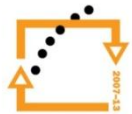




EVROPSKÁ UNIE



Základy klinické onkologie

Karcinom prsu, karcinom děložního čípku

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Epidemiologie

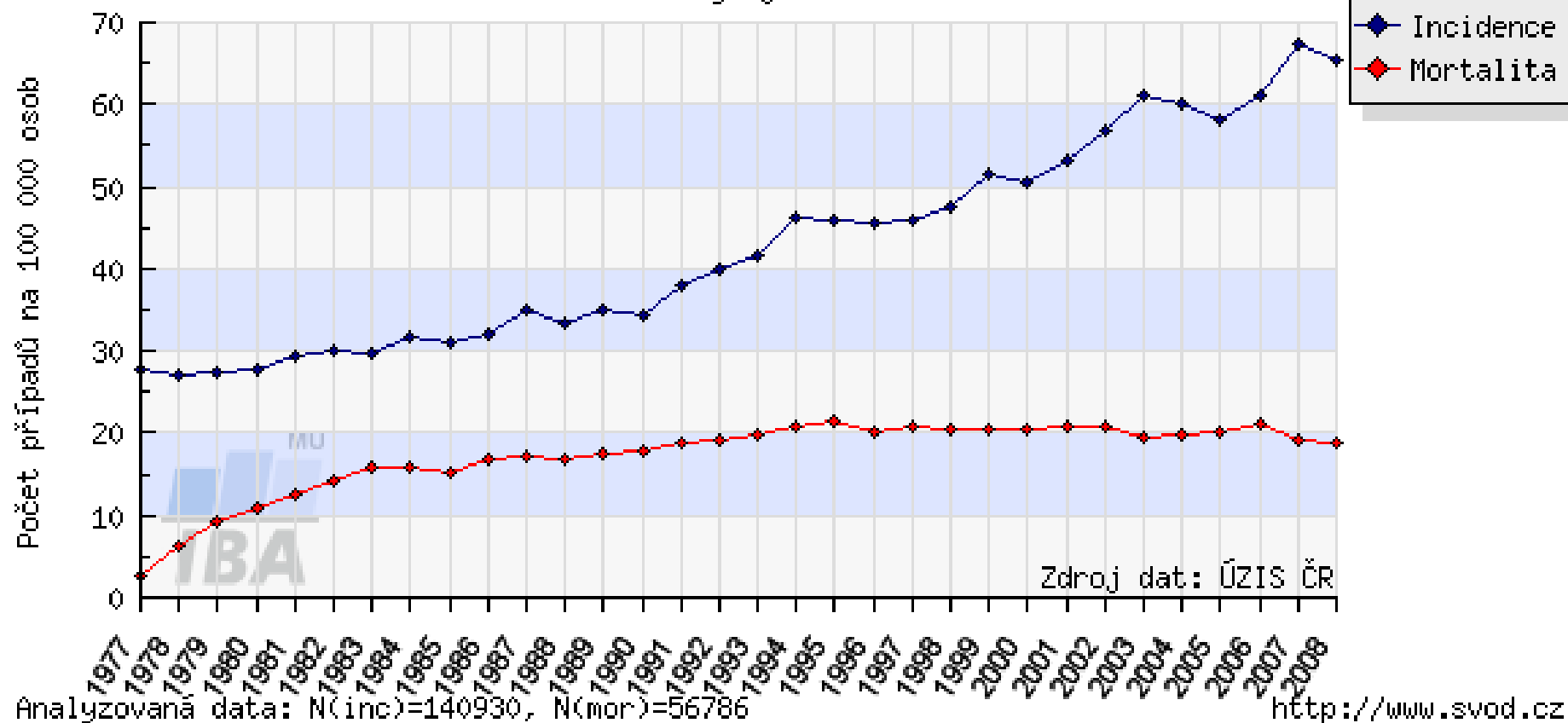
- Nejčastější onemocnění zhoubným nádorem u žen
- V roce 1999 diagnostikováno na světě 796 000 nových případů
- Incidence roste o 1-2% za rok

Epidemiologie

- Spolu s nádory kůže patří k nejčastějším zhoubným novotvarům u žen
- Epidemiologie: Incidence 66 / 100tis. žen r. 2008
- Mortalita 18 / 100tis. žen r. 2008
- **absolutní incidence / absolutní mortalita v ČR (r. 2007)
6500 / 1680 případů**
- Incidence stoupající tendence, mortalita v posledních letech klesá
- Největší výskyt u žen starších 45 let

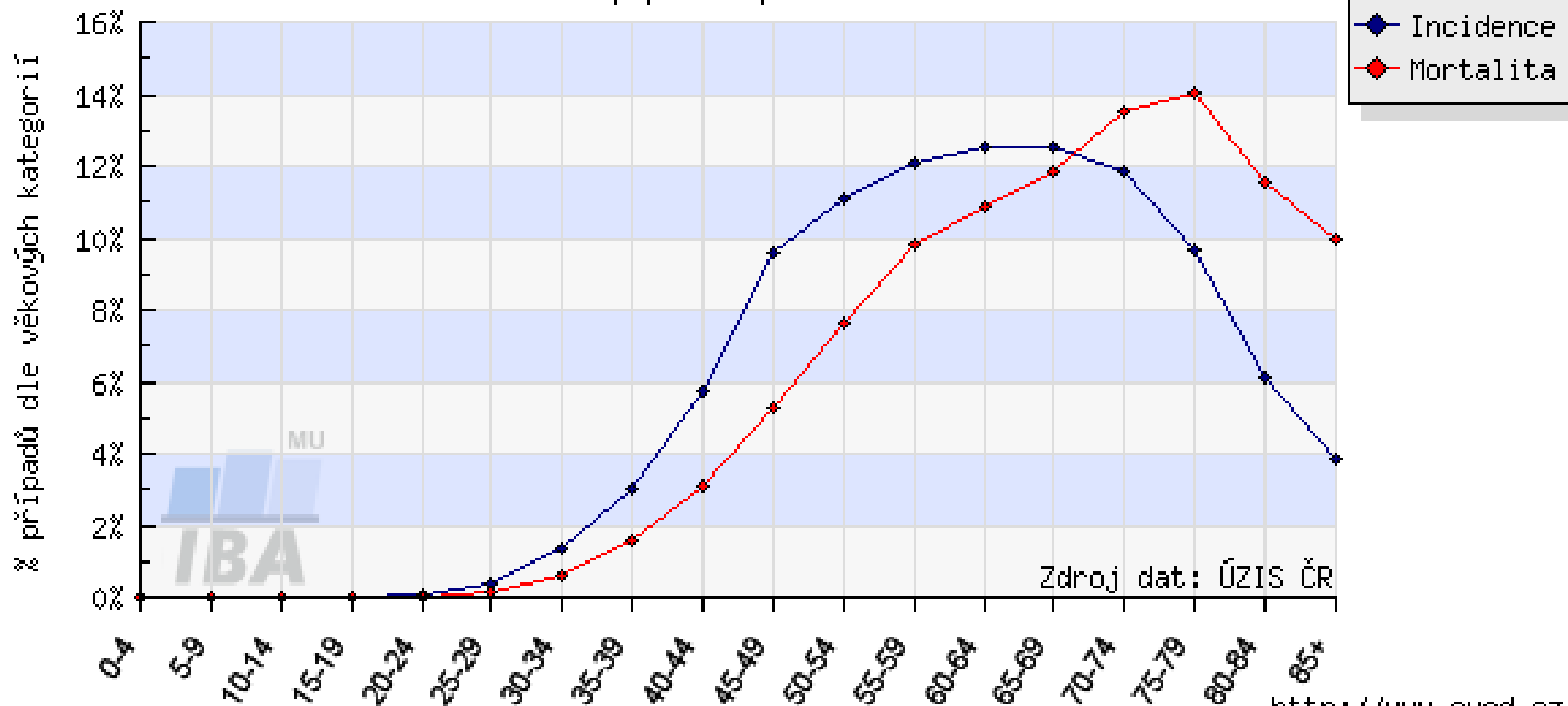
C50,D05 - Nádory prsu

Vývoj v čase



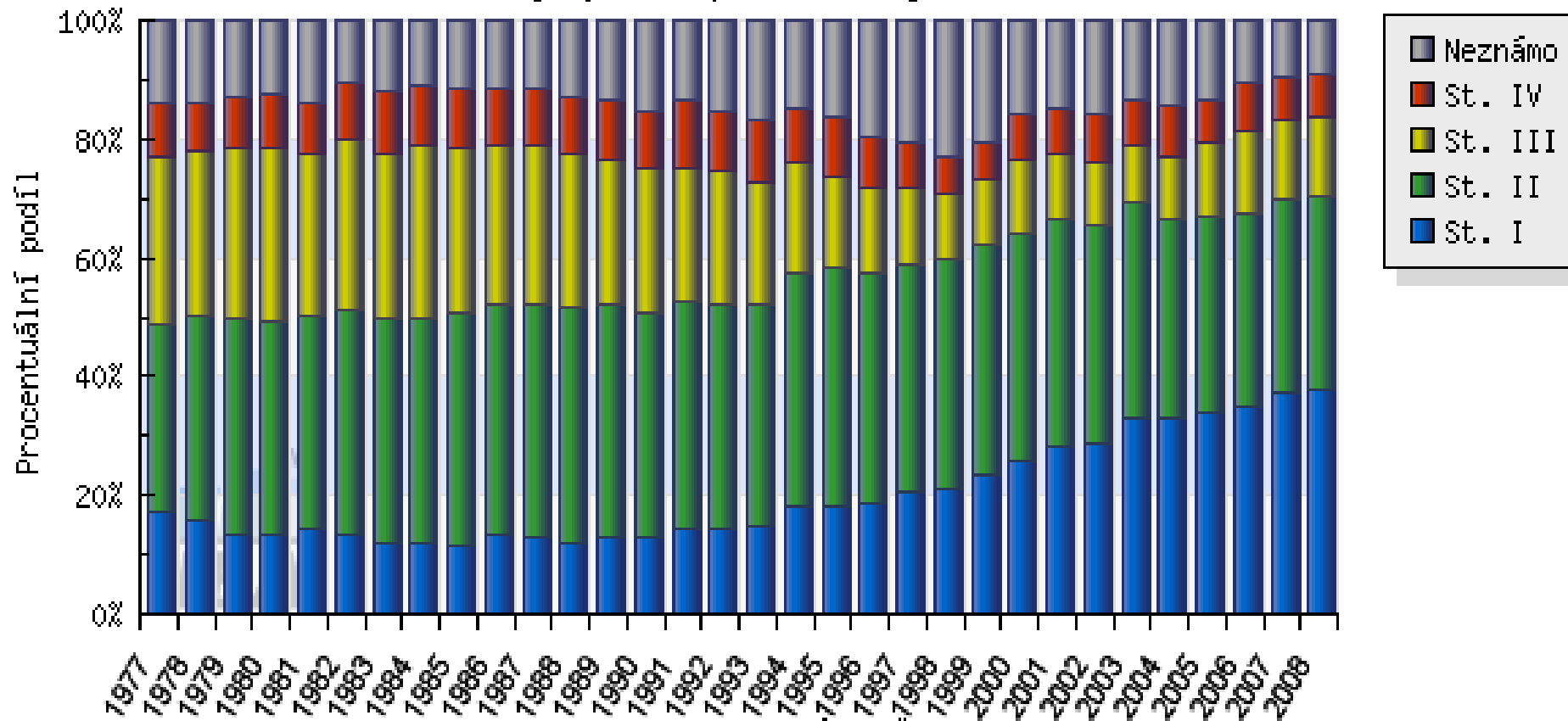
C50,D05 - Nádory prsu

věková struktura populace pacientů za období 1977 - 2008



C50,D05 - Nádory prsu

vývoj zastoupení klinických stadií



Analyzovaná data: N=140930

Zdroj dat: ÚZIS ČR

<http://www.svod.cz>

**heterogenní skupina nádorů s odlišnou biologií,
prognózou a léčebnými možnostmi**

nejdůležitější prognostické / prediktivní faktory

- ◆ **stage (axilární uzliny, vzdálené metastázy)**
- ◆ **resekční linie při konzervativním výkonu**
- ◆ **velikost / grade tumoru**
 věk při dg.
- ◆ **histologický typ**
- ◆ **biologické parametry - ER/PR, Her2/neu, EGFR ?**

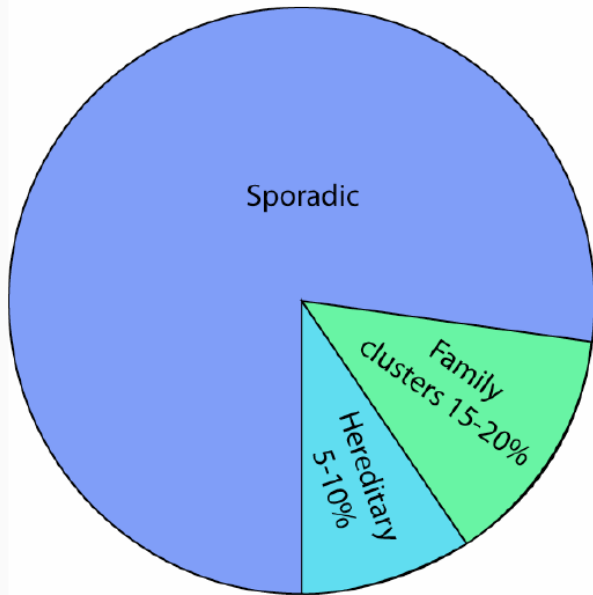
Rizikové faktory

- Silné - expozice ionizujícímu záření (m.Hodgkin, např. žena, léčená radioterapií pro m.H. má v 29% riziko, že onemocní ca prsu do 55 let věku – versus 3 % riziko ženy neléčené radioth.)
- Věk prvního těhotenství (riziko stoupá s věkem prvního těhotenství)
- Časný nástup menarché (před 12. rokem)
- Pozdní nástup menopauzy (po 50. roce)
- Rodinná anamnéza (u prvostupňových příbuzných)
- Slabé –
- Hormonální substituční léčba (estrogen+progesteron), hormonální antikoncepce – výsledky nekonkluzivní, neprůkazné
- Alkohol, zvýšený příjem tuků ve výživě, obezita

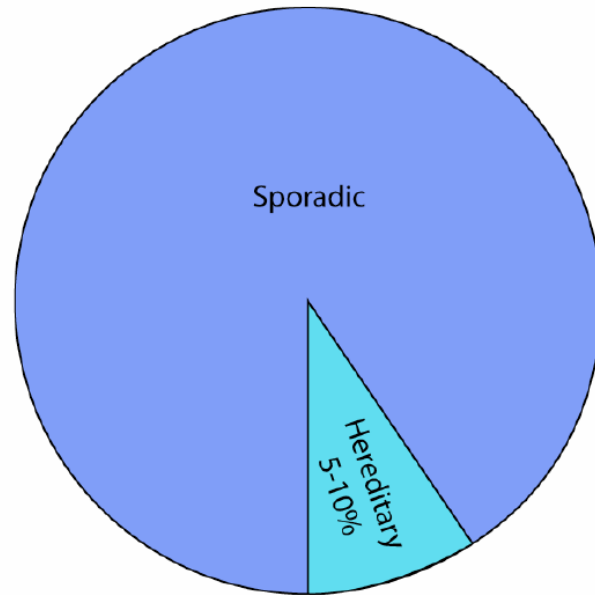
Tabulka 1. Mutace genů spojené s vyšším výskytem maligních nádorů včetně prsu

Mutovaný gen	Chromozom	Syndrom	Nádory
P53	17p13	Li-Fraumeni	prs, CNS, sarkomy, lymfomy, leukemie, adrenokortikální karcinomy
BRCA-1	17q21		prs, vaječníky, tlusté střevo, prostata
BRCA-2	13q12		prs, vaječníky, melanom, pankreas
PTEN	10q	Cowdenův	prs, tlusté střevo, štítná žláza, sarkomy
Reparační geny	2p, 3p, 7p	Lynchův II.	prs, tlusté střevo, děloha
STK 11		Peutzův-Jeghersův	prs, nádory GIT, čípek děložní, vaječníky, varlata
ATM		Ataxia telangiectatica	prs, žaludek, mozek, děloha, lymfomy, leukemie

Breast Cancer



Ovarian Cancer

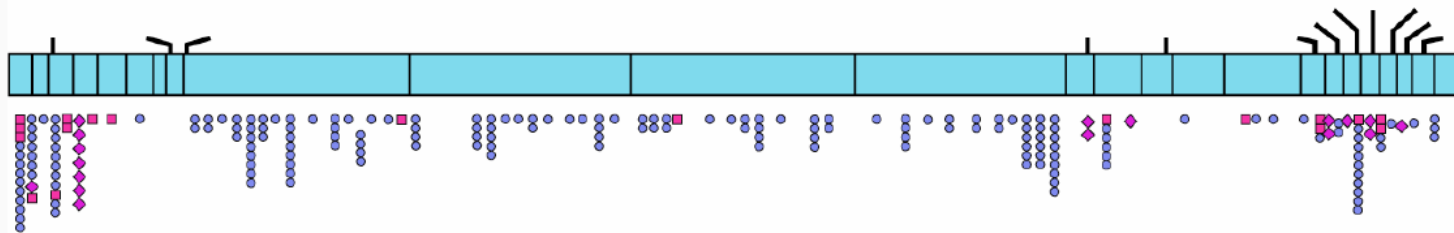


Gene	Contribution to Hereditary Breast Cancer
BRCA1	20-40%
BRCA2	10-30%
TP53	<1%
PTEN	<1%
Undiscovered genes	30-70%

BRCA1

- Tumor suppressor gene on chromosome 17
- Autosomal dominant transmission
- Protein has role in genomic stability
- ~500 different mutations reported

Breast Cancer Information Core



Mutace BRCA1, BRCA2

- Zárodečná mutace v jedné poškozené alele BRCA1 nebo BRCA2 genu je dostatečná k vyvolání nádorové predispozice.
- Náhodná somatická inaktivace standardní alely BRCA1 nebo BRCA2 genu pak způsobuje narušení reparačních procesů v postižené buňce, dochází ke kumulaci následných mutačních změn a může vyústit až v maligní zvrhnutí buňky

Riziko nosičů mutace genu BRCA1 – 10x vyšší riziko ca **prsu**, 30x vyšší riziko vzniku ca **ovaria** než v běžné populaci, nádory v mladším věku, 4x vyšší riziko **ca tlustého střeva**, 3x vyšší riziko ca **prostaty u mužů**

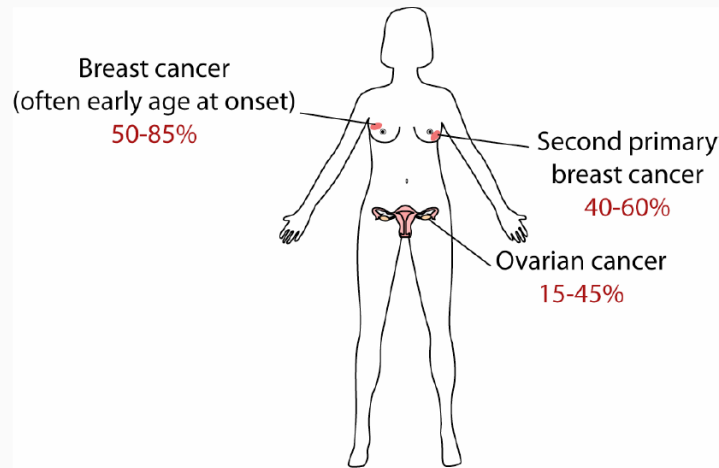
Riziko druhostranného nádoru prsu až 60%

Riziko nosičů mutace BRCA2 - 4x zvýšené riziko nádorů tlustého střeva u obou pohlaví, 5x riziko nádorů žlučníku a žlučových cest, 3,5x slinivky, 2,5x žaludku, 2,5x melanomu a 4,5x zvýšené riziko nádorů prostaty u mužů. Vyšší je i riziko vzniku nádoru prsu u muže.

- Features that indicate increased likelihood of having BRCA mutations
 - Multiple cases of early onset breast cancer
 - Ovarian cancer (with family history of breast or ovarian cancer)
 - Breast and ovarian cancer in the same woman
 - Bilateral breast cancer
 - Ashkenazi Jewish heritage
 - Male breast cancer

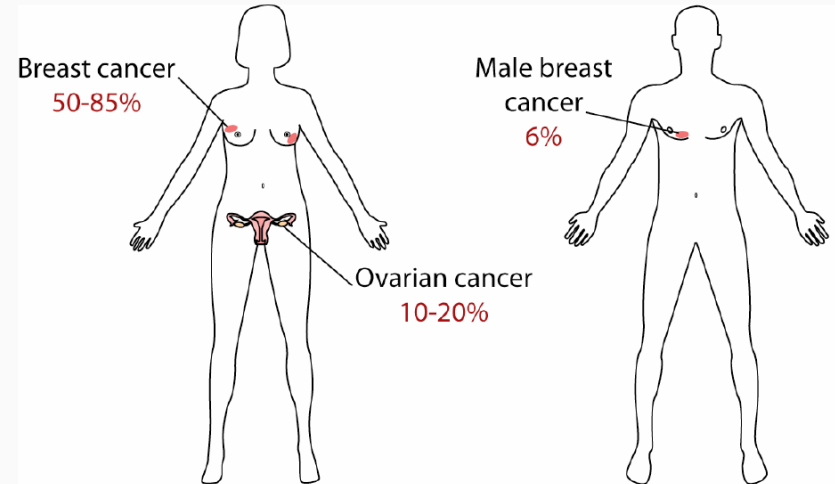
BRCA1

- Possible increased risk of other cancers (e.g., prostate, colon)



BRCA2

- Increased risk of prostate, laryngeal, and pancreatic cancers (magnitude unknown)



Genetické testování

- Ca prsu ve věku do 35 let
- Ca prsu u muže jakéhokoliv věku
- Duplicita- ca vaječníku a prsu
- Bilaterální ca prsu ve věku do 50 let
- Medulární ca do 50 let
- Prognosticky nepříznivý typ s nepřítomností hormonálních receptorů (triple neg.- PR-, ER-, c-erbB2 neg.)
- Přítomnost tumoru u příbuzenstva – dva přímí příbuzní

Zdravé nosičky mutace:

- **Samovyšetření prsů** každý měsíc, po skončení menstruace
- • U mužů je také vhodné si prsa pravidelně kontrolovat, především u nosičů BRCA2
- mutace
- • Celkovou prohlídku lékařem, onkologem, po půl roce včetně prohlídky prsů
- pohmatem a kožní prohlídky
- • **Ultrazvuk prsů od 21 let po půl roce, magnetická rezonance prsů po roce**
- • **Mamografi e prsů od 30 let každoročně (kvalitu obrazu a možnost použití posoudí lékař, radiodiagnostik, někdy je možné použití mamografi e až v pozdějším věku)**
- • V jakémkoliv věku je možné ke snížení rizika onemocnění provést **preventivní odstranění prsních žláz (mastektomii) a rekonstrukci prsů na plastické chirurgii**
- • Gynekologické vyšetření včetně transvaginalního ultrazvuku po půl roce
- • **Od 35 do 40 let je vhodné provedení preventivní gynekologické operace s odstraněním vaječníků a vejcovodů (rozsah doporučí gynekolog)**
- • Vyšetření nádorových markerů CEA, CA 15.3, CA 125 (u žen od 21 let), u mužů CEA
- a PSA (od 40 let)
- • Ultrazvuk všech břišních orgánů každoročně
- • Hemokult test ke zjištění krve ve stolici od 40 let každoročně
- • Kolonoskopie (vyšetření tlustého střeva optickým přístrojem) od 40-45 let po 2-3 letech
- • U nosičů mutace v genu BRCA2 gastroscopie po 3 letech od 45 let
- • U mužů od 45 let prohlídka prostaty urologem každoročně

Pro ženy, které se již s nádorem prsu nebo ovaria léčily a jsou nosičkami mutace:

- U žen po operaci nádoru prsu:
- • Pravidelné celkové kontroly onkologem, včetně kožní kontroly
- • Kontroly prsů po půl roce včetně ultrazvuku
- • Mamografi e prsů po roce
- • Vhodné je použití magnetické rezonance v prevenci karcinomu prsu každoročně
- • Je možná preventivní mastektomie i druhého prsu a rekonstrukce obou prsů na plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí onkolog dle celkového stavu)
- • Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa
- • Gynekologické kontroly včetně vaginálního ultrazvuku po půl roce
- • Po 35 roce vhodné provedení preventivní gynekologické operace, odstranění vaječníků a vejcovodů (rozsah preventivní operace určí gynekolog)
- • Hemokult test od 40 let každoročně
- • Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech
- • U nosičů mutace v genu BRCA2 gastroscopie (vyšetření žaludku optickým přístrojem) po 3 letech od 45 let

U žen po operaci nádoru vaječníků:

- • Pravidelné celkové kontroly gynekologem, včetně kožních kontrol
- • Kontroly prsů onkologem po půl roce včetně ultrazvuku
- • Mamografi e prsů po roce
- • Vhodné je použití magnetické rezonance v prevenci karcinomu prsu každoročně
- • Je možná preventivní mastektomie prsů a rekonstrukce na plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí gynekolog a onkolog dle celkového stavu)
- • Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa
- • Hemokult test od 40 let každoročně
- • Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech
- • U nosičů mutace v genu BRCA2 gastroscopie po 3 letech od 45 let

Klinika

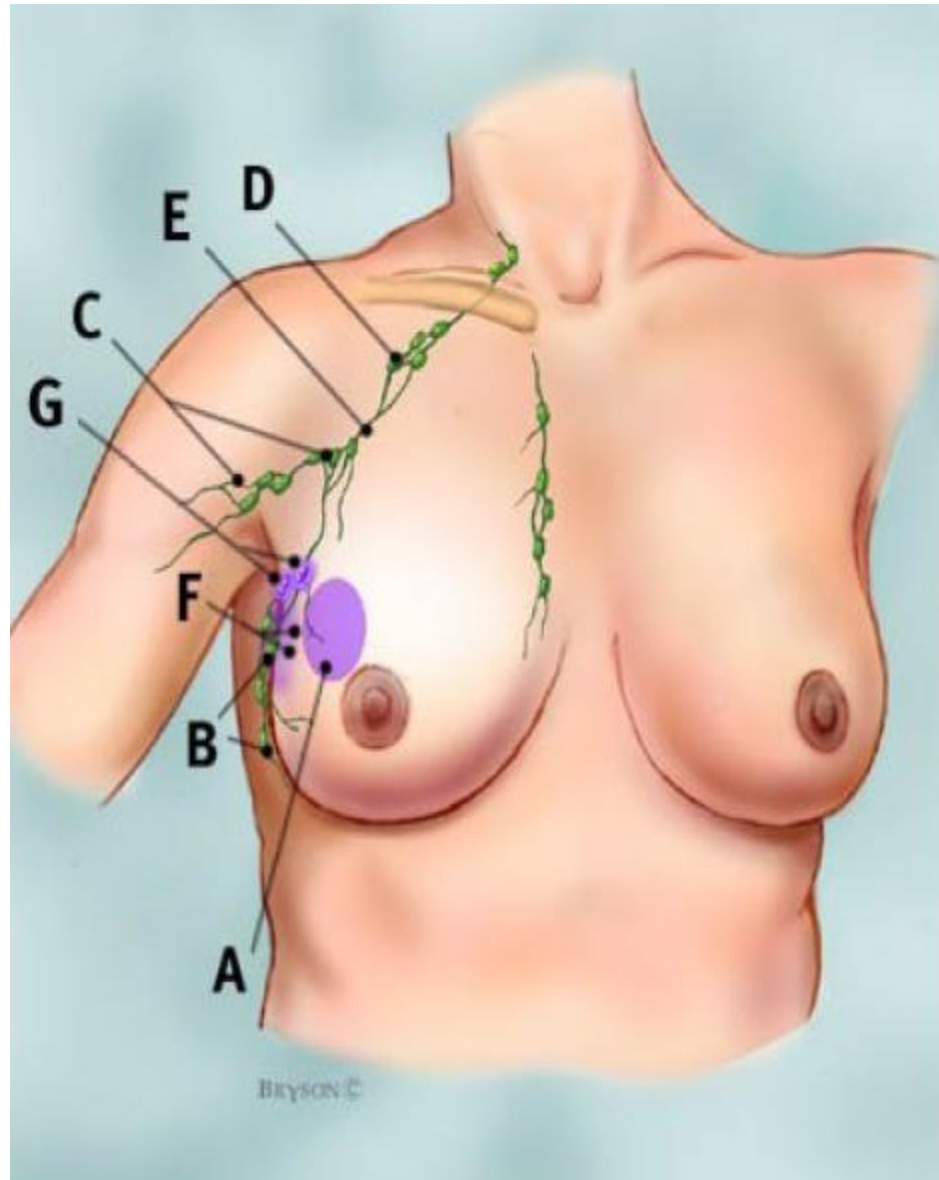
- Hmatná bulka
- Příznaky velmi nenápadné
- Systémové příznaky u disseminace
- Paraneoplastické projevy

Diagnostika

- Klinické vyšetření – palpačně hmatné ztužení v oblasti prsu, změna tvaru prsu, vtažení, peau d'orange, ulcerace, patologický výtok z bradavky, ekzematozní změny dvorce (m. Paget), hmatné lymfatické uzliny v podpaží a nadklíčku
- Mammografie, UZ prsu a svodné lymfatické oblasti
- Obligátní vyšetření- rtg plic, UZ jater, scintigrafie skeletu
- MRI prsu, CT, PET, PET/CT

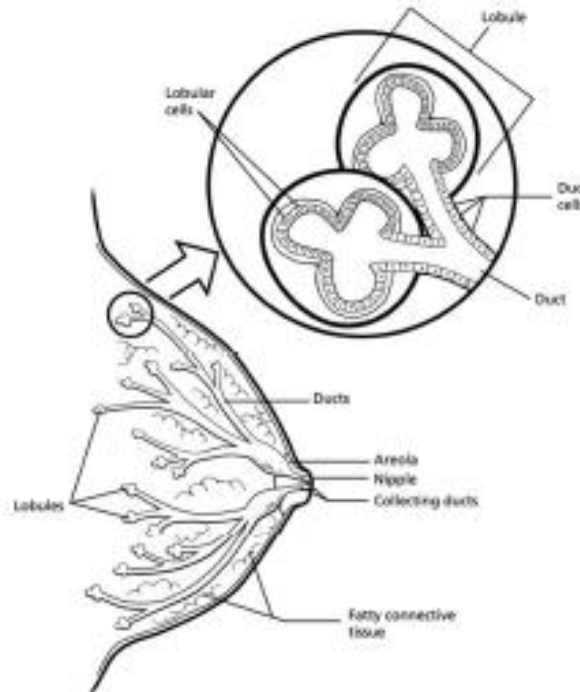
Diagnostika

- Předoperační tru-cut biopsie, core-cut biopsy
- Stereotaktická vakuem asistovaná mammotomie-cílená biopsie podezřelého ložiska mikrokalcifikací, není –li možná běžná biopsie jehlou, umožňuje také trvalou lokalizaci ložiska pomocí vložení kontrastního klipu – lokalizace při chirurgickém výkonu, RT
- Peroperačně vyhledání **sentinelové uzliny** pomocí barviva aplikovaného do oblasti tumoru, resp. scintigraficky



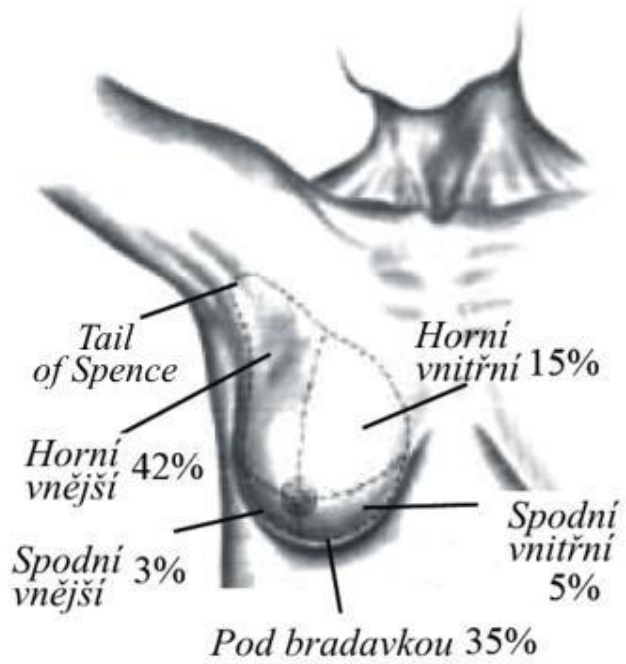
Patologie

- Neinvazivní karcinomy
 - duktální karcinom in situ
 - lobulární karcinom in situ

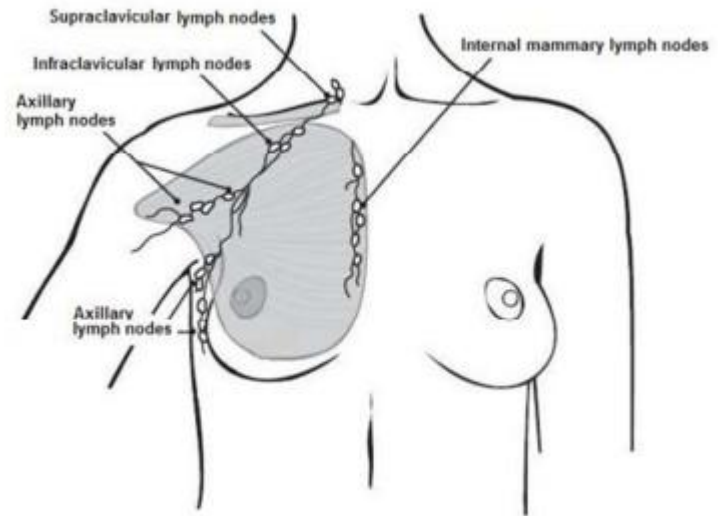


Invazivní karcinomy

- Infiltrující lobulární – 10%
- Infiltrující **duktální** – nejčastější 75%,
 - tubulární 5% dobrá prognoza
 - medulární 7% - mladší ženy, ER-
 - mucinozní 3% - pomalu roste, velký
 - papilární 2% - multifokální, ER+
 - komedonový – vysoký maligní potenciál



Oblasti ňadra, kde se nejčastěji vytvoří nádor



Biologické chování invazivních karcinomů

Lokální šíření, lymfatické, hematogenní

- Uzliny
- Plíce, játra, kosti, kůže, mozek, ovária

Terapie

- Chirurgická
- Radioterapie
- Chemoterapie
- Hormonoterapie
- Biologická léčba
- Symptomatická léčba

Léčba karcinomu prsu

- v léčbě se uplatňuje multimodální přístup - kombinace lokální (chirurgická léčba, radioterapie) a systemové terapie (chemoterapie, hormonální a biologická léčba)
- léčebný postup je volen s ohledem na rozsah onemocnění, prediktivní a prognostické faktory, celkový stav pacientky a její přidružená onemocnění a také s ohledem na přání pacientky

Chirurgická léčba

- Biopsie, event. pod kontrolou sono, stereotaktická
- Peroperační biopsie
- Parciální ablace
- Modifikovaná radikální ablace
- Metastasektomie (plíce, játra, skelet)
- Spondylochirurgie
- Rekonstrukční chirurgie

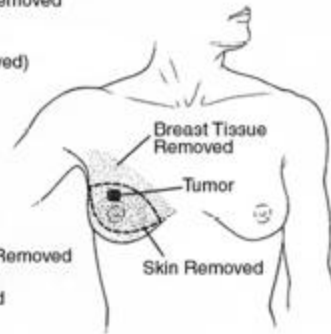
Chirurgická léčba

- Parciální mastektomie
- Totální mastektomie – klasická, kůži šetřící (pro pozdější rekonstrukci prsu)
- Současně **sentinel node biopsy**, nebo disekce axily v rozsahu I. a II. etáže, min. 10 odebraných uzlin
- Rekonstrukce prsu – okamžitá, či odložená dle preference pacientky a nutnosti následné RT, využití autologního tkáňového laloku či aloplastická rekonstrukce pomocí implantátů po předchozí tkáňové expanzi (postupné doplňování tekutiny do expandéru-zvýšení elasticity kůže)

Lumpectomy



Total Mastectomy



Quadrantectomy





**Modifikovaná radikální
mastektomie**



Prs zachovávající výkon

T1	nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T1mic	mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru ¹⁾
T1a	větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
T1b	větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
T1c	větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže

Pozn: Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však m. pectoralis.

T4a	šíření na stěnu hrudní
T4b	edém (včetně peau d'orange), ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní uzly v kůži téhož prsu
T4c	kriteria 4a a 4b dohromady
T4d	zánětlivý (inflamatorní) karcinom ²⁾

Adjuvantní terapie

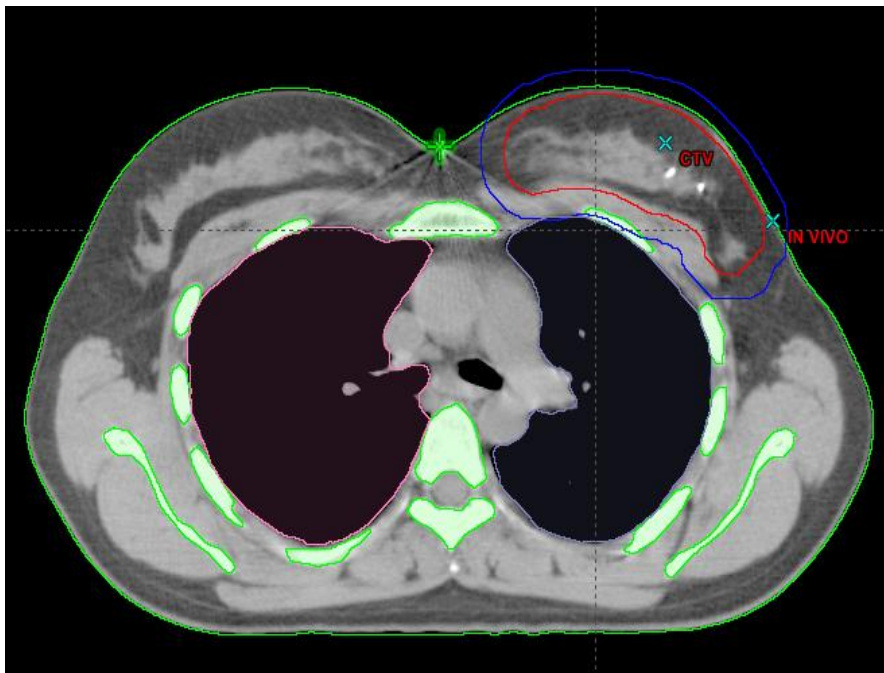
- Radioterapie, chemoterapie dle stadia onemocnění, hormonální a biologická léčba
- Adjuvantní radioterapie: zajišťuje lokální kontrolu, snižuje riziko vzniku lokálních recidiv onemocnění
- Adjuvantní chemoterapie: systémová kontrola, u všech pacientů s postižením lymfatických uzlin, u tumorů vysokého gradingu G3 (agresivně rostoucí tumory)

Radioterapie

- Adjuvantní radioterapie po parciální mastektomii
- Adjuvantní radioterapie po modifikované radikální mastektomii (T větší než 5cm a více než 4 pozitivní uzliny)
- Paliativní radioterapie – neoadjuvantní
- Paliativní radioterapie metastatického postižení
- Paliativní radioterapie lokální recidivy

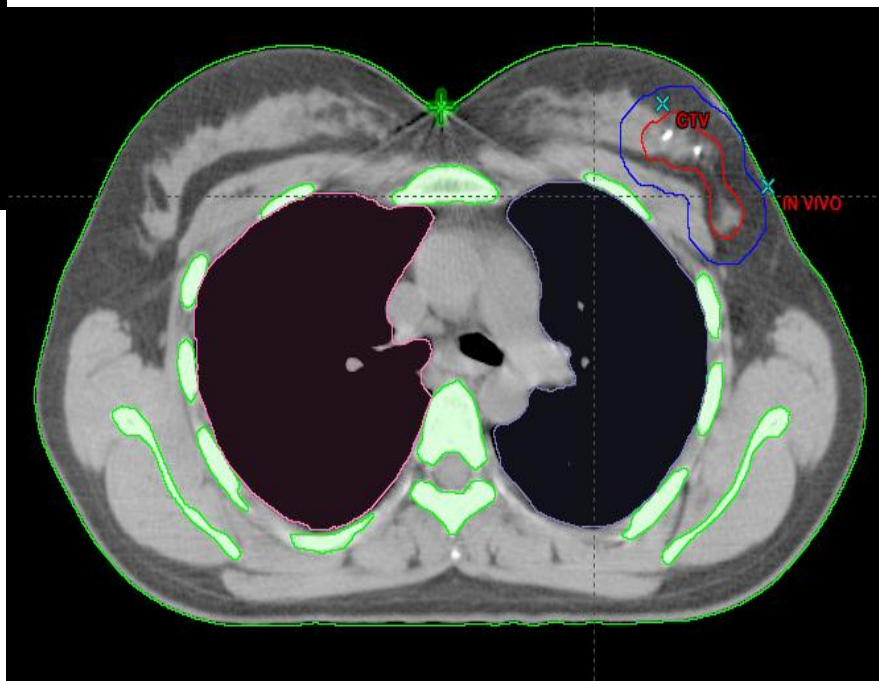
Radioterapie

- cílový objem: celý prs/hrudní stěna ± svodná lymfatická oblast (axila/3. etáž axily, nadklíček, podklíček)
- aplikovaná dávka při zevní radioterapii je obvykle 50 Gy/5x2,0 Gy/týden a v případě po parc. mastektomii je ještě cíleně doozářeno lůžko tumoru v dávce 10-20 Gy (konformní 3D technika RT s využitím plánovacího CT vyšetření)
- Lůžko tumoru označeno při chirurgickém výkonu RTG kontrastními klipy
- ve vybraných případech - kombinace zevního ozáření celého prsu a boost lůžka tumoru jednorázově pomocí BRT v dávce 9-10 Gy (intersticiální RT)
- Kurativní RT v případě inoperability tumoru



Obr. 1

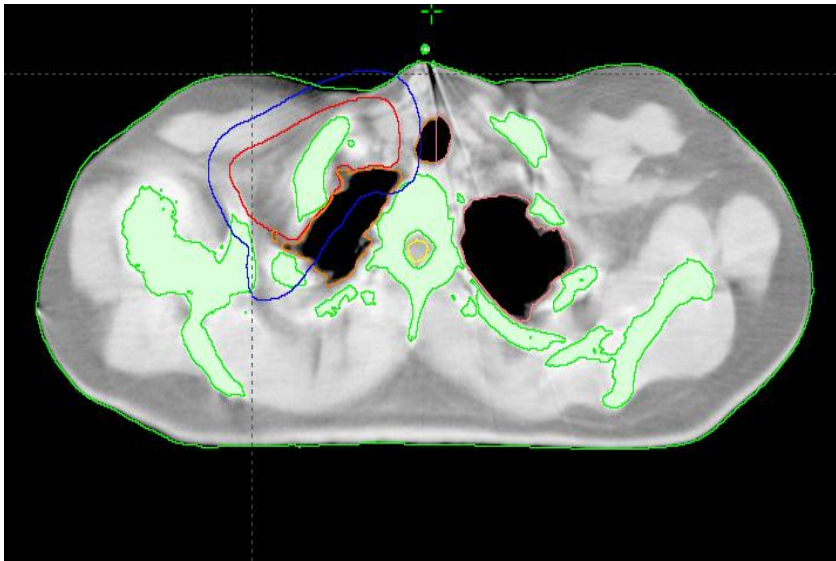
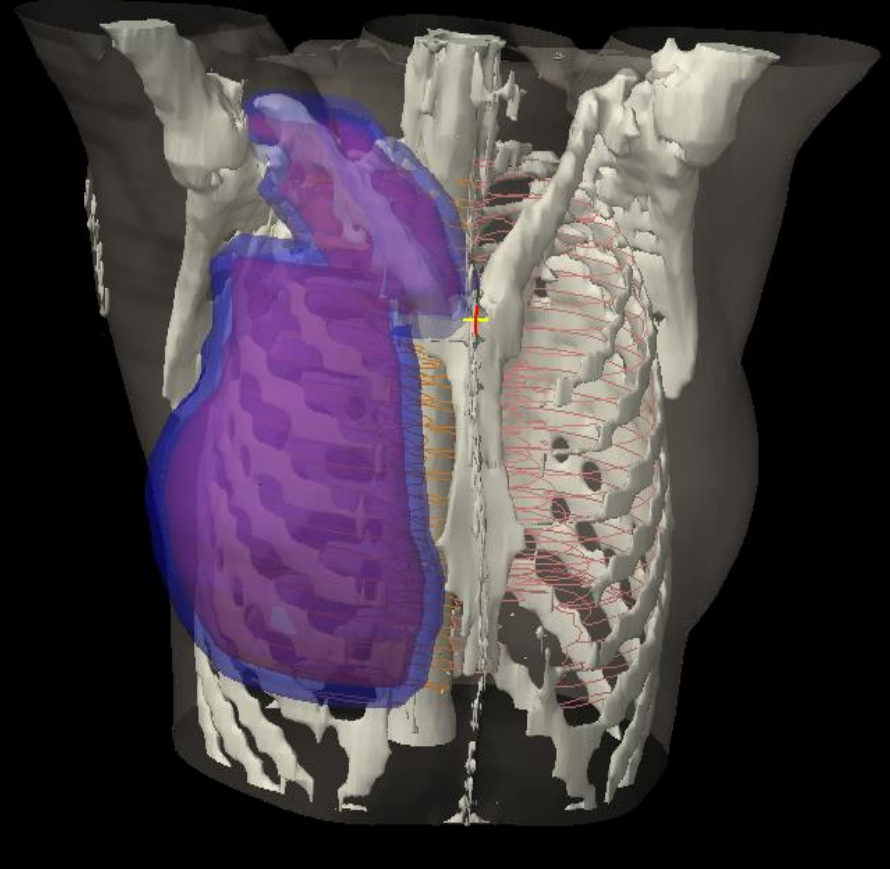
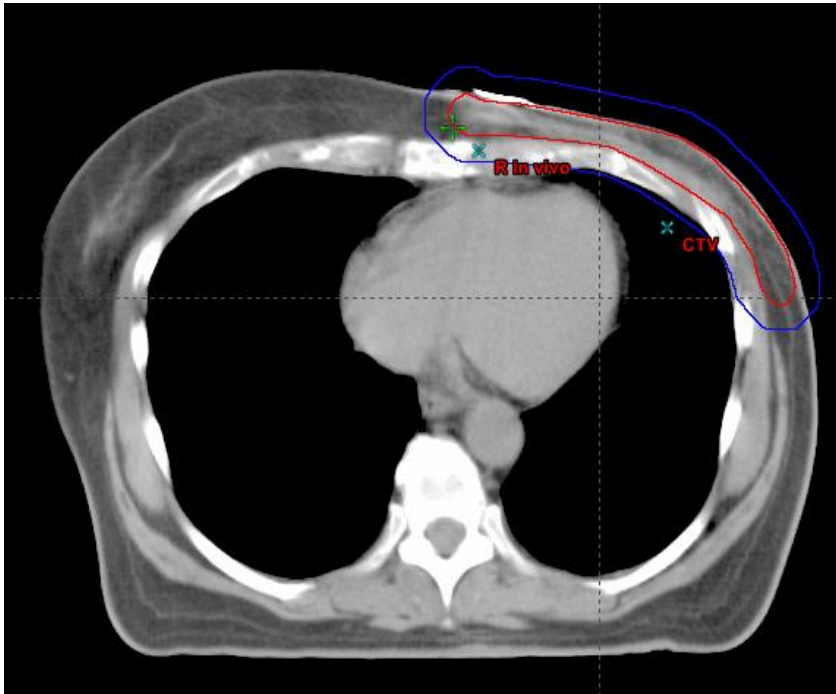
Cílový objem – mléčná žláza v celém rozsahu



Obr. 2

Boost-lůžko tumoru, RTG klipy

Ozáření hrudní stěny po
totální mastektomii



3D rekonstrukce ozařovaného objemu
– prs a svodná lymfatická oblast

Gombošová et al.

Adjuvantní hormonoterapie

- U premenopauzálních pacientek – antiestrogeny (Tamoxifen) na dobu 5 let, možno v kombinaci s ovariální ablací na 5 let (LHRH analoga, chirurgická či radiační kastrace 5x 3,0 Gy)
- U postmenopauzálních pacientek – antiestrogeny či inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol)
- Metanalýza z r.2003 (Cuzick)- tamoxifen snižuje riziko vzniku karcinomů prsu o 38%, karcinomy s hormonálními receptorem- snížení až o 48%

Steroid Receptors in Breast Cancer

Tumor phenotype	Phenotype frequency	Response to hormonal therapy
ER+/PR+	41%	75–80%
ER+/PR-	30%	20–30%
ER-/PR+	2%	40–45%
ER-/PR-	27%	<10%

McGuire (1978)

Chemoterapie - adjuvantní

Adjuvantní = likvidace zbytkové nemoci

- především premenopauzální
- u nemocných s pozitivními uzlinami
- postmenopauzální s negativními hormonálními receptory
- základ 4 – 6 cyklů
- kombinace CMF, AC, FAC

Chemoterapie adjuvantní

Rizikové nemocné

- pozitivní uzliny (více než 3)
- velikost tumoru (více než 5 cm, fixace)
- premenopauza
- hormonální receptory neg.
- anaplastický tumor, G3
- angioinvaze, lymfangioinvaze

Tab. 8.: Definice rizikových skupin pacientek s nádory bez postižení axilárních uzlin.

Nízké riziko recidivy	ER+ a/nebo PR+ a pT ≤ 2 cm a G1 a věk ≥ 35 let
Vysoké riziko recidivy	ER- a PR- <i>nebo</i> ER+ a/nebo PR+ a pT > 2 cm nebo G2-3 nebo věk < 35 let

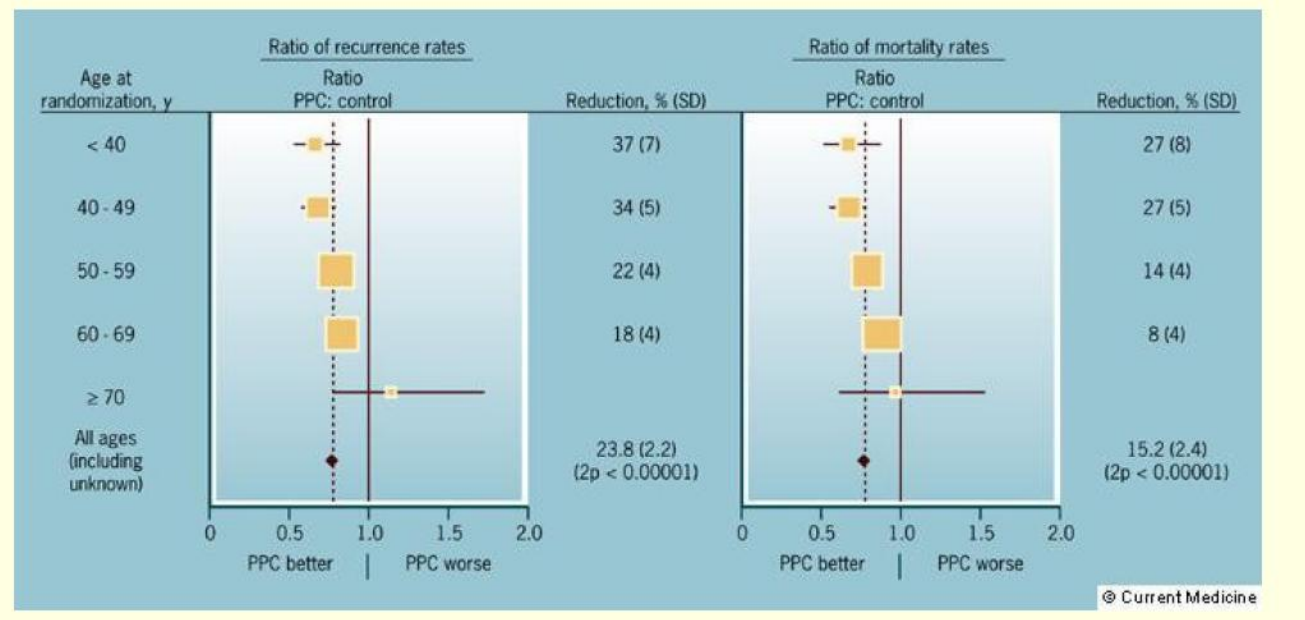
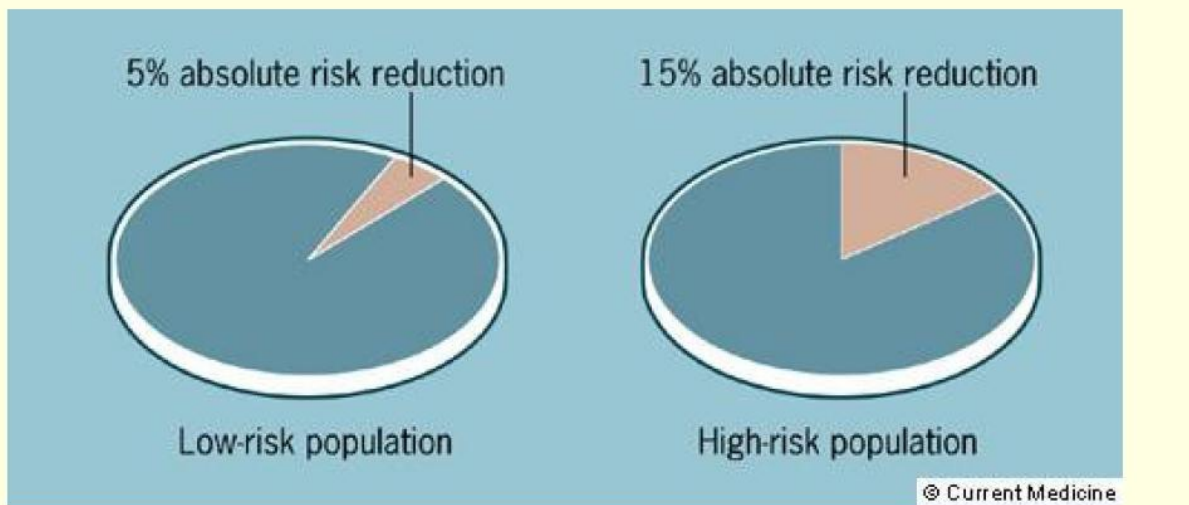
Adjuvantní chemoterapie u rizikových nemocných

- Kombinovaná chemoterapie
- Antracykliny
- Taxany
- Sekvenční terapie
- Intenzifikační režimy

Adjuvantní chemoterapie u starších nemocných

- Lokálně pokročilé onemocnění
- Rizikové pacientky
- Negativní hormonální receptory
- Věk – biologický
- Monoterapie – taxany, vinorelbin, capecitabin
- Event. Kombinovaná léčba

Redukce rizika recidivy adjuvantní chemoterapií



Neoadjuvantní chemoterapie

- Operabilní, ale lokálně pokročilý tumor
- Inoperabilní
- Cílem – down staging
- Záchovný výkon
- Kombinace FAC, AT, sekvence
- Někdy nutná radioterapie neoadjuvantní

Paliativní chemoterapie

- Kombinovaná chemoterapie
- Sekvenční režimy
- Intenzifikační režimy

**U biologicky starších nemocných sekvenčně
monoterapie**

**Není žádný zlatý standard paliativní
chemoterapie**

Karcinom prsu - fenotyp a biologie

cDNA microarray (ev. imunohistochemie) rozčlenily podle profilů genové exprese 5 základních fenotypů karcinomu prsu s odlišnou biologií, prognózou a citlivostí k terapii

luminální (A, B) - ER +

„normal breast-like“

Her2/neu +

„basal-like“

„null-type“



triple negative (3N)

Subtyp	Léčba	Poznámky
Luminal A	Hormonální	CHT lze zvážit u N>3
Luminal B (HER2 negativní)	Hormonální ± CHT	Zvážit podle pozitivitu receptorů a rizika relapsu
Luminal B (HER2 pozitivní)	CHT + anti-HER2 + hormonální	Vynechání CHT se nedoporučuje
HER2 pozitivní (non luminal)	CHT	Pacientky pT1aN0 mohou být pouze sledované
Triple negativní (duktální)	CHT	Medulární a adenoidně cystický karcinom N0 může být pouze sledován

(podle závěrů St. Gallen 2011)

Triple negative karcinom prsu - klinika

5 - 10% všech karcinomů (duktální typ)

agresivní a prognosticky nepříznivé

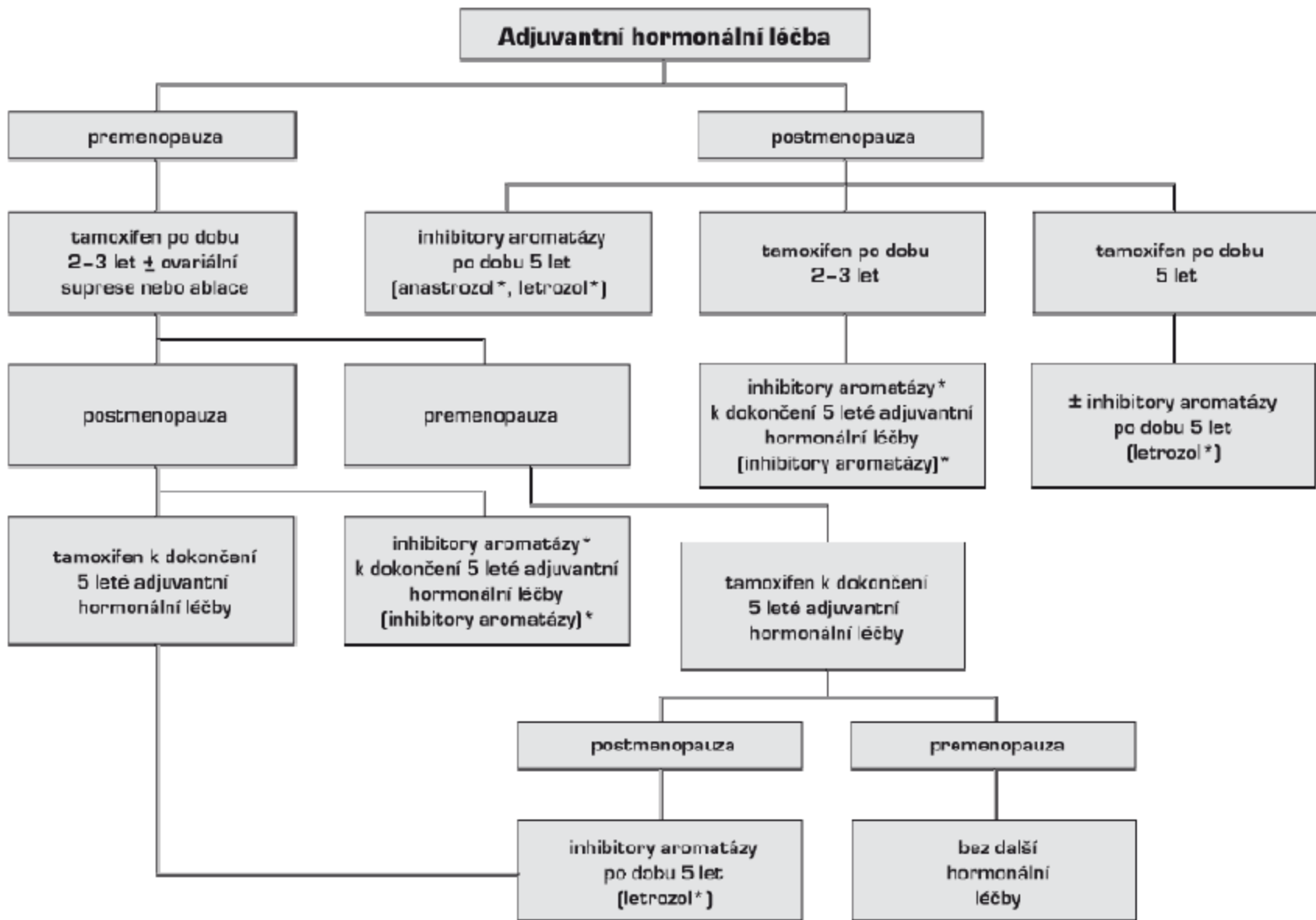
častější u hereditárních karcinomů

časné vzdálené metastázy - mozek, plíce

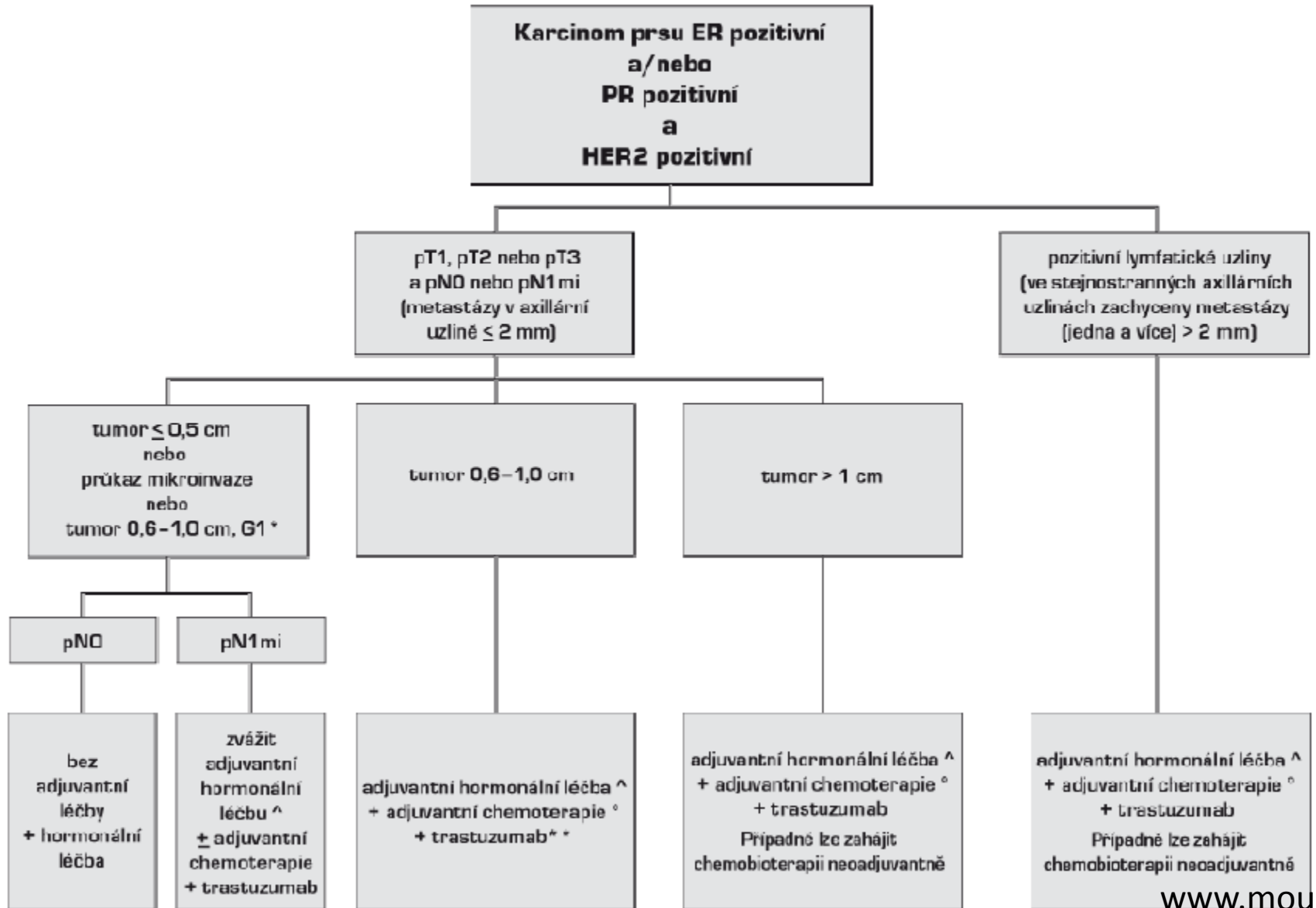
Biologická léčba

- protilátka proti HER-2/neu – trastuzumab
podmínkou pozitivita FISH 3+ HER-2/neu
samostatně nebo v kombinaci
s chemoterapií – taxany, antracykliny
- cetuximab – ve studiích
- Lapatinib – TKI (při rezistenci na
trastuzumab)
- bevacizumab (Avastin) – **antiangiogenní léčba**
- **mTOR inhibice v následných liniích**

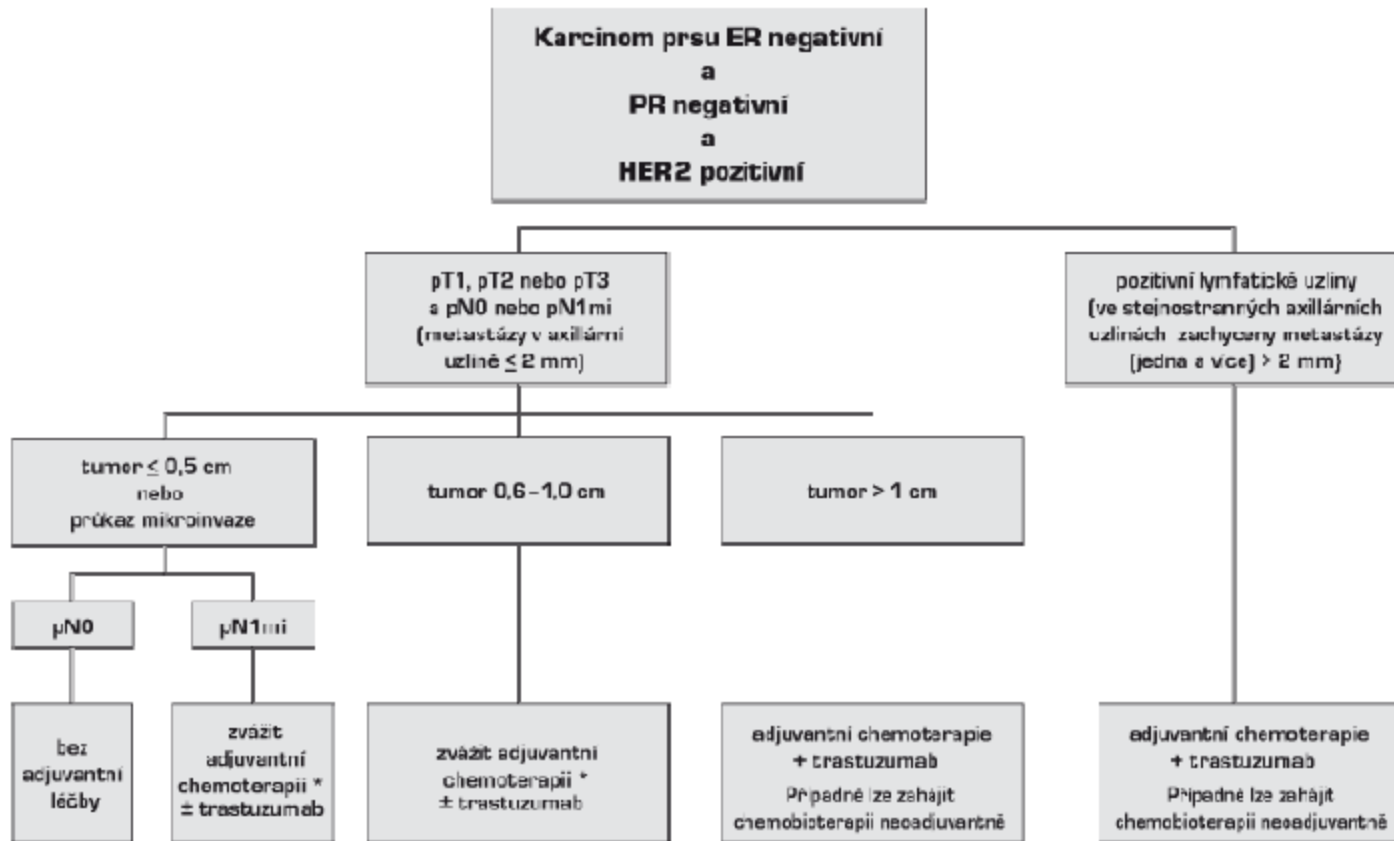
ADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU



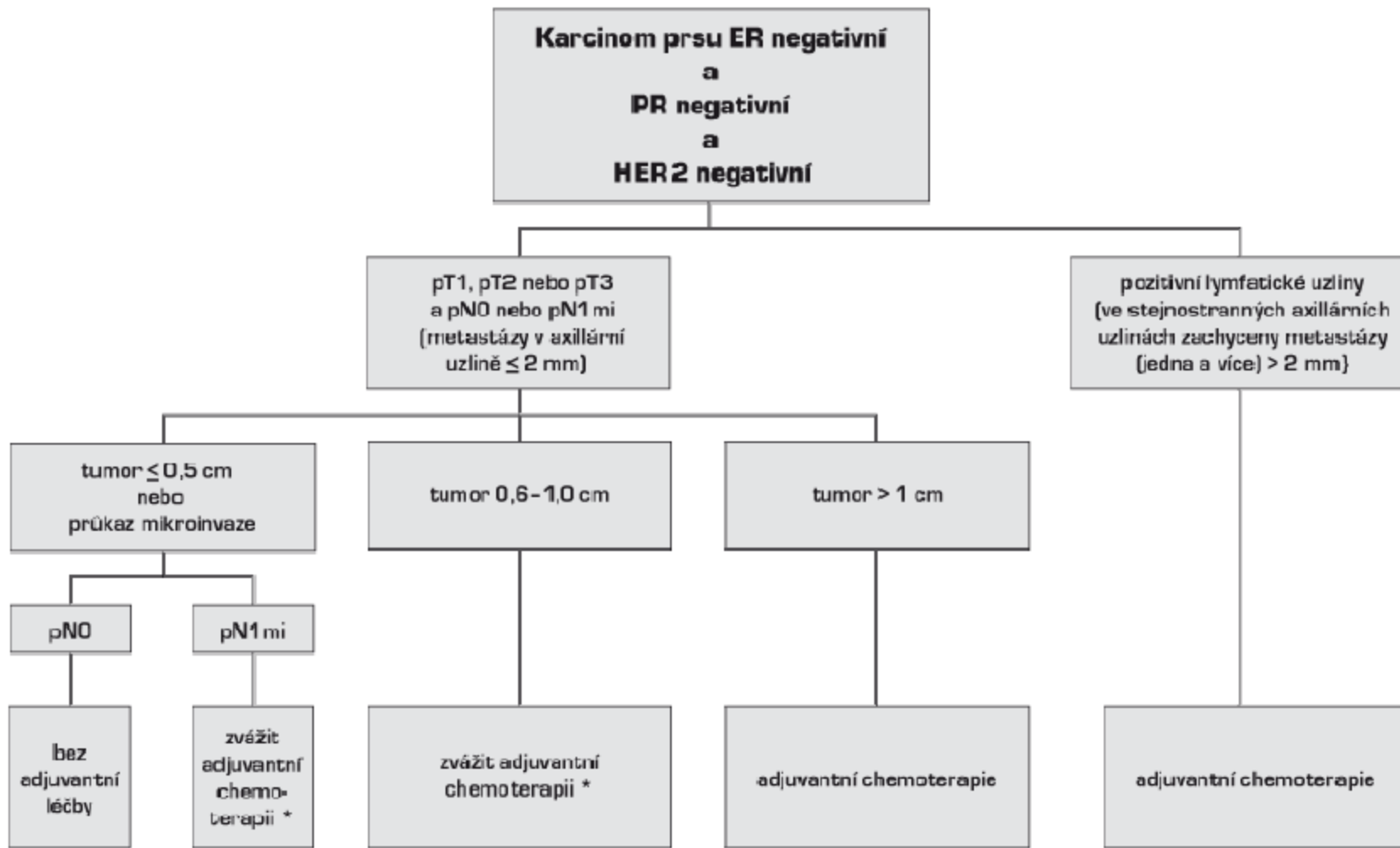
ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



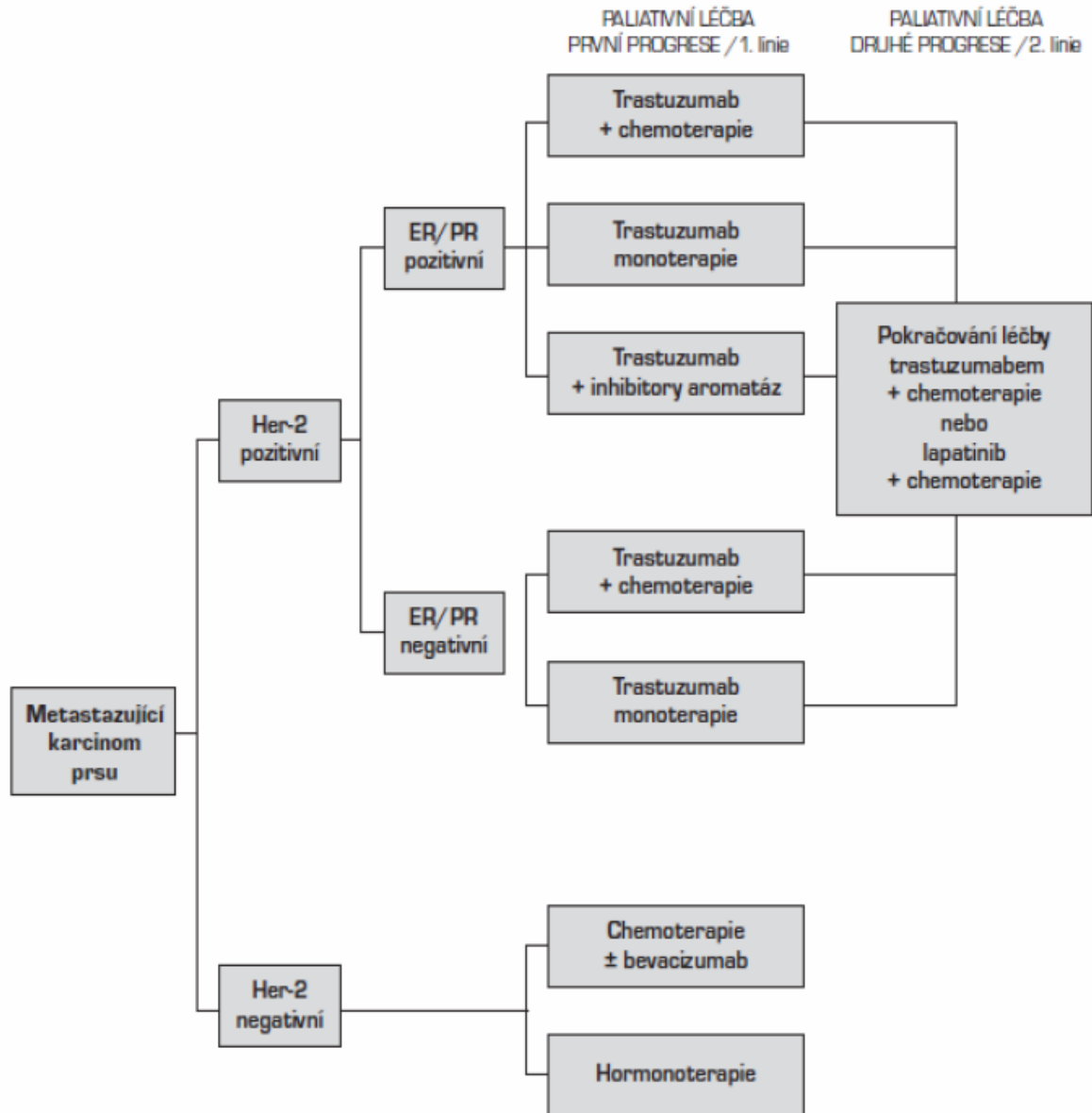
ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO, PROGESTERONOVÉHO A HER2 RECEPTORU („triple-negative“ karcinomy)



POZNÁMKY:

* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU



Chemoterapie je přínosná u nádorů s vyšším histologickým gradem, vyšší proliferací, s negativními estrogenovými receptory, s pozitivitou HER2 a u triple negativních karcinomů.

Přínos adjuvantní chemoterapie u nádorů typu *Luminal A* nebo *Luminal B HER2 negativní* je sporný. Lze ji zvážit u pacientek s postižením více než 3 axilárních uzlin. Není jasné, který režim je u této skupiny pacientek nejpřínosnější.

Pacientky s nádorem typu *Luminal B* by měly být léčené kombinací antracyklinu a taxanu.

Pro pacientky s HER2 pozitivním karcinomem prsu je optimální kombinace antracyklin a taxan. Konkomitantní podání trastuzumabu s taxanem je účinnější než sekvenční podání trastuzumabu až po skončení chemoterapie. Pacientky s nízkým rizikem (pT1a, N0) mohou být pouze sledované.

Preferovaným režimem pro pacientky s *triple negativním* karcinomem prsu je kombinace antracyklinu, taxanu a alkylační látky. Rutinní použití karboplatiny nebo cisplatiny v adjuvanci není doporučeno. Pacientky s *medulárním a adenoidně cystickým* karcinomem bez postižení axilárních uzlin nemusí dostat adjuvantní chemoterapii.

Adjuvantní chemoterapie by měla následovat do 4 týdnů po operaci.

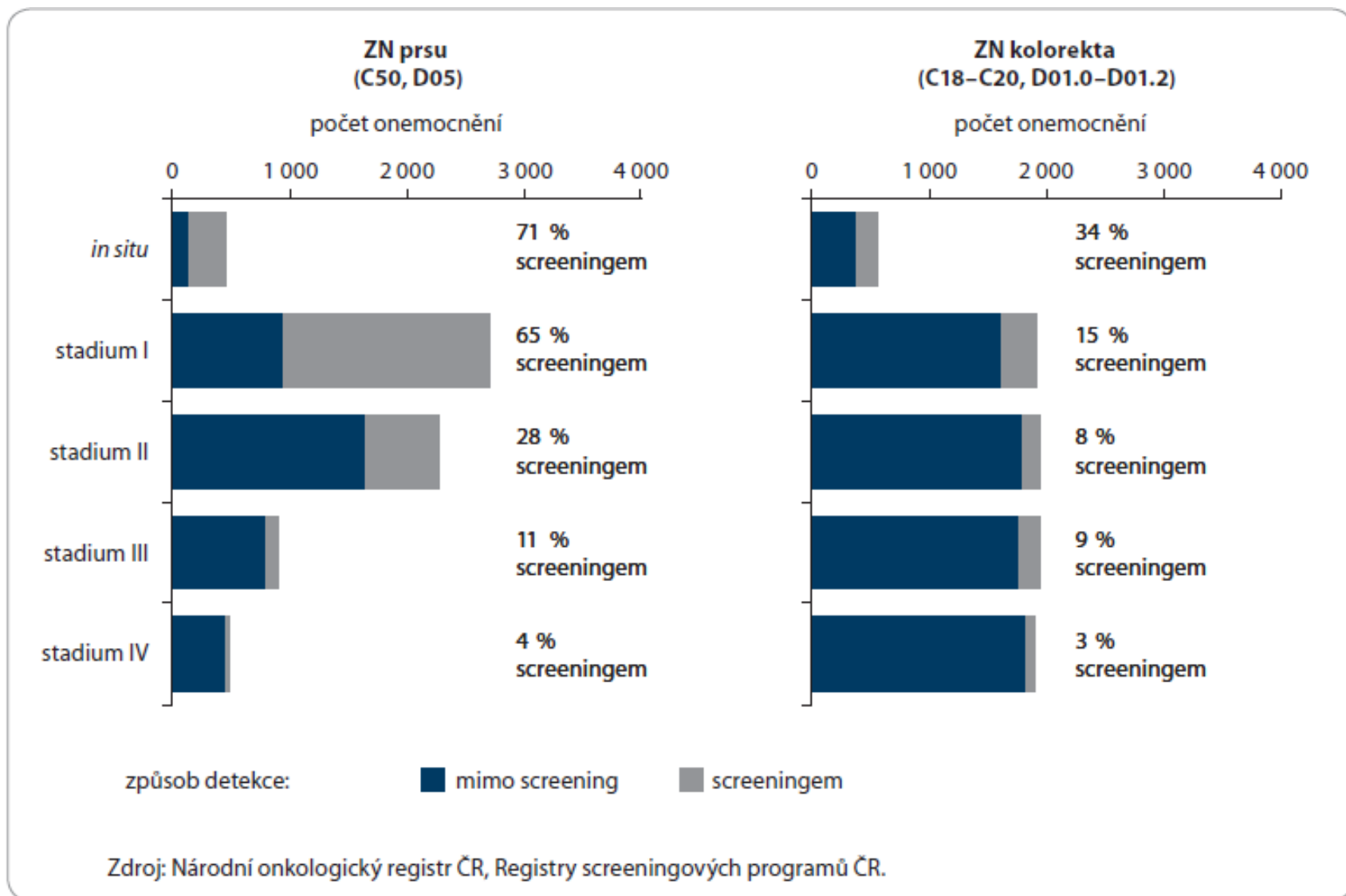
V případě indikace adjuvantní chemoterapie a hormonoterapie se doporučuje sekvenční podání.

Stage	5-year Survival Rate
--------------	---------------------------------

0	93%
I	88%
IIA	81%
IIB	74%
IIIA	67%
IIIB	41%
IIIC	49%
IV	15%

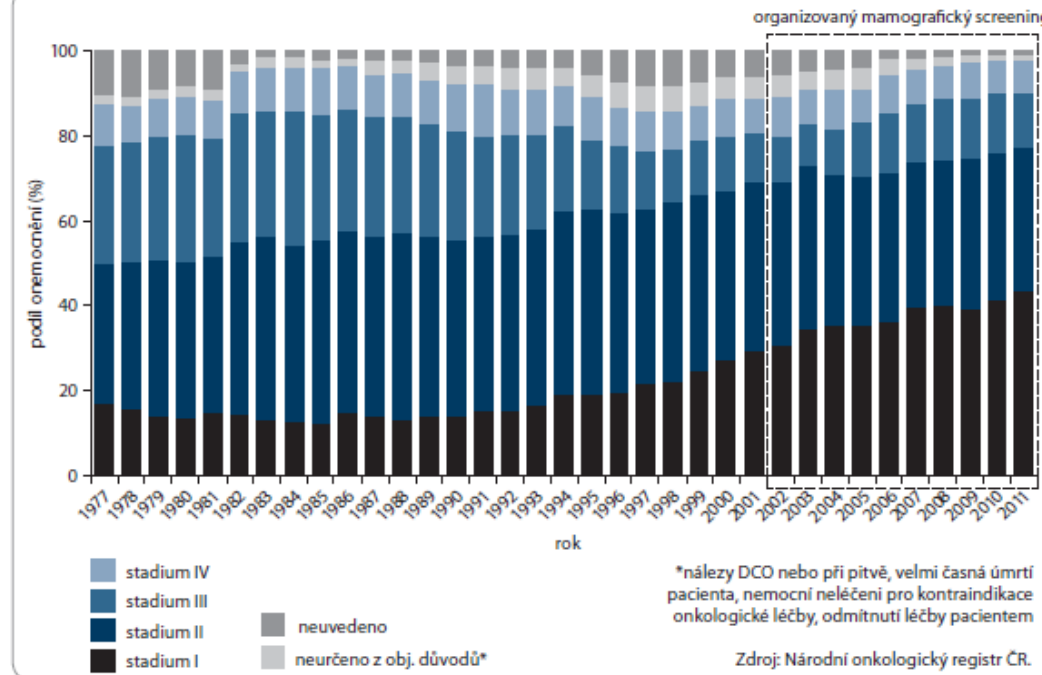
Mammografický screening

- Ženy nad 45 let
- Dvouletý interval
- Hrazeno pojišťovnou
- V 95% odhalí mammografie nádor, v 10-15% musí být doplněn UZ
- Ženy nad 40 let – možnost MRI jako samoplátci, UZ věkově neomezen
- Probíhá v ČR pouze v akreditovaných centrech



Obr. 3. Odhad zastoupení ZN prsu a kolorekta diagnostikovaných ve screeningu.

Mamografický screening

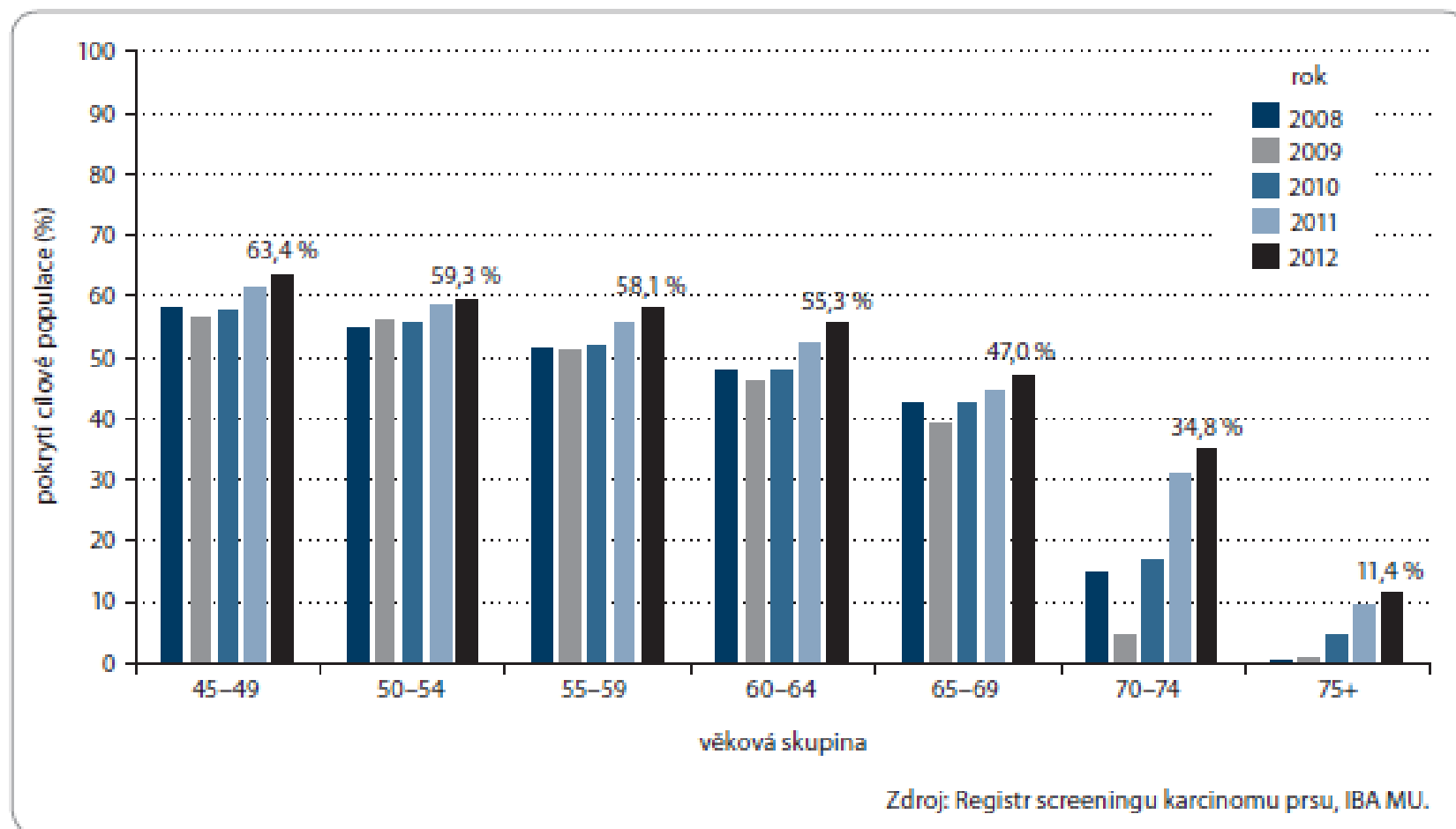


Obr. 2. Časový vývoj zastoupení klinických stadií ZN prsu v české populaci.

Tab. 1. Epidemiologické charakteristiky ZN prsu u žen v ČR.

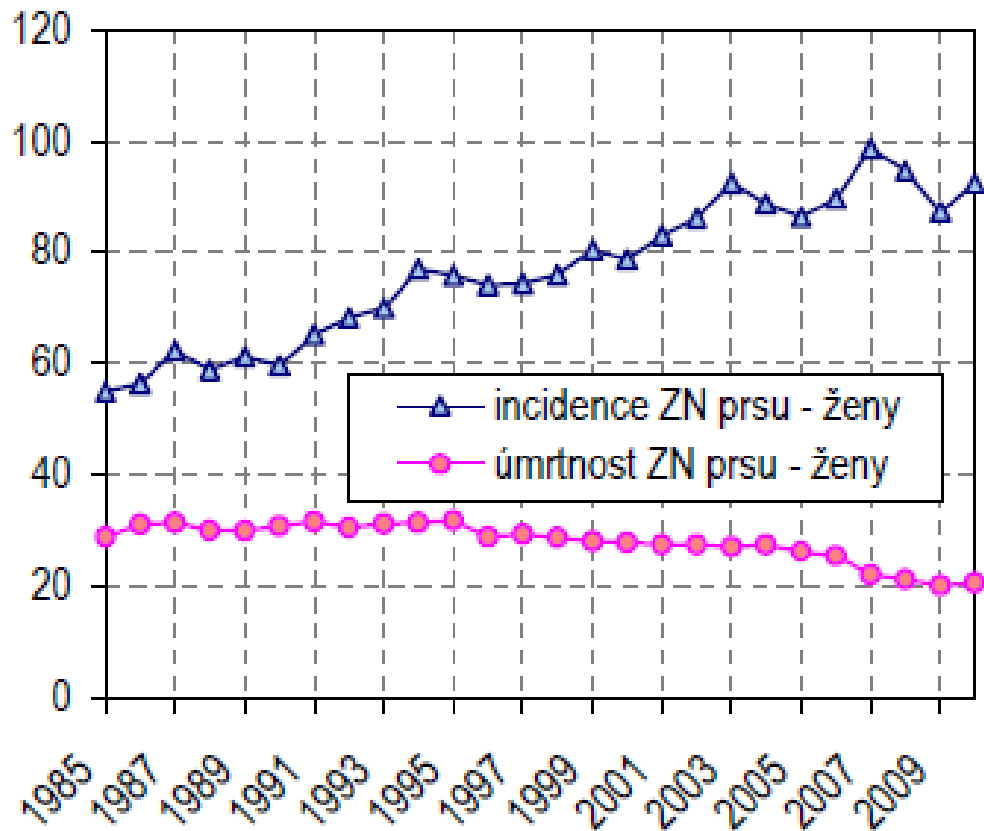
Incidence	Hodnota
počet/100 000 žen (rok 2011)	123,8
absolutní počet nových onemocnění (rok 2011)	6 620
podíl ze všech ZN kromě kožních u žen (2007–2011)	24,9 %
trend za období 2001–2011	+22,9 %
typický věk nemocných: medián (25.–75. percentil) (2007–2011)	63 (54–73)
pořadí ve srovnání evropských zemí dle ASR(W) ¹	18.
Mortalita	
úmrtí/100 000 žen (rok 2011)	38,0
počet úmrtí (rok 2011)	2 032
trend za období 2001–2011	–9,0 %
pořadí ve srovnání evropských zemí dle ASR(W) ¹	36.
Prevalence	
žijící/100 000 žen (k 31. 12. 2011)	1 257,9
počet žijících s nádorem nebo jeho anamnézou (k 31. 12. 2011)	67 261

Obr. 4. Vývoj pokrytí cílové populace (ženy, 45–69 let) screeningem karcinomu prsu v ČR.



Obr. 5. Vývoj pokrytí screeningem karcinomu prsu v ČR u žen dle věkových skupin (věková skupina 45+ let, celková cílová populace v roce 2012 – 2 462 550).

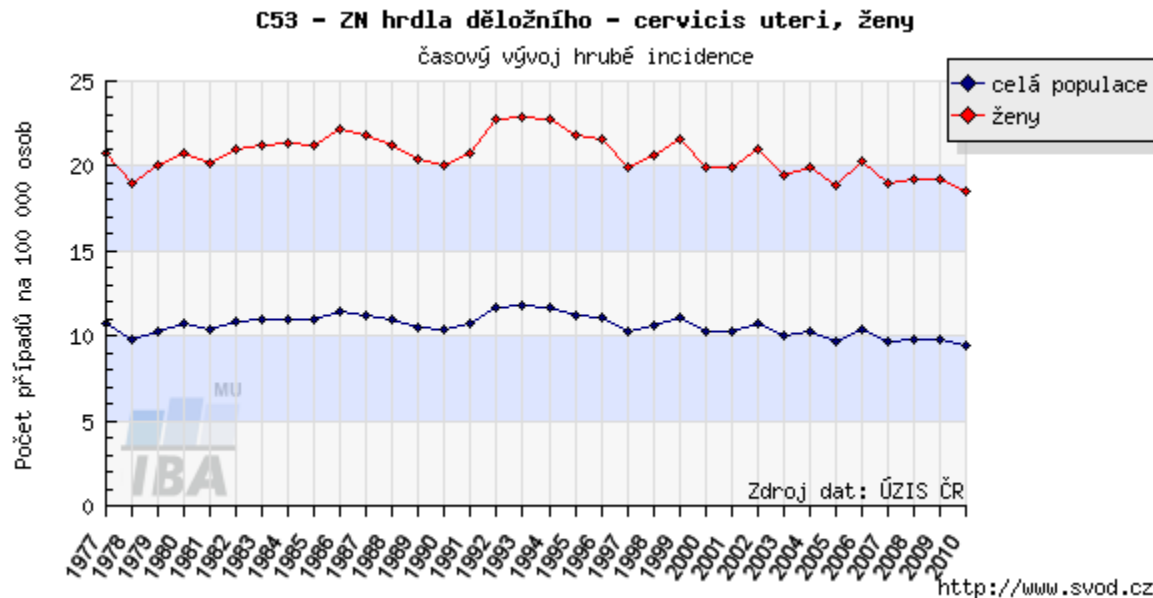
. Vývoj standardizované incidence a úmrtnosti na vybrané diagnózy ZN u mužů a žen (na 100 000 mužů/žen, evropský standard)



Zhoubné nádory děložního čípku

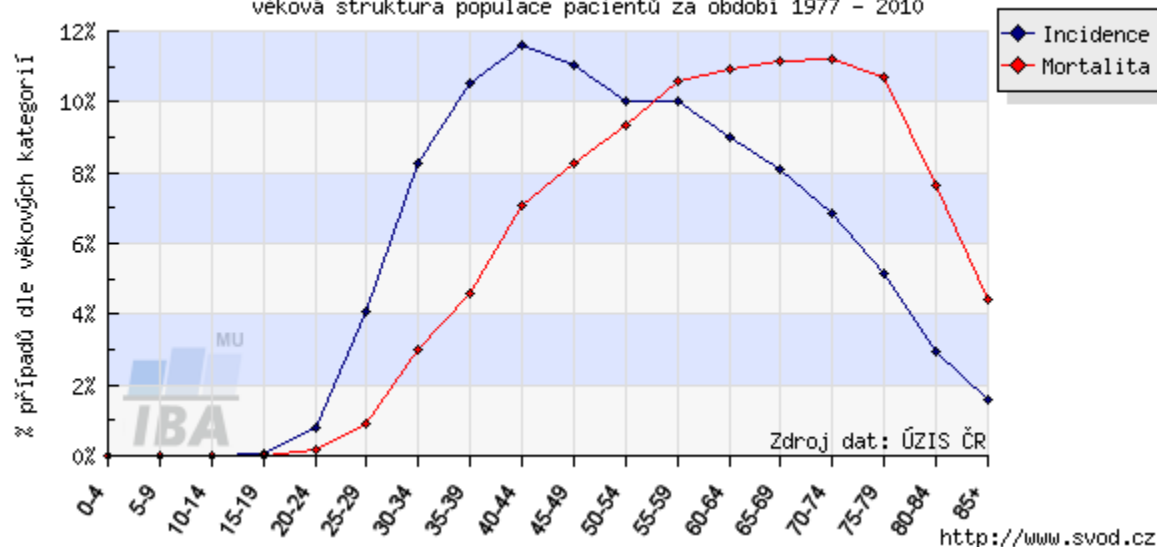
Incidence: v ČR ročně nově dg. 1050 až 1100 nových nádorů

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.



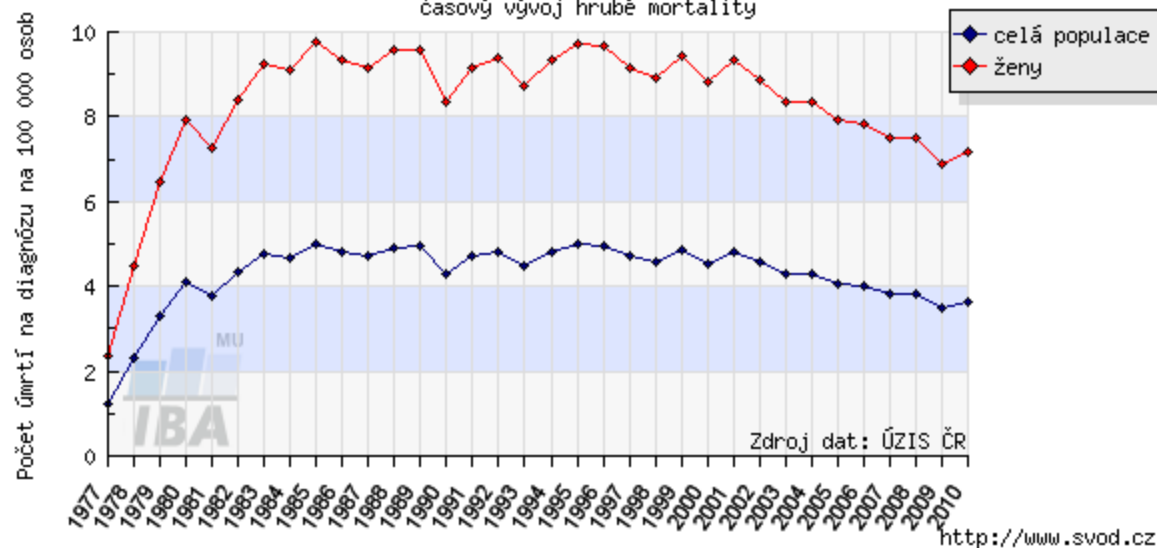
C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

věková struktura populace pacientů za období 1977 - 2010



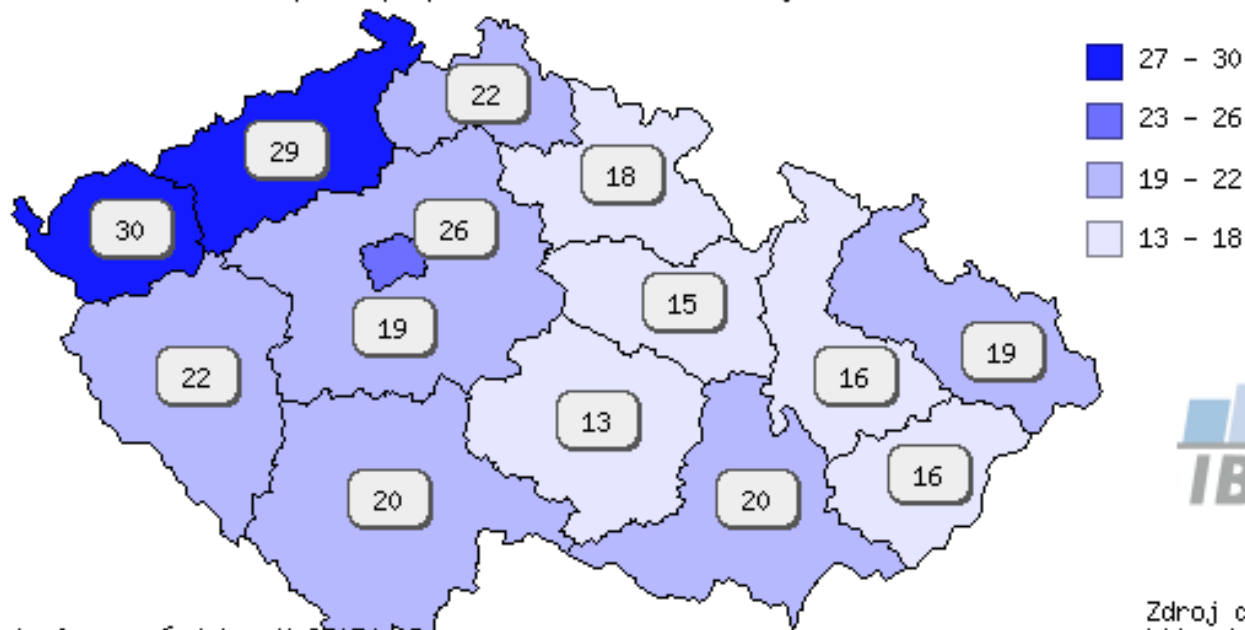
C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

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



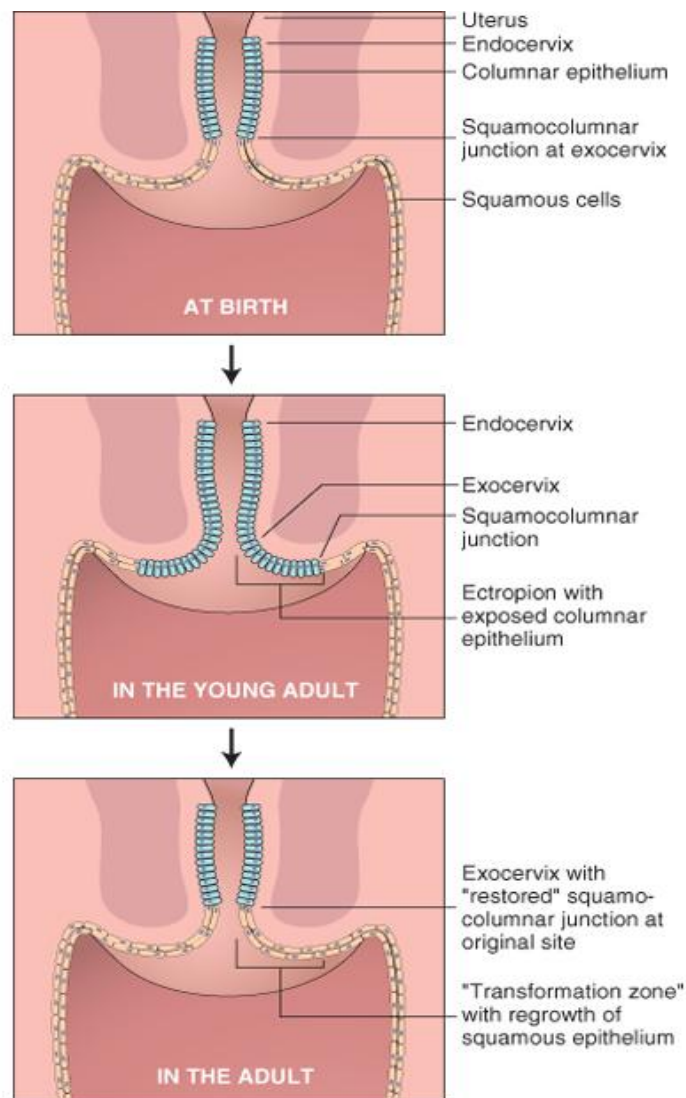
Zdroj dat: ÚZIS ČR
<http://www.svod.cz>

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

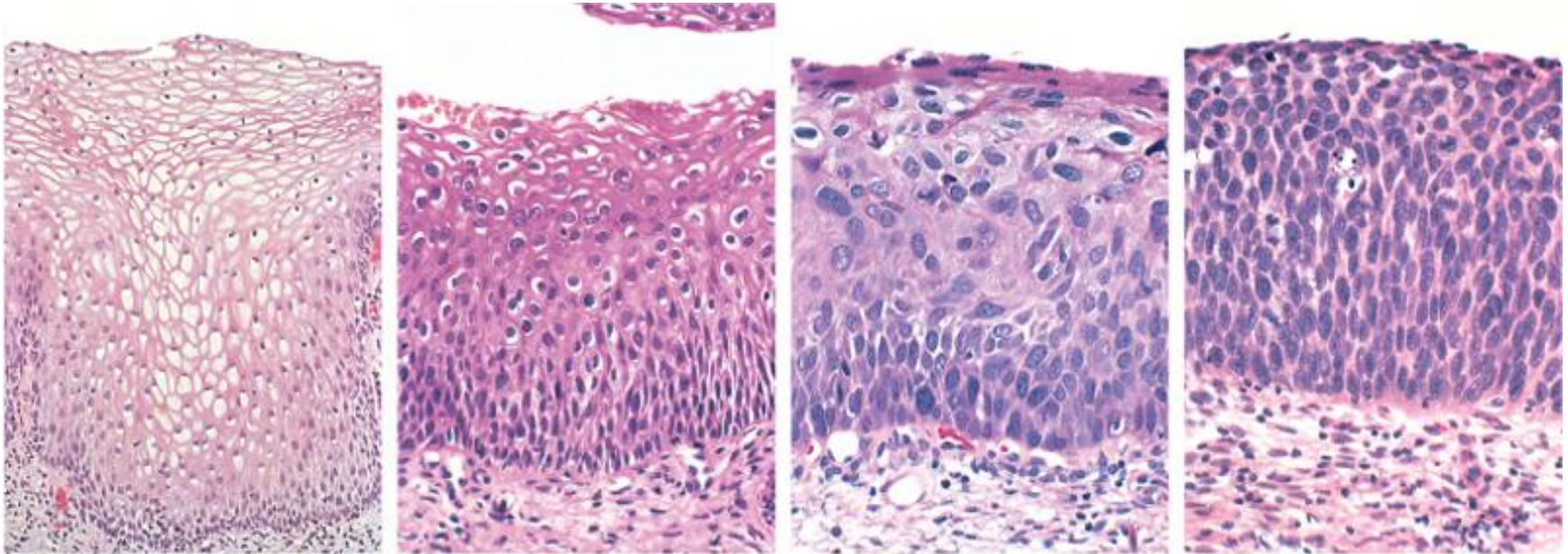
V dospělosti – na exocervixu se vytvoří metaplastický dlaždicový epitel, který představuje „**transformační zónu**“. V ní pak mohou vznikat dysplázie.



© 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

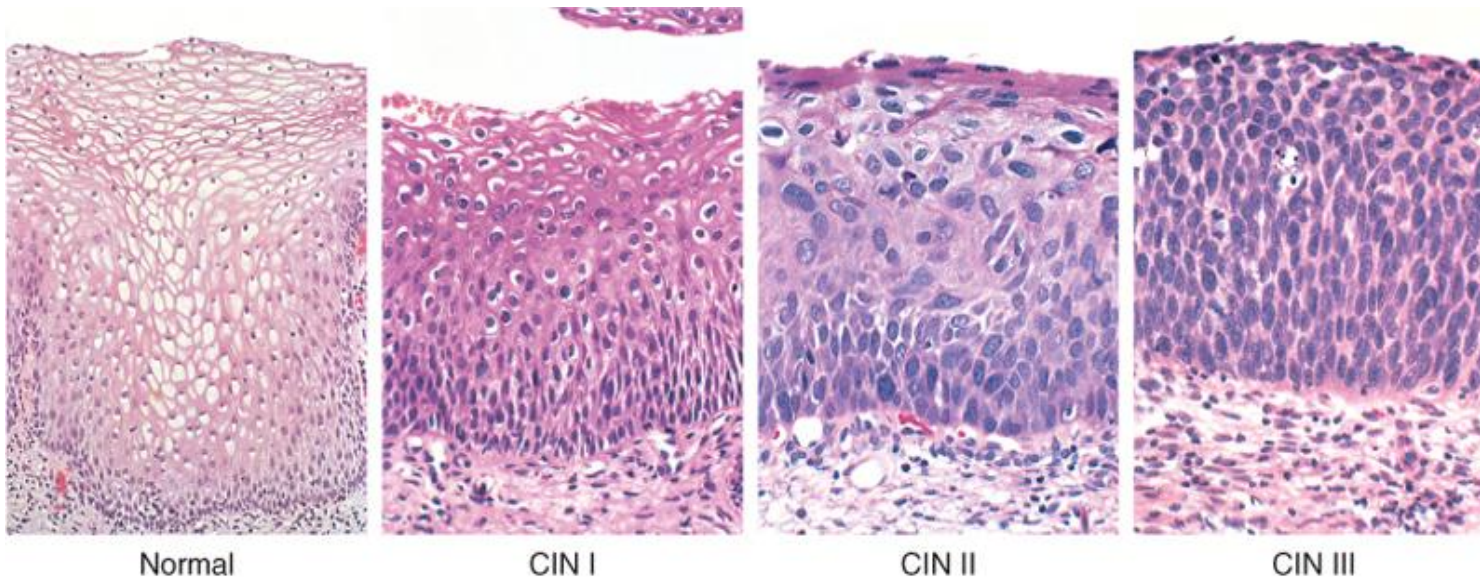
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

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, vyžráváním 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 vyžrávání

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.

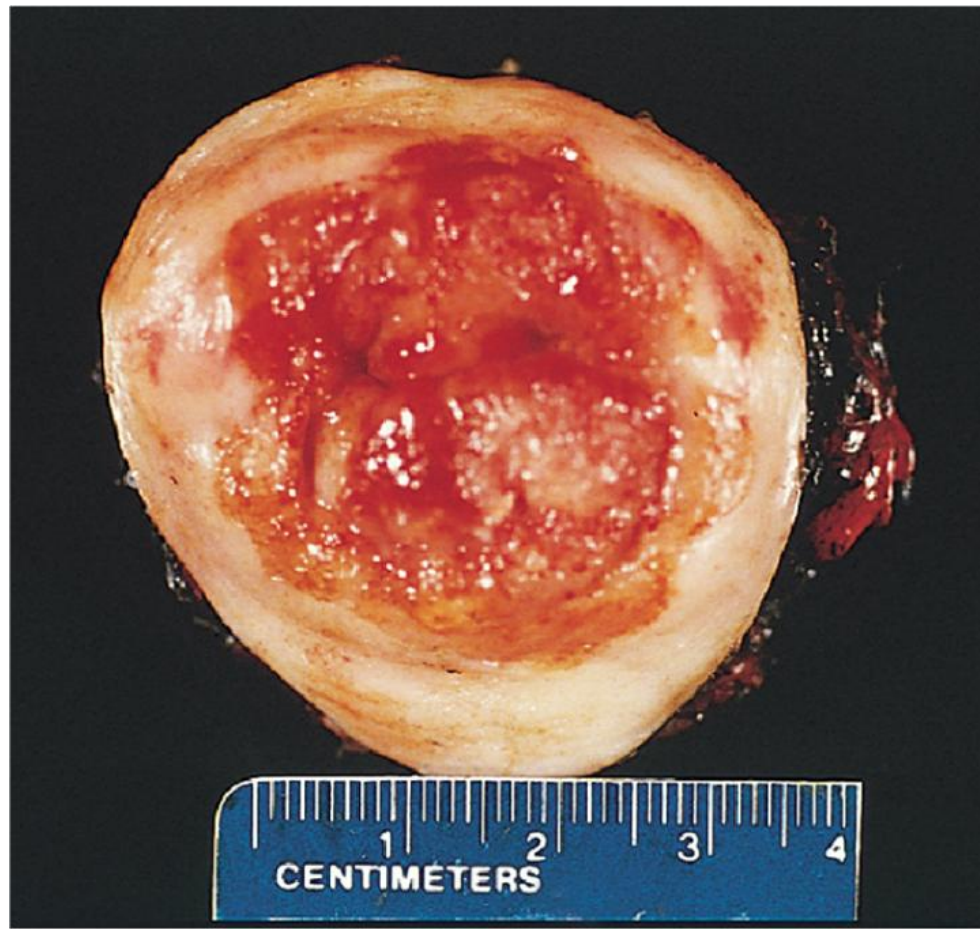
Copyright © 2013. Published by Elsevier Inc.

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 %