

RAKOVINA KRČKA MATERNICE (klinický obraz, diagnostika, prevencia a liečba)

prof. MUDr. Pavel Šuška, PhD.

II. gynekologicko-pôrodnická klinika LFUK a FNsP
Bratislava - Ružinov

ROČNÁ INCIDENCIA VYBRANÝCH GYNEKOLOGICKÝCH KARCINÓMOV

Cancer	Cases (per 100,000 women)				
	Bombay	Singapore	US	Brazil	UK
Cervical	23.2	17.6	9.8	30.0	12.6
Endometrial	1.3	5.4	17.8	2.6	8.5
Ovarian	4.8	6.0	12.5	4.6	11.3
Breast	20.2	20.7	71.4	44.0	53.0
Total	49.5	49.7	111.5	81.2	85.4

MORBIDITA A MORTALITA

V Európe zomrie každých 18 min. žena na rakovinu cervixu.

Aj v krajinách s dobrými skríningovými programami je morbidita a mortalita stále signifikantná.

Rakovina krčka aj prekancerózne lézie ovplyvňujú nielen celú spoločnosť, ale predovšetkým život ženy, je teda signifikantnou záťažou ženy aj spoločnosti.

Z HISTÓRIE CHOROBY

Prvé dôkazy sú z roku 4500 pred n.l. zo starého Egypta.

Hippokrates (460-377 p.n.l.) sa špeciálne zmienil o ca cervixu.

Soranos z Efezu okolo roku 100 podrobne opísal ca cervixu.

Aetius z Armidy medzi rokmi 500 až 575 opísal klinické príznaky ca cervixu.

Prvý vedecký dôkaz o úlohe pohlavného života pri vzniku cervikálneho karcinómu Domenico Rigoni-Stern z Verony v roku 1842.

Hinselmann, 1925 – kolposkopia,

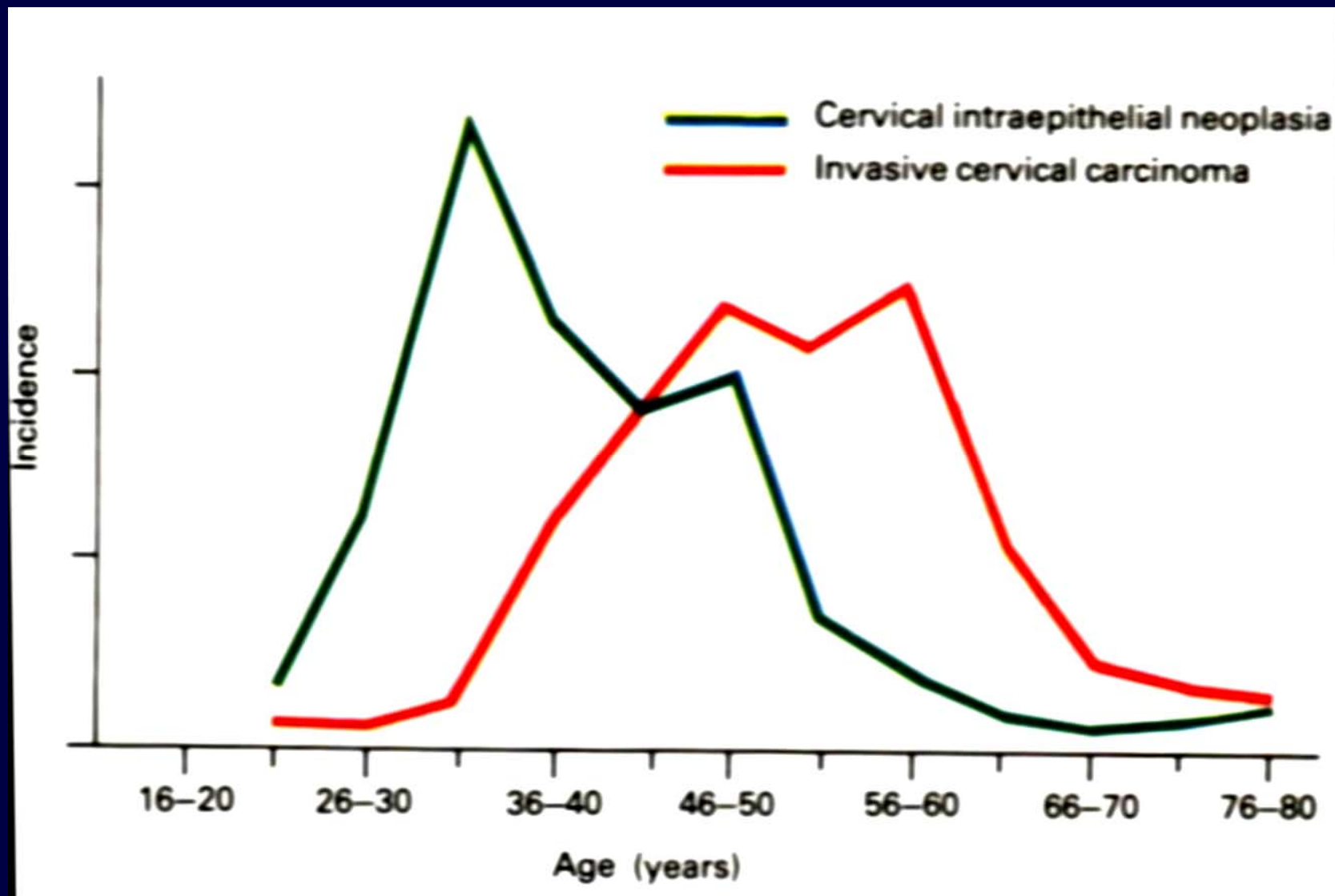
Papanicolaou, 1943 – onkologická cytológia,

Walboomers, 1999 – HPV.

CHARAKTERISTIKY VÝSKYTU

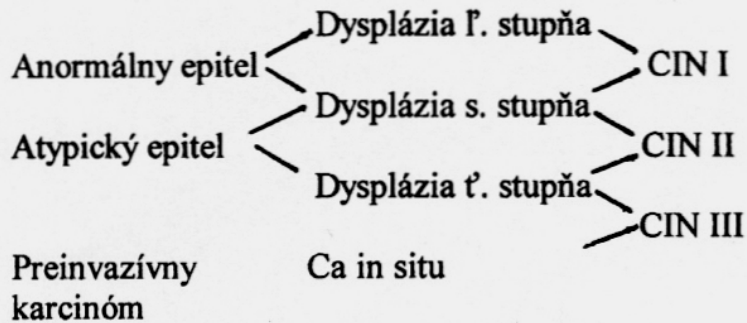
- vek
- sexuálne správanie
- fajčenie cigariet
- imunosupresia
- vek prvej tehotnosti, počet tehotností
- antikoncepcia
- vzdelanie a sociálna trieda
- smegma

KRIVKY VEKOVEJ INCIDENCIE

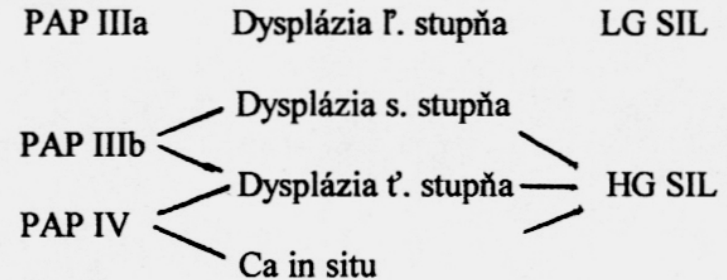


PREKANCERÓZY KRČKA MATERNICE

HISTOLOGICKÁ KLASIFIKÁCIA



CYTOLOGICKÁ KLASIFIKÁCIA



HISTOPATOLÓGIA

- väčšinou epidermoidný (dlaždicový) ca
- adenokarcinóm

„STAGING“ KARCINÓMU KRČKA MATERNICE

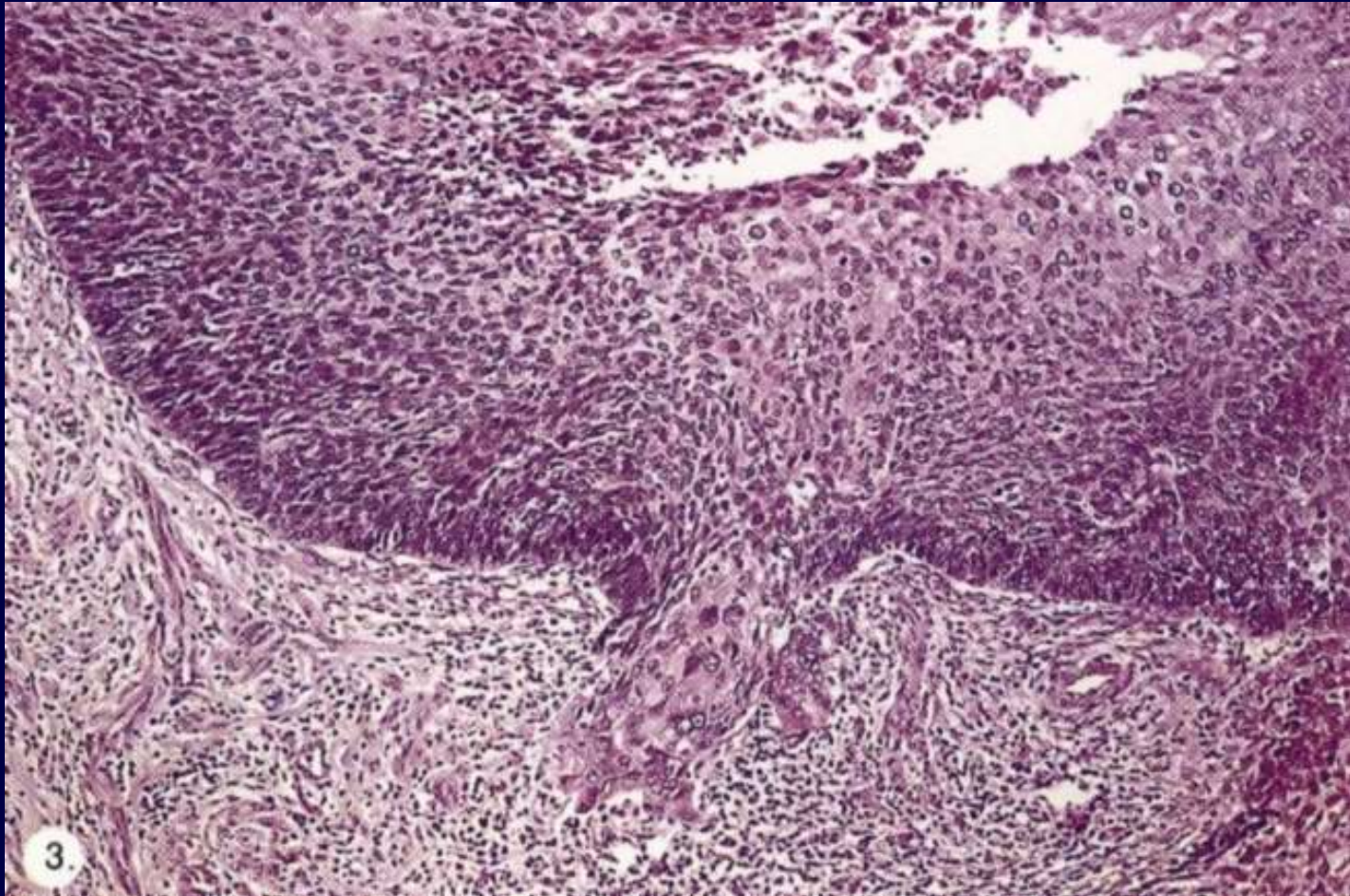
Štádium 0 Carcinoma in situ, intraepiteliálny karcinóm

Štádium I Karcinóm je lokalizovaný len v krčku (šírenie do tela sa neberie do úvahy)

IA – Microinvazívny karcinóm (včasná stromálna invázia)

IB – všetky ostatné prípady štádia I

MIKROINVÁZIA (histol.)



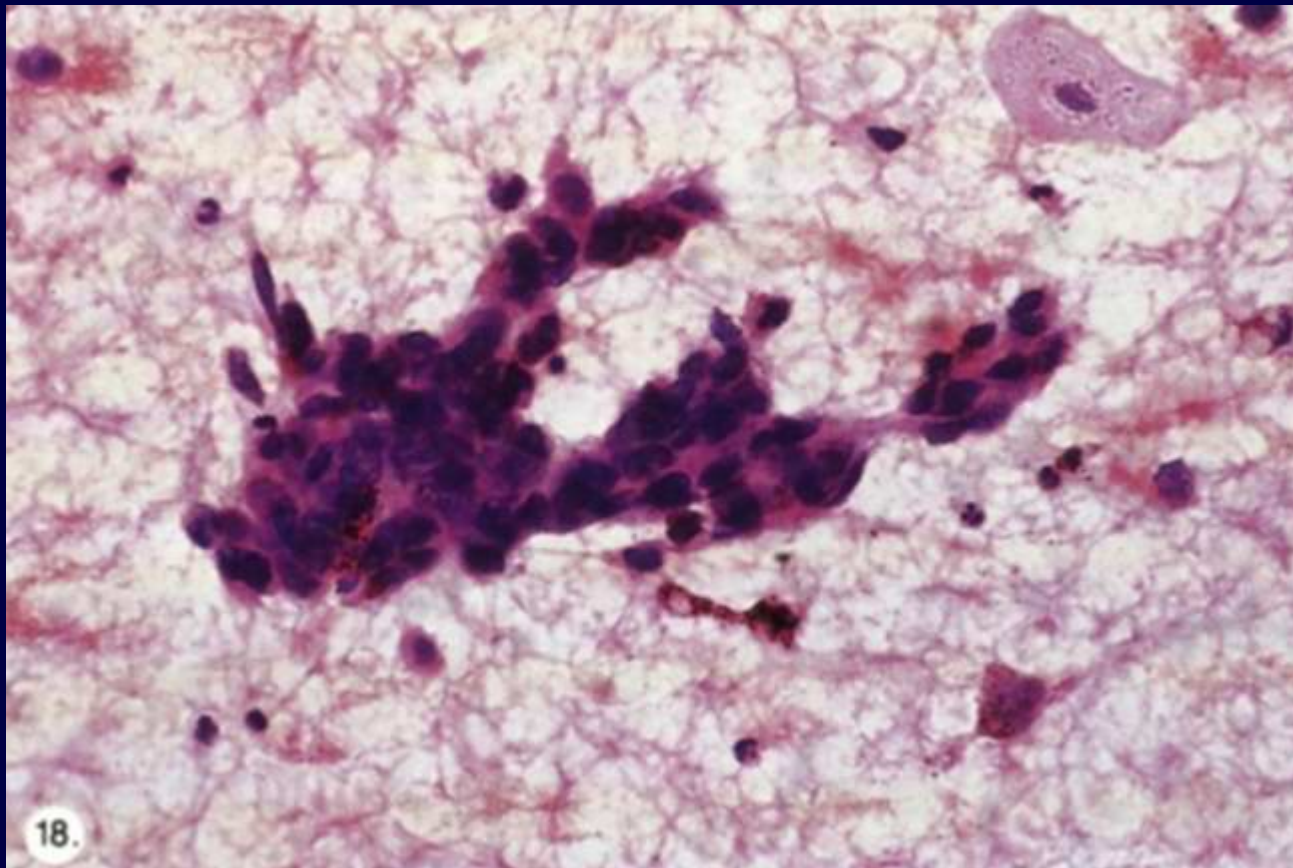
„STAGING“ KARCINÓMU KRČKA MATERNICE

Štádium II Karcinóm sa šíri mimo cervix, ale nedosahuje panvovú stenu. Postihuje vagínu, ale nie jej dolnú tretinu.

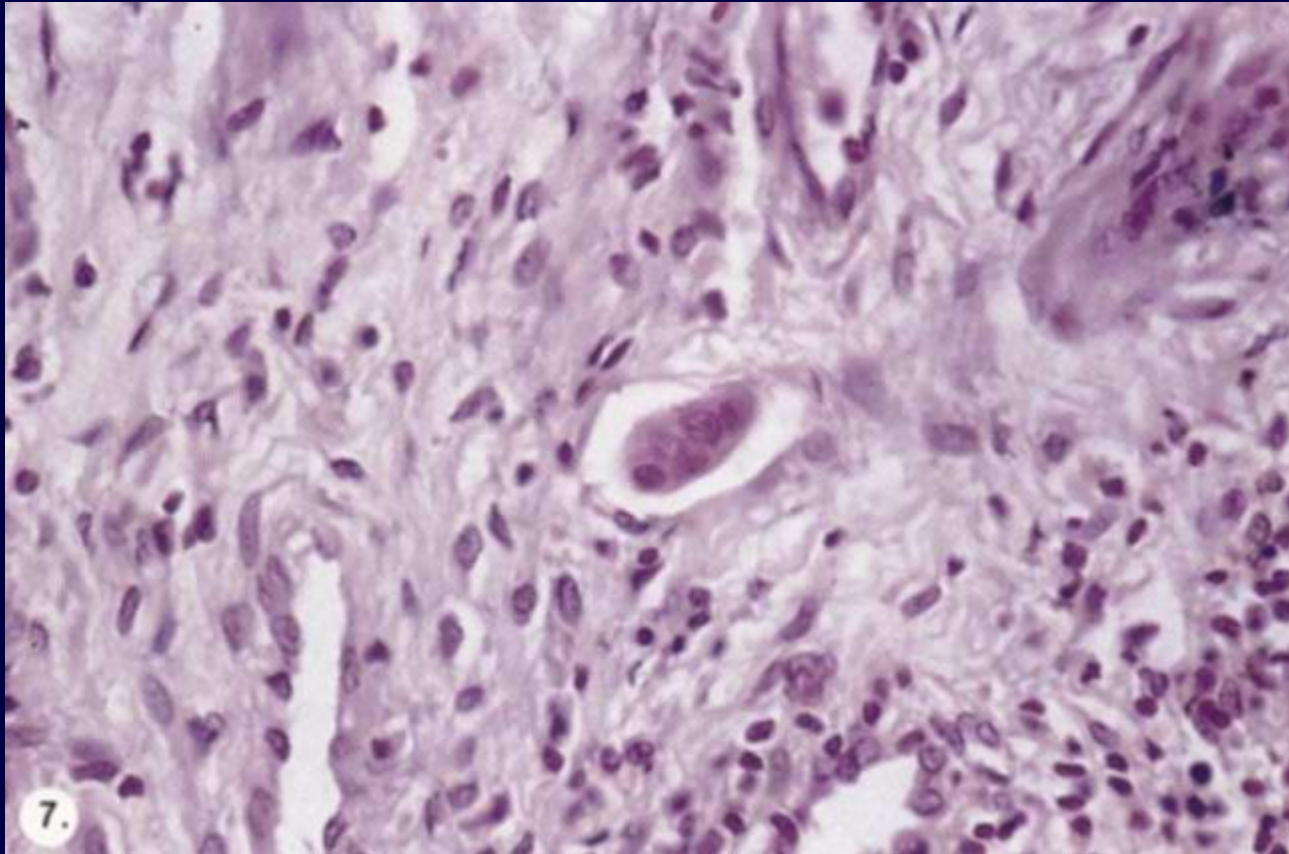
IIA – nepostihuje parametriá

IIB – parametriá sú postihnuté

INVAZÍVNÝ DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINÓM (cytol.)



METASTÁZA V LYMFATICKEJ CIEVE (histol.)



KLINICKÁ SYMPTOMATOLÓGIA

Žiadne ťažkosti pri neinvazívnom karcinóme krčka

Neskôr:

- „spotting“ po pohlavnom styku
- metrorágia
- ťažkosti zo strany konečníka a moč. mechúra
- bolesť

ETIOPATOGENÉZA

Je dokázané, že takmer 99,7 % prípadov rakoviny krčka maternice je spôsobená onkogénnymi HPV vírusmi.

Infekcia postihne počas života väčšinu žien, väčšinou sa však spontánne, bez následkov, vylieči. Na vznik rakoviny sú potrebné ďalšie spolupôsobiace faktory.

American Cancer Society. www.cancer.org/docroot

National Cancer Institute, www.cancer.gov

www.obgyn.net/hpv.com

Walboomers, J.M.M., Jacobs, M.V., Manos, MM. Et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J. Pathol., 189, 1999 s. 12-19.

Winer, R.L., Lee, S-K., Hughes, J.P. et al.: Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am. J. Epidemiol., 157, 2003, s. 218-226.

HPV – ÚVOD (1/3)

- Ľudský papilomavírus je bežne sa vyskytujúci vírus, postihujúci mužov aj ženy.
- Známych je viac ako 100 typov tohto vírusu.
- Väčšina typov je neškodná.
- Niektoré typy spôsobujú bradavice na rukách a nohách.
- Známych je asi 30 typov HPV, ktoré postihujú pohlavnú oblasť – genitálne HPV.
- Niektoré sú nízkorizikové a môžu spôsobovať benígne epitelové abnormality a kondylómy.
- Niektoré typy sú vysokorizikové a môžu spôsobovať epitelové abnormality až karcinóm.

HPV – ÚVOD (2/3)

- Na svete je infikovaných asi 630 miliónov ľudí.
- V USA malo roku 2005 genitálny HPV približne 20 miliónov obyvateľov, každoročne sa tam diagnostikuje viac ako 6 miliónov genitálnych HPV.
- Počas svojho života bude mať HPV najmenej 50 % sexuálne aktívnych ľudí.
- V EU je infikovaných asi 15 % žien vo veku 15 – 76 rokov.
- Mnohí ľudia, ktorí majú HPV sú bez akýchkoľvek ťažkostí.
- Na získanie infekcie stačí aj kontakt genitálií, bez pohlavného styku.
- HPV je veľmi nákazlivá, na infikovanie stačí jednorazová expozícia.

HPV – ÚVOD (3/3)

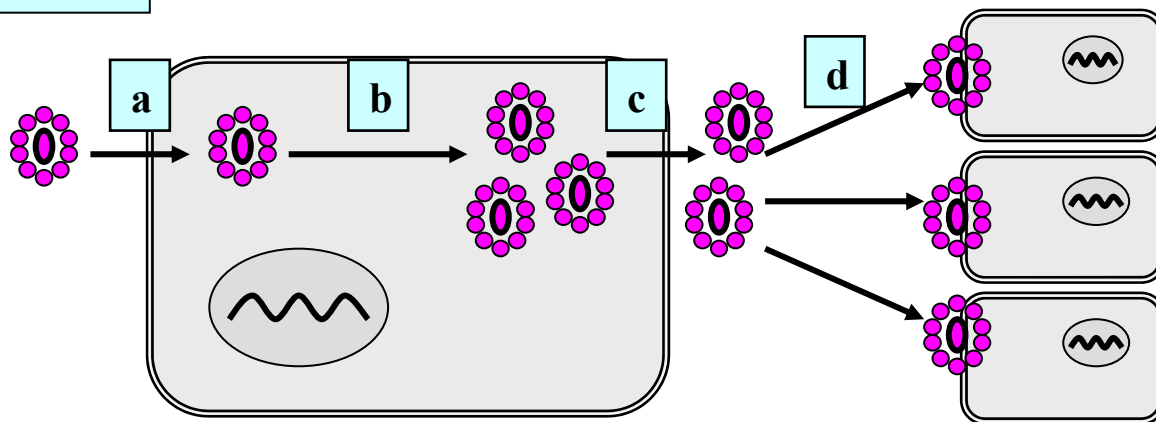
- HPV sa u väčšiny žien diagnostikuje z abnormálnej onkocytológie.
- Na typizáciu HPV jestvujú viaceré testy.
- Väčšina ľudí s HPV sa vylieči spontánne.
- U tých, čo sa spontánne nevyliečia, môže dôjsť k vzniku karcinómu.
- Na svete každý rok pribudne 45 000 nových prípadov karcinómu cervixu.
- Karcinóm väčšinou vznikne cez prekancerózy, proces trvá veľa rokov, ale môže k tomu dôjsť aj za 1 rok.
- Prekancerózy sa liečia úspešne, ich diagnostika je ľahká.
- Cervikálny karcinóm je najpreventabilnejším karcinómom vôbec.

PAPILOMAVÍRUSY

- sú to malé DNA onkogénne vírusy, patriace do čeľade papovaviridae
- do bunky sa dostávajú fagocytózou a pinocytózou
- potom dochádza k replikácii v permissívnych bunkách, najmä metaplastického epitelu
- následne sa DNA vírus zabudováva do DNA hostiteľskej bunky
- malígnu transformáciu bunky spôsobuje interakcia onkoproteínov kódovaných v DNA vírusu s bielkovinovými produktami onkosupresorických génov bunky
- dochádza tak k inaktivácii prirodzených bunkových produktov zodpovedných za riadenie jej rozmnožovania a proliferácie

Možnosti rozvoja infekcie papillomavírusmi

I. variant



I. Reprodukčná infekcia, aktívne rozmnoženie vírusu

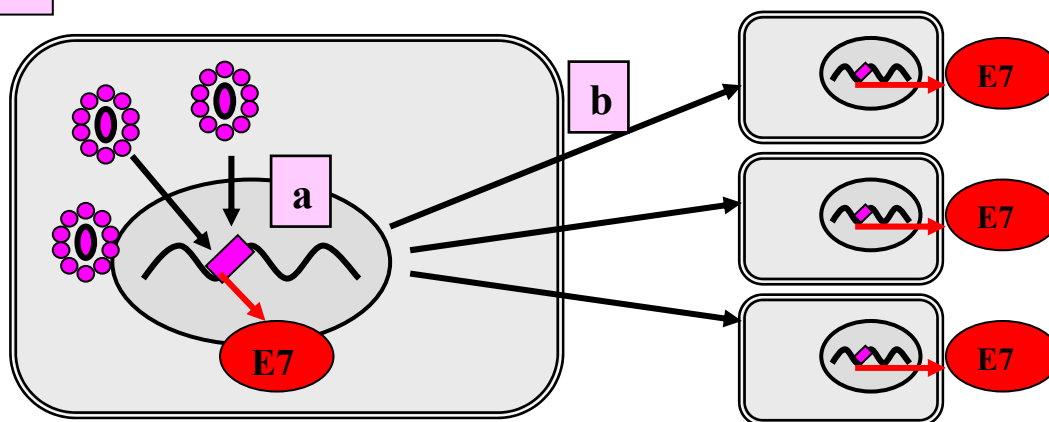
a – prienik vírusu do bunky

b – rozmnoženie vírusu vo vnútri bunky

c – vírusové častice opúšťajú bunku

d – infikovanie susediacich tkanív

II. variant



II. Zabudovanie DNA vírusu do chromozómu infikovanej bunky, syntéza bielkoviny E7

a – zabudovanie DNA HPV do chromozómu infikovanej bunky

b – aktívne delenie bunky so zabudovanou kópiou vírusovej DNA, vznik skupiny nádorových buniek, ktoré syntetizujú nádorovú bielkovinu E7

ROZDELENIE NAJČASTEJŠÍCH TYPOV POĎA VZŤAHU K TKANIVÁM

Mukokutánná skupina	1,2-4,7,10,13,14,22,24, 28, 29,32,34,38,40,41, 48-50,54,61,62,64,65
Epidermodysplasia verruciformis	5,8,9,12,15,17,19-21,23, 25-27,30,36,37,46, 47,57
Genitálna (cervikálna) skupina	6,11,16,18,31,33,35,39, 42-45,51-53,55,56, 58-60 63,66,68

ROZDELENIE HPV PODĽA ONKOGENÉNEHO RIZIKA

Nízke 6,11,42,43,44

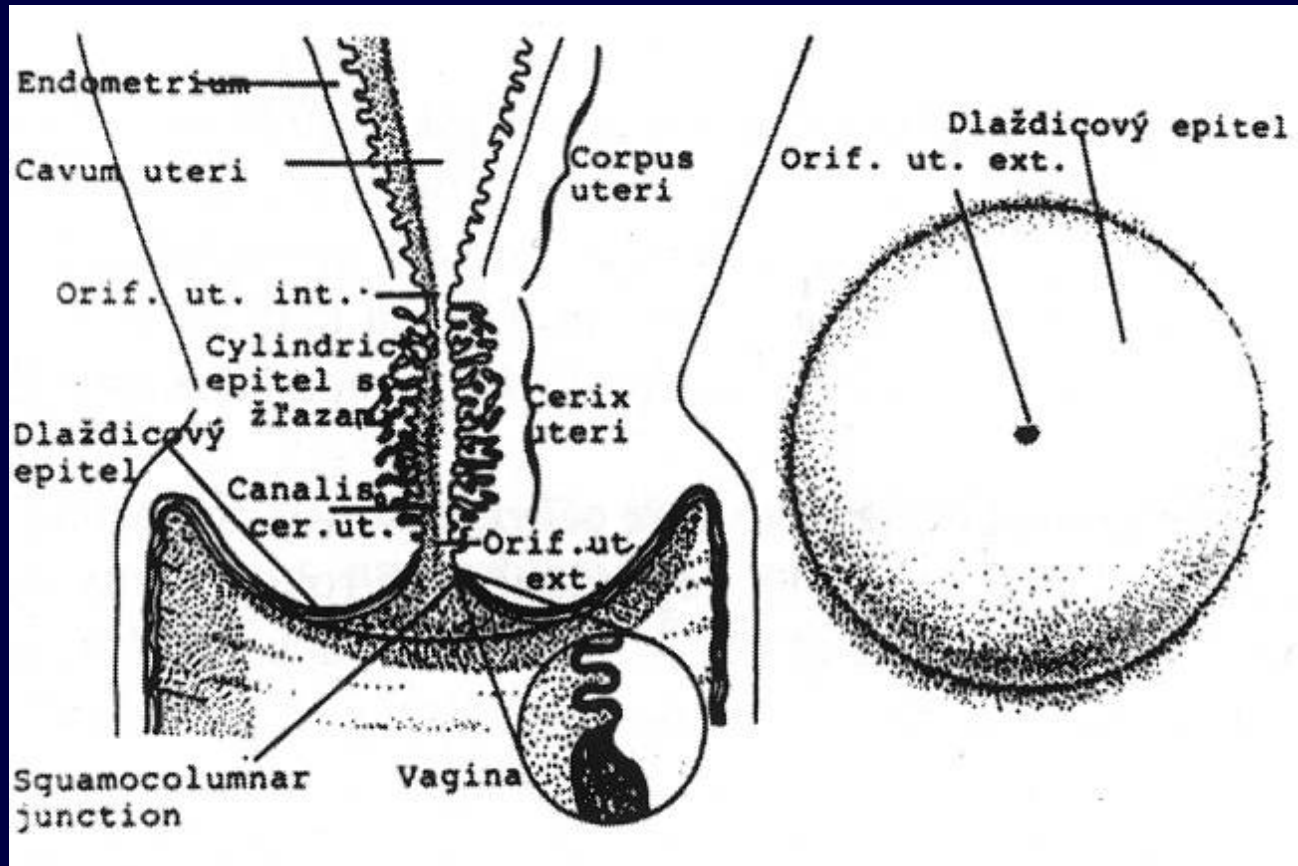
Stredné 39,45,51,52,53,55
58,59,60,63,66,68

Vysoké 16,18,31,33, 35,56

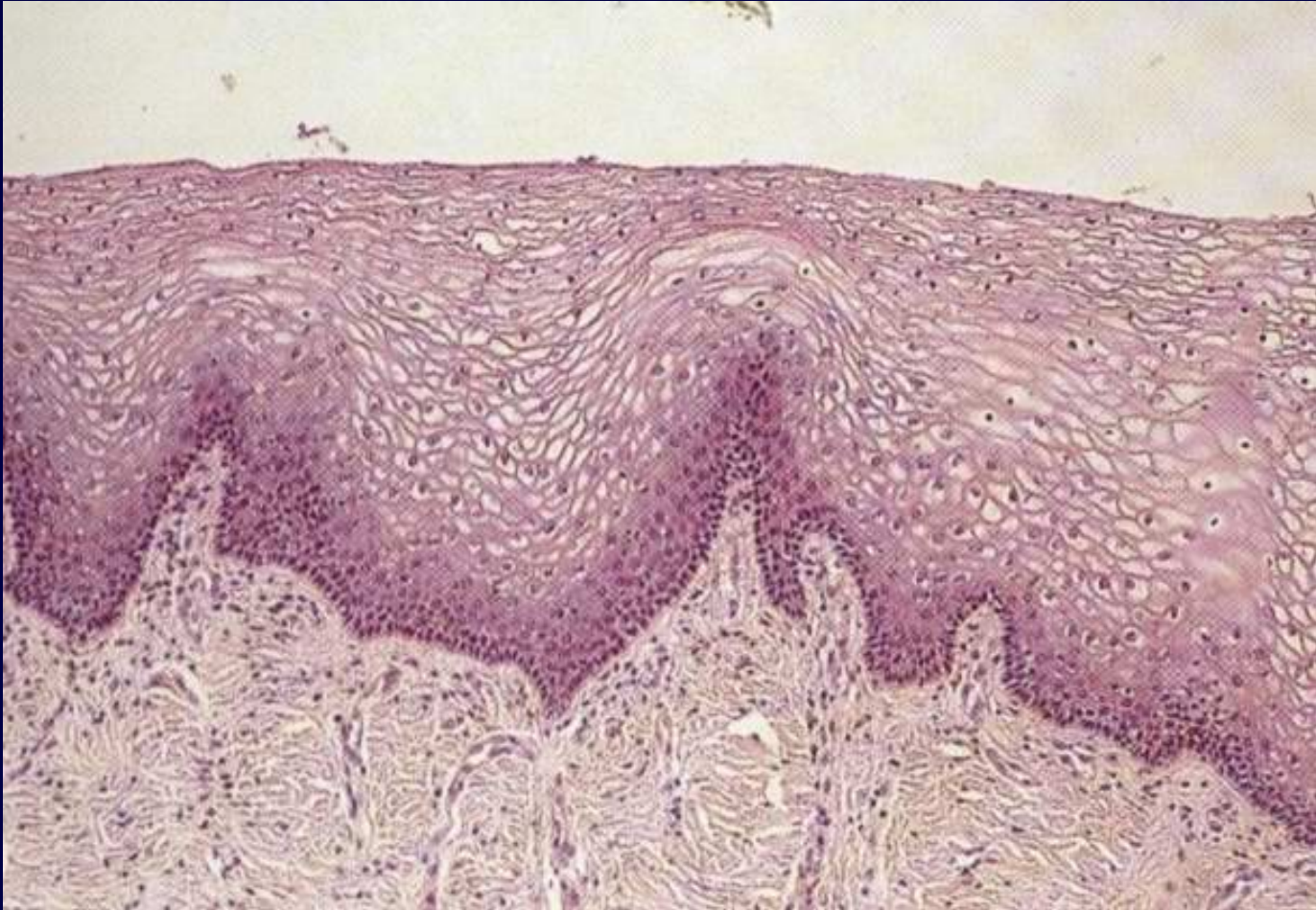
DISTRIBÚCIA HPV INFEKČIE

Krček	70 %
Vulva	25 %
Pošva	10 %
Anus	20 %

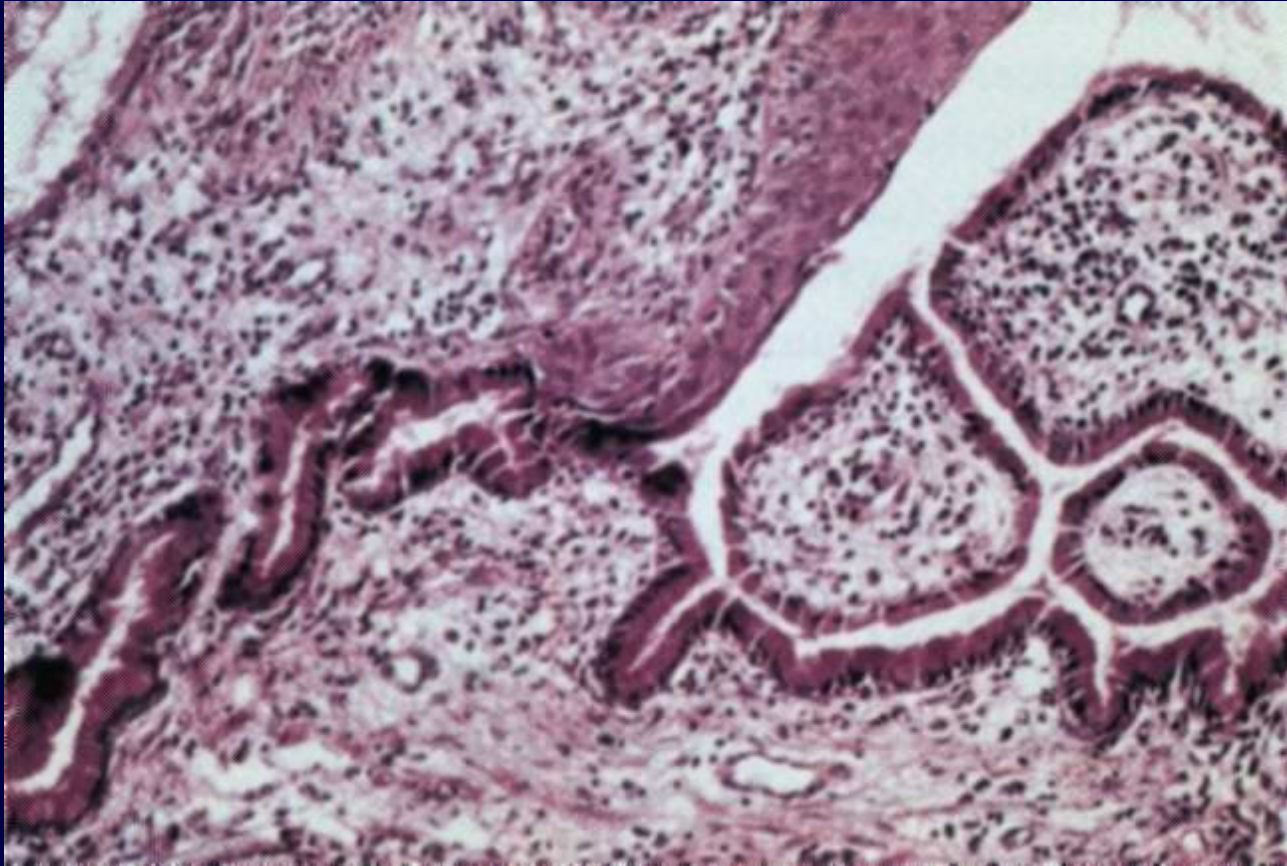
SCHÉMA CERVIXU



VIACVRSTVOVÝ DLAŽDICOVÝ EPITEL

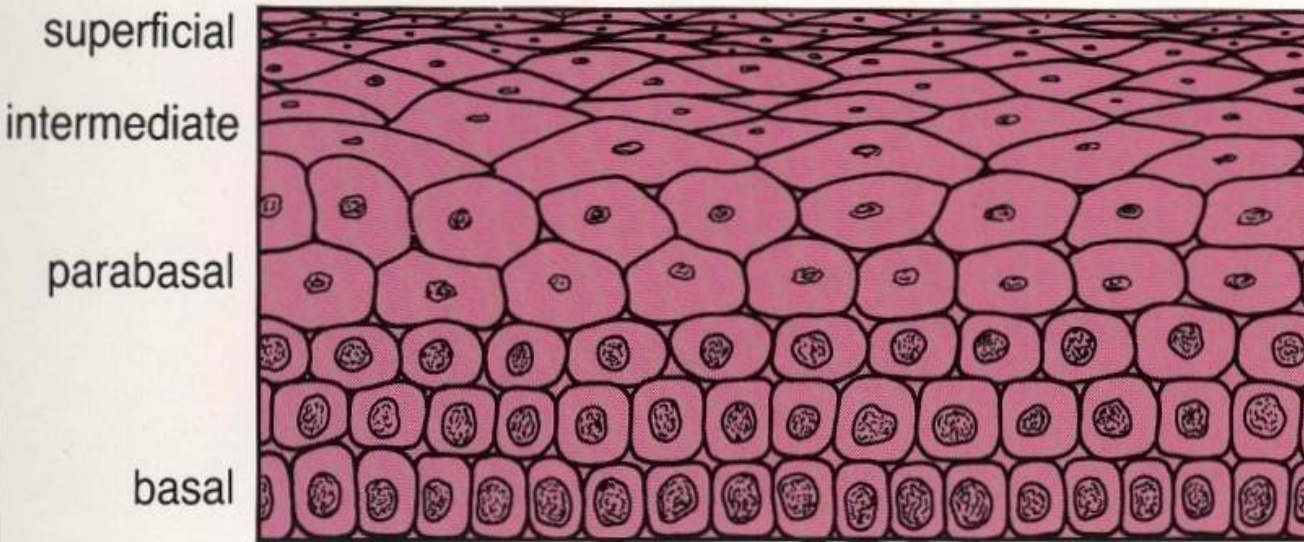


SKVAMOKOLUMNÁRNA JUNKCIA (histol.)

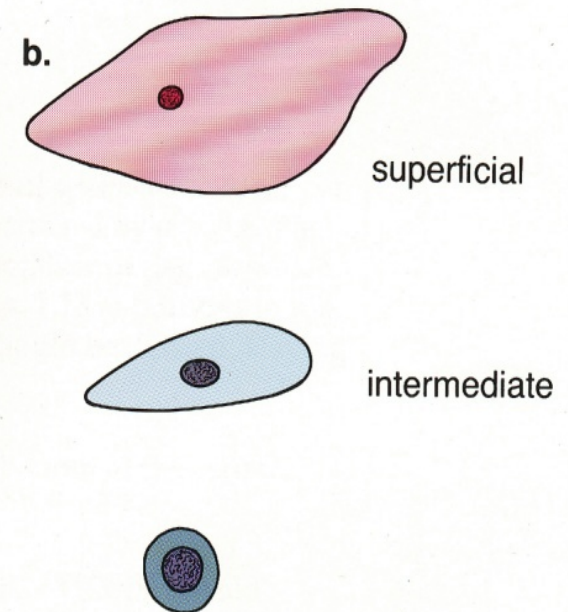


VIACVRSTVOVÝ DLAŽDICOVÝ EPITEL

a.



b.



CYTOLOGICKÝ NÁTER

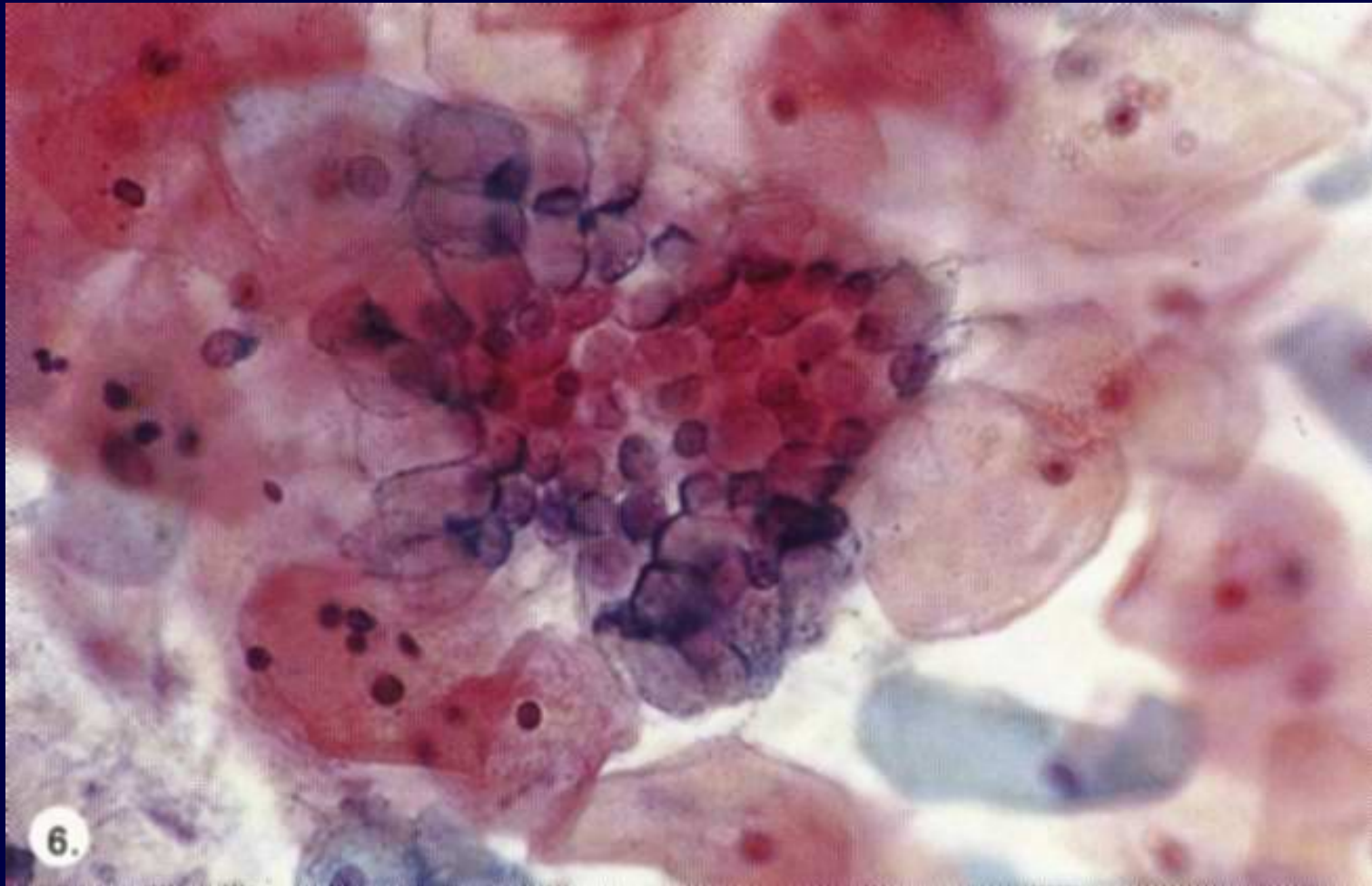
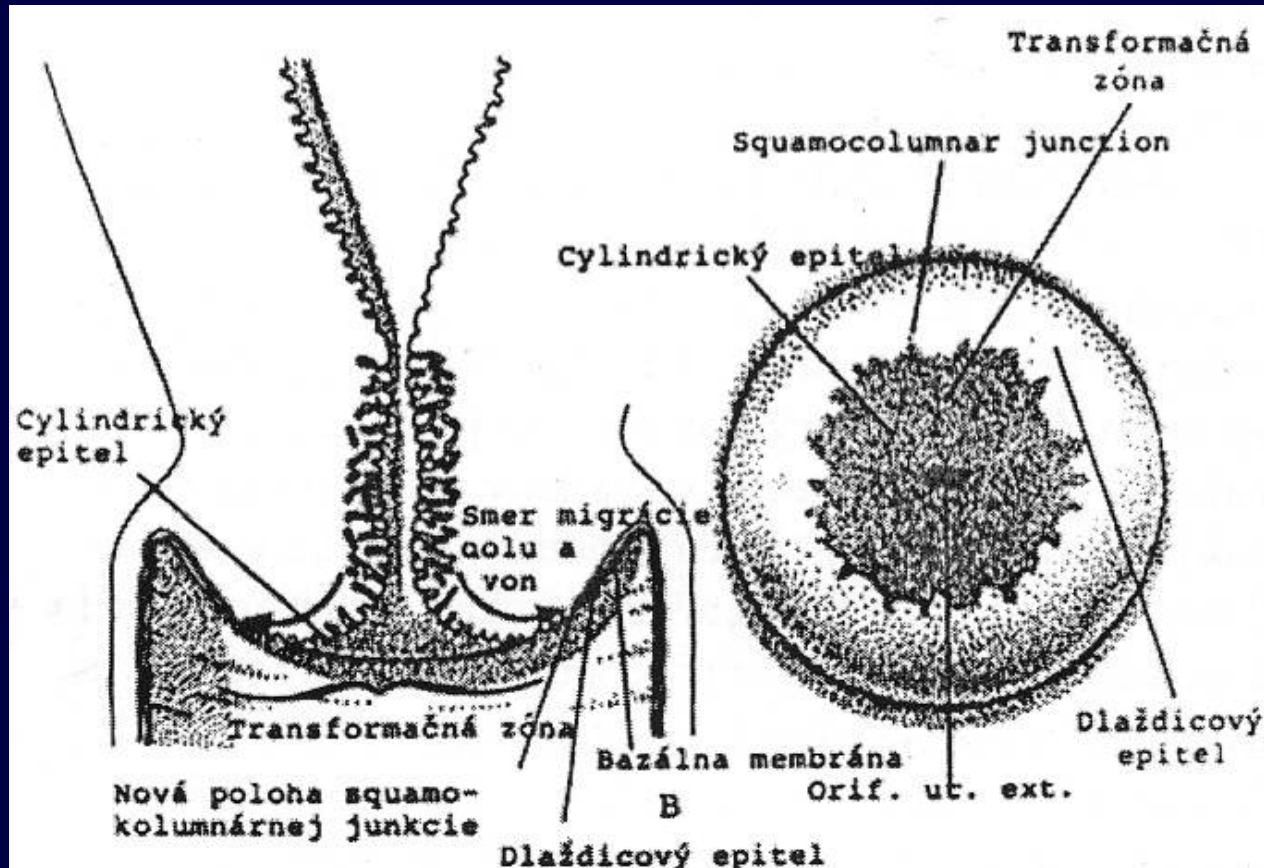
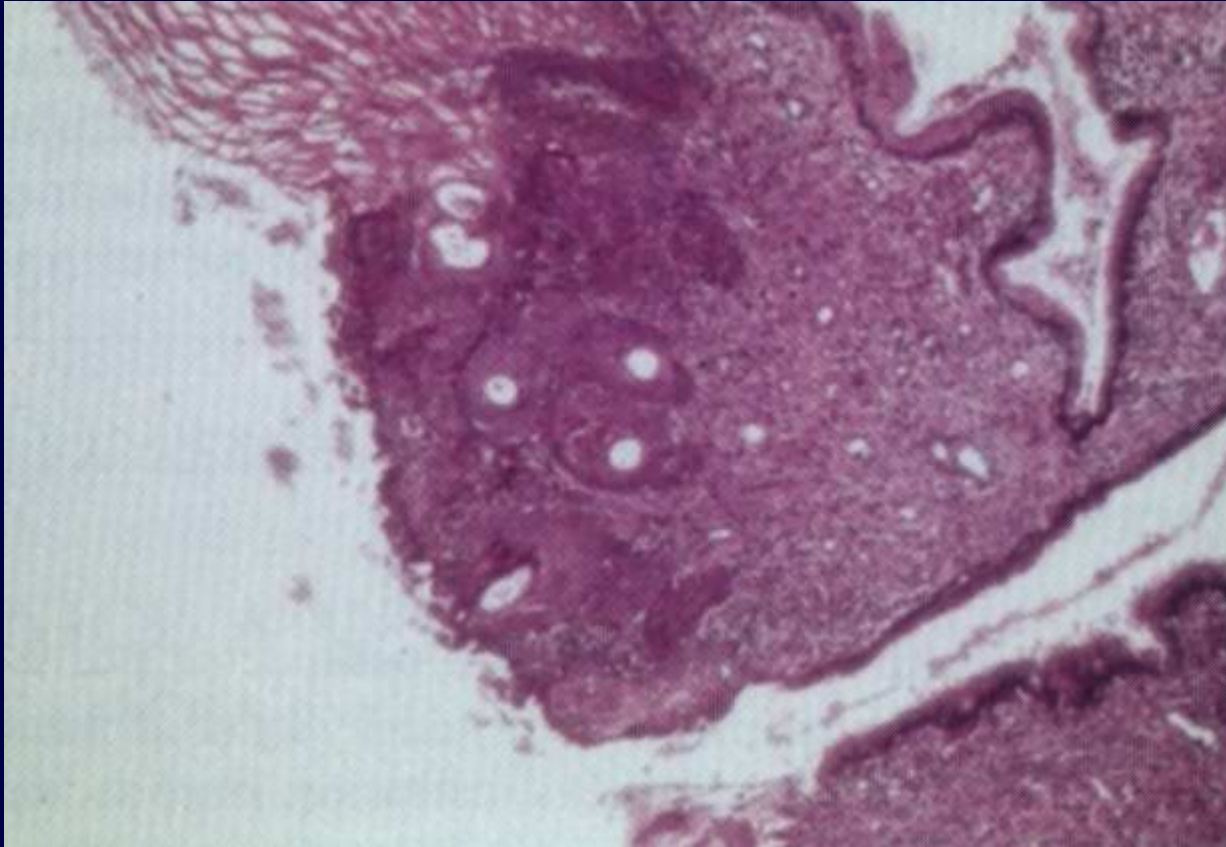


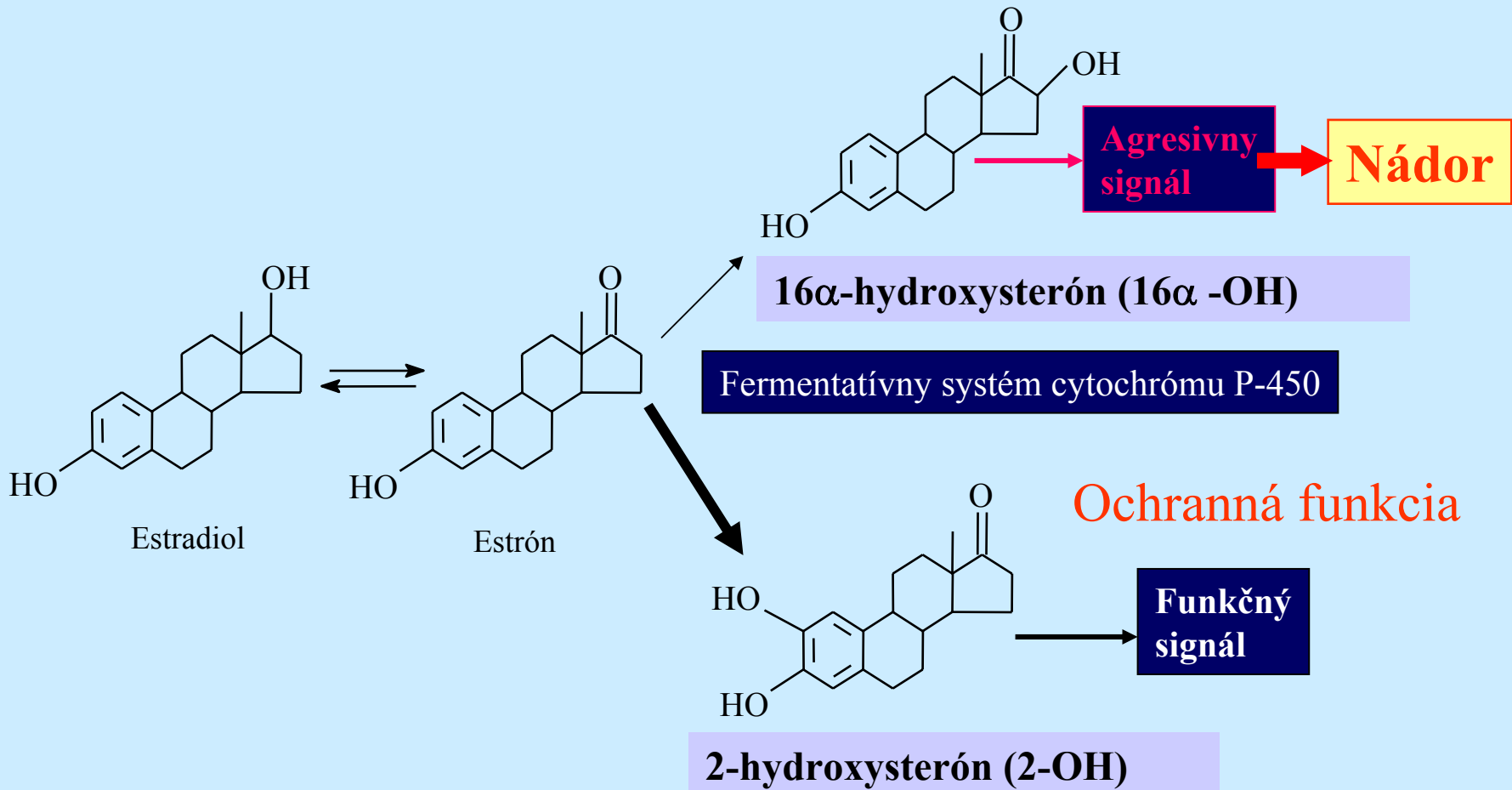
SCHÉMA TRANSFORMAČNEJ ZÓNY



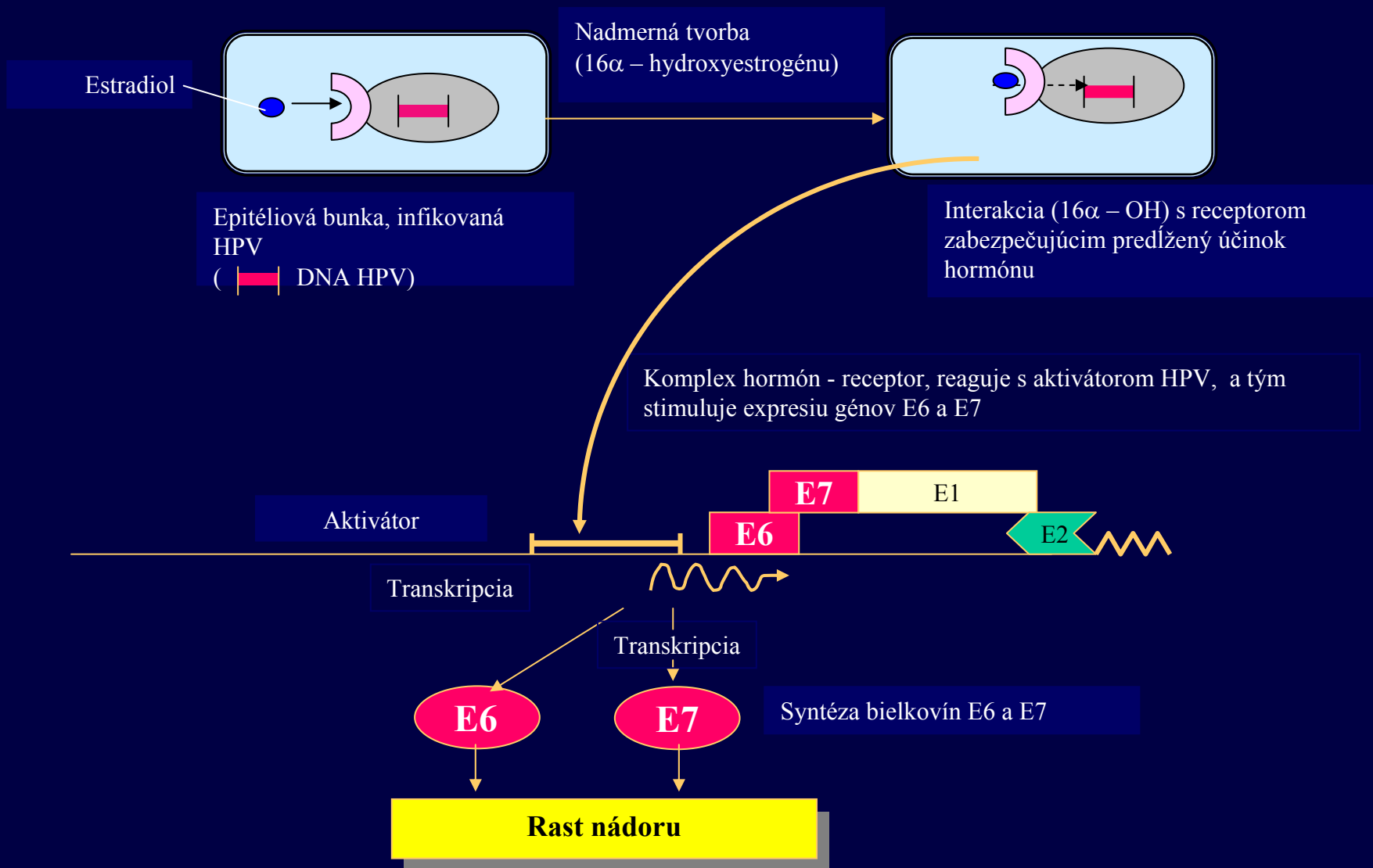
DLAŽDICOVÁ METAPLÁZIA EKTRÓPIA (histol.)



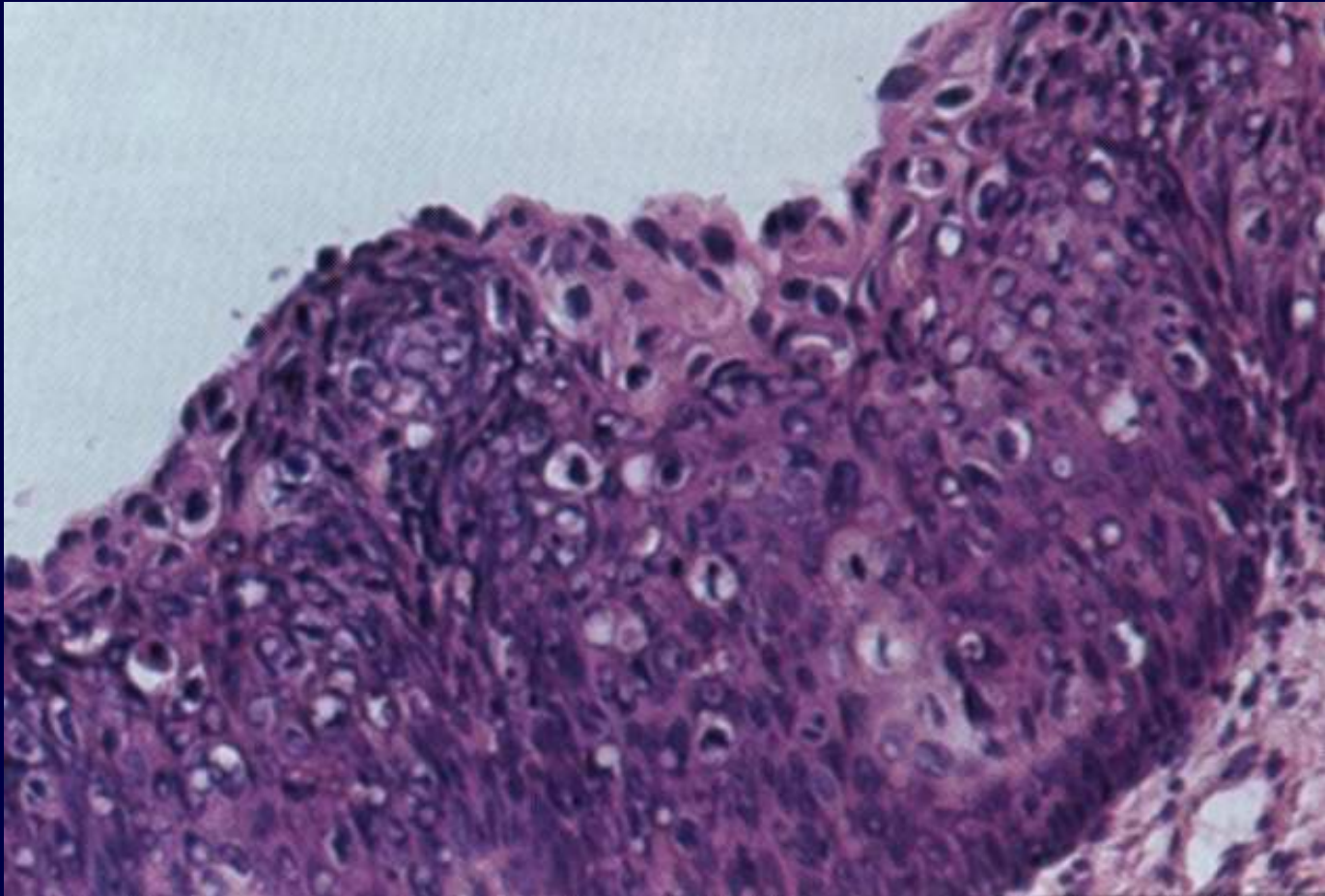
Metabolizmus estrogénu



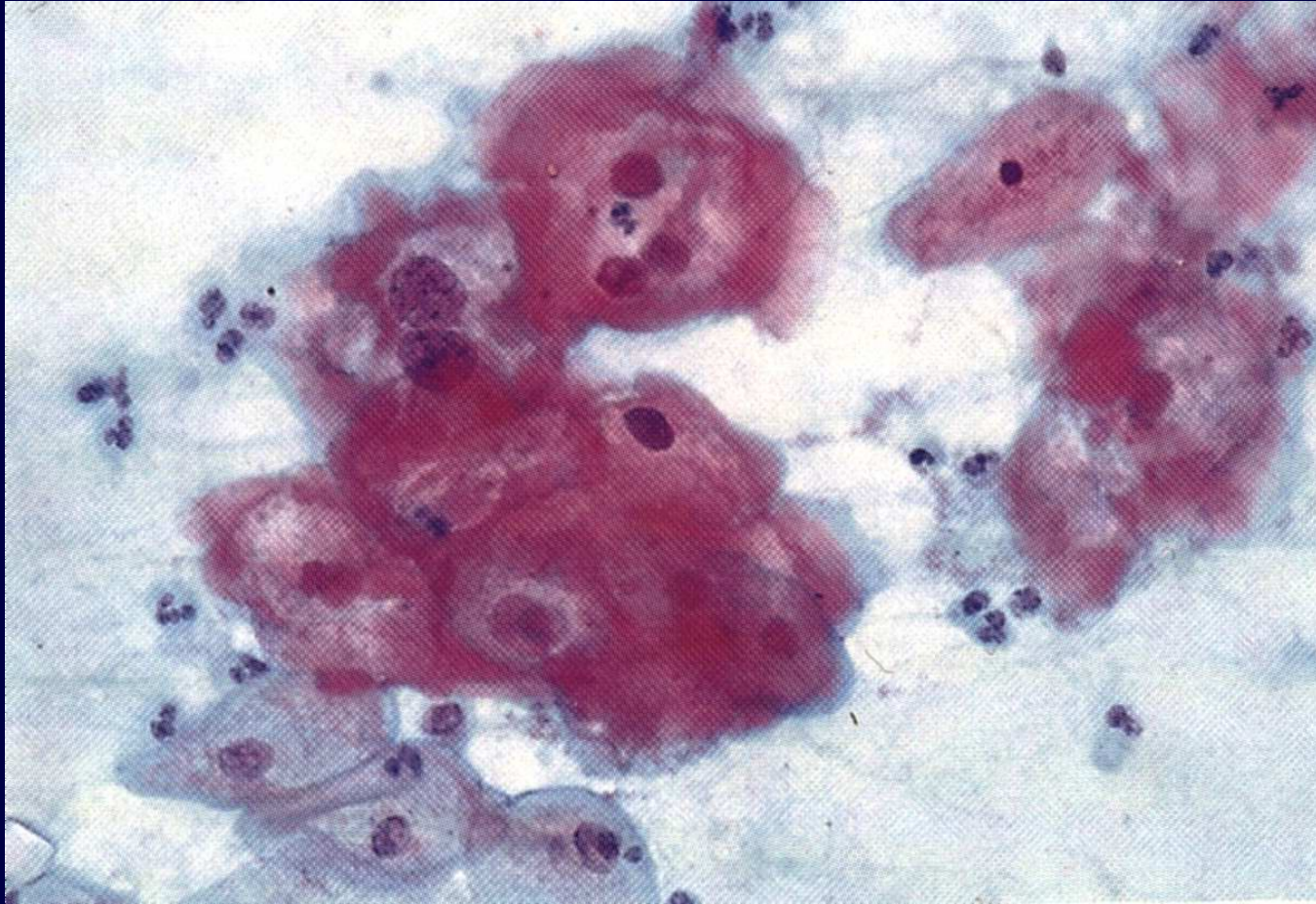
Úloha estrogénov pri vzniku nádoru z epitéliových buniek krčka maternice infikovaných HPV



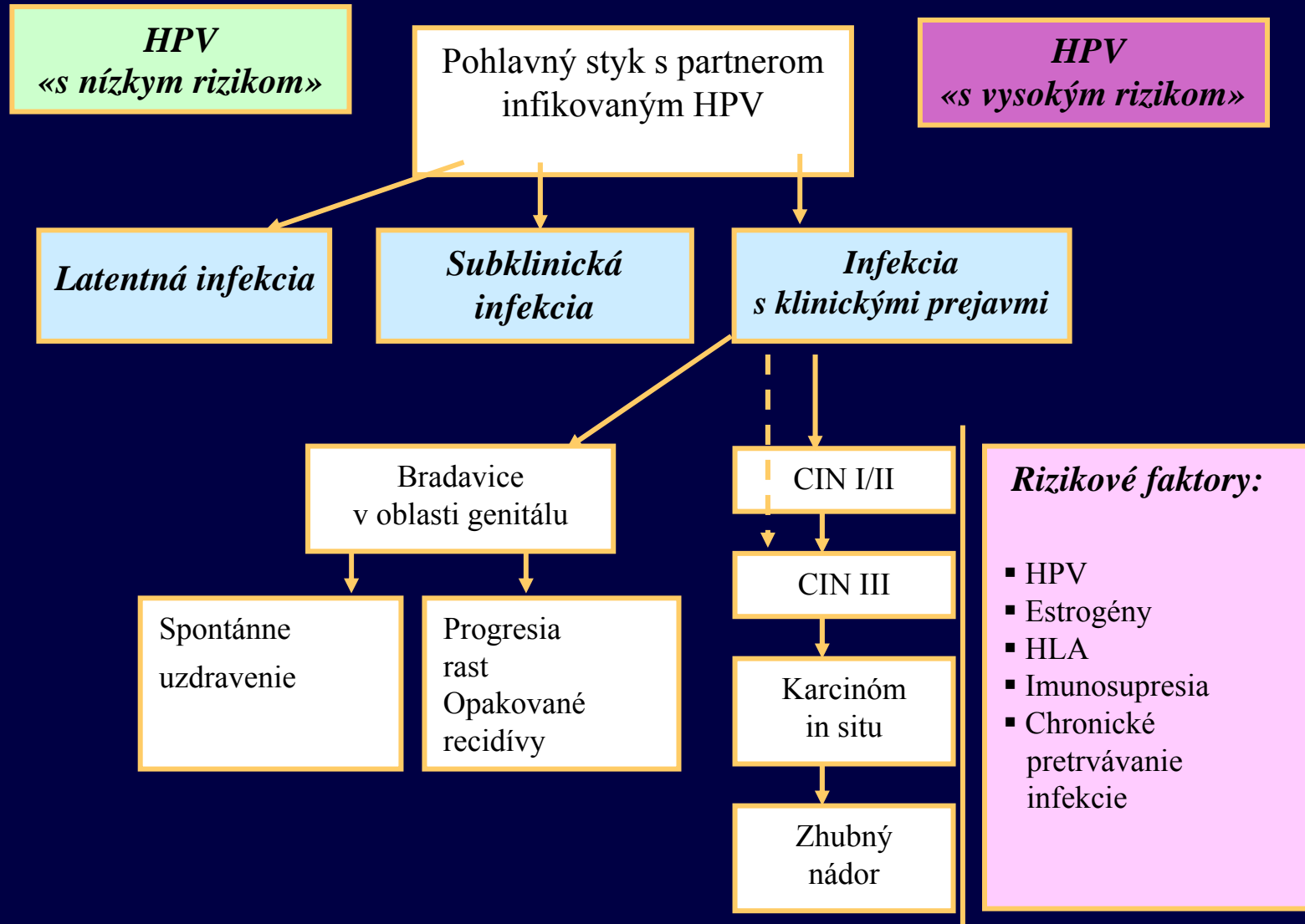
CARCINOMA IN SITU



KOILOCYTY



Infekcia papillomavírusmi (HPV)



PREJAVY INFEKCIE (1/2)

Latentná forma – môže pretrvávajúť viac rokov, nie sú žiadne subjektívne ťažkosti, je bez akýchkoľvek klinických príznakov.

V epitelových bunkách je len inaktívna vírusová DNA, chýba cytopatický efekt, nevznikajú morfológické bunkové zmeny.

Diagnostikovať sa dajú len špeciálnymi testami.

PREJAVY INFEKCIE (2/2)

Subklinické formy – nie sú makroskopické zmeny, pacientky väčšinou nemajú subjektívne ťažkosti, dajú sa diagnostikovať bežnými metódami (cytológia, histológia, kolposkopia)

Klinické formy – prebiehajú pod obrazom makroskopicky viditeľných lézií. Spektrum nálezov je veľmi široké.

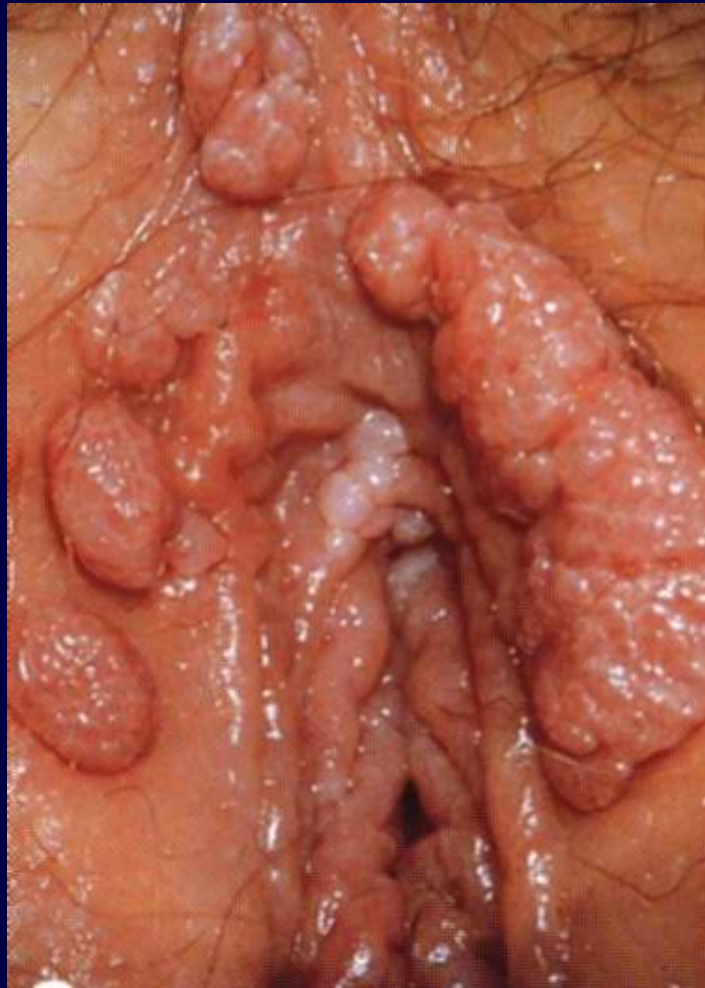
ĎALŠÍ VÝVOJ LÉZIÍ

- dochádza k regresii ochorenia, ustupujú klinické príznaky HPV infekcie,
- dysplastické zmeny postupne vymiznú,
- ochorenie je stacionárne, stupeň dysplázie sa ani časom nemení,
- ochorenie môže progredovať, dochádza k stupňovaniu dysplastických zmien epitelu až po invazívnu formu.

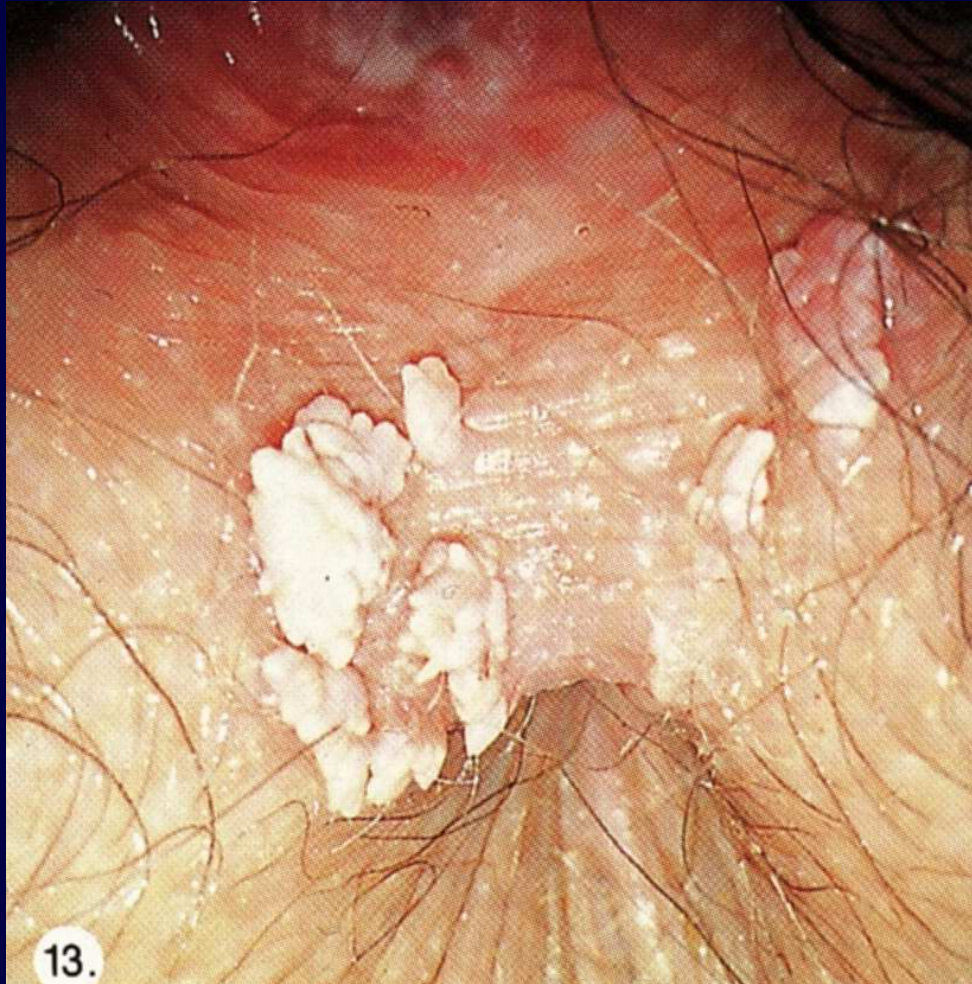
DIAGNOSTIKA

- cytológia
- kolposkópia
- biopsia
- ultrasonografia, CT, NMR
- cystoskópia, rektoskópia
- HPV typizácia

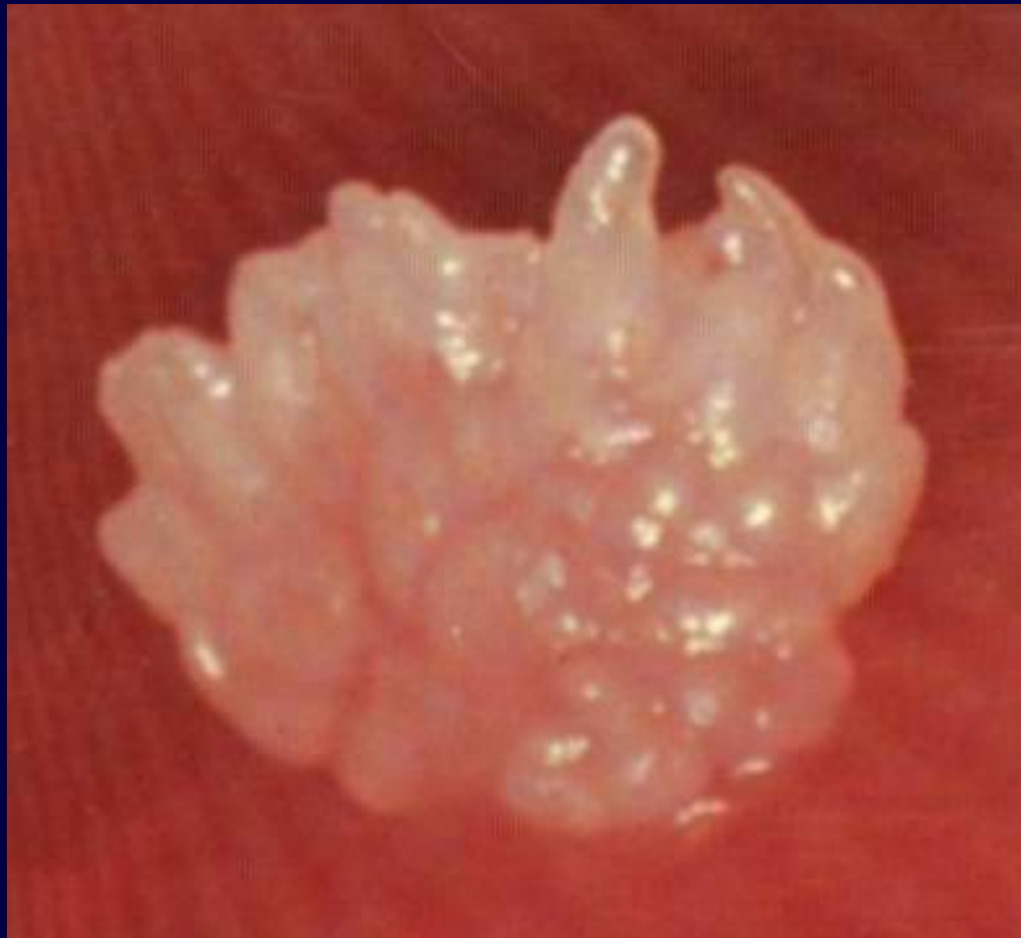
KONDYLÓMY VULVY



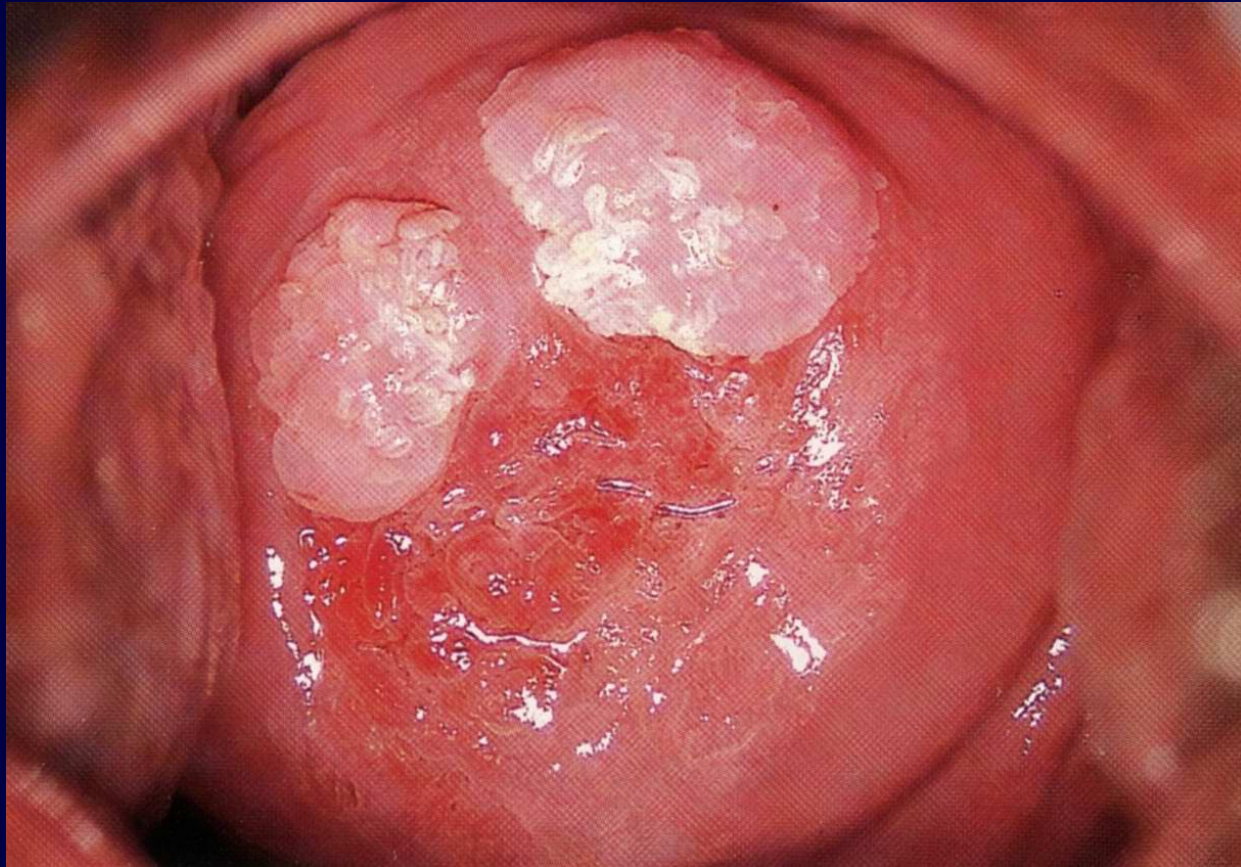
PERIANÁLNE KONDYLÓMY



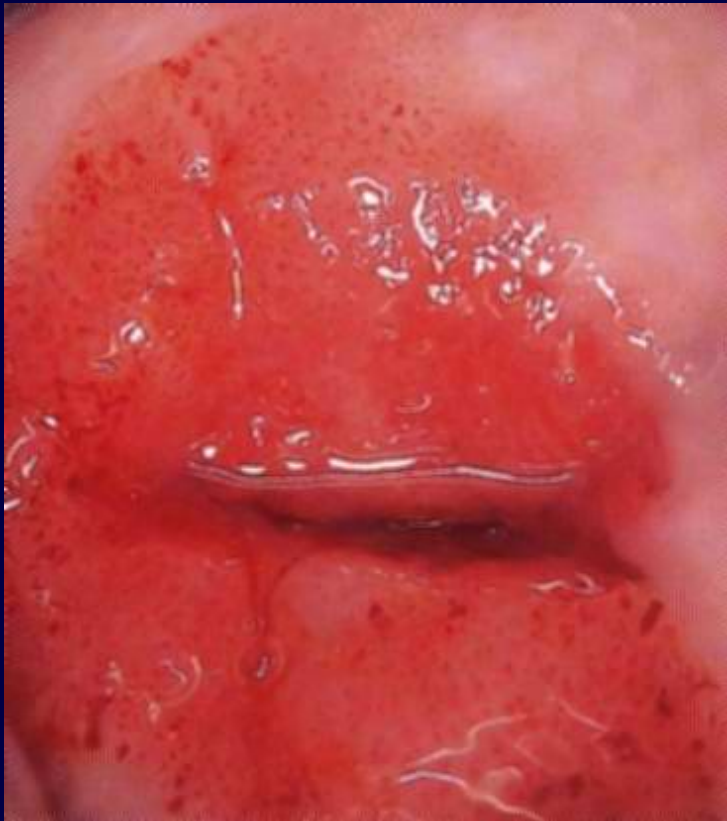
SOLITÁRNY KONDYLÓM CERVIXU



CERVIKÁLNE KONDYLÓMY



SUBKLINICKÁ INFEKČIA HPV (ACETOBIELE ZMENY)



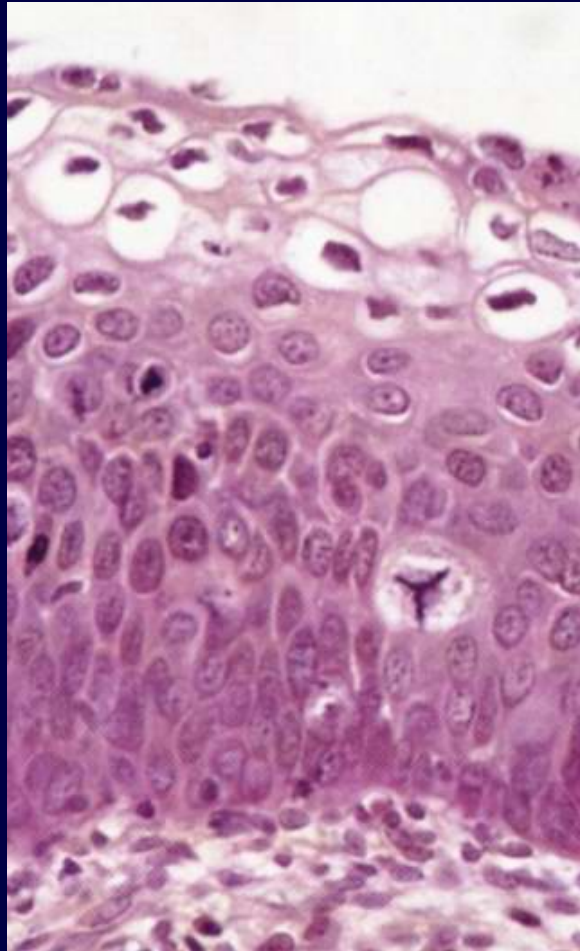
BODKOVANIE (SPODINA)



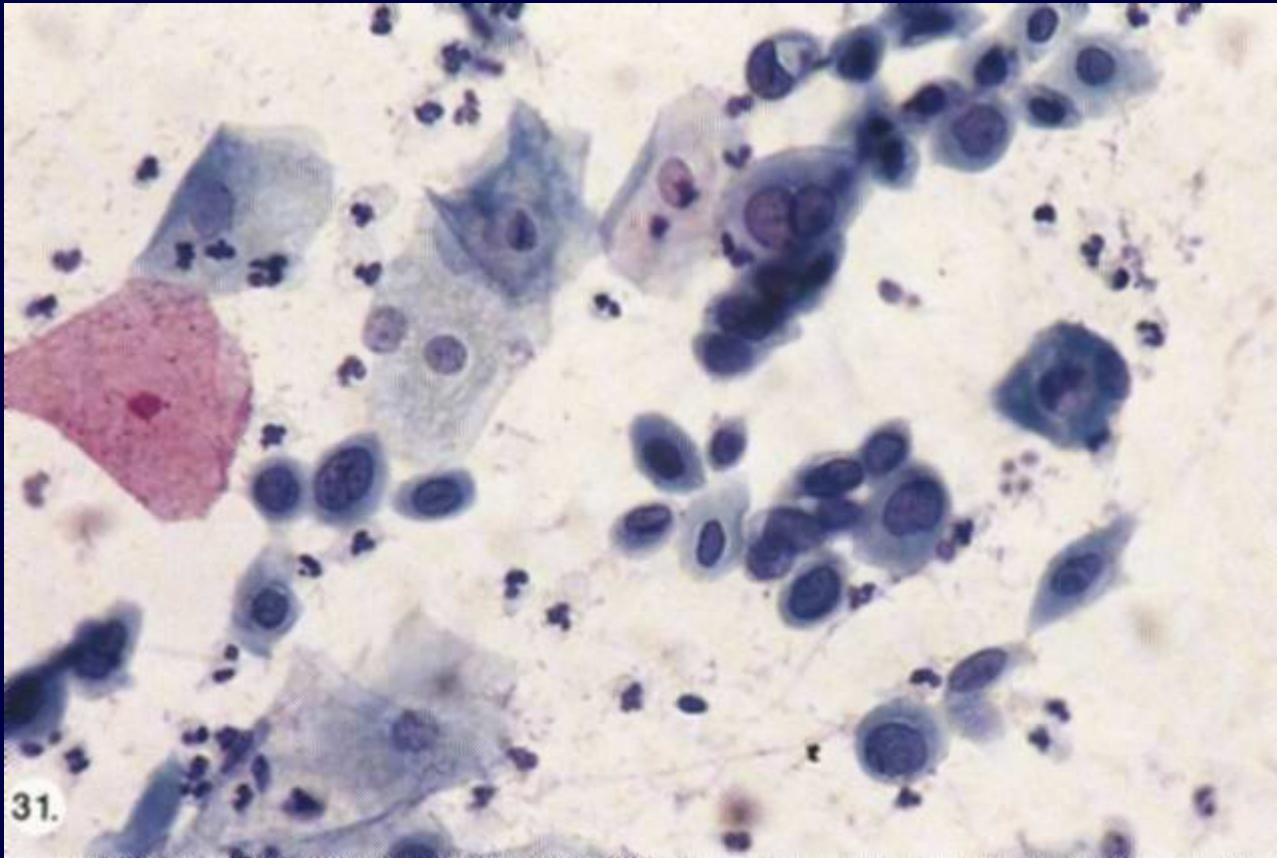
MOZAIKA (POLÍČKOVANIE)



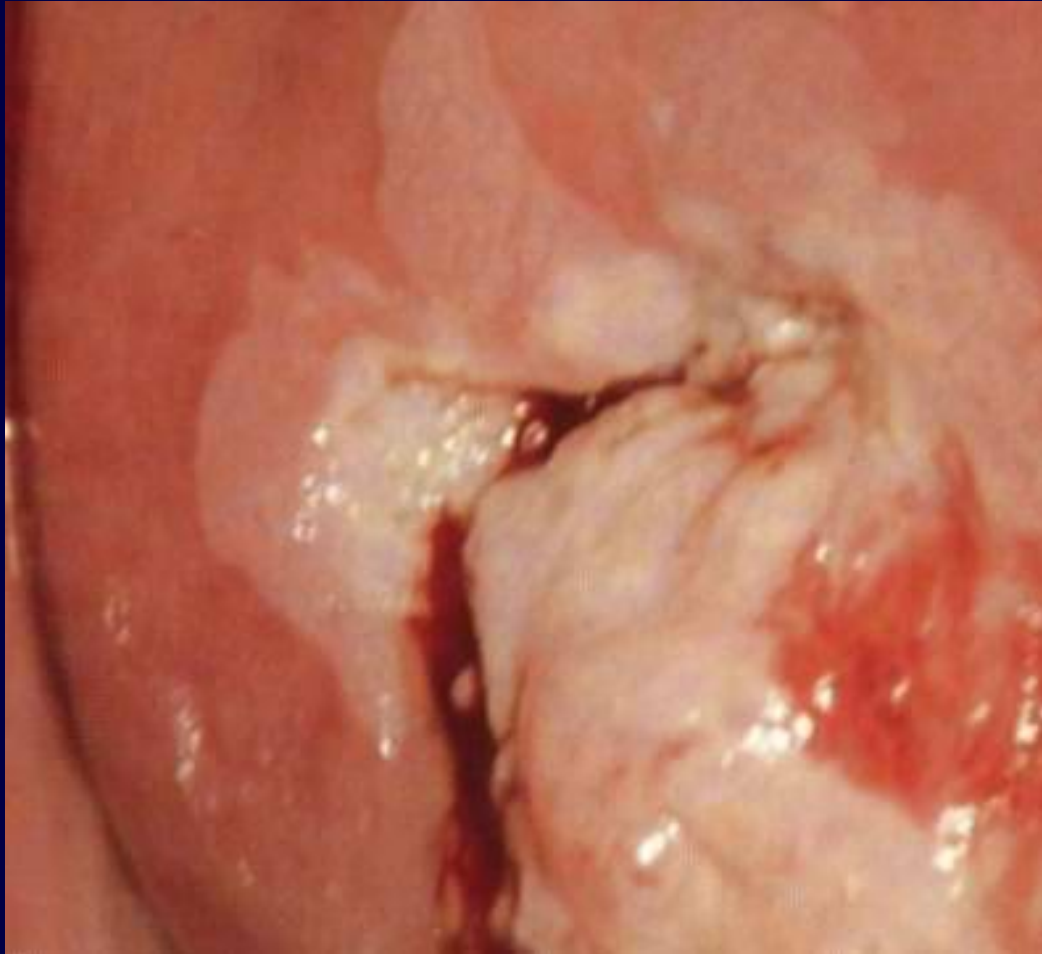
CERVIKÁLNA INTRAEPITELIÁLNA NEOPLÁZIA (CIN 3) S KOILOCYTMI (histol.)



HG SIL (TĚŽKÁ DYSPLÁZIA) (cytol.)



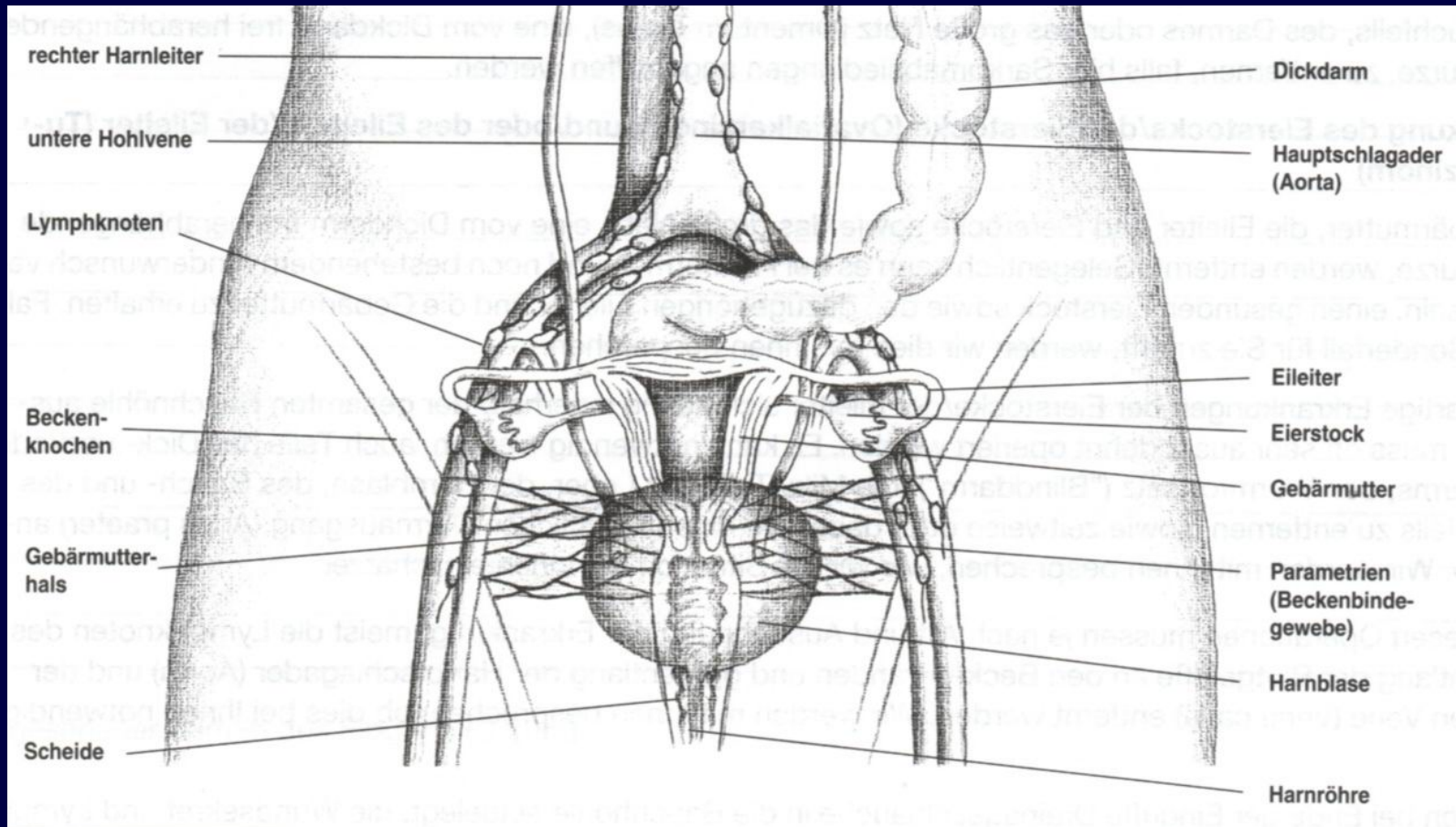
INVAZÍVNY KARCINÓM



LIEČBA KARCINÓMU CERVIXU

- chirurgická (rad. hysterektómia)
- rádioterapia
- chemoterapia
- rehabilitácia
- paliatívna starostlivosť

RADICAL HYSTERECTOMY



SKRÍNIG PREKANCERÓZ

- Preventívne vyšetrenie zdanlivo zdravých osôb, čo možno najjednoduchšou metódou, ktoré môže odhaliť hľadané ochorenie v jeho začiatočnom štádiu, resp. predštádiu.
- Také ochorenie, ktoré má vážne následky pre jednotlivca aj pre spoločnosť, má dlhú predklinickú fázu, vykazuje vysokú prevalenciu, má lepšie výsledky liečby vo včasnom štádiu.
- Metódy musia byť jednoduché, lacné, bezbolestné, znesiteľné pre zdravé osoby, nesmú spôsobovať komplikácie. Musia byť opakovateľne použiteľné, dostatočne senzitívne a špecifické.

PREBIOPTICKÉ VYŠETROVACIE METÓDY

- cytológia
- kolposkopia

LIEČBA PREKANCERÓZ

- chirurgická
- chemická
- imunoterapia
- iné

CHIRURGICKÁ LIEČBA

- klasická chirurgia
- kryoterapia
- elektroterapia (LEEP, EDK)
- laserterapia (vaporizácia, laserový nôž)

CHEMICKÁ LIEČBA

- chemická koagulácia (kys. bi- a trichlóroctová, kys. dusičná)
- chemoterapeutiká (podofylín, 5-fluorouracil)

IMUNOTERAPIA

- interferóny,
- vakcinácia (profylaktická, terapeutická)

INÉ

- indol-3-karbinol

VAKCINÁCIA

- Bivalentná HPV-16/18 vakcína – Cervarix
GlaxoSmithKline
- Kvadrivalentná HPV-6/11/16/18 vakcína – Gardasil
Merck

Vlastnosti:– profylaktické VLPs vakcíny

- vysoko imunogenické
- plne non-infekčné a non-onkogénne
- tri dávky behom 6 mesiacov
- vysoká hladina protilátok aj po 42 mesiacoch
- klinické skúšanie fáza I a II ukončené, fáza III 2 štúdie ukončené, 1 dobieha

INDOL-3-KARBINOL (INDONAL[®]) (1/2)

- je to látka známa predovšetkým pre svoje hormón modulujúce účinky
- vyskytuje sa v niektorých zeleninách, o ktorých je známe, že majú protirakovinový účinok (napr. brokolica, karfiol, kapusta)
- klinickým testovaním sa zistilo, že pôsobí na ľudské telo vo viacerých rovinách:
 - pozitívne ovplyvňuje hormonálny metabolizmus
 - ochraňuje zdravé bunky
 - likviduje nádorové bunky

INDOL-3-KARBINOL (INDONAL[®]) (2/2)

- obnovuje a zvyšuje aktivitu tumor-supresorových génov p21
- blokuje rastové faktory
- provokuje v bunkách ich vlastnú deštrukciu (apoptózu)
- má silné antioxidačné účinky
- priaznivo ovplyvňuje vzájomný pomer metabolitov estrogénov v prospech 2 α -hydroxyestrónu

ZÁVERY

- karcinóm krčka maternice vyvolávajú vysokorizikové typy HPV
- primárna prevencia bude možná vakcináciou
- sekundárnou prevenciou – skríningom prekanceróz a ich liečbou možno tiež zabrániť vzniku rakoviny
- monogamia, zdravý spôsob života, doplnky výživy významne znižujú získanie infekcie, resp. zvýšia pravdepodobnosť spontánneho vyliečenia

v

• p