

# Patologie ženského genitálu: čípek děložní

Markéta Hermanová

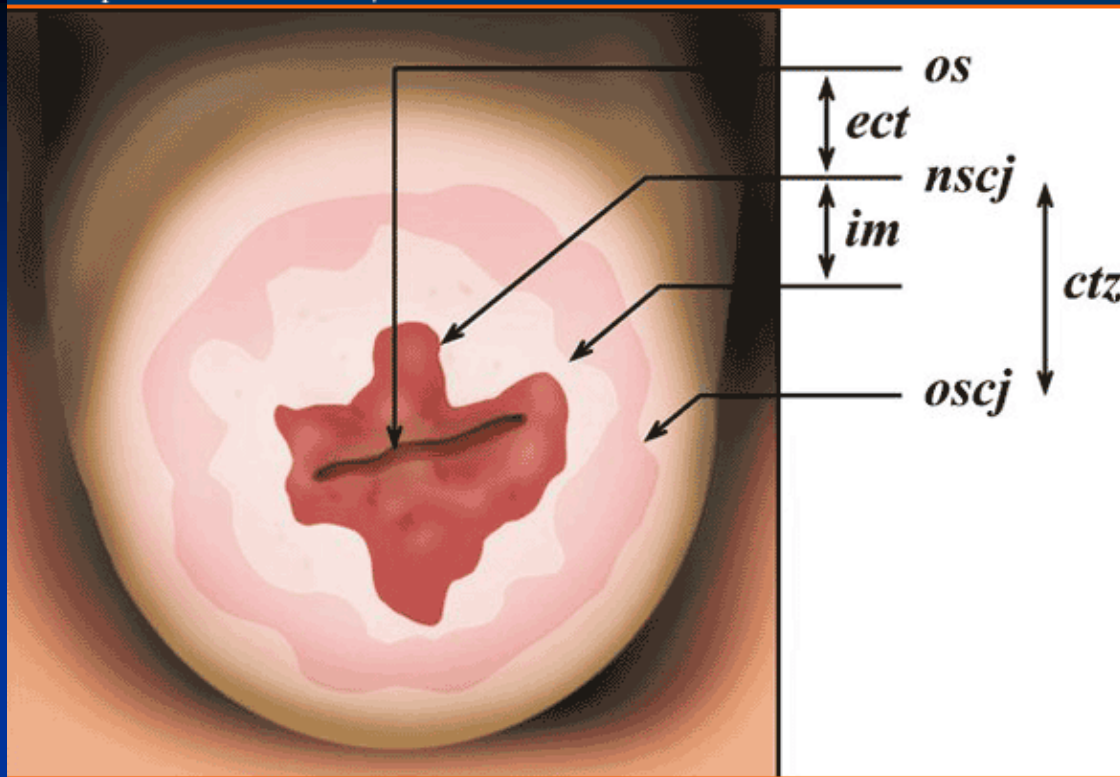
- **Záněty hrdla (cervicitidy)**
- **Tumory hrdla**

# Cervicitidy

- Ektocervicitidy
- Endocervicitidy
  
- Infekční
- Neinfekční (příčiny chemické, mechanické)
  
- Akutní cervicitidy
- Chronické cervicitidy
  
- Endocervikální polyp

# Etiologická agens

- *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex II (genitalis)*, *Human papilloma virus* + stafylokoky, streptokoky, *E. coli*, anaeroby, aeroby.....
- Predisponující faktory: porodní trauma, sexuální a iatrogenní manipulace, hyper i hypoestrinismus, diabetes, alkalický cervikální hlen
- Cervicitida → Endometritida → Salpingitida → Oophoritida (zánětlivá onemocnění pánve; „pelvic inflammatory disease – PID“)  
Cervicitida v těhotenství → chorioamniitida, předčasný porod, abort, intrauterinní úmrtí...
- HPV, HSV, trichomonádové infekce
- HSV!!! herpetická infekce novorozenců
- HPV – prekancerózy - dysplastické léze cervixu (CIN)



Source: AIDS © 2003 Lippincott Williams & Wilkins

os.....zevní orificium cervikálního kanálu

ect.....ektopium/ectropium

nscj... nová hranice mezi skvamózním a kolumnárním epitelem

im.....nezralá metaplazie

oscj....původní skvamokolumnární junkce

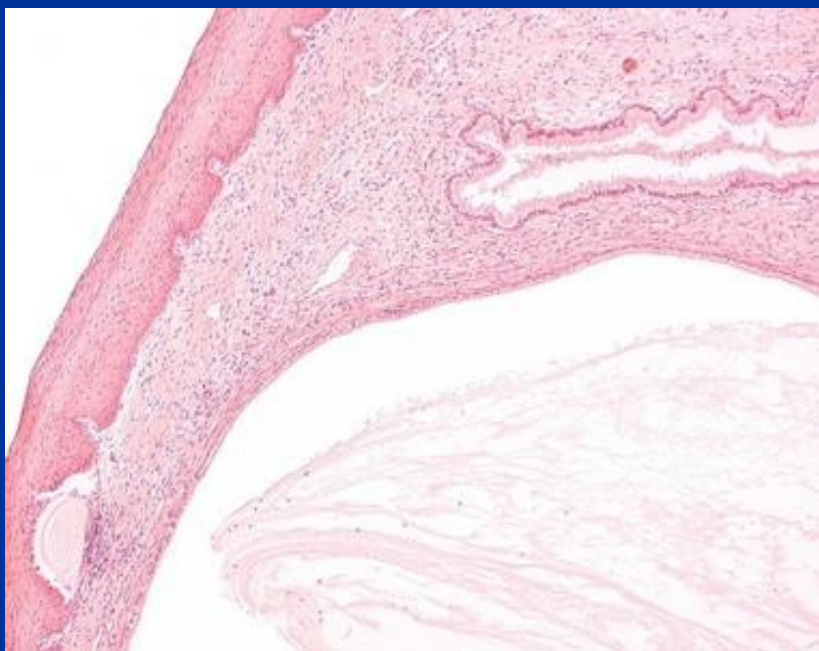
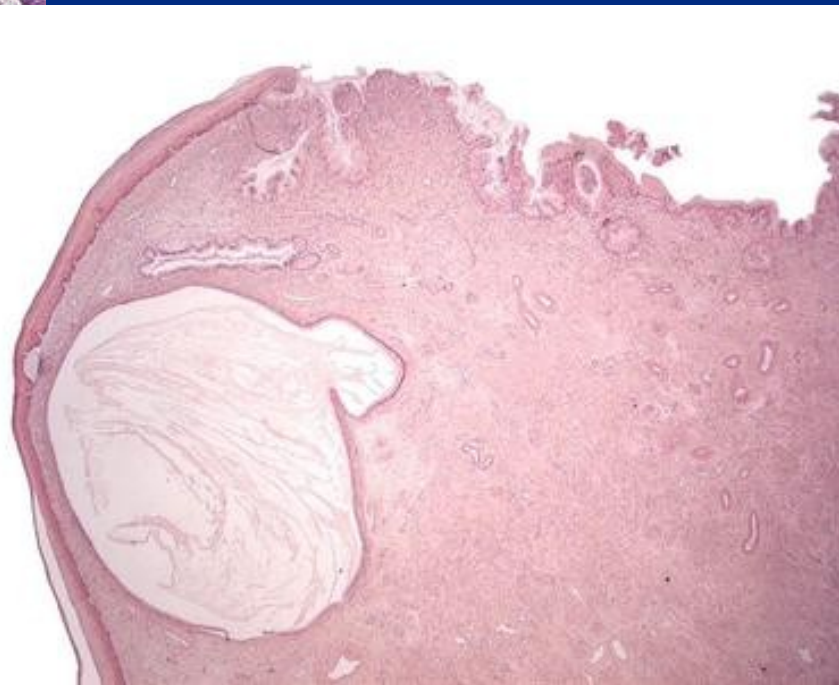
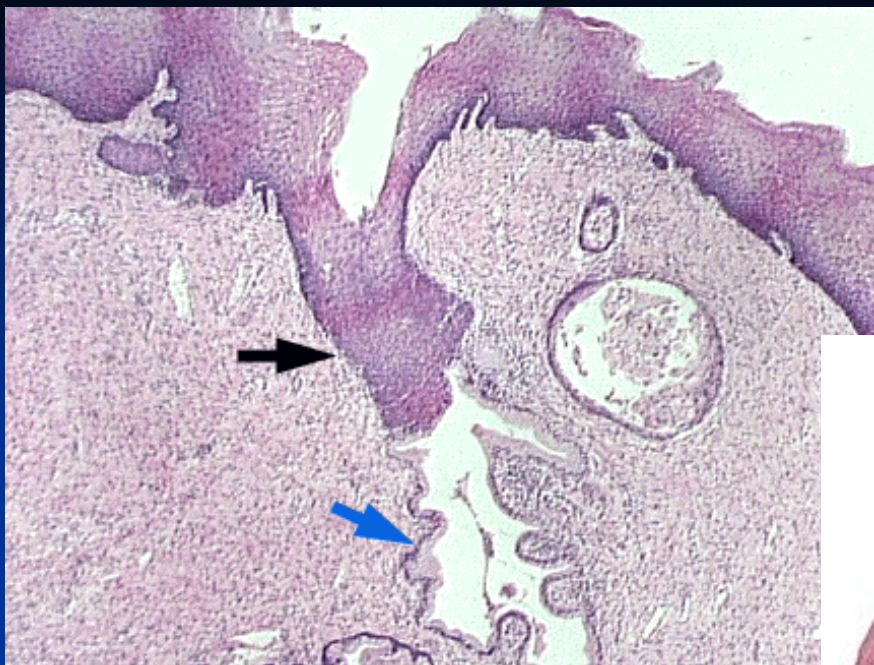
ctz.....cervikální transformační zóna (oblast dlaždicové metaplazie, cytologické změny v této lokalizaci představují prekurzory karcinomu)

*(Ectopium): vlivy vývojové a hormonální, SCJ na oblasti exocervixu*

**Ectopium:** SCJ na oblasti exocervixu,

*po porodu jizvením trhlin s následnou everzí epitelu + vlivy hormonální (vzhledu pseudoeroze)*

*Eroze: pravá zánětlivá eroze, hojící se granulací ze spodiny a reepitelizací z periferie*

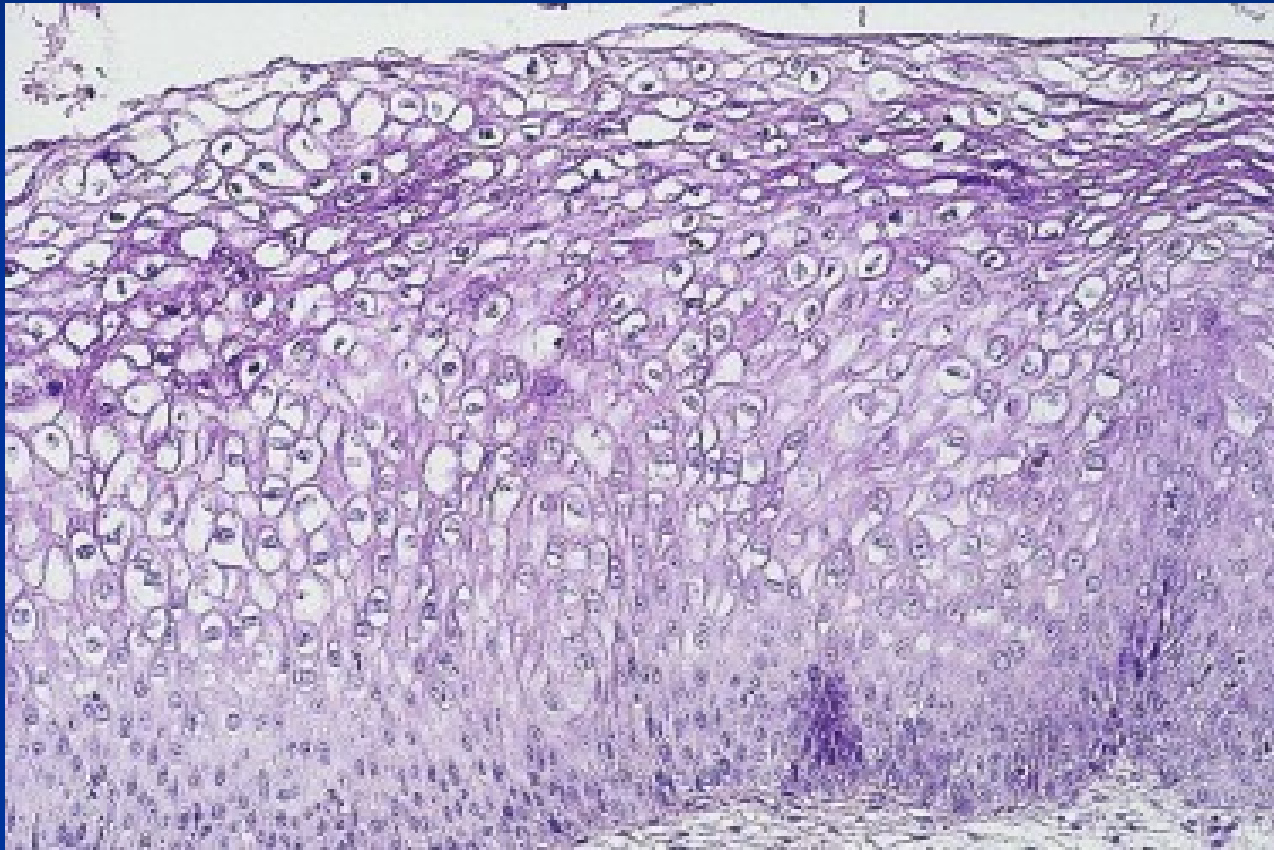


**Dlaždicová metaplazie +  
vznik ovulózy**

# Cervikální prekancerózy – cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN)

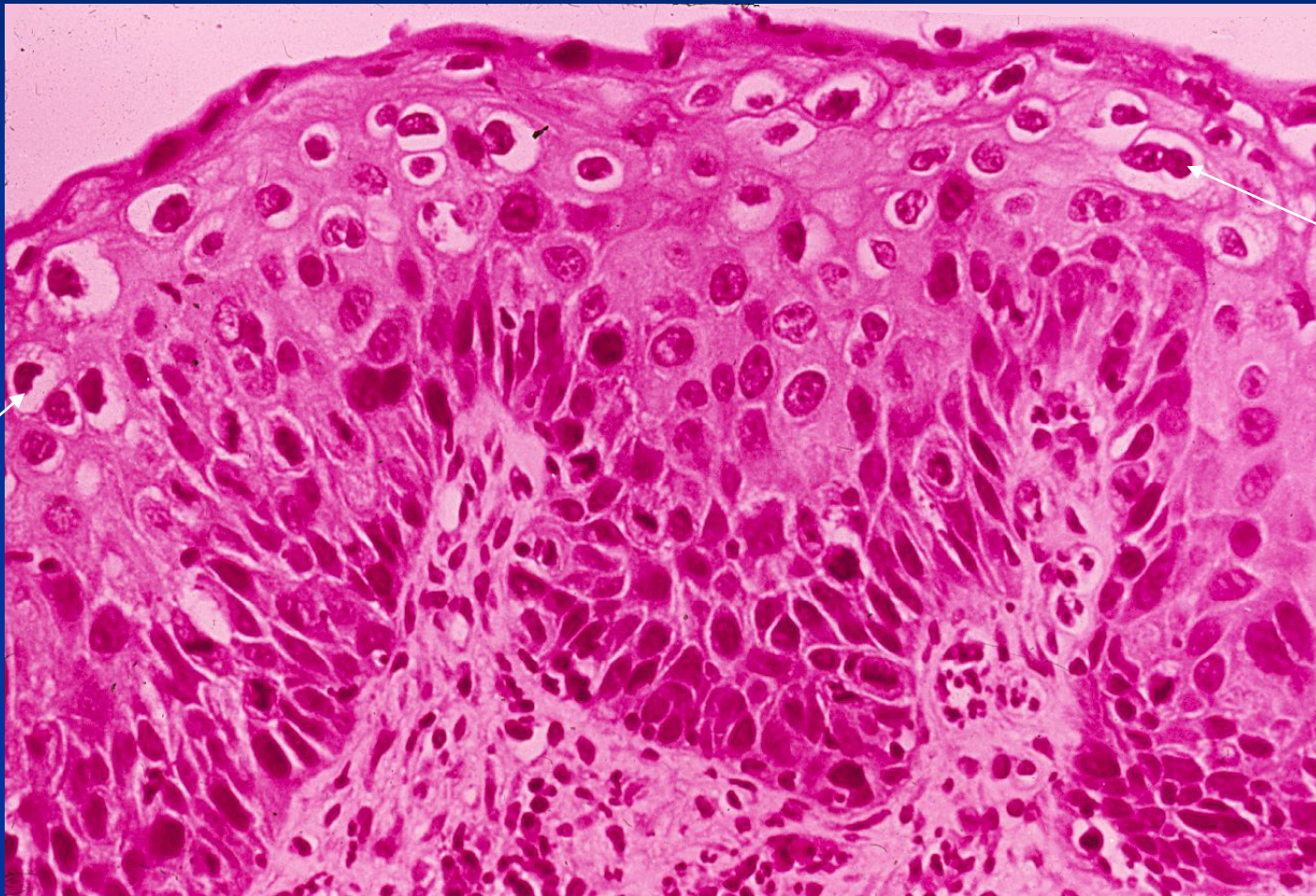
- LSIL (low grade skvamózní intraepiteliální léze: CIN I a ploché kondylomy)
- HSIL (high grade skvamózní intraepiteliální léze: CIN II a CIN III)  
HPV asociované
- Glandulární cervikální intraepiteliální neoplazie – adenocarcinoma in situ (GCIN; AIS), HPV asociované (dříve LG a HG ECCIN)
- Sexuálně přenosné HPV infekce low versus high risk
  - Low risk: 6,11,42,44
  - High risk: 16,18,45,31,33,35,39,45,52,56,58,59
  - DNA, 55nm, >100 genotypů, druhově specifické, infikují epiteliální buňky (koilocytární transformace buněk – cytopatický efekt HPV)
- inaktivace TSG *p53* a *RB* genů proteiny E6 a E7 HPV
  - buněčné přežívání, potlačení apoptózy, stimulace buněčného cyklu, replikace DNA
- LR HPV: condylomata accuminata (anogenitální bradavice)
- HR HPV: CIN, VIN, VaIN, prekancerózy anu, penisu → KARCINOM

# HPV infekce: koilocytární transformace epitelii

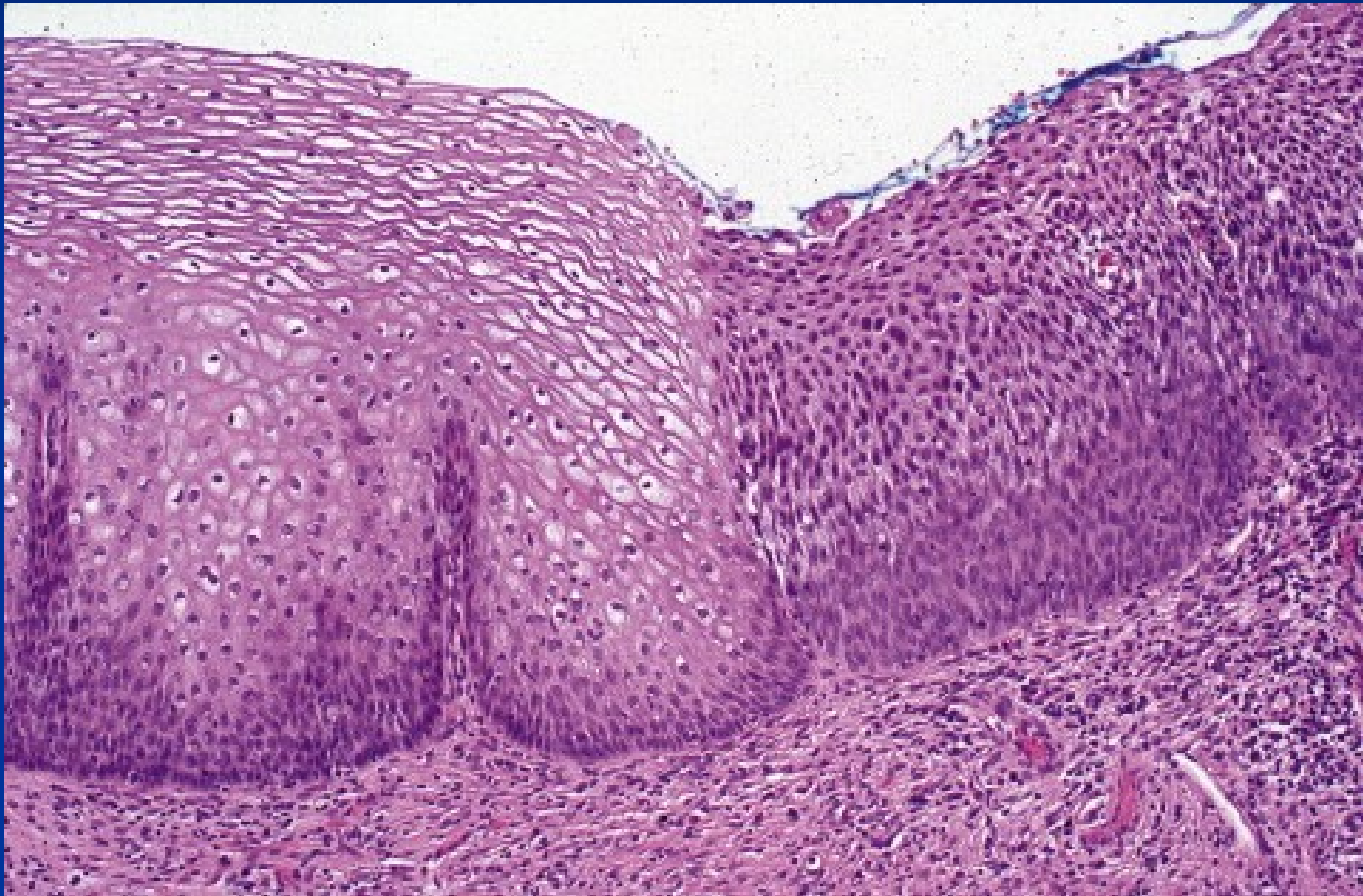




# HPV infekce: koilocytární transformace epitelíí + dysplazie



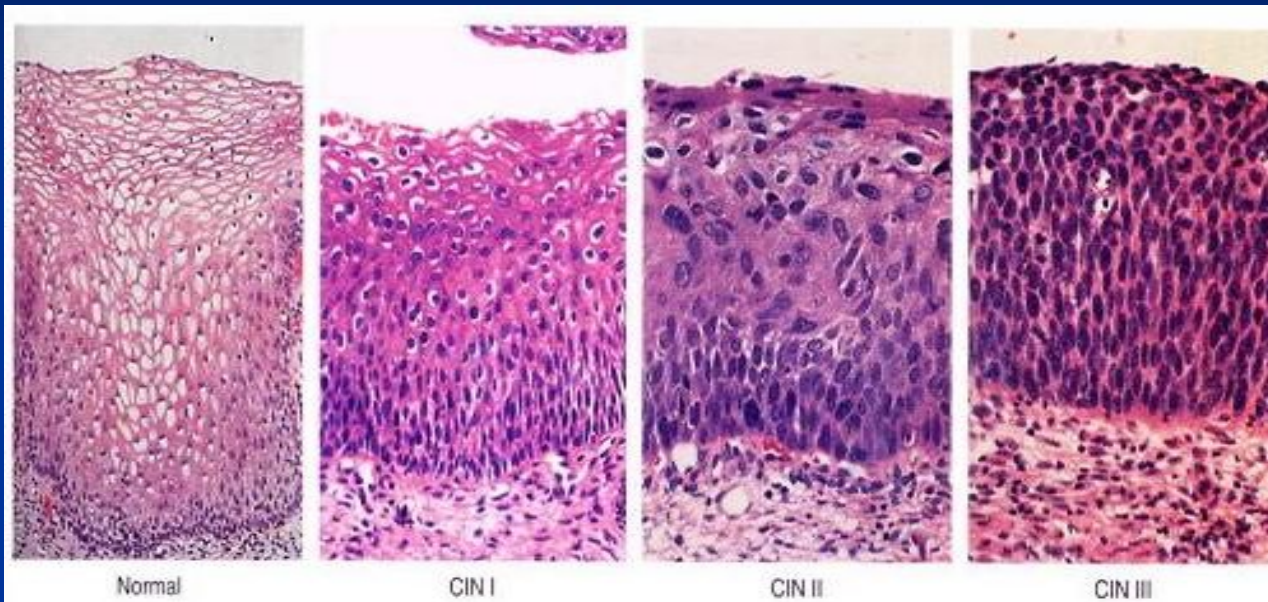
# HSIL: CIN III



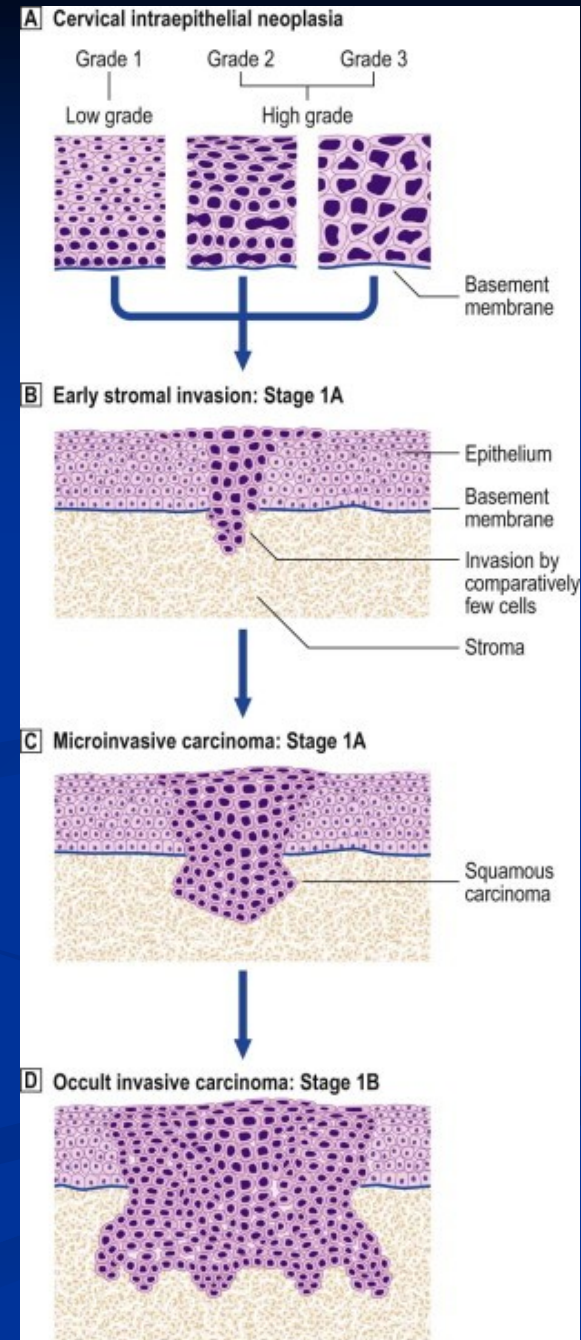
# Rizikové faktory rozvoje HPV infekce

- Časně zahájení pohlavního života
- Promiskuita ženy či jejího partnera
- Imunodeficientní stav
- Kouření cigaret
- Perzistující infekce high risk HPV
- Ostatní STD (kofaktor při progresi HPV)
- Nízký socioekonomický status
- Mnohočetná těhotenství
- Nutriční faktory - nedostatek folátů, beta karotenu
- Genetické faktory

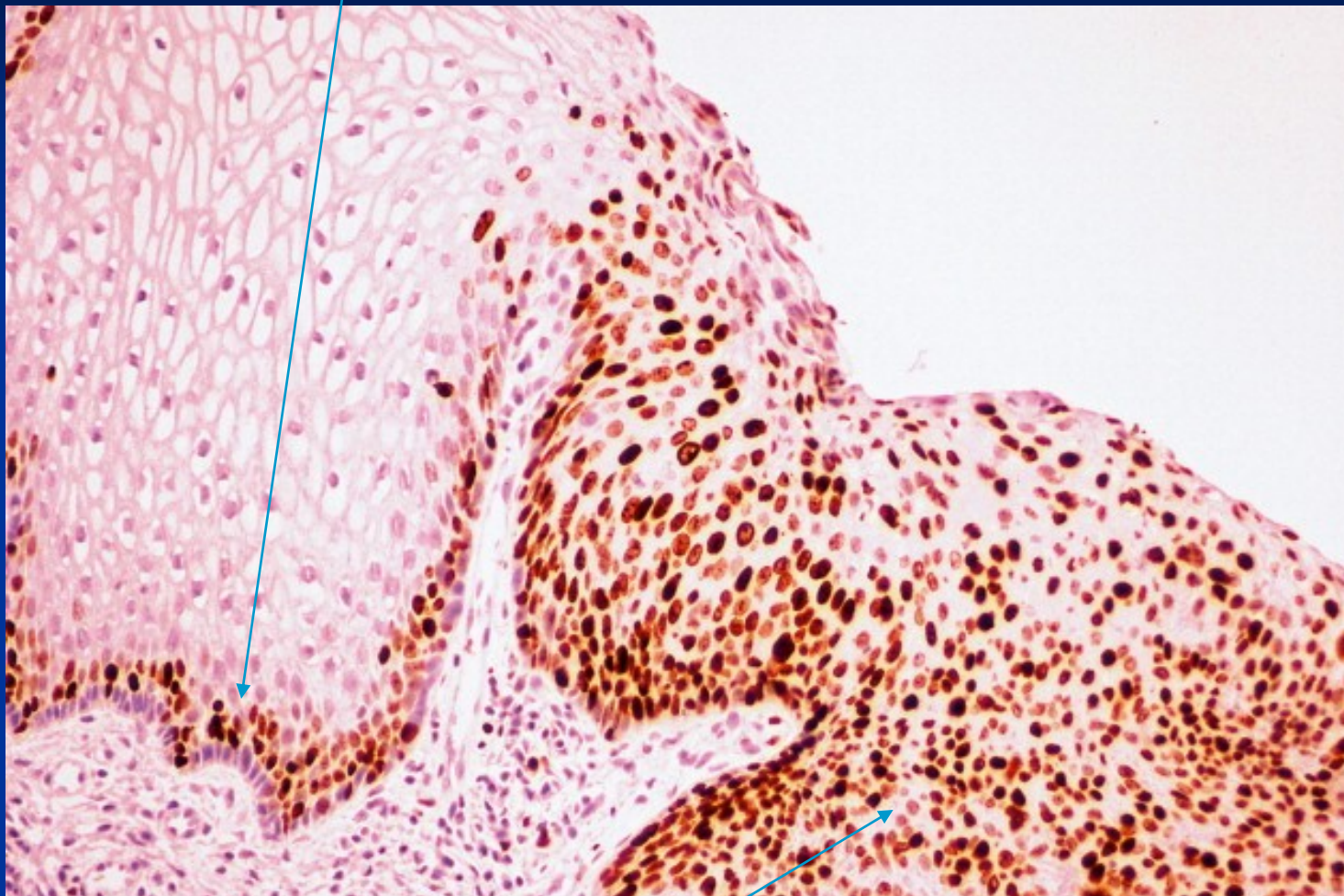
# Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN)



CIN + progrese v karcinom



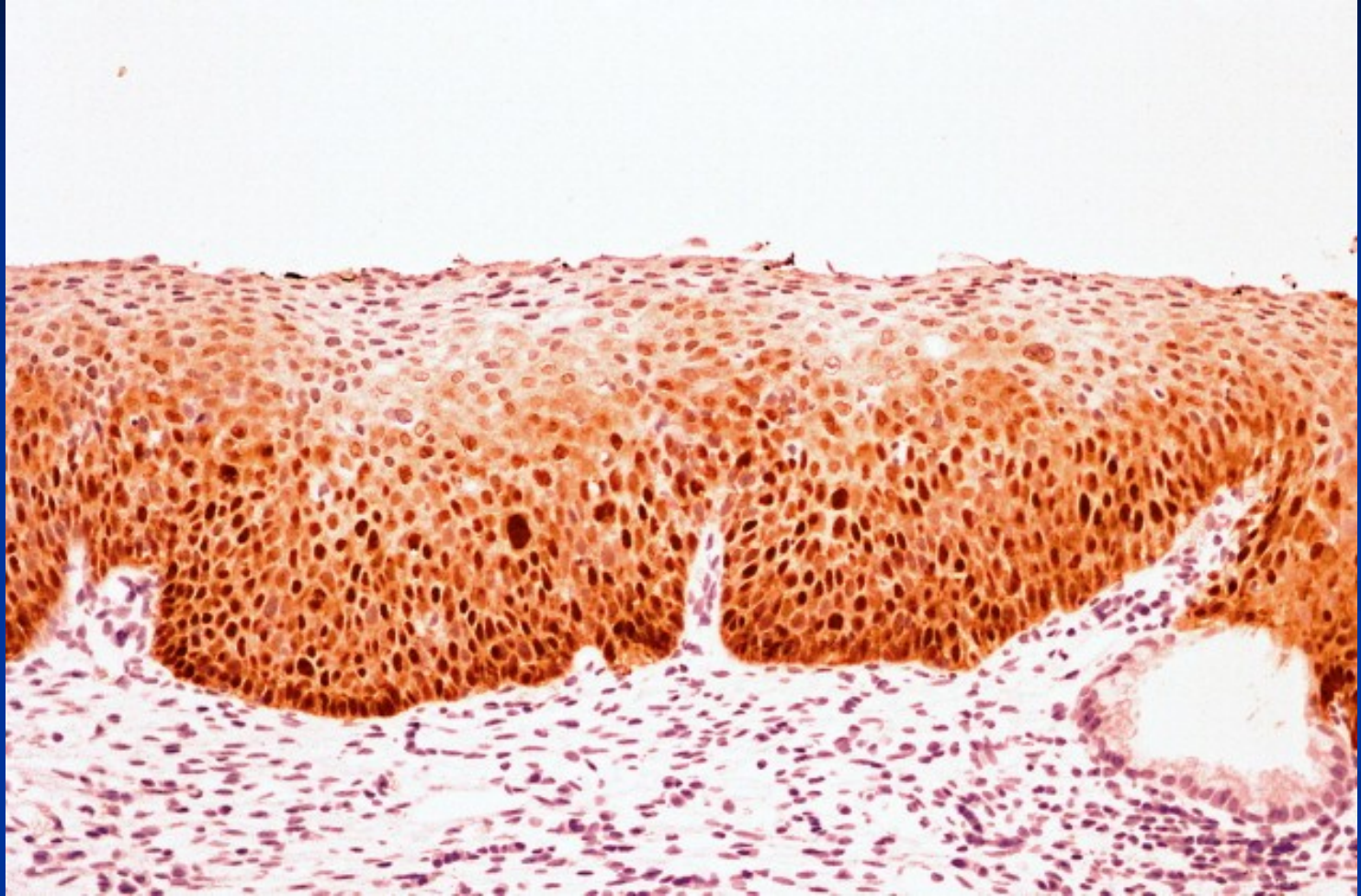
Normální exprese Ki67 bazálně



HSIL; exprese markeru proliferace Ki67

# Exprese p16

- produkt TSG, inhibitor cyclin-dependentní kinázy 4A
- Produkce normálně potlačována pRB (represe transkripce)
- Degradace pRB u HPV+ nádorů → ↑exprese p16
- Exprimován u HPV pozitivních karcinomů i premaligních lézí



HSIL, exprese p16 ve 2/3 tloušťky epitelu.

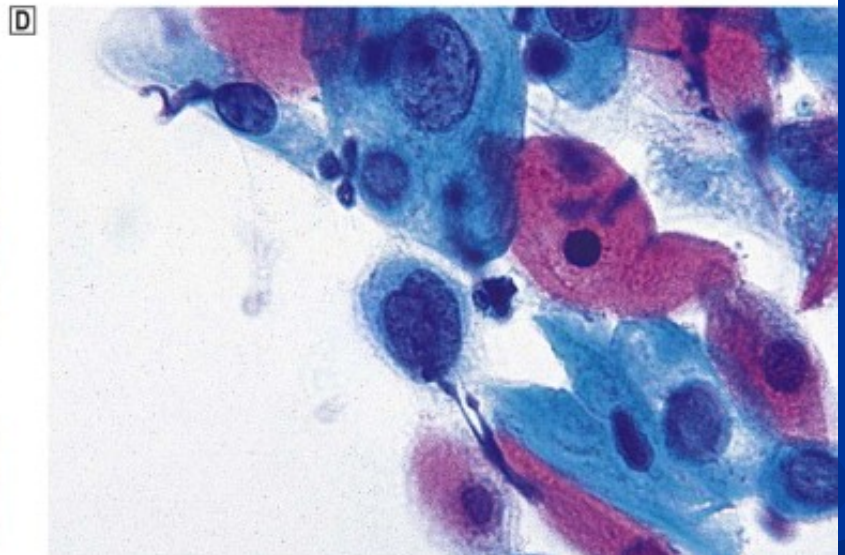
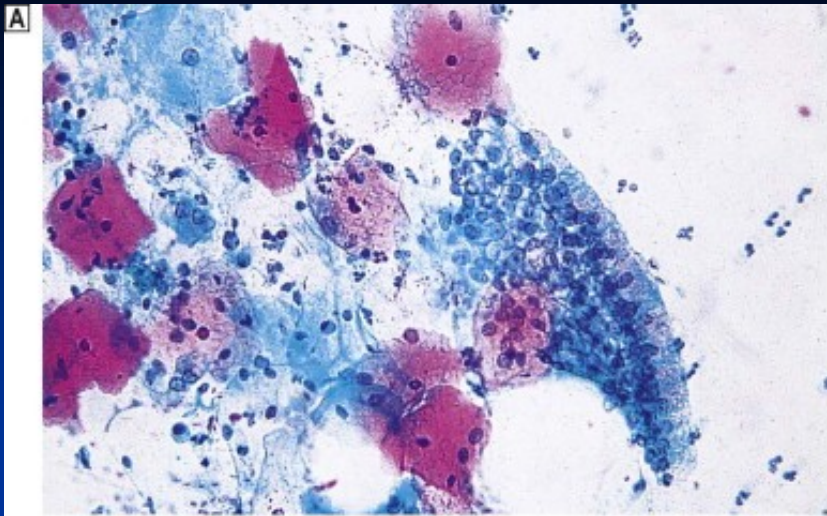
# Diagnostika a terapie dysplastických lézí cervixu

- Screening dysplastických lézí, cytodiagnostika  
(vysoká incidence ca v ČR!!!, ročně cca 1 000 nových)
- Knips biopsie
- Konizace
  
- HG léze v ČR:
  - HPV detegováno v 93 %
  - HPV 16 v 51,4 %
  - 10 různých typů HPV
  - maximum 3. dekáda



# Diagnostika dysplazií cervixu a cervikálního karcinomu

- Klinické vyšetření – kolposkopie
- Cytologické vyšetření (exfoliativní cytologie, cytologický screening)
- Histopatologické vyšetření (vyšetření knips biopsie či konizátu)
- Detekce HPV (PCR)



Cervikální cytologie.

[A] Norma. [B] Herpes virus infekce. [C] Koilocytóza, HPV infekce.

[D] Dyskaryóza; dysplazie.

# Invazivní karcinom cervixu

## ■ Dlaždicobuněčný karcinom cervixu

- HPV-asociovaný (> 90-95 %)
- HPV-independentní (5-7 %)
  
- rohovějící
- nerohovějící
- papilární, bazaloidní, verukózní, lymfoepitelioma-like, skvamotranzicionální.....  
(nekeratinizující s bazaloidními rysy = nejčastější morfologie HPV+ karcinomů)

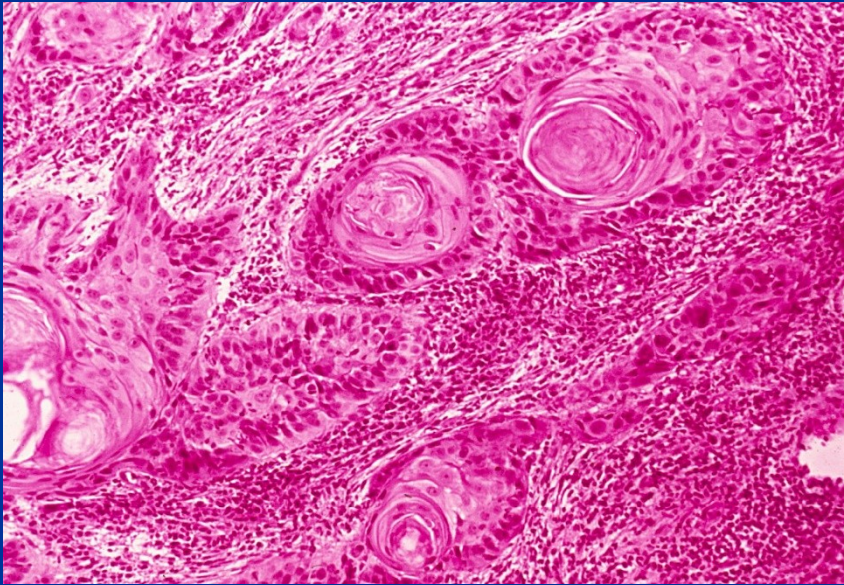
## ■ Adenokarcinom

- HPV-asociovaný adenokarcinom
  - obvyklého typu (+viloglandulární varianta)
  - mucinózního typu (varianty: NOS, intestinálního typu, z prstěncitých buněk)
  
- HPV-independentní
  - gastrického typu
  - světlobuněčného typu
  - mezonefrického typu
  - endometrioidní
  - serózní

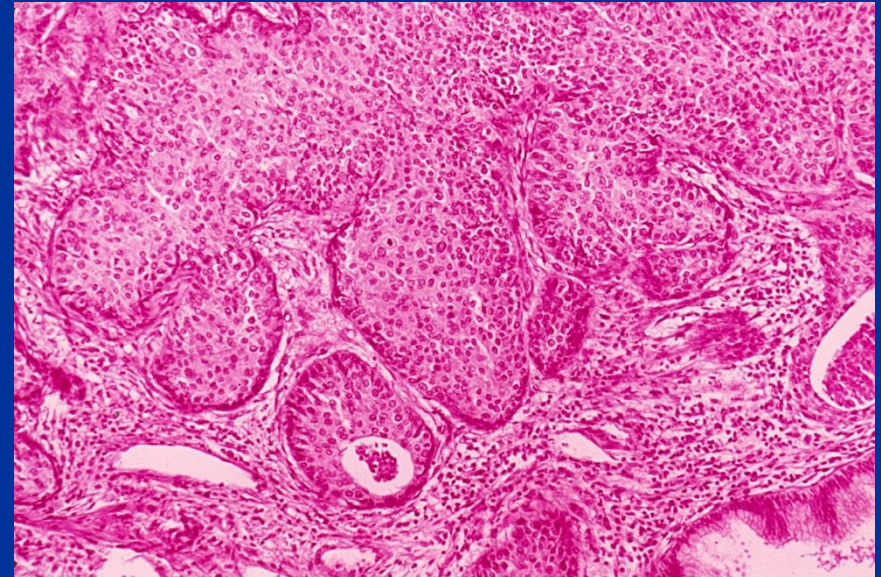
- **Adenoskvamózní a mukoepidermoidní karcinom**
  
- **Neuroendokrinní neoplazie**
  - low grade a intermediate grade NET
  - high grade NEC (malobuněčný NEC, velkobuněčný NEC)
  
- **Mesenchymální, smíšené epiteliální a mesenchymální tumory + jiné**
  - Adenosarkom, karcinosarkom
  - Leiomyom, leiomyosarkom
  - Endometriální stromální sarkom – LG, HG; nediferencovaný sarkom
  - Embryonální rabdomyosarkom
  - Maligní melanom

.....

# Dlaždicobuněčný karcinom cervixu



rohovějící



nerohovějící

# Dlaždicobuněčný karcinom cervixu: klinické charakteristiky I

- Až 90 % všech karcinomů cervixu
- „peak“ incidence v cca 45 letech (cca 10-15 let po detekci prekurzorové léze; u některých žen progrese rychlejší – modifikace řadou faktorů)
- Prekurzorové léze vznikající v CTZ
- Cíl: diagnostika v preinvazivním stádiu – prevence (primární i sekundární) - očkování, screening,....
- Klinické příznaky pokročilejších stádií: vaginální krvácení, leukorrhea, dyspareunie, dysurie

# Očkování

## ■ Vakcinace proti HPV

Kvadrivalentní vakcína (proti 6, 11, 16, 18)

Bivalentní vakcína (proti 16, 18)

Nonavalentní vakcína (proti 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)

- není náhradou sekundární prevence a zavedených screeningových programů !!!!!

# Dlaždicobuněčný karcinom cervixu: klinické charakteristiky II

- Mortalita závislá na rozsahu nádorového onemocnění a stupni diferenciaci (gradus I-III), resp. buněčného typu (neuroendokrinní karcinomy agresivní)
- 5 leté přežití dosahuje téměř 50 % (včetně N1 případů); chemoterapie prodlužuje přežití u pokročilých lézí
- Endofytické, exofytické
- Infiltrace cervixu – parametrií – lymfogenní metastázy – vzdálené metastázy – prorůstání do rekta a močového měchýře
- Komplikace lokální progrese: stenóza a obstrukce ureteru, pyelonefritida, ureémie, sepse, multiorgánové selhání; smrt v důsledku generalizace nádoru vyjímečně



