

# 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)
- Pseudotumory: Nenádorové onemocnění klinicky či makroskopicky napodobující nádorová onemocnění

# 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**

# 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

ustrativní 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)

# 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

# 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

# Klasifikace a systematika nádorů

---

## Dělení podle biologického chování:

- benigní
- potencionálně maligní a semimaligní
- maligní

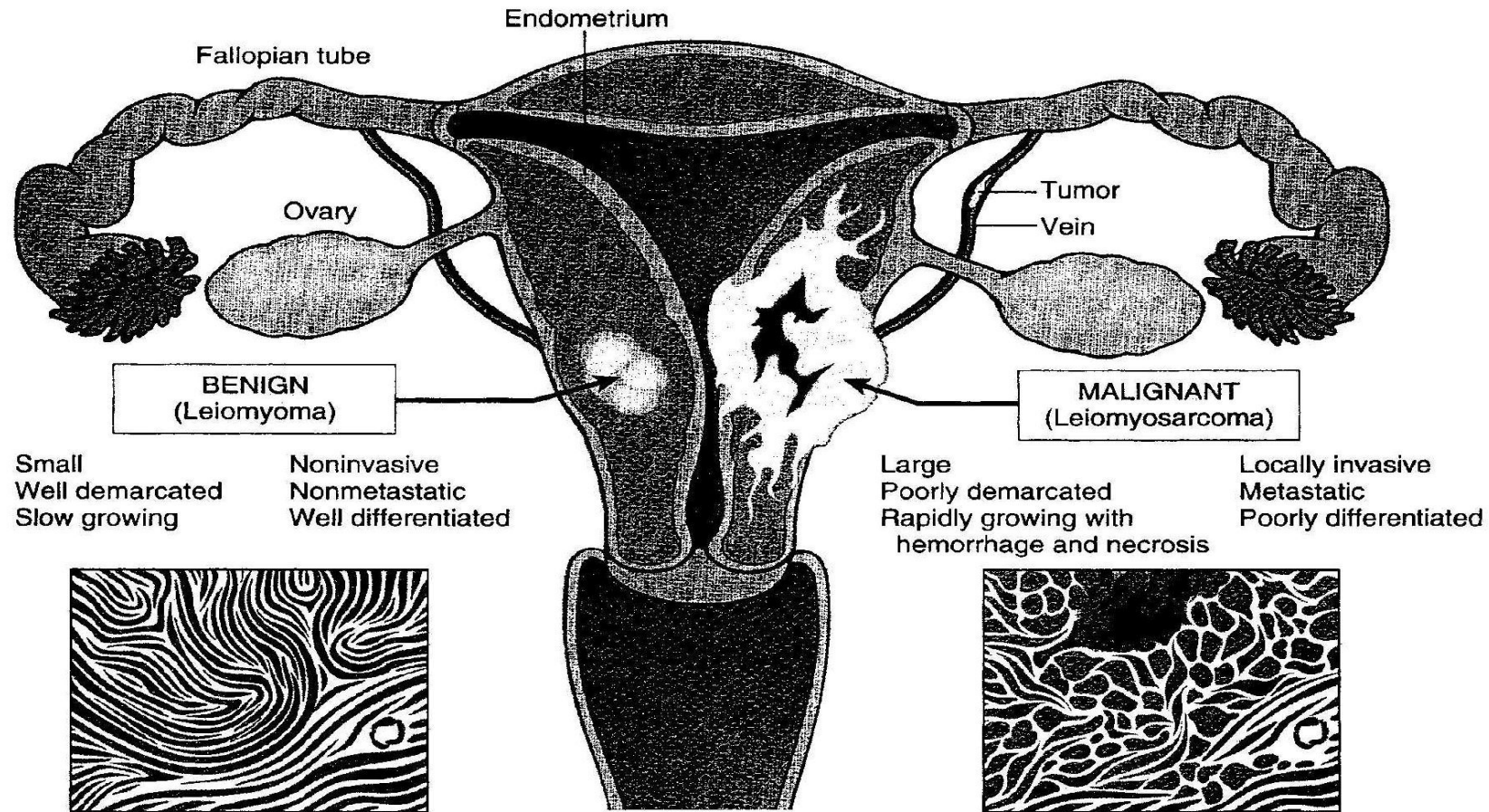
## Histogenetická klasifikace (morfologická klasifikace dle tkáňového původu)

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



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

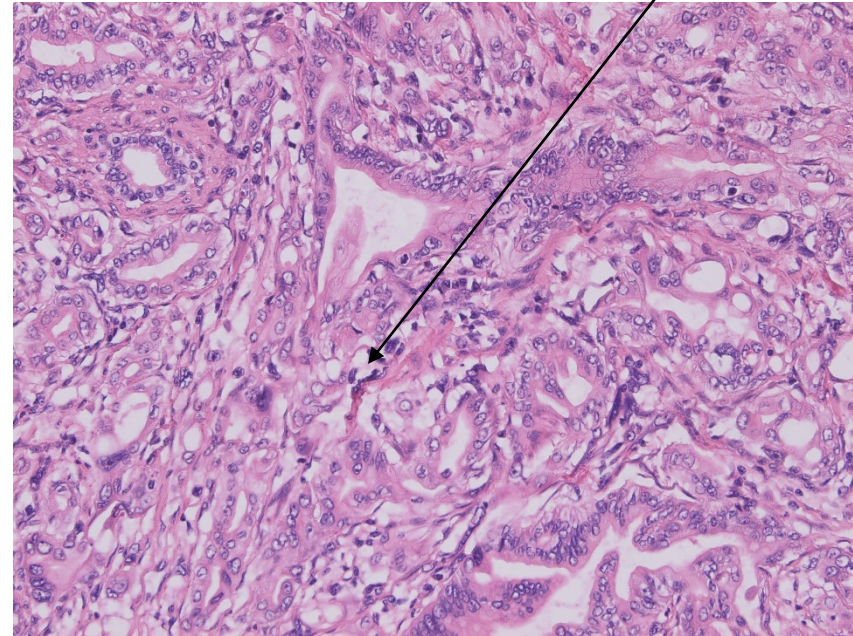
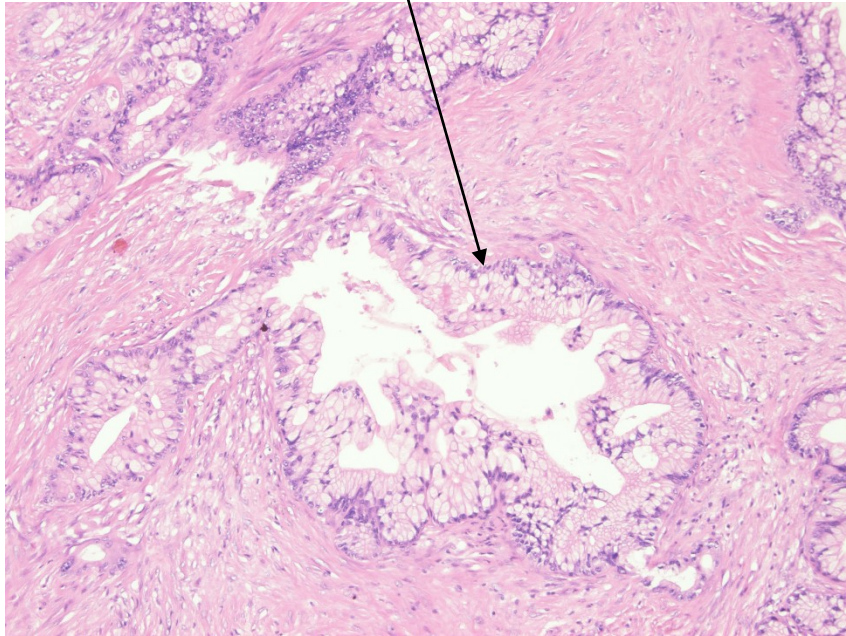
Grade 3: málo diferencovaný nádor

Grade 4: nediferencovaný nádor

Nádory vyššího gradu agresivnější, s horší prognózou.

# Dobře diferencovaný adenokarcinom vs nízce 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) – sentinelová uzlina (lymfatická uzlina drénující lymfu z oblasti tumoru – diagnostický význam – u karcinomů často místo primárního metastatického postižení)
  3. Porogenní (šíření preformovanými dutinami)

# 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)

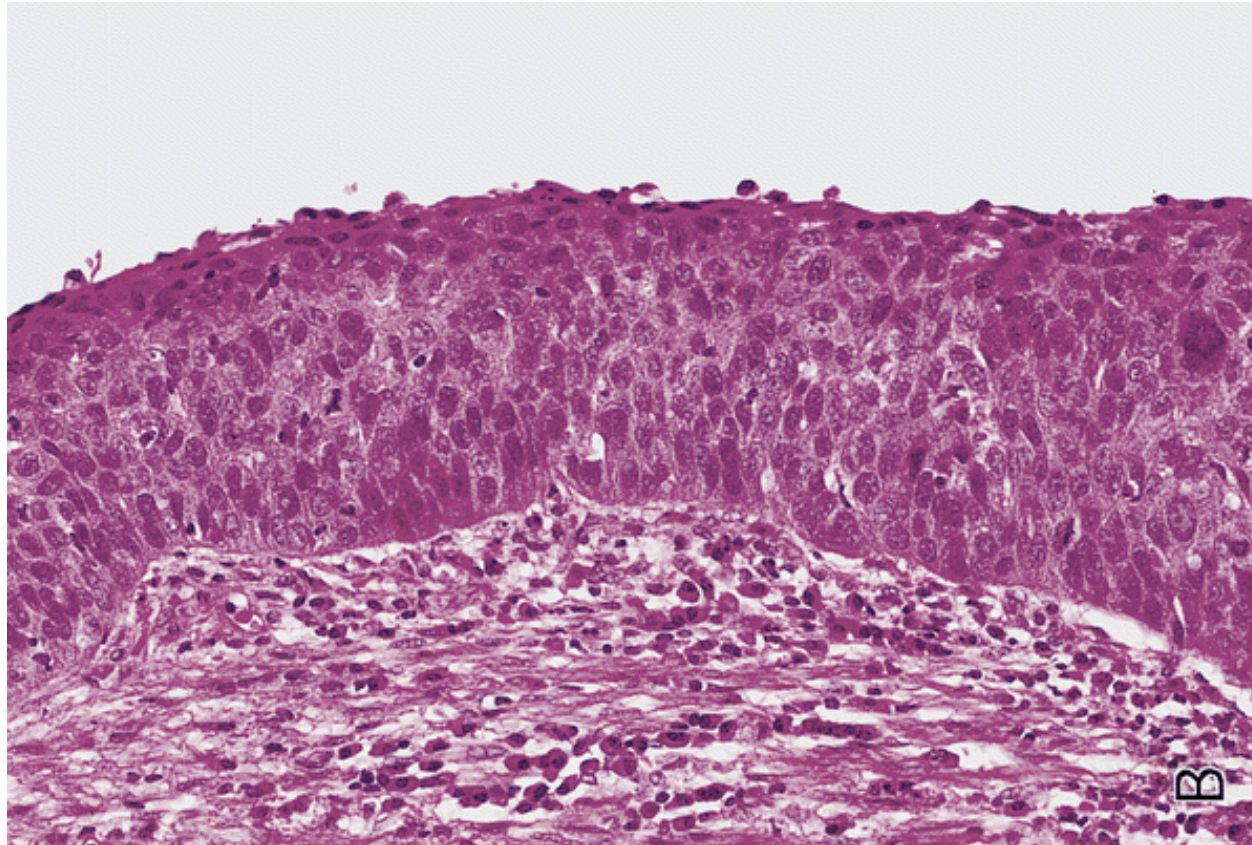
*carcinoma in situ:* dysplastické změny postihují celou tloušťku epitelu – preinvazivní neoplazie, riziko progrese v invazivní karcinom velmi vysoké

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



# 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,....

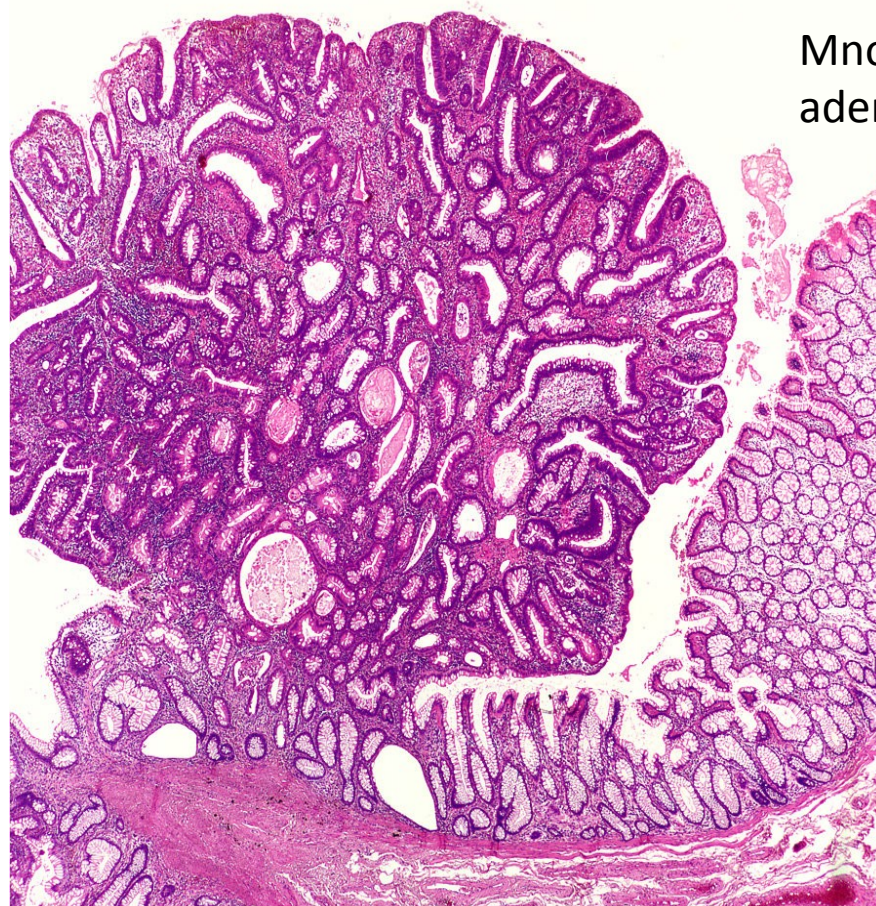
# Nomenklatura epitelových nádorů

typ epitelu	benigní	maligní
dlaždicový (spinoceleulární, 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

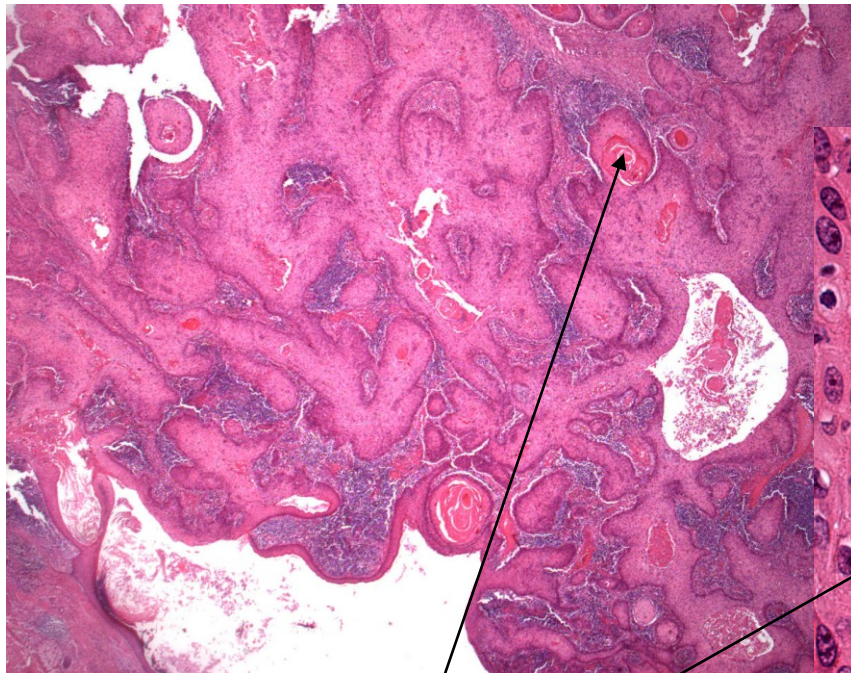


Mnohočetné polypy u familiární adenomatózní polypózy (AD; APC gen)

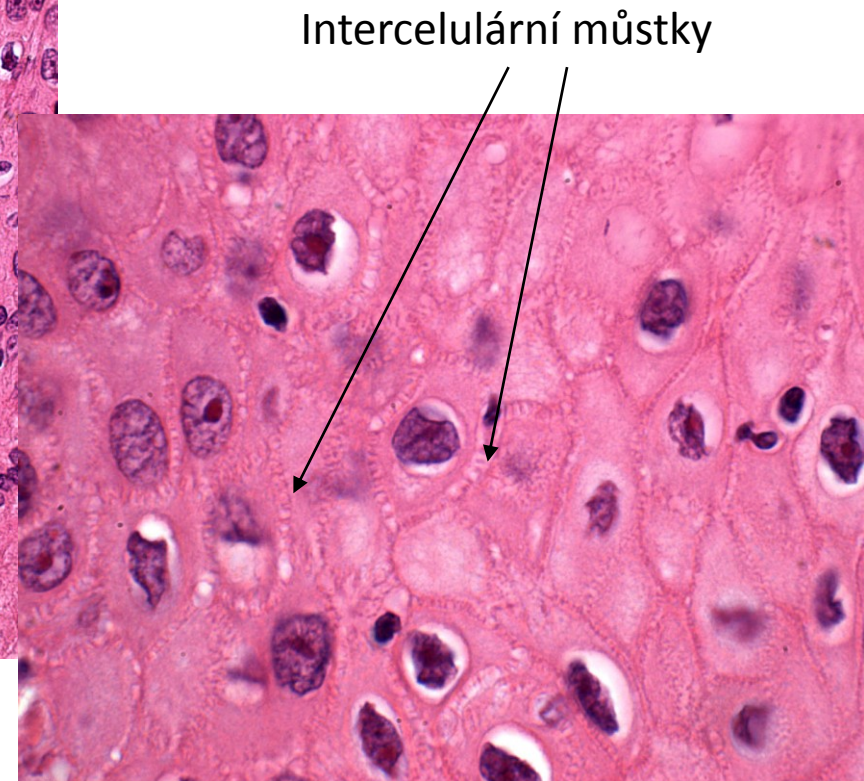
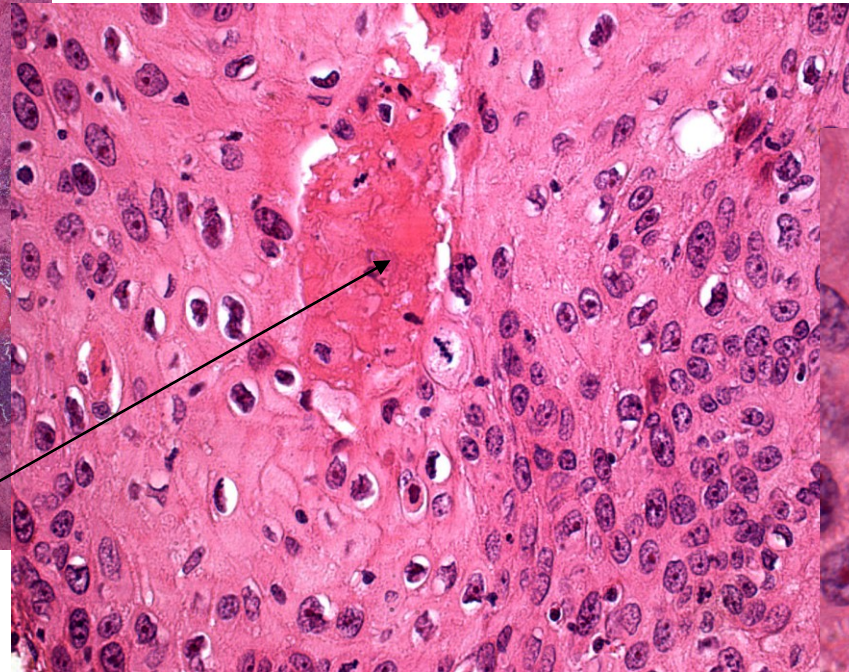
Tubulární adenom, low grade dysplazie

# Dlaždicobuněčný karcinom

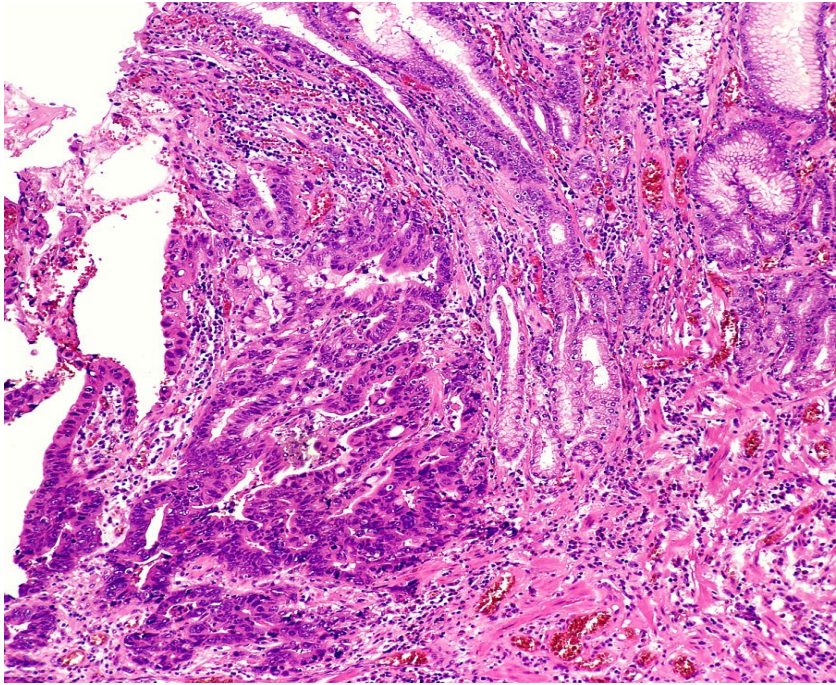
(kůže, DÚ, hrtan,...; plíce (v terénu dlaždicové metaplazie))



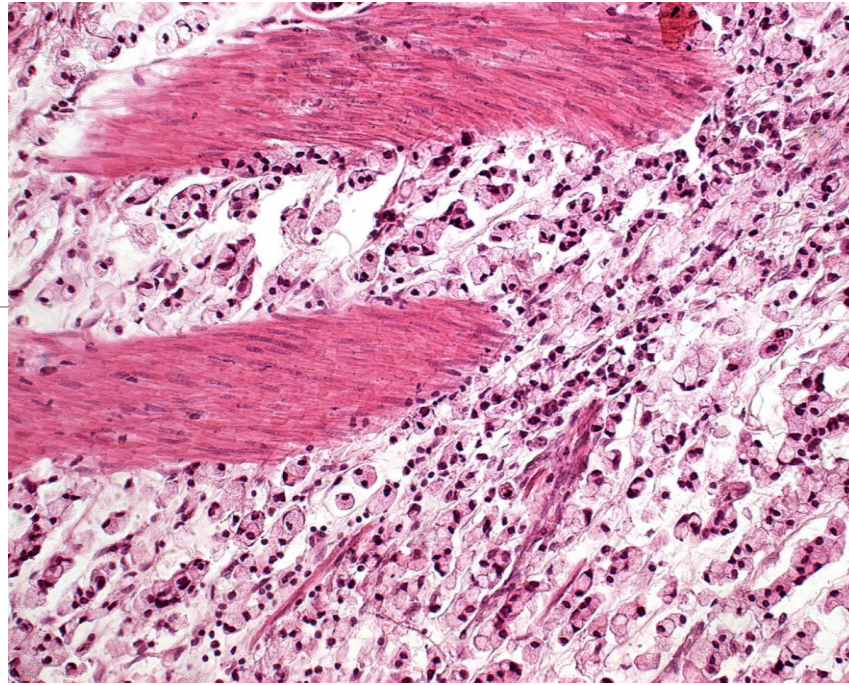
Keratinizace



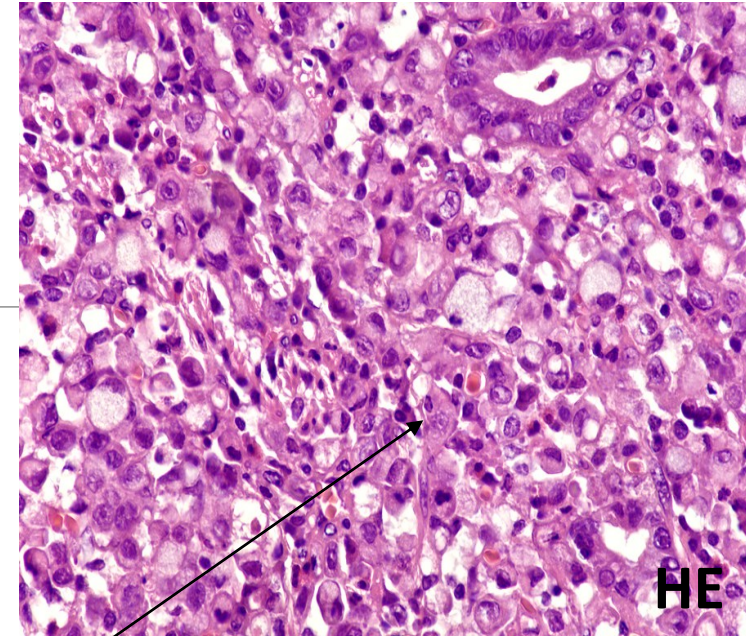
Intercelulární můstky



Adenokarcinom, intestinální typ



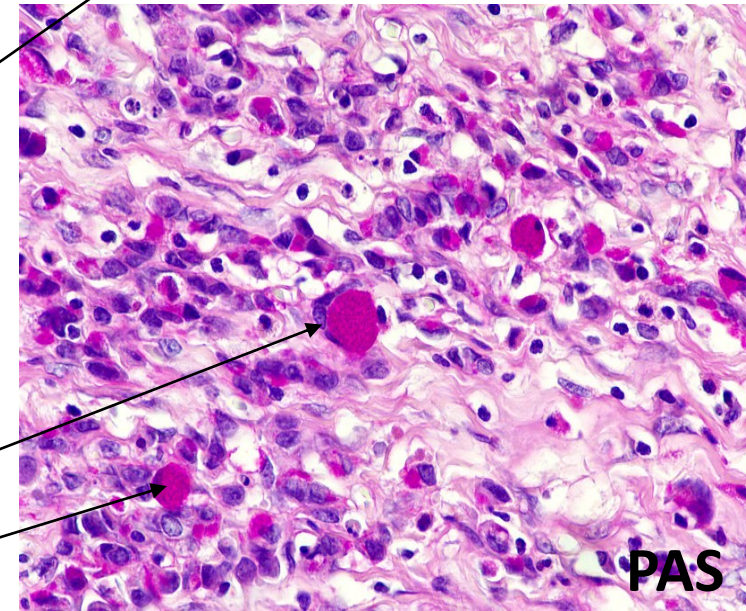
Adenokarcinom – gelatinózní, mucinózní



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)

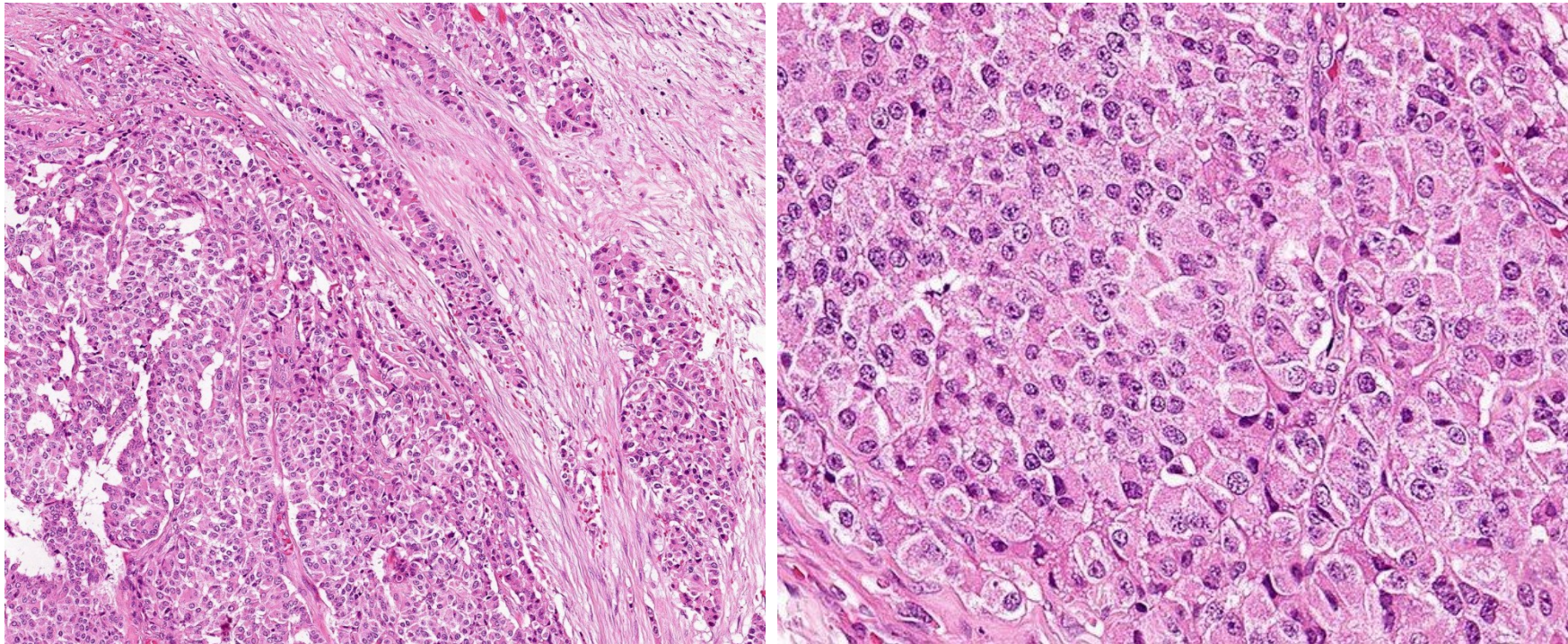
**Lokalizace:** GIT, respirační trakt,... (z neuroendokrinně diferencovaných buněk v těchto orgánech)

## Paraneoplastické syndromy

- 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

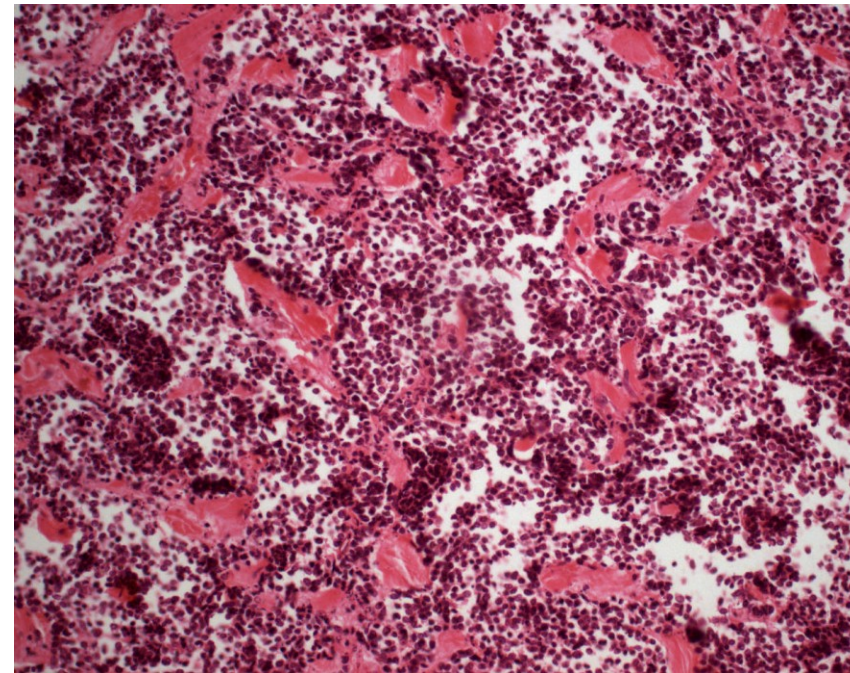
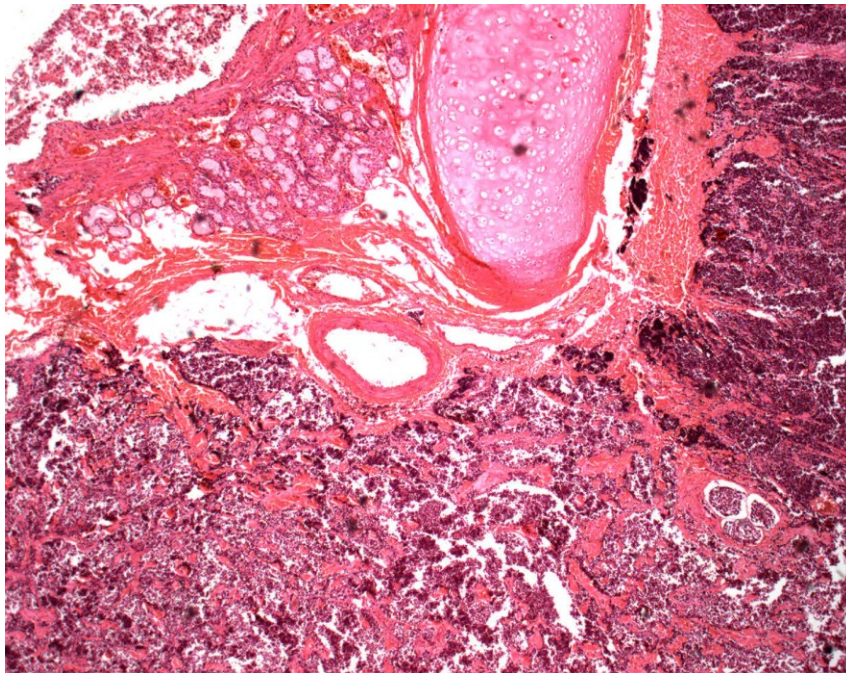
# Dobře diferencovaná neuroendokrinní neoplazie – NET (dříve karcinoid)

---



# NEC – malobuněčný typ (malobuněčný karcinom)

---



# Neuroektodermální nádory

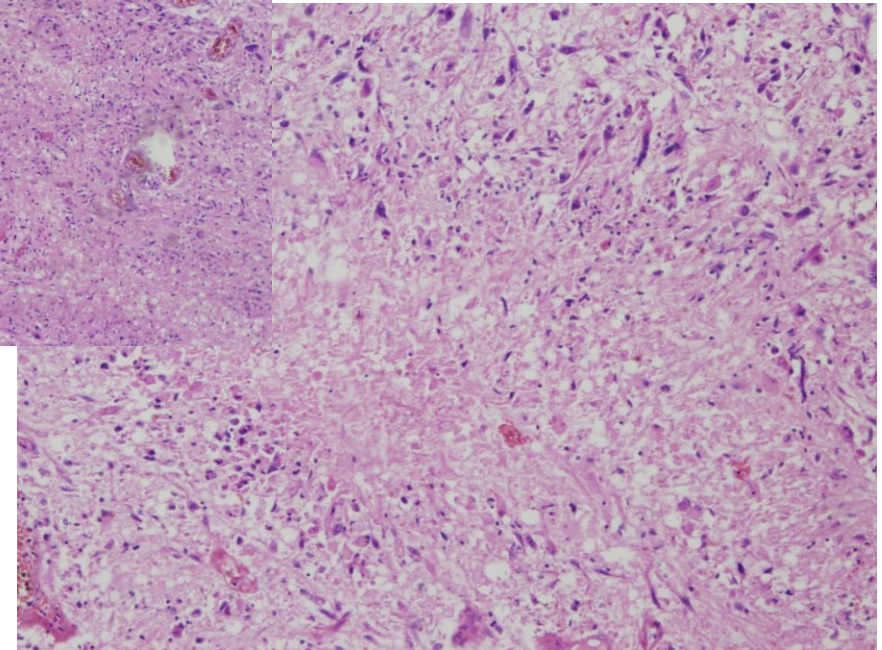
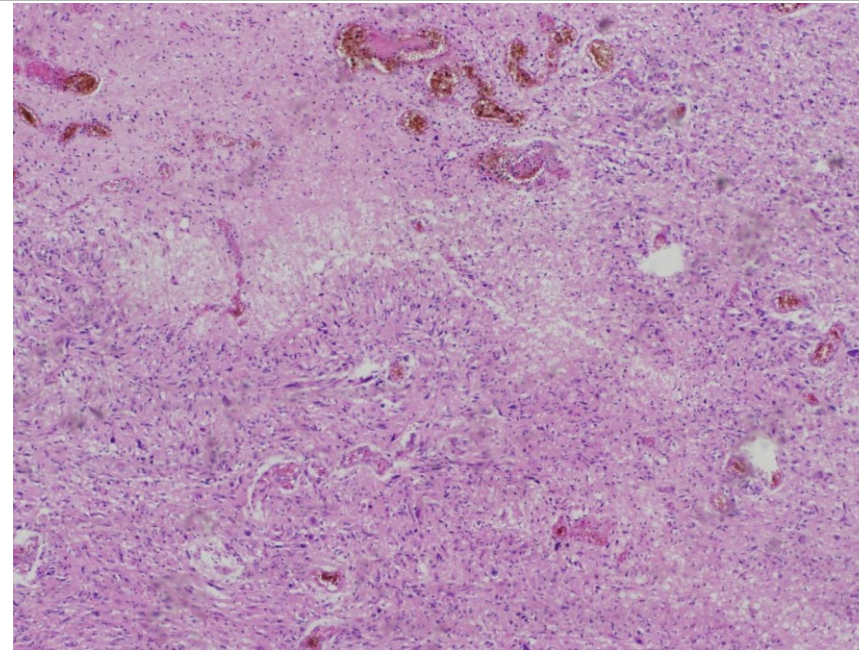
---

- 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)
Choroidální plexus	Papiloma karcinom
Obaly periferních nervů	Schwanoma (neurinom), neurofibrom Maligní schwanom, neurofibrosarkom
ANS; autonomní nervový systém (sympatikus, parasympatikus)	Paragangliom, chemodectom, pheochromocytom

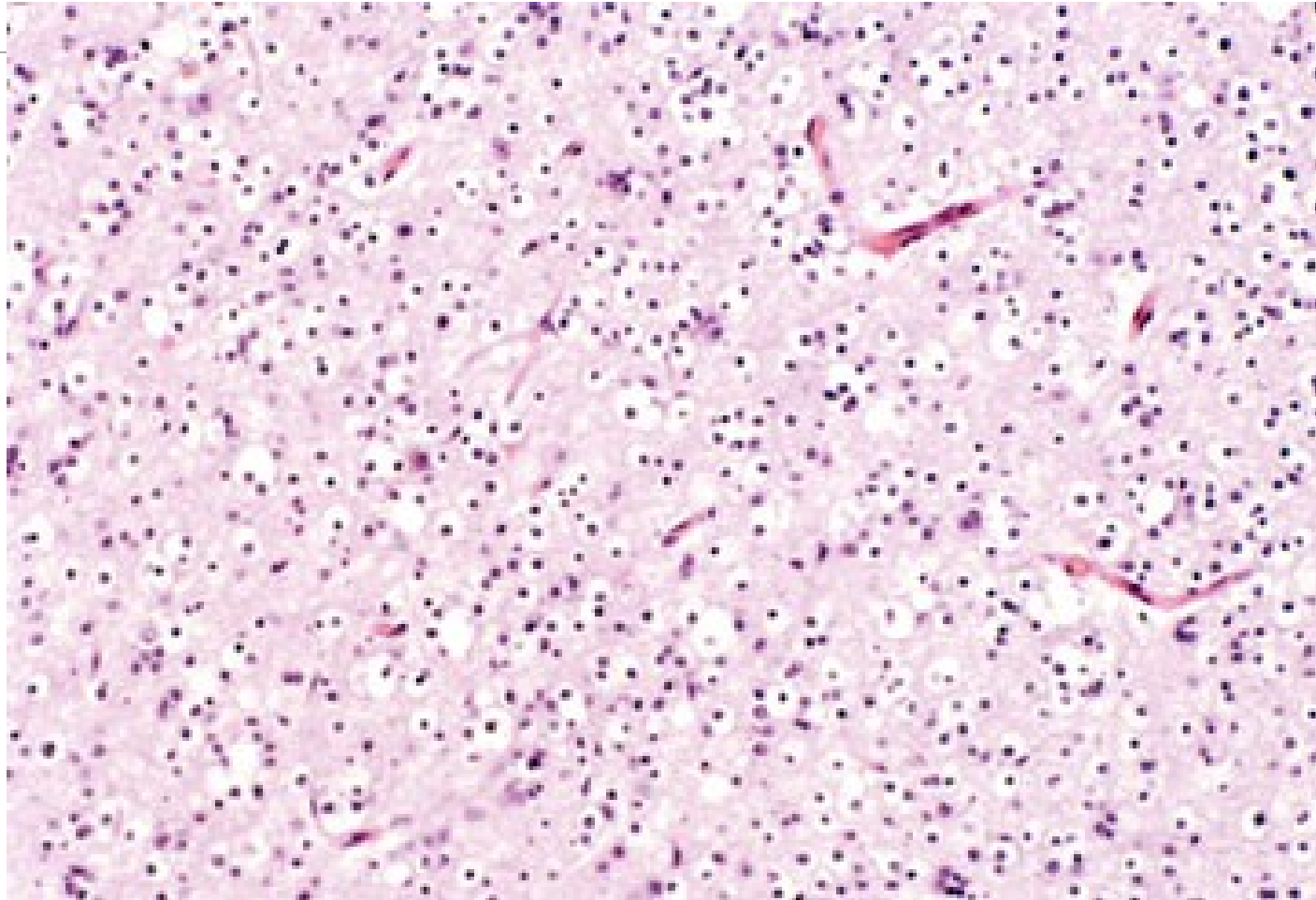
+ smíšené glioneuronální nádory (často asociované s epilepsií)  
+ pineální nádory

# Glioblastom

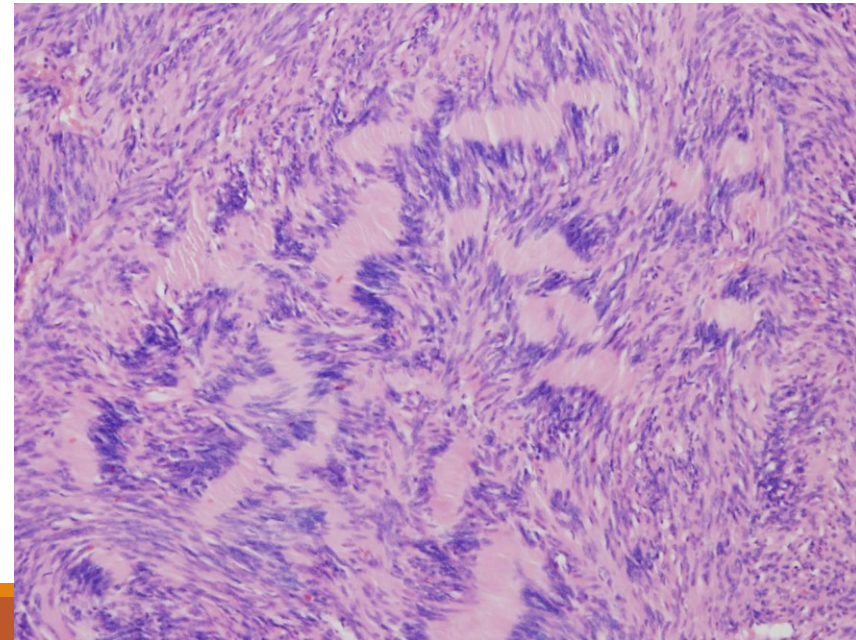
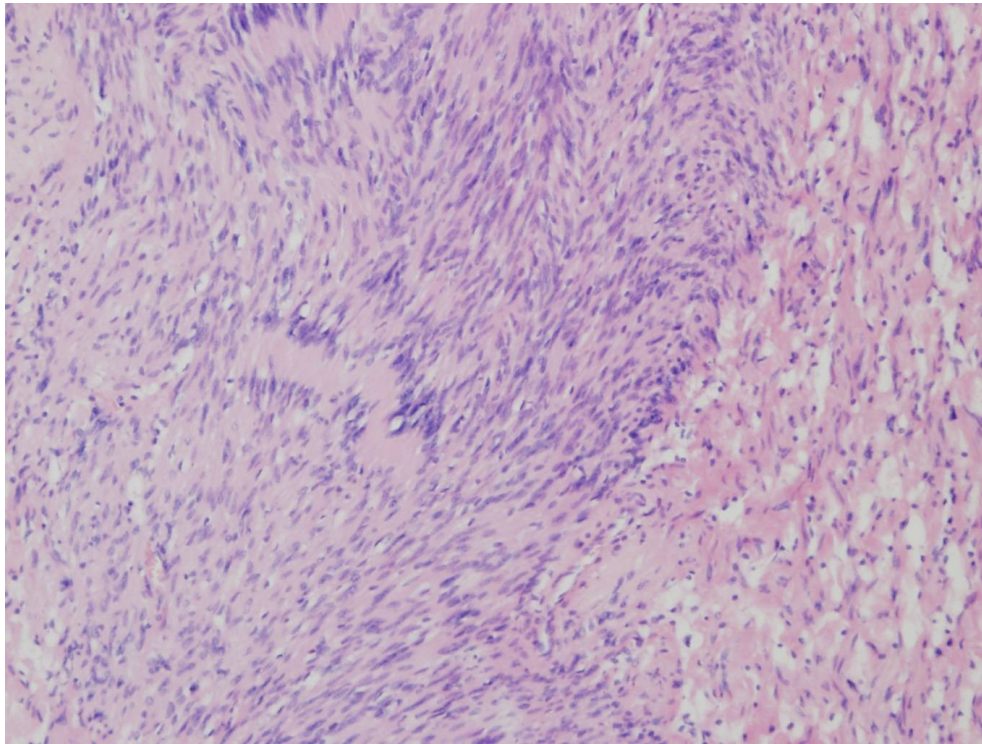


# Oligodendrogliom

---



# Neurinom (Schwannom, neurilemmom)





# Melanocytické léze

---

## Benigní:

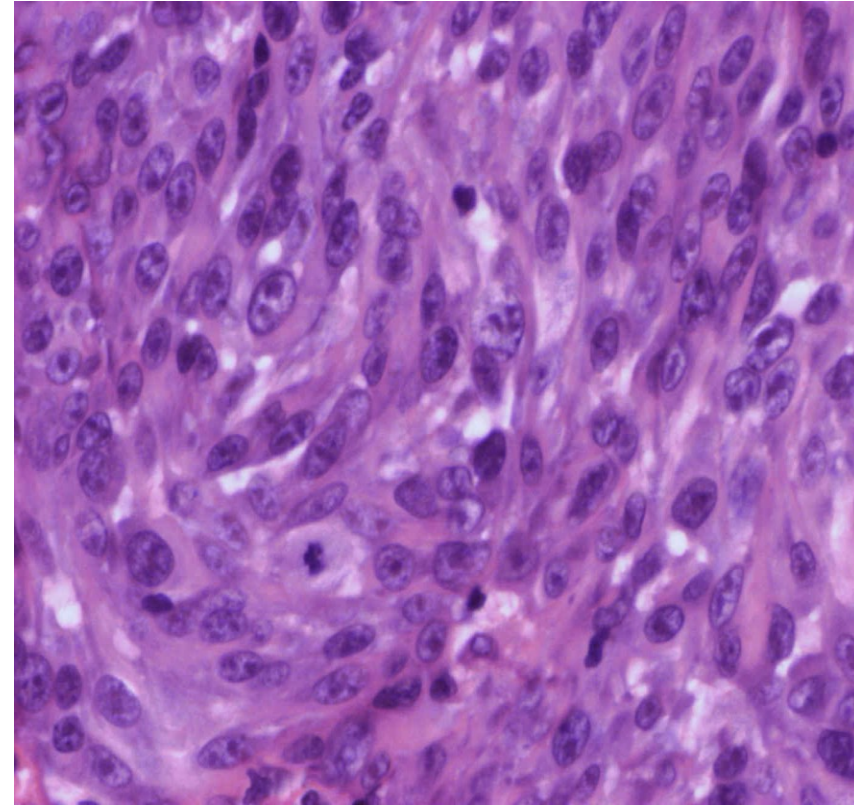
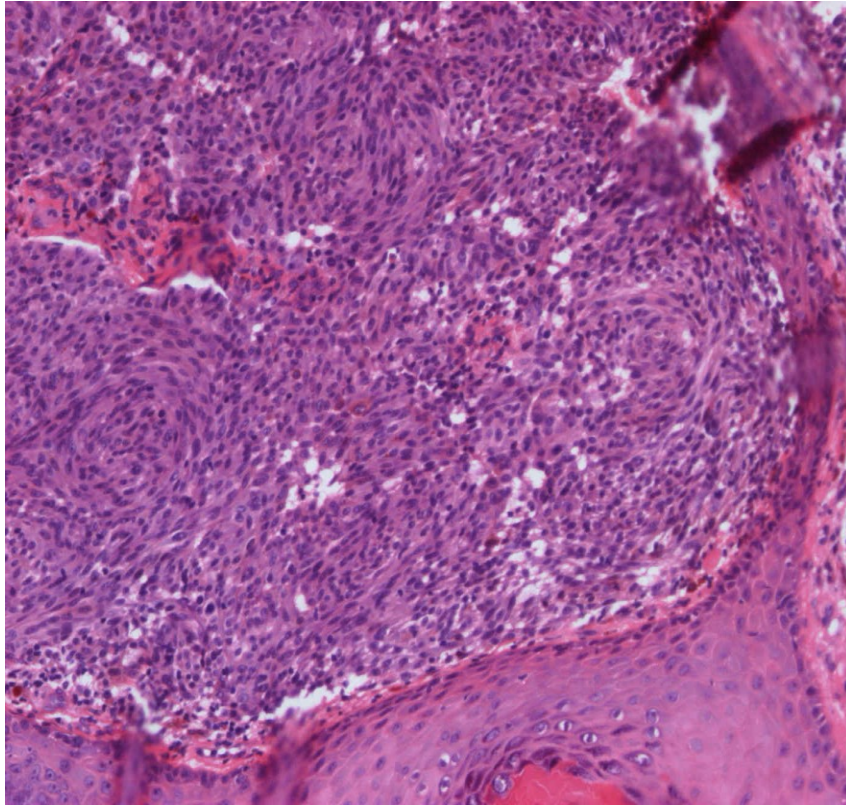
- piha (ephelides)
- benigní lentigo
- pigmentové névy (junkční, smíšený, intradermální, modrý)
- Spitzové névus
- dysplastický névus

## Maligní melanom:

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

# Maligní melanom

---



# Nádory germinální a teratomy

---

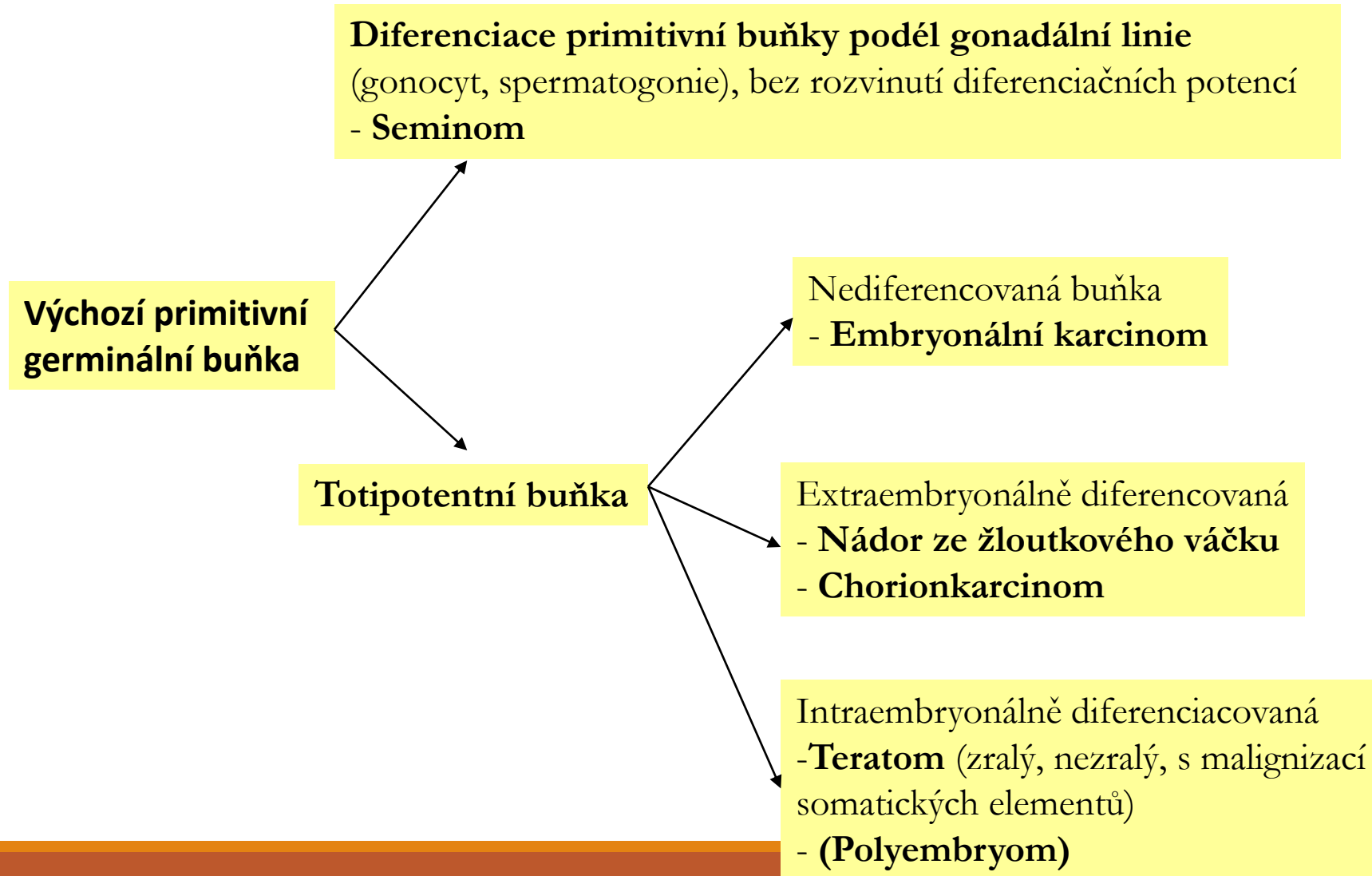
Heterogenní skupina nádorů vycházející z totipotentních buněk na úrovni buněk pohlavních nebo z multipotentních kmenových buněk tkání v na úrovni časných stádií embryonálního vývoje

Diferenciace somatická (teratomy – zralé, nezralé)

Diferenciace extrasomatická (chorionkarcinom, nádor ze žloutkového váčku)

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

# Histogeneze germinálních tumorů



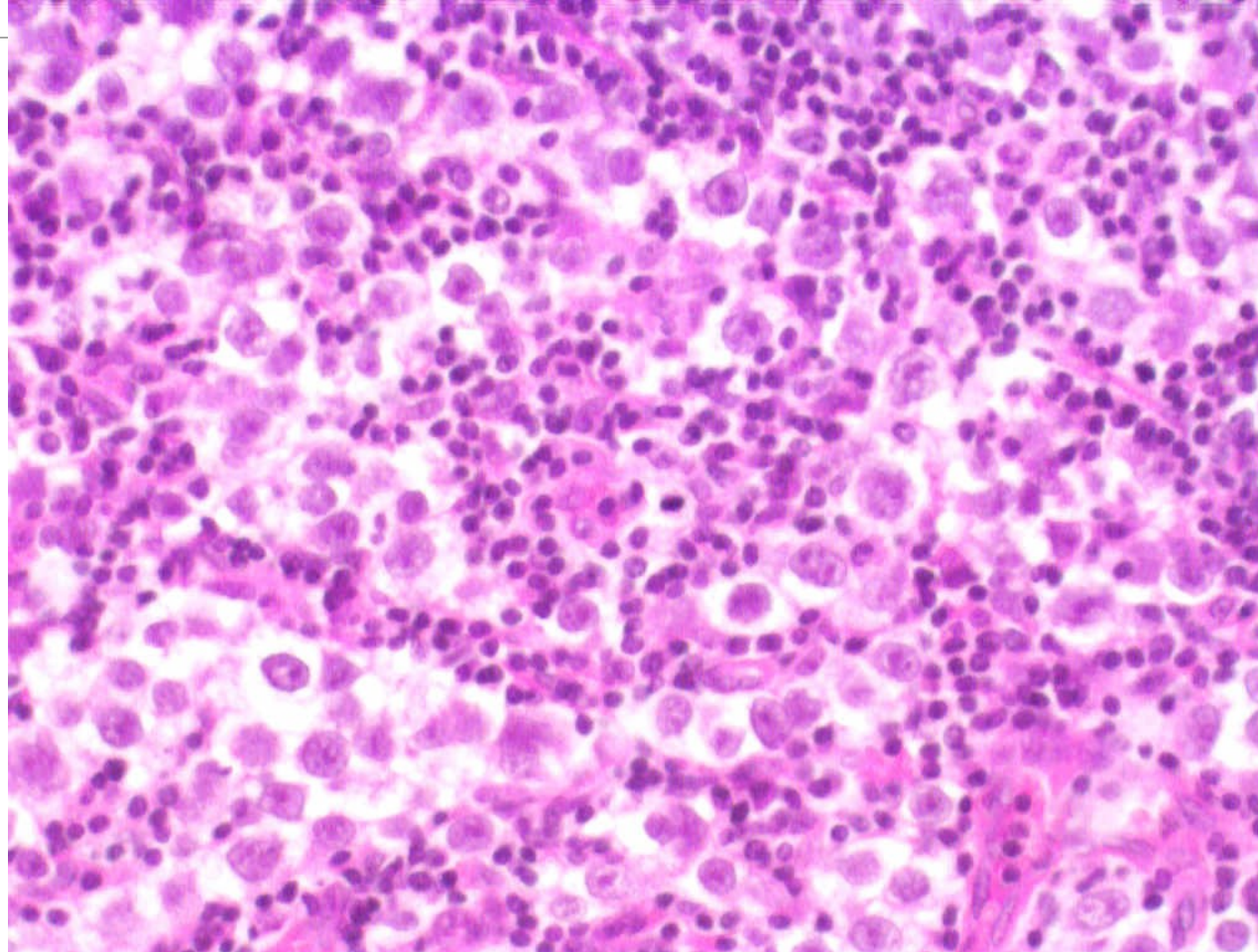
## Charakteristika germinálních tumorů

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

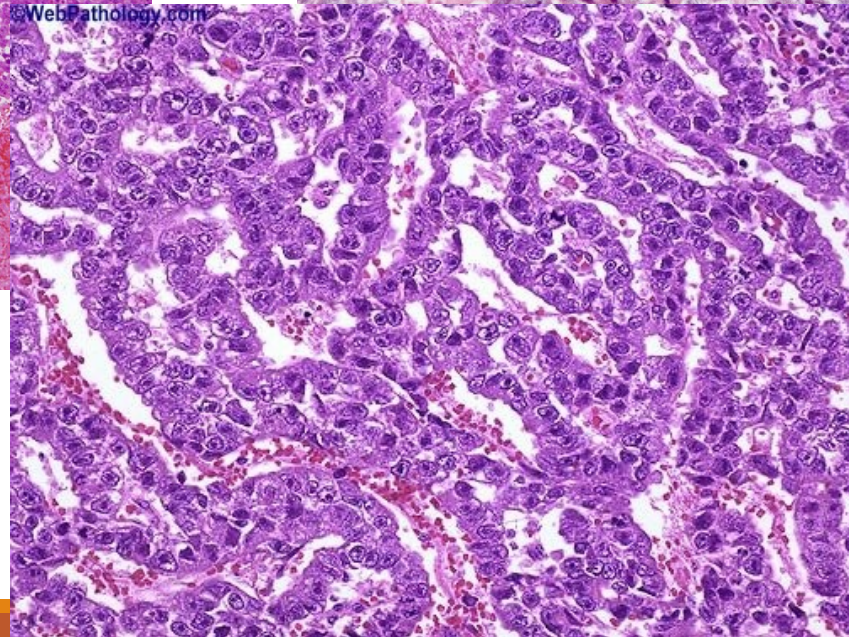
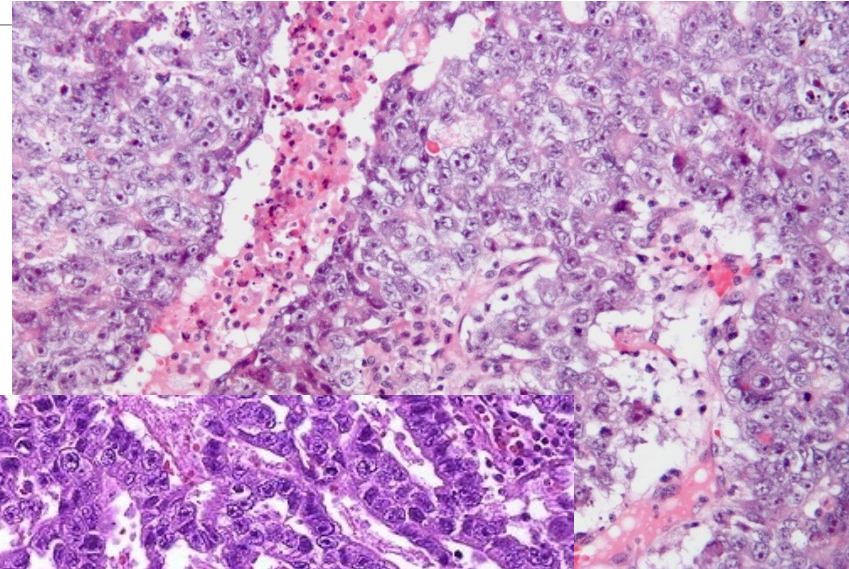
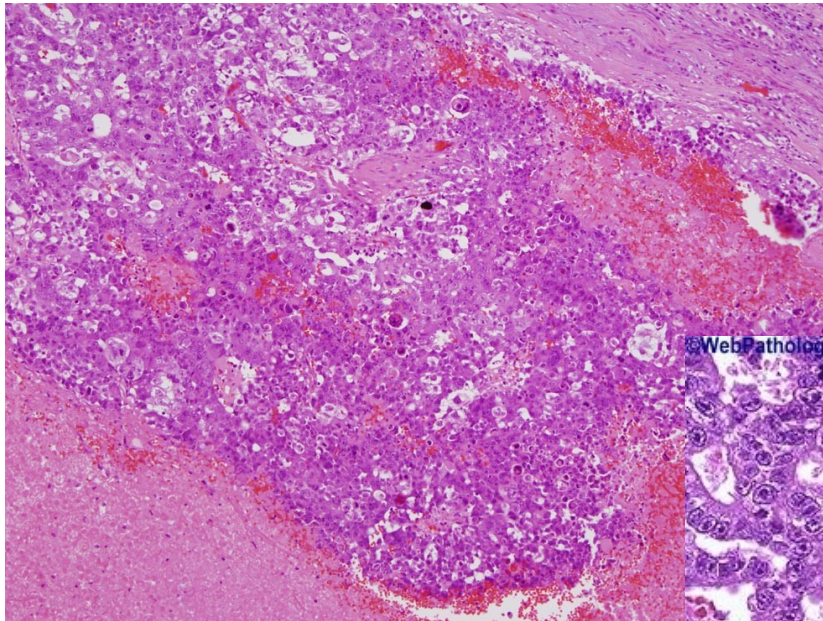
\* Bez věkové predilekce

# Seminom

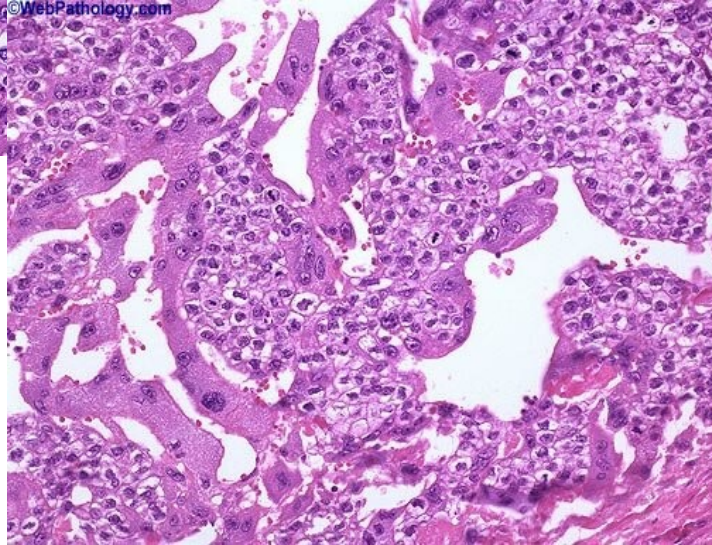
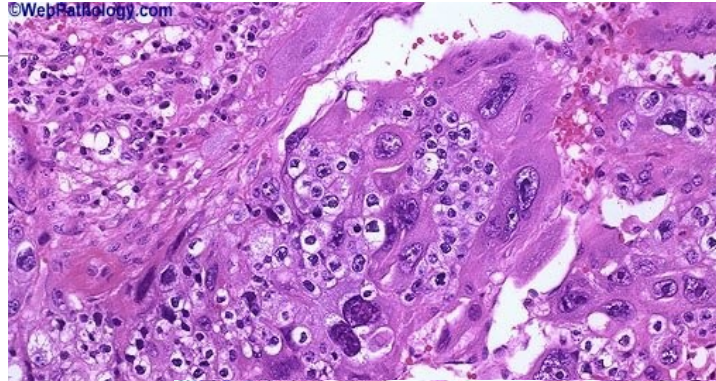
---



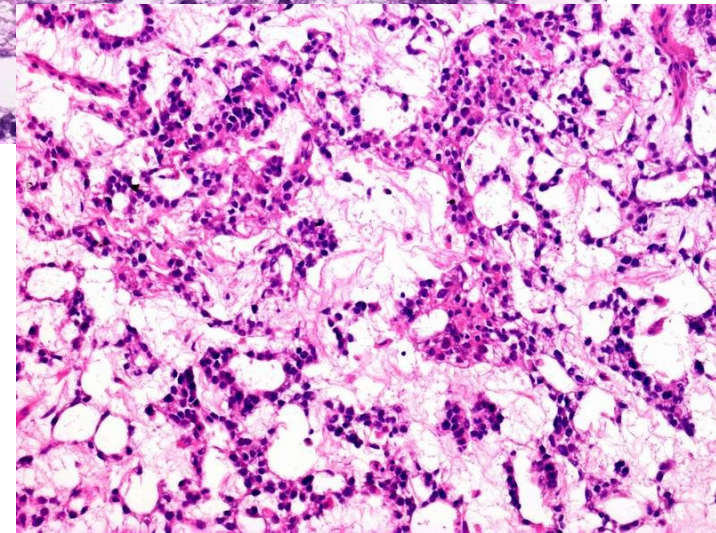
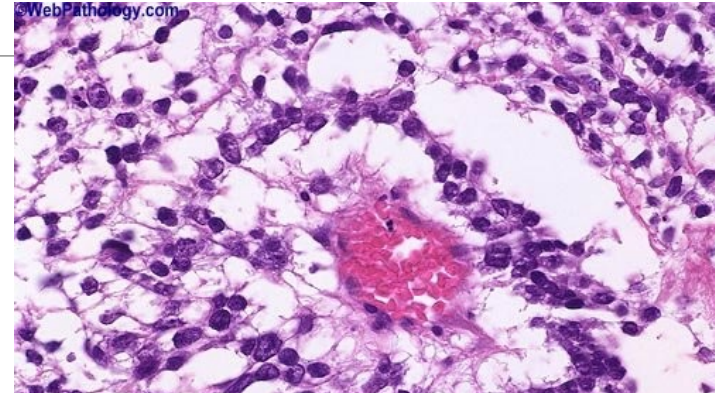
# Tumory germinálních buněk – embryonální karcinom



# Tumory germinálních buněk : extraembryonální diferenciace



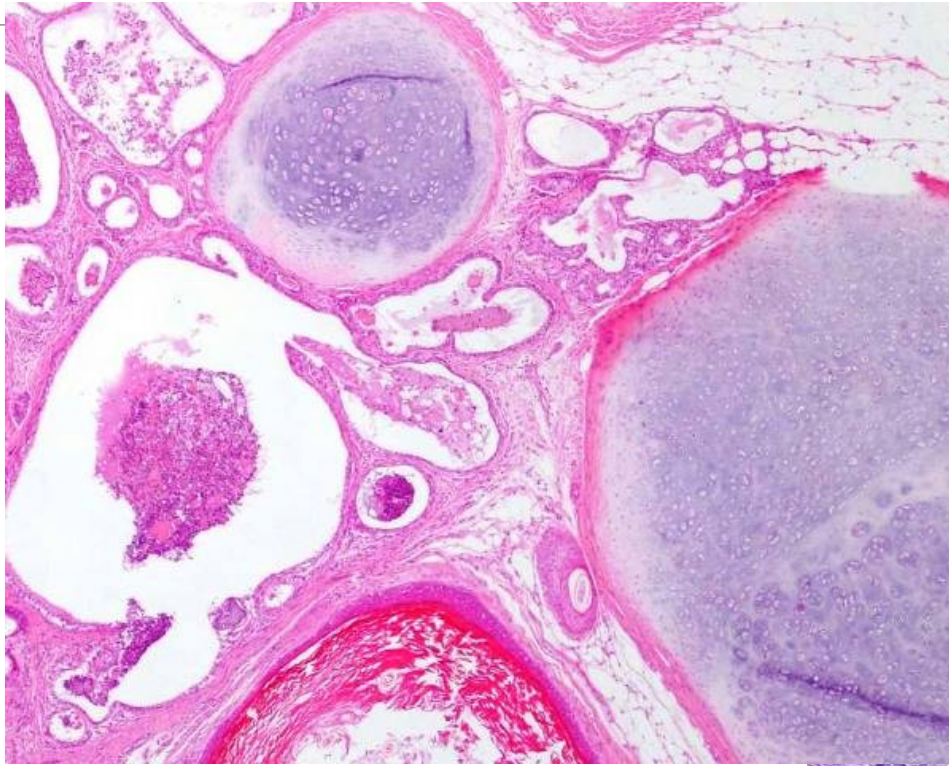
**Choriokarcinom**



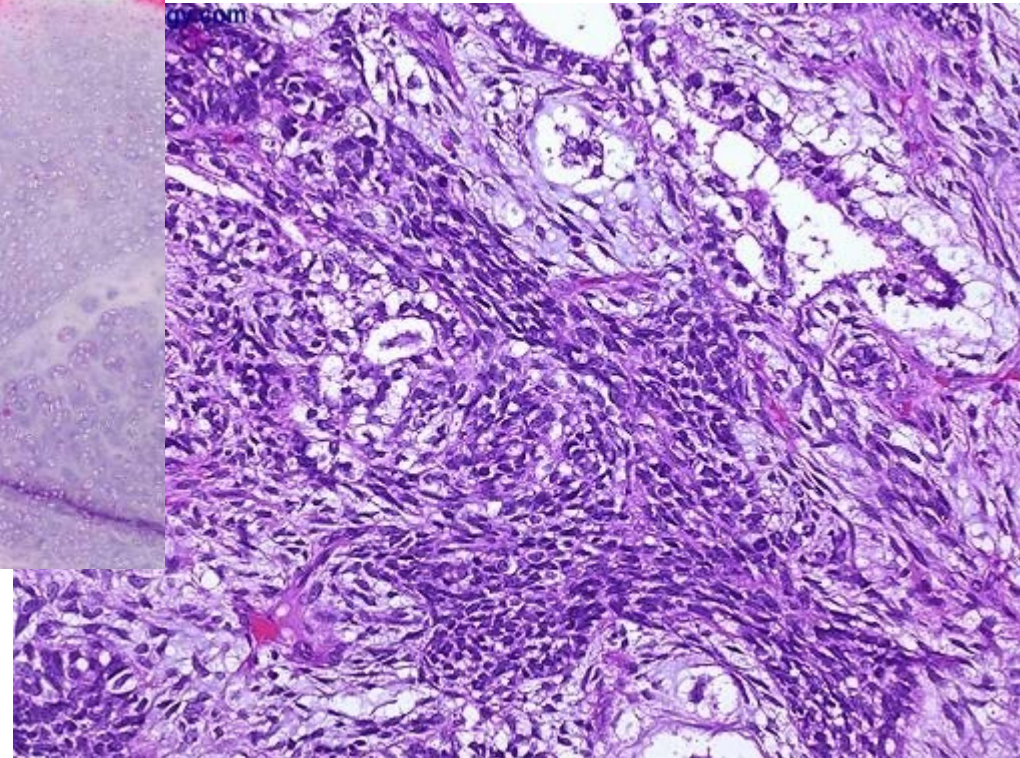
**Tumor žloutkového váčku**



# 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

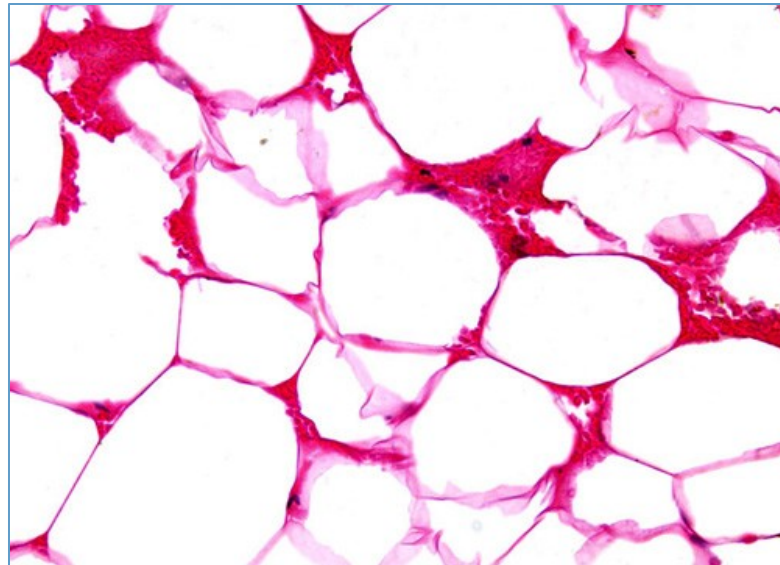
Kategorie	Benigní	Maligní
Hladkosvalové	Leiomyom	Leiomyosarkom
Z příčně pruhované svaloviny (kosterní a myokardiální)	Rabdomyom	Rhabdomyosarkom
Adipocytární	Lipom	Liposarkom
Vaskulární	Angiom	Angiosarkom
Kostní	Osteom	Osteosarkom
Chrupavčité	Chondrom	Chondrosarkom
Měkko-tkáňové		Synoviální sarkom
+ fibrohistiocytární,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

+ hematologické malignity: leukémie a lymfomy

# LIPOM

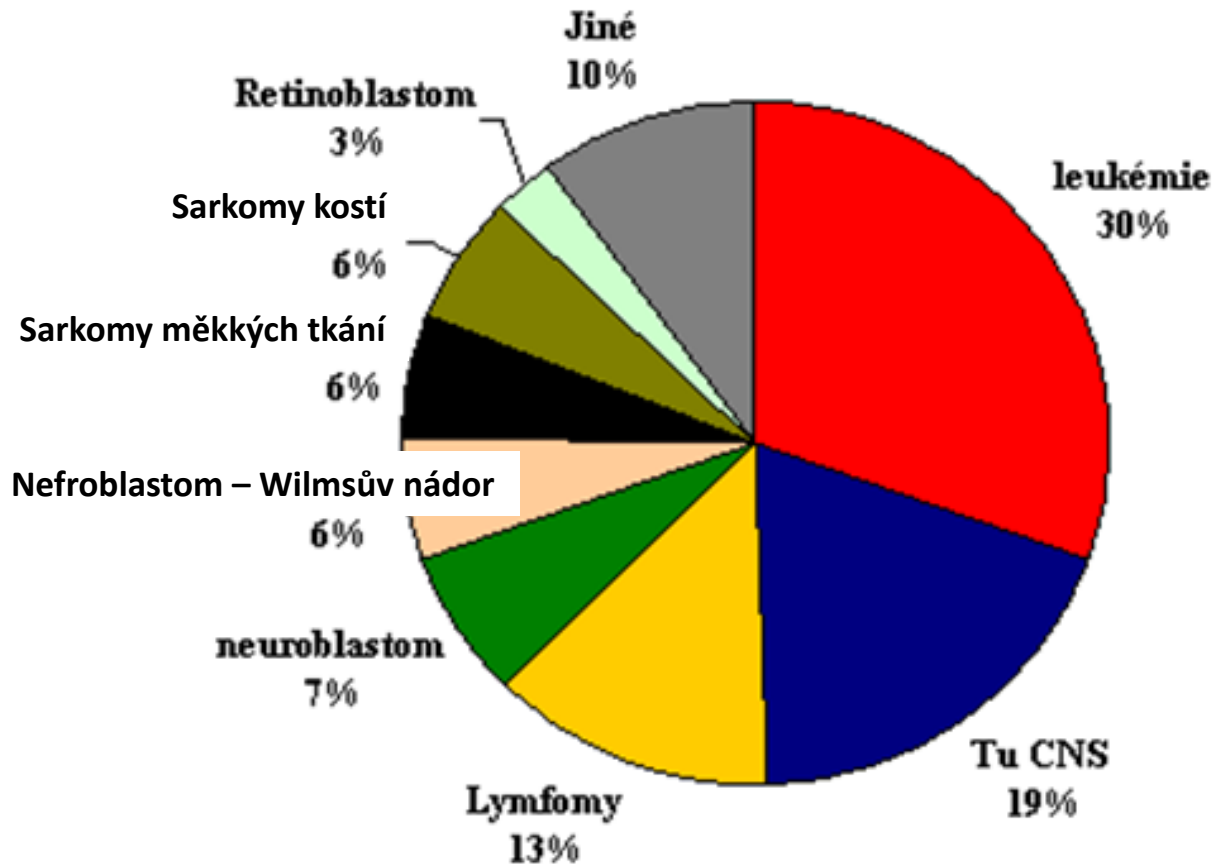
---

nebolestivý, může být objemný  
makro i mikro: - zralá tuková tkáň



# Nádory dětského věku

---



## Věkové rozdíly:

### - Do 5 let

ALL

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

### - 10-15 let:

lymfomy (NHL, HL)

kosti: osteosarkom, Ewingův sarkom

germinální nádory

# Diagnostika nádorů

---

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

Screeningové programy zvyšují záchyt asymptomatických lézí

- Okultní test krvácení ze stolice
- Cytologické vyšetření z děložního čípku
- Mammografie
- 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 plíce**

**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)
- Neoadjuvantní terapie - cílem je redukovat ložisko tumoru před vlastní chirurgickou resekcí
- Adjuvantní terapie:
  - Radiační ozáření
  - Chemoterapie (především u hematologických onemocnění)
  - Imunoterapie
  - Hormonální terapie (prso, prostata)
  - Cílená terapie (biologická terapie); individualizovaná
  - Transplantace kostní dřeně





# Otázky

---

Co je to karcinom in situ?

Co je to sarkom?

Co patří mezi známky malignity?

Co je to metastázování?

Co je to sentinelová uzlina

Jaký je cíl neoadjuvantní terapie?

Co je to staging nádorového onemocnění?

Co je to grading?

Co jsou to nepravé tumory?

Co jsou to paraneoplastické syndromy?