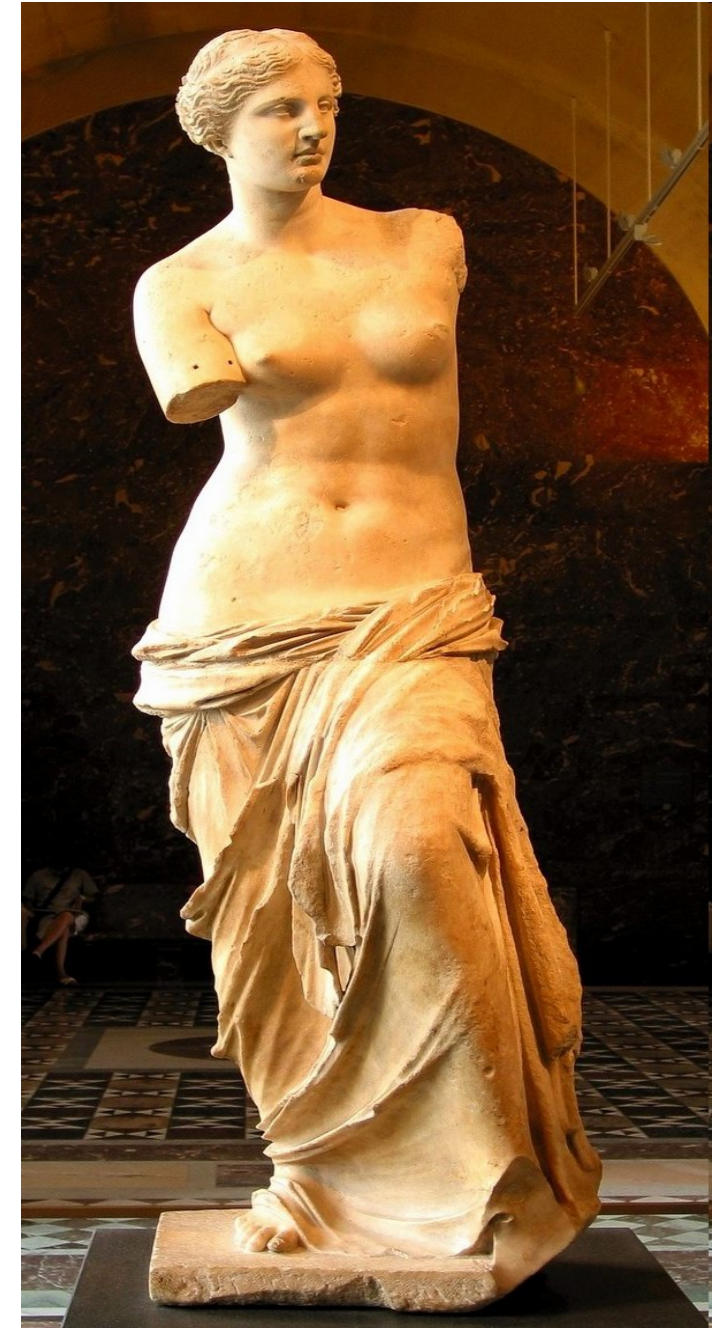


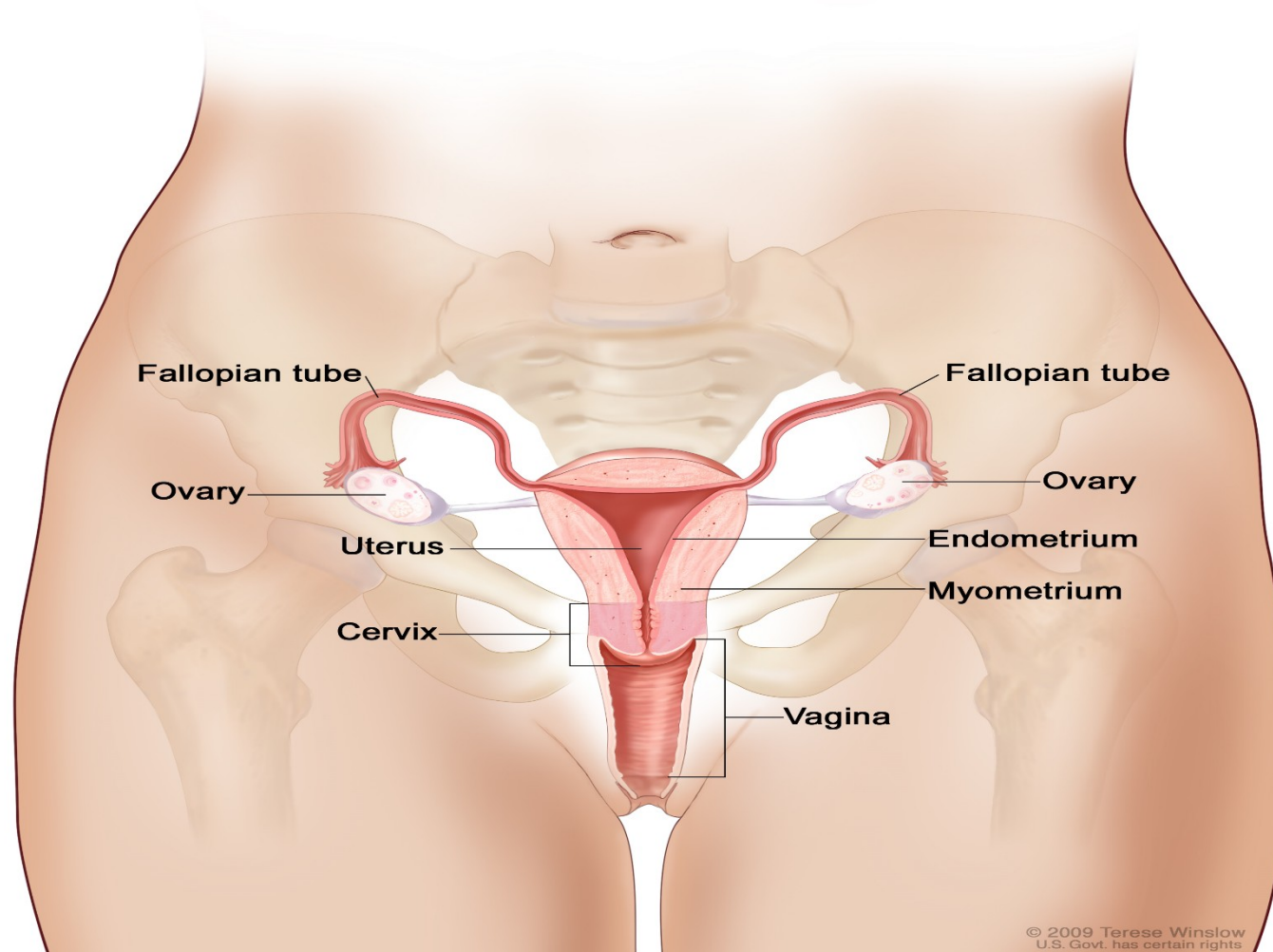
GYNEKOLOGICKÉ MALIGNITY

MUDr. Jana Maistryštinová, Ph.D.

MUDr. Jana Folberová



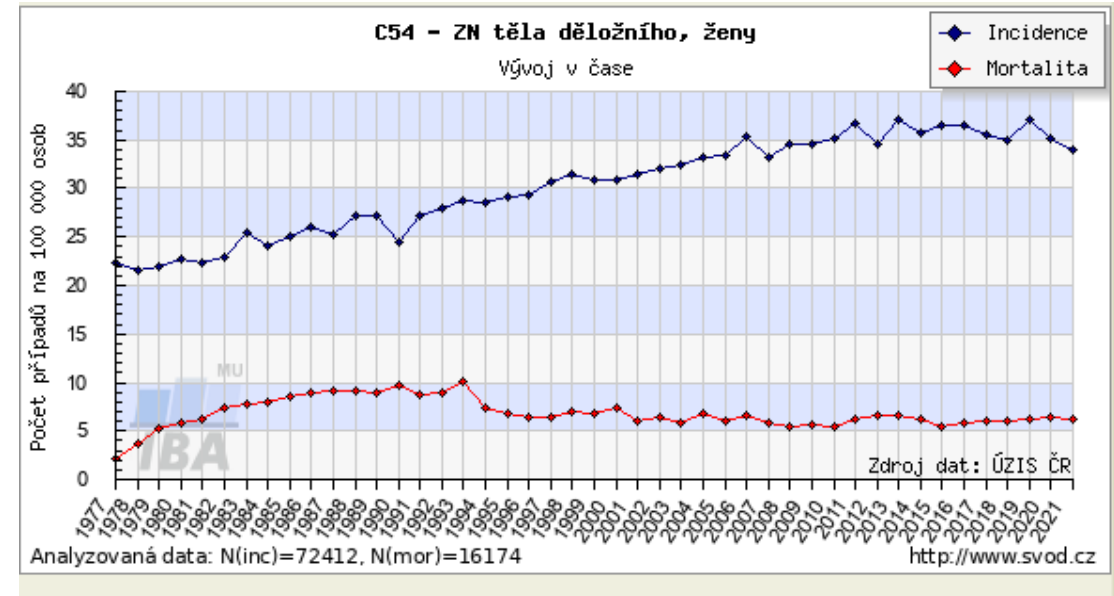
Anatomie ženské pánve



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, diabetes, hypertenze**, hormonálně aktivní nádory ovaria, imunodeficitní onemocnění a imunoprese. 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)

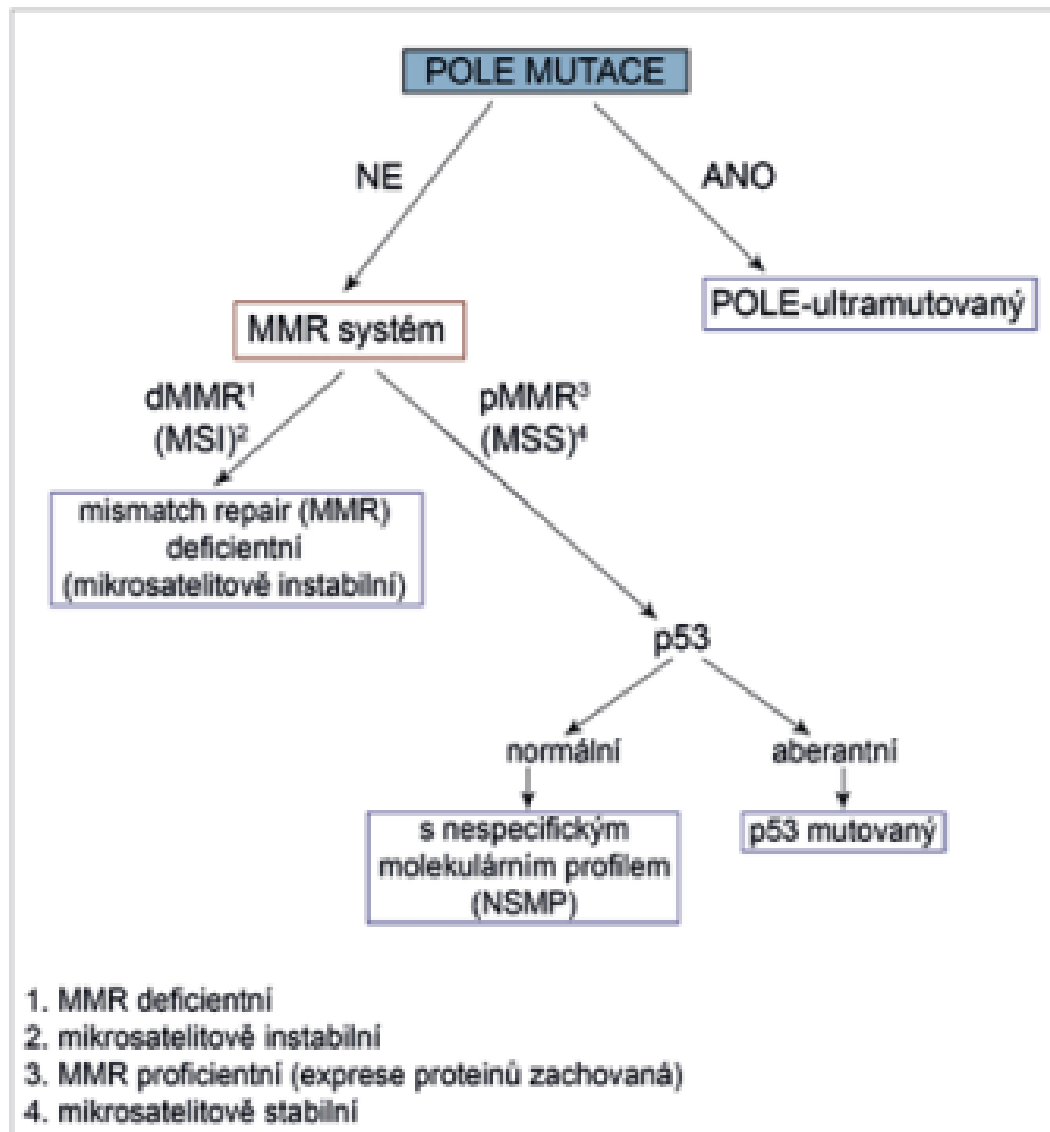
Histopatologie:

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 morfologické, 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 stadia 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

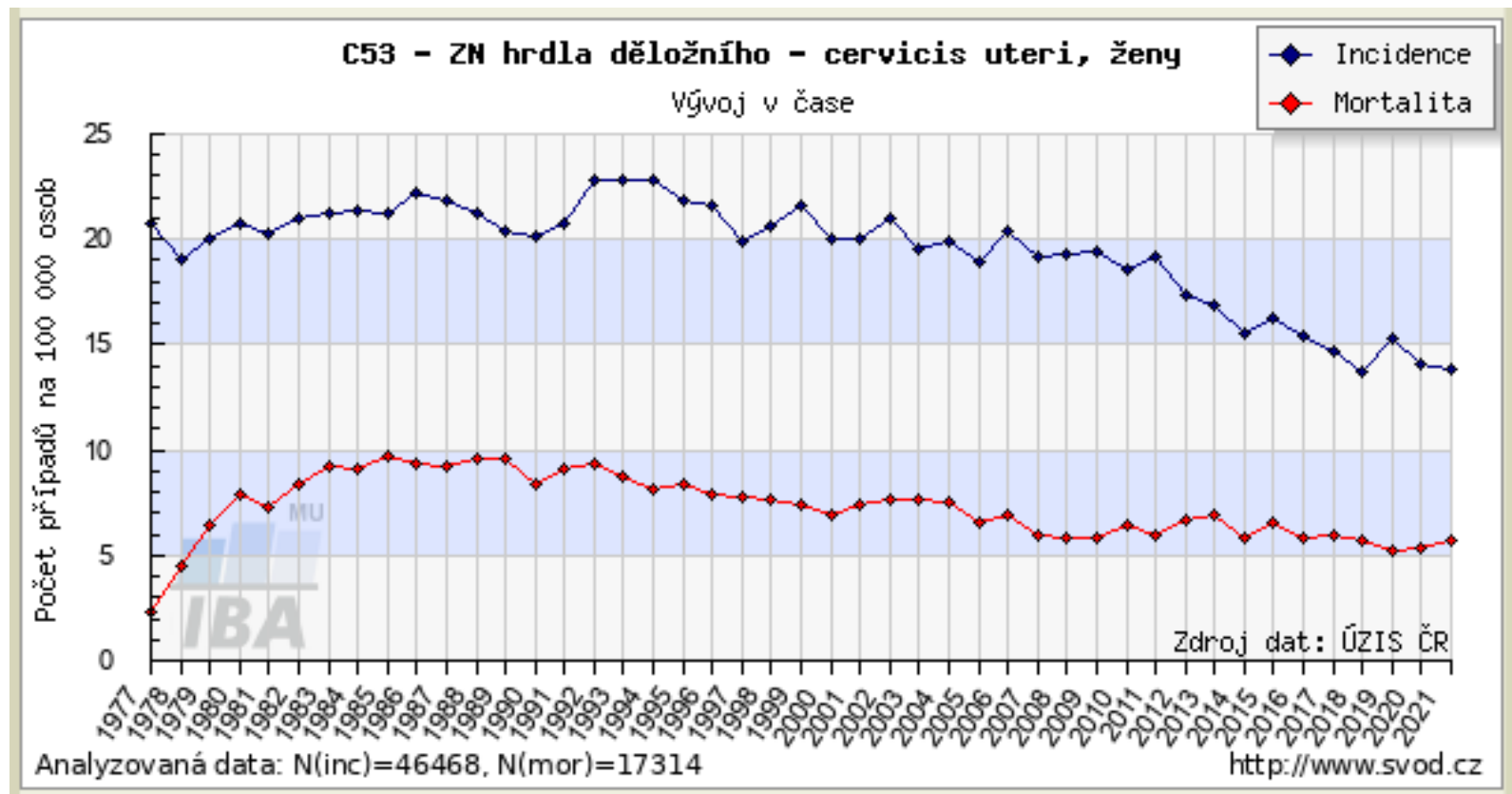
primární terapie u karcinomu vaginy,
paliativní BRT poševních MTS

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



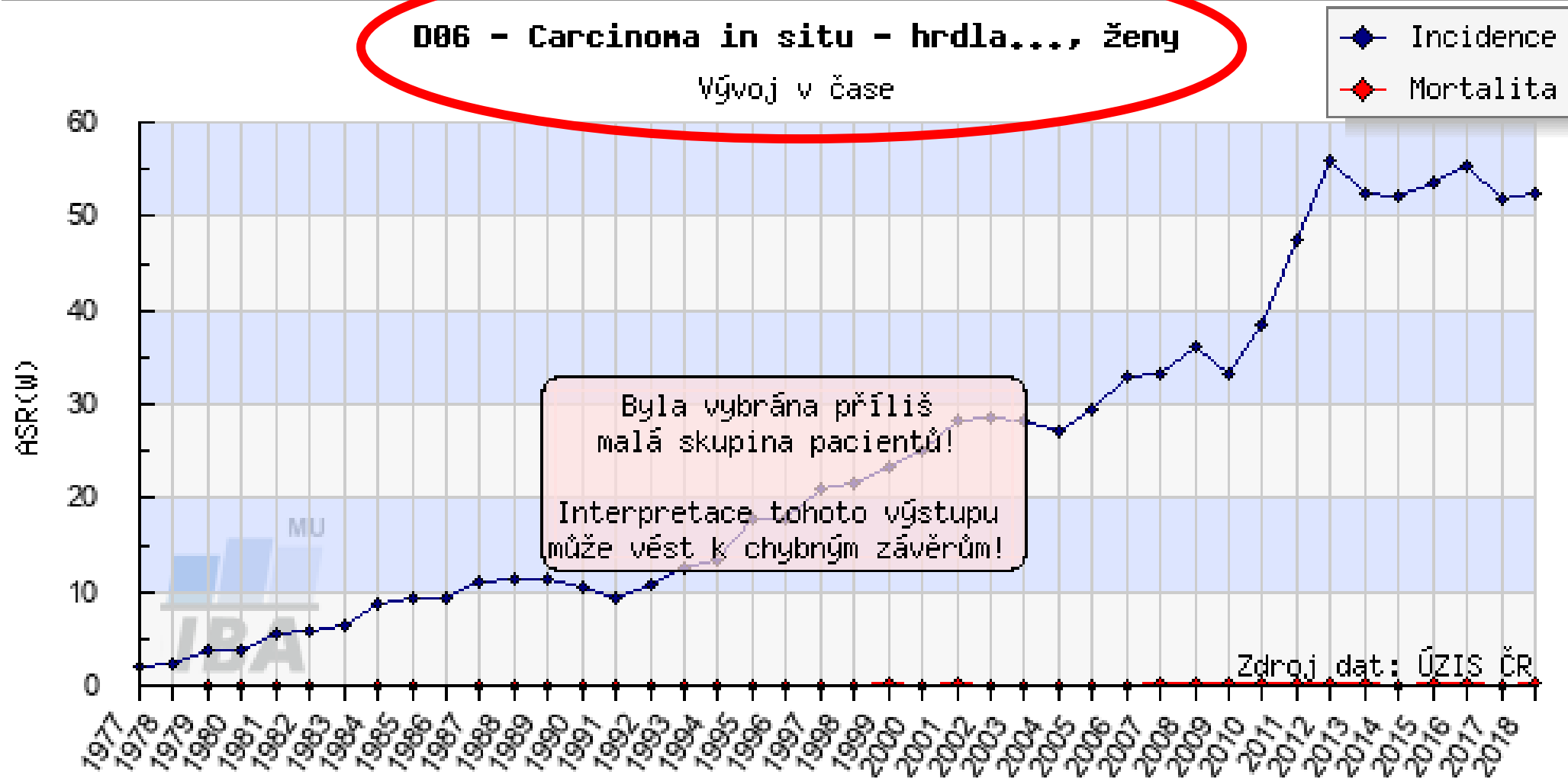
Nádory děložního hrdla

- **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

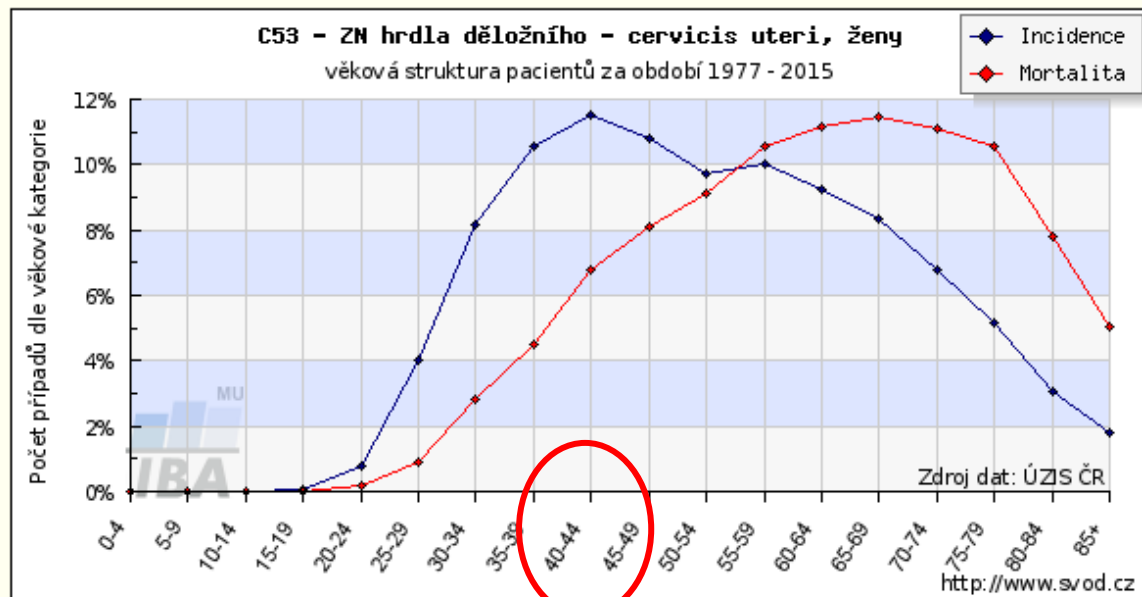


Analyzovaná data: N(inc)=57851, N(mor)=404

<http://www.svod.cz>

Věková struktura pacientů

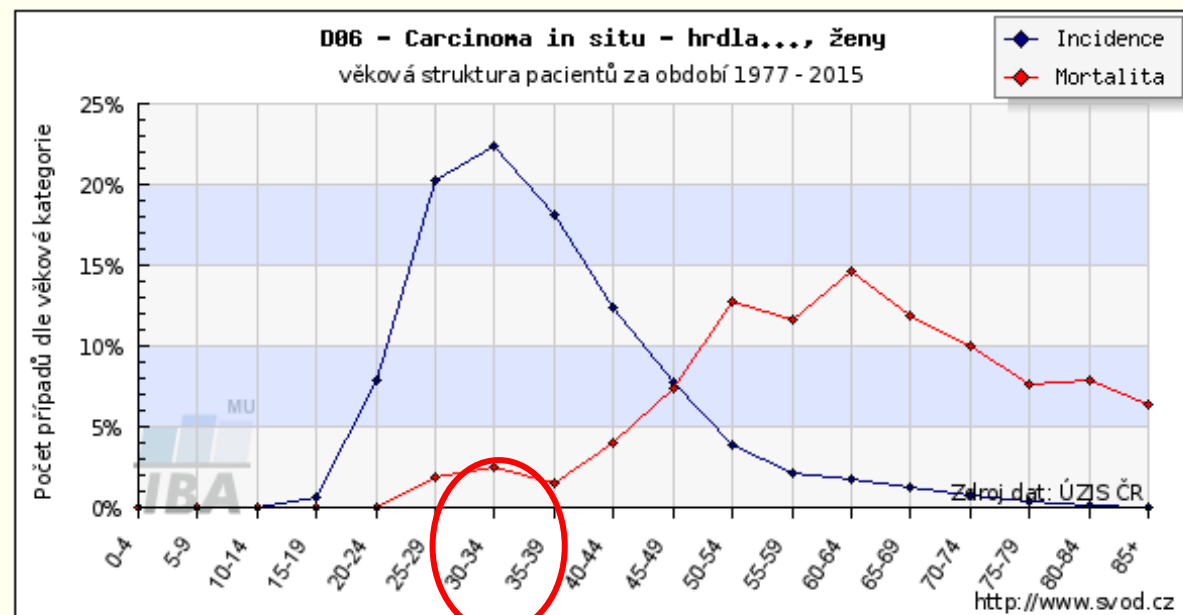
Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



35 % patientek mladších 45 let

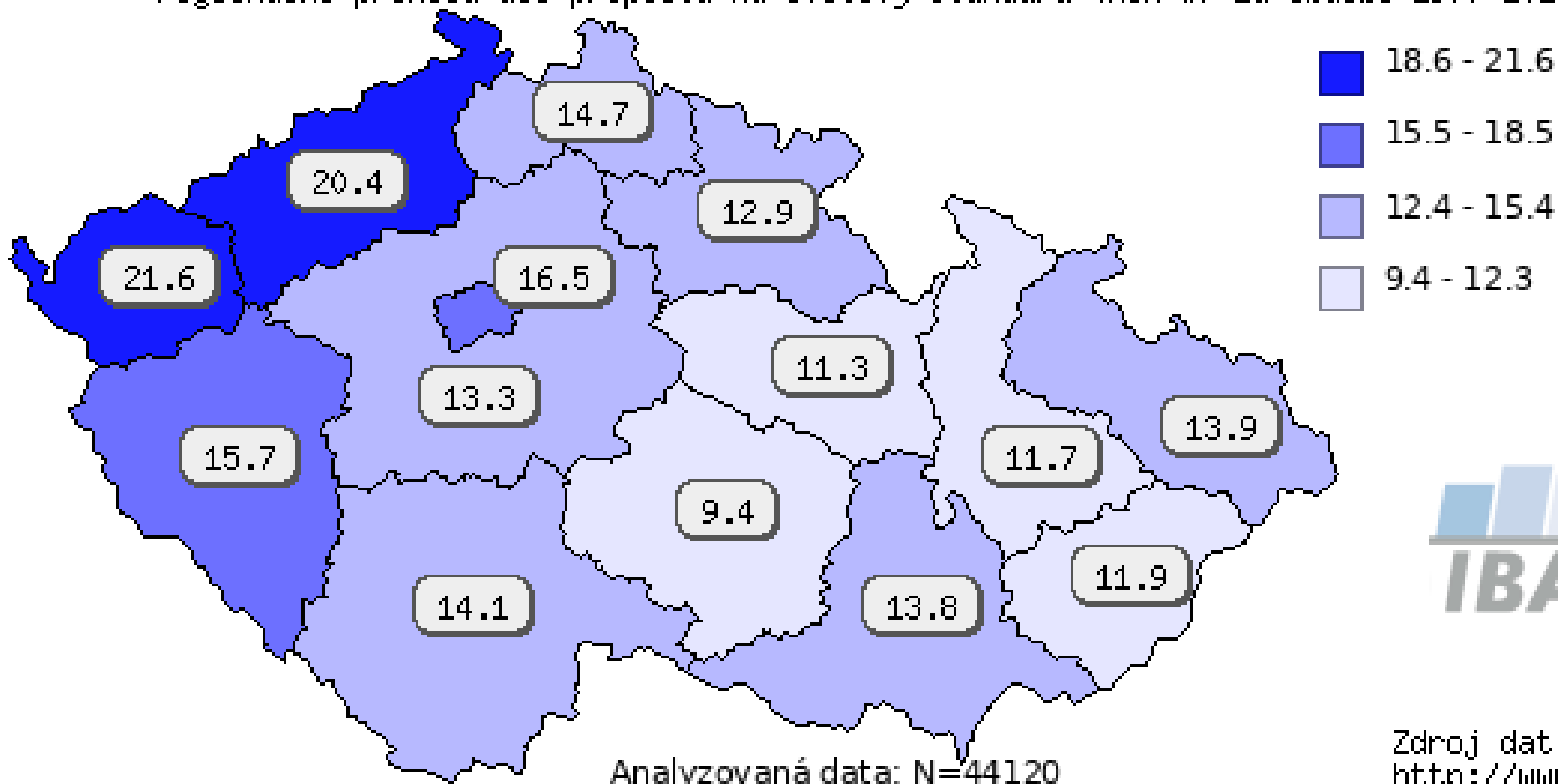
Věková struktura pacientů

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

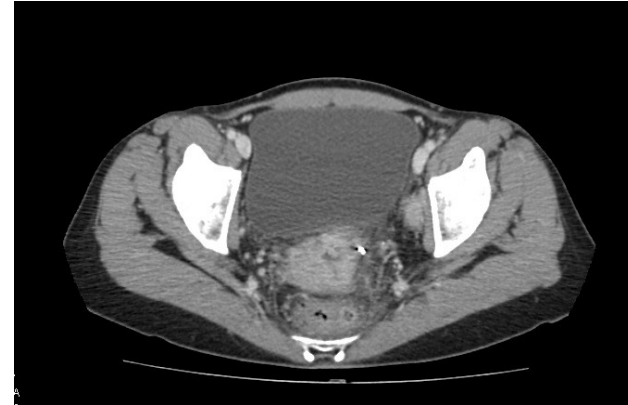
Carcinoma in situ v 35-44 letech

- **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

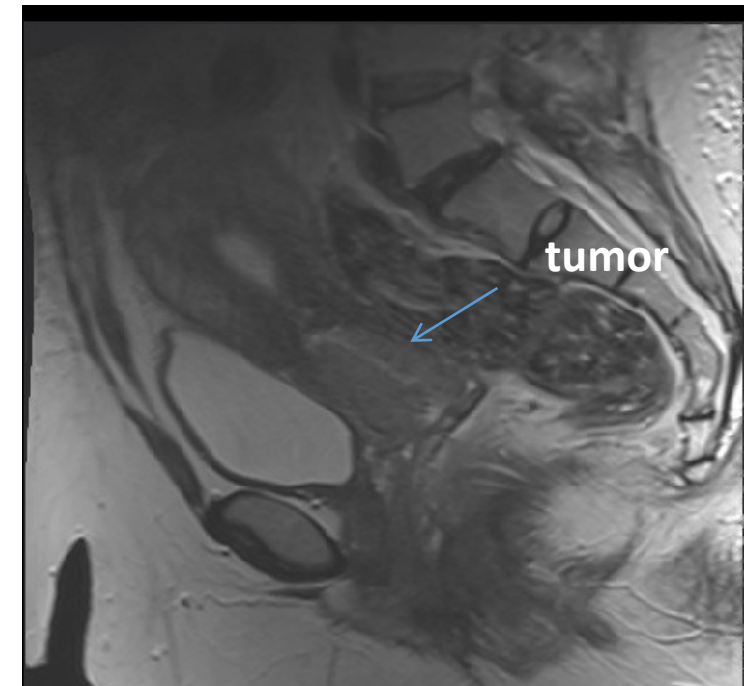
Diagnostika: gynekologické vyšetření, vag. UZ

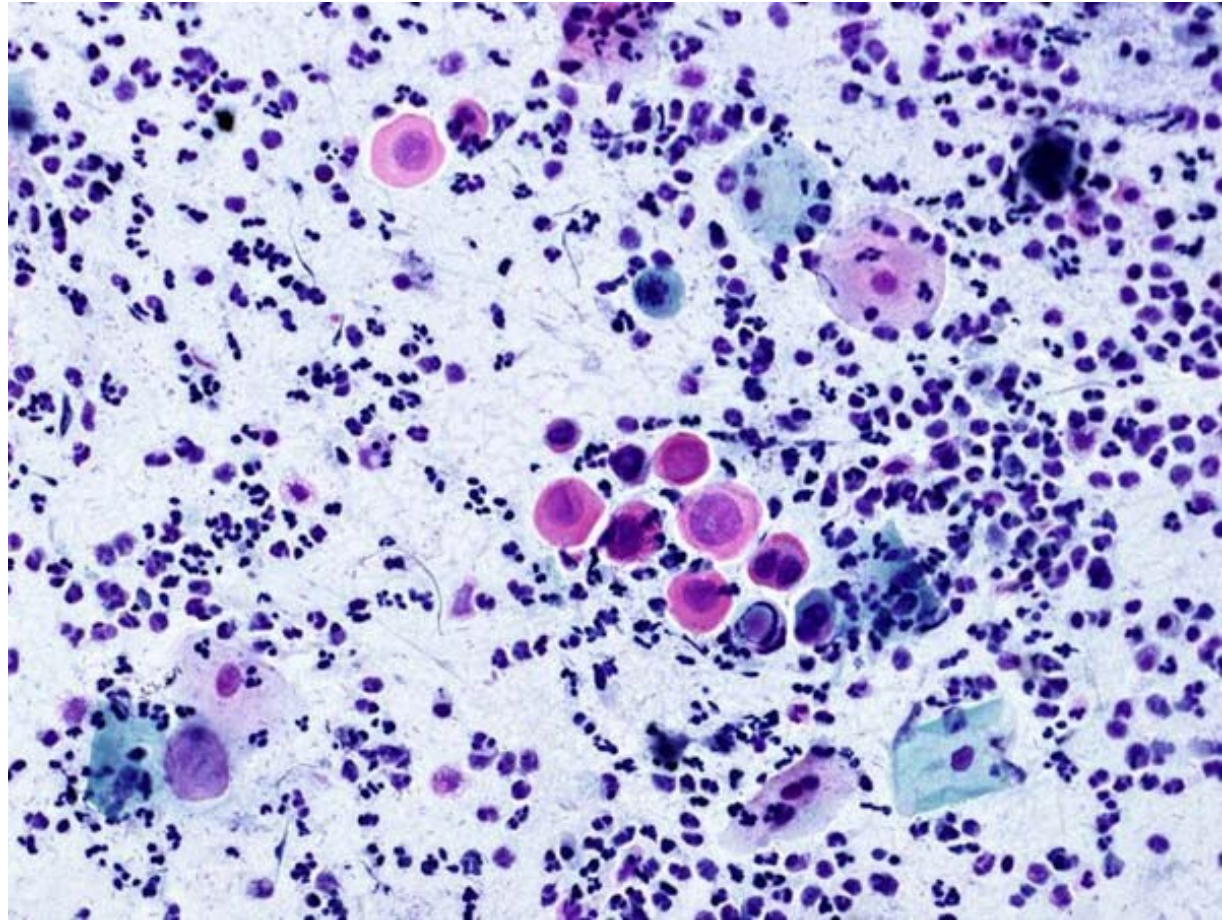
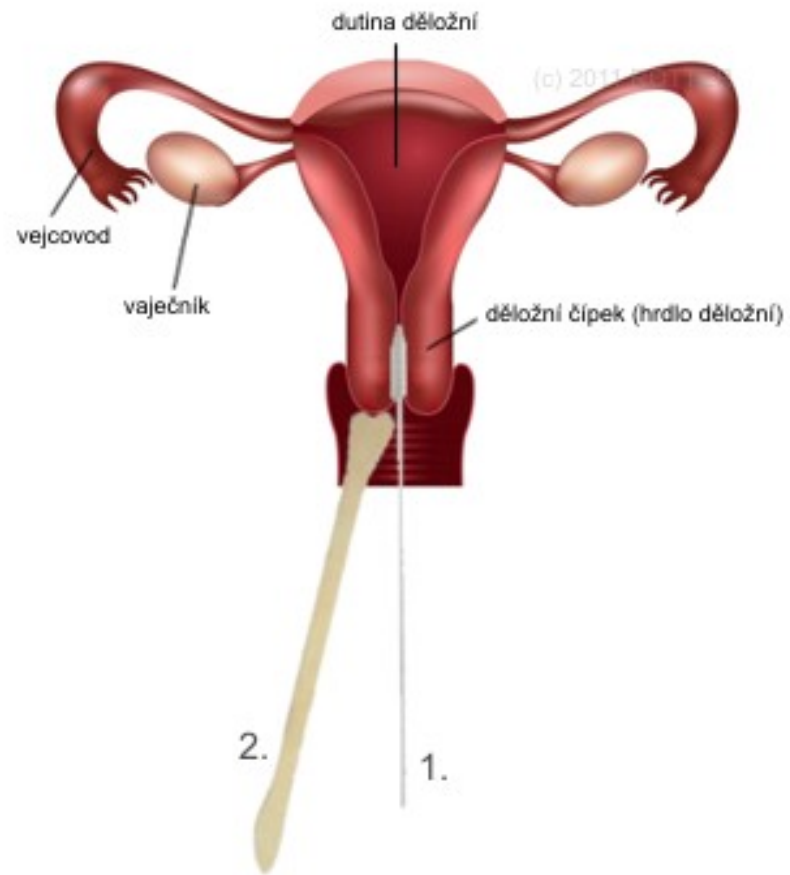
Prebiptické metody

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

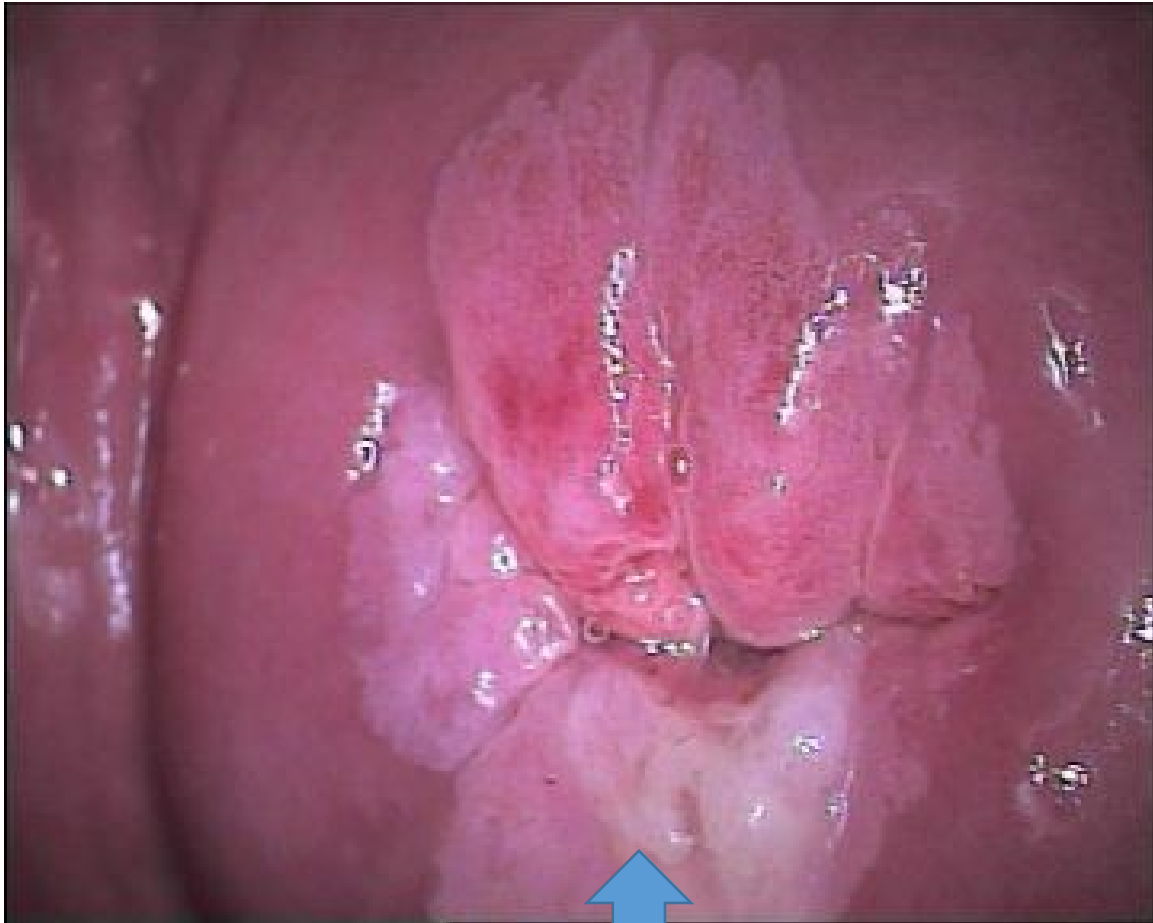
Cílená biopsie – minibiopsie, cílená excize, kyretáž děložního hrdla

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

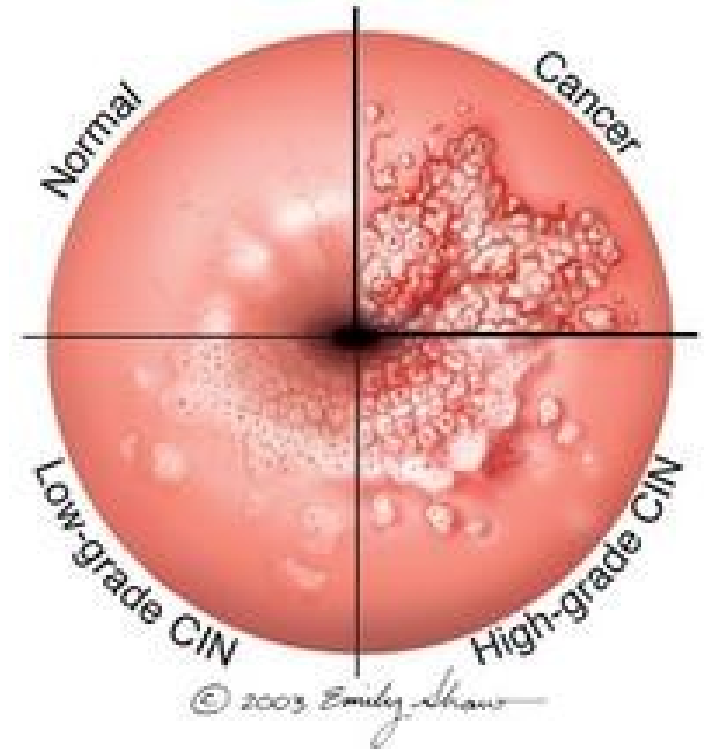




Cytologie - odběr z povrchu exocervixu špátlí, z endocervixu speciálním kartáčkem, nátěr na sklo

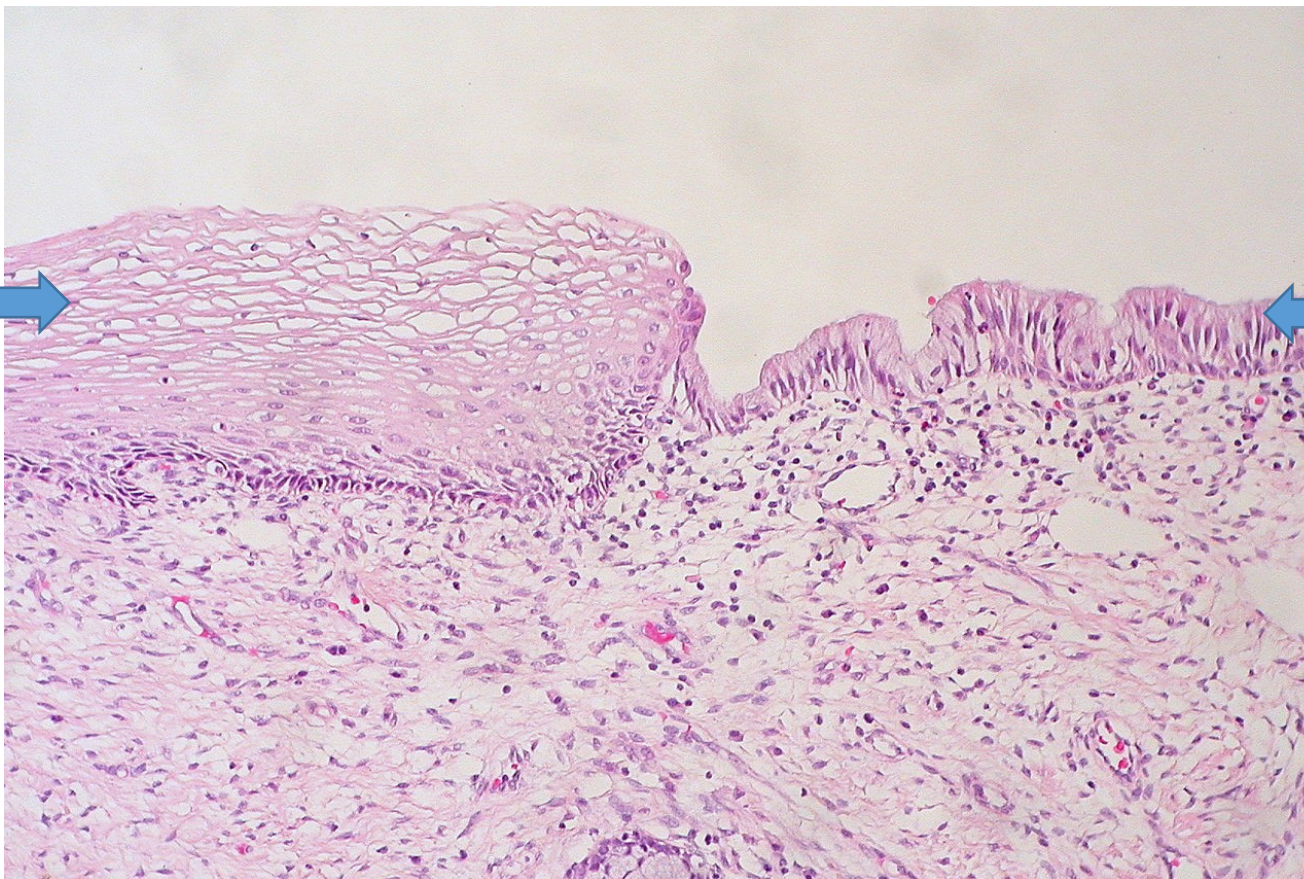


Kolposkopie - těžké dysplastické změny děložního čípku
Rozšířená kolposkopie s 5% kyselinou octovou

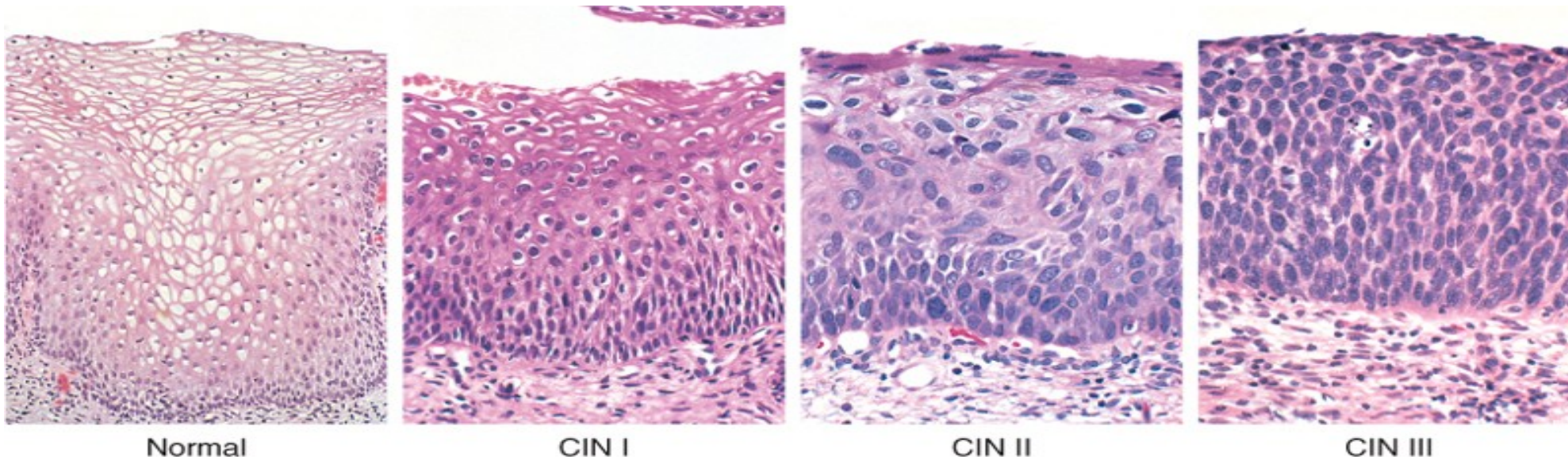


Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) CIN v místě **transformační zóny**

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

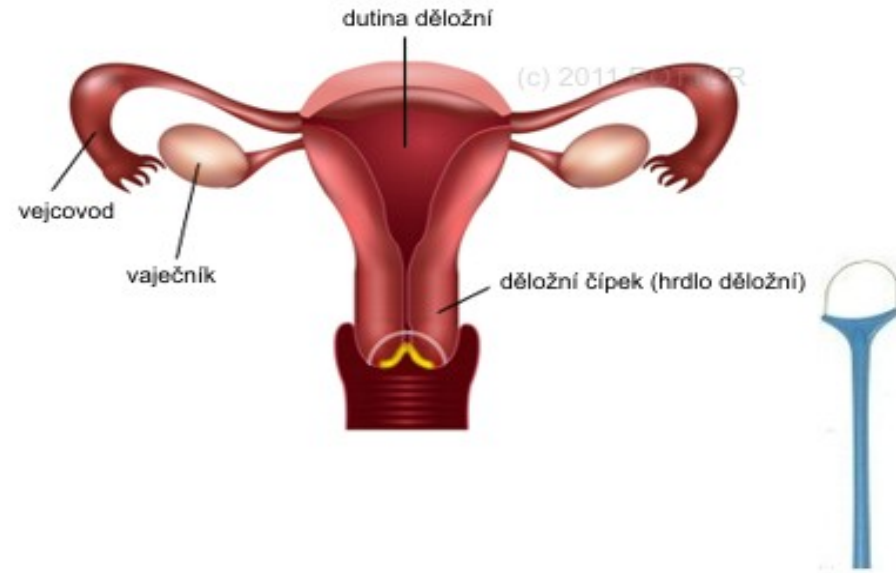
Terapie CIN se řídí tíží léze a výsledky kolposkopie. Pacientky s bioticky ověřenou CIN I a uspokojivým kolposkopickým nálezem mohou být pouze sledovány.

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

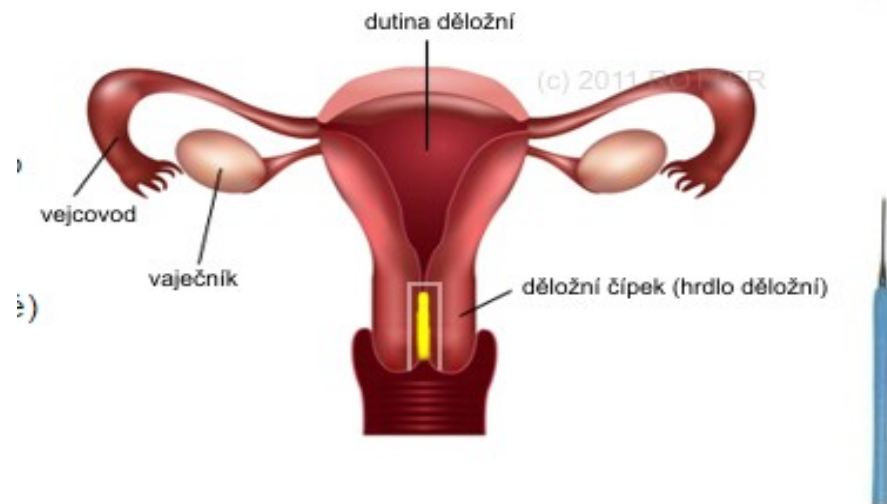
CIN nahrazováno pojmy L-SIL a H-SIL = Skvamozní intraepiteliální léze, L -SIL část vyžraje a regreduje, nebo dlouhá stacionární perzistence

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 – ukončen prodej k r. 2023, **novovalentní 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}

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.

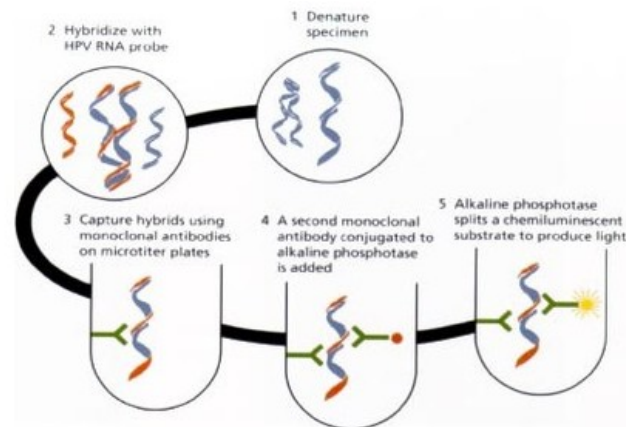
Maximum výskytu pozorujeme u sexuálně aktivních žen před dosažením 25. roku věku (15–40 %), poté incidence klesá a po 35. roce věku perzistuje virus už jen u 5–10 % žen.

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. Ženy na 30 let či s pozitivní cytologií.

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

Samoodběrové sady na HPV v lékárnách

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

Nová klasifikace pro adenokarcinomy- **Silvův systém**

Sarkomy, melanom

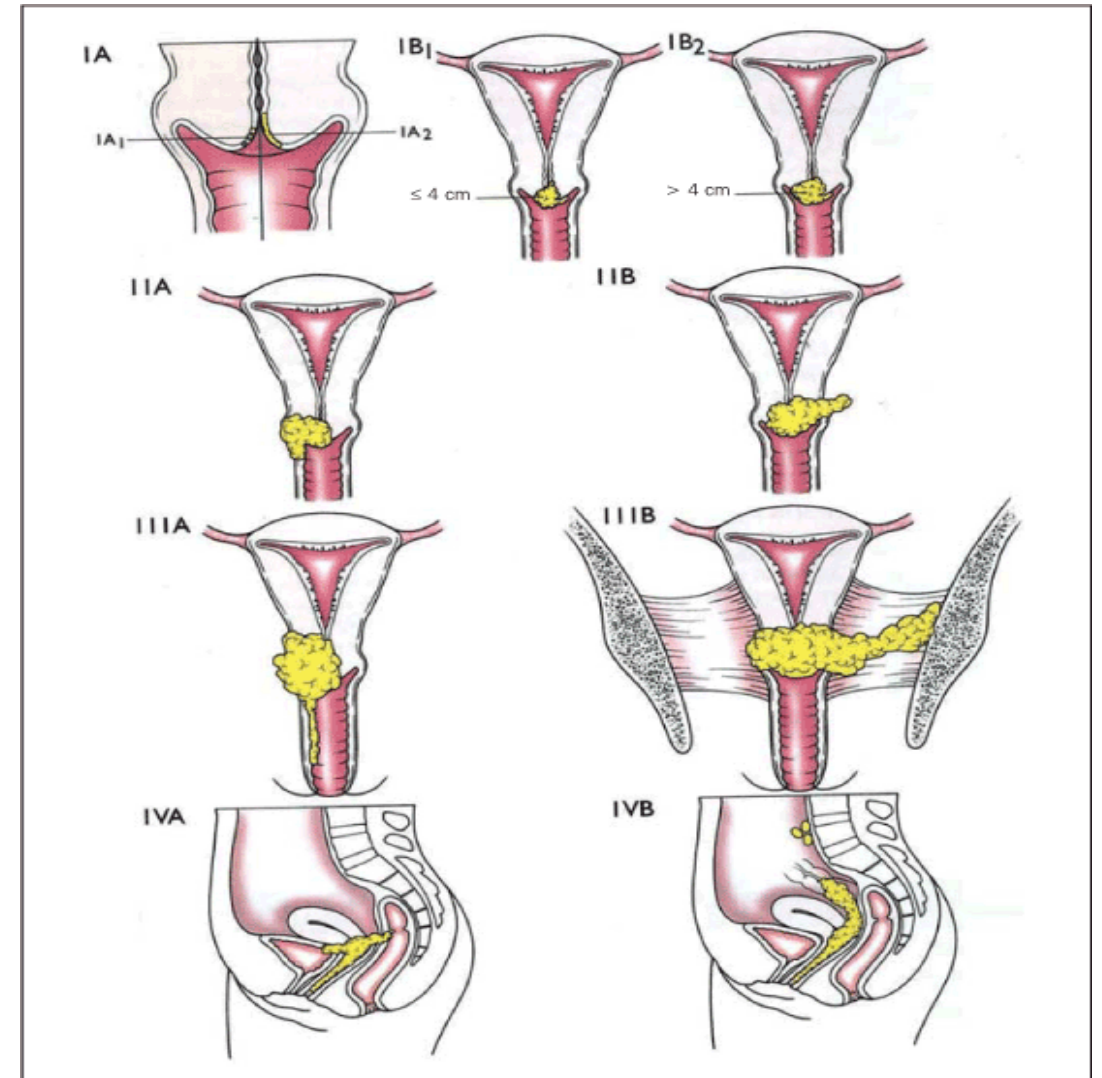


Figure 1. Staging of uterine cervix carcinoma according to FIGO⁽³⁾.

Léčba:

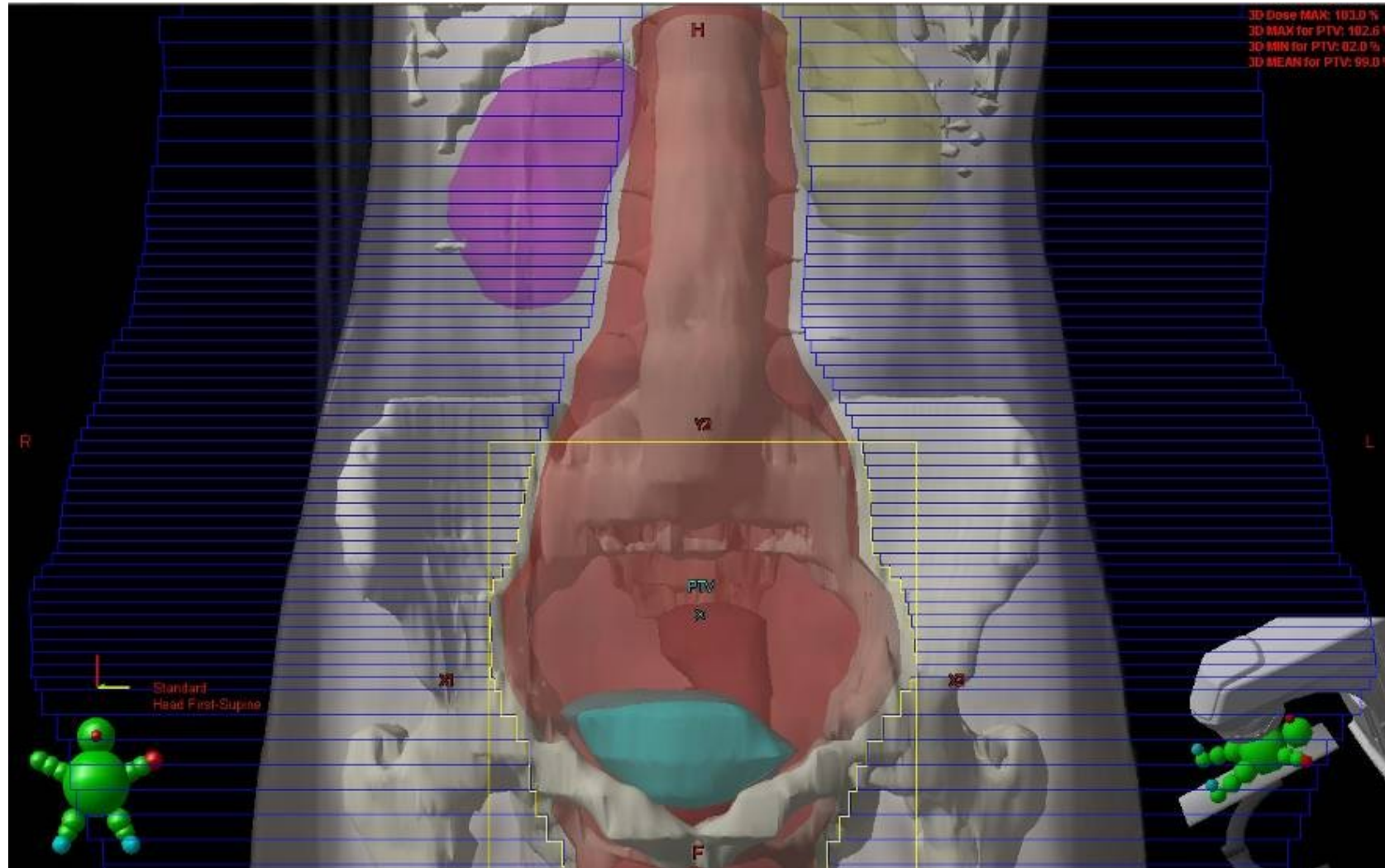
Chirurgická - konizace, hysterektomie, radikální hysterektomie s pánevní lymfadenektomií

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



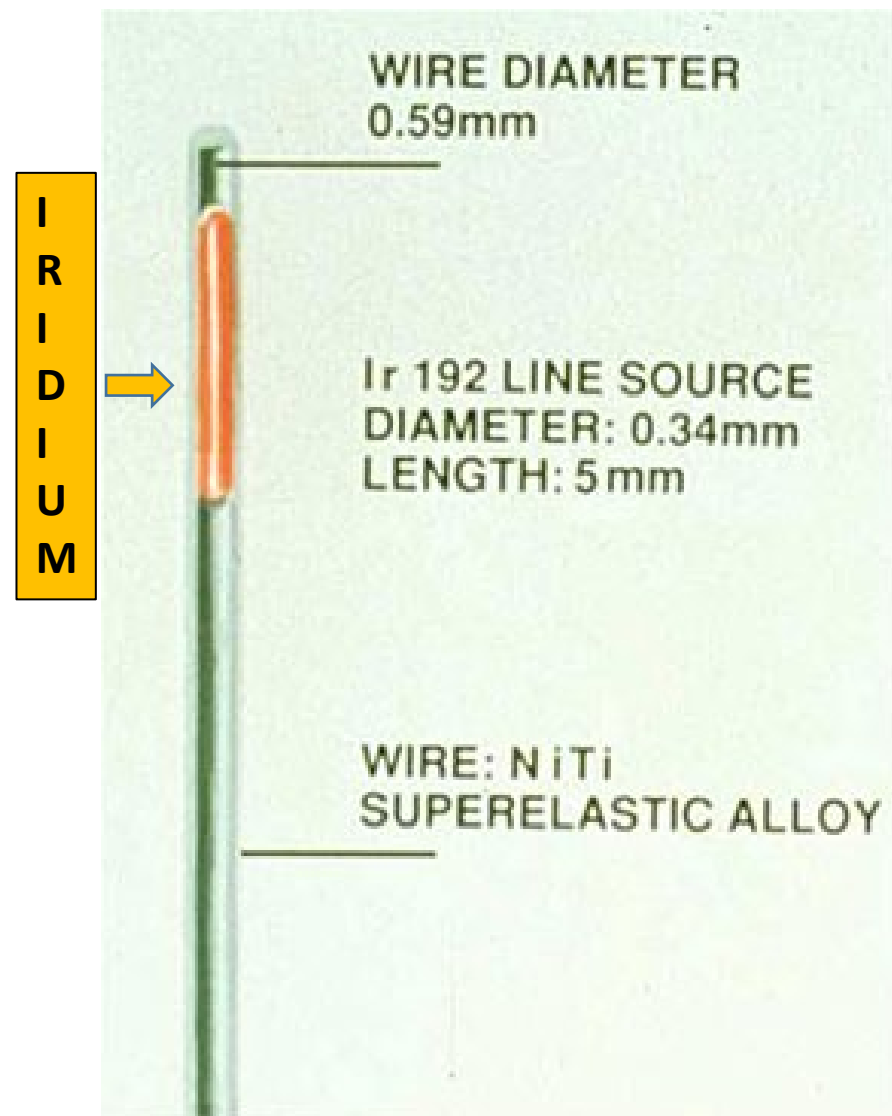
Brachyterapie BRT (brachys = krátký)

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)

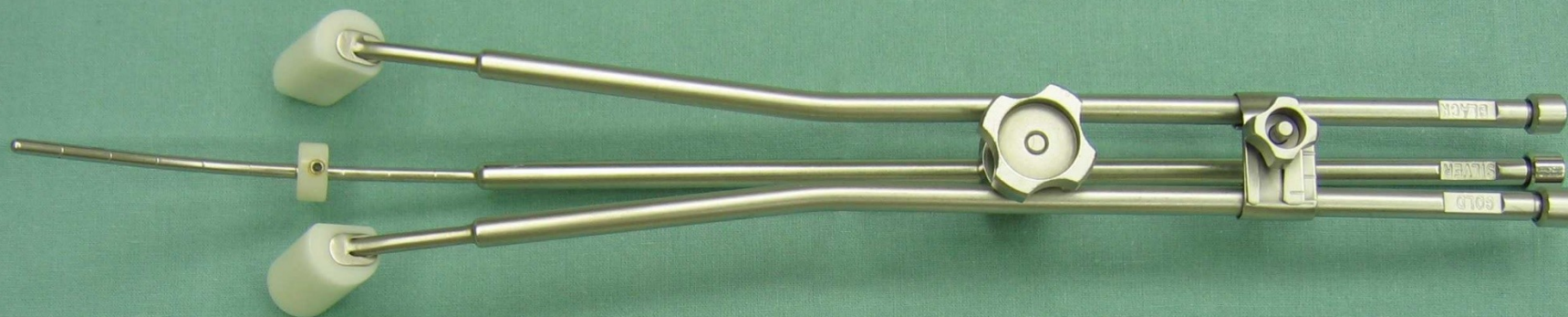
- zavedení uterinní sondy do dutiny děložní a ovoidů do poševních kleneb
- **výkon se provádí v krátkodobé celkové anestezii** (cca 20-30 minut)

Indikace:

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

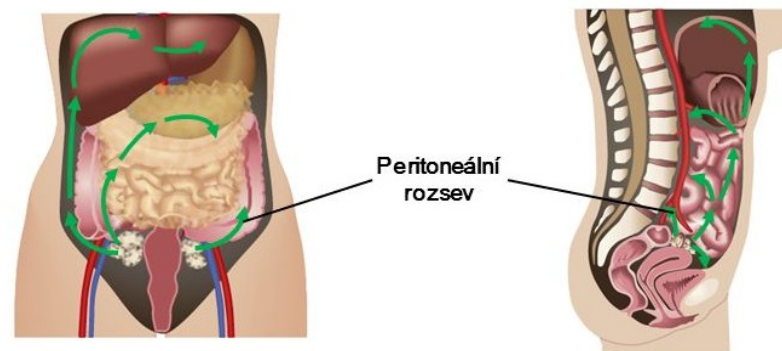
- **Incidence: 8/100 000 obyv, mortalita 5/100 000**
- průměrný věk pacientek s epiteliálním typem nádoru ovaria je 57 let, u ostatních typů 30 let.
- maximum výskytu tumorů vejcovodů se uvádí kolem 50. roku života.
- **mortalita nejvyšší mezi gynekologickými malignitami – až 75 % nádorů diagnostikováno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

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:

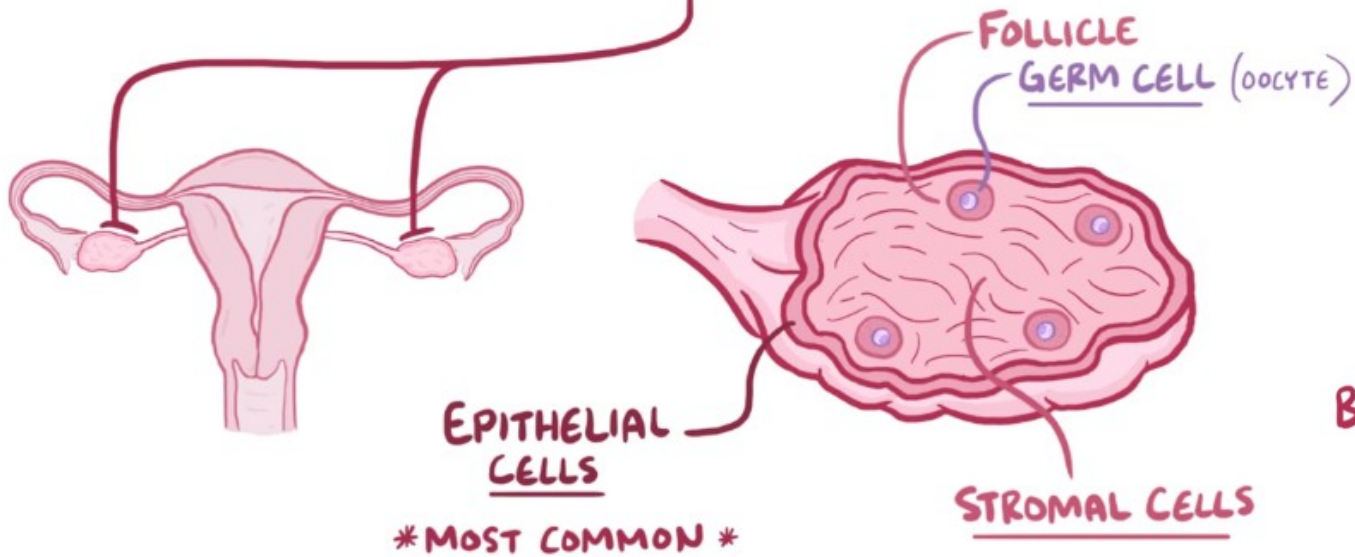
- časná stádia **bezpříznaková**, nádory bývají odhaleny náhodně a to pouze asi v 10 % případů (při gyn. vyšetření nebo při chirurgickém výkonu v dutině břišní).
- v pozdních stádiích bývají příznaky často nespecifické (poruchy trávení, **nadýmání, zvětšování břicha, pocit tlaku a tíhy v břiše**, někdy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

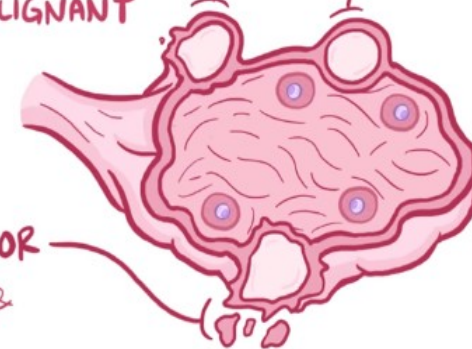
BENIGN TUMOR

* DOES NOT INVADE or SPREAD

MALIGNANT TUMOR

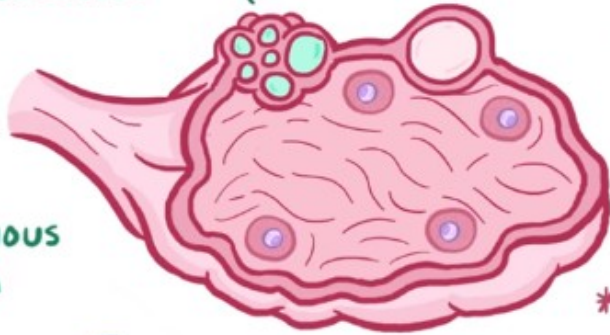
* CAN INVADE & SPREAD

* LESS ORGANIZED NUCLEI



MUCINOUS

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



SEROUS

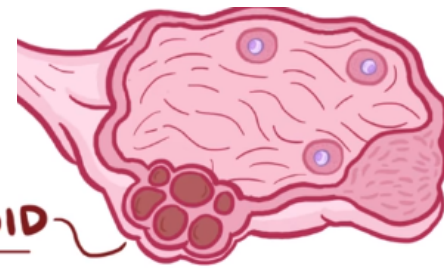
- * from EPITHELIAL CELLS
- * FLUID-FILLED CYSTS
 - ↳ SINGLE CYST
- * BENIGN ~ SEROUS CYSTADENOMA
 - ↳ most common
 - ↳ BOTH OVARIES
 - ↳ PREMENOPAUSAL WOMEN
- * MALIGNANT ~ SEROUS CYSTADENOCARCINOMA

- * INFLAMED & SWOLLEN LINING
- * POSTMENOPAUSAL WOMEN

- * MALIGNANT ~ SEROUS CYSTADENOCARCINOMA

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.

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie, je technika, při které je zahřátý roztok chemoterapeutické látky perfundován skrz peritoneální prostor. Cílem je zaměřit se na reziduální onemocnění po cytoredukční operaci (CRS) přímým působením na rakovinné buňky přítomné na peritoneálním povrchu.

Hypertermie má mnohonásobný účinek na rakovinné buňky:

1. teplo zahrnuje přímý cytotoxický účinek na rakovinné buňky zvýšenou produkcí lysozomů.
2. teplo má synergický účinek s některými chemoterapeutiky (cisplatina, paklitaxel, oxaliplatina a mitomycin) a zesiluje jejich účinek
3. teplo zlepšuje penetraci CHT, což vede ke zvýšené citlivosti nádorových buněk na chemoterapii a přerušení opravy DNA
4. Hypertermie také pomáhá snižovat rezistenci na cisplatinu
5. imunomodulační roli a zlepšuje imunitní odpověď proti nádorovým buňkám indukci proteinů tepelného šoku (HSP), aktivací buněk prezentujících antigen a migrací lymfocytů

Ca vulvae

Epidemiologie

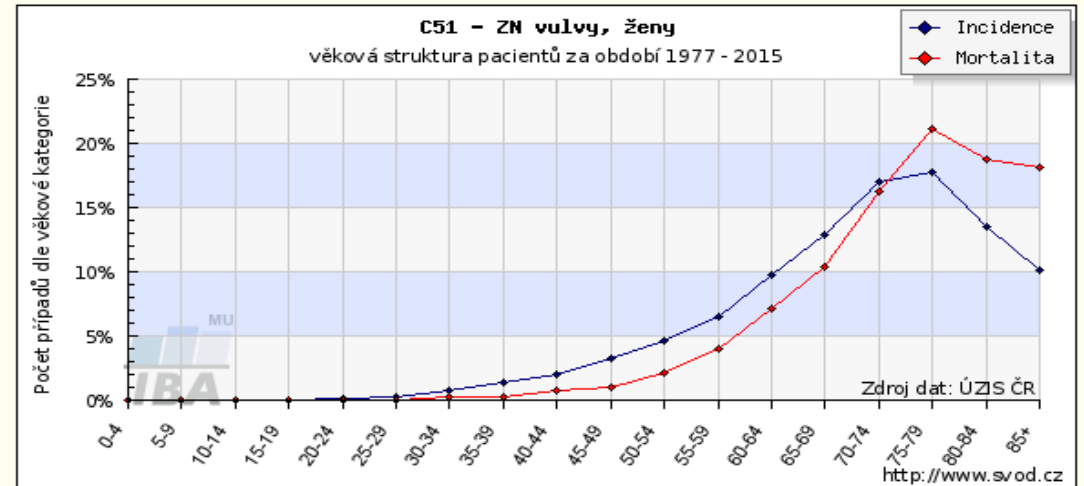
- ženy nad 60 let
- incidence v ČR stacionární (4/100 000)
- vznikající na podkladě **HPV infekce nebo atrofických změn epitelu** u stařeších žen (**lichen sclerosus**)

- 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, resekční okraj pod 8 mm,
 - paliativní
 - technika: poloha na zádech - frog leg, 3D plánování s CT, ozařovaný objem vulva s/bez inguinálních a pánevními 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

Urologické nádory

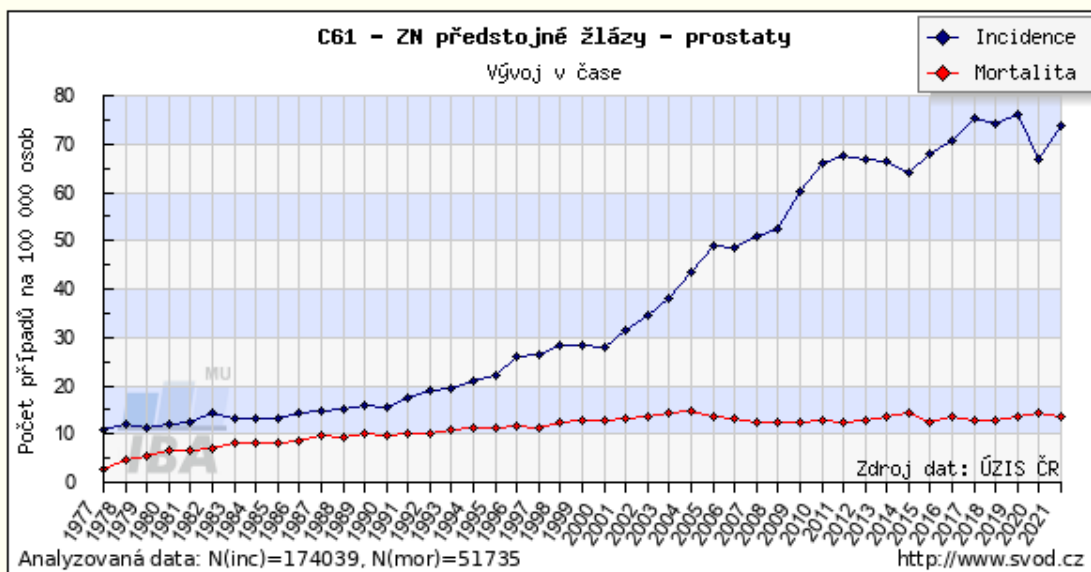
MUDr. Jana Maistryšzinová, Ph.D.

Nádory prostaty

- nejčastěji se vyskytující nádor u mužů v ČR
- Incidence 149/100 000 ob., mortalita 27/100 000 ob.
- výskyt narůstá s věkem - před 40. rokem vzácný, riziko výskytu po 50. roce je 10 %
- mnoho nádorů je indolentních (skrytých) – náhodné nálezy při úmrtí z jiné příčiny

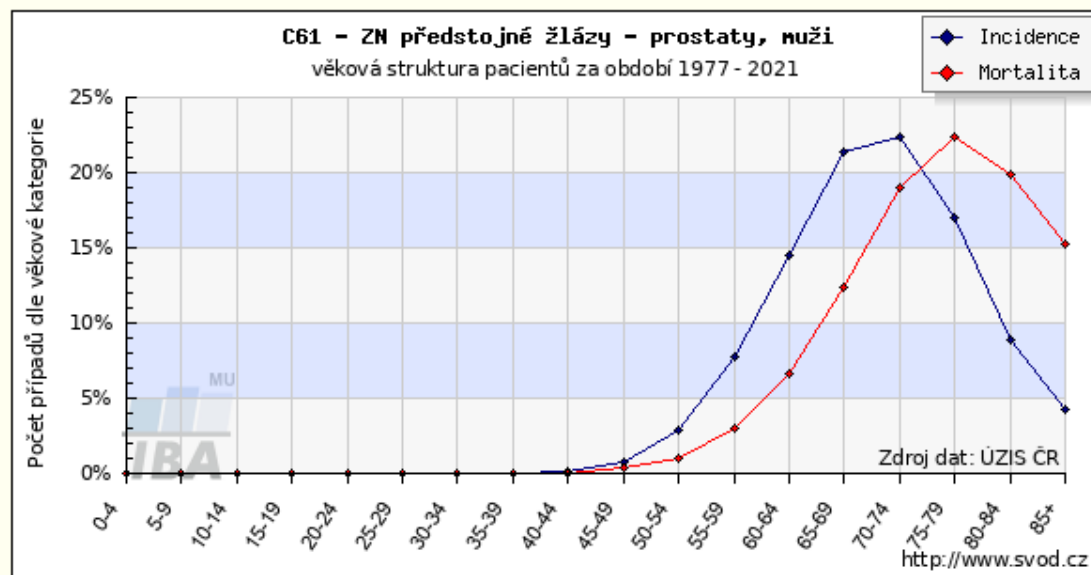
Časový vývoj hrubé incidence a mortality

Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100000 osob) pro zvolenou diagnózu v celé populaci.



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).

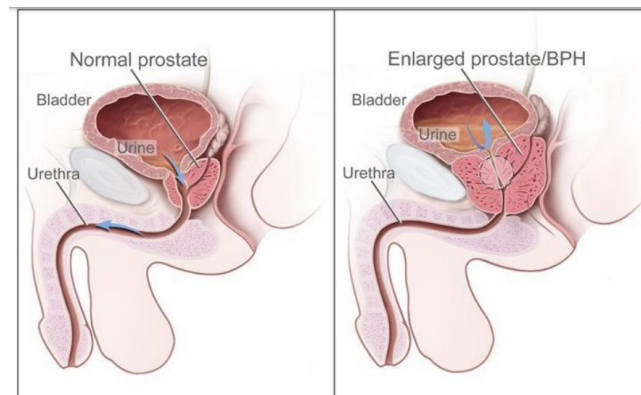


- **Etiologie:** spontánní vznik, 10 % genetika – riziko vzrůstá s počtem přímých příbuzných s ca prostaty v rodině 5-11x, mutace BRCA 1,2, chronické záněty prostaty, vysoká konzumace tuků, nízká pohybová aktivita, nedostatek vitamínů ve stravě a kouření

- **Příznaky:** poruchy močení – obtížné a časté močení, krev v moči *hematurie*, noční potřeba (*nykturie*), bolesti *LUTS* („*Lower Urinary Tract Symptom*“)

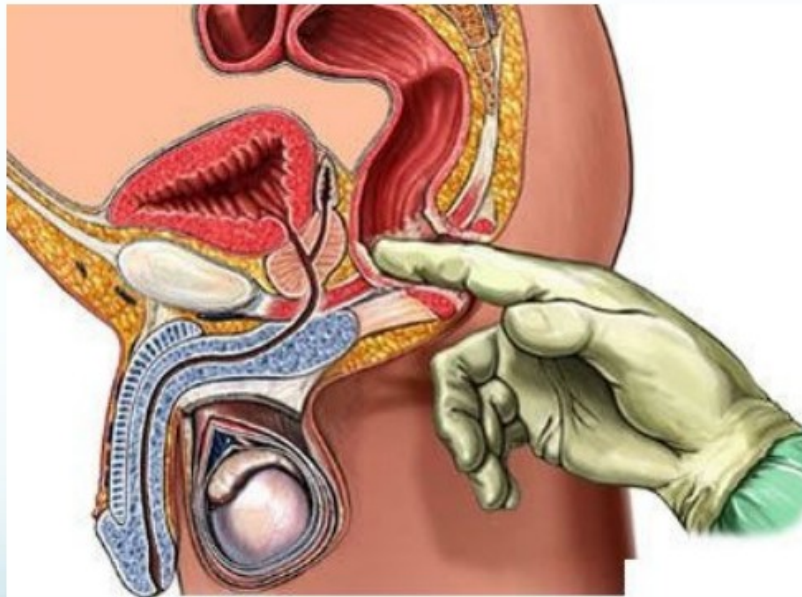
Časná stádia bezpříznaková, pozdní - bolesti kostí, patologické fraktury

- **Histologicky:** v 95 % adenokarcinom, roste nejčastěji v periferní části žlázy vs *benigní hyperplazie prostaty v centrální zóně*

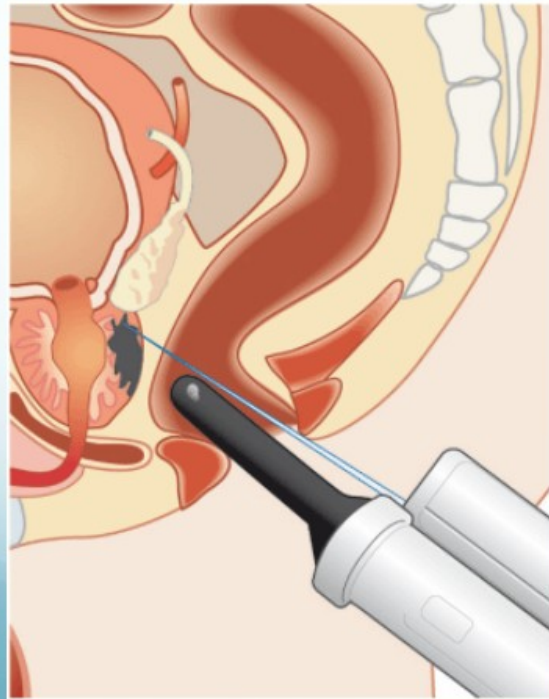


- **Diagnostika:** elevace PSA (prostatický specifický antigen), urologické vyšetření – palpace per rectum, transrektální UZ, biopsie, MR pánve
- Staging – vstupní PSA, CT pánve, RTG plic, UZ břicha, scintigrafie kostí
18F-cholin PET/CT nebo 68Ga-PSMA PET/CT vyšetření

Pohmatové vyšetření prostaty



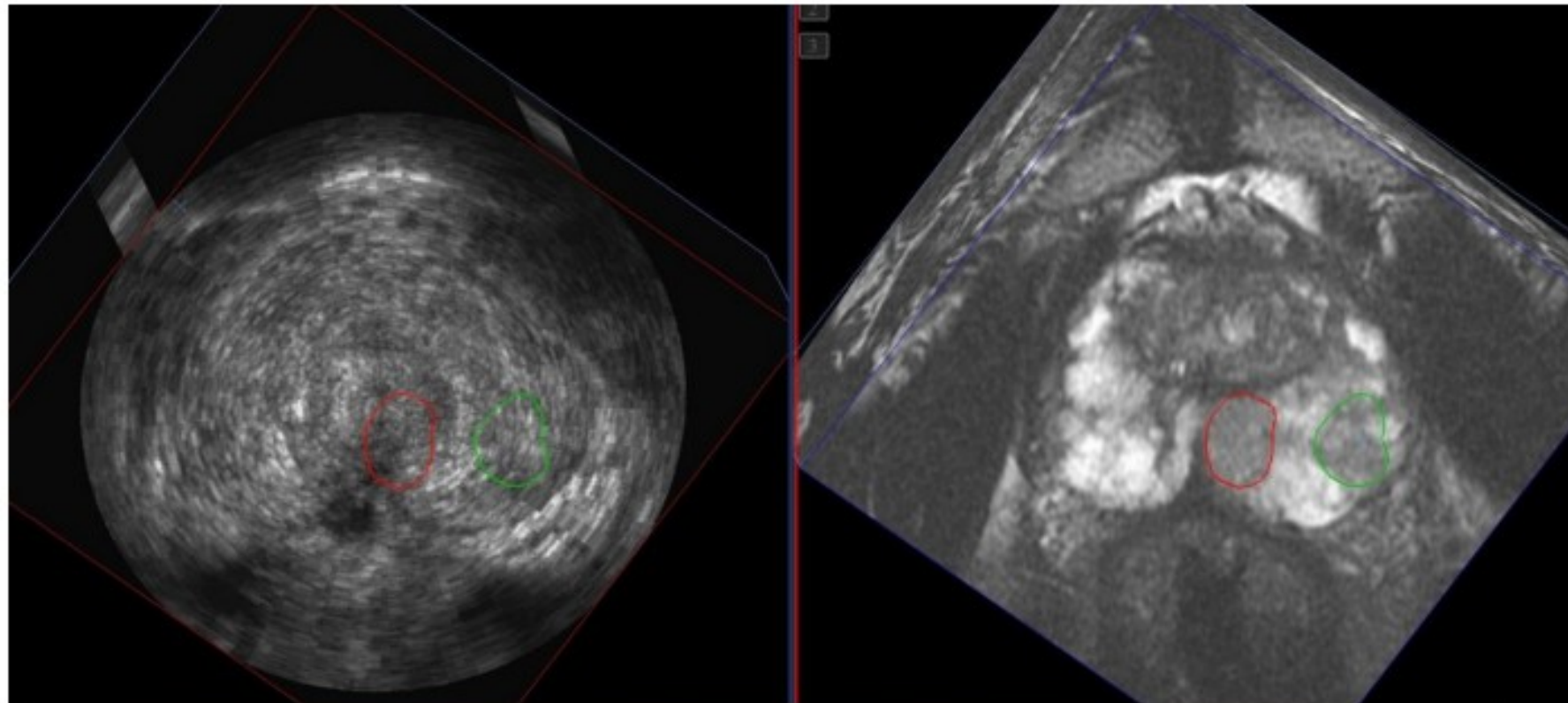
Biopsie prostaty = odběr vzorků prostaty speciální tenkou jehlou pod ultrazvukovou kontrolou



**Zákrok se provádí ambulantně v místním
Znecitlivění**

**Preventivně jsou podány antibiotika k
minimalizaci rizika infekce**

**Po biopsii doporučujeme 24 hodin klidovější
režim s dostatečným příjmem tekutin**



TNM klasifikace



T1
nádor omezen na prostatu



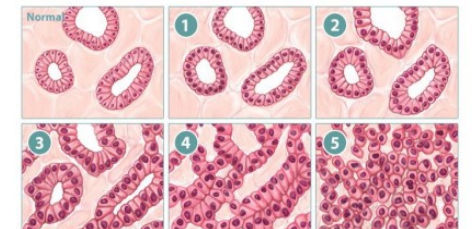
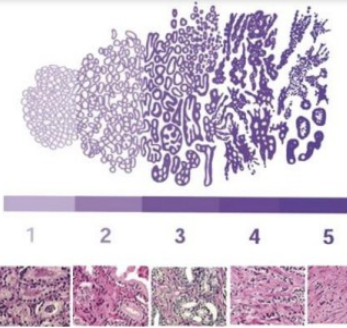
T2
nádor omezen na prostatu



T3
nádor lokálně pokročilý

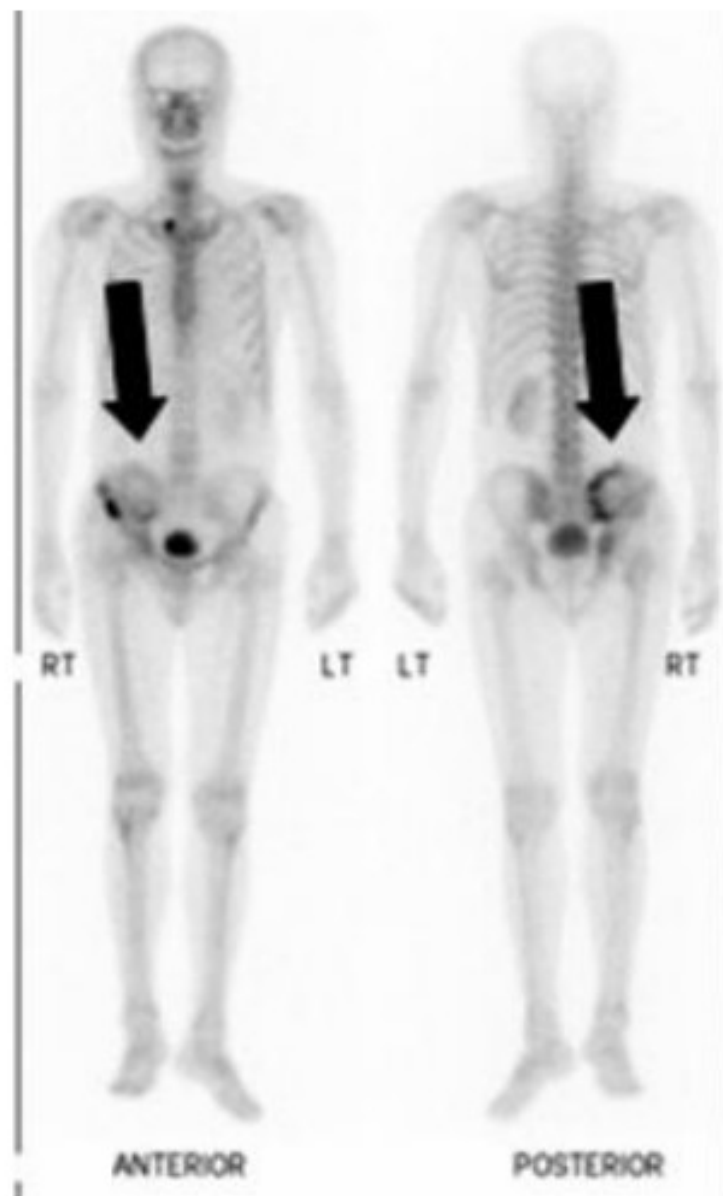
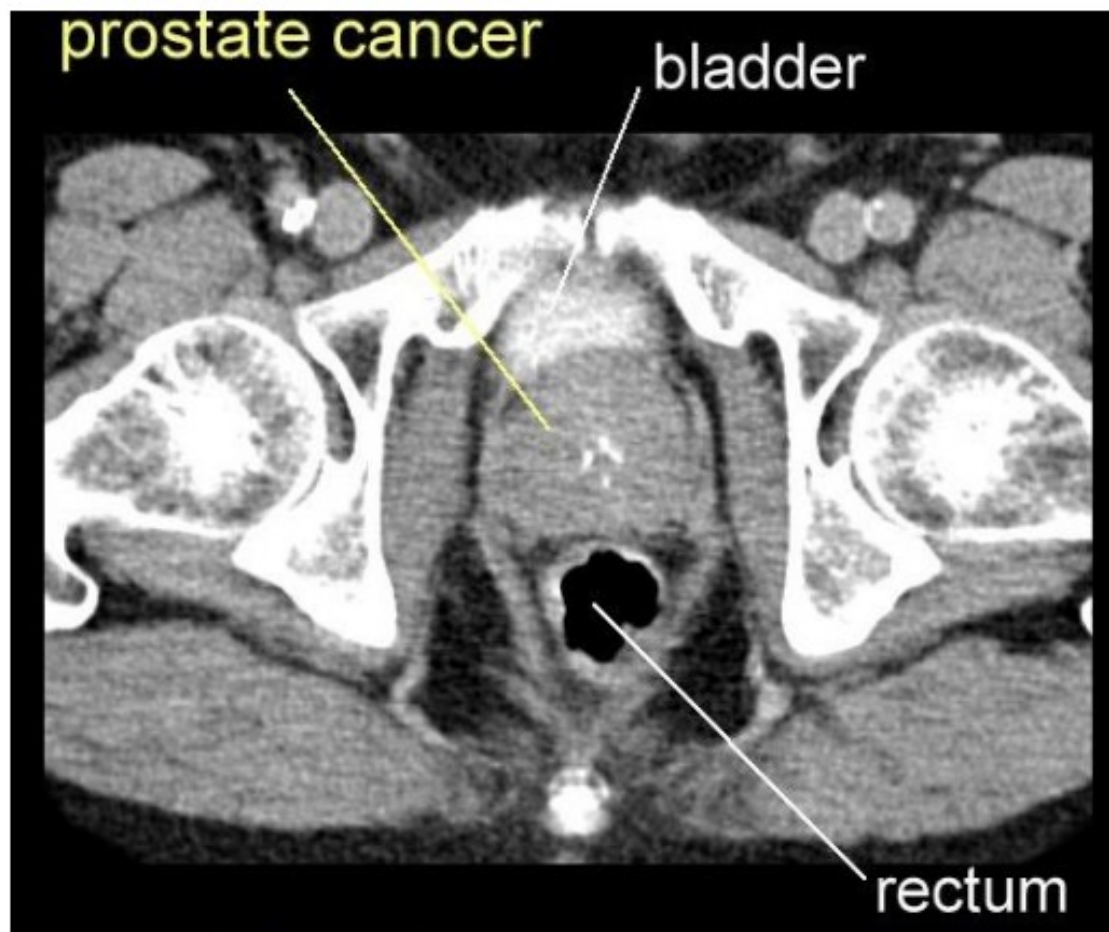


T4
nádor infiltruje
sousední orgány



Gleason score – speciální histopatologická klasifikace pro ca prostaty, hodnotí architektonické uspořádání nádorových ložisek **dle diferenciac G1-G5** - G1 (dobře diferencovaný acinární karcinom), G5 (disociovaný karcinom) karcinom prostaty obsahuje vždy minimálně dva typy různě diferencovaných okrsků buněk

Součet dvou nejčastěji se vyskytujících stupňů se označuje jako Gleasonovo skóre. Např. G3+3, G5+4
Relativně příznivé skóre je v rozpětí 2–4, střední riziko 5–7, vysoké riziko 8–10.



- **Léčba** – lokalizovaný karcinom – operace nebo radioterapie
u starších pacientů - aktivní sledování nebo „*watchful waiting*“

Operace: otevřená radikální prostatektomie

laparoskopická radikální prostatektomie

robotická radikální prostatektomie

Riziko močové inkontinence po operaci 10-20 % - úprava do 12 měsíců, erektilní dysfunkce až 70 -80 %

Radioterapie: kurativní zevní RT 76-80 Gy

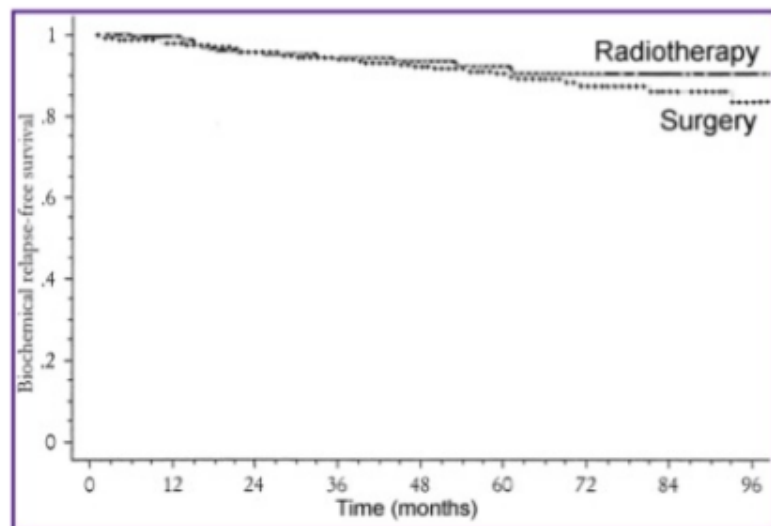
brachyradioterapie – permanentní - zrny paladia nebo jodu

intersticiální BRT iridium

Poradiační cystitida 3-20 %, poradiační proktitida 2-19 %, poruchy erekce 20-44 %
trvale

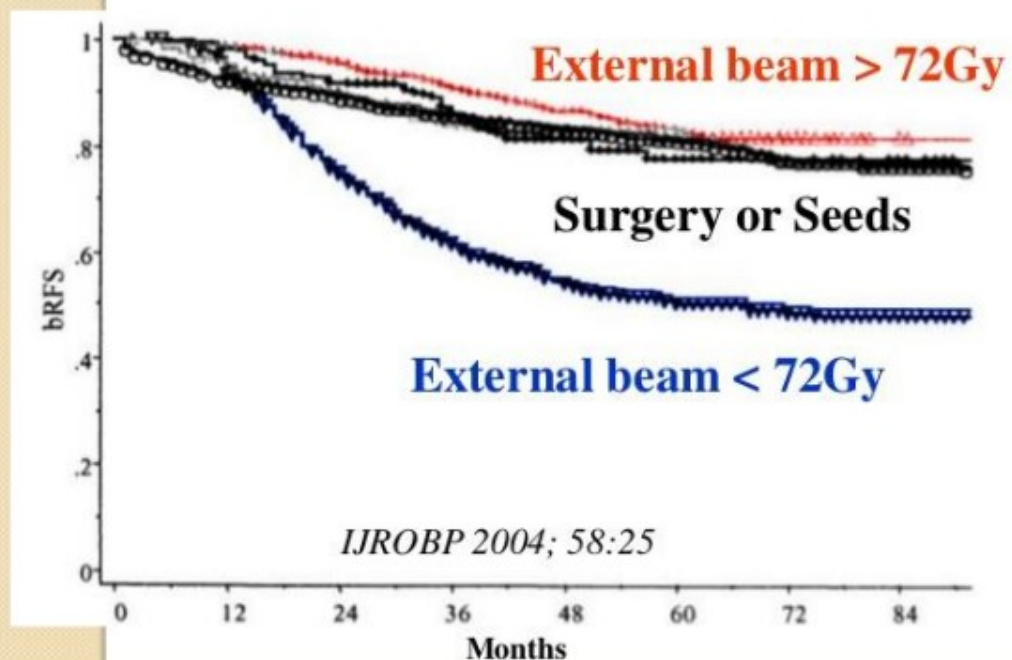
BRT nižší toxicita, srovnatelná léčebná odpověď

Cure Rates with Radiation versus Surgery for Early Stage Prostate Cancer are the same



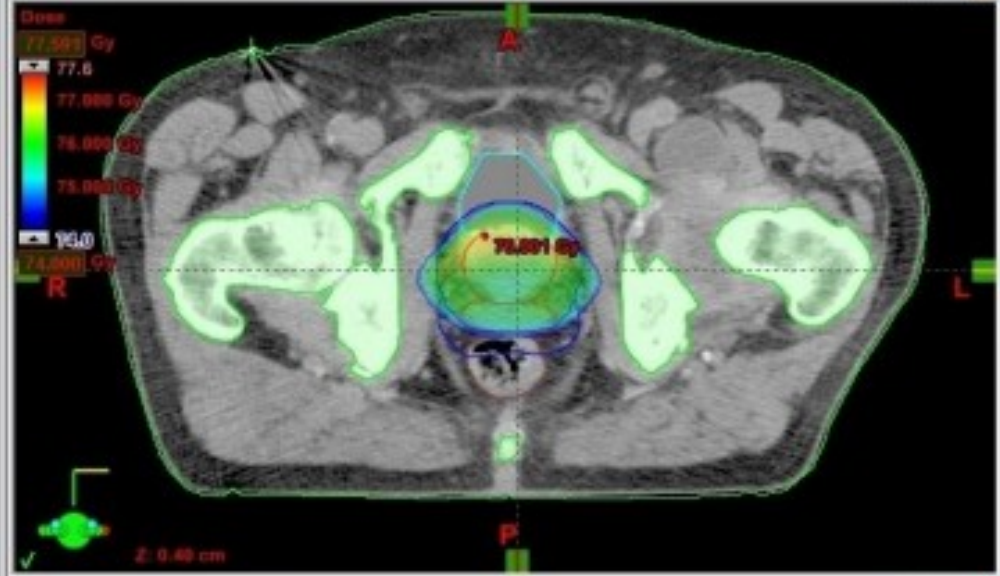
from the Cleveland Clinic.
Kupelian. JCO Aug 15 2002; 3376-3385

Prostate Cures Rates by Treatment, The Radiation Dose is Critical

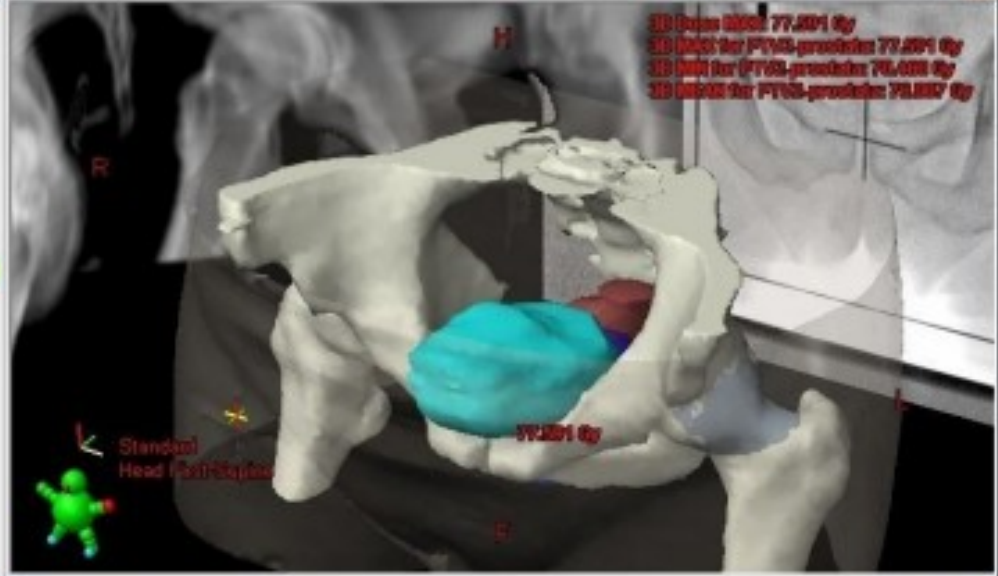


IJROBP 2004; 58:25

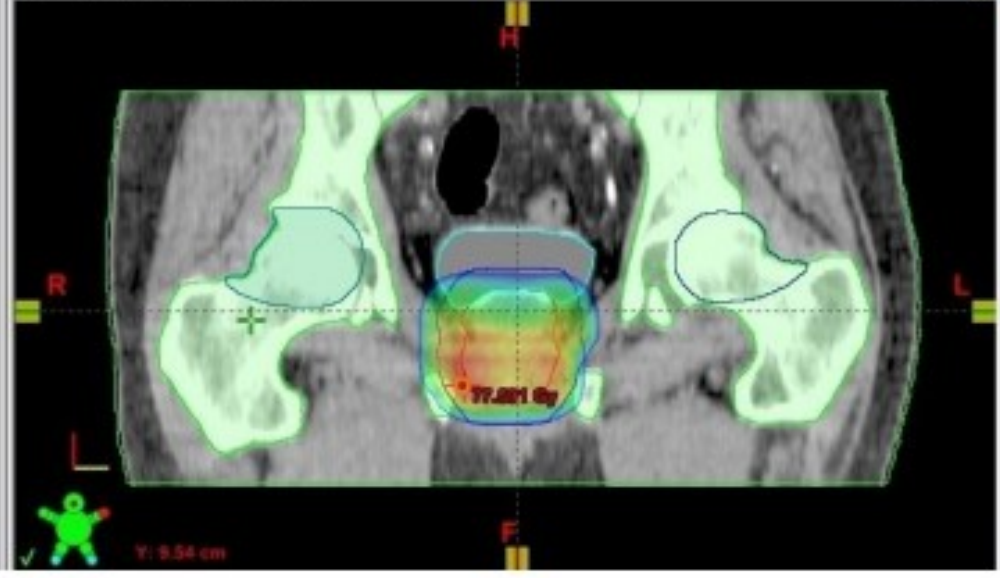
Plan Sum - Transversal - AutoStru



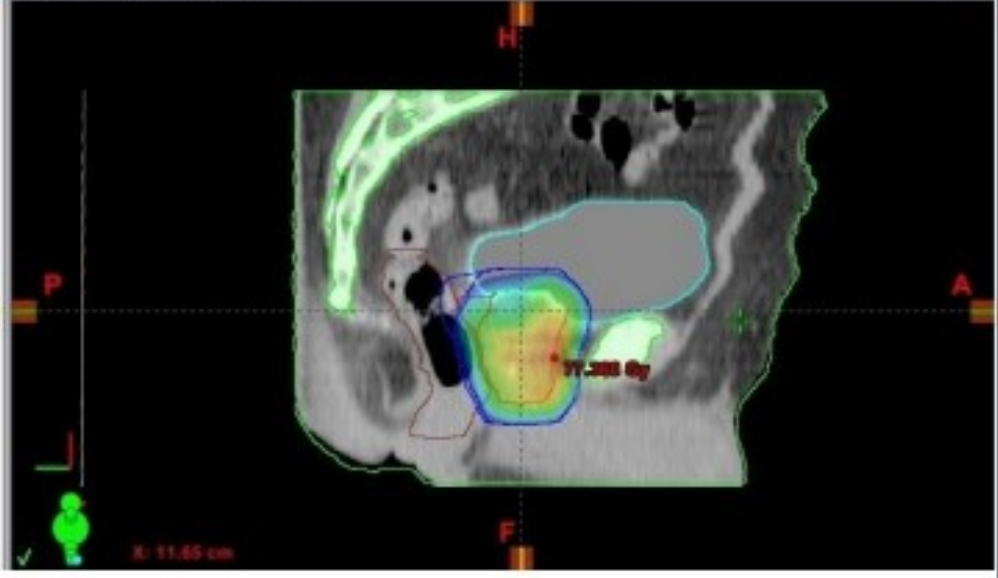
Plan Sum - Model View - AutoStru

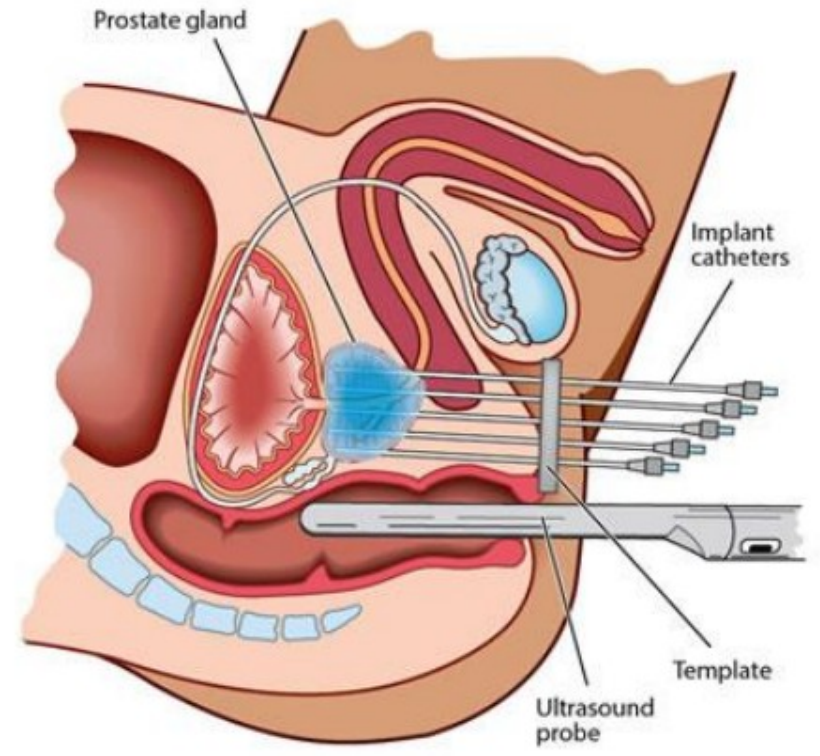
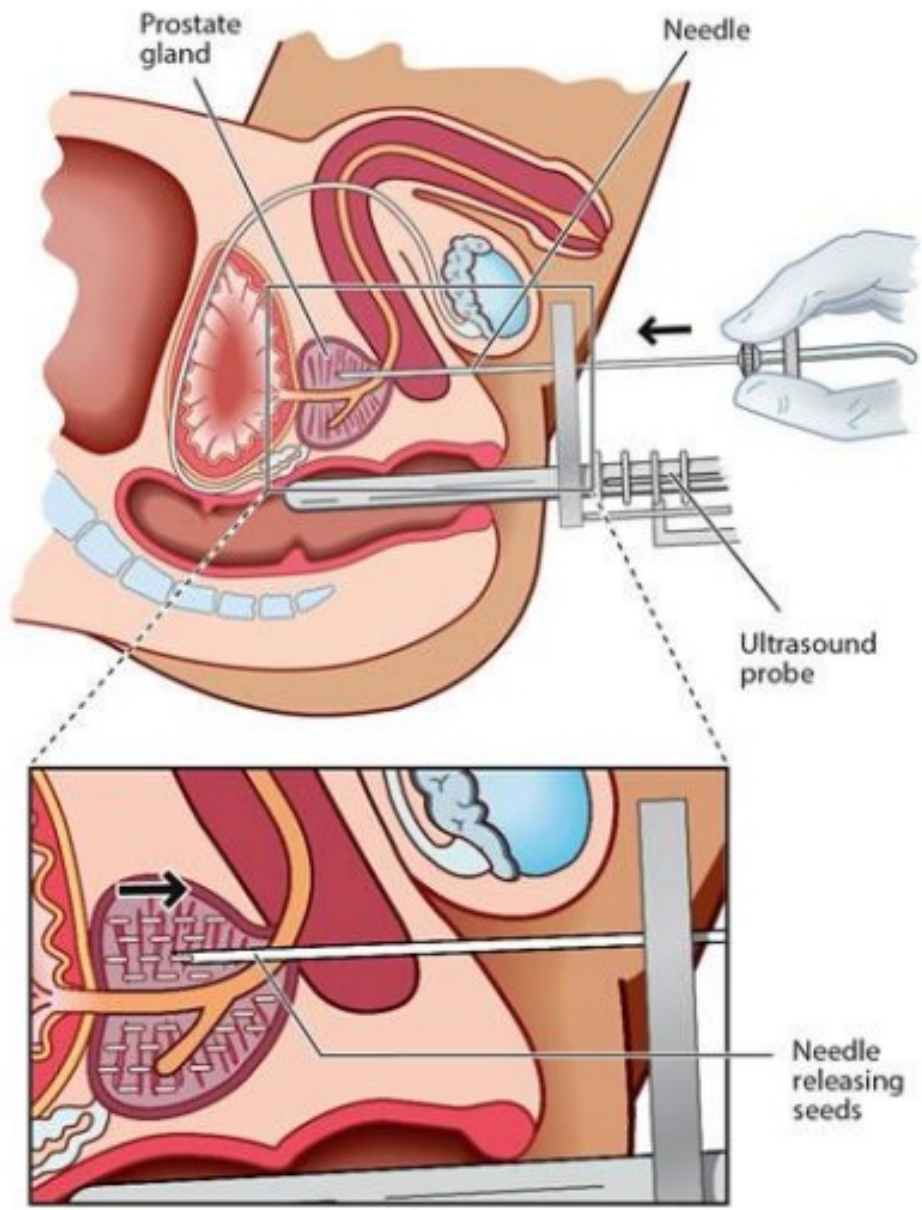


Plan Sum - Frontal - AutoStru



Plan Sum - Sagittal - AutoStru





Intersticiální RT prostaty, radioaktivní zrna Au, Iod

Léčba: lokálně pokročilý karcinom – **operace/RT + HORMONOTERAPIE**

Neoadjuvantní/kurativní/adjuvantní podání

Androgen depriváční terapie

chirurgická – bilaterální orchiektomie (trvalá deprivace)

medikamentozní – LHRH analoga, antiandrogeny - bicalutamid, enzalutamid

Metastatický karcinom

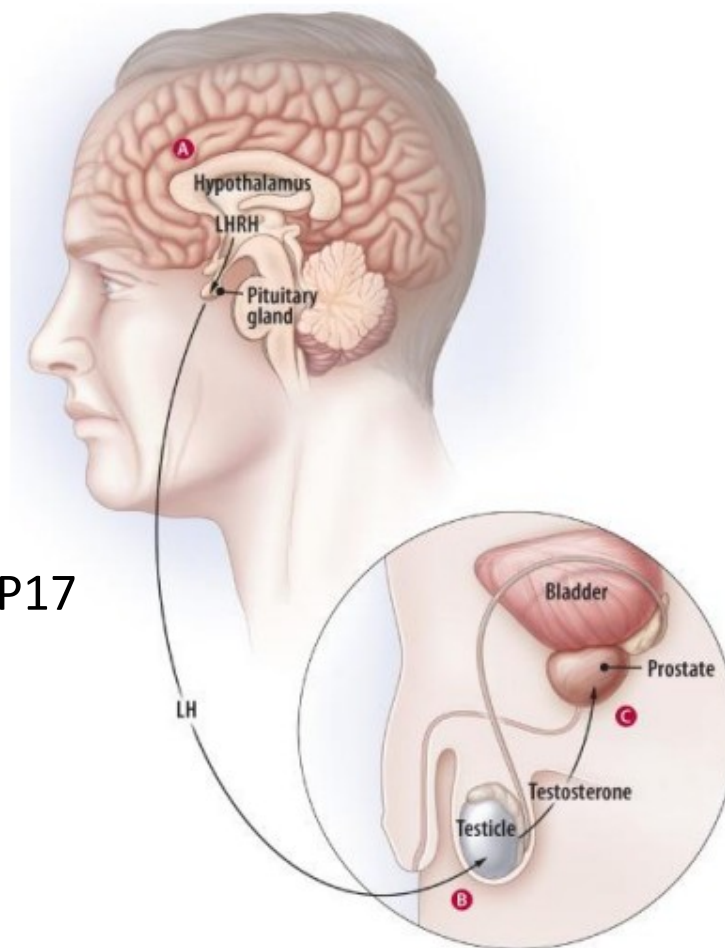
abirateron acetát – inhibitor syntézy androgenů v nadledvinách, inhibitor CYP17
hormonálně rezistentní nádory prostaty

Chemoterapie – Docetaxel + Prednison

Cílená terapie – olaparib u geneticky podmíněných nádorů

Symptomatické kostní metastázy – radioizotop Radium 223 Xofigo

Pod pojmem **ARTA preparáty (androgen receptor axis target therapy)** rozumíme léky ovlivňující syntézu testosteronu inhibicí CYP 17/20 lyasy nebo inhibitory signální dráhy androgenního receptoru – látky interagující s testosteronem a jeho deriváty na androgenním receptoru (čistý antagonist), ovlivňující jeho internalizaci, translokaci do jádra a blokuující vazbu androgenního receptoru na DNA. To zabraňuje transkripci na androgenním receptoru závislých genů.





Screening nádoru prostaty



Jsem asymptomatický muž 50–70 let

- bez potvrzení nebo podezření nádoru prostaty
- lékař neprovedl PSA v posledních 2 letech

Objednám se do MOÚ
Urologická ambulance 1: 543 132 406
Urologická ambulance 2: 543 132 412

Objednám se na vyšetření u svého
praktického lékaře nebo urologa

Vyšetření ukázalo hodnotu PSA

A

PSA menší než 1
Opakované měření PSA
za 4 roky

B

PSA mezi 1–3
Opakované měření PSA
za 2 roky

C

PSA větší než 3
Urolog MOÚ rozhodne
o nutnosti došetření prostaty
pomocí magnetické rezonance
případně biopsie prostaty

Nádory močového měchýře

- Incidence 21,8/100 000 ob., mortalita 8,2/100 000
- Častěji onemocní muži, věk 65-70 let
- **Rizikové faktory** – **kouření** – primární faktor u 50 % nemocných mužů, 35 % žen, atypie urotelu

Polycyklické aromatické uhlovodíky – zvyšují proliferační aktivitu urotelu (chemický průmysl, gumárenství)

Chronické infekce – paraplegici, močové kameny, dietetické faktory, Lynch II sy

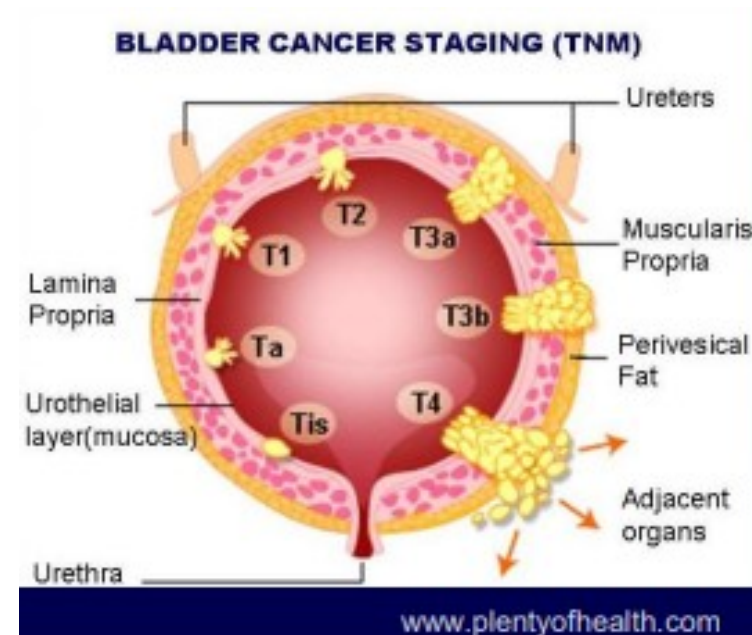
- **Klinické příznaky:** hematurie, dysurii, polakisurie, hydronefróza



- **Diagnostika** – moč+cytologie, cystoskopie + random biopsie, UZ močových cest a ledvin, CT/MR pánve a RP, CT/MR urografie, RTG plic, scintigrafie skeletu, gynekologie u žen

Mutace odlišné dle hloubky invaze, povrchové -mutace genu pro FGFR3
p53 u hluboce invadujících nádorů

- **Histologie** – uroteliální karcinom v 90 % (papilární nádory), spinocelulární ca, adenokarcinomy, sarkomy



- **Léčba** – lokalizované nádory

prevence recidiv a progresu **transuretrální resekce TUR + instilace CHT** do 6 hod po výkonu jednorázová (mitomycin C, epirubicin)

Imunoterapie **instilace BCG vakcíny** - oslabené bakterie BCG působí jako nespecifické imunostimulans = aktivují různé imunitní buňky

Dle TNM - Ta neinvazivní papilární karcinom, T1 invaze do subepiteliální tkáně, pro Tis riziko invaze vysoké

Od T2 (invaze do svaloviny) – je primární volbou **radikální/částečná cystektomie**

Kurativní CHT/RT + TUR – orgán záchovný postup (70 % účinnost, dosažení CR)

Neoadjuvantní CHT – režimy s cisplatinou, režim MVAC

adjuvantní CHT/imunoterapie nivolumab

Generalizované nádory – paliativní CHT cisplatina, gemcitabin, MVAC

imunoterapie checkpoint inhibitory (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab).

- Fotodynamická diagnostika ca moč. měchýře PDD (blue light cystoscopy) - recidivy, nepravé recidivy

Intravezikální aplikace roztoku s fotosenzibilizátorem (kyselina aminolevulová ALA), akumulace ve tkáni s vysokým metabolickým obrátem, po 60 min. zobrazení pod světlem 375-440 nm červenou floescencí

Obr. 2. Patologická akumulace karcinomu ve sliznici močového měchýře při použití PDD (převzato z (15))

