

Obecná onkologie

MICHAL HENDRYCH

Definice nádoru (neoplazie, tumoru)

- Abnormální masa tkáně, jejíž abnormální a nekoordinovaný růst přetrvává i poté, co přestala působit příčina nádor vyvolávající (Willis)
- Nádor roste autonomně, nezávisle na fyziologických stimulech
- Nádor představuje klonální proliferaci expanzi nádorově transformované buňky (=nádor je monoklonální)

Příčiny vzniku nádorů

Genetické a regulační změny → funkční dysregulace dělení a přirozeného zániku buněk

Změny vznikající:

- v průběhu života ve tkáni/orgánu, kde tumor vzniká tzv. **sporadickými mutacemi (mutacemi v somatických buňkách)**
- vrozená mutace – **mutace v zárodečné linii**

Onkogeneze/karcinogeneze

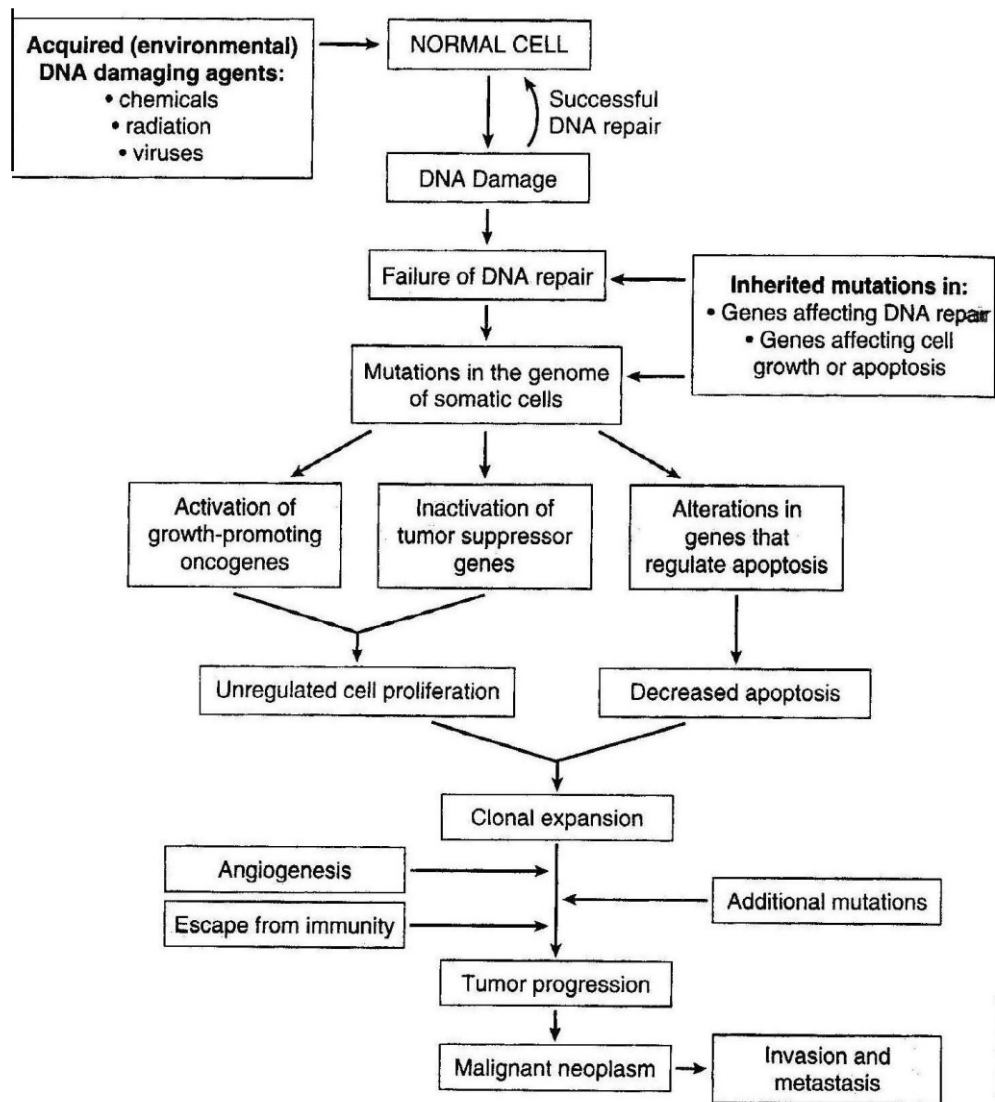
Molekulární podstata vzniku nádoru

- **Onkogeneze je mnohostupňovým procesem na úrovni fenotypické i genotypické**
- **Neletální genetické poškození (nebo mutace)**
 - faktory prostředí (chemické látky zevního prostředí, radiace, viry, hormonální faktory,...)
 - vnitřní faktory (působení toxických radikálů na DNA, ztráta schopnosti DNA reparace, nestabilita genomu, chromosomální přestavby...)
 - mutace v zárodečné linii

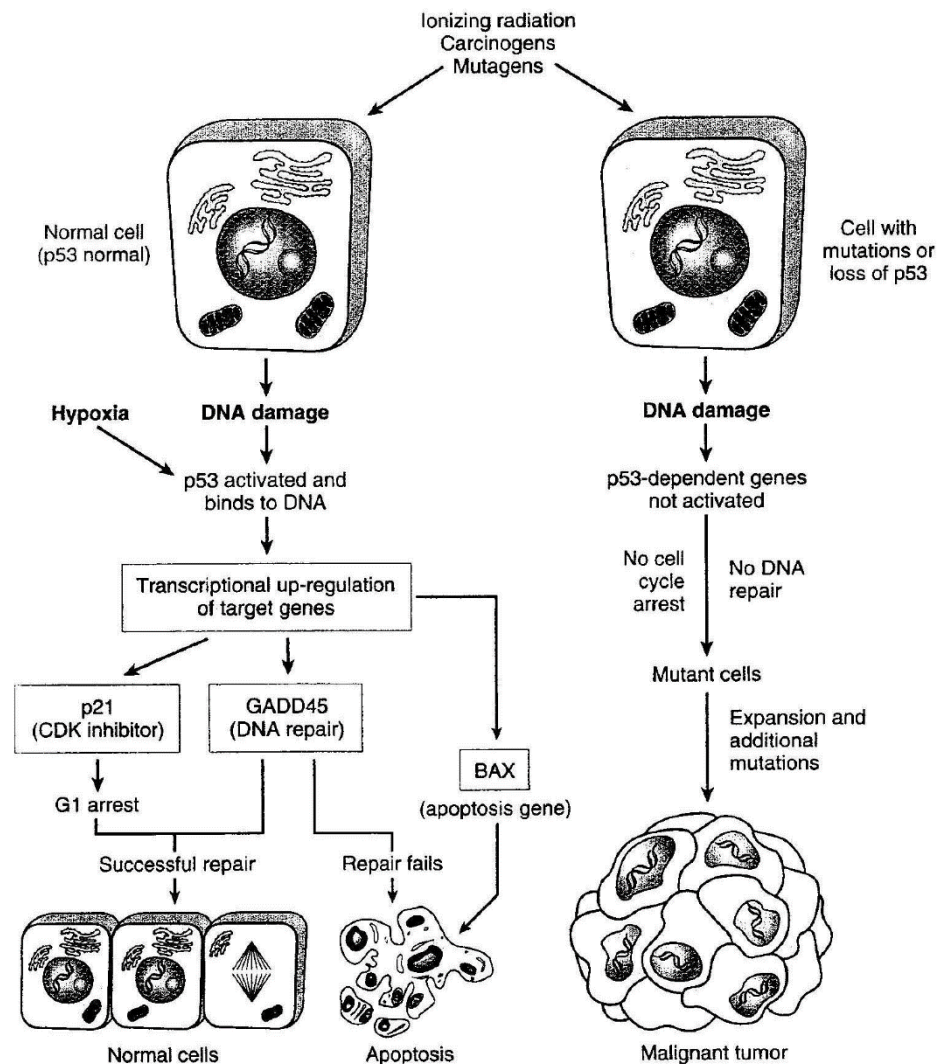
Cílové geny genetického poškození

- **Protoonkogeny** (dominantní; podpora proliferace buněk)
- **Tumor supresorové geny** (recesivní; inhibice růstu)
 - **Strážci genomu** (gatekeepers: *p53*, *RB*)
 - **Dozorčí geny** (caretakers: udržení integrity genomu a reparace DNA)
- **Geny regulující apoptózu**
- **Geny řídící reparaci DNA**
- **Onkogenní mikroRNA**

Molekulární základ nádoru



Role TSG p53



Stavba nádoru a typing

- **Typing:** začlenění nádoru do histogeneticky charakterizované diagnostické skupiny a jednotky
- **Nádorový parenchym** (vlastní proliferující nádorové buňky)
- **Nádorové stroma** (podpůrná tkáň nádoru, jeho nedílná součást, přímo ovlivňující jeho konzistenci)

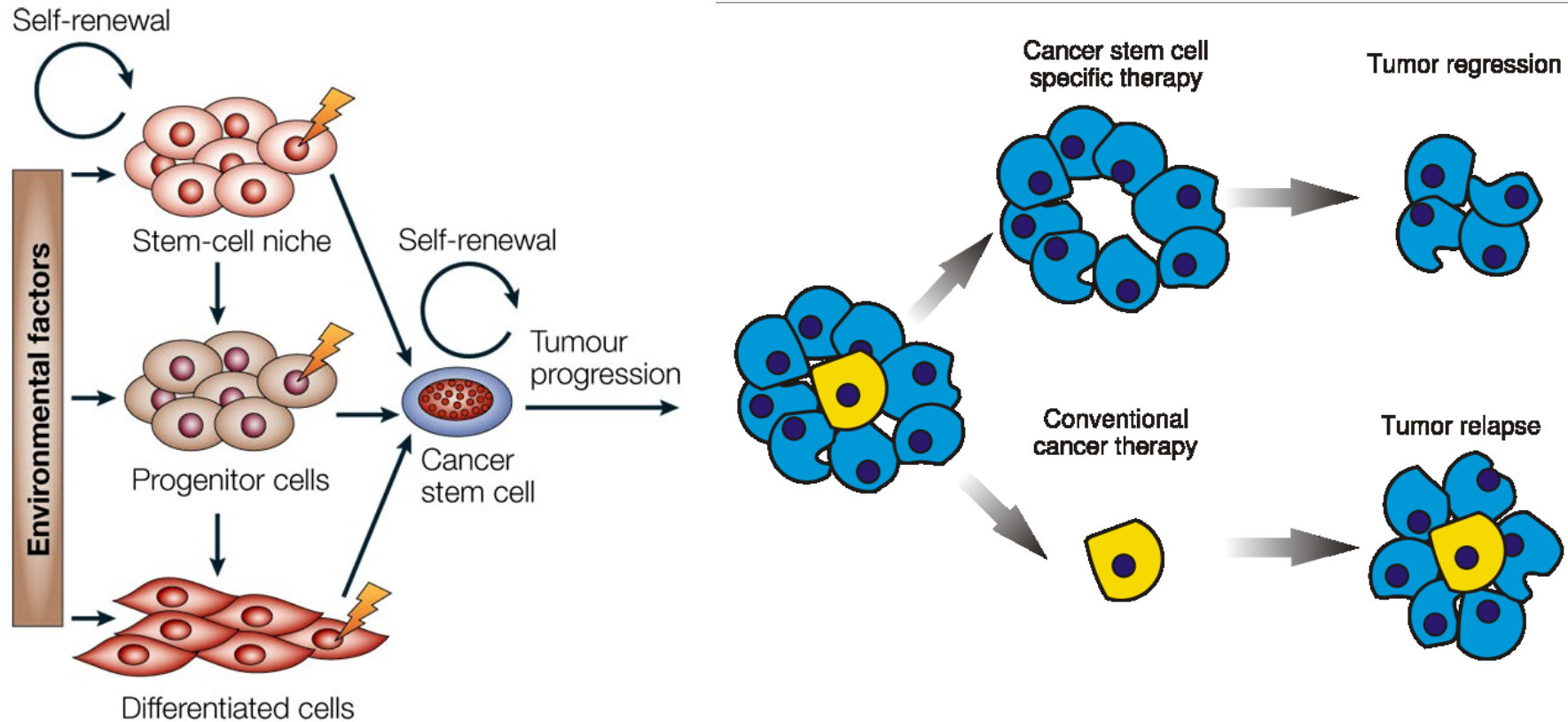
Nádorové stroma

- integrální součást komplexního nádorového procesu
- komunikace mezi nádorovými buňkami a extracelulární matrix („vzájemně si prospívají“)
- médium pro přenos humorálních mezibuněčných signálů
- podíl na regulaci proliferace nádorového parenchymu – rezervoár pro růstové faktory
- stromální cévy – význam pro metastazování

Nádorové kmenové buňky/cancer stem cells; CSC (tumor initiating stem cells; T-IS)

- tumorigenní subpopulace nádorových buněk se schopností samoobnovy a diferenciace
- CSC: buňky schopné iniciovat a udržovat nádor; v.s. iniciální cíle transformace
- nádor: klonální proliferace transformované buňky (v.s. potomstvo T-IS)
- CSC: identifikovány v celé řadě nádorů
- CSC: nízká proliferační aktivita
- CSC: odolné vůči konvenční terapii – příčina rekurence nádorových onemocnění
- konvenční terapie malignit zaměřená na proliferující nádorové buňky

Teorie nádorových kmenových buněk



Klasifikace a systematika nádorů

Dělení podle biologického chování:

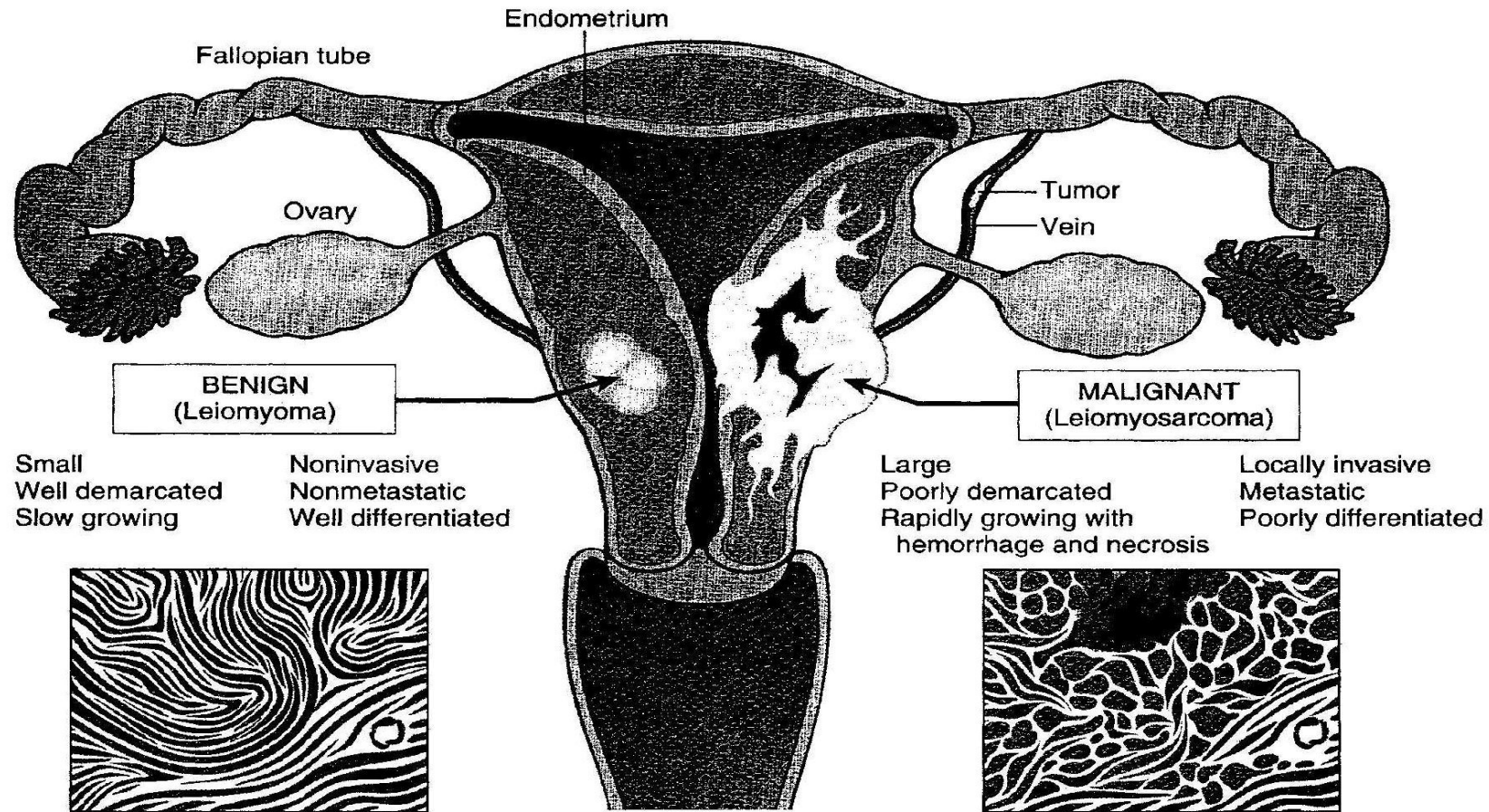
- benigní
- potencionálně maligní a semimaligní
- maligní

Histogenetická klasifikace (morfologická klasifikace dle tkáňového původu)

- epitelové
- mesenchymové
- neuroektodermové
- embryonální (germinální + orgánově specifické (hepatoblastom, pankreatoblastom, nefroblastom,))
- smíšené

Charakteristika nádoru	benigní	maligní
rychlost růstu	pomalá	relativně rychlá
mitotická aktivita	nízká; ojedinělé typické mitózy	vysoká; četné i atypické mitózy
diferenciace	diferencované	různý stupeň diferenciace
jaderná morfolgie	často normální	hyperchromazie, ↑N/C, jadérka, ↑bazofilie cytoplazmy, pleomorfie jaderná i buněčná
invazivní růst	ne	ano
metastazování	nikdy	často
ohraničení	ohraničené, opouzdřené, expanzivně rostoucí	špatné ohraničené, infiltrativní růst
nekrózy	vzácně	často
ulcerace při růstu na kůži a sliznicích	vzácně	často na površích
charakter růstu	často exofytický	často endofytický

Benign leiomyom vs malignant leiomyosarkom



Diferenciace nádoru

Diferenciace: stupeň podobnosti nádorové a normální buňky původu (morfologicky i funkčně); podmiňuje grade tumoru

Anaplazie: ztráta diferenciace

Dysplazie(=intraepiteliální neoplazie (IN)) : ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk; low grade → high grade dysplazie → *carcinoma in situ* (dysplastické změny postihují celou tloušťku epitelu – preinvazivní neoplazie)

Pleomorfie: jaderná i buněčná variabilita tvarová i velikostní

Histogeneze: tkáňový původ

Metastáza: vytváření nových dceřinných (sekundárních) nádorových ložisek bez morfologické souvislosti s primárním tumorem

Diferenciace a grading tumorů

Grade 1: dobře diferencovaný nádor

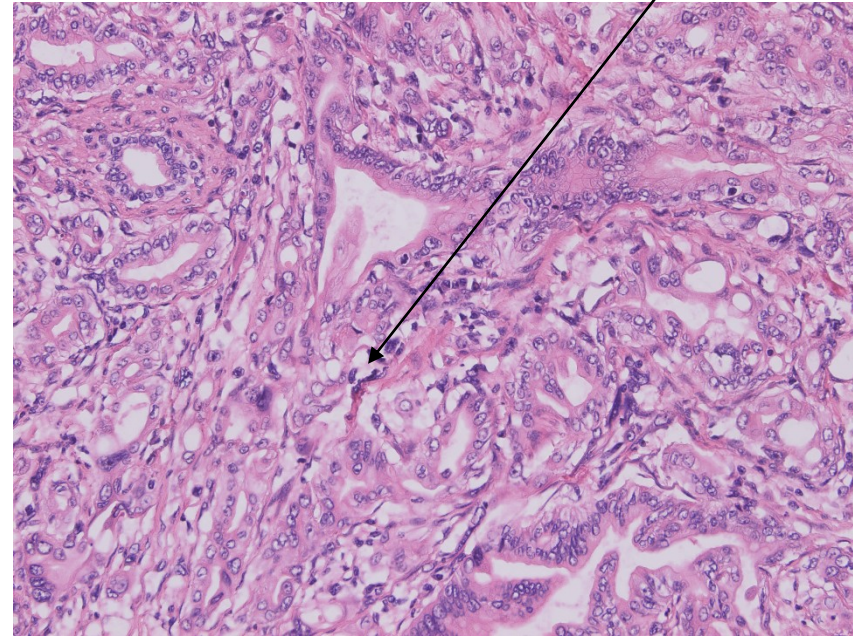
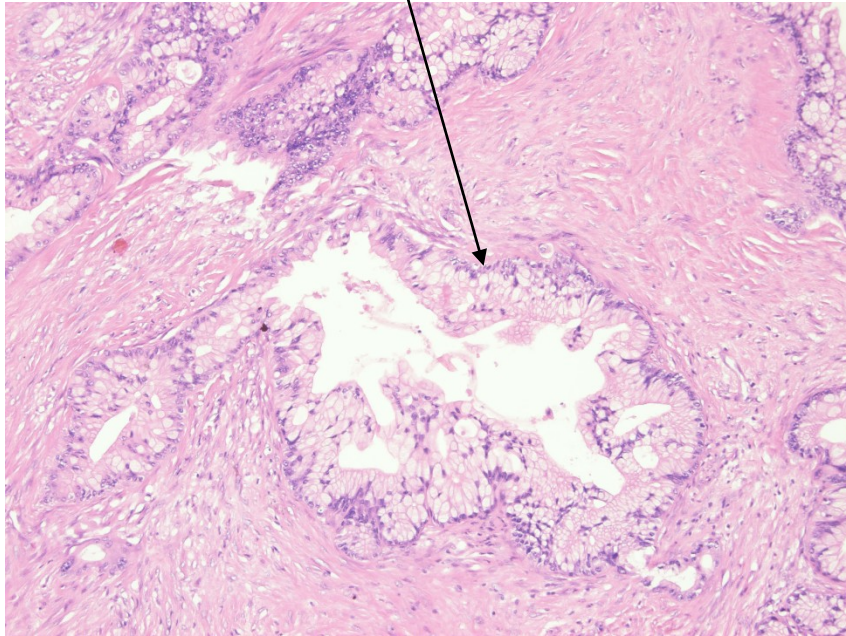
Grade 2: středně diferencovaný nádor

Grade 3: málo diferencovaný nádor

Grade 4: nediferencovaný nádor

Nádory vyššího gradu agresivnější, s horší prognózou.

Dobře diferencovaný adenokarcinom vs níže diferencovaný adenokarcinom



Duktální adenokarcinom pankreatu

Metastazování

vytváření nových dceřinných (sekundárních) nádorových ložisek bez morfologické souvislosti s primárním tumorem

- **Benigní nádory nemetastazují**

- **Invazivnost maligním nádorů umožňuje metastatické šíření**

- **3 cesty metastatického šíření:**
 1. Hematogenní (do plic, jater, kostí, mozku,.....)
 2. Lymfogenní (do regionálních lymfatických uzlin)
 3. Porogenní (šíření preformovanými dutinami)

Faktory vzniku tumorů

- Genetická predispozice
- Věk
- Životní styl (kouření, strava, alkohol, hormonální vlivy,....)
- Zaměstnání a expozice karcinogenním látkám v prostředí
- Stres, poruchy imunitního systému

Dědičná onemocnění/syndromy spojené se zvýšeným rizikem nádorů

Ilustrativní snímek

AD dědičné syndromy

(alterované antionkogeny, tumor supresorové geny, mismatch repair geny; vrozená mutace v 1 alele TSG; 2. zásah v somatické buňce)

- *RB* (retinoblastom)
- *p53* (různé tumory – syndrom Li-Fraumeni)
- *p16* (melanom)
- *APC* (familiální adenomatózní polypóza/kolorektální karcinom)
- *NF1/NF2* (neurofibromatóza 1a 2)
- *BRCA1/BRCA2* (karcinom prsu a ovaria)
- *MEN1/RET* (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 1 (paratyreoidea, pankreas, hypofýza) a MEN2 (medulární ca št. žlázy, feochromocytom,...)
- *MSH2, MLH1, MSH6* (Lynchův syndrom/hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva)
- *DPC4/SMAD4* (juvenilní polypóza střeva/kolorektální karcinom, karcinom endometria)
- *LKB/STK11* (Peutz-Jeghersův syndrom/ca žaludku a střev)
- *VHL* (von Hippel Lindau/ca ledvin)

Familiárně se vyskytující karcinomy (karcinomy prsu, ovaria a pankreatu)

AR dědičné syndromy

(defektní DNA reparace, DNA instabilita; př. Fanconiho anémie, xeroderma pigmentosum, ataxia teleangiectasia)

Prekancerózy:

pre maligní léze či tkáňové změny, ve kterých vznikají nádorové procesy statisticky významněji

Premaligní léze:

- dysplazie/intraepitelové neoplazie
- in situ* karcinomy

Tkáňové změny a chronické záněty

- synonyma*: prekancerózní podmínky, fakultativní prekancerózy, prekancerózy v širším smyslu
- nejeví morfologicky žádné znaky nádorové transformace, statisticky k němu však v těchto lézích častěji dochází

Premaligní léze

Dysplazie/intraepiteliální neoplazie: ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk

Progrese dysplastických změn/intraepiteliálních neoplazií v invazivní karcinom:

low grade → high grade dysplazie → *carcinoma in situ* → invazivní karcinom (s invazí přes bazální membránu)

carcinoma in situ: dysplastické změny postihují celou tloušťku epitelu – preinvazivní neoplazie, riziko progrese v invazivní karcinom velmi vysoké

pozn. většina low grade dysplazií neprogreduje v karcinom, naopak riziko progrese high grade dysplazií a in situ karcinomů velmi vysoké

Dysplazie/intraepitelová neoplazie:

ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk
reflektuje abnormality v proliferaci a diferenciaci buněk

Mitózy

Proliferační aktivita i mimo bazální vrstvu

Ztráta polarity buněk a jejich normální orientace

Zvýšený N/C poměr (nukleo/cytoplazmatický)

Zvětšená nepravidelná jádra s hyperchromazií

Prominující zvětšená jádérka

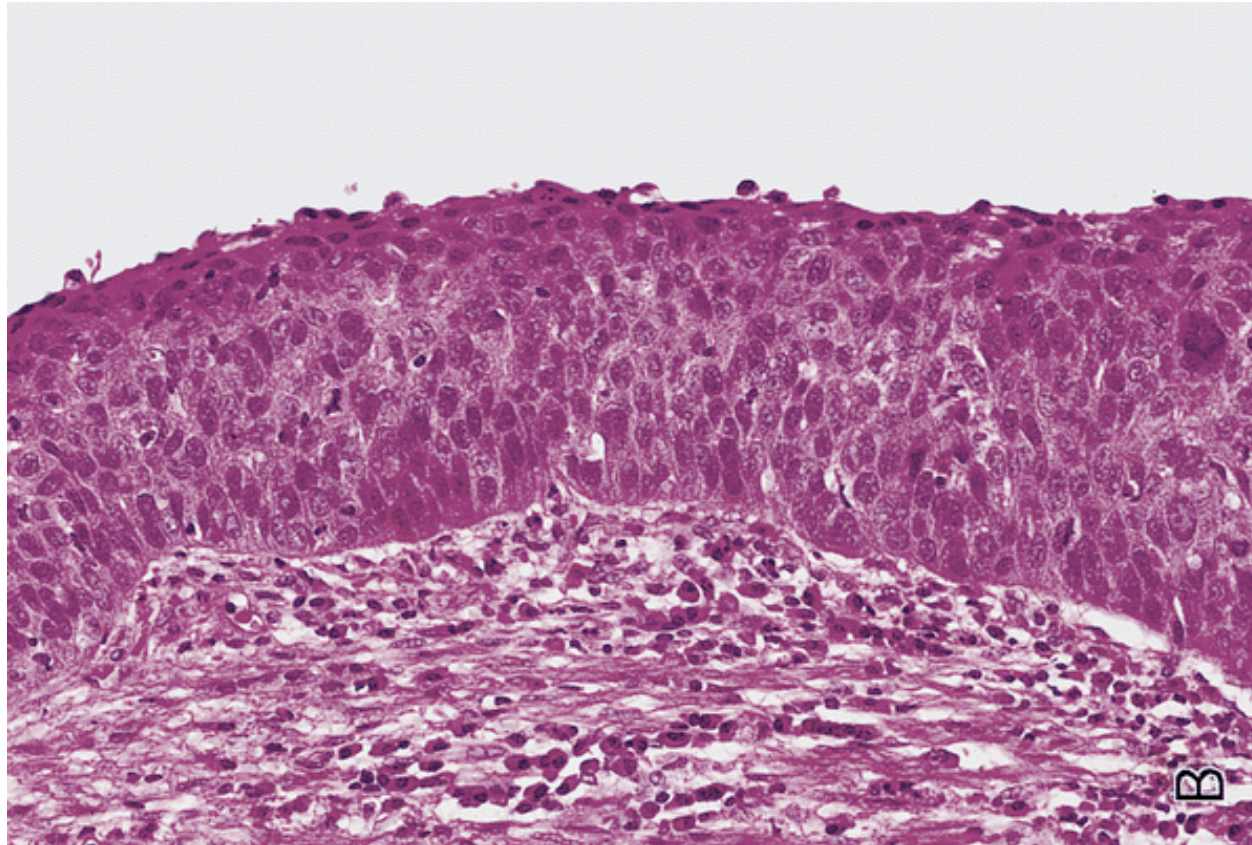
Nepravidelná stratifikace a abnormální maturace epitelu

Jaderný a buněčný pleomorfismus

Abnormální keratinizace

Redukce až ztráta kohezivity

High grade dysplazie/IN dlaždicového epitelu



Prekancerózy:

Premaligní léze: prekurzory příslušných karcinomů, jejich preinvazivní stádia (=dysplazie/IN)

- Adenomatózní polyp tlustého střeva
- CIN (cervikální IN) , VIN (vulvární IN), PanIN (pankreatická IN), PIN (prostatická IN)
- Atypická duktální a lobulární hyperplazie mammy
- Atypická hyperplazie endometria (EIN)

Tkáňové změny a chronické záněty: se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu v tomto terénu

- Chronická B gastritida (*Helicobacter pylori*)
- Chronická atrofická gastritida (autoimunní)
- Barrettův jícen (GERD)
- Chronická hepatitida B, C
- Chronická pankreatitida
- Ulcerativní kolitida
- Céliakální sprue

Histogenetická klasifikace (morfologická klasifikace dle tkáňového původu)

- epitelové
- mesenchymové
- neuroektodermové
- embryonální (germinální + orgánově specifické (hepatoblastom, pankreatoblastom, nefroblastom,))
- smíšené

Epitelové nádory

- Z povrchového epitelu (papilom/karcinom)
- Ze žláзовého epitelu (adenom/adenokarcinom)
- Specializovaných orgánů (adenom/karcinom)..ledviny, játra,....

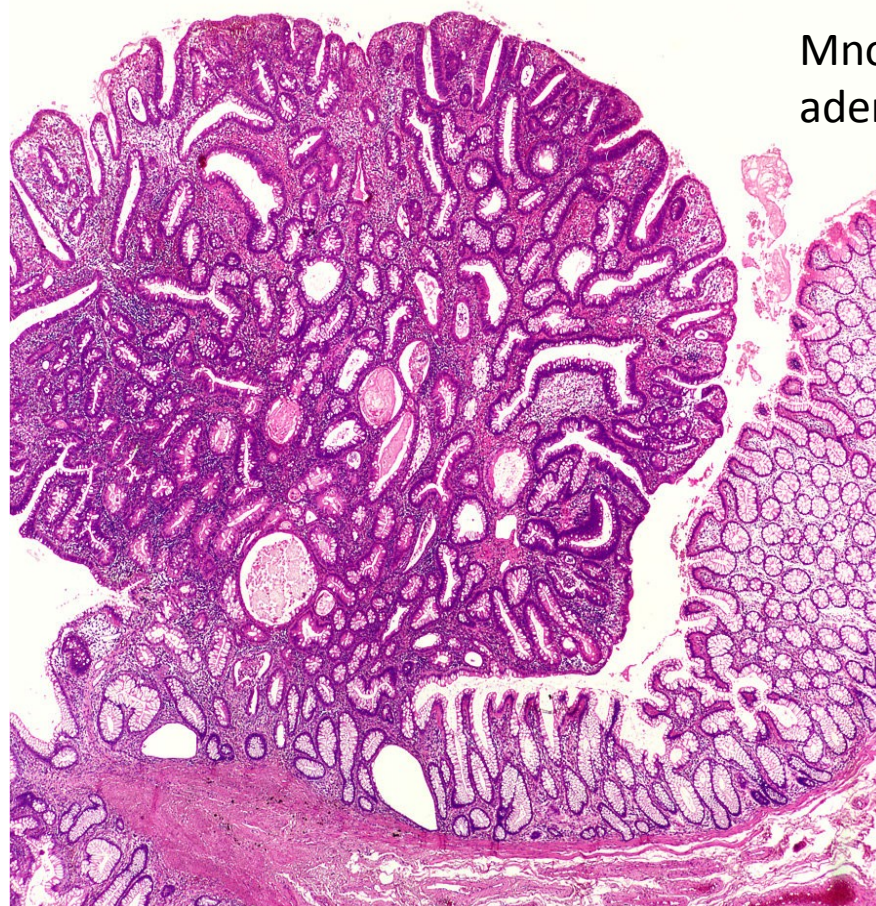
Nomenklatura epitelových nádorů

typ epitelu	benigní	maligní
dlaždicový (spinocelulární, skvamózní)	dlaždicobuněčný papilom	dlaždicobuněčný karcinom
přechodný (transicionální, uroteliální)	papilom	papilokarcinom
basocelulární	(basocelulární papilom)	basocelulární karcinom (basaliom)
žlázový (adenomatózní)	adenom	adenokarcinom
specializovaných orgánů	hepatocelulární adenom	hepatocelulární karcinom

Adenomatózní polyp tlustého střeva -tubulární adenom



Adenomový polyp

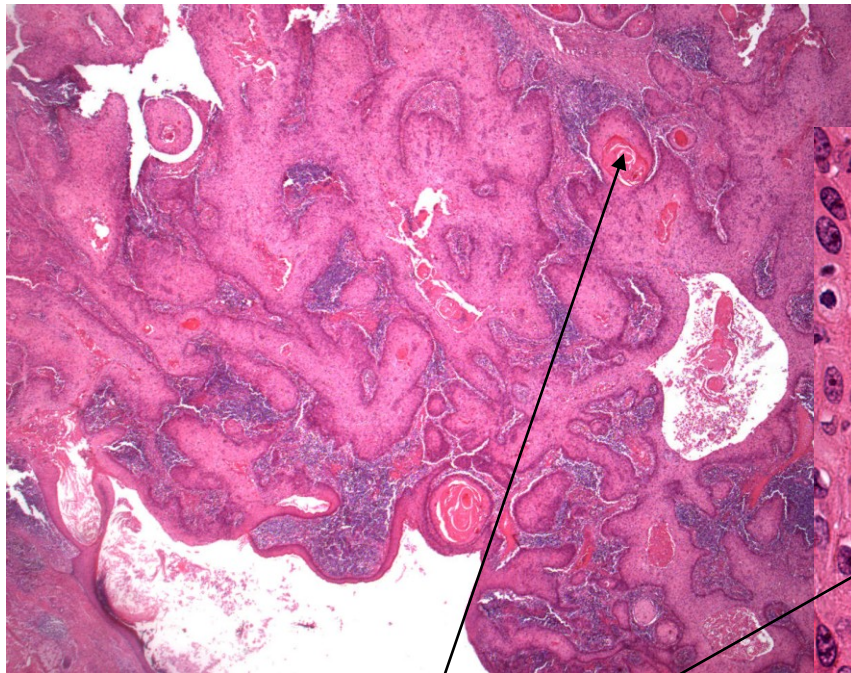


Mnohočetné polypy u familiární adenomatózní polypózy (AD; APC gen)

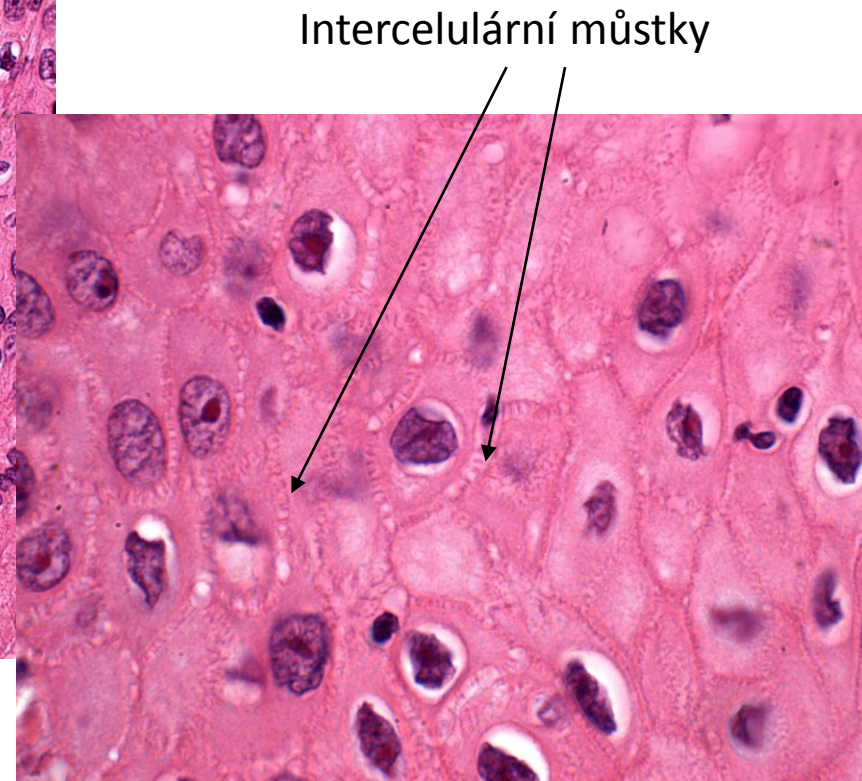
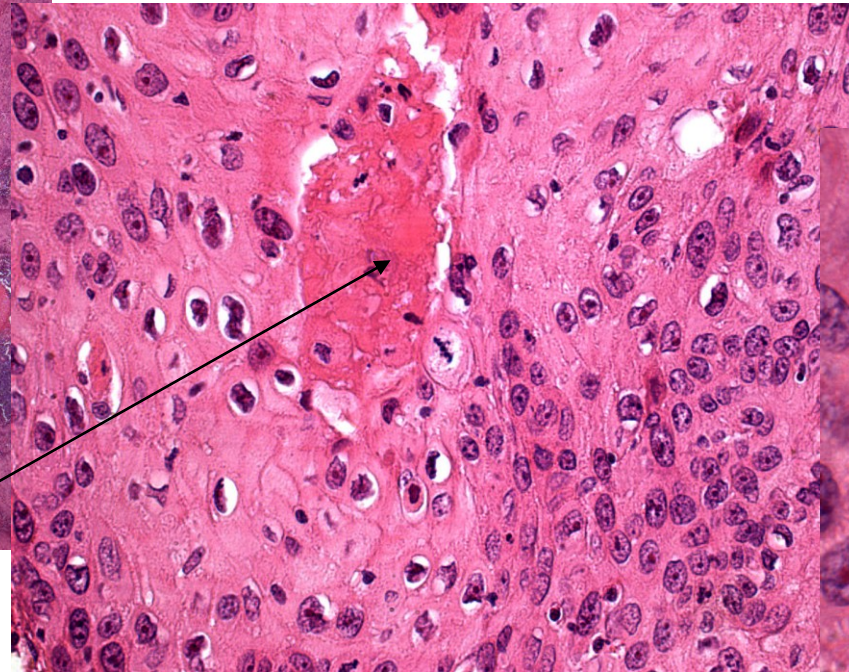
Tubulární adenom, low grade dysplazie

Dlaždicobuněčný karcinom

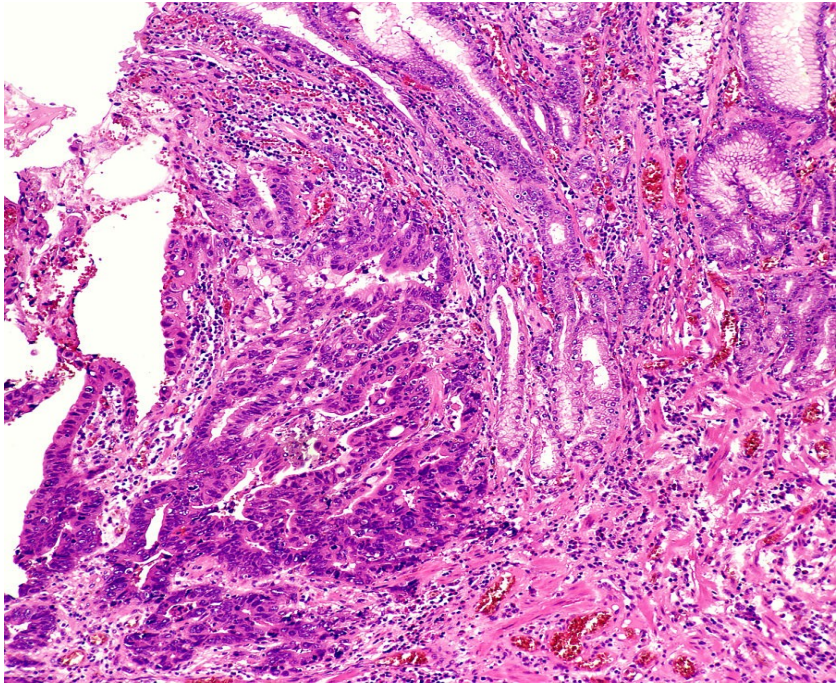
(kůže, DÚ, hrtan,...; plíce (v terénu dlaždicové metaplazie))



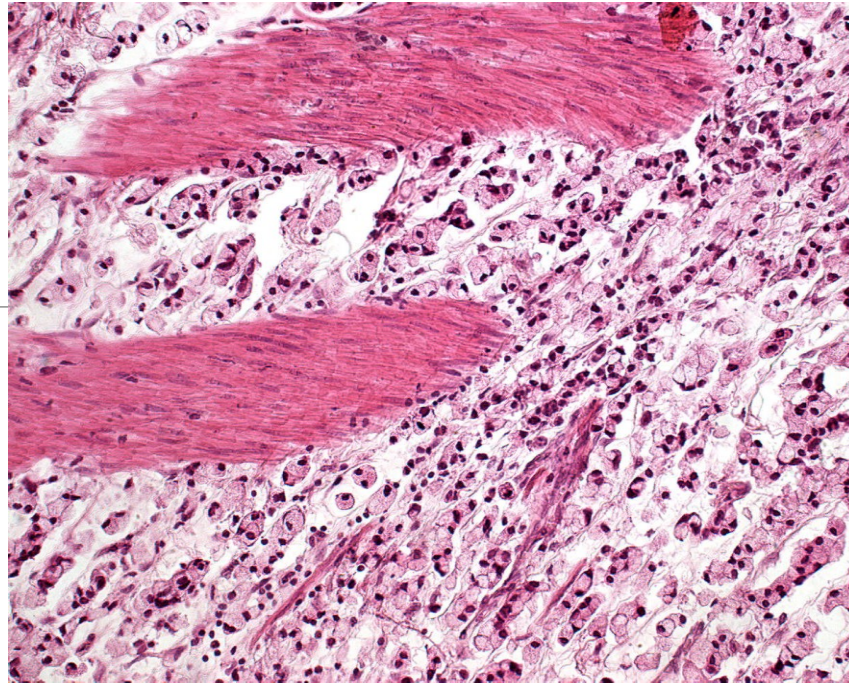
Keratinizace



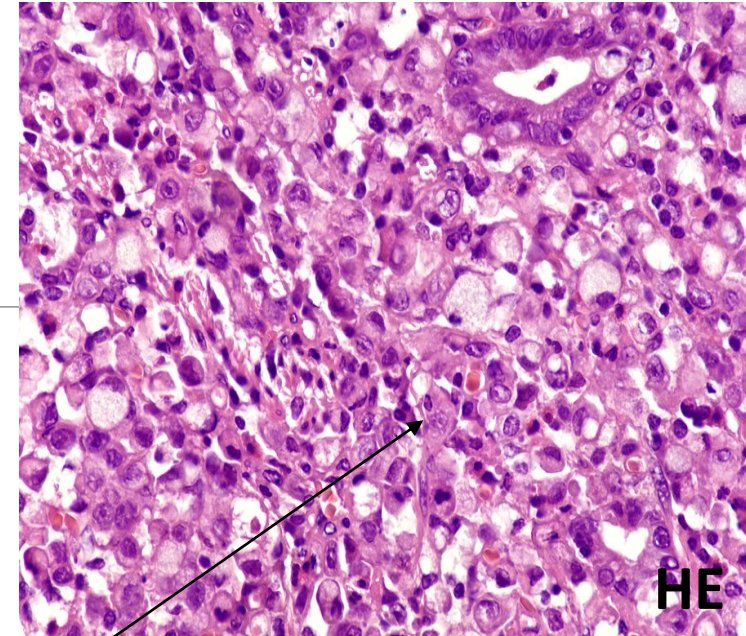
Intercelulární můstky



Adenokarcinom, intestinální typ



Adenokarcinom – gelatinózní, mucinózní

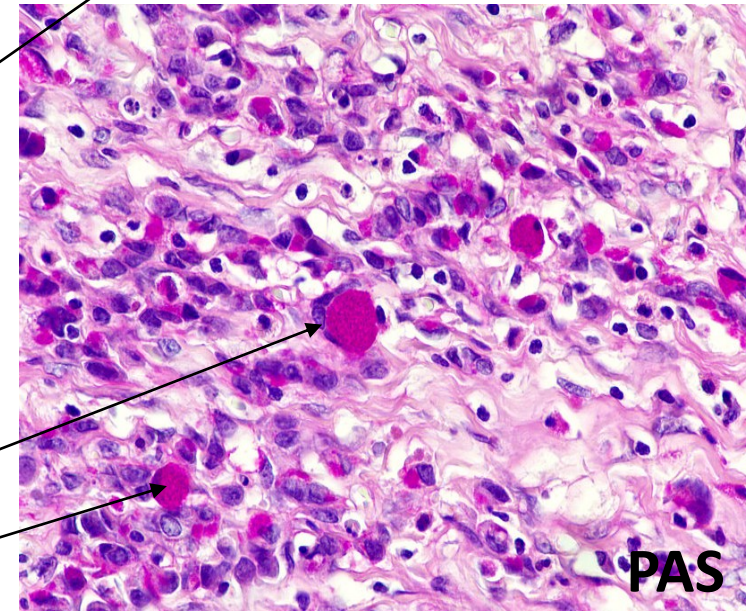


HE

Adenokarcinomy

(maligní, ze žlázového epitelu)

Adenokarcinom difúzního typu; z buněk pečetního prstenu



PAS

Neuroendokrinní neoplazie (karcinoidní tumory)

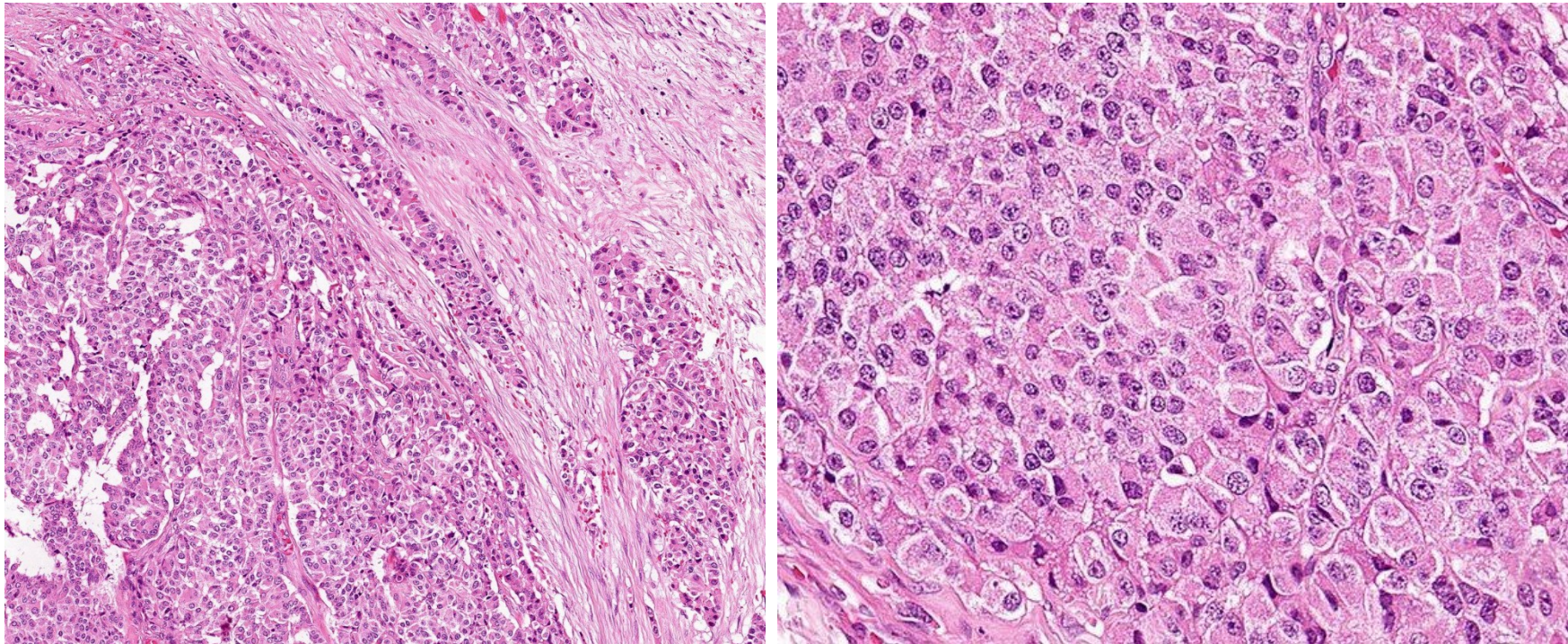
Spektrum tumorů od dobře diferencovaných neuroendokrinních neoplazií (dříve karcinoidů) po níže diferencované malignity s neuroendokrinními rysy (malobuněčný karcinom)

Lokalizace: GIT, respirační trakt,... (z neuroendokrinně diferencovaných buněk v těchto orgánech)

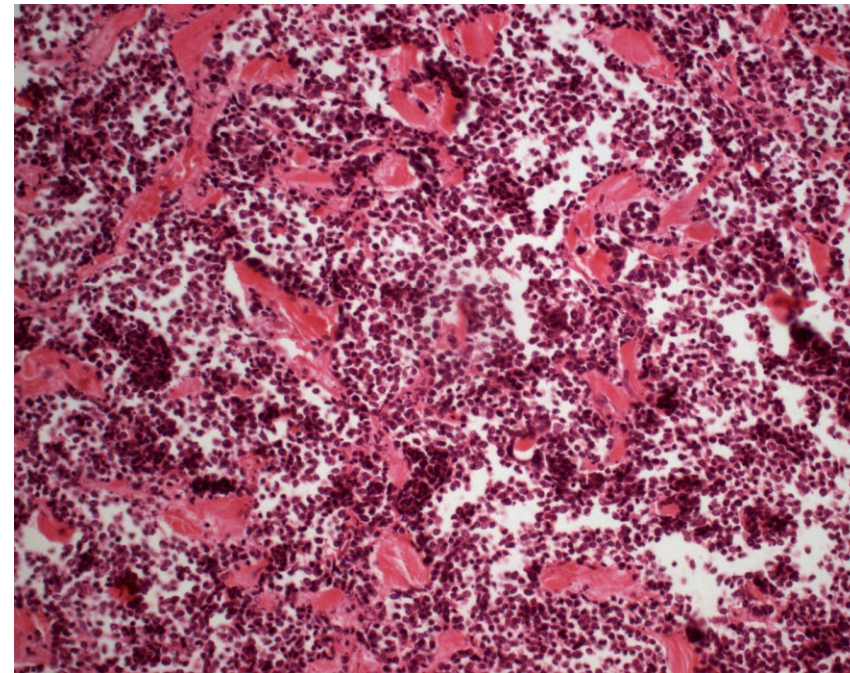
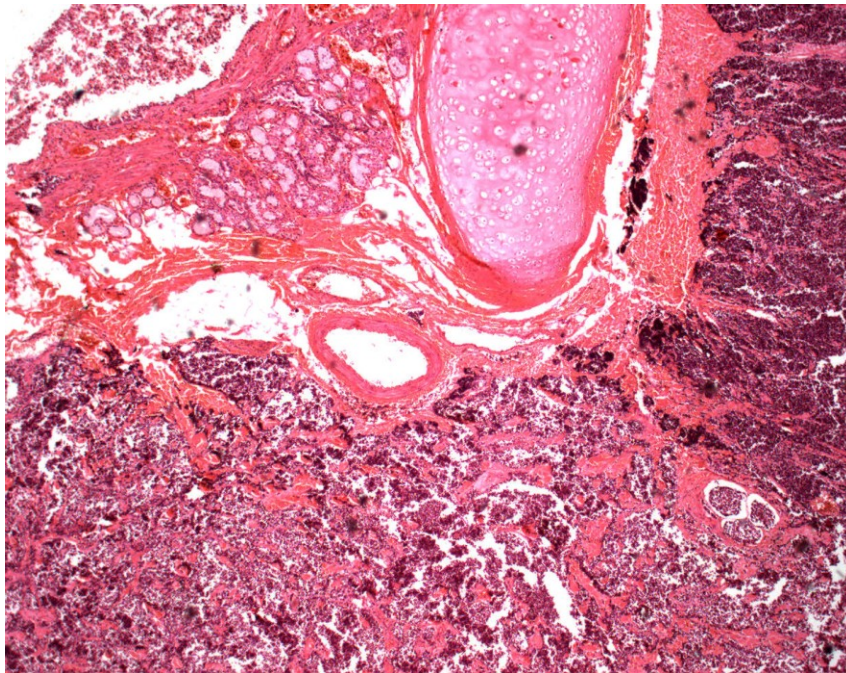
Paraneoplastické syndromy – zajímavost!!

- Mohou provázet nádorové onemocnění
- karcinoidový syndrom- serotonin (záchvatovité zarudnutí kůže obličeje (flush), tachykardie; astmoidní potíže, průjmy, kolikovitá bolest břicha, cyanóza tváří a kůže hrudníku, fibróza trikuspidální a pulmonální chlopně)
- Cushingův syndrom – ACTH

Dobře diferencovaná neuroendokrinní neoplazie – NET (dříve karcinoid)



NEC – malobuněčný typ (malobuněčný karcinom)



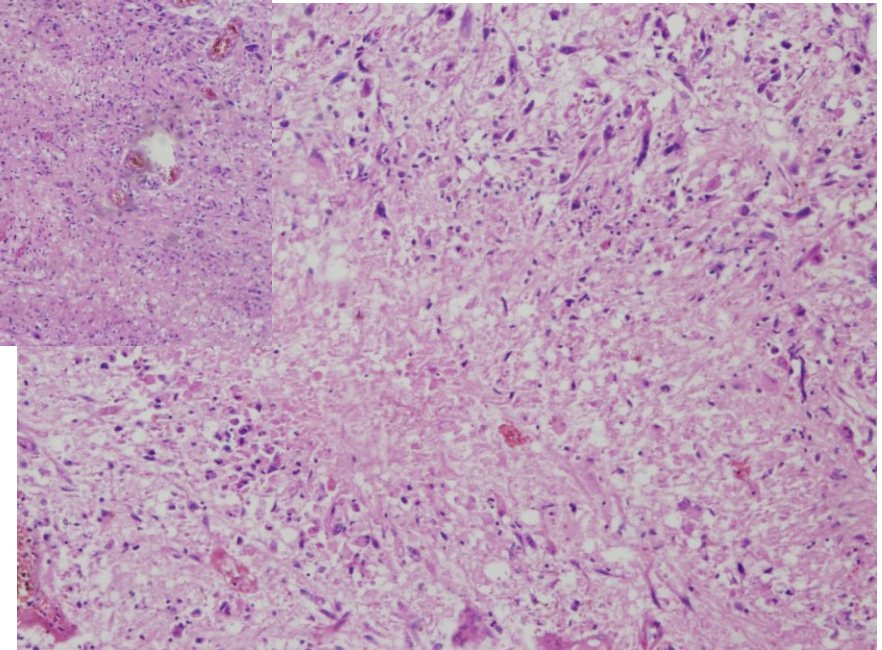
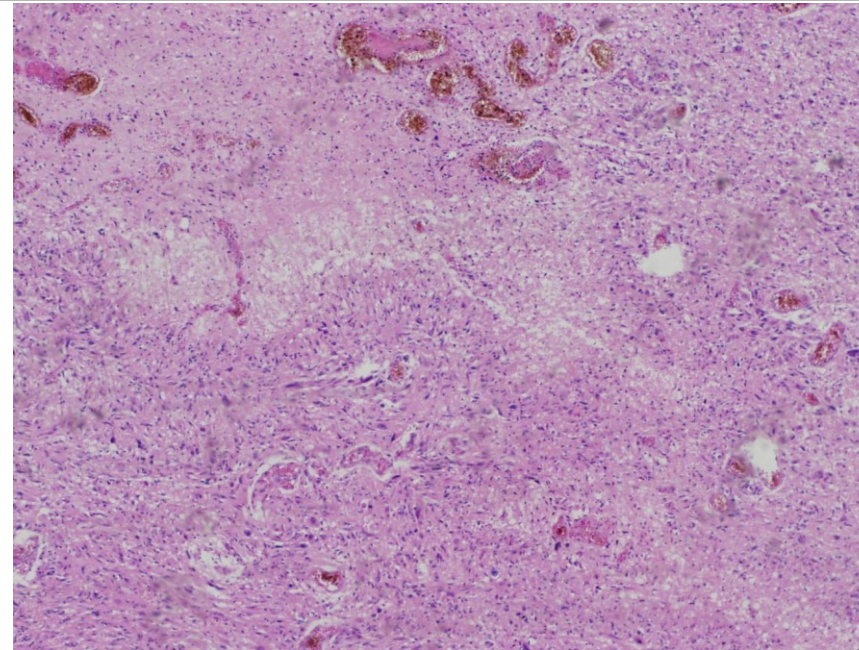
Neuroektodermální nádory

- Nádory centrálního nervového systému (CNS)
- Nádory periferního nervového systému (PNS)
- Nádory autonomního nervového systému (ANS)
- Melanocytické nádory

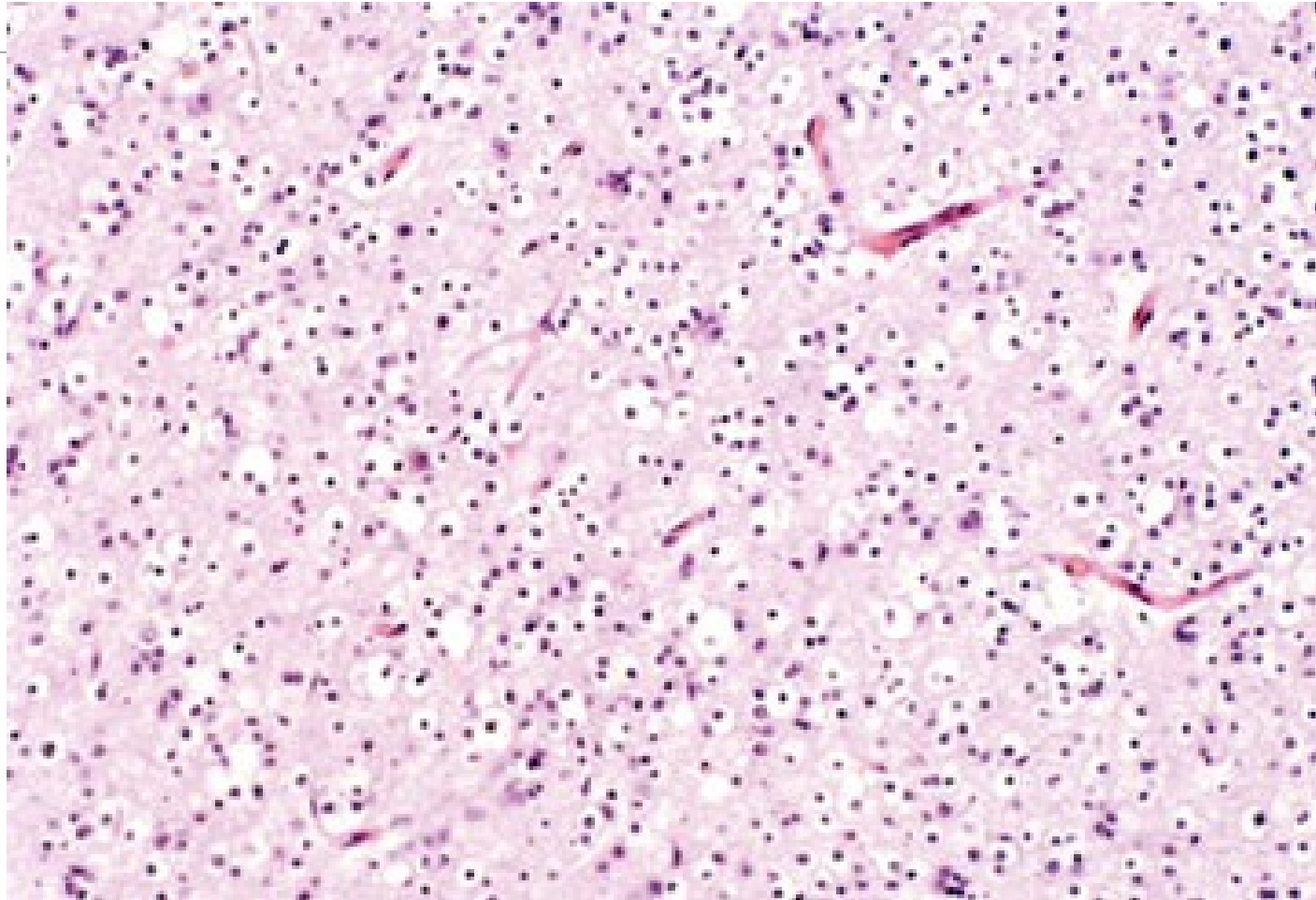
Tkáň původu	Nádor
Gliální buňky	Astrocytom (low grade a high grade) Oligodendrogliom (low grade a high grade) Glioblastom (high grade) (Ependymom)
Primitivní buňky neuroektodermálního původu	Medulloblastom (CNS; centrální nervový systém, mozeček) Neuroblastom (PNS; periferní nervový systém, nadledviny, sympatikus) Retinoblastom <i>.....embryonální nádory dětského věku, agresivní</i>
Mozkové a míšní obaly	Meningiom (většina grade I (benigní), vzácněji maligní formy)
Chorioidální plexus	Papiloma karcinom
Obaly periferních nervů	Schwanoma (neurinom), neurofibrom Maligní schwanom, neurofibrosarkom
ANS; autonomní nervový systém (sympatikus, parasympatikus)	Paragangliom, chemodectom, pheochromocytom

+ smíšené glioneuronální nádory (často asociované s epilepsií)
+ pineální nádory

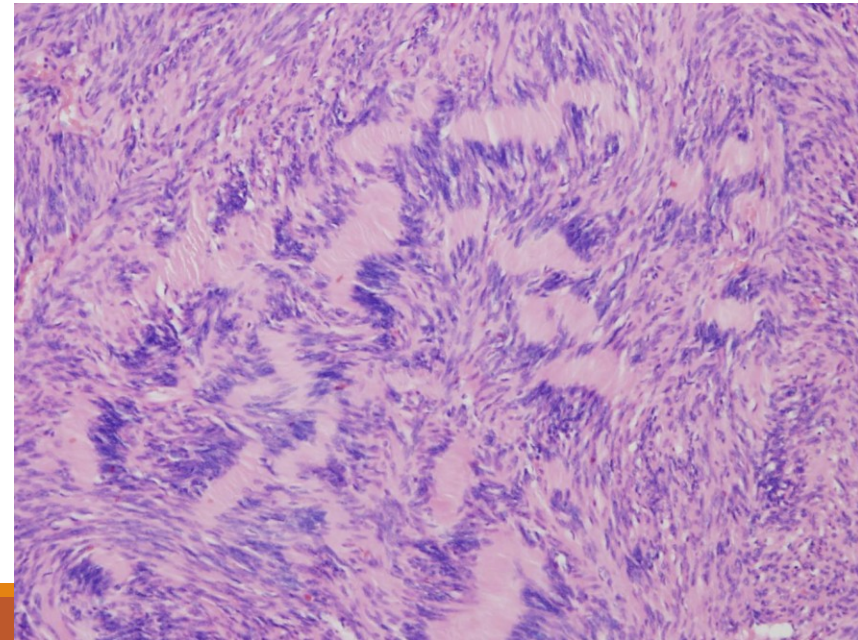
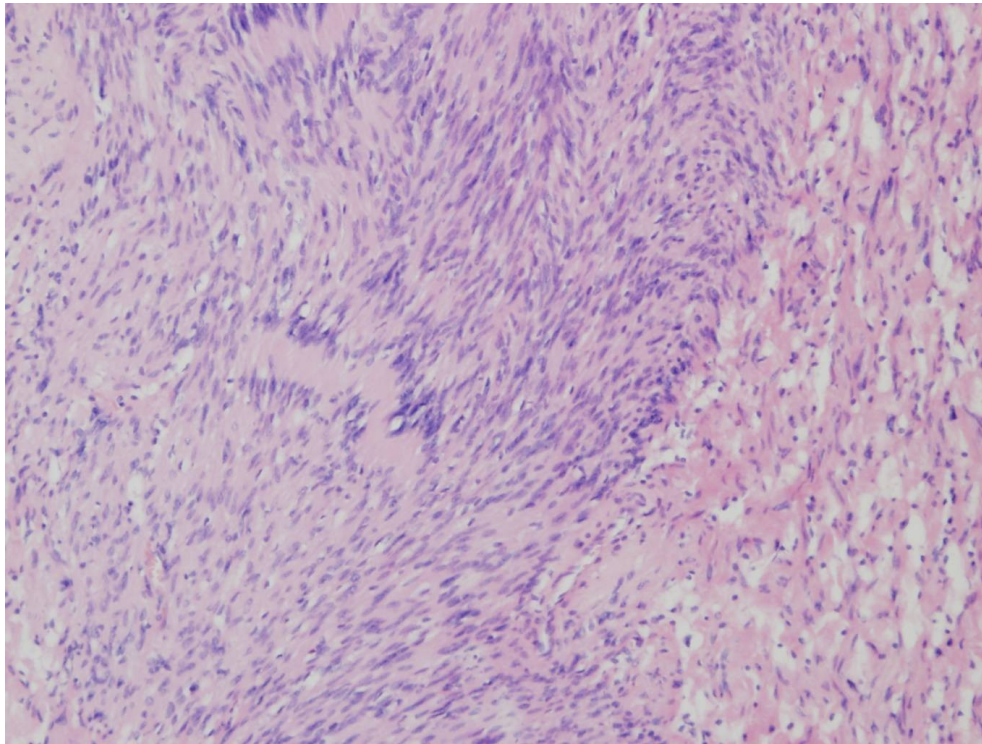
Glioblastoma multiforme



Oligodendrogliom



Neurinom (Schwannom, neurilemmom)



Melanocytické léze

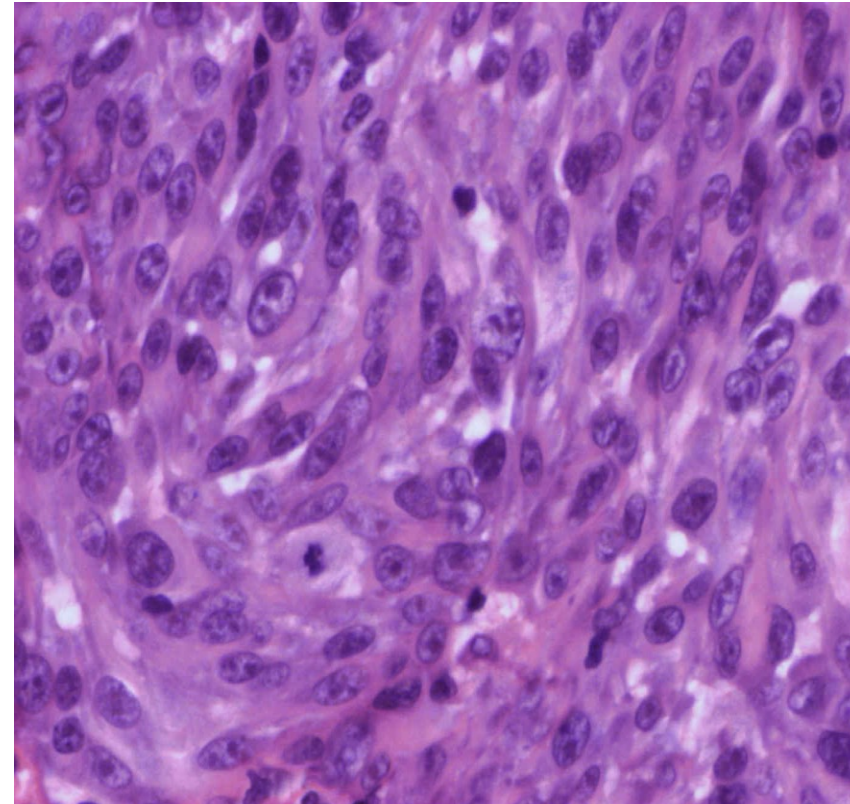
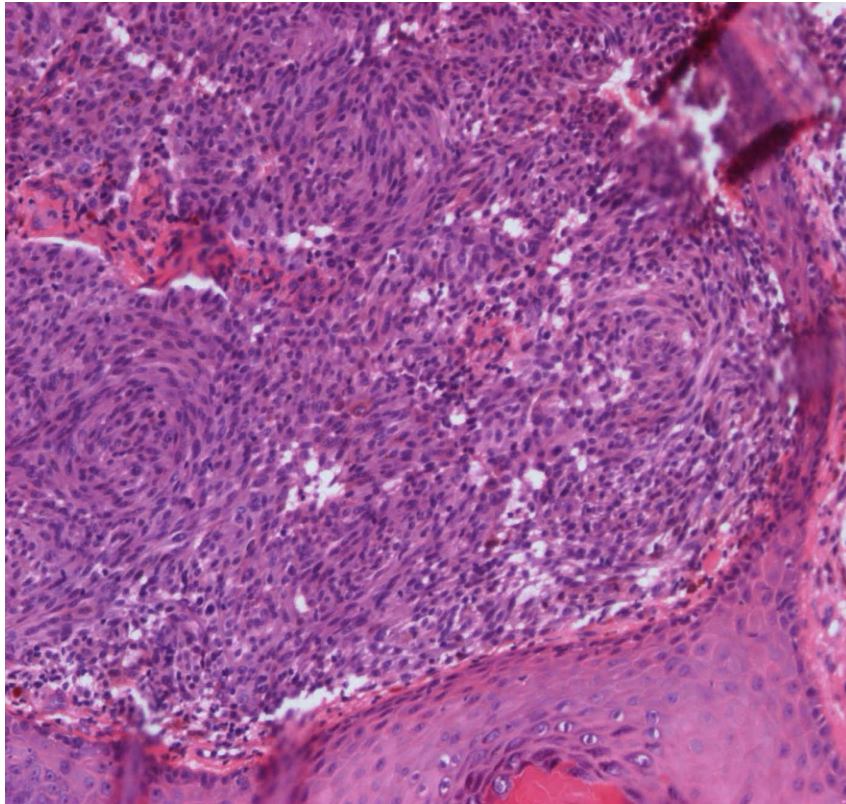
Benigní:

- piha (ephelides)
- benigní lentigo
- pigmentové névy (junkční, smíšený, intradermální, modrý)
- Spitzové névus
- dysplastický névus

Maligní melanom:

- Nodulární
- Povrchově se šířící
- Lentigo maligna
- Akrolentiginózní melanom

Maligní melanom



Nádory germinální a teratomy

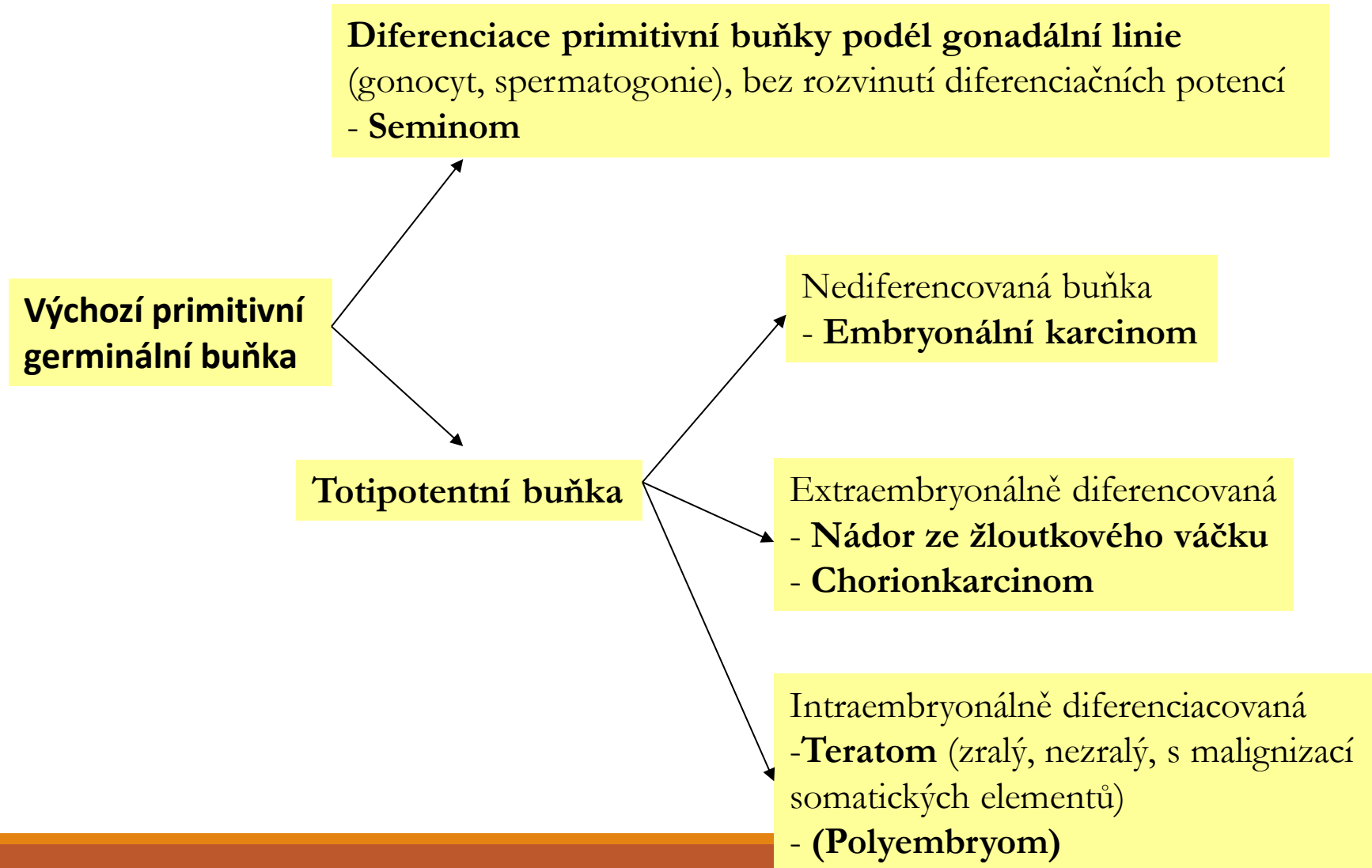
Heterogenní skupina nádorů vycházející z totipotentních buněk na úrovni buněk pohlavních nebo z multipotentních kmenových buněk tkání v na úrovni časných stádií embryonálního vývoje

Diferenciace somatická (teratomy – zralé, nezralé)

Diferenciace extrasomatická (chorionkarcinom, nádor ze žloutkového váčku)

Varlata, vaječníky, mediastinum, retroperitoneum, oblast epifýzy, sakrokokcygeální lokalizace,...

Histogeneze germinálních tumorů

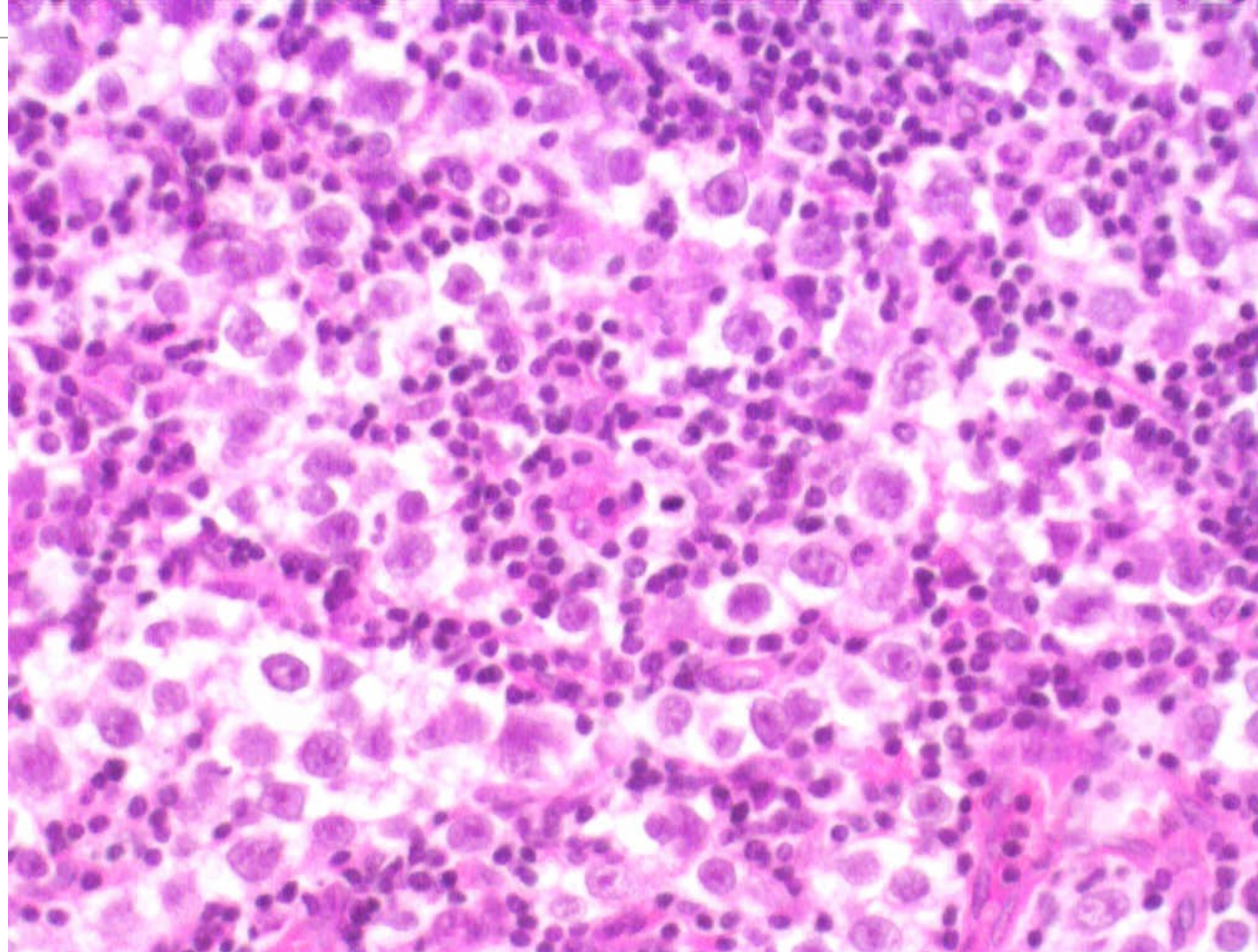


Charakteristika germinálních tumorů

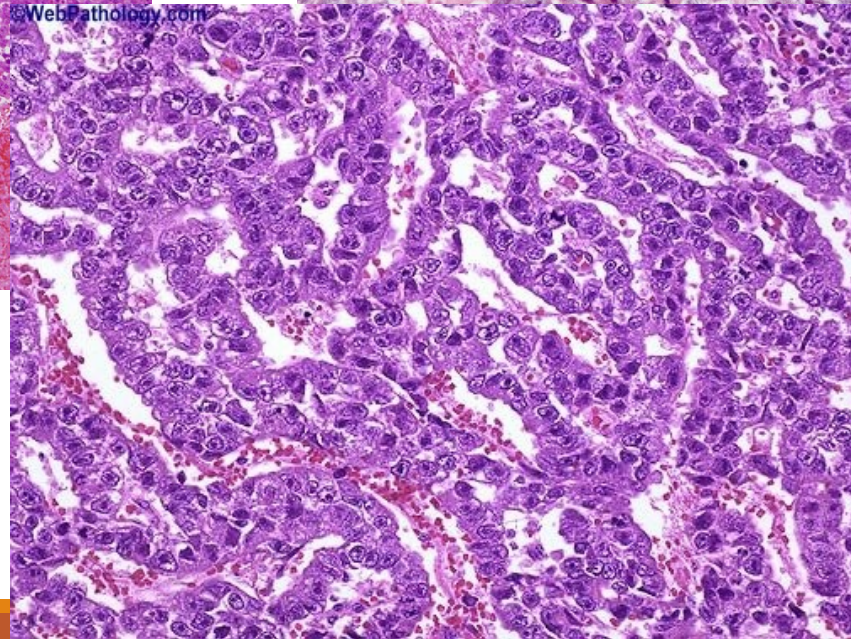
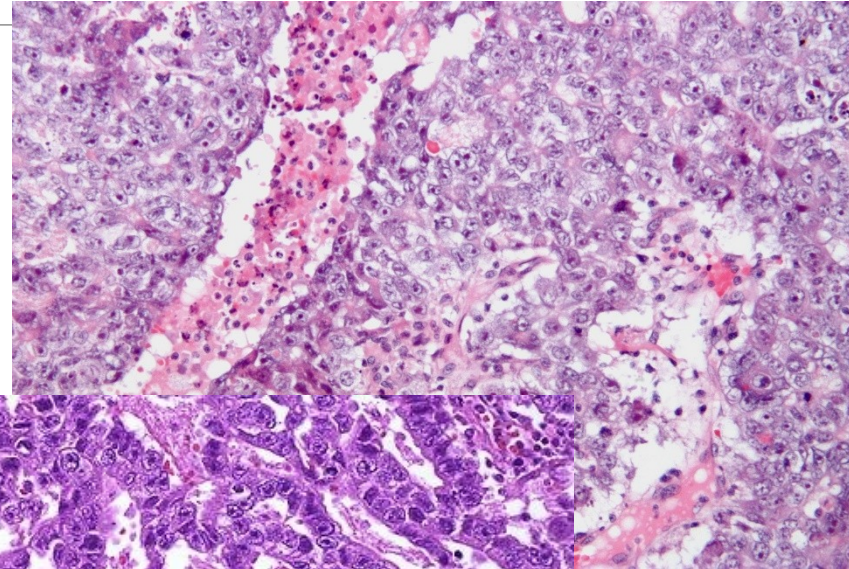
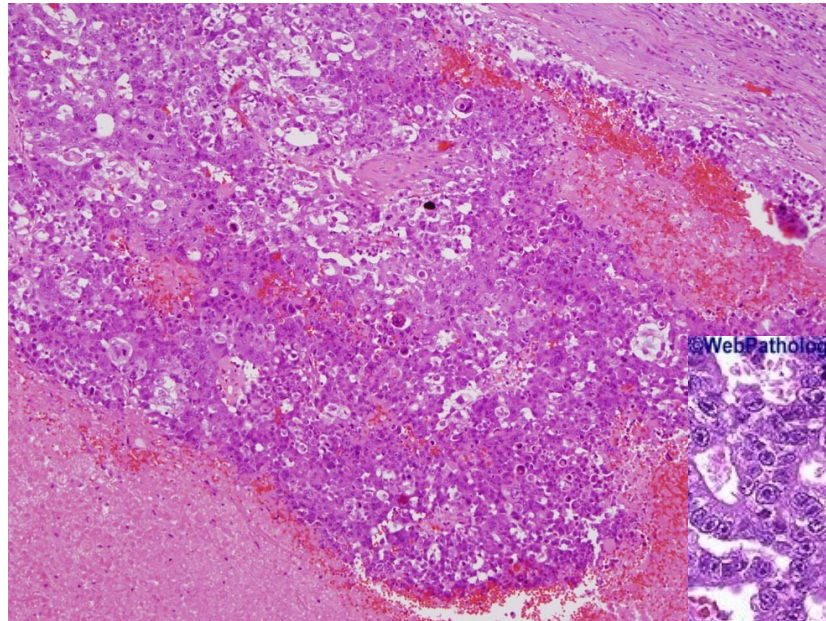
tumor	věk	stavba	onkomarker
Seminom	40-50	Solidní, z polygonálních světlých buněk, lymfocytární infiltrace stromatu.	10 % hCG
Embryonální karcinom	20-30	Nediferencovaný, pleomorfní bb v pruzích, solidně, tubulárně i papilárně; nekrózy	90 % hCG a/nebo aFP
Nádor ze žloutkového váčku	3	Špatně diferencované bb, široké spektrum uspořádání kuboidálních a kolumnárních buněk, glomeruloidní formace	90 % aFP
Choriokarcinom	20-30	Cytotrofoblast a syncytiotrofoblast bez vilózních formací, hemoragie, nekrózy	100 % hCG
Teratom	*	Tkáně 3 zárodečných listů v různém stupni diferenciaci	50 % hCG a/nebo aFP
Smíšené nádory	15-30	Variabilní zastoupení komponent; např. teratom+embryonální karcinom	90 % hCG a/nebo aFP

* Bez věkové predilekce

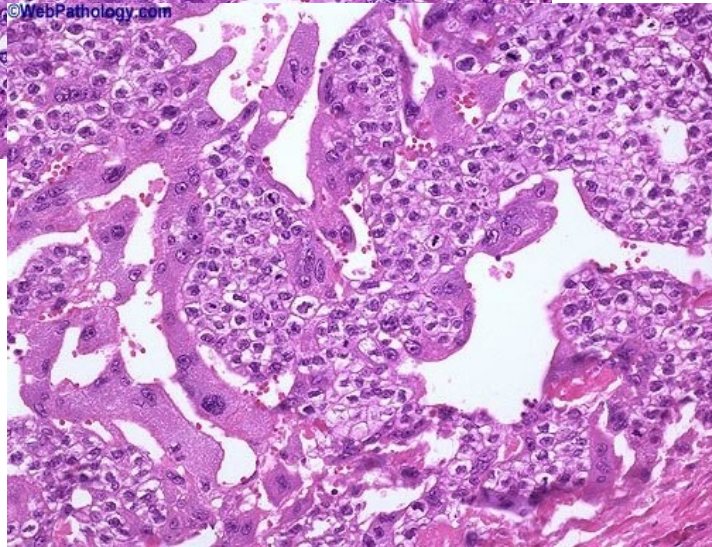
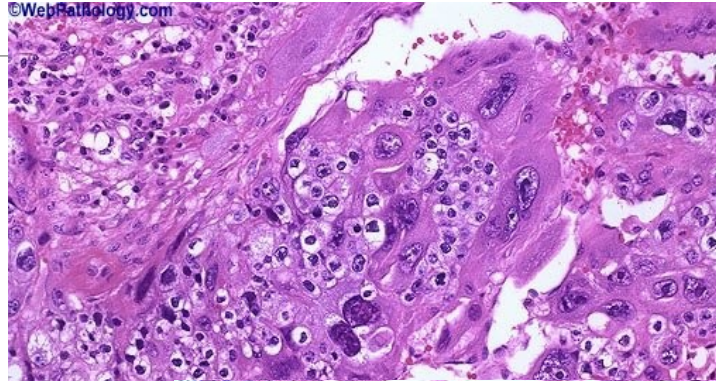
Seminom



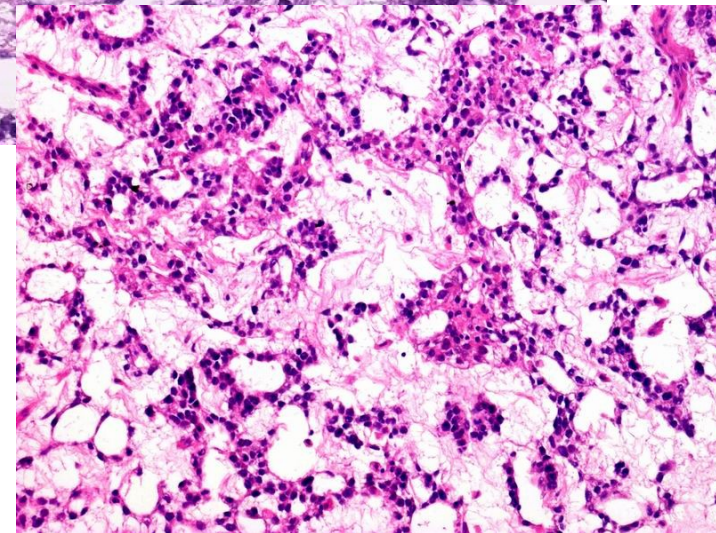
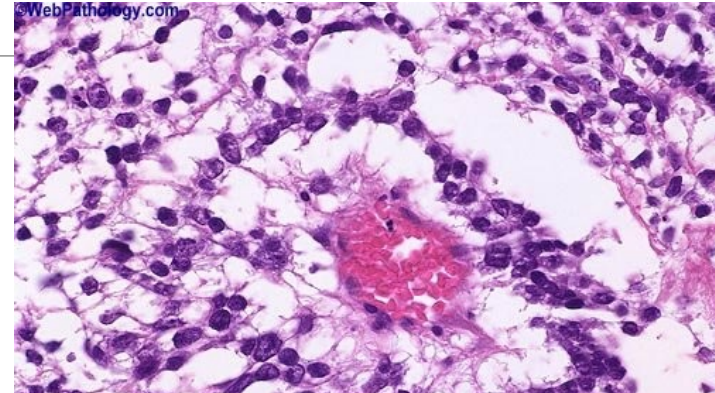
Tumory germinálních buněk – embryonální karcinom



Tumory germinálních buněk : extraembryonální diferenciace

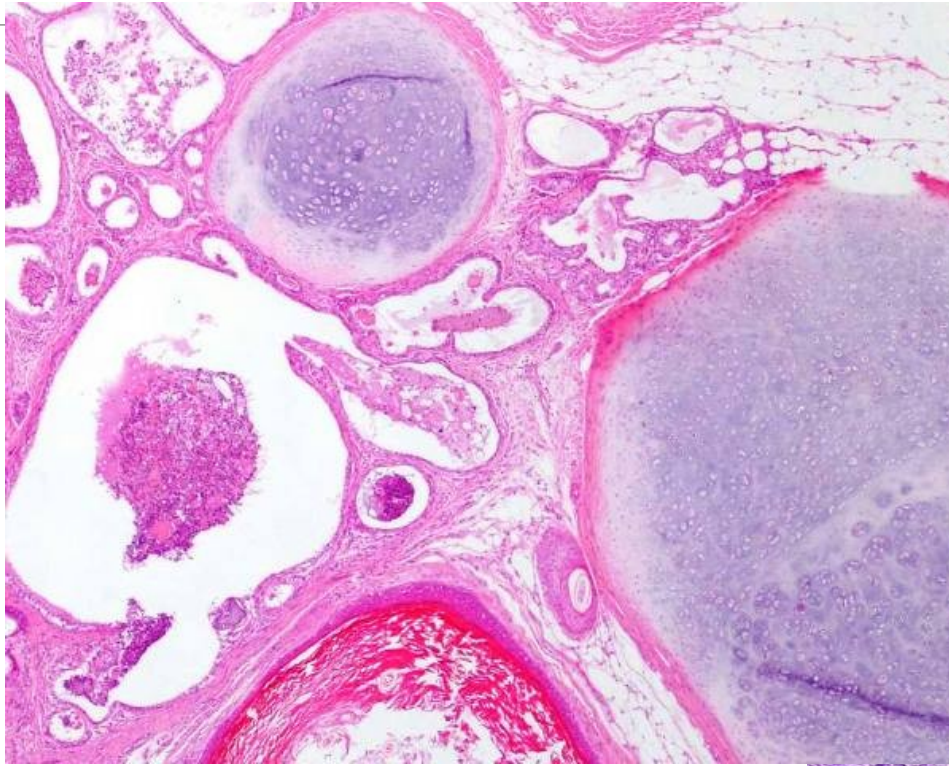


Choriokarcinom

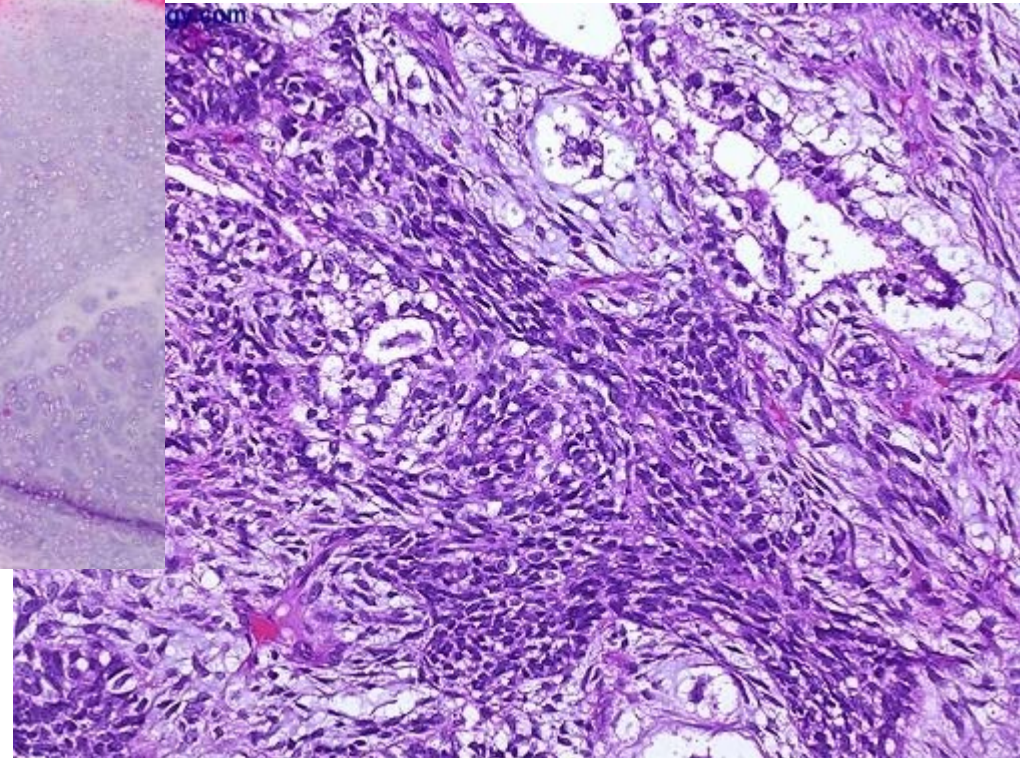


Tumor žloutkového váčku

Tumory germinálních buněk: Teratom



Zralý teratom



Nezralý teratom

Mesenchym

primitivní embryonální pojivová tkáň (myxoidní = řídké pojivo)

mezoderm

- pojivové tkáně (chrupavka, kost, vazivo, tuk)
- svaly
- cévy
- periferní nervy (obaly)
- hemopoetická a lymfatická tkáň

Nádory mesenchymové

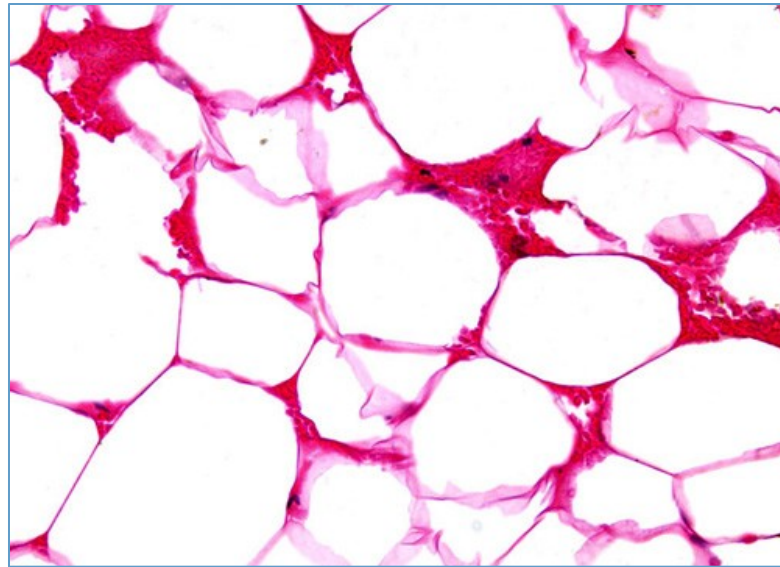
Kategorie	Benigní	Maligní
Hladkosvalové	Leiomyom	Leiomyosarkom
Z příčně pruhované svaloviny (kosterní a myokardiální)	Rabdomyom	Rhabdomyosarkom
Adipocytární	Lipom	Liposarkom
Vaskulární	Angiom	Angiosarkom
Kostní	Osteom	Osteosarkom
Chrupavčité	Chondrom	Chondrosarkom
Měkko-tkáňové		Synoviální sarkom
+ fibrohistiocytární, fibroblastické a myofibroblastické, perivaskulární, gastrointestinální stromální tumory (GIST), nádory nejisté diferenciaci a nediferencované		

+ hematologické malignity: leukémie a lymfomy

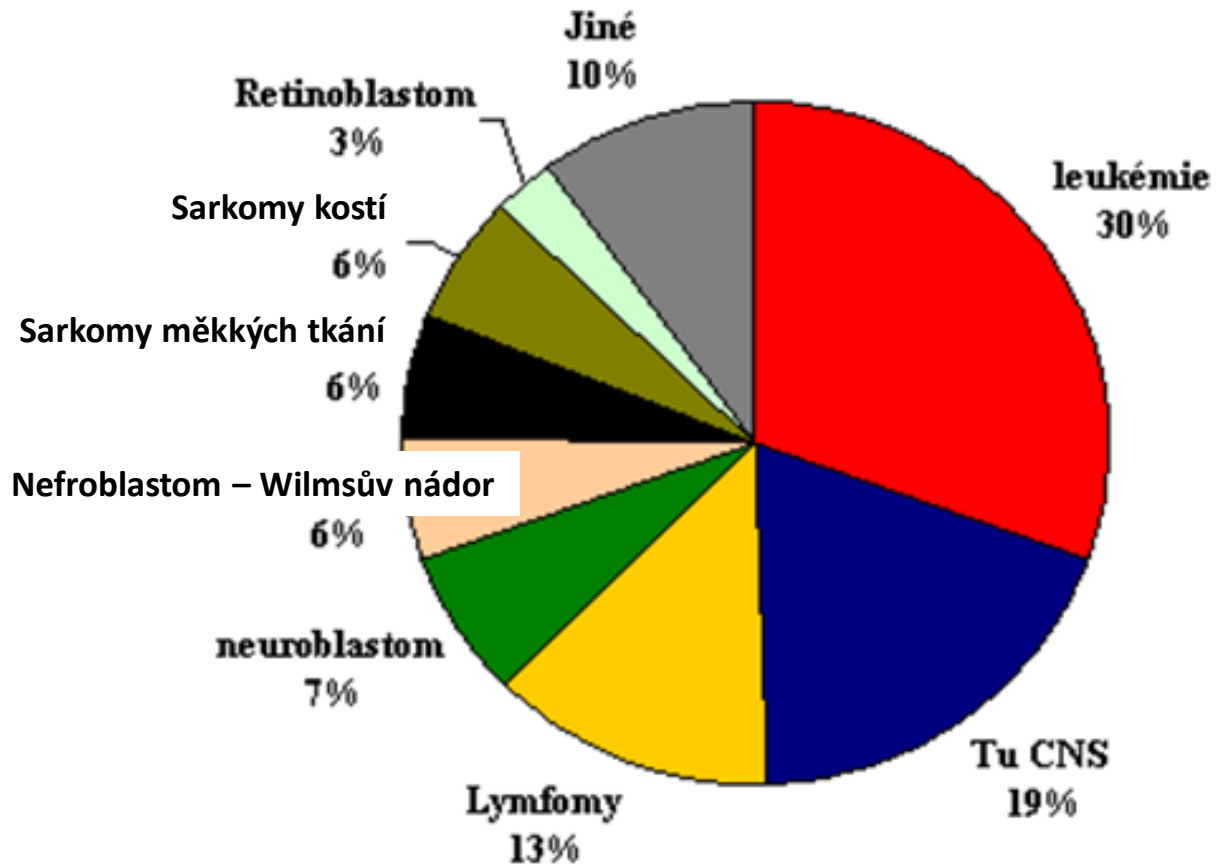
LIPOM

nebolestivý, může být objemný

makro i mikro: - zralá tuková tkáň



Nádory dětského věku



Věkové rozdíly:

- Do 5 let

ALL

embryonální nádory: meduloblastom, neuroblastom, nefroblastom, rbdomyosarkom, hepatoblastom

- 10-15 let:

lymfomy (NHL, HL)

kosti: osteosarkom, Ewingův sarkom

germinální nádory

Diagnostika nádorů

Brzké zachcení, diagnostika a staging jsou esenciální pro úspěšnou léčbu.

Screeningové programy zvyšují záchyt asymptomatických lézí

- Okultní test krvácení ze stolice
- Cytologické vyšetření z děložního čípku
- Mamografie
- Preventivní vyšetření praktickým lékařem!!!!

diagnostický algoritmus



klinické příznaky
fyzikální vyšetření

Suspekce nádorového
onemocnění

ano

ne

Zobrazovací metody
(RTG, CT, MRI, ...USG, ...)



ne

Suspekce
nádorového
onemoci **ano**

benigní tumor,
pseudotumor

Diagnostikovaný
tumor → léčba

explorativní biopsie

typing,
grading,
staging

maligní
tumor

Kódy zhoubných novotvarů

Mezinárodní klasifikace onkologických nemocí dle WHO (ICD-O): číselná klasifikace a systém kódů dle lokalizace a morfologie

TNM klasifikace nádorových onemocnění (UICC), AJCC manuál pro nádorový staging: systém kódů pro stádia progresu nádorového onemocnění

WHO klasifikace tumorů: histologická klasifikace nádorových nemocí dle orgánových systémů

Kódy zhoubných novotvarů

Topografie (lokalizace) C00.0 – C80.9 (Zhoubný novotvar rtu – Zhoubný novotvar, primární lokalizace neurčená)

Podjednotky: C34 plicé

C34.0 hlavní bronchus

C34.1 horní lalok

Kódy zhoubných novotvarů

Morfologie (histologie):

4 čísla – základní histogenetický vzhled

8070 – dlaždicobuněčný nádor

8140 – nádor ze žlázových buněk

Kódy zhoubných novotvarů

Morfologie (histologie):

5. číslice – biologické chování

/0 benigní (včetně low grade dysplasie)

/1 nejisté, intermediální biologické chování, nízce maligní potenciál

/2 high grade dysplasie, karcinom/melanom in situ

/3 maligní, primární lokalizace

/6 maligní, metastáza

/9 maligní, nejisto zda primární či metastáza

Kódy zhoubných novotvarů

Morfologie (histologie):

6. číslice : grading/diferenciace maligních tumorů

1 – 4 dobře – středně – nízce – nediferencované

8140/0 adenom

8140/31: dobře diferencovaný primární adenokarcinom

System stagingu nádorů

TNM (tumor, uzliny, metastázy) systém používaný pro solidní nádory

Tumor (T): velikost primárního tumoru; 0-4

Regionální lymfatické uzliny (N): metastázy do skupin lymfatických uzlin; 0-4

Metastázy (M): 0 bez vzdálených metastáz; 1 vzdálené metastázy přítomny

TNM staging

T0 bez známek primárního nádoru

Tis karcinom in situ

T1,T2,T3,T4 rostoucí velikost /lokální šíření

TX primární tumor nemůže být ohodnocen

obdobně N0, N1-4, NX

M0,M1

Výsledný kód tumoru

Příklad:

C16.1

M-8140/33

pT3,pN3,pM1

Nízce diferencovaný adenokarcinom fundu žaludku s prorůstáním do subserózní pojivové tkáně, metastázy v 7 nebo více LU, se vzdálenými metastázami

Možnosti léčby

■ Kurativní (cílem je pacienta úplně zbavit nádorového onemocnění = vyléčit)

■ Paliativní (cílem je co nejlepší kvalita života)

■ Chirurgická (u solidních nádorů)

■ Adjuvantní terapie:

- Radiační ozáření
- Chemoterapie (především u hematologických onemocnění)
- Imunoterapie
- Hormonální terapie (prso, prostata)
- Cílená terapie (biologická terapie); individualizovaná
- Transplantace kostní dřeně

*neoadjuvantní terapie

(cílem je redukovat ložisko tumoru před vlastní chirurgickou resekci)

