

Dystrofie a prekancerózy rodidel



MUDr. Ondřej Vošta
Ústav pro péči o matku a dítě

Vulvární dermatózy (dystrofie vulvy)

- Dystrofie rodidel
 - obsolentní termín pro nenádorová a neinfekční onemocnění vulvy
 - vhodnější pojem je **vulvární dermatóza**
 - Široké spektrum onemocnění, často dermatologických
 - Léčba ve spolupráci s dermatovenerologem

- Nejčastějším onemocněním z této skupiny v ambulanci gynekologa:
 - Lichen sclerosus

- Další dermatózy vulvy
 - Skvamózní hyperplazie
 - Lichen simplex, lichen planus, atopická dermatitida, pemfigus, pemfigoid, psoriáza, vitiligo, melanocytární léze a mnohé další

Lichen sclerosus

- Dříve nazýván lichen sclerosus et atrophicus nebo krauróza
- Etiologie: neznámá, často familiárně (imunita, dráždění, infekce?)
- Incidence se odhaduje asi na 14 : 100 000
- Výskyt většinou postmenopauzálně, ale i prepubertálně
- Benigní onemocnění, ale v 3-5% v jeho terénu vzniká karcinom (v důsledku chronické iritace sliznice)
- Klinika:
 - bělavé okrsky **ztenčené** kůže, zúžení introitu, fisury, povrchové eroze a ulcerace
 - vzácně i extragenitální léze (nemalignizují)
 - nepokračuje na pochvu ani za genitofemorální rýhy
 - úporný pruritus (svědění) a dyspareunie (nepříjemné pocity až bolesti při koitu)



27 let



63 let

Lichen sclerosus

- Diagnostika
 - Typický klinický obraz
 - Biopsie suspektních ložisek
- Léčba
 - Obtížná
 - konzervativně
 - silné topické kortikosteroidy – např. „Dermovate“ (klobetasol) s postupným vysazováním
 - lubrikancia při koitu, volný oděv, nedráždivá kosmetika
 - chirurgicky
 - excize, vulvektomie (časté rekurence)
- Dispenzarizace (sledování)
 - á ½ roku

Skvamózní hyperplazie

- Představována naopak ložisky **ztluštění epitelu**
- jeví se převážně jako bělavá až bílá vyvýšená ložiska – leukoplakie.
- řada lézí je rovněž smíšených, jevících oblasti lichen sclerosus i ložiska skvamózní hyperplazie.

Další dermatózy

- **Lichen simplex:** sekundární kožní nemoc z chronického škrábání (nasedá na jiné dermatitidy), šupiny, erytém, ztlustění
- **Lichen (ruber) planus:** bělavé až červené léze vulvy, ztlustění (klinika obdobně jako lichen sclerosus)
- **atopická dermatitida (atopický ekzém):** chronické svědivé onemocnění kůže
- **pemfigus, pemfigoid:** puchýřnatá onemocnění
- **Psoriáza (lupenka):** autoimunitní nemoc kůže
- **Vitiligo:** autoimunitní porucha pigmentace (Michael Jackson)
- **Melanocytární léze**

Lichen simplex



Vitiligo



Psoriáza



Atopická dermatitida

Prekancerózy rodidel

Prekanceróza

- Prekanceróza je preinvazivní intraepiteliální léze, která má stejnou etiopatogenezi jako invazivní karcinom. Mikroskopicky viditelná buněčné atypie. Stále progreduje a hrozí vývoj v invazivní karcinom, který trvá i 10–15 let.
- Prekancerózy jsou většinou asymptomatické, nevytvářejí metastázy a při jejich kompletním odstranění dojde k úplnému vyléčení z nemoci.
- Rozlišujeme
 - Prekancerózy dolního genitálního traktu
 - vulvy, pochvy, děložního hrdla, anu
 - Prekancerózy endometria (těla děložního)

V rodidlech se vyskytují fyziologicky **dva typy epitelu**:

- *vrstevnatý dlaždicobuněčný epitel* na vulvě (rohovějící) a vagině (nerohovějící)
- *jednořadý cylindrický epitel* endometria a žláz
- na děložním hrdle se vyskytují oba s rozhraním v podobě transformační metaplastické zóny

Prekanceróza může vznikat z obou typů epitelu.

- **HPV = human papillomavirus**

- Pro většinu prekanceróz vulvy, pochvy, cervixu a anu je zásadní příčinou vzniku chronická infekce vysoce rizikovými HPV (jedná se o biologický karcinogen)

- Pohlavně přenosný DNA virus
- Setká se s ním až 80% populace
- Stovky typů, označovány čísly (16, 18, 33 atd..)

- Dělí se do dvou skupin

- HPV-LR (low-risk) = neonkogenní (6, 11 atd.), virová DNA zůstává extrachromozomálně
 - HPV-HR (high-risk) = onkogenní (16, 18, 33, 31, 45 atd.), zabudování virové DNA do hostitelské DNA
- Doba od nákazy do rozvoje nádoru je 10 – 15 let
 - Většinu nákaz zničí náš imunitní systém, pro rozvoj nádoru je důležitá chronicita nákazy!
 - K rozvoji nádoru nestačí virus sám, je třeba dalších tzv. kofaktorů!
 - kouření, časná koitarché (před 17 rokem), imunodeficience, promiskuita, sexuálně přenosné choroby

- **HPV = human papillomavirus**

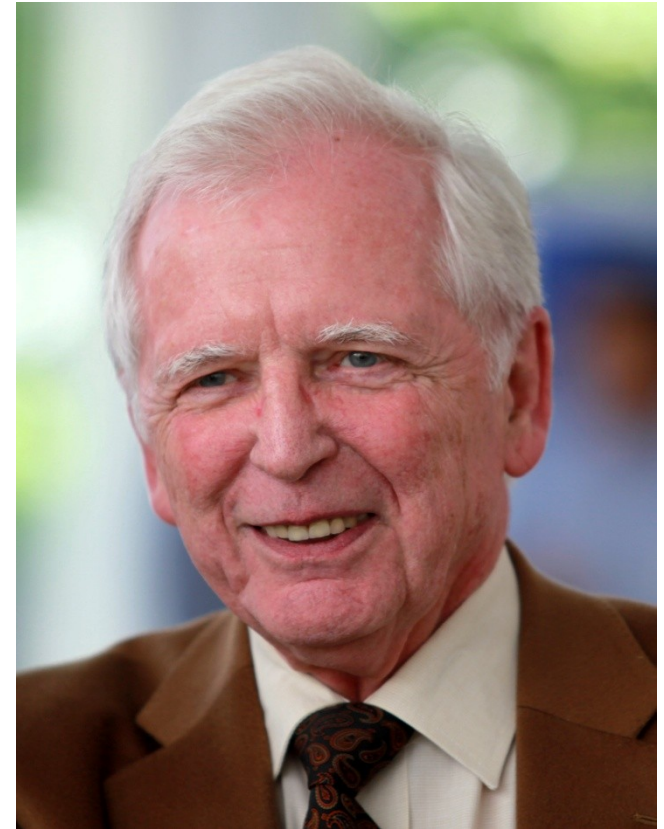
- Kromě lézí na genitálu napadají i další orgány a tkáně
 - Hrtan (laryngeální papilomatóza, nádory)
 - Kůže (bradavice)
 - Anus

- HPV dependentní gynekologická onemocnění:

- Condylomata acuminata (genitální bradavice)
- Prekancerózy
- Zhoubné nádory

- **Prevence nákazy**

- Primární
 - kondom, sexuální abstinence, očkování (Cervarix, Silgard, Gardasil9)
- Sekundární
 - screeningové programy



prof. Harald zur Hausen
objevitel role HPV viru u
karcinomu cervixu

držitel Nobelovy ceny



Condylomata accuminata

Prekancerózy vulvy

- Vzácné, výskyt mezi 40. a 50. rokem, tedy 10 – 15let před maximem výskytu karcinomu
- Rozdělení
 - **Nedlaždicové (předstupeň ostatních nádorů vulvy)**
 - Pagetova nemoc (vyskytuje se i na prsu = mamární, zde na vulvě tzv. extramamární)
 - vypadá jako ekzém (červené, olupující se léze)
 - jde o adenokarcinom in situ
 - Melanocytární léze (předstupeň melanomu)
 - **Dlaždicobuněčné (předstupeň dlaždicobuněčného karcinomu)**
 - LSIL (dříve uVIN) – odpovídá condylomatům a VIN I
 - HSIL (dříve uVIN)
 - DVIN

- DVIN
 - Starší ženy (55 – 85let)
 - V terénu lichen sclerosus a jiných dermatóz
 - Nesouvisí s HPV infekcí, ale kumulace mutací (věk)
 - Vysoké riziko progresu v karcinom
 - Horší prognóza

- HSIL (dříve uVIN – odpovídá VIN II a III)
 - Mladší (35 – 65let)
 - Většina lézí
 - V souvislosti s HPV, kuřáčky, promiskuitní
 - Lepší prognóza



Extramamární Pagetova nemoc

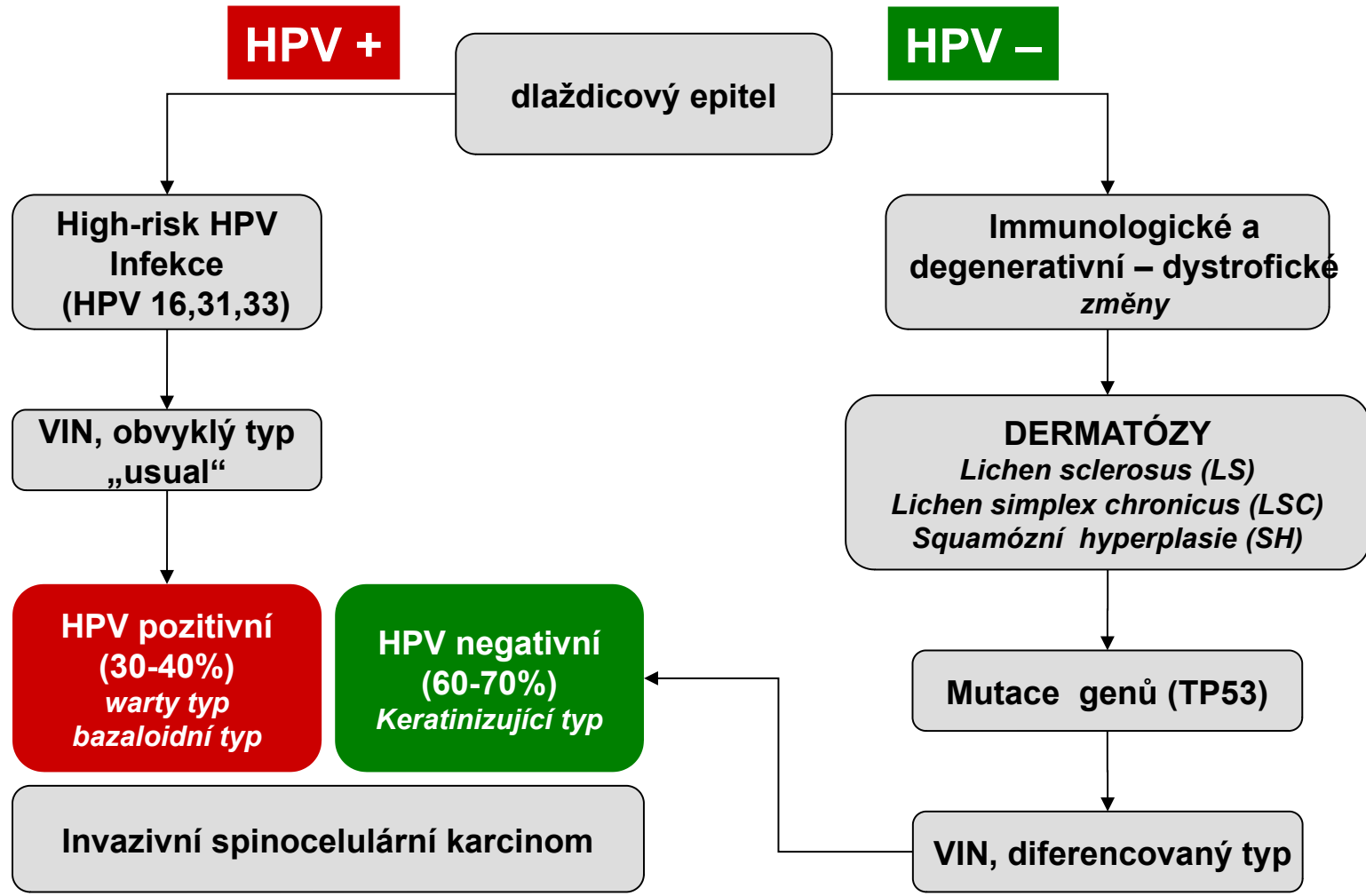


Schéma vzniku dlaždicobuněčných prekanceróz a karcinomů vulvy podle HPV (převzato: prof. Rob)

Prekancerózy vulvy (VIN)

- Klinika
 - Asymptomatické
 - Symptomy (pruritus, dyspareunie, bolesti)
- Diagnostika
 - gyn. vyšetření, vulvoskopie, **biopsie** a histologická verifikace
- Léčba
 - Výjimečně konzervativně (pouze HSIL)
 - Imunomodulační masti
 - Chirurgicky (dominantní metoda)
 - Excizní metody (vytnutí ložiska až vulvektomie)
 - Destrukční metody (laser vaporizace)



Prof. Rob

HSIL – HPV dependentní

Ukázka chirurgické léčby prekancerózy vulvy (široká excize suspektního ložiska)



Prekancerózy vaginy (VAIN)

- Velmi vzácné (není zde metaplazie)
- Hlavním etologickým faktorem HPV infekce
- Nejčastěji v horní třetině pochvy (až 80%)
- Nejčastěji (až 90%) v laterálních pólech v poševním pahýlu po hysterektomii pro prekancerózu nebo karcinom
- Také může být současný výskyt na cervixu a v pochvě

Prekancerózy děložního hrdla

- Časté z důvodu výskytu metaplazie na rozhraní dlaždicobuněčného a cylindrického epitelu (oblast buněčné přestavby je náchylnější k nákaze).
- Drtivá většina HPV dependentní (HSIL 99,5%, AIS 95%)
- 2 skupiny:
 - dlaždicobuněčného epitelu
 - LSIL (dříve CIN1)
 - HSIL (dříve CIN 2 a 3)
 - žláзовého epitelu
 - AIS

Nomenklatura třístupňová CIN1-3 se opouští. Je snaha sjednotit cytologickou, kolposkopickou a histologickou klasifikaci do dvou stupňů

	Histologie	Cytologie	Kolposkopie
Dlaždicové	LSIL (CIN1)	LSIL	LG léze
Dlaždicové	HSIL (CIN2 a 3)	HSIL	HG léze
Žláзовé	AIS	AIS	Není nomenklatura

Dlaždicová intraepiteliální léze (SIL)

SIL – LG (nízký stupeň)

SIL – HG (vysoký stupeň)

Kondylom

Cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN)

Grade I

Grade II

Grade III

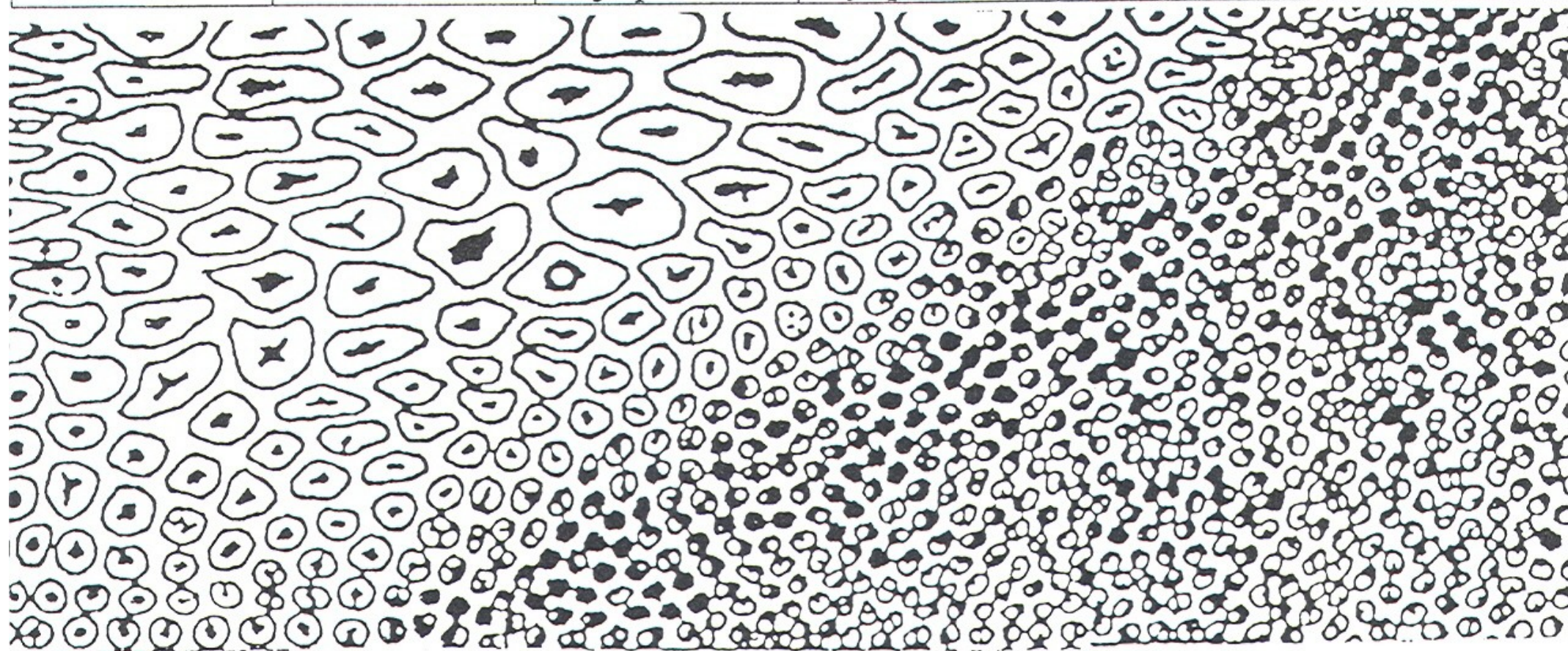
Normální

Dysplázie I

Dysplázie II

Dysplázie III

CIS



Transformační zóna (metaplastický dlaždicový epitel)

Původní skvamokolumnární junkce

Nová skvamokolumnární junkce

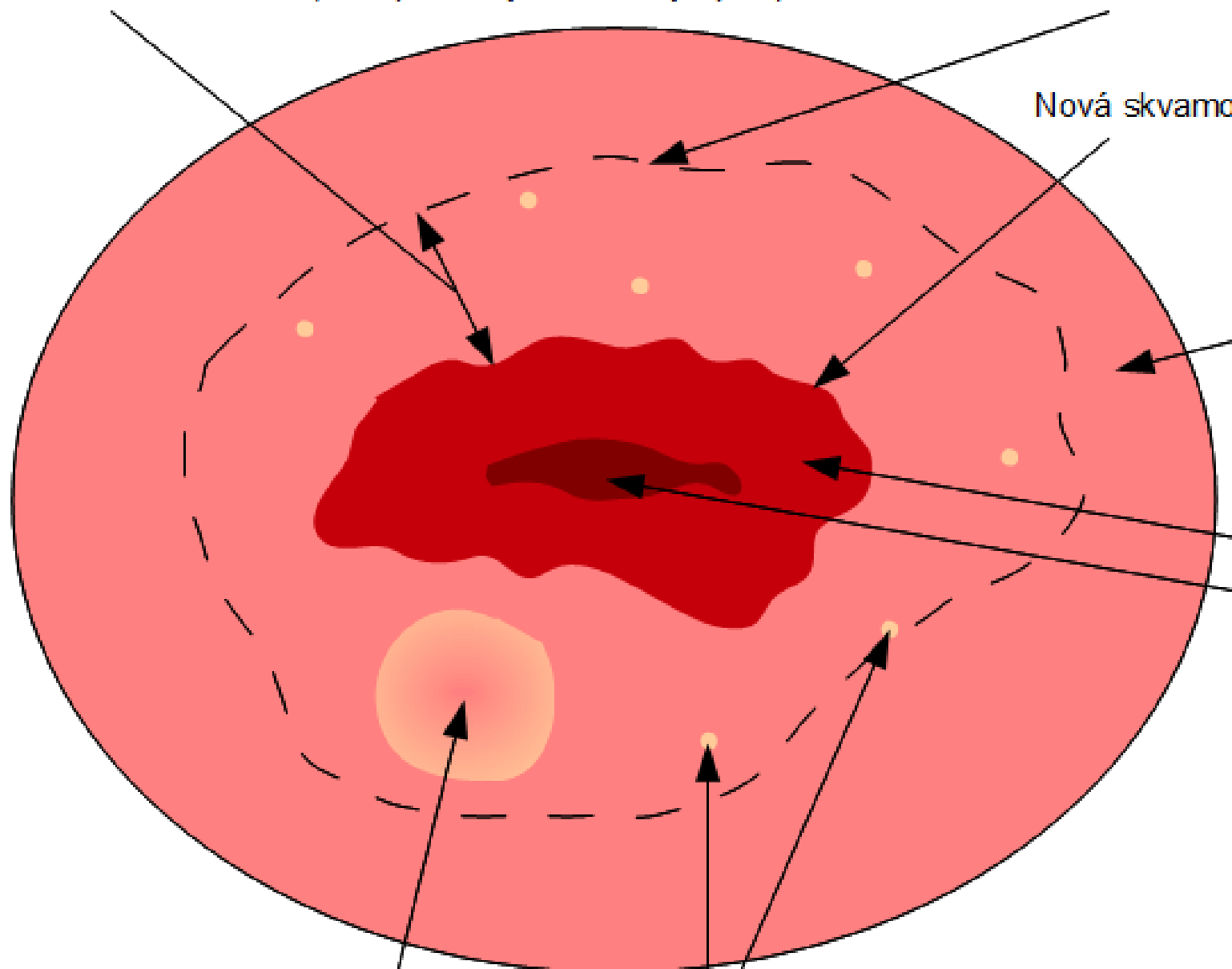
Dlaždicový epitel

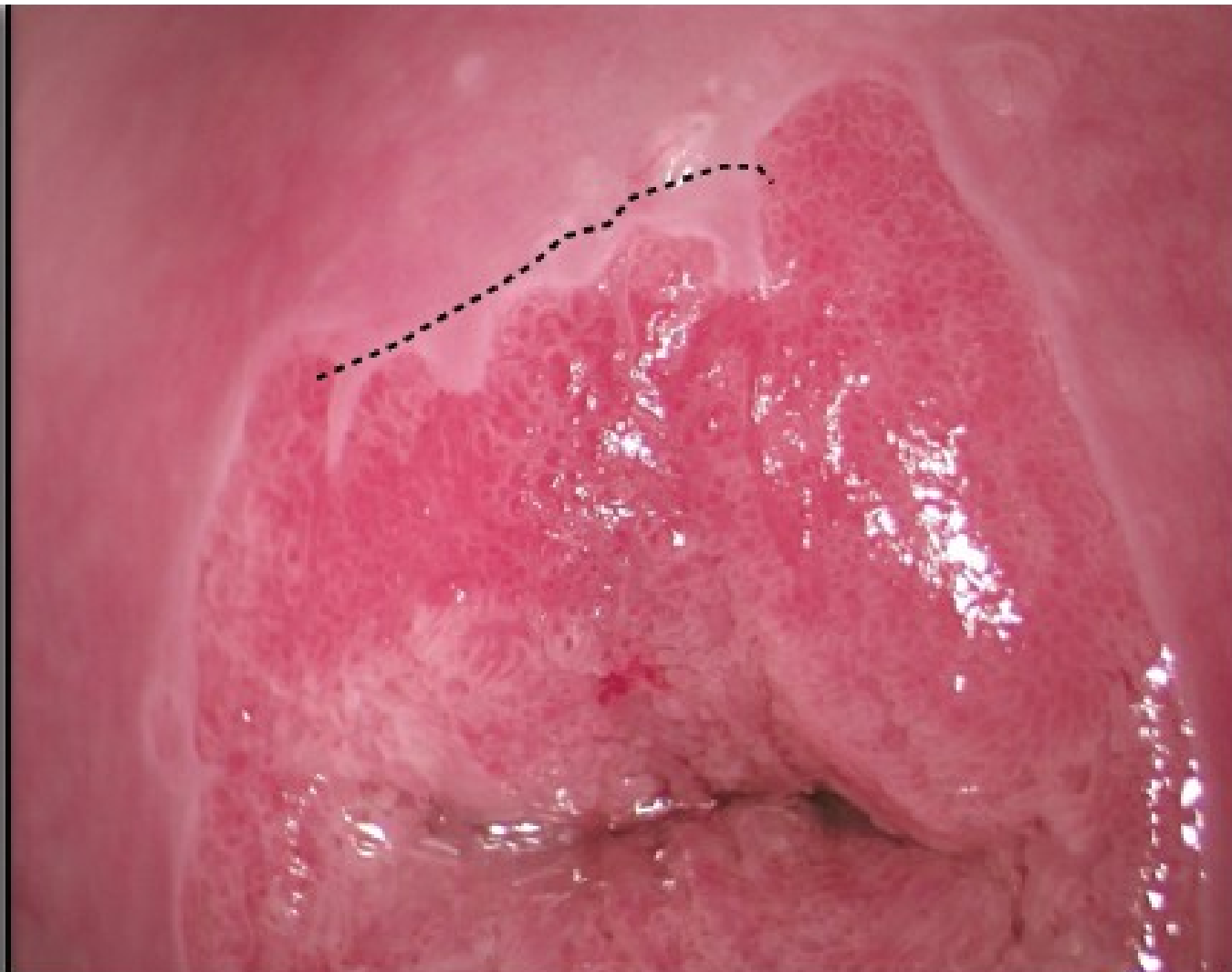
Cylindrický epitel

Endocervikální kanál

Ovulum nabothi

Otevřená ústí žláz





Metaplazie – za 1 rok

Prekancerózy děložního hrdla

Screening = vyhledávání rizikových nebo nemocných osob. Snaha o zachycení raných dobře léčitelných stádií dané nemoci. Měl by být levný, dostatečně účinný, použitelný u co nejvyššího % populace, měla by být léčba.

- Diagnostika a screening
 - Screening
 - **Cytologie**
 - odběr vzorku buněk stěrem z exo- a endo-cervixu
 - **HPV testy**
 - testování přítomnosti HR HPV a jednotlivých typů (až 200x vyšší riziko HG léze u HR HPV pozitivní nad 35 let)
 - Diagnostika
 - **Kolposkopie (základní/expertní)**
 - vizuální zhodnocení čípku při zvětšení v kolposkopu
 - použití činidel (5% kys. octová, lugolův roztok)
 - **Biopsie**
 - Odběr vzorku tkáně pomocí speciálních kleští na histologické vyšetření

Cytologické vyšetření

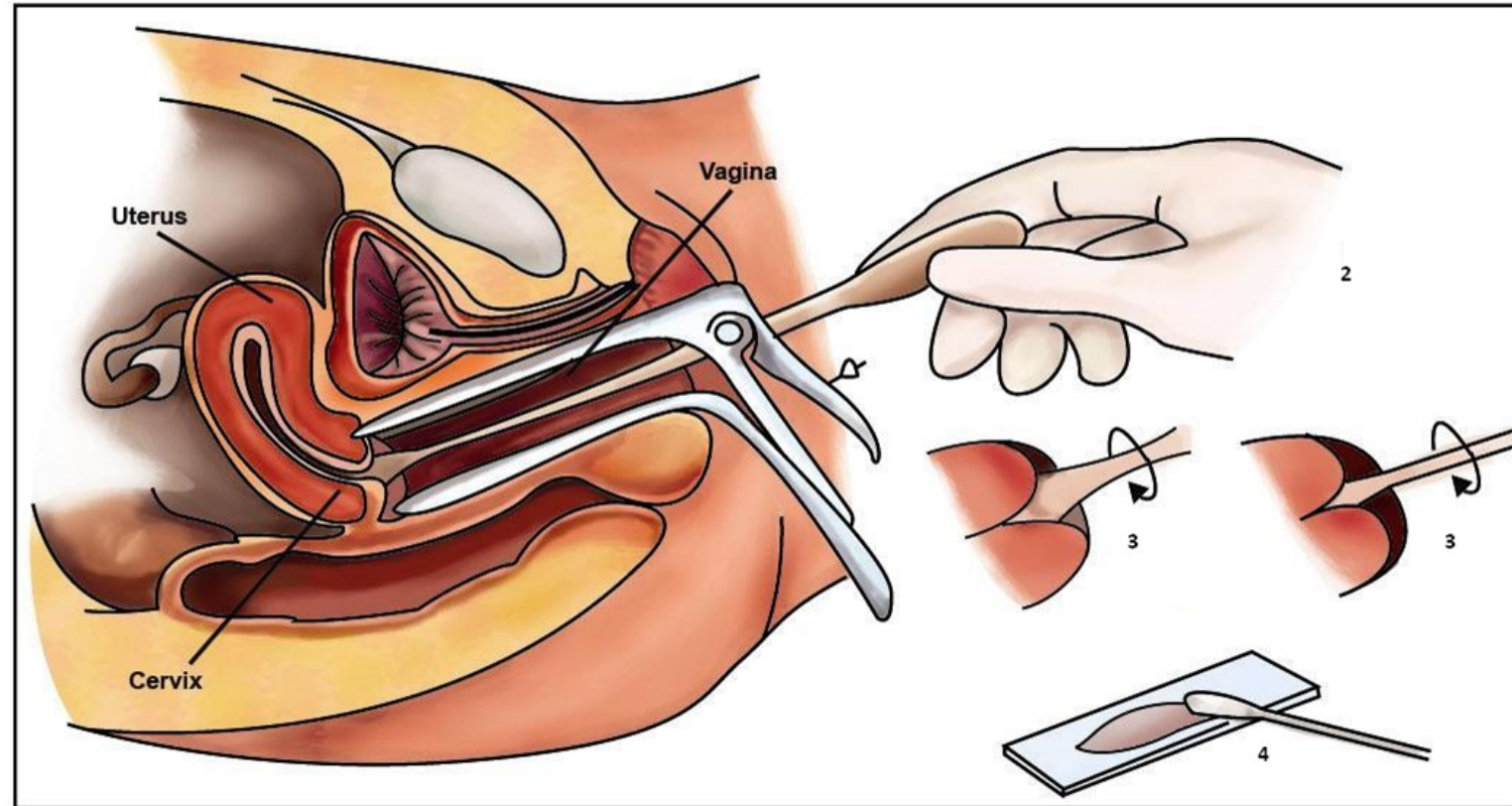
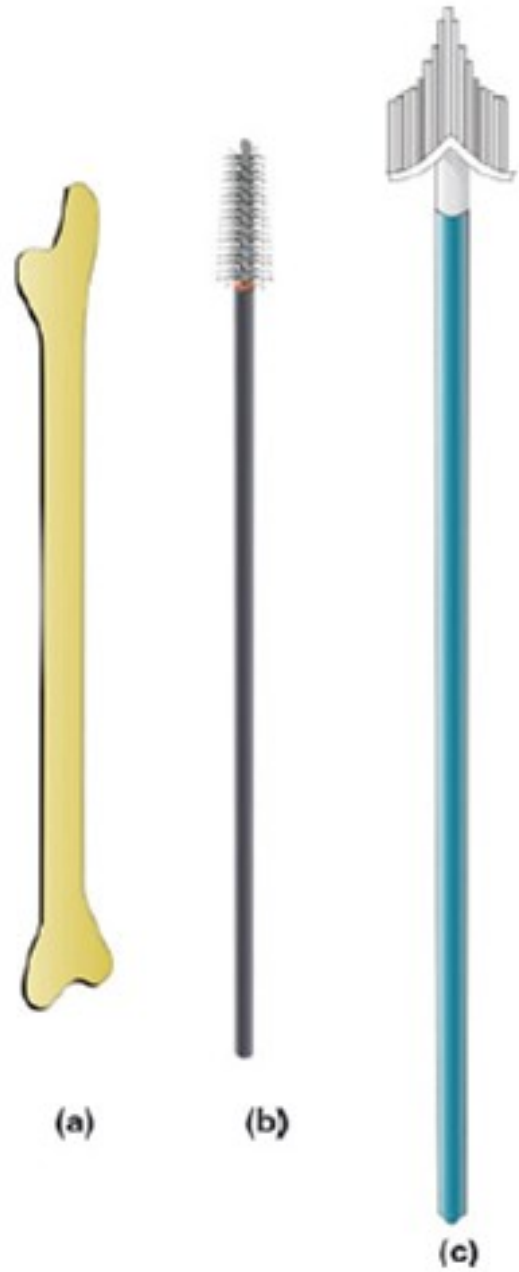
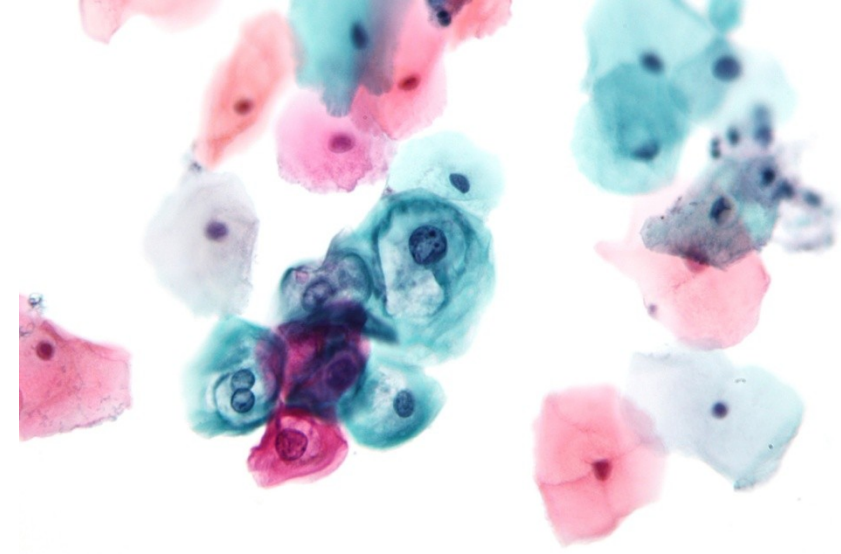
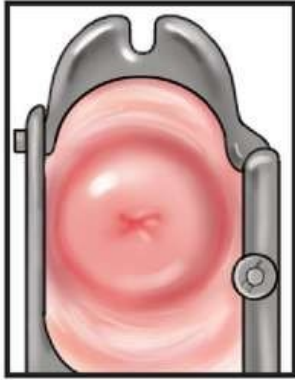


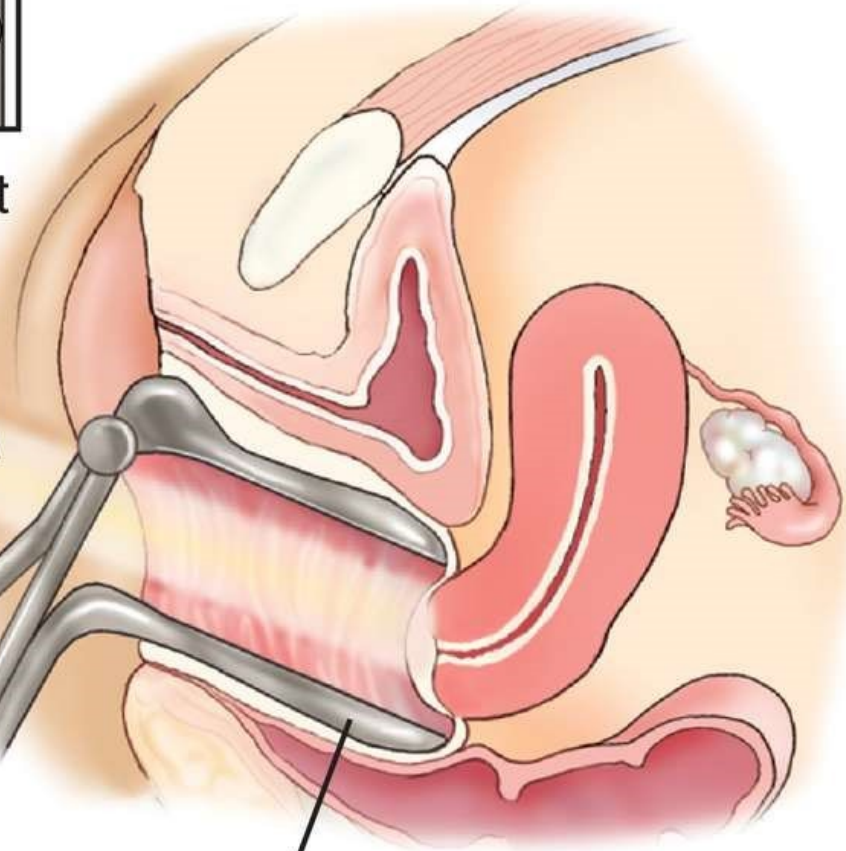
Figure 1. Sampling devices: (a) combined spatula with an *Aylesbury* end (extended tip) above and an *Ayre* end (below); (b) endocervical brush; (c) cervical broom.

Kolposkopie a biopsie

View of cervix

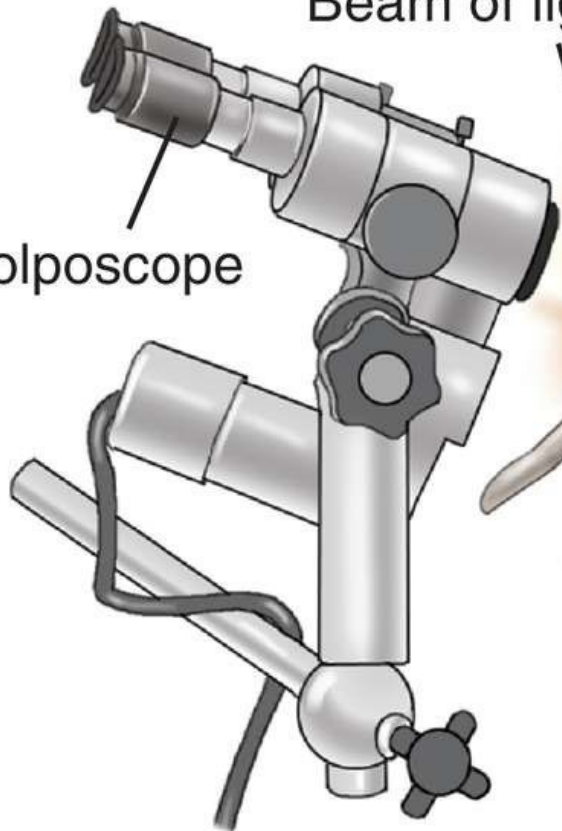


Beam of light



Vaginal speculum

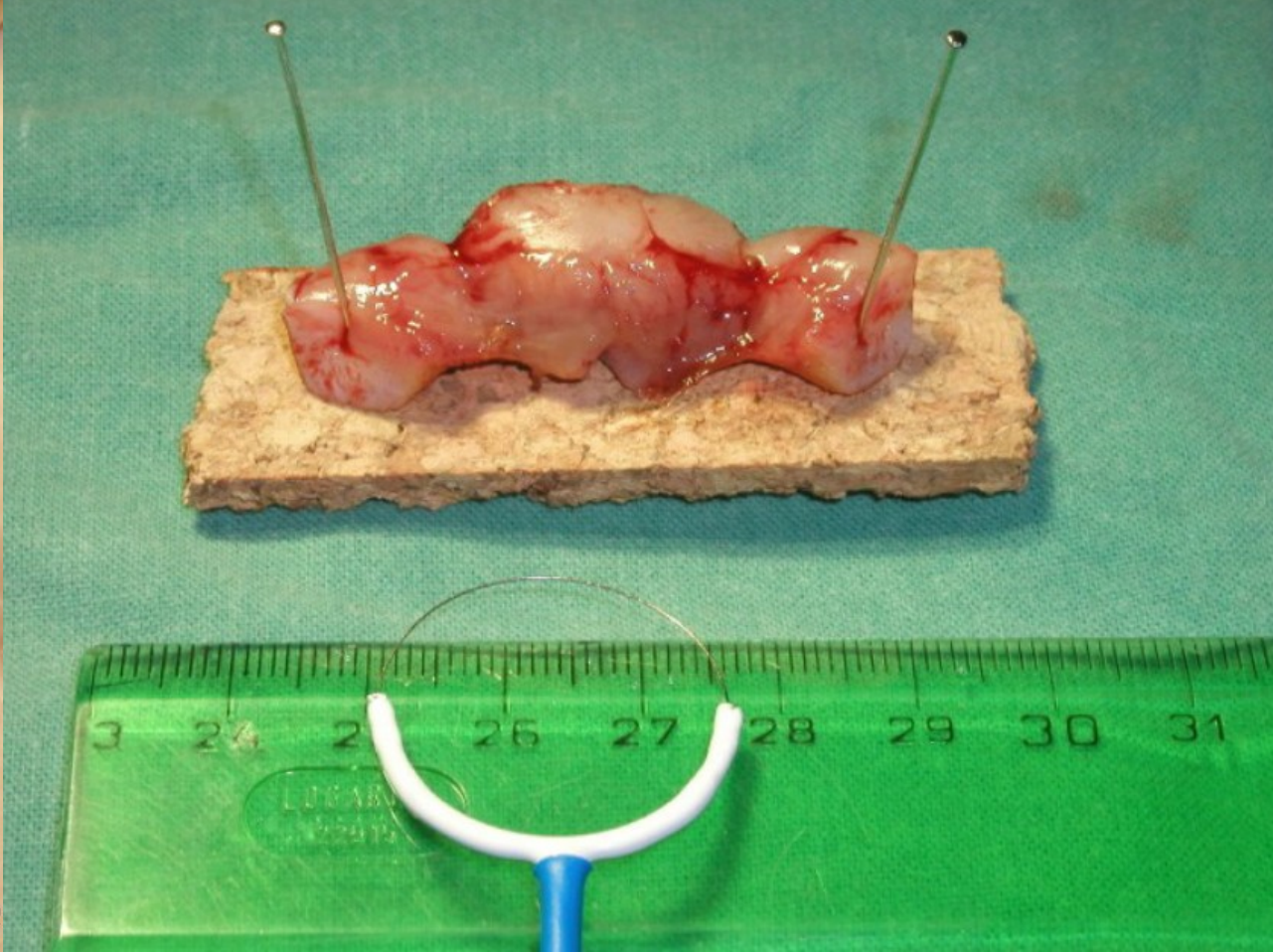
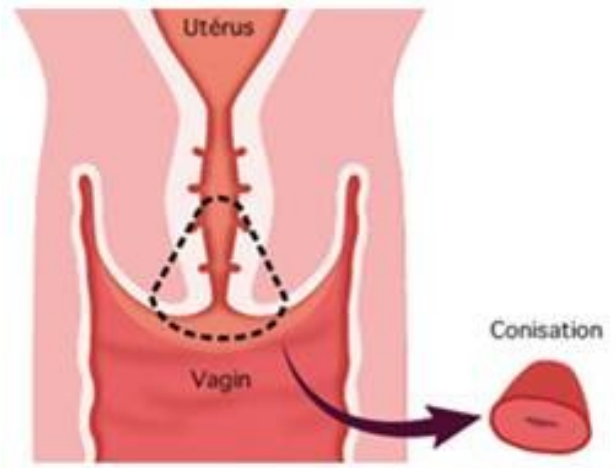
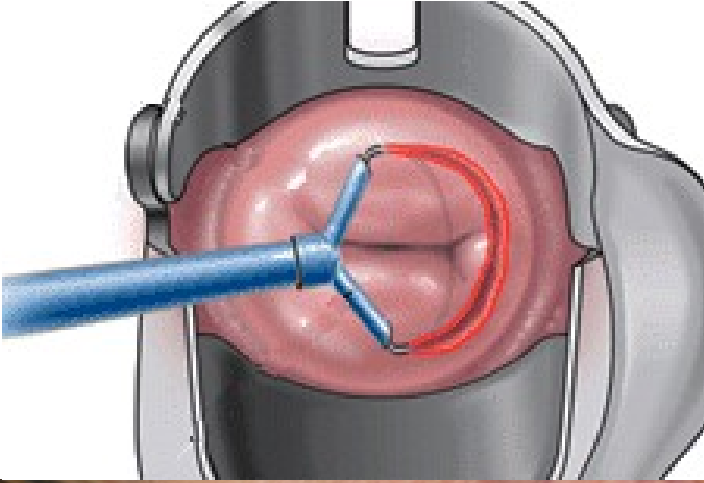
Colposcope



Prekancerózy děložního hrdla

- Terapie
 - Destrukční metody (zničení ložiska)
 - Vzácnější
 - Dnes defacto jen laser vaporizace
 - Excizní metody (vytnutí ložiska)
 - **Konizace**
 - Jehlou
 - Kličkou
 - Praporkem
 - Studeným nožem

Konizace



Prekancerózy děložního hrdla

- Prevence

- Primární (zabránit vzniku onemocnění)

- Sexuální abstinence 😊

- Očkování

- Cervarix: 16, 18

- Silgard: 16, 18, 6, 11

- Gardasil9: 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11

- Sekundární (zachytit již vzniklé onemocnění včas)

- Screeningový program v ČR

- 1x ročně cytologie od 15let (do budoucna HPV testování)

Prekancerózy anu

- **AIN (Anální intraepiteliální neoplázie)** je charakterizována přítomností abnormálních buněk ve sliznici konečníku.
- Původcem je HPV virus (přenos: sex, porod)
- Diagnostika: cytologie, anoskopie, biopsie
- Léčba: krémy, laser vaporizace
- Prevence: sex abstinence, očkování (jako u cervixu)

Prekancerózy endometria

Celkem se hyperplázie dělí do 4 skupin

- Prostá bez atypií
- Komplexní bez atypií
- **Prostá atypická**
- **Komplexní atypická**

- Tradiční dělení karcinomů endometria na typ I a typ II
- Podle nich rozdělení prekanceróz
 - **Atypická hyperplázie endometria (progreduje do karcinomu typu I)**
 - hlavní prekanceróza endometria, prekanceróza kvůli buněčným atypiím!
 - proliferace endometriálních žláz vedoucí k velikosti a zbytnění epiteliální složky oproti stromatu (podpůrná tkáň)
 - *Prostá atypická hyperplázie* (riziko karcinomu 8%) – pravidelně uspořádané buňky
 - *Komplexní atypická hyperplázie* (riziko karcinomu 29%) – žlásky v nepravidelných shlucích
 - Karcinoma in situ (progreduje do karcinomu typu II)
 - vznik v atrofickém endometriu na podkladě mutací (bez vlivu estrogenů)
 - spíš teoretický pojem, klinicky němý, vidáme až stádium karcinomu

Prekancerózy endometria

- Etiologie

- Atypická hyperplázie:

- Gestageny neoponovaná stimulace estrogenu (endogenní i exogenní)

- Rizikové faktory

- Časná menarche, pozdní menopauza, PCOS, obezita, ovariální tumor secernující estrogenu, anovulační cykly, Lynchův syndrom (vrozený, spolu s karcinomem kolorekta), vyšší socioekonomický status, čistě estrogenní HRT

- Protektivní faktory

- Dlouhodobě hormonální antikoncepce, LNG-IUS

- Karcinoma in situ:

- Věk a kumulace mutací

- Klinika

- Asymptomatický

- Krvácení: metroragie, v postmenopauze

Prekancerózy endometria

- Diagnostika

- Klinické symptomy
- UZ endometria v postmenopauze > 5mm
- Biopsie (zisk pomocí kyretáže nebo hysteroskopie)

- Terapie

- Při nedokončených reprodukčních plánech lze zvážit vysoké dávky gestagenů, poté za 6m znovu biopsie a IVF
- Při dokončených reprodukčních plánech hysterektomie

Hlavní použité zdroje:

- M. Pešek: článek „Lichen sclerosus“
- P. Freitag: článek „Dysplazie vulvy“
- M. Zikán: „Praktické repetitorium gynekologie a porodnictví“
- L. Rob: prezentace „Prekancerózy/karcinomy vulvy“
- R. Pilka: „Gynekologie“
- K. Koutná: prezentace „Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla“