serózních karcinomů z primární tubární hyperplazie přes kortikální inkluzní cystu (CIC) a atypický proliferativní tumor (APST). C. Na podkladě endometriózy dochází k vytváření clear cell karcinomů, endometrioidních karcinomů a seromucinózních karcinomů. D. Nádory typu II reprezentuje zejména high-grade serózní karcinom vznikající v epitelu fimbrií vejcovodu jako serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC).

© Molekulární podstata kancerogeneze EOC



# High-grade serózní karcinom (HGSC)

- **Prekancerózy** - které lze zjistit až po vyšetření vejcovodů histopatologem, tedy v materiálu po salpingektomii (odstranění vejcovodů) a adnexektomii (odstranění vaječníků a vejcovodů) .
  - **STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom)** – maligní nález
  - SCOUT (secretory cell outgrowth) – benigní nález
- Neexistující efektivní screening – nízká sensitivita a specifita markerů CA125, CA15.3, HE4, CA72.4
  - selhaly i kombinace transvaginálního ultrazvuku a CA 125, a to i v rizikových skupinách pacientek
- Asymptomatická časná stádia a nespecifické příznaky dalších stádií





Ovarian  
Cancer

# Syndrom malé sukně

Recognize the signs &



**B**loating that is persistent  
**E**ating less and feeling fuller  
**A**bdominal pain  
**T**rouble with your bladder



## OVARIAN CANCER RISK FACTORS



A family history of ovarian cancer



Use of hormone replacement therapy (HRT)



Family history of breast or colon cancer



Tobacco smoking



A mutation in 1 of several known genes



Obesity



Increasing age



Medical conditions such as endometriosis



<https://www.nadace-hippocrates.cz/syndrom-male-sukne/>

IT'S TIME FOR  
OVARY-ACTION

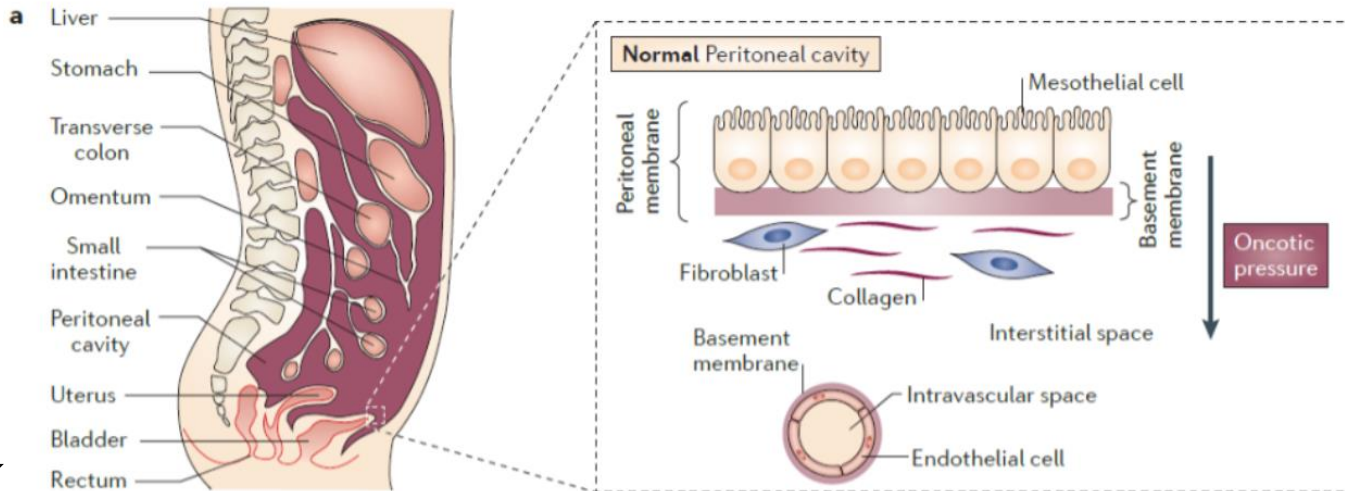


OVARIAN  
CANCER  
AUSTRALIA

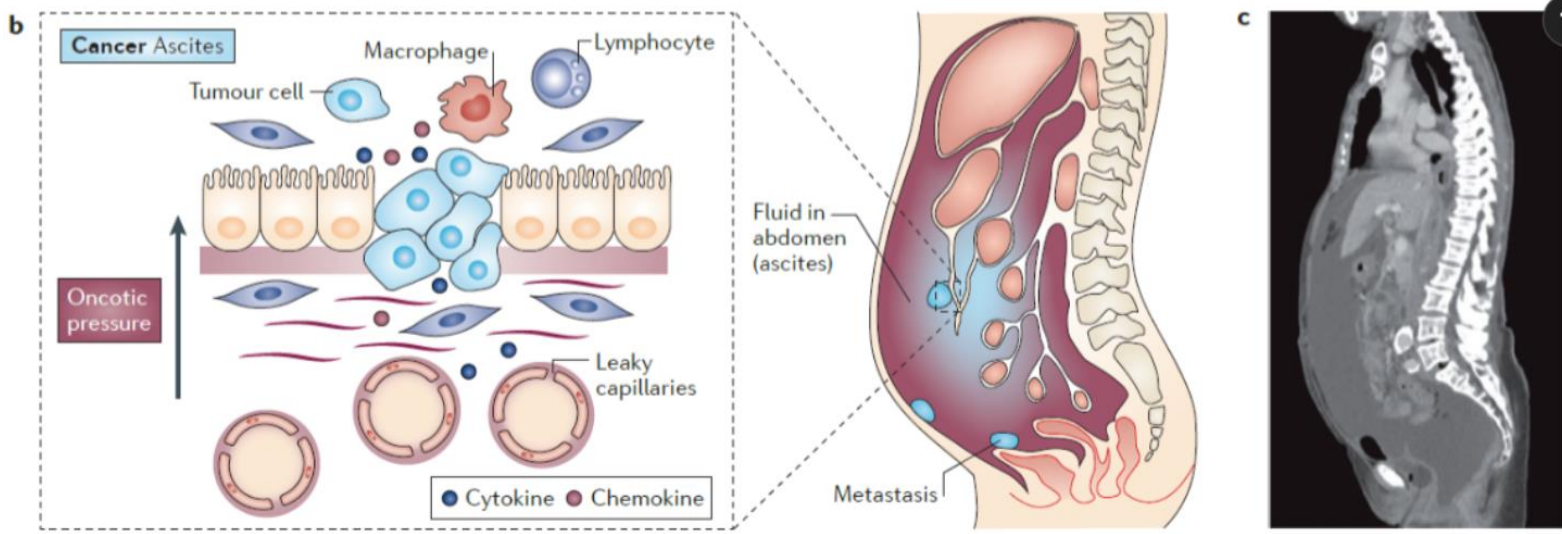


# Maligní ascites u HGSC

- Patologické nahromadění tekutiny v dutině břišní – vlivem zvýšené permeability kapilár, obstrukce lymfatického odtoku a celkového snížení onkotického tlaku vně břišní dutiny
- přítomnost svědčí o pokročilém onemocnění a nepříznivé prognóze - napomáhá šíření metastáz



doi:10.1038/nrc3432



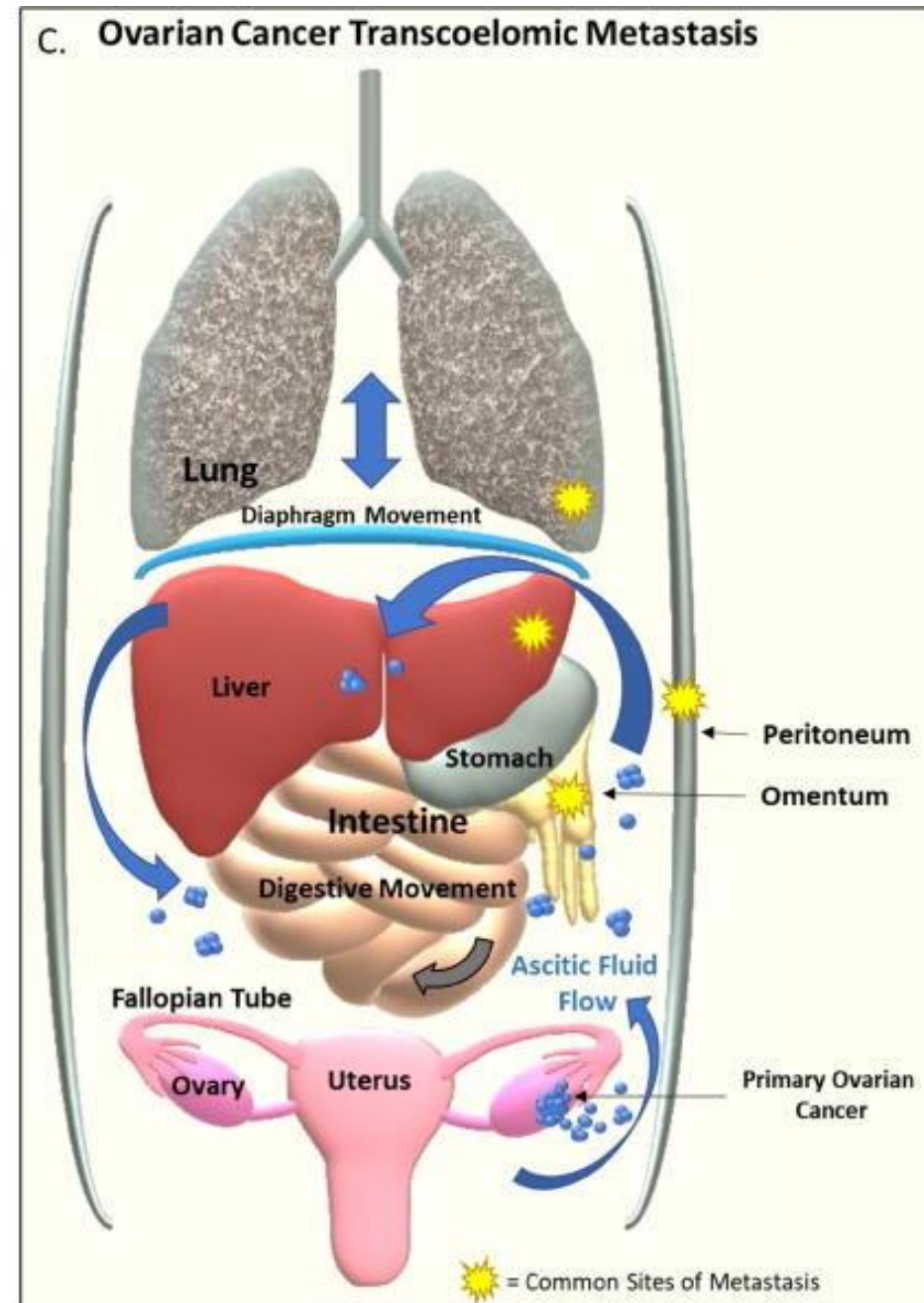
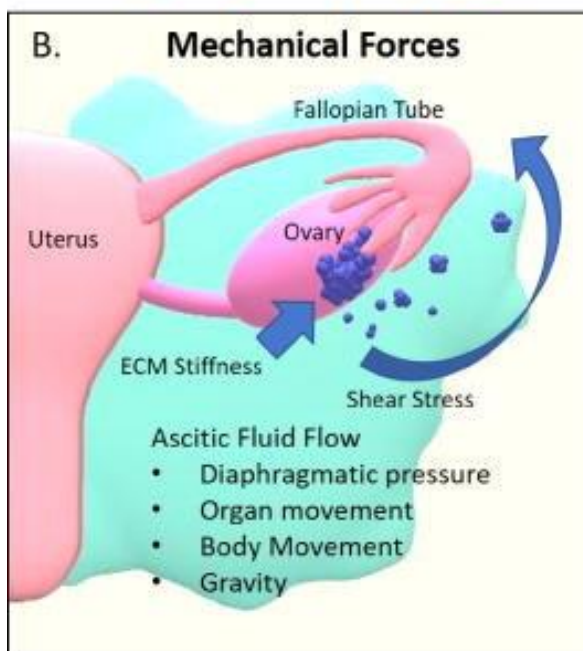
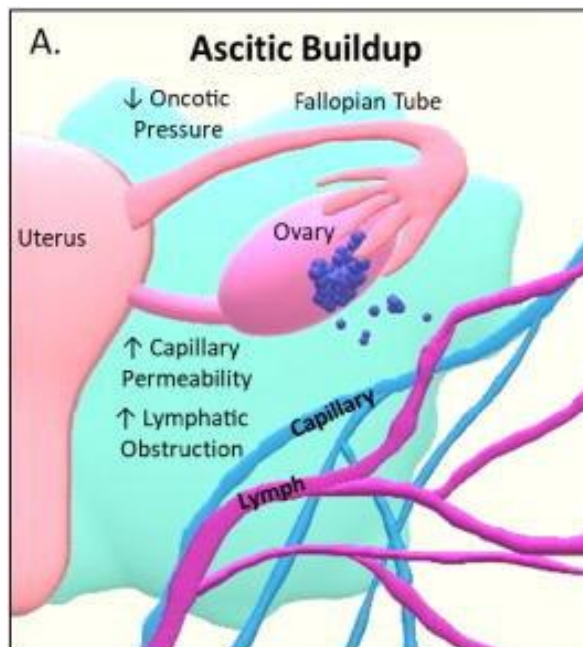




# Transcoelomická diseminace

= **Implantační metastázy:**

1. Exfoliací a uvolnění z primárního nádoru v důsledku tlaku tekutiny uvnitř ascitu
2. Únik imunitnímu systému a vytvoří sféroidů, aby se vyhnuly anoikis
3. Sféroidy unášeny proudem ascitu na místa implantace, invaze a tvorby sekundárních nádorů

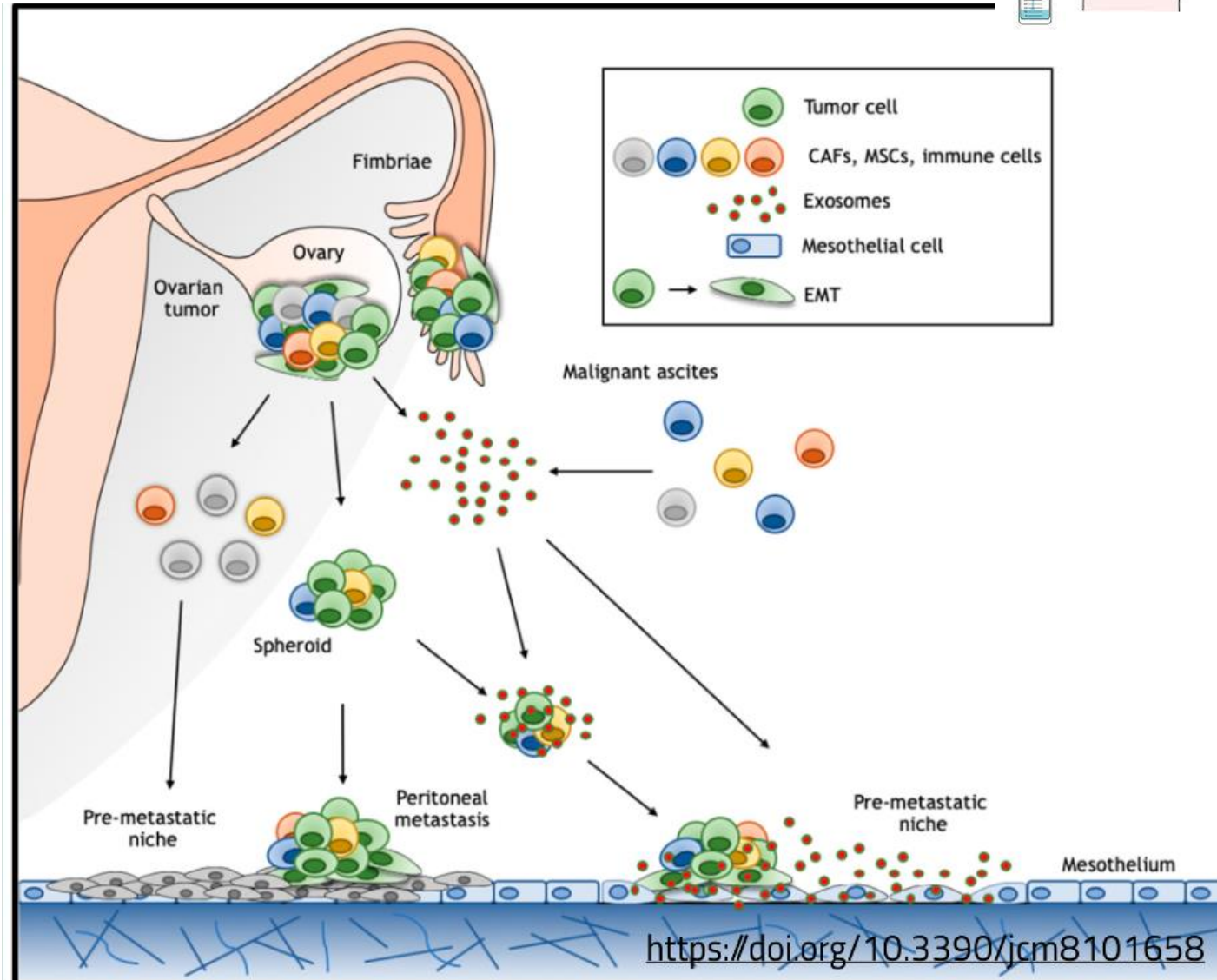






# Potenciál ascitu pro výzkum

- **Nedoceněná tekutá biopsie**
- Odebírána jako součást léčby
- **Obsahuje nádorové buňky i celé nádorové mikroprostředí**
- Analýzy jednotlivých složek ascitu mohou vést k:
  - Odhalení základních molekulárních principů progresu onemocnění
  - Poskytnutí nových diagnostických/screeningových/prognostických biomarkerů

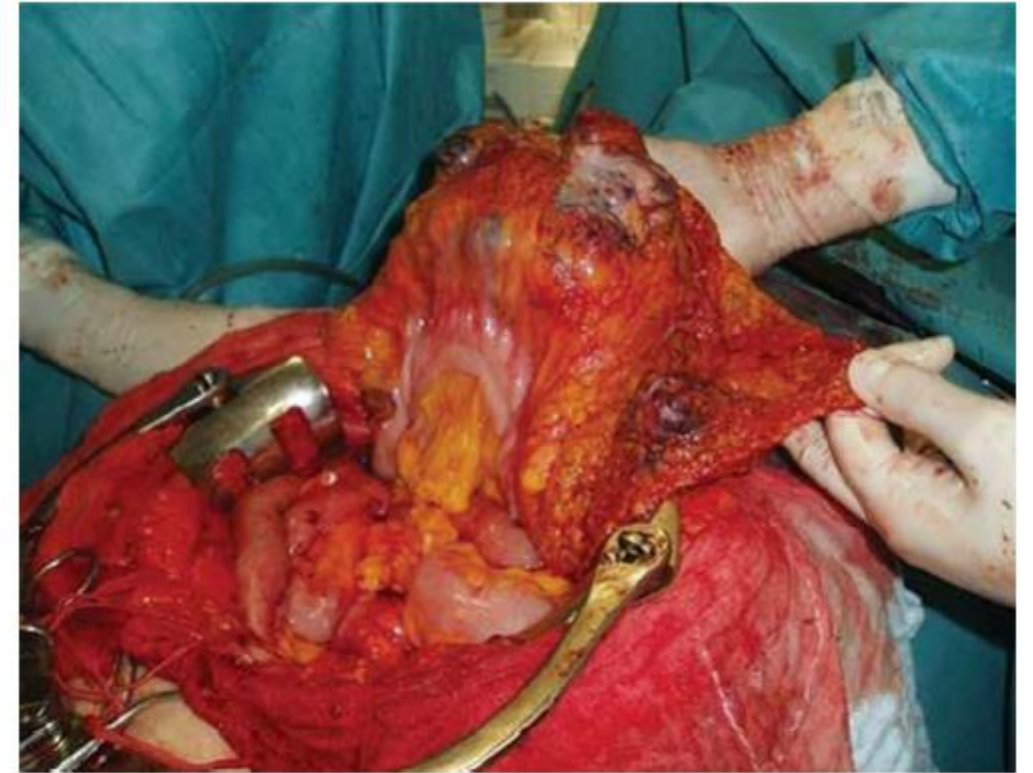




# Léčba HGSC

- **Operativní léčba** - Cílem operace je odstranit všechna nádorová ložiska z těla (= nulové reziduum, R0) .
- Jedná se u pokročilých stádií (peritoneální karcinomatóza) o náročný a dlouhý výkon, který vyžaduje odstranění gynekologických vnitřních orgánů, peritonea, někdy i odstranění části střeva, odstranění sleziny, části jater, bránice, atd.
- Primárně inoperabilní nádor (30% pokročilých stadií) – **neoadjuvantní chemoterapie** cíl zmenšit objem tumoru a následně umožnit jeho operabilitu (=intervalová či second-look operace).
- Po operačním zákroku opět následuje podávání **adjuvantní terapie**.

Obrázek 2 Metastázy ovariálního karcinomu na omentu – peroperační nález (archiv pracoviště autorky) © MOÚ





# Systemová léčba

- KO je vysoce chemosenzitivní nádor
- standardně dvojkombinace cytostatik na bázi platiny a taxanů, př. **karboplatina a paklitaxel**
- třítydenní intervaly, většinou 6 dávek
- KO má tendenci recidivovat
- **platina senzitivním onemocnění** - relaps za více než 6 měsíců od poslední chemoterapie
- **platina rezistentní chorobu** – relaps dříve než za 6 měsíců
- **platina refrakterní choroba** - onemocnění progreduje v průběhu chemoterapie
- Nádory necitlivé na terapii platinou mají obecně horší prognózu

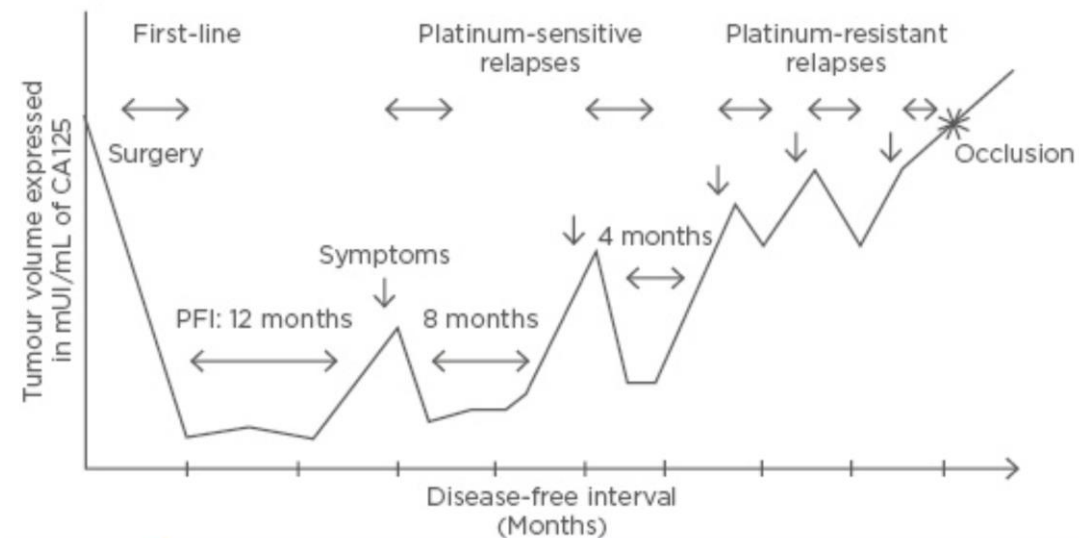


Figure 1: Natural history of ovarian cancer evolution. PFI: platinum-free interval. DOI/10.33590/emj/10312894

- Stále neznáme biomarkery pro sensitivitu/rezistenci k platině
- Hodnoceno retrospektivně na základě PFI (platinum-free interval)



# Udržovací léčba

- Udržovací terapie má za cíl udržet dosaženou remisi navozenou operací a chemoterapií a oddálit prakticky nevyhnutelnou recidivu

- **PARP inhibitory (od 2015)** v ČR registrovány 2 preparáty

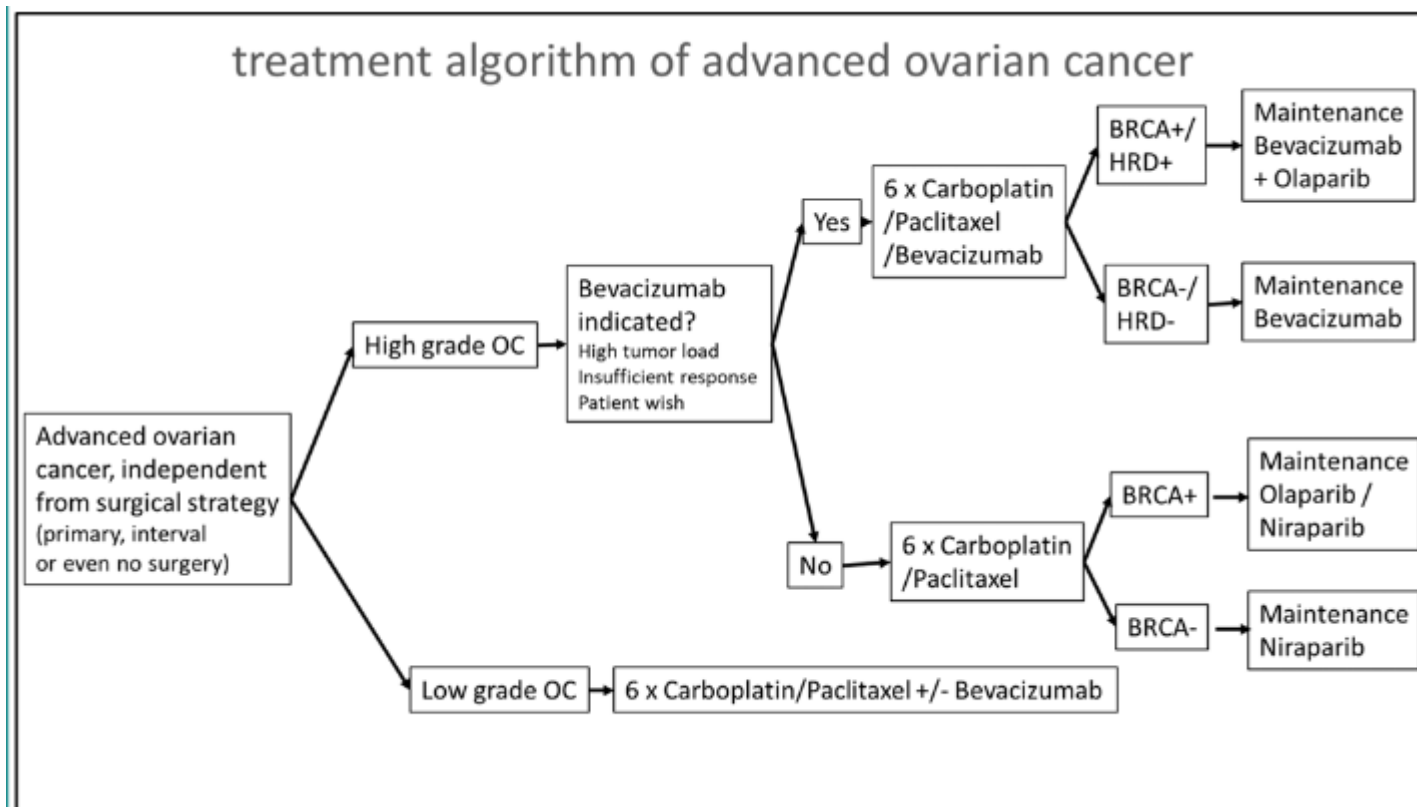
– **olaparib** - pacientky

s prokázanou *BRCA* mutací

- **niraparib** - pacientky bez ohledu na mutační stav genu *BRCA 1,2*

- **Antiangiogenní terapie**

**Bevacizumab** - monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endotelovému faktoru (VEGF)

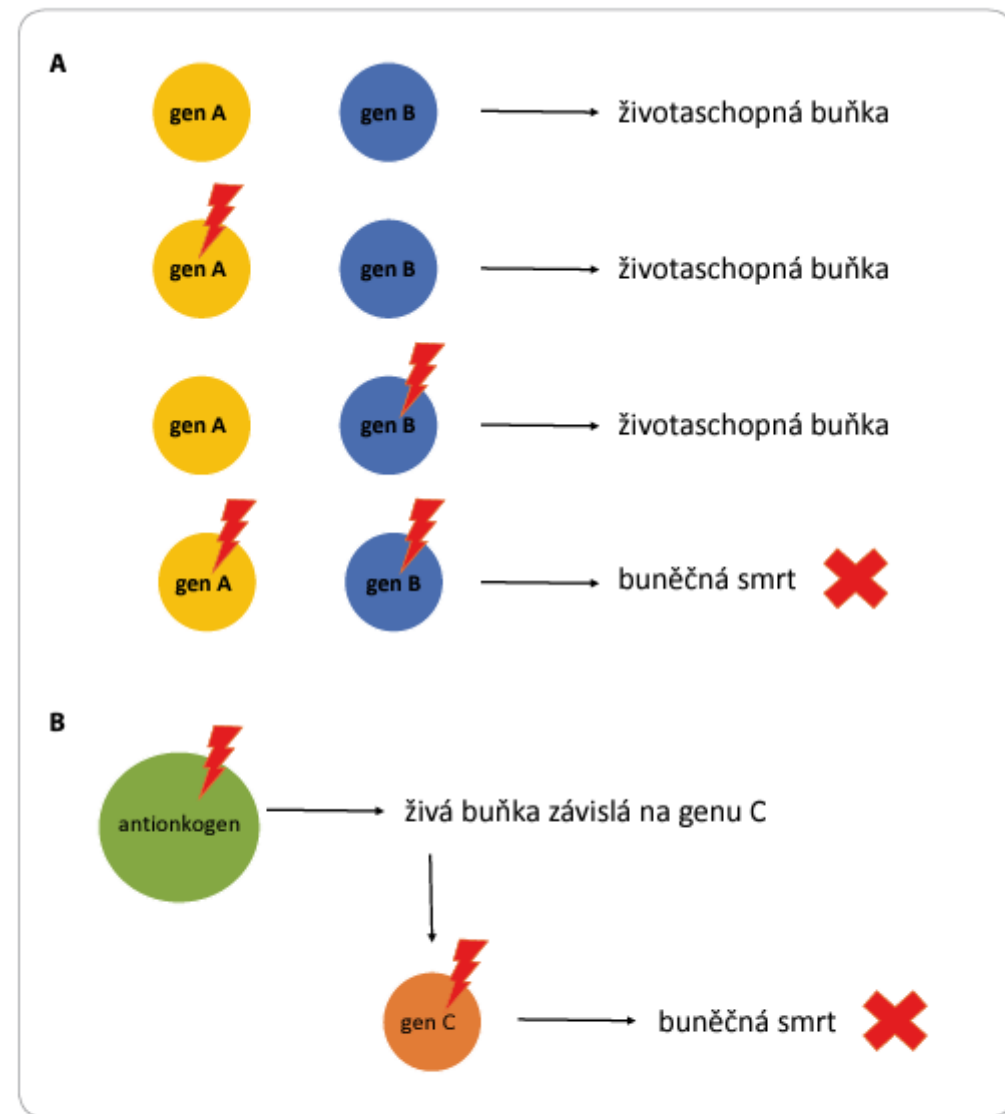






# Syntetická letalita

- Syntetická letalita je typ genové interakce, při níž je mutace v jednom z interagujících genů slučitelná s životaschopností buňky, ale vyřazení obou genů z funkce vede k buněčné smrti.
- Odhalením letálního účinku inhibitorů poly (ADP-ribóza) polymerázy (PARP) na BRCA1/2 mutantní buňky byl otevřen jeden z důležitých směrů vývoje cílené terapie v onkologii.



**Schéma 1. Syntetická letalita.**

A. Klasické schéma syntetické letality mezi geny A a B – mutace v jednom z těchto dvou genů je slučitelná s přežitím buňky, mutace v obou genech způsobí buněčnou smrt.

B. Schéma syntetické letality v případě indukované esenciality – mutace v antionkogenu způsobí u buňky závislost na funkčním genu C, pokud je gen C následně také mutován či jinak inhibován, buňka není schopná přežít [1].

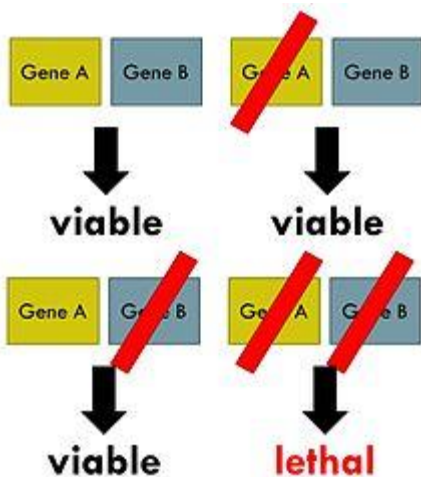




# Inhibitory PARP

- V prosinci 2014 se lék olaparib (Lynparza) stal prvním z nové třídy léčiv známých jako inhibitory PARP (poly(ADP-ribos)polymerázy), které byly licencovány pro klinické použití, zahajující novou éru cílené léčby - a proměňující slib „syntetické letality“ v realitu.

## Synthetic lethality concept



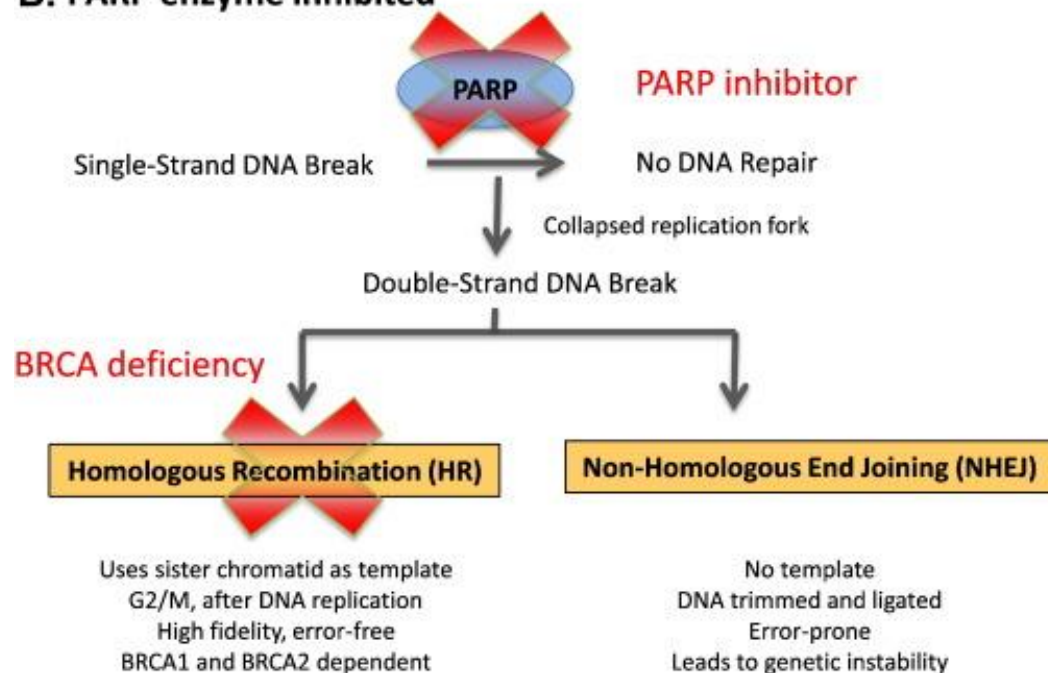
More info on PARPi:

<https://www.youtube.com/watch?v=mgW30YyaJz4>

### A. Functioning PARP enzyme



### B. PARP enzyme inhibited



### C. Deficiency in HR and BER together lead to synthetic lethality

Condition	HR	BER	Outcome
Normal cells	+	+	Viable
BRCA deficient	-	+	Viable
Normal cells, PARP inhibitor	+	-	Viable
BRCA deficient, PARP inhibitor	-	-	Cell Death

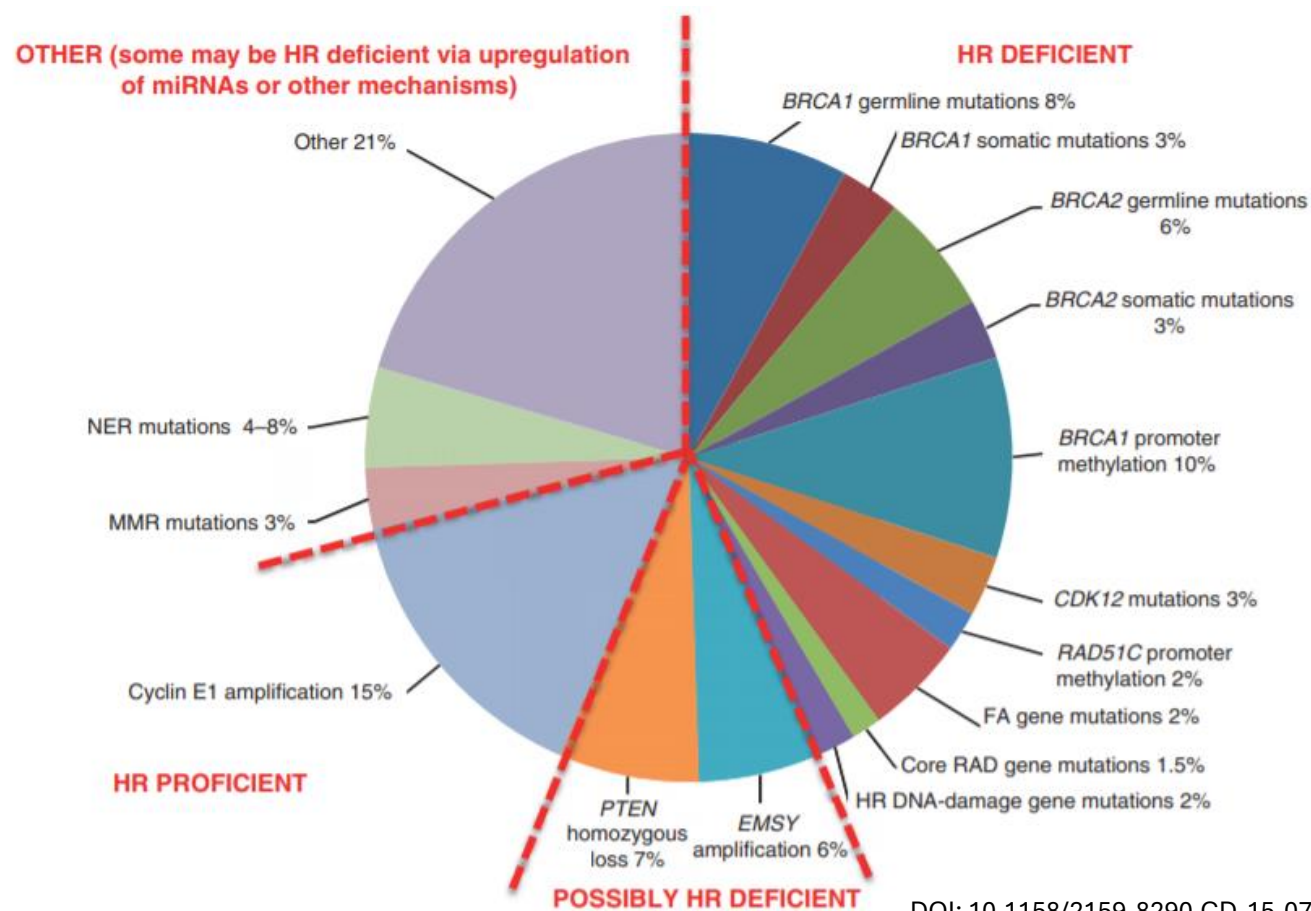
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.017>



# BRCAness fenotyp a PARPi

- Germinální mutace BRCA způsobuje pouze malou část nádorů s nefunkční drahou oprav DNA prostřednictvím homologní rekombinace (HRD).
- Nicméně 50 % nádorů vaječníků jsou HR-deficientní = fenotyp „BRCAness“. PARPi jsou účinné i v nádorech s fenotypem BRCAness.
- Můžeme identifikovat nádory/pacienty s fenotypem BRCAness a nabídnout jim také tuto novou a vysoce slibnou možnost léčby?

Homologous Recombination Deficiency:  
Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer



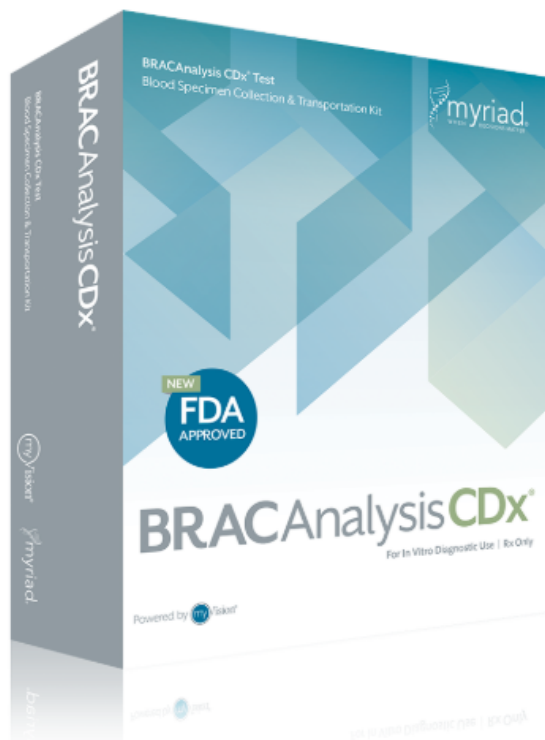


# Testování genů *BRCA*

## BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> Ovarian Cancer



### Overview



Mutations in *BRCA1* or *BRCA2* cause Hereditary Breast and Ovarian Syndrome (HBOC). Now mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes provide an indication for treatment with Lynparza™ (olaparib) for patients with ovarian cancer. Specifically, BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> is the only FDA-approved laboratory developed test approved to be used to inform treatment decisions for the PARP inhibitor, Lynparza. A positive BRACAnalysis CDx result in patients with ovarian cancer is also associated with enhanced progression-free survival (PFS) from Zejula™ (niraparib) maintenance therapy.<sup>1,2,3</sup>

Learn More

Order BRACAnalysis CDx

- More info: <https://www.youtube.com/watch?v=ilwMGRH276M>



# Budoucnost HGSC

- **Imunoterapie:** v kombinaci s klasickými léčebnými postupy jako doplněk léčby  
Cílem je ovlivnit imunitní systém pacientky, aby pomohl nádor eliminovat
- nové preparáty v různých stádiích klinického vývoje, např. DPX-Survivac, TPIV 200
- Slibné výsledky přinesly studie fáze II s českým přípravkem DCVAC/OvCa, který byl vyvinutý týmem českých vědců (Sotio), doposud 200 pacientek v několika klinických studiích
- Bohužel ascites je silně imunosupresivní prostředí, nestačí působit jednou modalitou – např. check-point inhibitory doposud spíše zklamání
- **Staronové výzvy:** - včasná detekce (screeningové biomarkery nesené extracelulárními vesikuly (EV))
  - Lepší stratifikace pacientek (prognostické a prediktivní biomarkery nesené EV?)
  - Překonání vzniku rezistence (nové hybridní molekuly, ...)



# Zhoubné nádory děložního hrdla - shrnutí

Jedná se o populačně preventabilní onemocnění, resp. díky dostupnosti vakcín proti infekci rizikovými typy HPV virů o jedinou primárně preventabilní gynekologickou malignitu. Preventivní vyšetření v rámci skríninkového programu umožňuje záchyt přednádorových stavů a časných stadií onemocnění. Hlavními léčebnými modalitami jsou chirurgické výkony a radioterapie (jde o onemocnění radiosenzitivní).

Typické je dlouhé asymptomatické období, pro pacientky s pokročilým inoperabilním onemocněním je příznačná absence gynekologických preventivních prohlídek roky až desetiletí. U lokálně pokročilých tumorů existuje kromě rizika krvácení i riziko obstrukce vývodných cest močových s hydronefrózou a rychlou progresí do renální insuficience.





# Zhoubné nádory děložního hrdla - shrnutí

**Specifické obtíže:** krvácení po pohlavním styku, krvavý a zapáchající výtok, bolesti pánve

**Incidence** (SVOD 2018): 13,61 nových případů na 100 000 žen za rok (v absolutních číslech 734).

**Mortalita** (SVOD 2018): 6,41 pacientek s touto diagnózou na 100 000 žen za rok (v absolutních číslech 346).

**Prognóza** 5letého přežití:

I. klinické stádium – stádium IA - 99 %, stádium IB1 - 90 %

II.b klinické stádium - 60 – 85 %

III. klinické stádium – 35 - 45 %

IV. klinické stádium - 5 %



# Zhoubné nádory děložního těla - shrnutí

Nejčastějším typem zhoubných nádorů děložního těla je karcinom, který je zároveň i nejčastější gynekologickou malignitou, jejíž incidence v tzv. západní populaci stoupá, protože etiopatogeneze souvisí s obezitou a na ni vázaným metabolickým syndromem.

Soudobými vyšetřovacími metodami jsme schopni zachytit časná potenciálně dobře kurabilní stadia onemocnění. Hlavní léčebnou metodou je chirurgický výkon, důležitou roli má v indikovaných případech radioterapie a hormonální léčba.

Typický je záchyt v časném stádiu onemocnění (vaginální krvácení), a tím i dlouhodobé přežívání pacientek s dobrou kvalitou života.



# Zhoubné nádory děložního těla - shrnutí

**Specifické obtíže:** vaginální krvácení v postmenopauze, u premenopauzálních žen nepravidelnosti v menstruačním krvácení (krvácení mimo cyklus, hypermenorrhoe)

**Incidence** (SVOD 2018): 34,9 nových případů na 100 000 žen za rok  
(v absolutních číslech 1883).

**Mortalita** (SVOD 2018): 8,14 pacientek s touto diagnózou na 100 000 žen za rok (v absolutních číslech 439).

**Prognóza 5letého přežití:**

I. klinické stádium - 85 %

II. klinické stádium - 70 %

III. klinické stádium - 49 %

IV. klinické stádium - 19 %



# Zhoubné nádory vaječníků, vejcovodů a primární peritoneální karcinom - shrnutí

Populačně nepreventabilní onemocnění, neexistující screening, diagnóza převážně ve stadiu diseminace po dutině břišní s vysokou morbiditou a mortalitou.

Hlavní léčebnou metodou je operační výkon s cílem odstranit veškerou nádorovou tkáň a chemoterapie založená na kombinaci paklitaxelu s platinovými deriváty. Biologická léčba bevacizumabem přinesla naději u žen s metastatickým, rekurentním či perzistentním karcinomem.

Nejnovější terapie PARP inhibitory přináší výsledky zejména, ale nejen u pacientek s *BRCA* mutací.

Typické jsou časně a časté relapsy onemocnění.



# Zhoubné nádory vaječníků, vejcovodů a primární peritoneální karcinom - shrnutí

**Specifické obtíže:** ascites, bolest, ileus.

**Incidence** (SVOD 2018): 17,72 nových případů onemocnění na 100 000 žen za rok (v absolutních číslech 956).

**Mortalita** (SVOD 2018): 11,8 pacientek s touto diagnózou na 100 000 žen za rok (v absolutních číslech 637).

**Prognóza** 5letého přežití:

I./II. klinické stádium - 60-80 %

III./IV. klinické stádium – 25-35%



# Další informace a použité zdroje

- NZIP - Národní zdravotnický informační portál: <https://www.nzip.cz/>
- Linkos: <https://www.linkos.cz/>
- Masarykův Onkologický Ústav : <https://www.mou.cz/>
- Veronica: <https://www.pacientska-organizace.cz/>
  
- Zhoubné nádory v onkogynekologii, publikace MOÚ
- SVOD - Systém Vizualizace Onkologických dat: <https://www.svod.cz/>