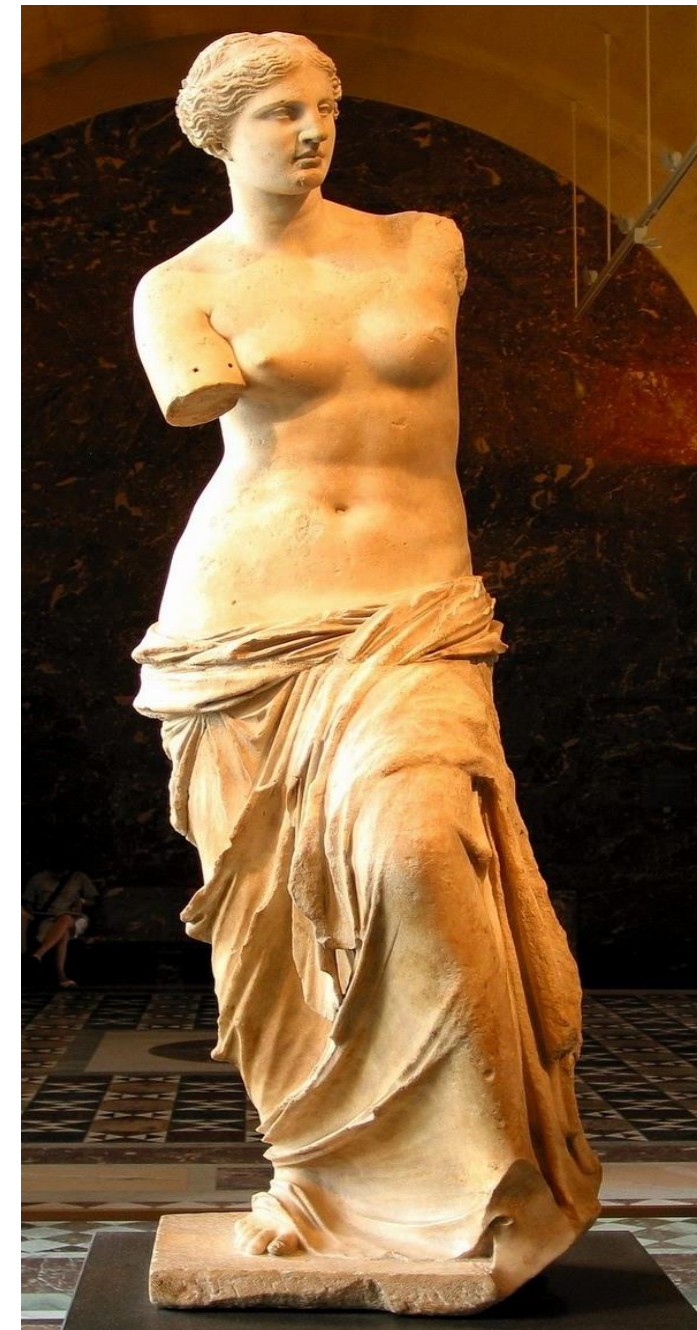


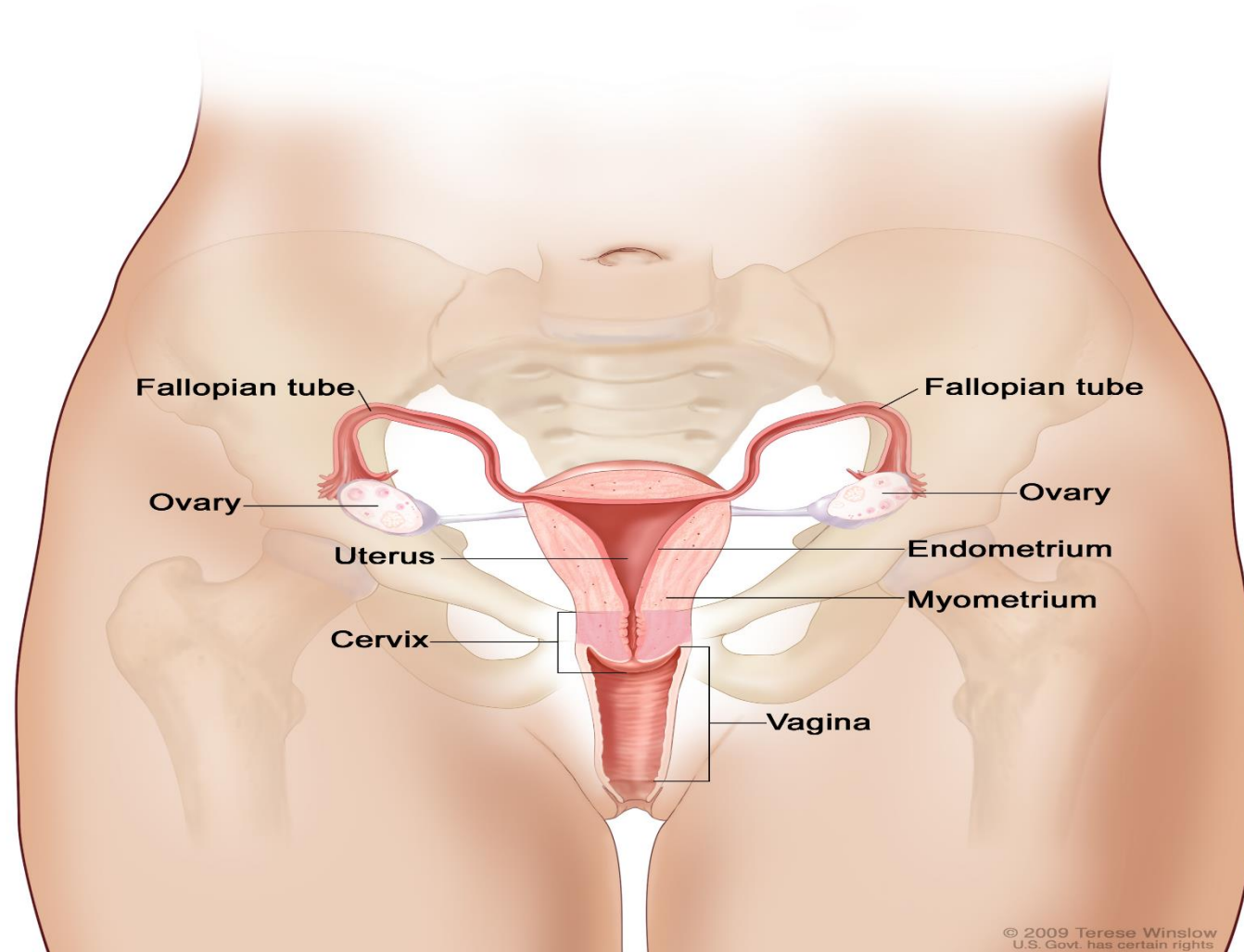
GYNEKOLOGICKÉ MALIGNITY NÁDORY KŮŽE

MUDr. Jana Maistryštinová, Ph.D.

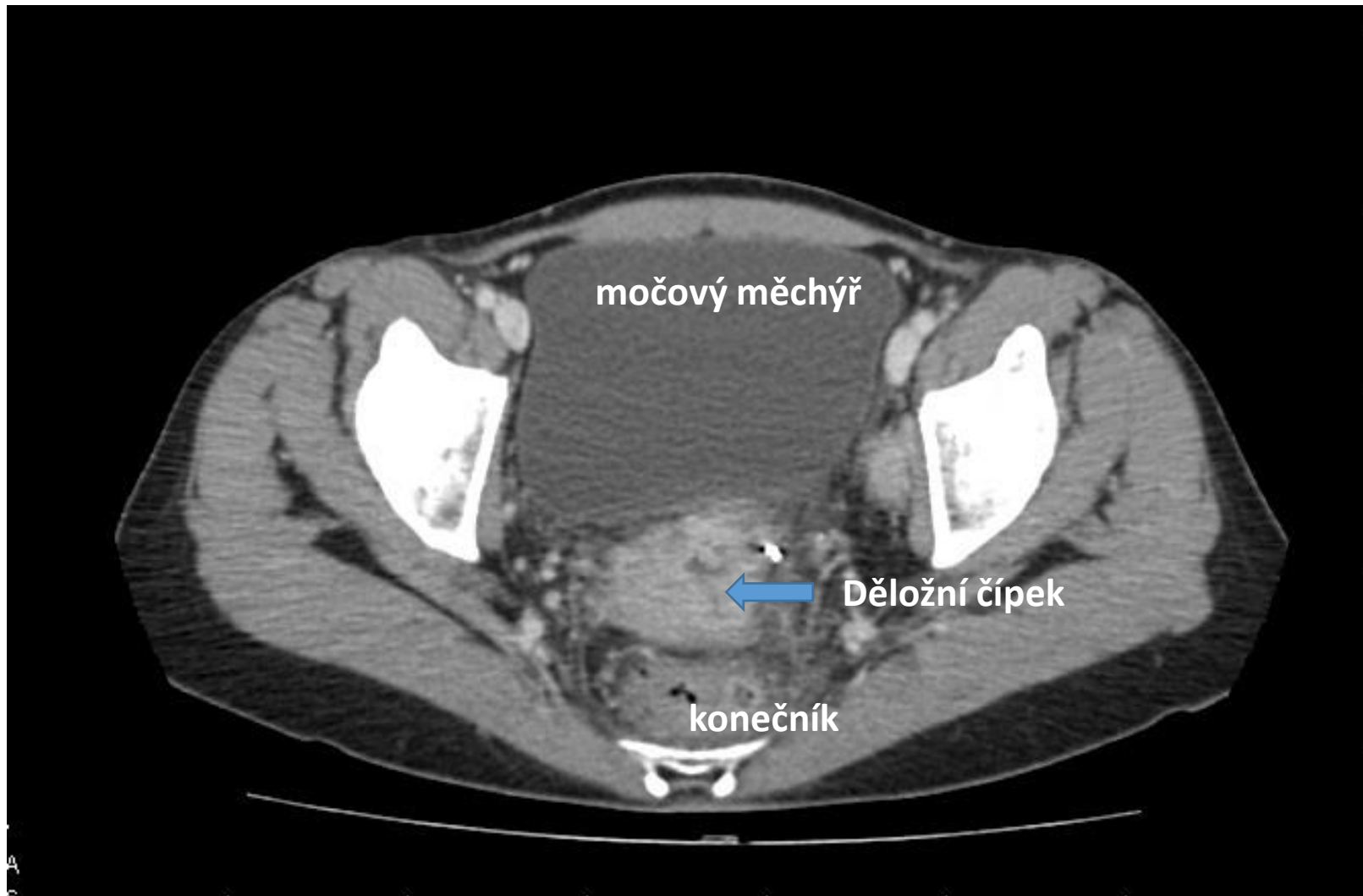
MUDr. Jana Folberová



Anatomie ženské pánve

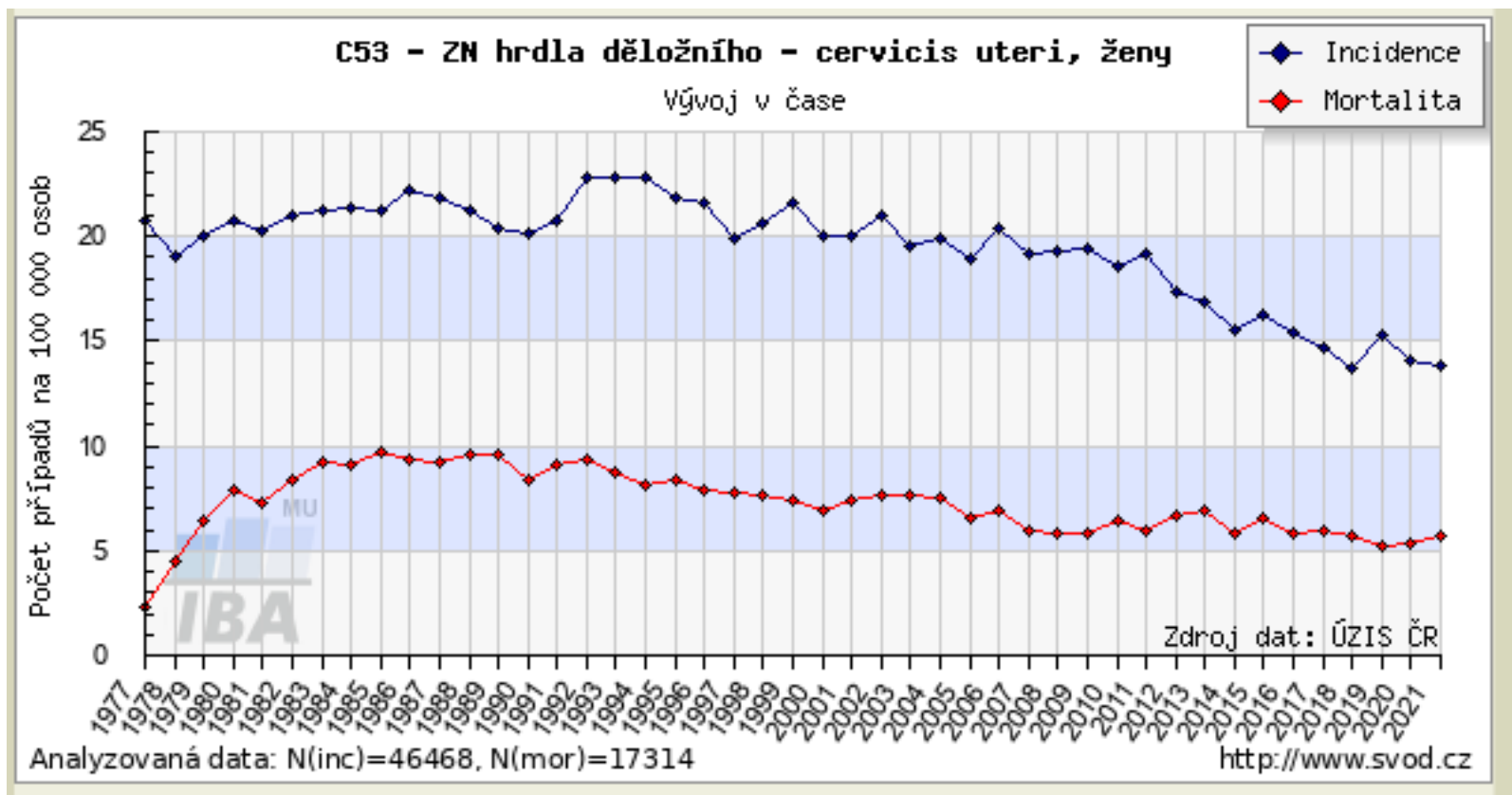


Topografická anatomie na CT či MR



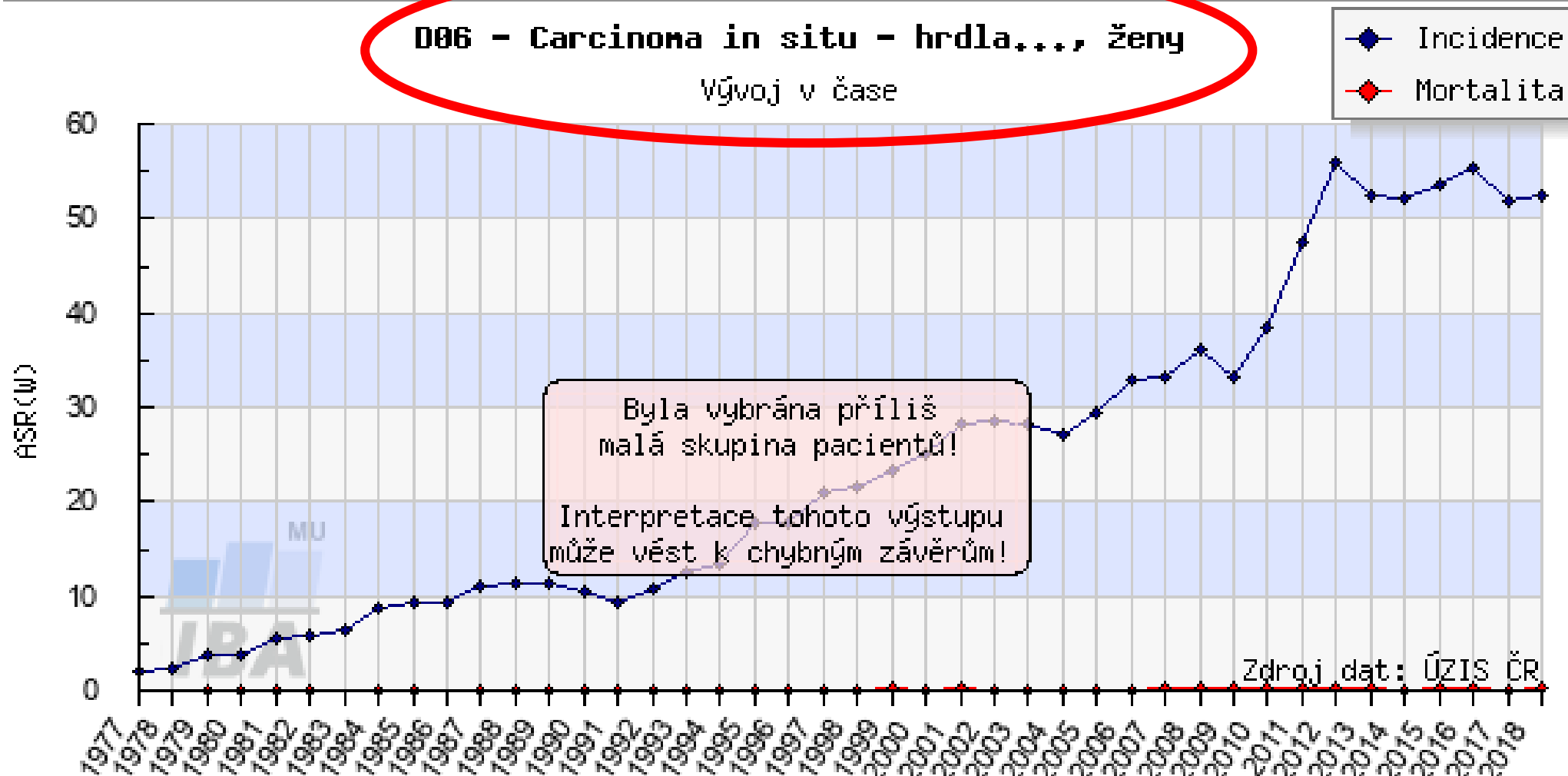
Nádory děložního hrdla

- **Incidence:** 13,8/100 000 obyvatel k roku 2021, mortalita 5,6/100 000
- 4. nejčastější nádor u žen



D06 - Carcinoma in situ - hrdla..., ženy

Vývoj v čase

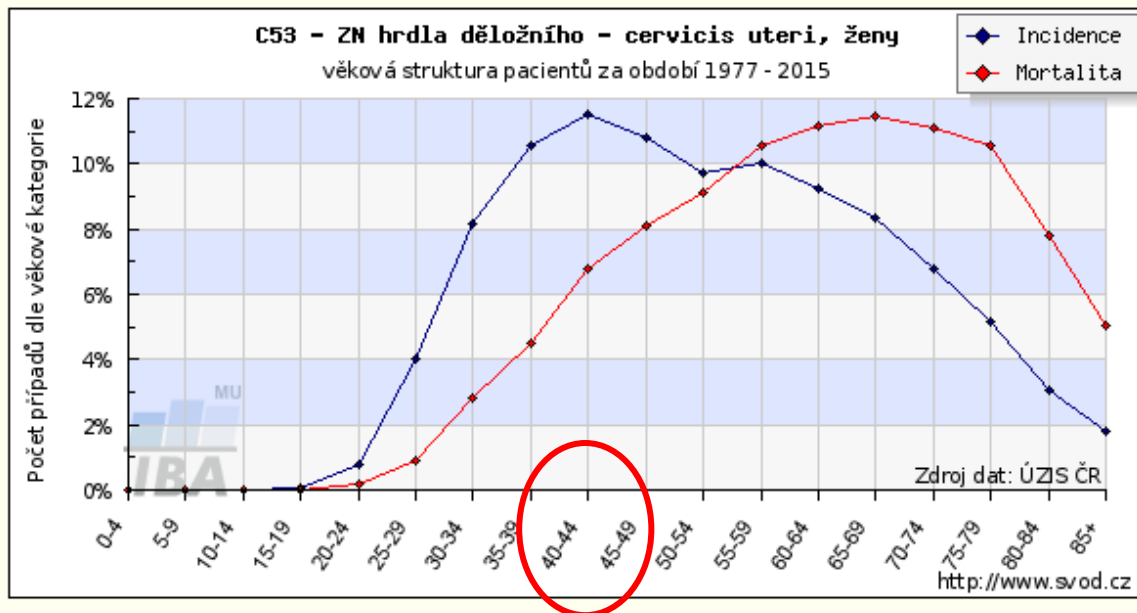


Analyzovaná data: N(inc)=57851, N(mor)=404

<http://www.svod.cz>

Věková struktura pacientů

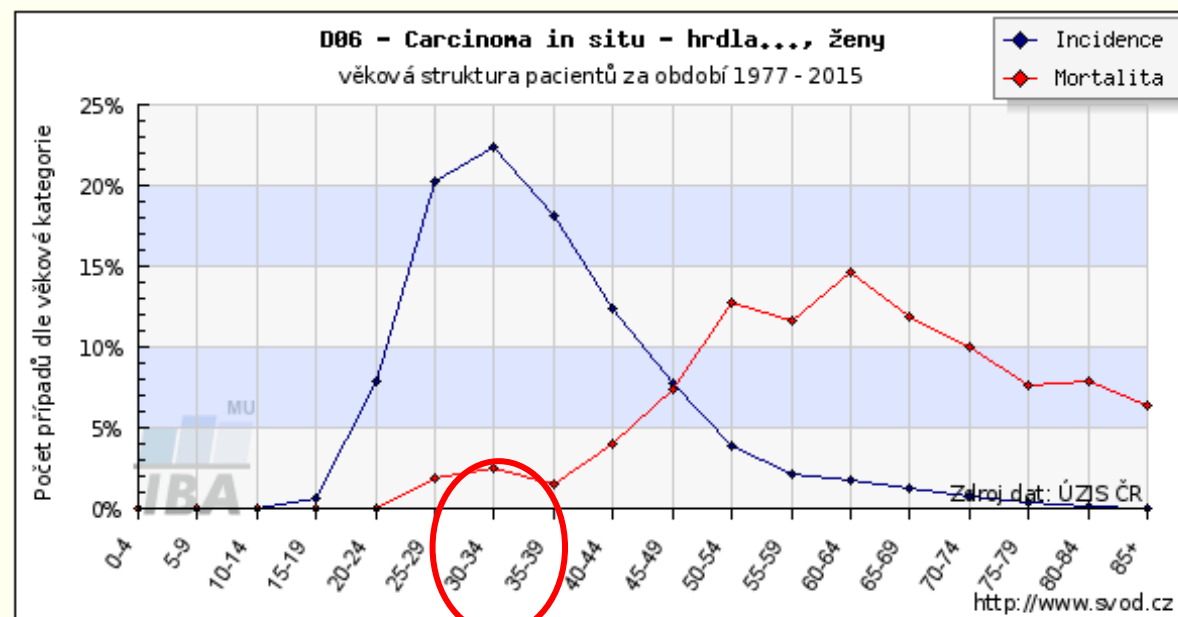
Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



35 % patientek mladších 45 let

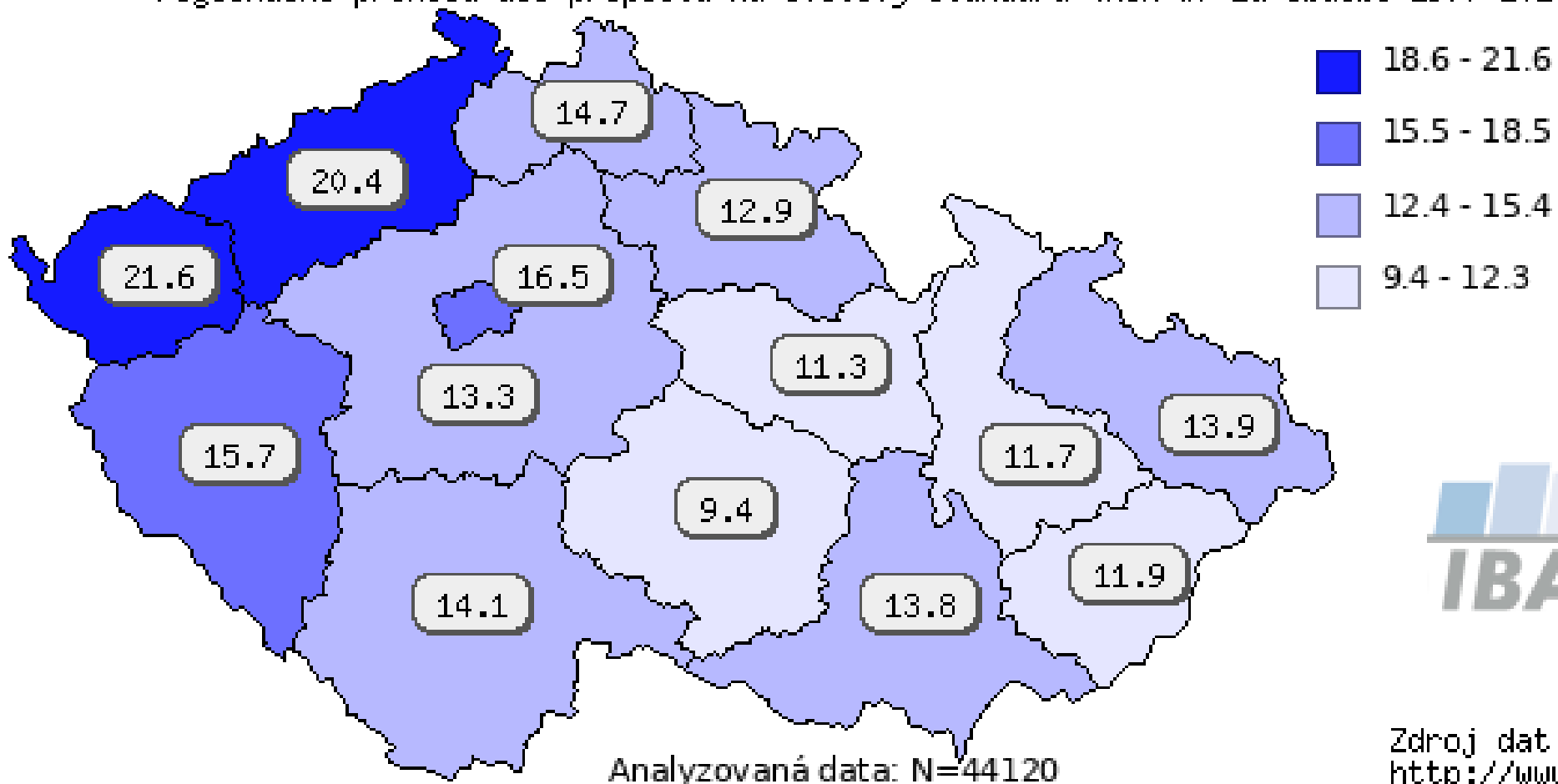
Věková struktura pacientů

Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



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

regionální přehled dle přepočtu na světový standard (ASR-W) za období 1977-2018



- **Etiologie, rizikové faktory:**

Perzistentní infekce humánním papilomavirem (HPV) onkopetentní typy 16 a 18 (99 % high grade prekanceróz), HPV 31,33,35 a 51

sexuální chování, kouření, časný věk 1. těhotenství, vysoký počet porodů a potratů – lacerace děložního čípku, porucha imunitního systému, špatné socioekonomické podmínky

- **Prekanceróza:** cervikální intraepiteliální neoplázie CIN I.-III. nejčastěji v 25-35 letech

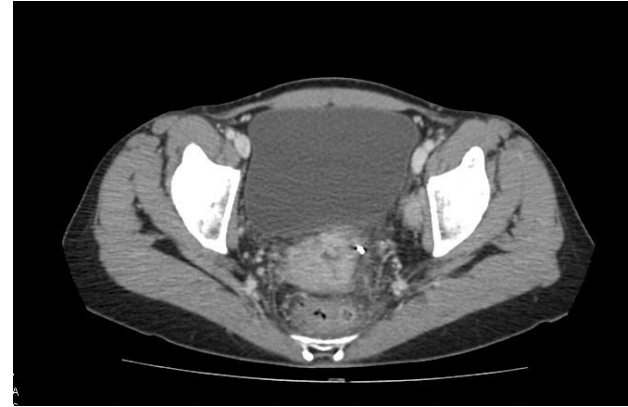
Carcinoma in situ v 35-44 letech

- **Invazivní karcinom mezi 45.-55. rokem**

Promořenost populace HPV v 80 %, max HPV v 25 letech, po 35 roku pouze 5-10 %

Klinický obraz:

- exofytický nebo endofytický růst
- krvácení po pohlavním styku, bolest, vodnatý výtok, symptomy z prorůstání do okolních orgánů
- obstrukce močových cest-hydronefróza ledviny
- **časná stadia jsou asymptomatická**



Šíření: lokální do děložních vazů (parametrií), do okolních orgánů, šíření lymfogenní, hematogenní

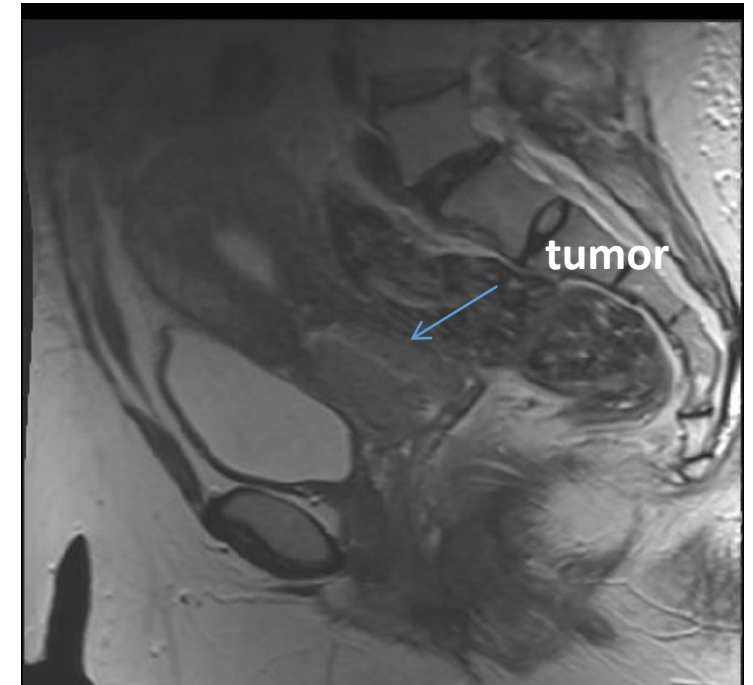
Diagnostika: gynekologické vyšetření, vag. UZ

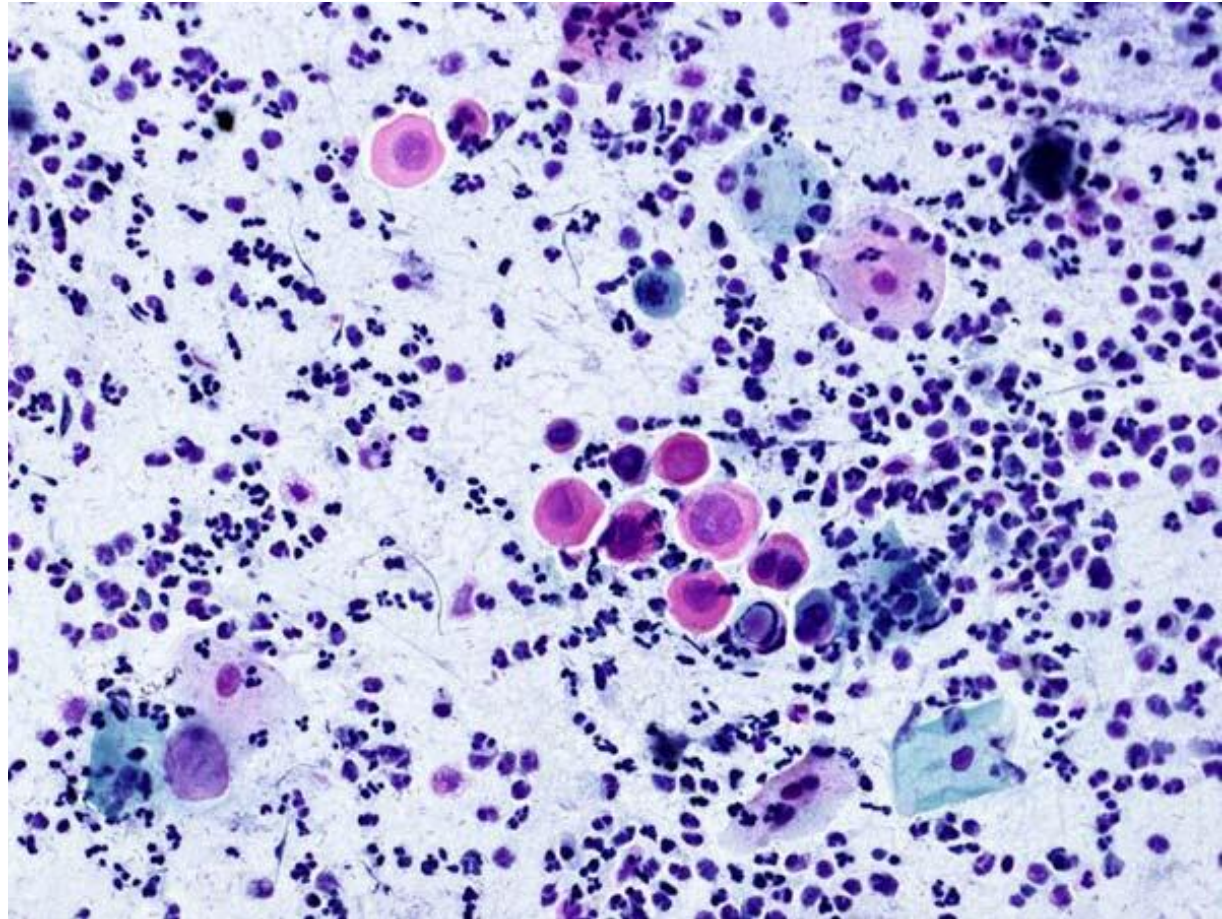
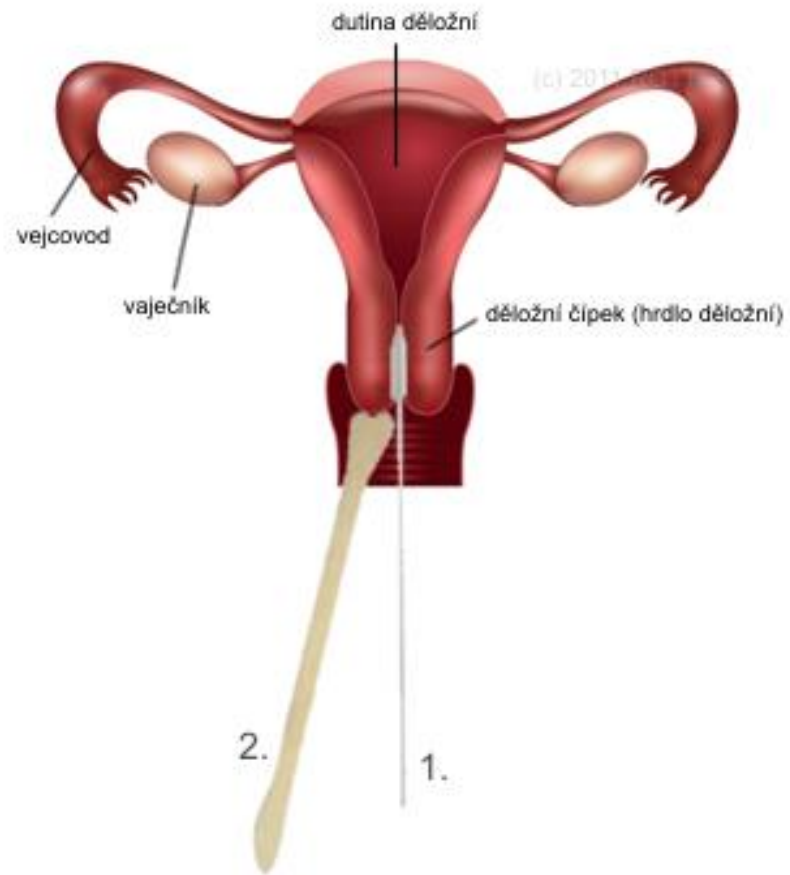
Prebiptické metody

- **neinvazivní metody ke zjištění prekancerotického stavu-** cytologie, kolposkopie, spektroskopie a HPV testace

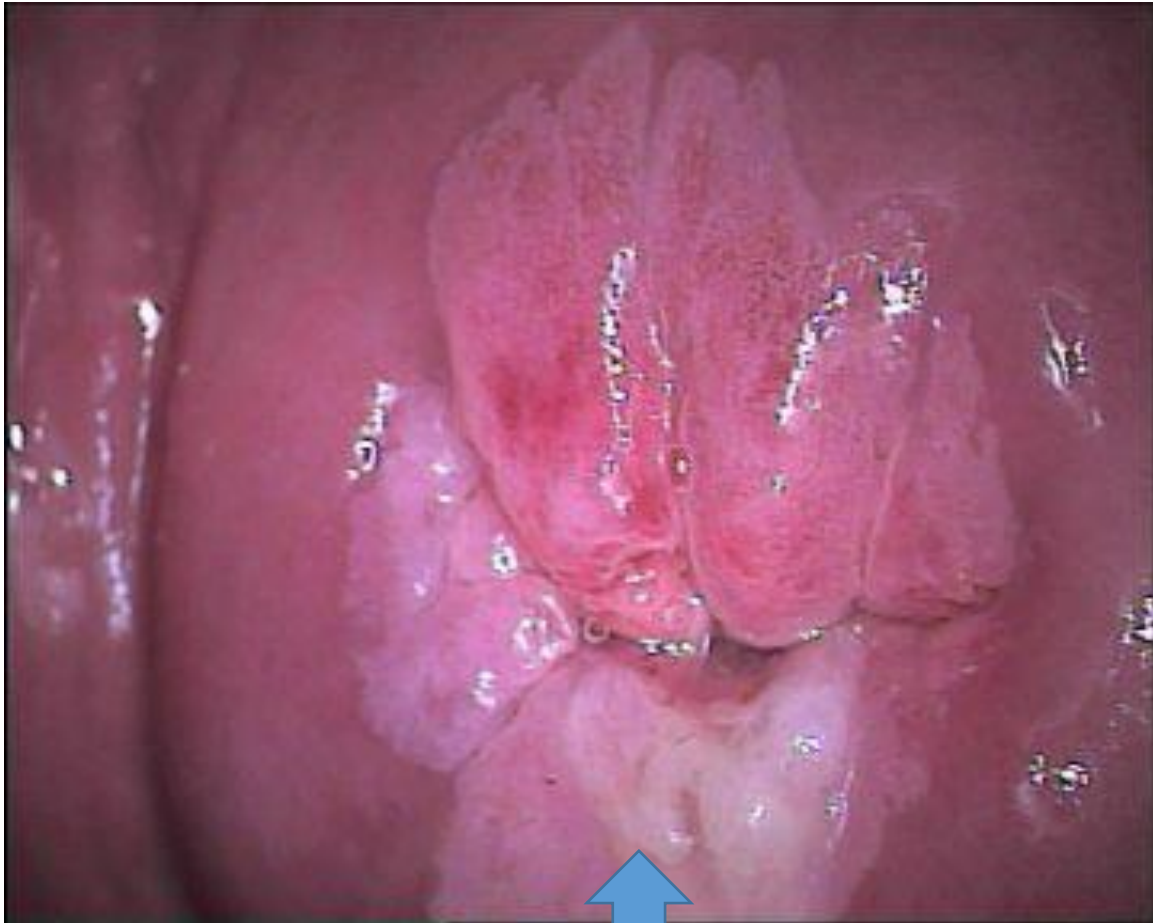
Cílená biopsie – minibiopsie, cílená excize, kyretáž děložního hrdla

- RTG plic, cysto a rektoskopie, CT pánve a břicha
- příp. MR pánve, PET/CT
- TM SCC, CYFRA-21, HCG

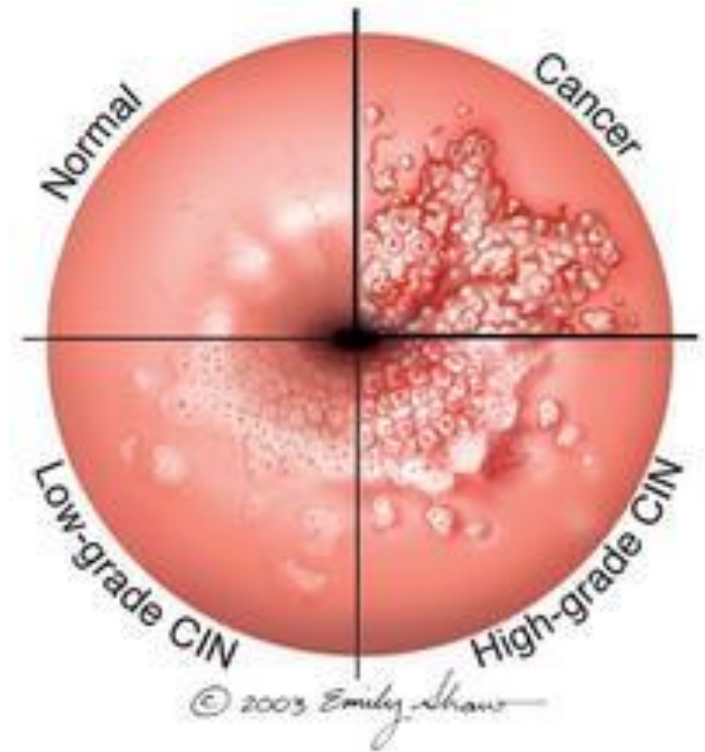




Cytologie - odběr z povrchu exocervixu špátlí, z endocervixu speciálním kartáčkem, nátěr na sklo



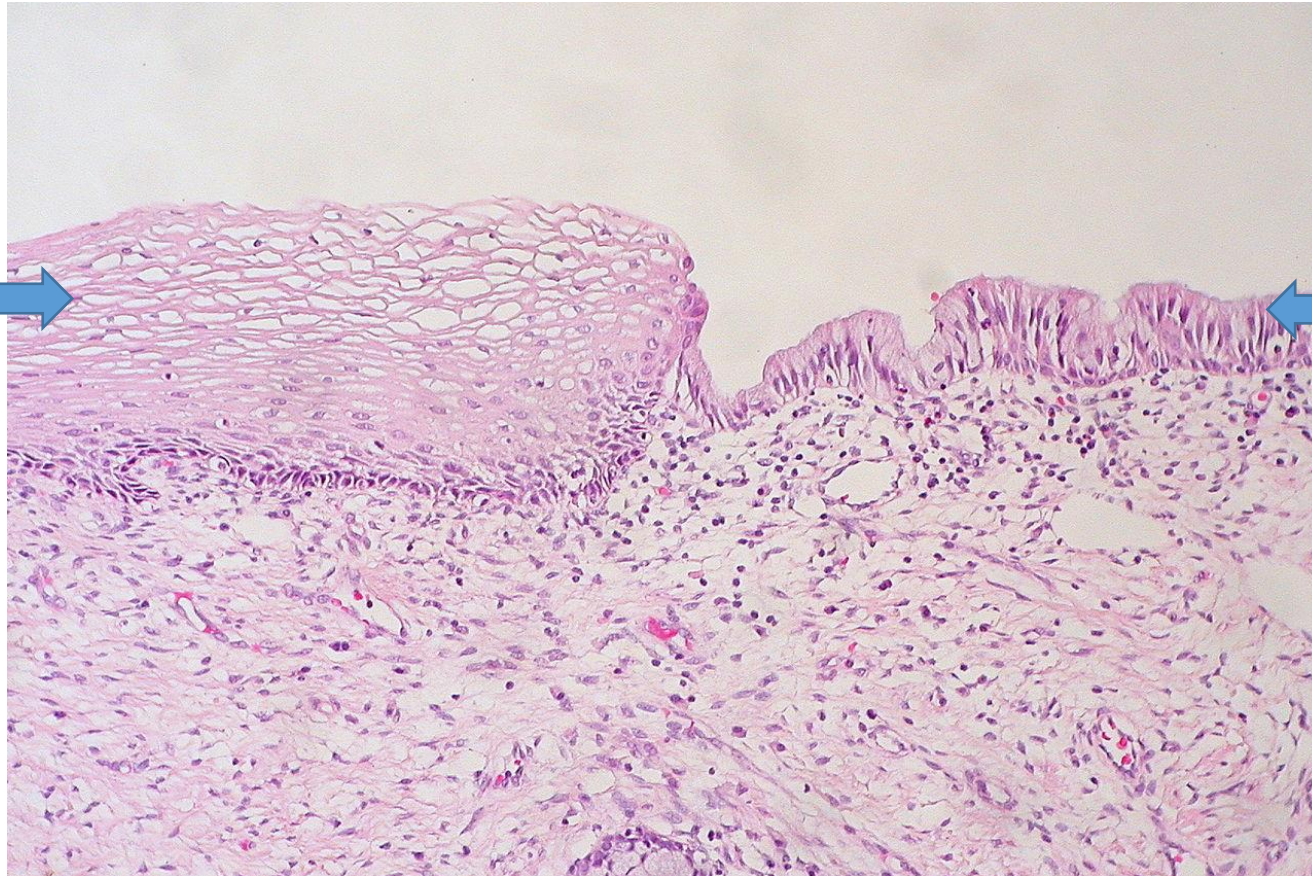
Kolposkopie - těžké dysplastické změny děložního čípku
Rozšířená kolposkopie s 5% kyselinou octovou



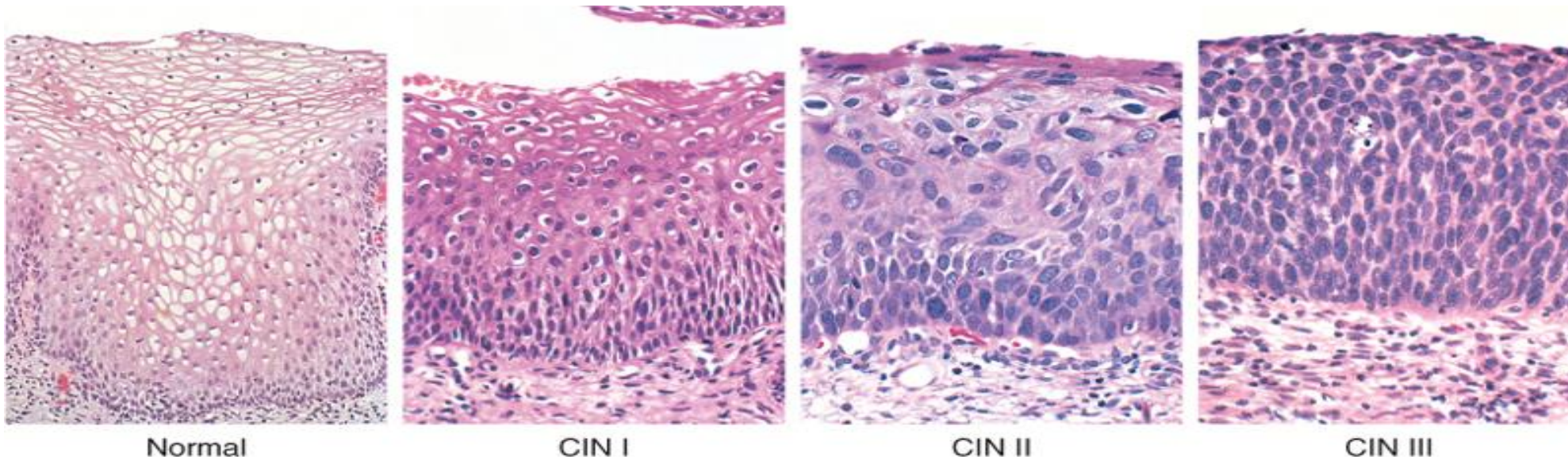
Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)

CIN v místě **transformační zóny**

Dlaždicový epitel



Cylindrický epitel



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, vyžíváním 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.

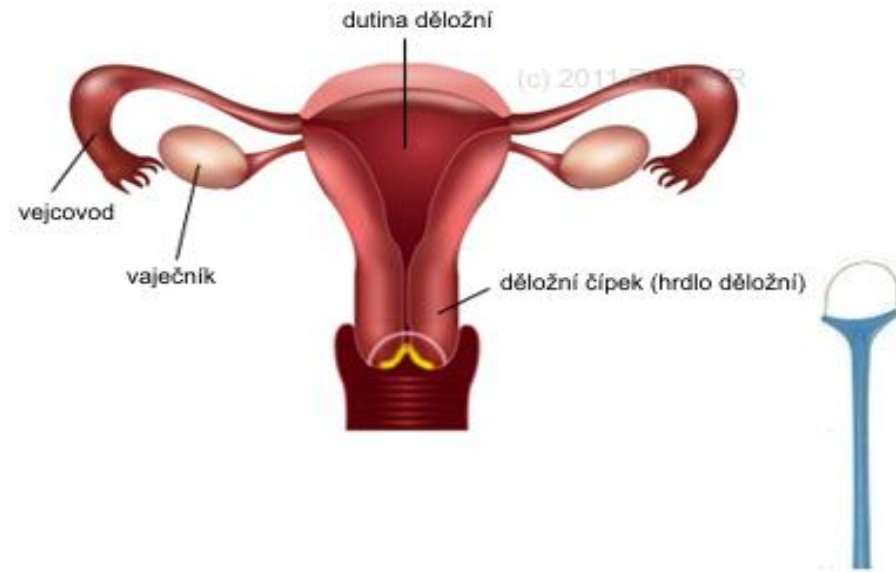
Jejich grading /CIN I, II a III / je pak založen na části epitelu vykazující známky vyžívání

Terapie CIN se řídí tíží léze a výsledky kolposkopie. Patientky s bioticky ověřenou CIN I a uspokojivým kolposkopickým nálezem mohou být pouze sledovány.

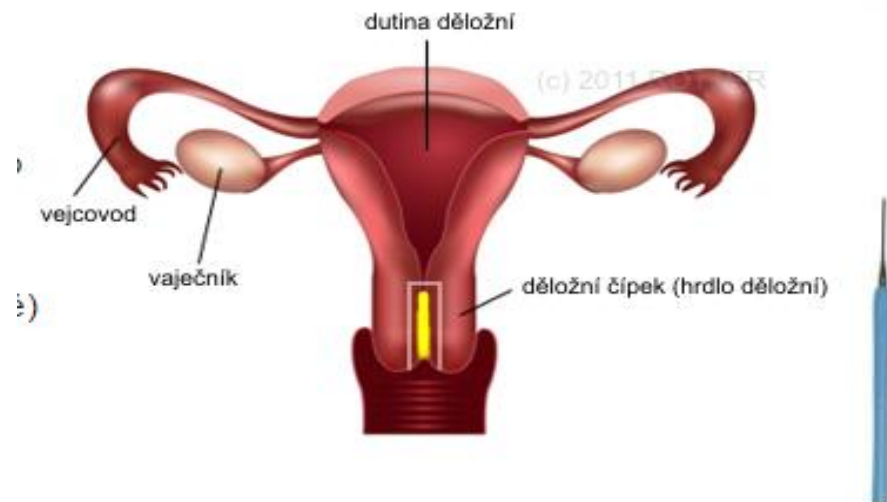
Hlavními metodami léčby pro pacientky s bioticky ověřenou CIN II,III jsou pak ablace či excize.

Konizace děložního čípku

Krátký zákrok s odstraněním postižené části čípku
Rozsah dle možností k zachování těhotenství



Trachelektomie prostá či radikální u žen plánujících těhotenství – odstranění téměř celého hrdla děložního, radikální s kraniální částí pochvy a děložními vazy



Simplexní hysterektomie
Radikální hysterektomie

SCREENING CA DĚLOŽNÍHO HRDLA

- 1x ročně cytologické vyšetření, kolposkopie, kompletní gynekologické vyšetření
- Adresné zvaní
- **Prevence:** očkováním - 3 profylaktické vakcíny proti HPV – bivalentní HPV 16,18 Cervarix, kvadrivalentní v kombinaci s HPV 6 a 11 (prevence genitálních bradavic) Silgard, nonavalentní Gardasil 9
- Nejlépe u dívek před zahájením pohlavního života mezi 9. -10. rokem, věkové rozmezí (9-45 let), v současné době nabízeno i chlapcům



Věk 9 až 14 let*

1. dávka:
Dnes

2. dávka:
za 5–13 měsíců

Věk 15 let a starší

1. dávka:
Dnes

2. dávka:
za 2 měsíce
po 1. dávce

3. dávka:
6. měsíc
po 1. dávce

*Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku.



Ochrana proti HPV typům	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Ochrana proti typům HPV, které způsobují rakovinu děložního čípku, análního otvoru, vulvy, vaginy a genitální bradavice	ano
Pokrytí ochrany proti rakovině děložního čípku	90%
Pokrytí ochrany proti rakovině análního otvoru, vulvy a vaginy	85-95%
Pokrytí ochrany proti genitálním bradavicím	90%
Vakcína vhodná pro ženy i muže	ano
Orientační cena za dávku	3 555 Kč*
Hrazeno ze zdravotního pojištění pro 13leté	plně hrazeno*

1. MÝTUS



MÝTY
FAKTA

HPV vakcíny nejsou bezpečné,
mají závažné nežádoucí účinky,

např. neplodnost,
onemocnění
nervového systému
a jiné

Vakcíny nemohou vyvolat onemocnění způsobená HPV, protože neobsahují živé části viru
Vakcíny proti HPV jsou vyráběny metodami genetického inženýrství, nejedná se tedy o oslabené či mrtvé viry, ale o jejich napodobeniny – VLP (Virus-like particles). Ty obsahují pouze povrchové bílkoviny virů, ale nikoli jejich geny. Vakcíny proti HPV nemohou tedy v žádném případě způsobit onemocnění, proti kterému očkujeme.^{6,7}

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 nízce 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.

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

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

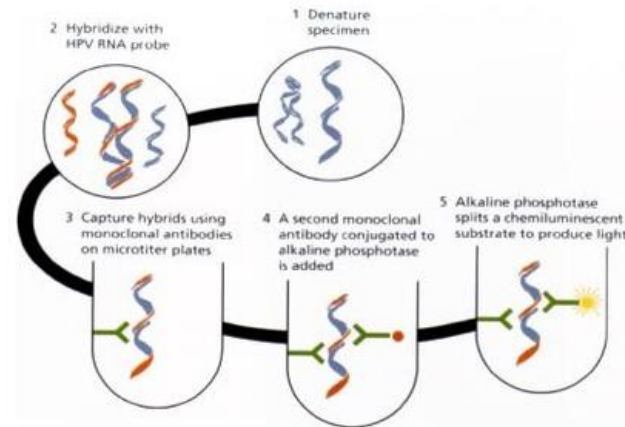
Maximum výskytu pozorujeme u sexuálně aktivních žen před dosažením 25. roku věku (15–40 %), poté incidence klesá a po 35. roce věku perzistuje virus už jen u 5–10 % žen.

Perzistence 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 – sexuální přenosné infekce, časný zahájení pohlavního života, pohlavní promiskuita, kouření, porucha imunity.

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)



Obr.: Princip metody Hybrid Capture®2

Jeho podstatou je metoda založená na přímé hybridizaci HPV DNA, detekce 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 screeningové programy založeny ve všech rozvinutých zemích na onkologické cytologii, řada zemí nyní doplňuje k zvýšení spolehlivosti screeningu i HPV testaci na onkogenní typy.

Screening cervikálního karcinomu je dnes ve světě uznáván jako nejefektivnější ze všech dostupných screeningových programů

FIGO klasifikace- velikost tumoru + hloubka invaze
Histopatologie: Spinocelulární karcinom 85-90 %,

Nová klasifikace pro adenokarcinomy- **Silvův systém**

Sarkomy, melanom

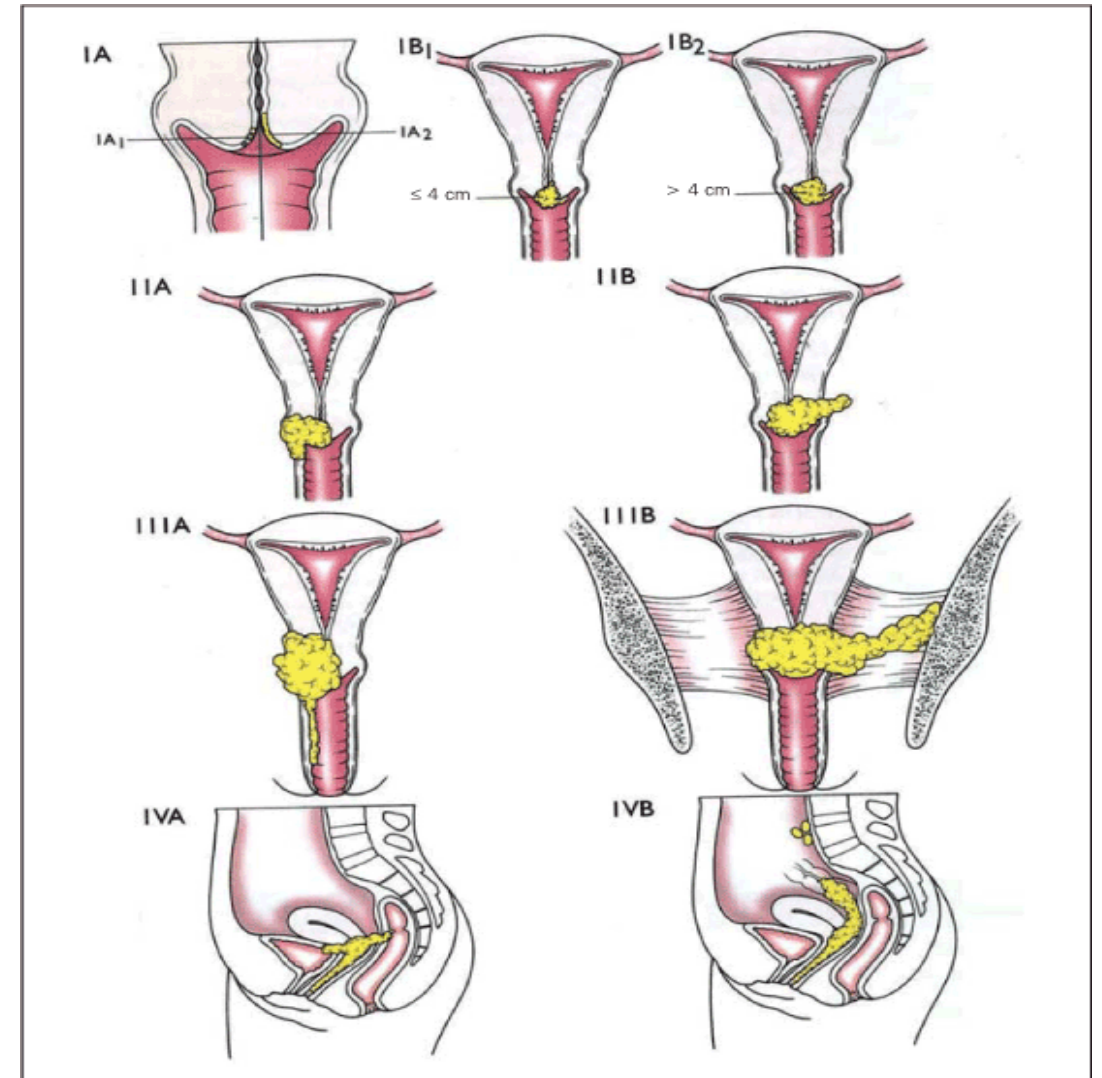


Figure 1. Staging of uterine cervix carcinoma according to FIGO⁽³⁾.

Léčba:

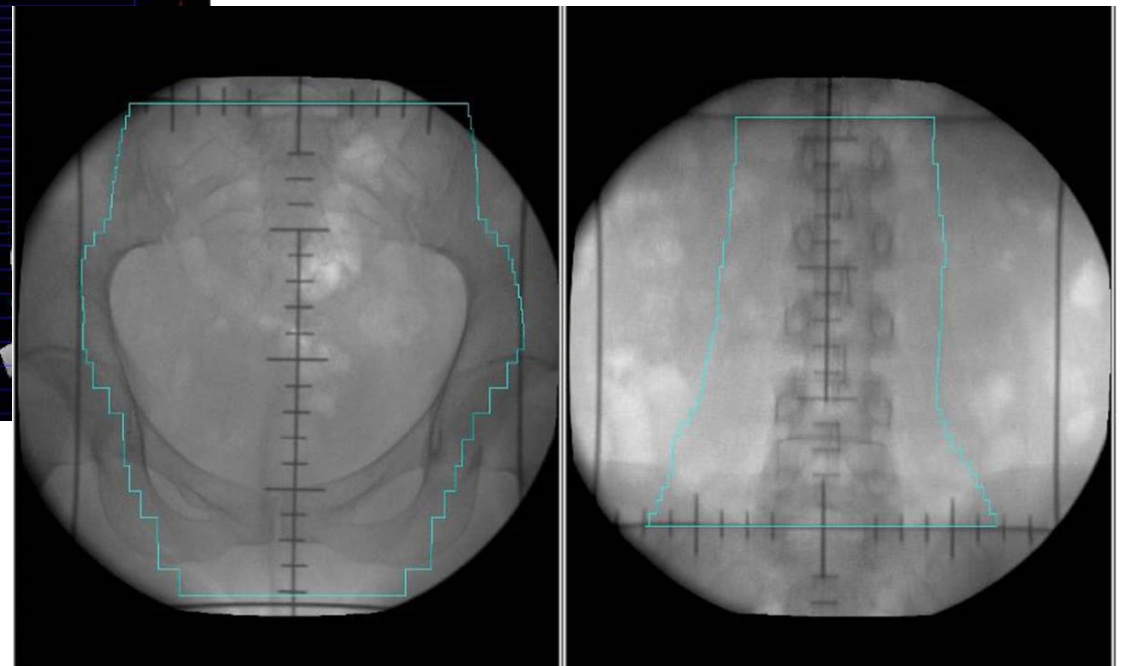
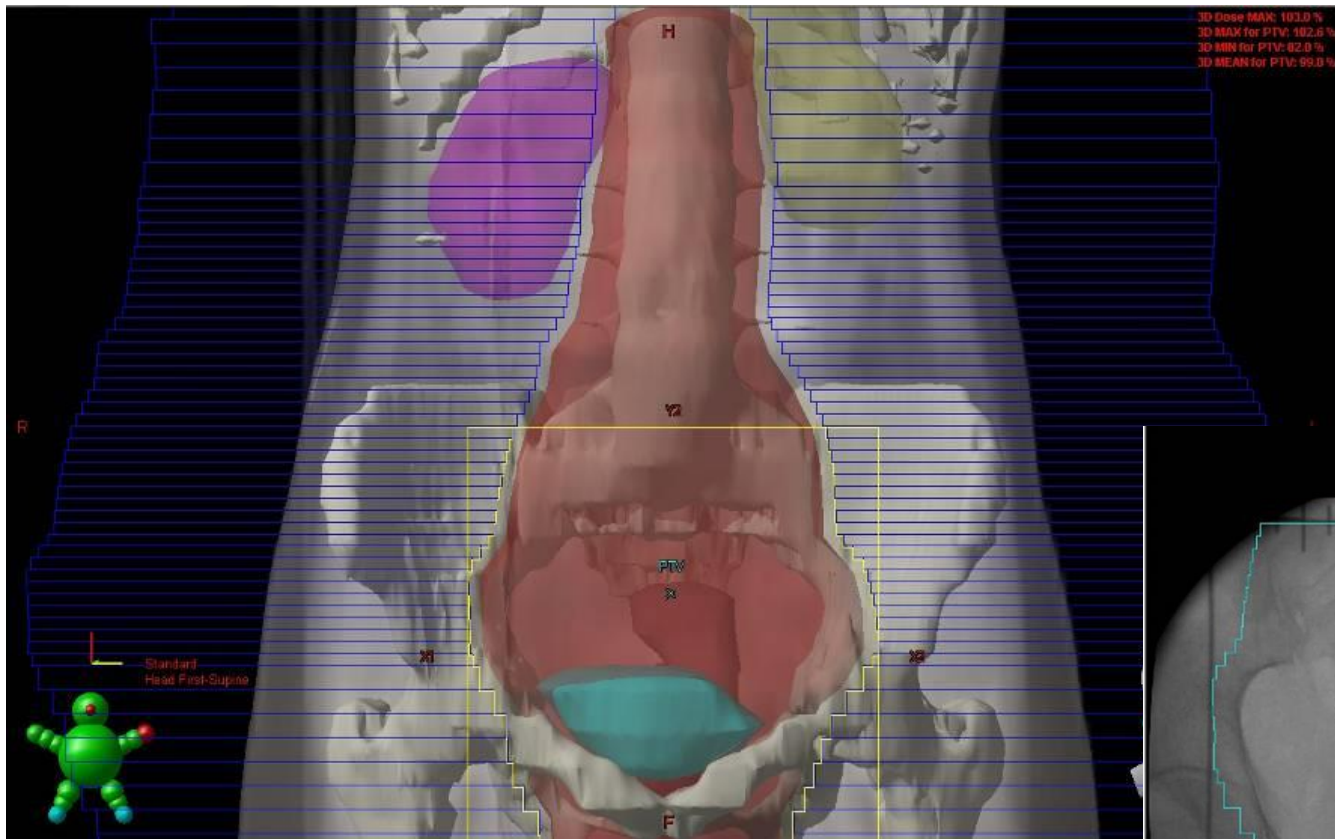
Chirurgická - konizace, hysterektomie, radikální hysterektomie s pánevní lymfadenektomií

Radioterapie

- pro stadia IIB a výše - **kurativní RT v konkomitanci s CHT (cDDP)** a s kombinací **brachyterapie** (dávka 45+6 Gy, + BRT 27,5-30 Gy), ozař. objem pánev s/bez paraaortální uzliny
- adjuvantní (zevní s kombinací BRT, dávka 45 Gy+ BRT 10 Gy)
- Paliativní – prevence bolestí, krvácení, mírnění potíží z infiltrace okolních tkání, CHT s cisplatina+taxany, bevacizumab, pembrolizumab

Prognóza – 5 letý OS v I st. 92 %, II st 75 %, III st 50 %, IV 12 %

Radioterapie oblast dělohy, pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin



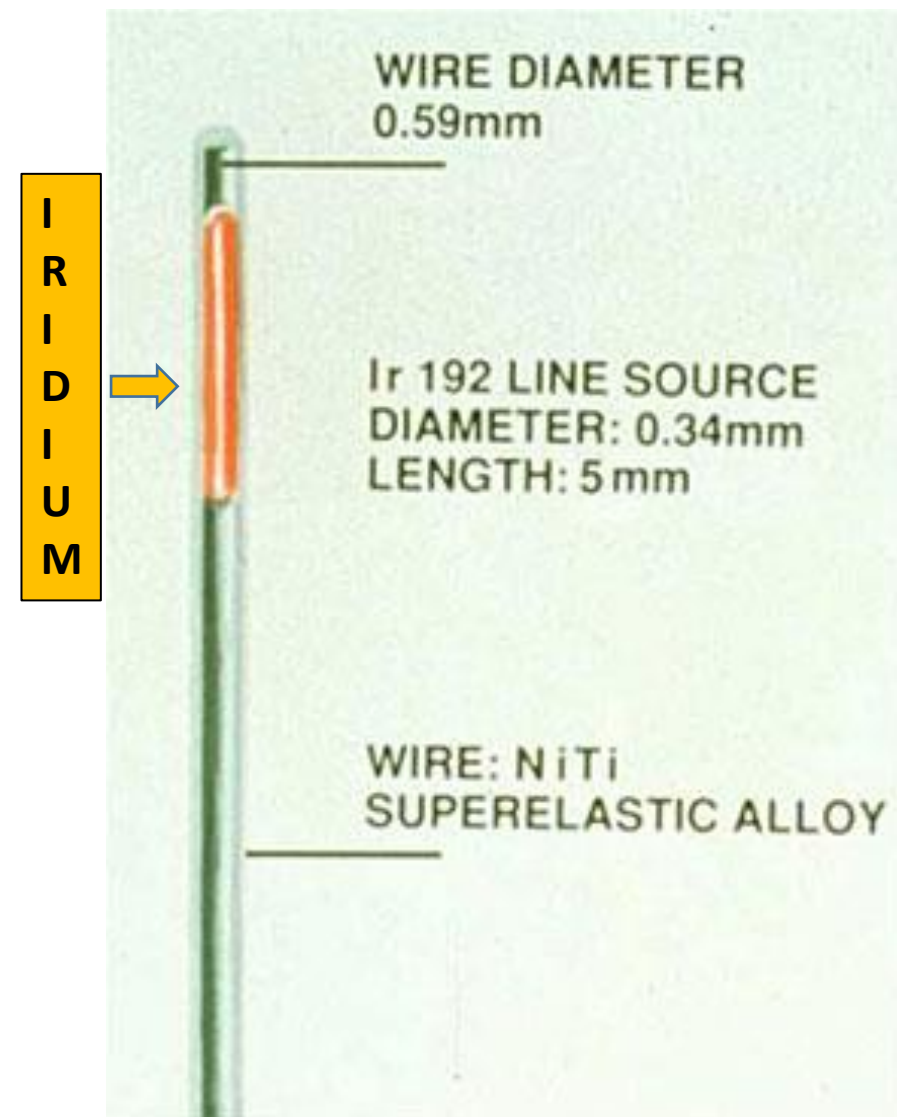
Brachyterapie BRT (brachys = krátký)

ozařování z krátké vzdálenosti

Iridium 192

- poločas rozpadu 74 dní
- energie záření 0,38 MeV
- zdroj s vysokým dávkovým příkonem
HDR (high dose rate)
- dávkový příkon nad 12 Gy/hod

HDR BRT



Uterovaginální aplikace (UVAG)

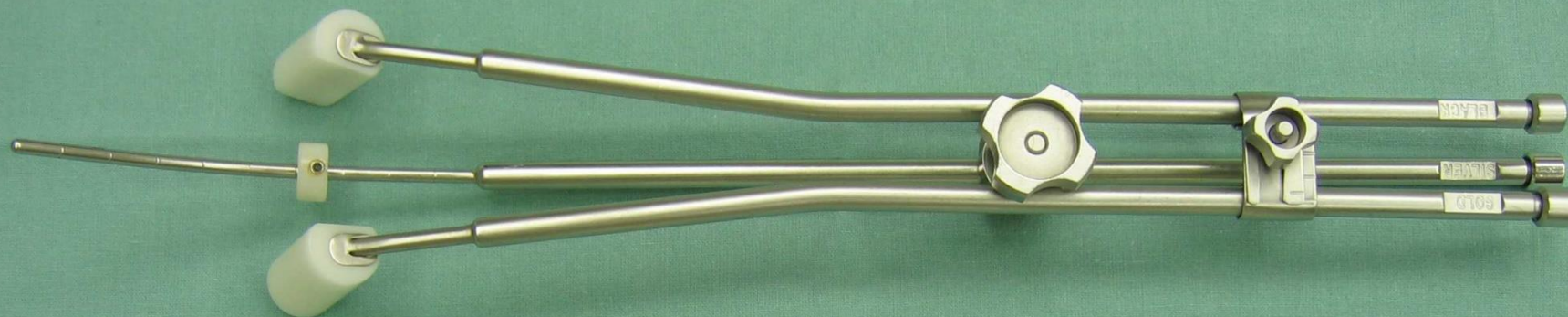
- zavedení uterinní sondy do dutiny děložní a ovoidů do poševních kleneb
- **výkon se provádí v krátkodobé celkové anestezii** (cca 20-30 minut)

Indikace:

kurativní léčba karcinomu hrdla děložního, lokálně pokročilá stadia **FIGO IIB a IIIB**
BRT (5x 6,0 Gy UVAG) v kombinaci se zevní RT (\pm konkom. CHT)

paliativní BRT – hemostypticky

Fletcherův aplikátor



půlovoidy



*malé
celé
ovoidy*

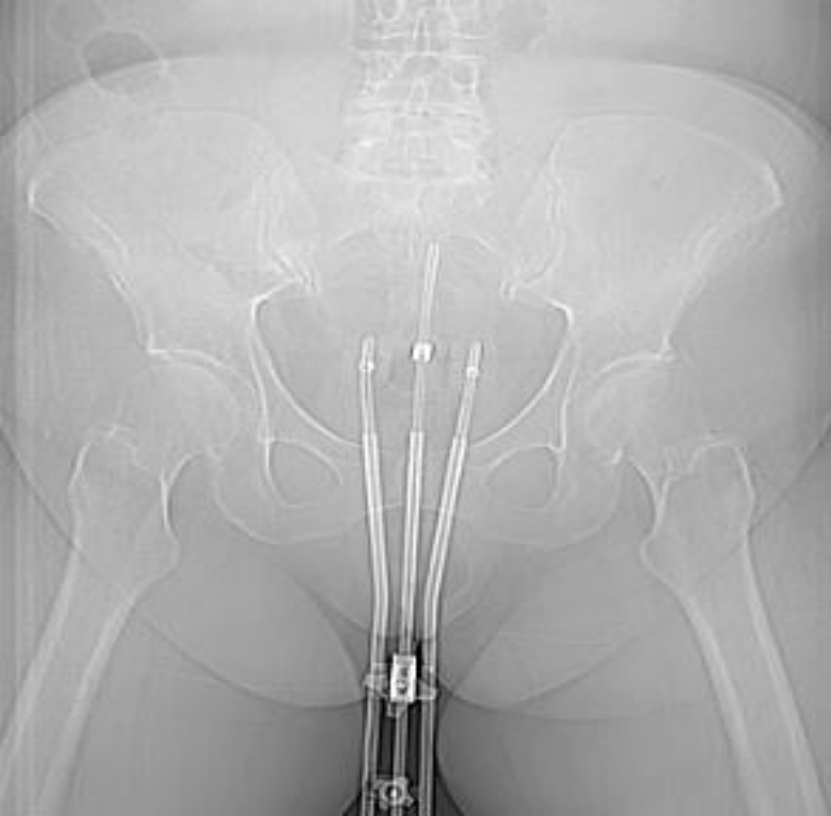
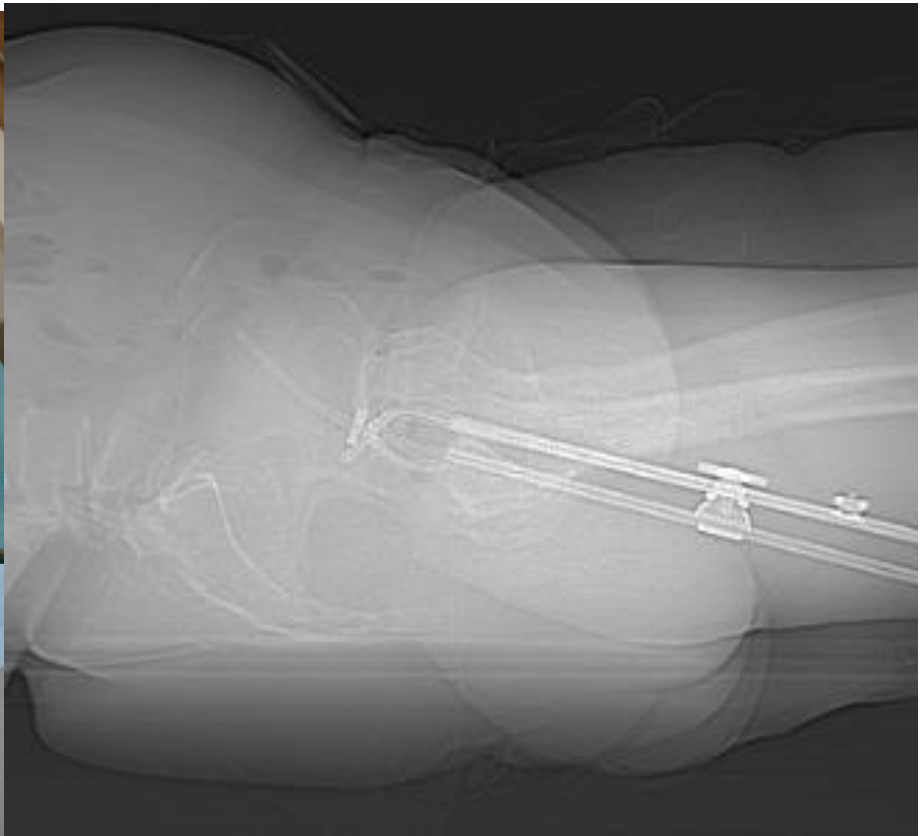


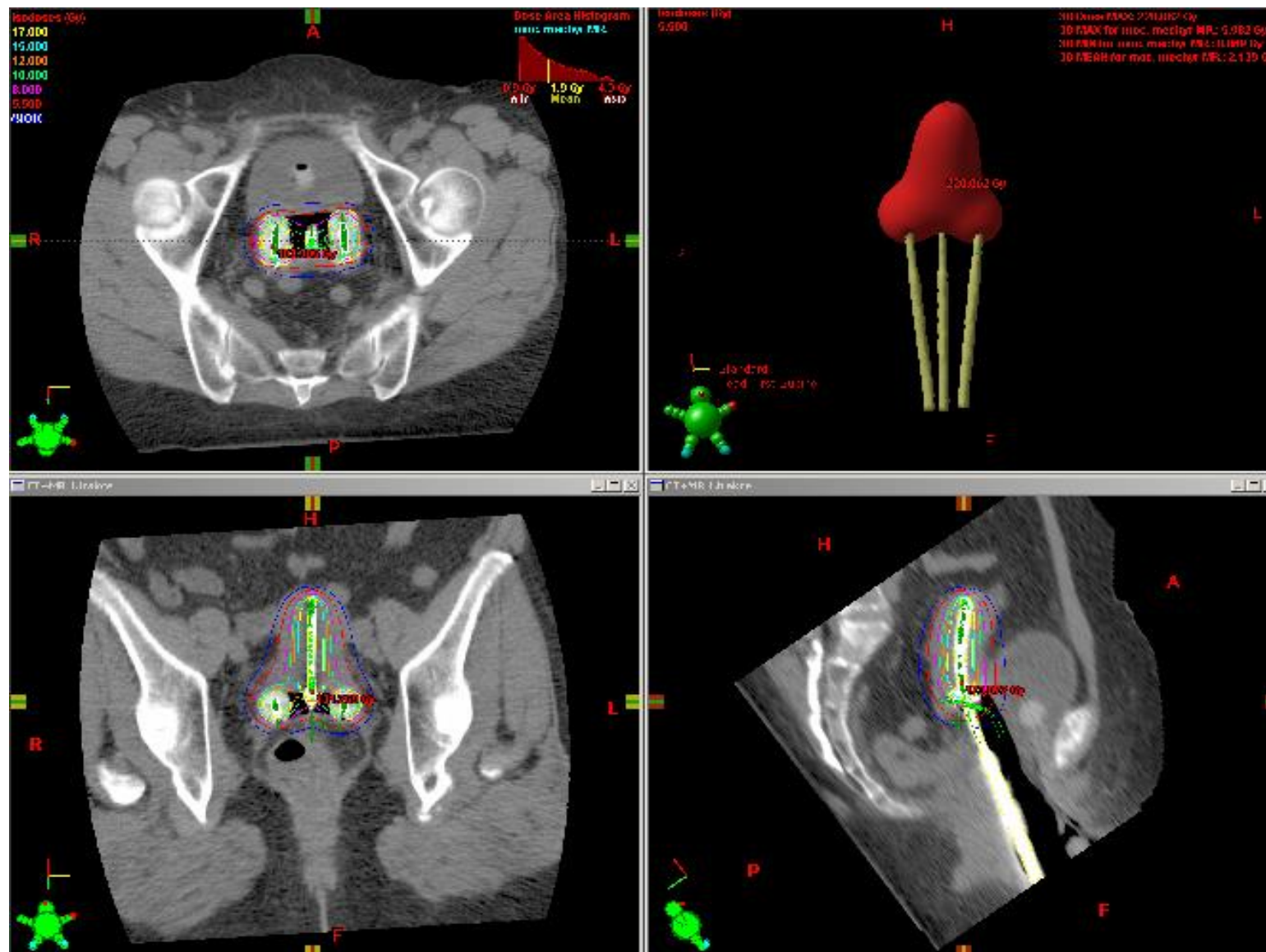
*střední
celé
ovoidy*



*velké
celé
ovoidy*





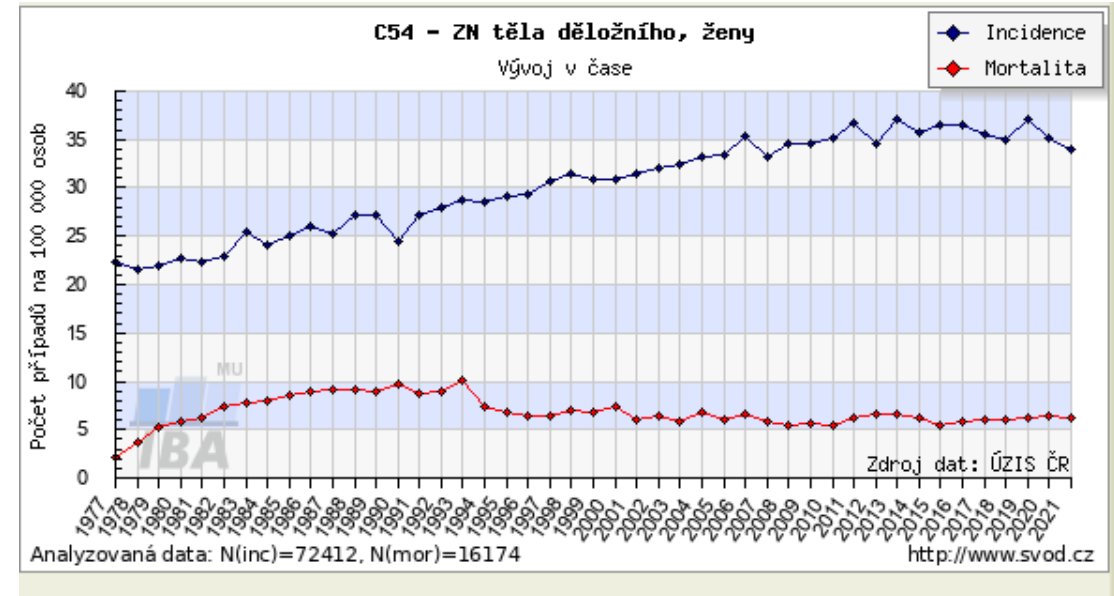


- NÚ: průjmy, potíže při močení, při RT na oblast paraaortálních uzlin nauzea a zvracení, chronické poškození ledvin, sexuální dysfunkce- fibróza pochvy

Ca děložního těla

Incidence: nejčastější gyn. malignita,

- incidence 35/100 000 žen
- mortalita 8/100 000 žen
- Věkové rozložení mezi 60.-75. rokem



I typ – hyperestrogenismus – dobře diferencované, mladší věk, lepší prognóza

II typ – bez závislosti na hormonech, nediferencované, starší pacientky

Rizikové faktory: zvýšená hladina estrogenů - pozdní menopauza, nulliparita, ovariální poruchy s neoponovaným prolongovaným působením estrogenů, vysoký věk, obezita, DM, hormonálně aktivní nádory ovaria, imunodeficitní onemocnění a imunosuprese. Lynchův sy

Protektivní ochranné faktory - vyšší parita, dlouhodobé užívání HAK- redukce rizika až o 50 %.

Symptomy nemoci:

Většinou diagnostikován časně – nepravidelné nebo postmenopauzální krvácení z rodidel tzv. metrorhagie, bolesti podbříšku

Diagnostika:

- gynekologické vyšetření - USG vag. sondou (výška endometria, hranice endometrium/myometrium, invaze a infiltrace hrdla)
- histologický odběr získaný separovanou abrazí, ev. při hysteroskopii
- RTG plic, CT břicha + pánve
- Tumor marker Ca 125, HE4
- fakultativně: cystoskopie, rektoskopie, kolonoskopie, USG či CT hrudníku a břicha, CT, MR event. PET
- P53, MSH6, PMS2, mutační analýza POLE (*DNA polymerase epsilon (POLE) exonuclease domain mutations*)
katalytická podjednotka DNA polymerázy, mutace v exonukleázové doméně)

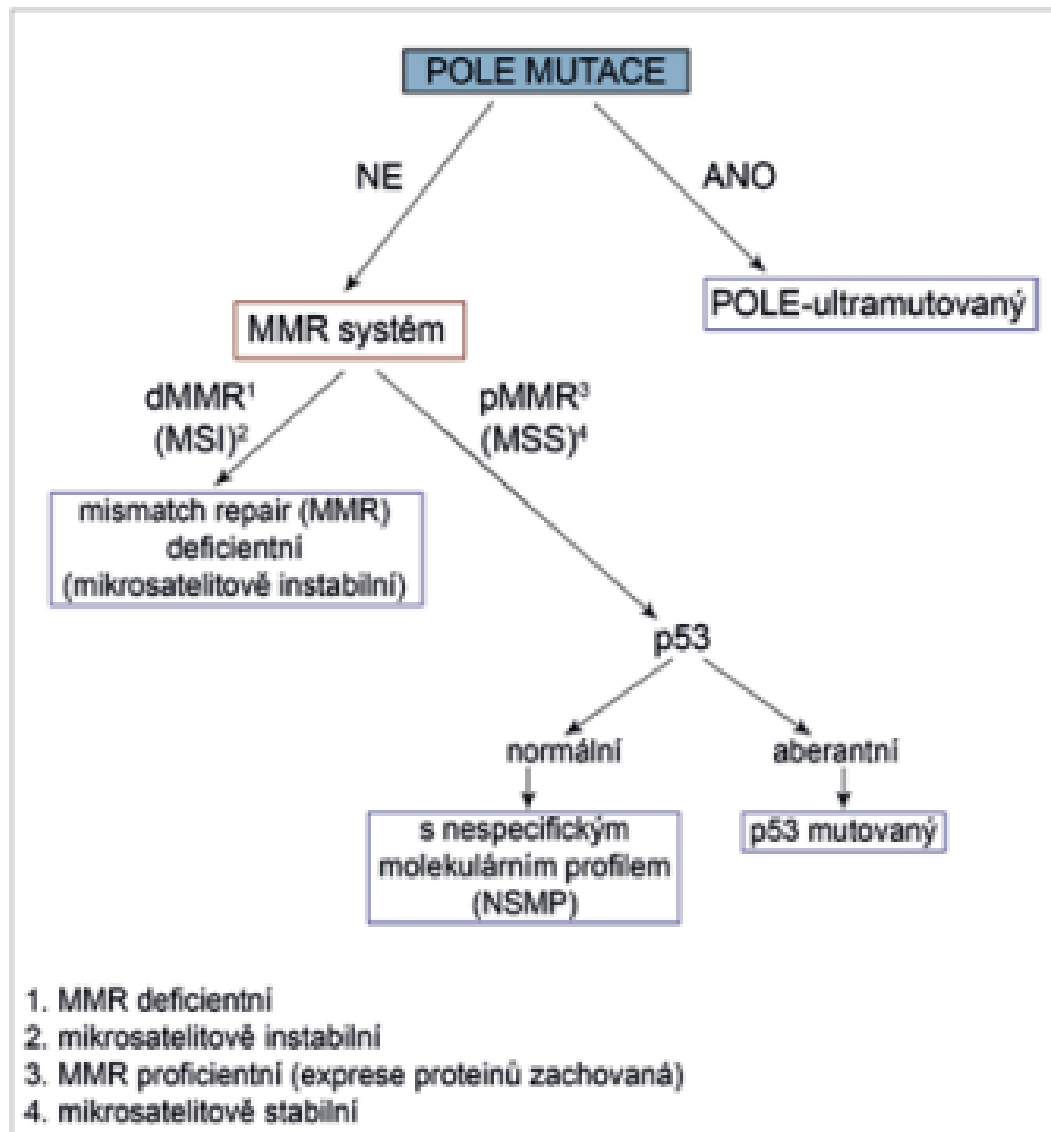
Histopatologie:

I. epiteliální nádory 96-98 % (endometriální adenoca, clear cell ca, serósní papilární ca, adenosquamozní ca)

II. sarkomy (leiomyosarkom, endometrální stromální sarkom, adenosarkom) - špatná prognóza

III. nádory trofoblastu - koncentrovány celostátně do centra pro léčbu trofoblastu ve FN Motol v Praze

Klasifikace stádií dle FIGO a TNM



Obr. 1. Algoritmus molekulárního testování (upraveno dle ref. č. 25).

Historicky byly definovány 2 základní patogenetické typy karcinomu endometria, zahrnující typ I (low grade estrogen-dependentní nádory, endometrioidní a mucinózní typ, převážně s dobrou prognózou) and typ II (high grade estrogen-independentní nádory, non-endometrioidní typy, převážně se špatnou prognózou) (12). Tyto dvě skupiny nádorů však vykazovaly značný překryv na úrovni morfoloické, klinické i molekulární a s ohledem na prognostický či další dopad neměly praktický význam. Současné znalosti týkající se molekulární klasifikace karcinomů endometria vychází z výsledků studie “The Cancer Genome Atlas” (TCGA), která definovala 4 molekulární subtypy zahrnující POLE-ultramutovaný (dobrá prognóza), mikrosatelitově instabilní hypermutovaný (intermediální prognóza), “copy-number low” (intermediální prognóza) a “copy-number high” (špatná prognóza) (13). Výsledky této studie prokázaly, že molekulární klasifikace je prognosticky významná a může mít přímé terapeutické dopady. Metodicky byl však jejich přístup poměrně komplikovaný a pro praktické využití nevhodný. Z tohoto důvodu se do praxe prosadil zjednodušený přístup kombinující využití imunohistochemických analýz a molekulárních metod (14-24).

Tabulka 4. Klasifikace molekulárních subtypů.

TCGA	WHO	ProMisE	PORTEC	Konsenzus panelu
POLE ultramutated	POLE-ultramutated	POLE (DNA polymerase epsilon)	POLE-ultramutated	POLE ultramutovaný
Microsatellite instability hypermutated	MMR-deficient	MMR-D (mismatch repair deficient)	mismatch repair deficient	mismatch repair (MMR) deficientní (syn.: mikrosatelitově instabilní)
Copy number low	No specific molecular profile (NSMP)	p53wt (p53 wild type)	No specific molecular profile (NSMP)	s nespécifickým molekulárním profilem (NSMP)
Copy number high	p53-mutant	p53abn (p53 abnormal)	p53-mutant	p53 mutovaný

Terapie

1. Adekvátní chirurgický výkon - indikován u všech pacientek klinického stadia I - III, s výjimkou pacientek, u nichž jsou interní kontraindikace operačního výkonu. (**hysterektomie, bilat. AE, lymfadenektomie, laváž**)
Operační přístup - klasická laparotomie, laparoskopicky asistovaný vaginální výkon

2. Radioterapie

a) adjuvantní radioterapie

- u všech pokročilých nádorů od stádia I b a při nádorovém postižení uzlin.
- neadekvátní operační výkony

b) primární radioterapie u pacientek s kontraindikací operačního výkonu

c) paliativní radioterapie většinou cílené ozáření recidiv

3. Chemoterapie a biologická léčba

- adjuvantní léčba u klinického stadia T3, N1, event.v kombinaci s radioterapií CBDCA/Paclitaxel
- paliativní léčba u klinického stadia IV, léčba recidiv dostarlimab (antiPD-L1,2), pembrolizumab, levantinib

4. hormonální léčba - medroxyprogesteronacetát, megestrolacetát, tamoxifen, inhibitory aromatáz

Nádorové buňky vyžívají vlivem gestagenů

Intrauterinní aplikace (IU)

Indikace: inoperabilní nádor těla děložního (kurativa, paliace),
BRT (2x 7-8 Gy, 3x 6,3 Gy, 5x 7,5 Gy, 4x 8,5 Gy), většinou v kombinaci se zevní RT

- zavedení uterinního aplikátoru do dutiny děložní
a pochvy
- výkon v krátkodobé CA (cca 30 minut)



Vaginální aplikace, vaginální válec, lineární zářič (LZ)

Indikace: **adjuvantní RT u karcinomu těla děložního**, BRT samostatně nebo v kombinaci se zevní RT

primární terapie u karcinomu vaginy,
paliativní BRT poševních MTS

- zavedení aplikátoru (vaginální válec) do pochvy
- výkon bez CA



Ca vaječníků a vejcovodů

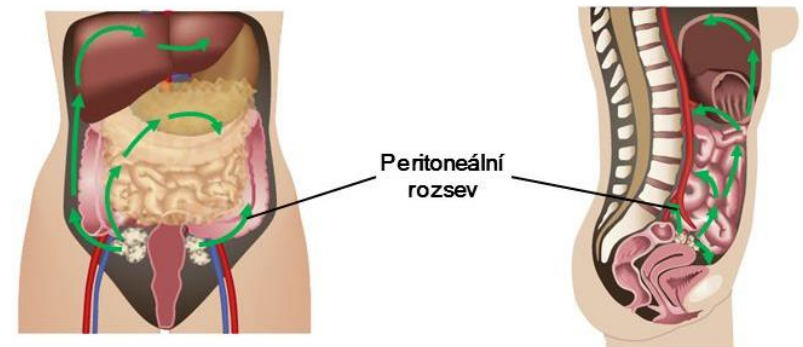
- **Incidence: 8/100 000 obyv, mortalita 5/100 000**
- průměrný věk pacientek s epiteliálním typem nádoru ovaria je 57 let, u ostatních typů 30 let.
- maximum výskytu tumorů vejcovodů se uvádí kolem 50. roku života.
- **mortalita nejvyšší mezi gynekologickými malignitami – až 75 % nádorů diagnostikováno ve vyšším stádiu**, tu vejcovodů 1,4/100000

Etiologie, rizikové faktory:

- vysoký počet ovulací (snížení počtu ovulací těhotenstvím, kojením a HAK má protektivní vliv),
- zánětlivé procesy v malé pánvi, endometrióza, polycystická ovaria, ionizační záření na pánev, talek, azbest, vliv výživy
- v 5 –10 % případů mutace v genech BRCA1 a 2 , Lynch sy

Šíření: cestou implantačních metastáz na serózách
nebo přímým šířením do okolních orgánů, lymfogenně

Peritoneální rozsev je často přítomen již v době primárního diagnózy



Klinické příznaky:

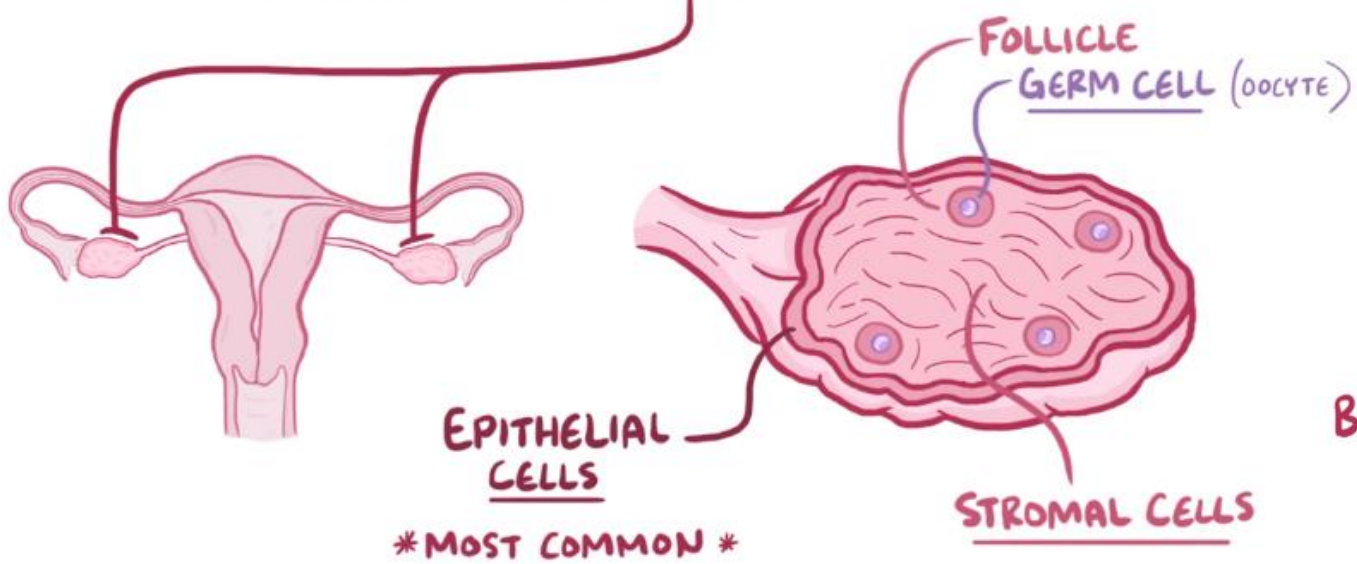
- časná stádia **bezpříznaková**, nádory bývají odhaleny náhodně a to pouze asi v 10 % případů (při gyn. vyšetření nebo při chirurgickém výkonu v dutině břišní).
- v pozdních stádiích bývají příznaky často nespecifické (poruchy trávení, nadýmání, zvětšování břicha, pocit tlaku a tíhy v břiše, někdy se ohlásí náhlou příhodou břišní při torzi nebo ruptuře, zánět či trombóza žil DKK)

Diagnostika:

- gynekologické vyšetření, histologie
- **CA 125 – specifické u 80 % zvýšená hladina**, Ca 19-9 (u mladých - CEA, hCG, AFP)
- USG pánve, RTG plic, CT pánev+RP, metodou volby je NMR, PET,
- fakultativně: cystoskopie, rektoskopie, kolonoskopie

EPITHELIAL OVARIAN CANCER

SURFACE LINING of OVARY



BORDERLINE TUMORS

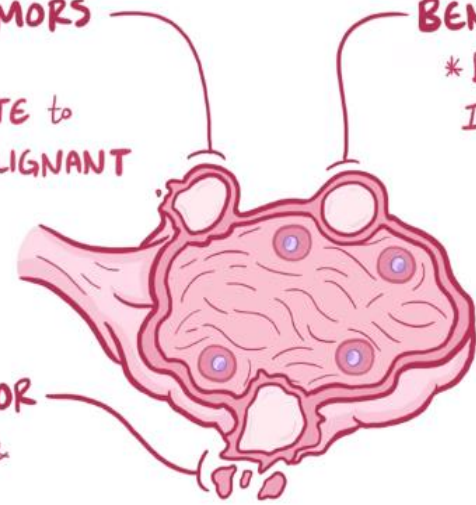
* FEATURES INTERMEDIATE to BENIGN & MALIGNANT

BENIGN TUMOR

* DOES NOT INVADE or SPREAD

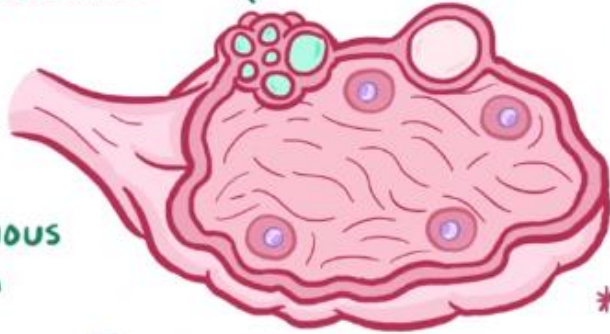
MALIGNANT TUMOR

* CAN INVADE & SPREAD
* LESS ORGANIZED NUCLEI



MUCINOUS

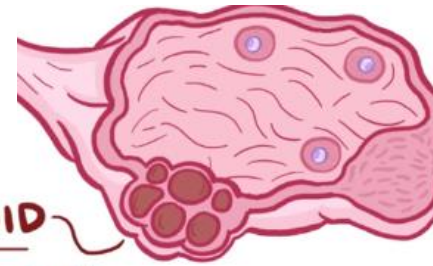
- * From EPITHELIAL CELLS
- * MUCUS-FILLED CYSTS
 - ↳ LARGE & MULTILOCULATED
- * BENIGN ~ MUCINOUS CYSTADENOMA
 - ↳ ONE OVARY
- * MALIGNANT ~ MUCINOUS CYSTADENOCARCINOMA



SEROUS

- * From EPITHELIAL CELLS
- * FLUID-FILLED CYSTS
 - ↳ SINGLE CYST
- * BENIGN ~ SEROUS CYSTADENOMA
 - ↳ most common
 - ↳ BOTH OVARIES
 - ↳ PREMENOPAUSAL WOMEN
- * MALIGNANT ~ SEROUS CYSTADENOCARCINOMA

- * INFLAMED & SWOLLEN LINING
- * POSTMENOPAUSAL WOMEN



ENDOMETRIOID

- * ENDOMETRIUM-LIKE CELLS
 - ↳ ECTOPIC ~ out of place
- * BENIGN ~ CYSTS FILLED with DARK BLOOD
 - ↳ "CHOCOLATE CYSTS"
- * MALIGNANT
 - ↳ can spread to FALLOPIAN TUBES & PERITONEAL CAVITY

(BRENNER TUMORS) TRANSITIONAL

- * TRANSITIONAL CELLS
 - ↳ NORMALLY FOUND in LINING of BLADDER
- * RARE
- * (USUALLY) SOLID

Histopatologie:

- **nádory epiteliální** (serosní, mucinosní, endometroidní, clear cell, anaplastické, Brennerův tumor)
 - cca 80-90 % všech maligních ovariálních tumorů a vyskytují se **především od 30. roku výše**.
- **nádory z gonadálního mezodermu** (granulozový nádor ovaria, arrhenoblastom)
 - 5-10 % ovariálních tumorů, vyskytují se ve všech věkových skupinách, častěji po menopauze.
- **germinální nádory** (dysgerminom, non-dysgerminomy - z extraembryonálních tkání - nádor ze žloutkového váčku, nádory z trofoblastu - choriokarcinom, z embryonálních tkání – teratom)
 - 5 % ovariálních tumorů a vyskytují se převážně **v dětství a v mladém věku do 25 let**. Často se vyskytují ve smíšené formě

Klasifikace stádií dle FIGO a TNM

Prognóza - I. klinickém stadiu dosahují 5letého přežití v 70–80 %,
II. klinické stadium v 60 %, ve III. klinickém stadiu ve 23 % a ve IV. klinickém stadiu v 8 %.
Pětileté přežití v případě pánevní recidivy se pohybuje mezi 14–34 %.

- **Chirurgie !!!** - peritoneální laváž, inspekce a palpace peritoneálních povrchů, biopsie adhezí primárního tumoru s okolím, odběr bioptických vzorků z peritonea, močového měchýře, pravého a levého parakolického prostoru, pravé klenby brániční, peritoneum pánevní stěny v místě tumoru) cytoreduktivní výkon = **dosažení nulového makroskopického rezidua=nejlepší prognóza**
- 0 cm reziduum median přežití 99 měsíců vs 1cm 36 měsíců vs více než 1cm 29 měsíců
- **CHT**- zlatý léčebný standard u FIGO II-IV CBDCA+paclitaxel 6-9x, HIPEC (HIPEC hypertermická intraperitoneální CHT cDDP+paclitaxel) - paliace
- RT – není standard, pouze paliativně
- **Biologická léčba** – bevacizumab solo či s CHT, catumaxomab u maligního ascitu
- **PARP inhibitory**- posilují účinek CHT u pacientek s mutací BRCA 1 a 2
olaparib, niraparib, rucaparib

Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, which are often called PARP inhibitors, are a targeted therapies that are used to treat cancers. **PARP is a protein that has a role in cellular growth, regulation and cell repair which helps the cancer cells repair themselves and survive.** The PARP inhibitor stops the cancer cells being repaired which causes the cells to die and so reduces tumor growth.

Ca vulvae

Epidemiologie

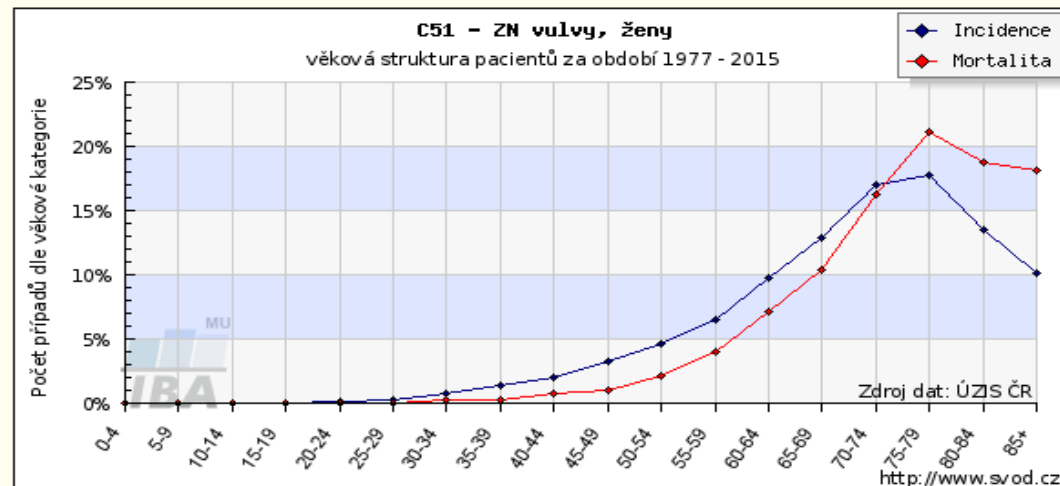
- ženy nad 60 let
- incidence v ČR stacionární (4/100 000)
- vznikající na podkladě **HPV infekce nebo atrofických změn epitelu** u stařeších žen (**lichen sclerosus**)

- je mnohdy zjištěn až v pokročilém stadiu, kdy je možná pouze léčba paliativní. Tento stav je způsoben ve větším počtu případů tím, že se pacientky dostaví na gynekologické vyšetření pozdě.

Etiologie, rizikové faktory

- dystrofické změny, chronický zánětlivý proces
- **prekanceróza - VIN I-III**
- **Kouření, imunodeficience**

Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



Klinika:

- tuhý, vyvýšený infiltrát
- tendence k povrchové ulceraci
- putridní zápach, svědění, pálení, špinění, krvácení
- destrukce vulvy, vaginy, perianální krajiny
- metastazování - inguinálních uzliny, uzliny malé pánve, plíce, játra

Šíření: lokální, lymfogenní, hematogenní- málo časté (plíce, játra, kosti)

Diagnostika:

- **gynekologické vyšetření**
- **vulvoskopie**
posouzení hraničních lezí.
- **cílená biopsie**
- **další vyšetření:** RTG plic, uretrocystoskopie, rektoskopie, UZ inquin, CT pánve, retroperitonea, vyšetření SNL a reg. uzlin

Histopatologická klasifikace nádorů vulvy

- varianty dlaždicobuněčného karcinomu (90-94 %)
- maligní melanom (4-8 %)
- epiteliální nádory ze žlázek a adnexálních struktur (1-2 %)
(adenoca, sarkomy)

Klasifikace stádií dle FIGO a TNM

Prognostické faktory: klinický staging, histologický typ nádoru a grading, velikost a charakter růstu, lokalizace, celkový stav pacientky, věk, interkurence limitující terapeutické možnosti

V prvním stadiu je pětileté přežití 75%-85%, v II. stadiu 45%-60%, v III. stadiu jen 25%, ve IV. stadiu 5%.

Terapie

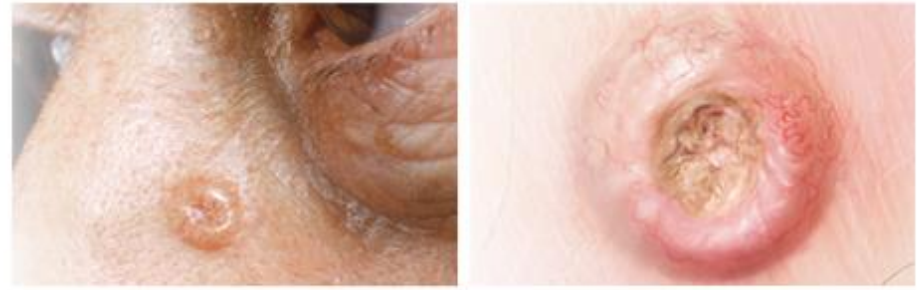
- základní léčebnou modalitou **chirurgický výkon** (mutilující a technicky velmi náročný).
Hlavní podmínkou konzervativního postupu při operaci je detekce a vyhodnocení stavu uzlin.
- **a) možnosti operační léčby:** široká excize, hemivulvektomie u lateralizovaných lézí, radikální vulvektomie nebo exenterace s bilat. inguino-femorální lymfadenektomií
- **b) radioterapie:**
 - samostatná RT nebo konkomitantně s CHT u prim. inop. a když odmítnou operaci, dávka 60-70 Gy
 - adjuvantní - dávka 45-50 Gy, v případě tu nad 4 cm, 1 a více pozit. uzlin s transkaps. propagací, resekcí okraj pod 8 mm,
 - paliativní
 - technika: poloha na zádech - frog leg, 3D plánování s CT, ozařovaný objem vulva s/bez inguinálních a pánevních uzlinami
 - NÚ: vlhká deskvamační radiodermatitída, průjem, strangurie a dysurie,
- **c) chemoterapie:** k potenciaci účinku radioterapie nebo u pokročilých a recidivujících onemocnění.
cDDP, 5-FU, mitomycin

NÁDORY KŮŽE

- Spinocelulární karcinom
- Bazocelulární karcinom
- Maligní melanom

- nemelanomové nádory jsou heterogenní skupina nemocnění s různým biologickým chováním
- Incidence 196/100 000, nízká mortalita 4,5/100 000

Bazocelulární karcinom

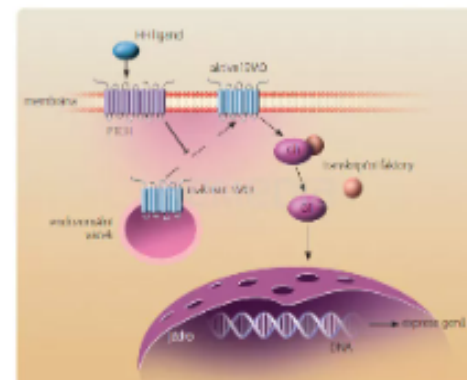


Příklad běžně se vyskytujícího BCC (nodulární BCC)

- Vychází z bazální vrstvy epidermis,
- Výskyt u bílé rasy, ve starším věku častěji u mužů
- Etiologie: chronická expozice UV záření, chronická imunosuprese, genetická predispozice (xeroderma pigmentosum, Gorlinův syndrom)
- Klinika: výskyt v místech exponovaných slunci, nodulární forma 70 %, superficiální 15 %, s pigmentem
- Vzdálené mts jsou velmi vzácné, častěji lokálně destruktivní růst
- Terapie: totální excize s lemem 5mm, kryoterapie tekutým dusíkem, RT, fotodynamická léčba – expozice UV záření o definované vlnové délce při senzibilizaci porfyriny (fotoexcitace v nád. bb)
- Imiquimod, vismodegib – inhibice hedgehog signální dráhy

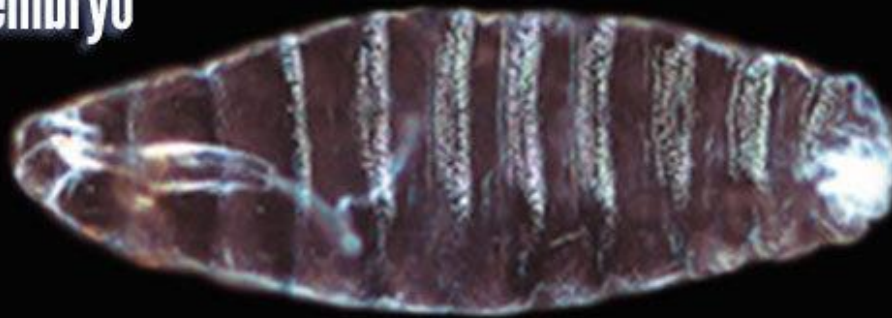
Signální dráha Hedgehog – blokáda **vismodegib** – snížení proliferace a růstu nádorových buněk, snížení aktivity onkogenů

Signální dráha HH fyziologicky reguluje buněčné dělení a diferenciaci tkání v průběhu embryonálního vývoje obratlovců a kontroluje sebeobnovu kmenových buněk. Zčásti se podílí i na regulaci kmenových buněk v dospělosti, čímž umožňuje regeneraci některých tkání, zejména vlasových folikulů a kůže. V roce 1993 byly popsány tři důležité HH proteiny této dráhy – Desert Hedgehog (DHH), Indian Hedgehog (IHH) a Sonic Hedgehog (SHH), který hraje při rozvoji bazaliomu nejspíše nejvýznamnější roli. V buňkách obratlovců je signalizace HH zahájena navázáním ligandu HH na membránový protein Patched-1 (PTCH); poté dochází k aktivaci proteinu Smoothened (SMO), který po následné translokaci a aktivaci transkripčních faktorů vyvolá expresi řady genů s onkogenním účinkem ([obr. 1](#)).

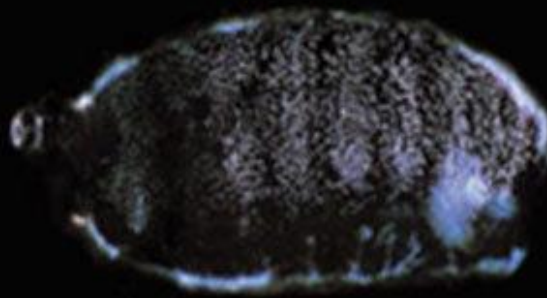




Normal embryo



hh "hedgehog"
mutant embryo



Actual hedgehog



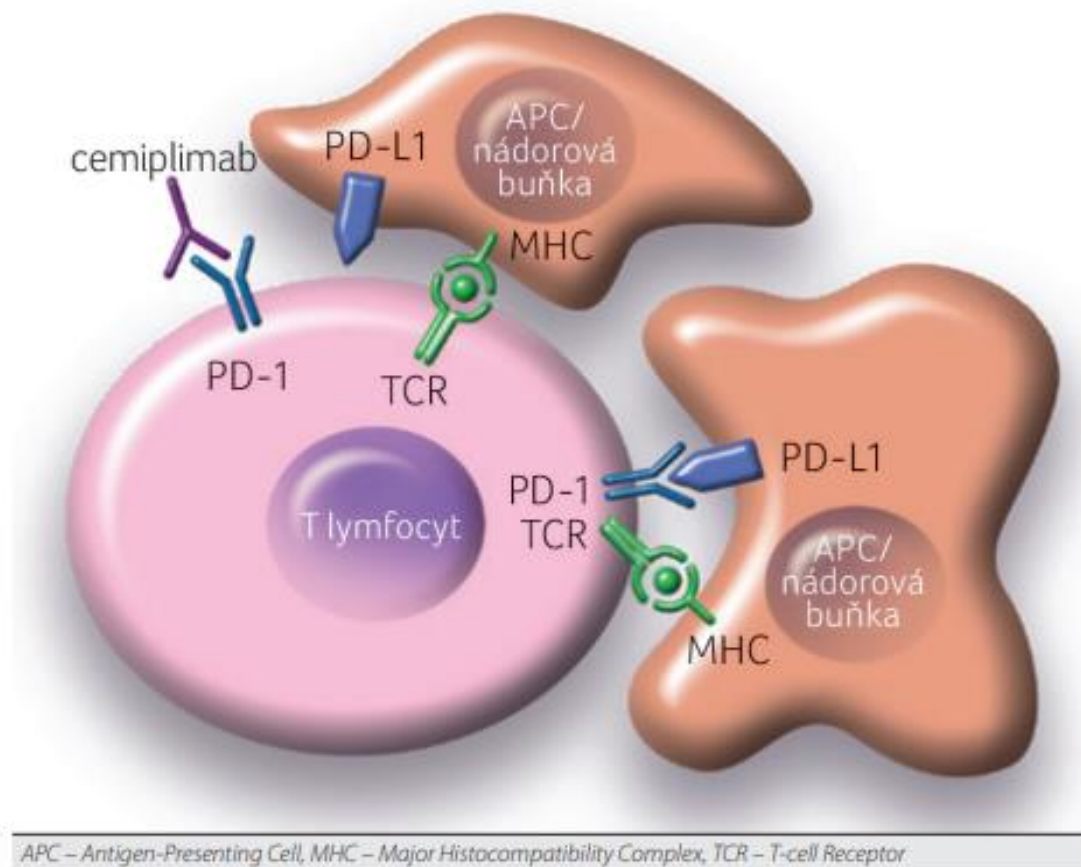
Spinocelulární karcinom

- Vychází z epidermálních keratinocytů
- Ve vyšším věku, častěji u mužů, fototyp kůže I a II
- Etiologie: chronická expozice UV záření, ionizace, chronické dráždění kůže - v jizvách, popáleninách, chemické karcinogeny (arsen), genetické faktory, HPV infekce
- Klinika: difusně infiltrující forma, exofytická forma, časté krvácení, ulcerace
- Lymfogenní šíření, hematogenní při pokročilém onemocnění
- Terapie: radikální excize, disekce postižených lymfat. uzlin, RT, CHT u diseminovaného onemocnění
- Nově imunoterapie – cemiplimab anti-PD moAB



Obr. 1. Mechanismus účinku cemiplimabu

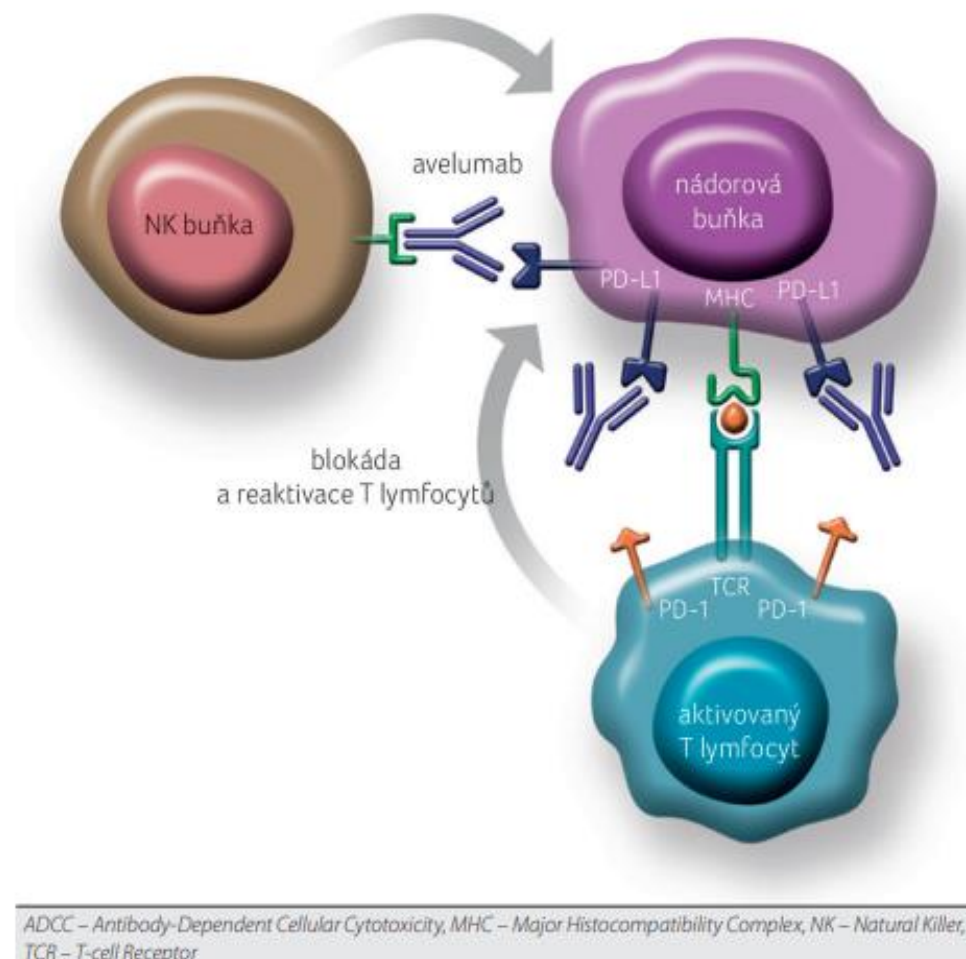
Monoklonální protilátka cemiplimab se selektivně váže na receptor PD-1 (Programmed cell Death 1), který je exprimován na membráně různých typů T lymfocytů. Interakce receptoru PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány zejména na antigen prezentujících buňkách a nádorových buňkách, způsobuje utlumení funkce T lymfocytů. Blokádou této interakce cemiplimabem dochází k posílení protinádorové imunitní odpovědi závislé na T lymfocytech (schéma převzato z (8) se svolením redakce)



APC – Antigen-Presenting Cell, MHC – Major Histocompatibility Complex, TCR – T-cell Receptor

Obr. 2. Mechanismus účinku avelumabu

Monoklonální protilátka avelumab se selektivně váže na ligand receptoru PD-1 (tzv. PD-L1 – Programmed cell Death Ligand 1), který je exprimován na membráně antigen prezentujících i nádorových buněk. Efekt blokády této signální dráhy avelumabem je analogický efektu cemiplimabu. V případě avelumabu se však zároveň uplatňuje přímý cytotoxický efekt NK buněk na podkladě ADCC (schéma převzato z (9) se svolením redakce)



ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, MHC – Major Histocompatibility Complex, NK – Natural Killer, TCR – T-cell Receptor

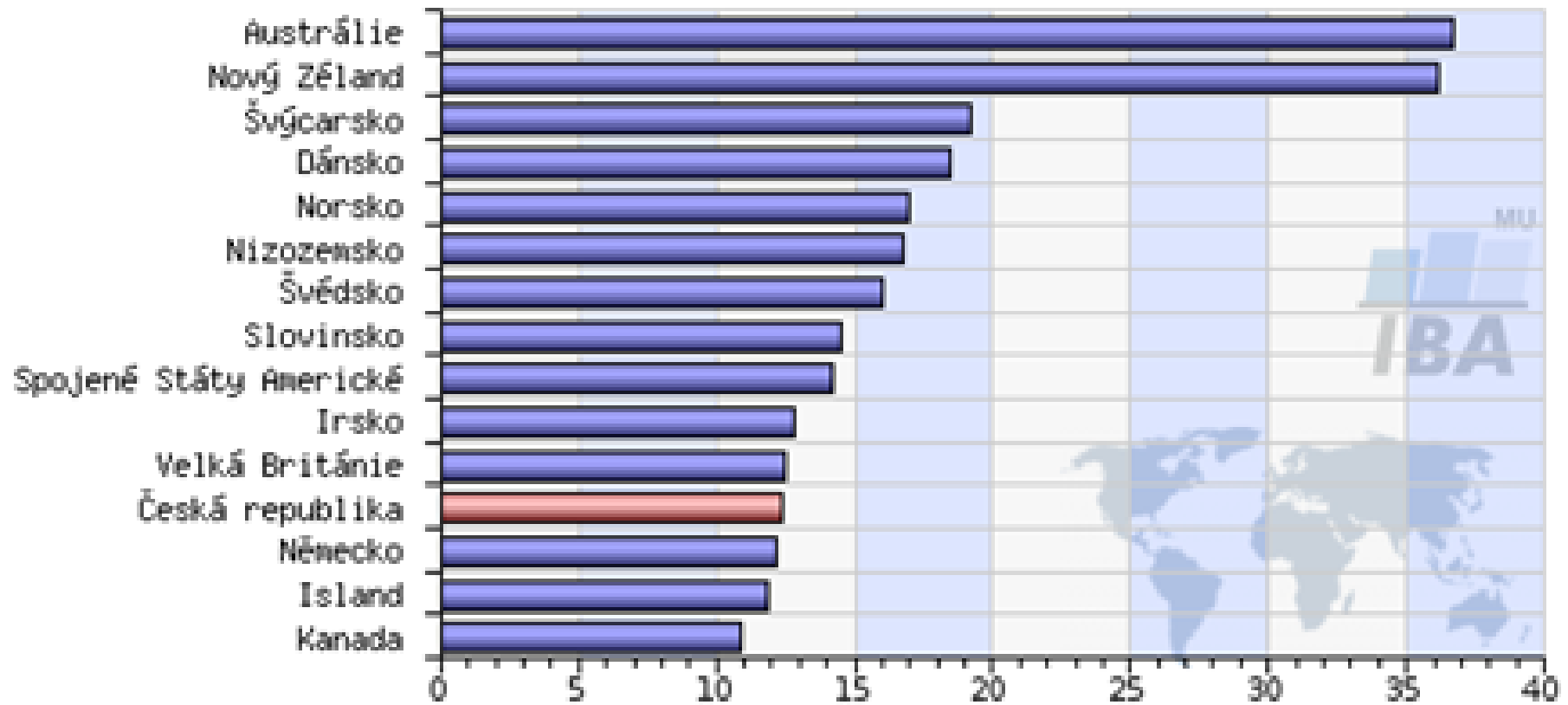
Imunoterapie kožních nádorů – antiPD1, anti PD-L1 moAB
(immune-related Adverse Events, irAEs)

Maligní melanom

- Neuroektodermální nádor vznikající z melanocytů, vznik na kůži, sliznicích i v oku
- Incidence dramaticky vzrůstá 20/100 000, mortalita 5/100 000
- Etiologie: genetické faktory- familiární výskyt (5 %), mutace genů pro CDKN2A, BRCA 2, p16
- nejvýznamnější UVB záření- důležitá je dávka UV záření v dětství, nárazové opalování se spálením, velké množství pigmentových névů

C43 - Melanon kůže

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, ASR - světový standard



Pořadí České republiky: 12

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: GLOBOCAN 2008

Kožní fototyp	Charakteristika	Reakce kůže na slunce*	Hranice zčervenání kůže bez ochrany
I	velmi světlá kůže, rezavé vlasy, pihy	vždy se spálí, někdy se opálí do červena, nikdy nepigmentuje	10 minut
II	světlá kůže, světlé vlasy	vždy se opálí do červena, někdy slabě pigmentuje	10 - 20 minut
III	středně světlá kůže, hnědé až tmavé vlasy	někdy se opálí do červena, zřídka se spálí, vždy pigmentuje	20 - 30 minut
IV	tmavá kůže, tmavé vlasy	nikdy se nespálí, velmi dobře pigmentuje	45 minut



Foto: Liga proti rakovině, Švýcarsko

* Reakce kůže v průběhu první 30-minutové expozice slunečnímu záření v létě

- **A asymetrie**
- **B nepravidelné okraje (borderline)**
- **C skvrnité zbarvení (color)**
- **D průměr nad 5mm**
- **E trvalé zvětšování v čase (enlargement)**



- Povrchově se šířící melanom
- Nodulární melanom
- Akrolentiginózní melanom- dlaně, plosky, prsty
- Lentigo maligna melanom –v obličeji



Diagnostika- klinické vyšetření, dermatoskopické vyšetření



- Klasifikace dle Breslow (tloušťka nádoru v milimetrech) a Clark (hloubka invaze), počty mitóz, ulcerace, známky regrese nádoru, lymfocytární lem
- Radikální excize, vyšetření sentinelové uzliny při tloušťce 0,5-1 mm
- RTG srdce plic, UZ lymfat. uzlin, UZ jater, PET/CT
- Stanovení mutací v klíčovách onkogenech BRAF, c-KIT, NRAS, PD-L1 status

Terapie: radikální excize s bezpečnostním lemem 1-2 cm, disekce spádové lymfatické oblasti při pozitivní sentinelové uzlině

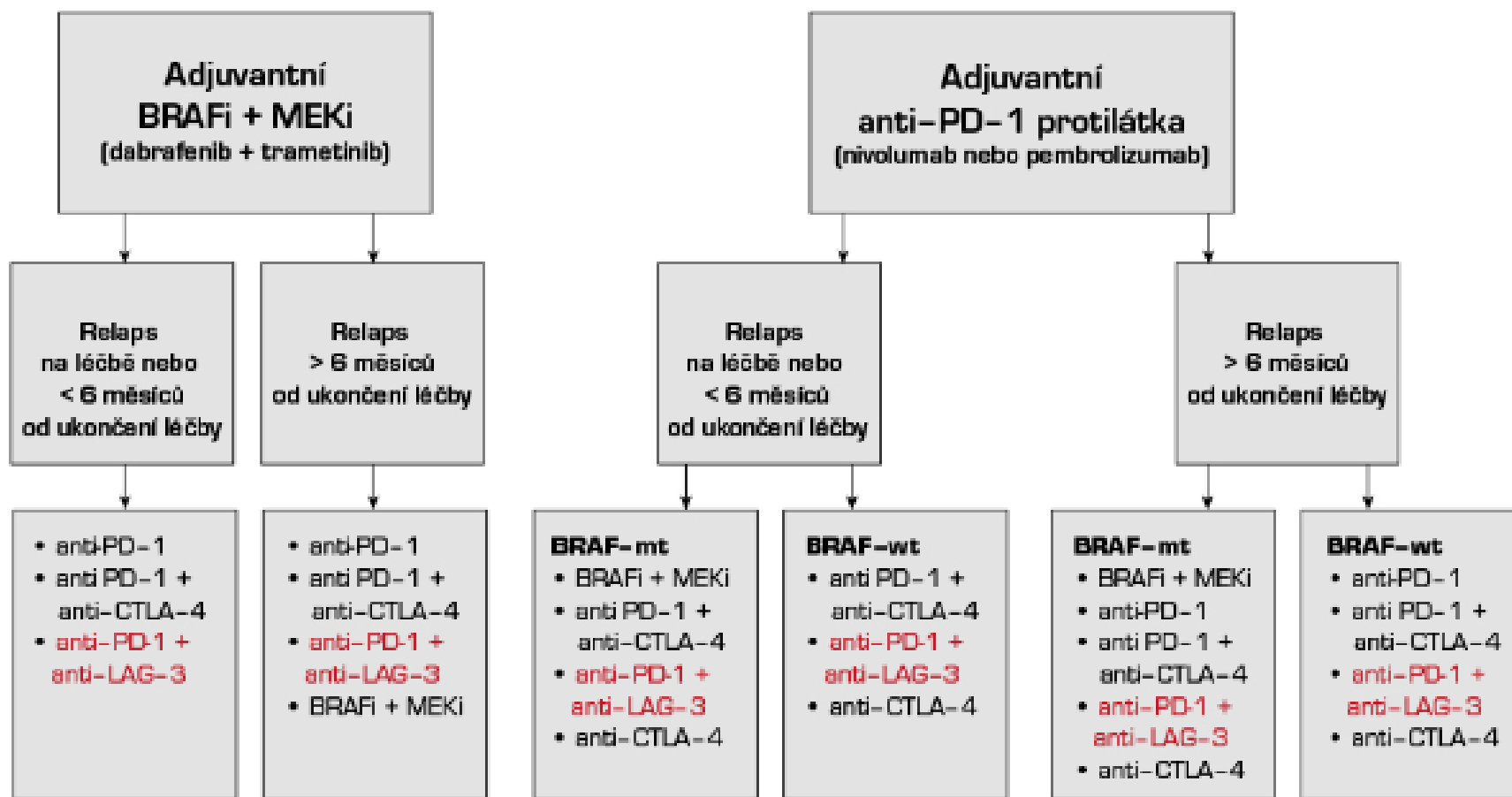
- Adjuvantní terapie – **imunoterapie** - interferonem alfa, adjuvantní RT výjimečně
- Léčba diseminovaného onemocnění – chirurgie, CHT
- Cílená léčba **BRAF+MEK inhibitory** – vemurafenib, **dabrafenib+ trametinib**
- Moderní imunoterapie – ipilimumab - anti CTLA4 protilátka

Nivolumab nebo **pembrolizumab** anti PD moAB

- Onkolytická vakcína T-VEC- v rámci studií, dosud není stanovena úhrada, v ČR nedostupné

- **Prognóza:** Breslow < 1mm 5 leté přežití 95-100 %, 2,1-4 mm 60-75 %, > 4mm 50 %

Léčebné možnosti inoperabilního relapsu maligního melanomu po adjuvantní léčbě



BRAFi + MEKi: dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib

anti-CTLA-4: ipilimumab

anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab

anti-PD-1 + anti-CTLA-4: nivolumab + ipilimumab

anti-PD-1 + anti-LAG-3: nivolumab + relatlimab

T-VEC, což je rekombinantní HSV-1 (herpes virus 1) exprimující GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Geneticky modifikovaný virus se množí pouze v nádorových buňkách a šetří zdravou tkáň. Replikací v infikované buňce vyvolá její rozpad a následně proniká do okolních nádorových buněk, kde proces pokračuje. Současně, díky lýze, dochází k uvolnění nádorových antigenů, které pak mohou stimulovat lokální i systémovou imunitní reakci. Předpokládá se, že onkolytické viry destruuji nádorovou tkáň jednak přímou onkolýzou či apoptózou infikovaných buněk, dále apoptózou okolních dosud neinfikovaných nádorových buněk i vyvoláním systémové imunitní reakce proti nádoru [11]. T-VEC je oslabený onkolytický herpes simplex virus obsahující gen pro GM-CSF. Virus tak kromě poškození buňky vlastní replikací produkuje GM-CSF, což zesiluje buněčnou protinádorovou imunitní reakci. T-VEC získal v roce 2015 schválení FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu neresekovatelného

Review

Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma

oslabený herpes simplex virus exprimující gen pro GM-CSF
indikace neresekabilní metastatický melanom

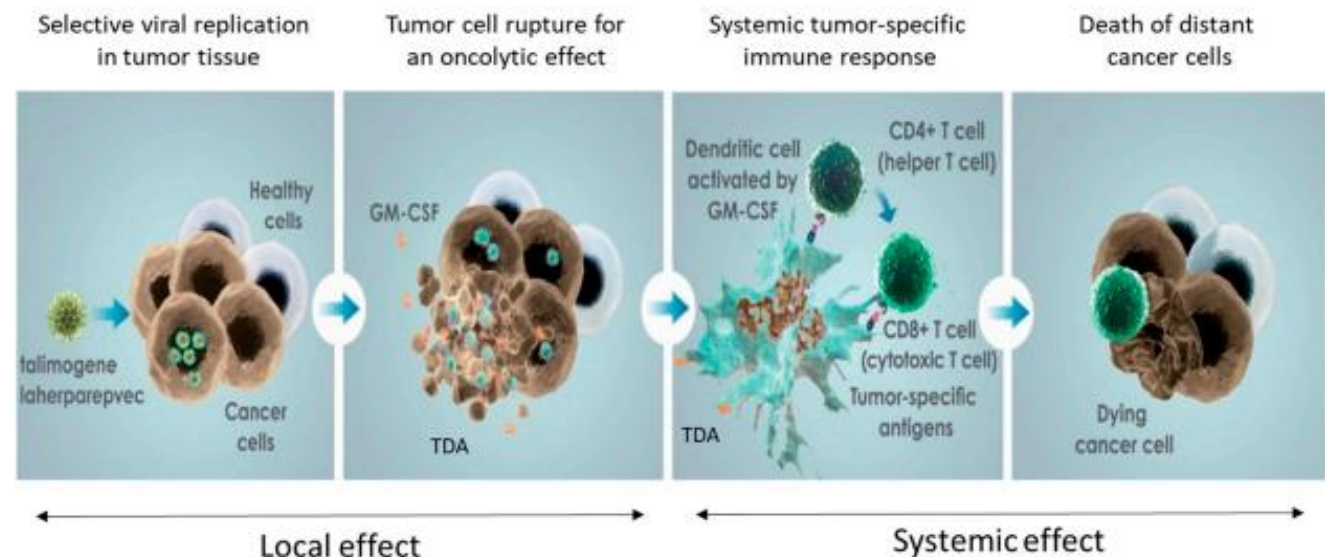


Figure 1. T-VEC proposed mechanism of action. TDA tumor-derived antigen. GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. [33]. Image courtesy of Amgen Inc. Open access: used under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Accessed on 22 January 2021.



A: at diagnosis

B: after 6 months

C: after 12 months

Figure 2. 62 years old patient presenting with 2 huge malleolar lesions and lymphnodal metastases from acral melanoma. She was treated with T-VEC over a period of 2 years, achieving a complete remission, which is lasting after 2 years from the end of treatment. (A). At diagnosis; (B). after 6 months; (C). After 12 months.



Děkuji za pozornost