

# Nádory III - mezenchymální nádory (nádory měkkých tkání)

Iva Staniczková Zambo

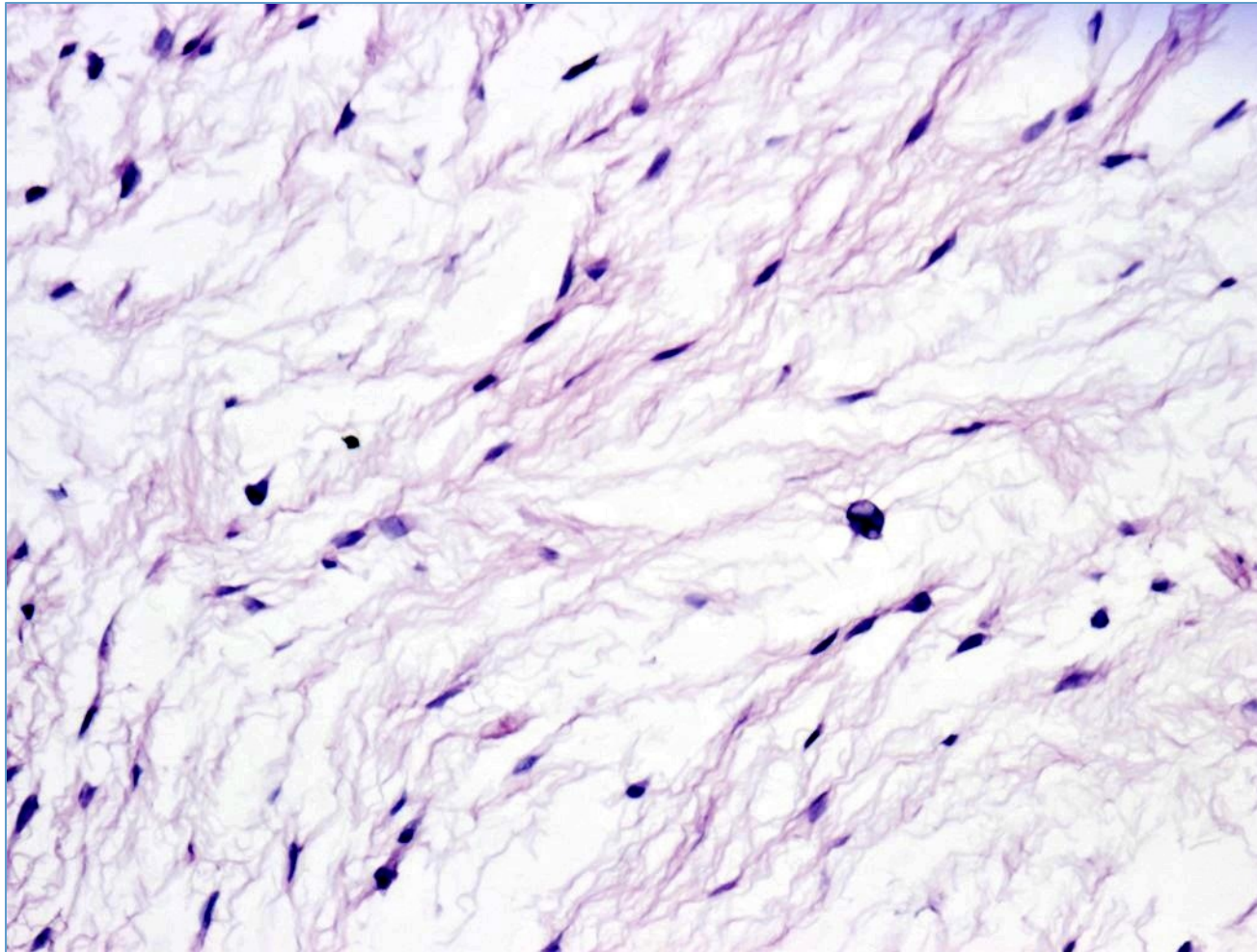
I. ÚP FN u sv. Anny a LF MU



# MEZENCHYM

- **primitivní embryonální pojivová tkáň** (myxoidní = řídké pojivo)
- **mezoderm**
  - pojivové tkáně (chrupavka, kost, vazivo, tuk)
  - svaly
  - cévy
  - periferní nervy (obaly)
  - hemopoetická a lymfatická tkáň

# Primitivní pojivo





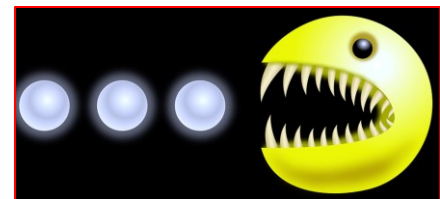
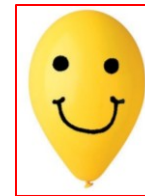
# Měkké tkáně

- **vše kromě:**
  - **epitelu**
  - **chrupavky**
  - **kosti**
  - **mozku**
  - **hematopoetické a lymfatické tkáně**



# NÁDORY MĚKKÝCH TKÁNÍ

- v jakémkoli věku, incidence roste s věkem
- nomenklatura:
  - *-om* / *-sarkom*
- **biologické chování:**
  - **benigní**
  - **intermediální**
    - lokálně agresivní
    - lokálně agresivní / vzácně metastazující
  - **maligní**



# Sarkomy měkkých tkání

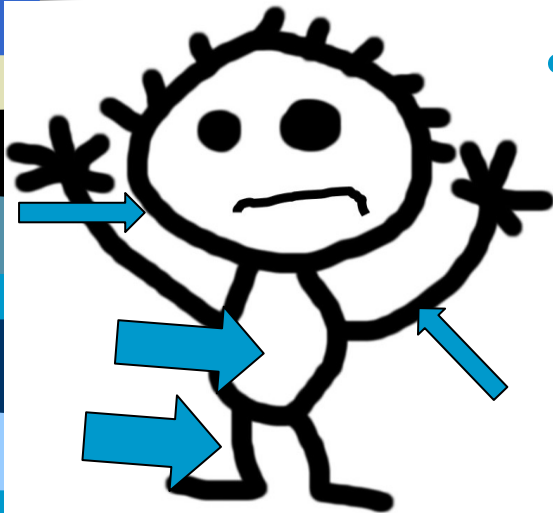


- velmi vzácné → diagnostické a terapeutické problémy
  - benigní 100x **častější**
  - $\approx 1\%$  všech malignit u dospělých, ale  $\approx 10\%$  u dětí (= 4. nejčastější malignita)
- některé typy sarkomů mají **věkovou predilekci**
  - rabdomyosarkom – děti
  - synoviální sarkom – adolescenti, mladí dospělí

# Sarkomy měkkých tkání



- *prognóza (obecně):*
  - lokální recidivy 20%
  - metastázy 30 – 50%
  - celkové přežití 40 – 60%



- *lokalizace:*

- 40% DKK, nejčastěji stehno
- 30% trup a retroperitoneum
- 10% HKK
- 10% hlava a krk

- **makro:** často velké TU; vzhled „(vařeného) rybího“ masa





# Patogeneze

- **příčina většinou neznámá**
- sporadické tumory
  - ???
  - radiace – tzv. postradiační sarkom
  - onkogenní viry (HHV8)
  - lymfedém (po disekci axilárních uzlin u CA mammy)
- hereditární
  - hereditární retinoblastom
  - neurofibromatóza
  - Liův-Fraumeniho syndrom



# Stewartův – Trevesův syndrom



# postradiační sarkom





# Histogeneze

- vychází **z multipotentní kmenové b.**  
(**NE** vychází ze zralých bb. – ty se většinou nejsou schopny dělit)
- u některých sarkomů není linie diferenciace známa, nebo není znám nenádorový analog
  - synoviální sarkom
  - Ewingův sarkom
  - extraskeletální myxoidní chondrosarkom

# Klasifikace

- **dle WHO klasifikace (2020)**

- jednotná nomenklatura
- srozumitelnost
- léčebné postupy
- ⇒ zlepšuje prognózu







# Kategorie měkkotkáňových TU

- adipocytární
- fibroblastické/myofibroblastické
- tzv. „fibrohistiocytární“
- vaskulární
- pericytární (perivaskulární)
- hladkosvalové
- z kosterního svalu
- chondro-oseózní
- GIST
- nádory nervových obalů
- nejisté diferenciaci, vč. nediferencovaných (pleomorfních, vřetenobun...)
- nediferencované kulatobuněčné



# DIAGNOSTIKA

- **zobrazovací metody**
  - **RTG, CT, MRI, UZV ...**
- **BIOPSIE !!!**
  - nezbytná u **všech subfasciálních TU** a povrchových TU >5 cm (u ostatních stačí sledovat)
  - **metody**
    - **punkce** (limitace!!!)
    - **probatorní, t.j. incizní** (nejlépe z různých míst)
    - **excize** (snaha o kompletní odstranění - u lézí < 2 cm)

CT/1250/19

H

FN U sv. Anny v Brne

Coronal  
cor L kyceľ

41Y F

4284-6893/12

2012/10/19

10:01:42



120.0 kV

588.0 mA

Velikost pixelu: 0,781 mm

Pozice: -25.3 mm

W: 350 L: 40

F

DFOV: 40.00 x 40.00cm

# Histopatologická diagnostika

- **přehledné barvení = H&E**

- celularita, vzhled buněk, vzhled extracelulární matrix, typ růstu buněk a vzhled cév
- nekrózy, mitózy

- **imunohistochemie**

- **molekulární biologie (rostoucí význam)**

- detekce translokací / rearanže genů
- bodové mutace
- *PCR, FISH, sekvenace*

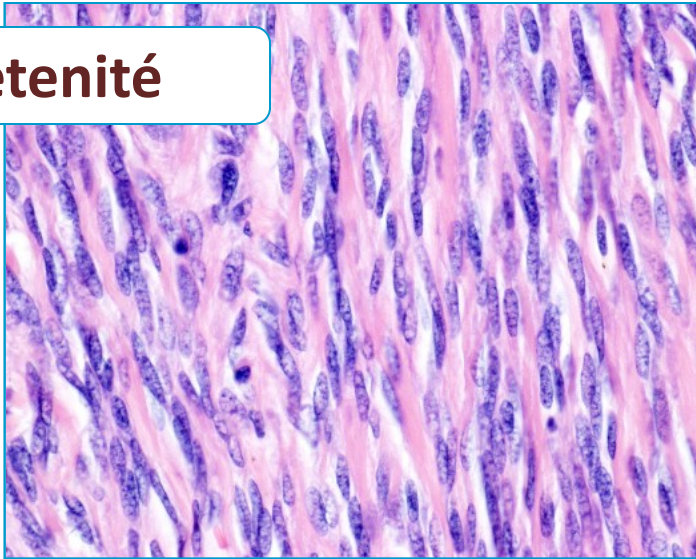
- **ELMI**



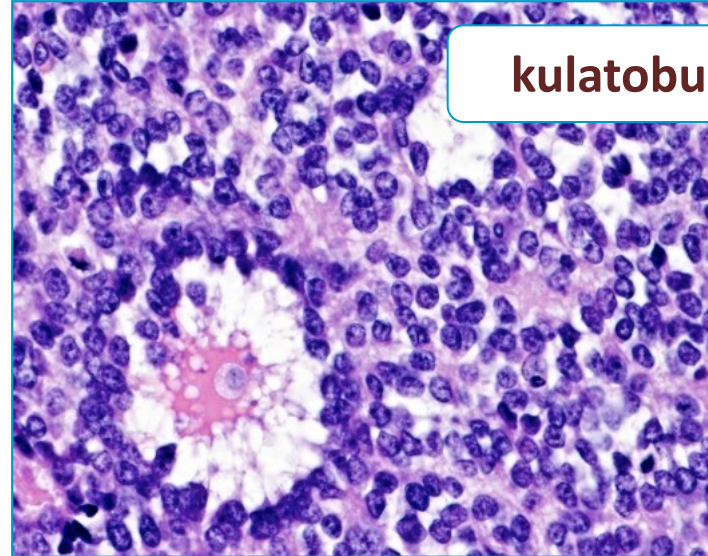
# Histopatologická diagnostika

VZHLED BUŇEK

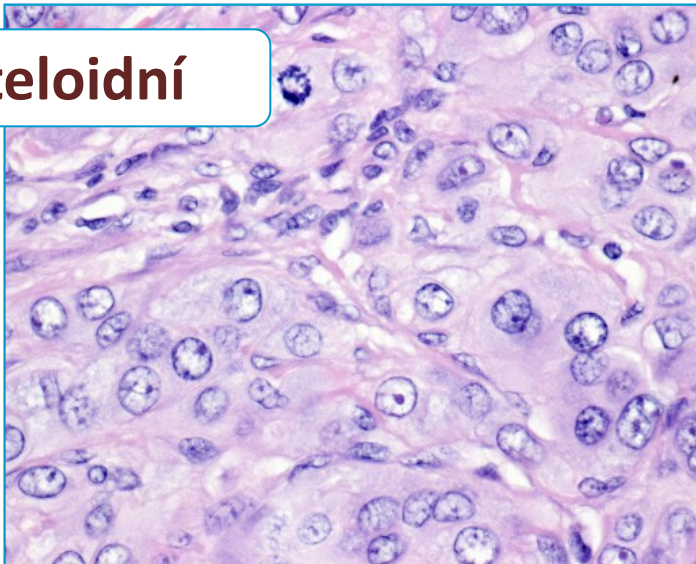
**vřetenité**



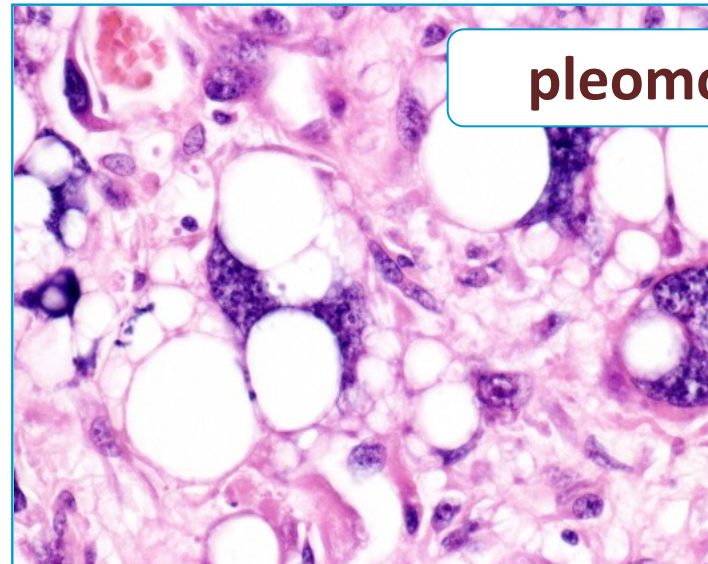
**kulatobuněčné**



**epiteloidní**



**pleomorfní**





# Histopatologická diagnostika

## ZPŮSOB RŮSTU BUNĚK



**fascikulární**

This microscopic image shows a fascicular growth pattern, characterized by bundles of spindle-shaped cells arranged in parallel fascicles. The cells have elongated nuclei and are stained with hematoxylin and eosin (H&E).



**storiformní**

This microscopic image shows a storiform growth pattern, characterized by a dense, interlacing arrangement of spindle-shaped cells. The cells are stained with hematoxylin and eosin (H&E).



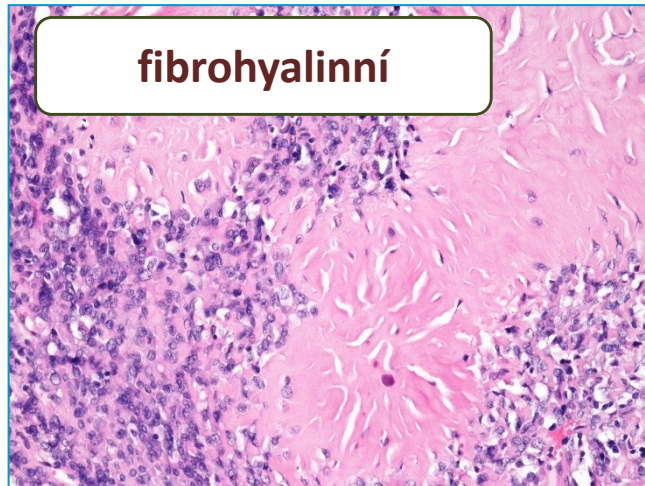
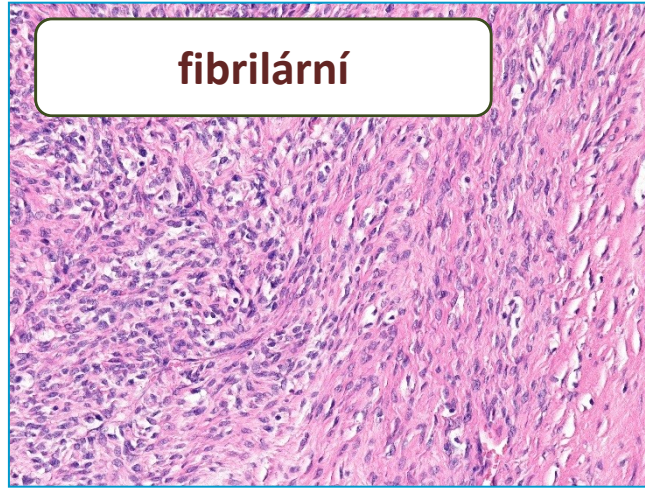
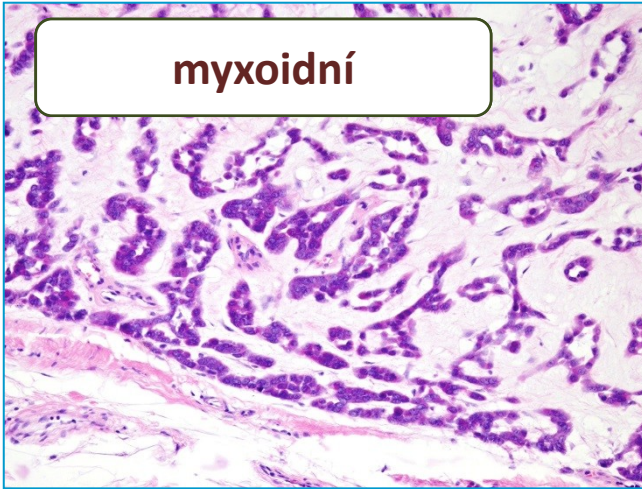
**“heringbone”**

This microscopic image shows a herringbone growth pattern, characterized by a central zone of spindle-shaped cells arranged in a herringbone pattern. The cells are stained with hematoxylin and eosin (H&E).



# Histopatologická diagnostika

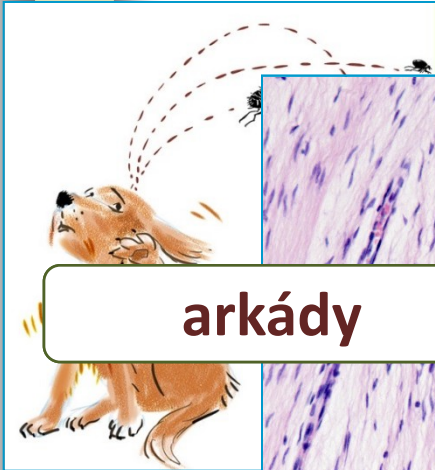
## VZHELD EXTRACELULÁRNÍ MATRIX



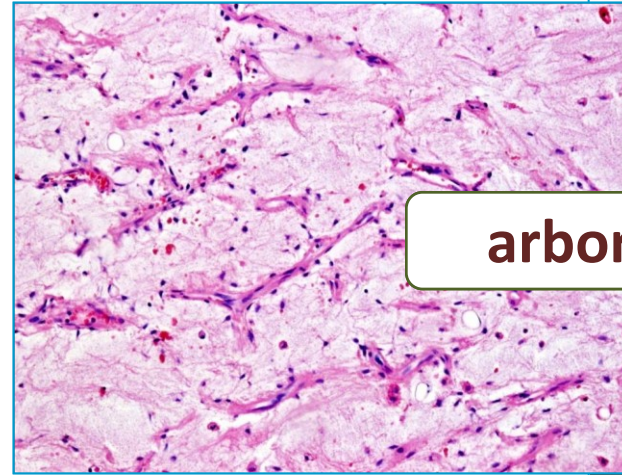
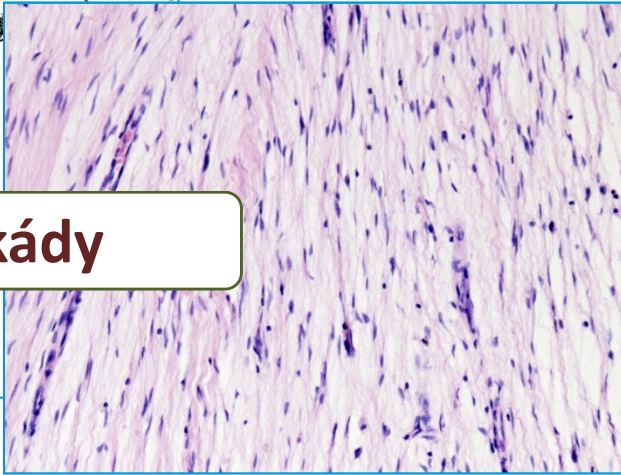


# Histopatologická diagnostika

CÉVY



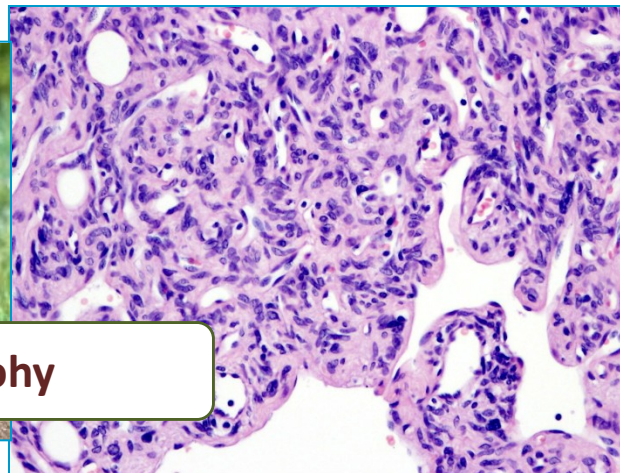
**arkády**



**arborizující**



**parohy**





# Genetické alterace

- **STS s translokacemi**

- Ewingův sarkom *EWSR1-FLI1, EWSR1-ERG...*
- synoviální sarkom *SS18-SSX1, SS18-SSX2...*
- alveolární RMS *PAX3-FOXO1, PAX7-FOXO1*
- myxoidní LPS *FUS-DDIT3, EWSR1-DDIT3*
- ...

- **STS s aktivujícími mutacemi**

- **GIST** *KIT, PDGFRA* mutace

- **STS s inaktivujícími mutacemi**

- rhabdoidní tumor *INI1* inaktivace
- epiteloidní SA

- **STS s amplifikacemi**

- **WDLPS, dedifLPS** **12q13-12q15** amplifikace
- intimální sarkom

- **STS s komplexním genomovým profilem**

- embryonální RMS LOH na 11p15

# Terapie sarkomů



- **chirurgická**

- resekční okraje > 1 cm

- **radioterapie** u rizikových/nedostatečných resekčních okrajů

- **chemoterapie**

- většinou sporný efekt (částečná chemorezistence)
- pouze u některých tumorů iniciálně
  - Ewingův sarkom
  - Rabdomyosarkom
  - ke zvážení i synoviální sarkom aj.



# VYBRANÉ NÁDORY MĚKKÝCH TKÁNÍ

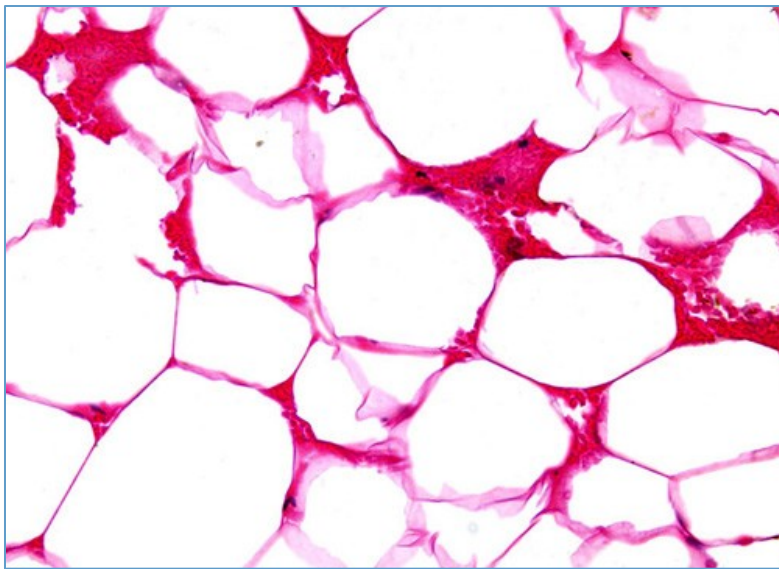


# Nádory TUKOVÉ TKÁNĚ

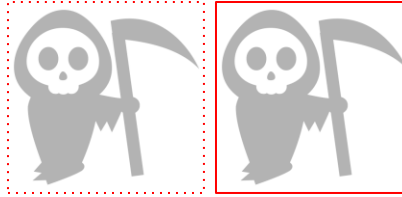
- nejčastější mezenchymální tumory
- benigní: **LIPOMY** – 30% všech mezenchym. TU
- maligní: **LIPOSARKOMY**

# LIPOM

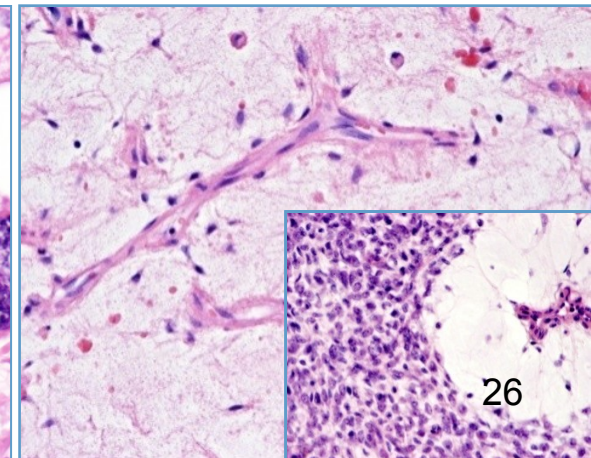
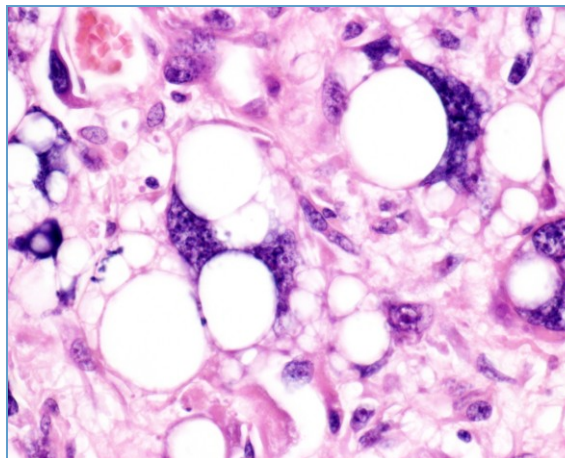
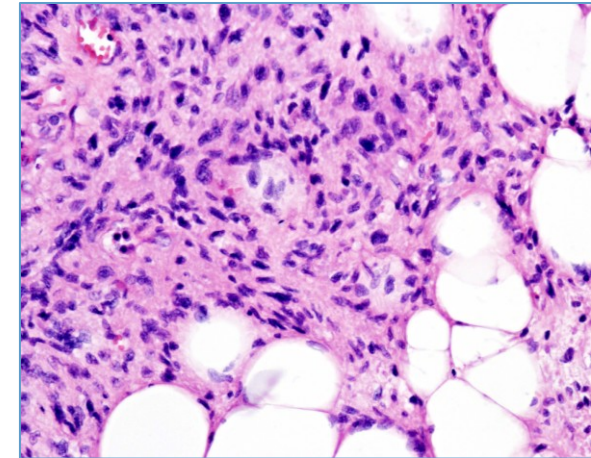
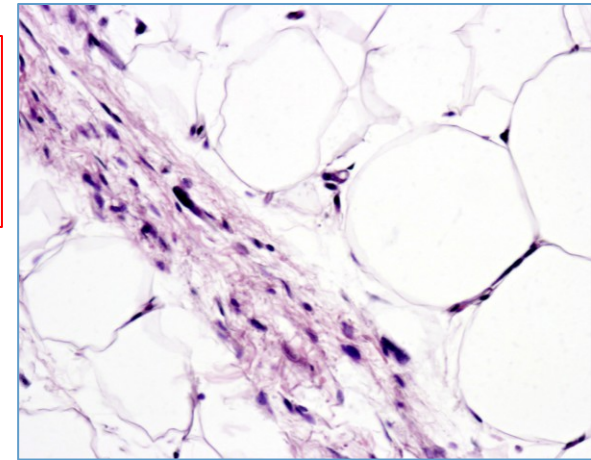
- nebolestivý, může být objemný
- makro i mikro: - zralá tuková tkáň



# LIPOSARKKOM



- objemný (i >20 cm)
- nejčastěji DKK, a retroperitoneu
- varianty:
  - dobře diferencovaný
  - dediferencovaný
  - myxoidní/kulatobněčný
  - pleomorfní
- mikro:
  - lipoblasty
  - atyp. bb.





# Nádory

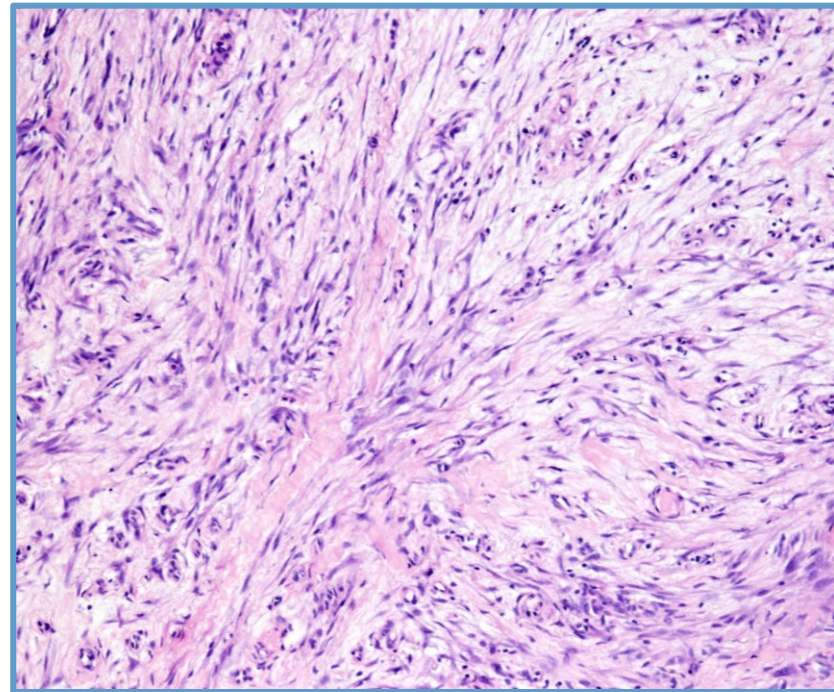
## FIBROBLASTICKÉ/MYOFIBROBLASTICKÉ

- rozsáhlá skupina tumorů
- nádorové bb. vykazují znaky fibroblastů a myofibroblastů
- benigní: nodulární fasciitis, fibromy, solitérní fibrózní tu...
- intermediární: fibromatózy, dermatofibrosarcoma protuberans
- maligní: fibrosarkom, myxofibrosarkom



# Nodulární fasciitis

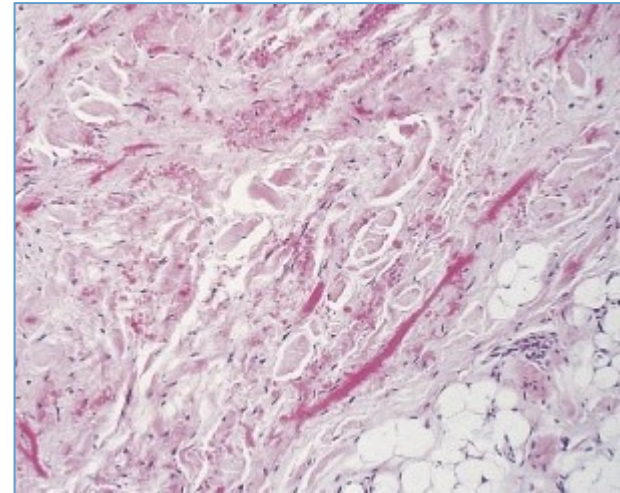
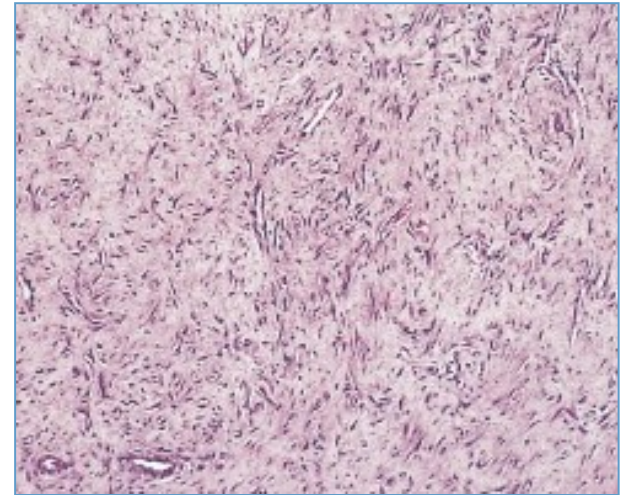
- malý uzel < 5 cm
- nejčastěji DKK, HKK, trupu
- rychle roste
- mikro:
  - připomíná maligní TU!
  - bb. rostou  $\approx$  fibroblasty v tkáňové kultuře
  - přestavba genu *USP6*





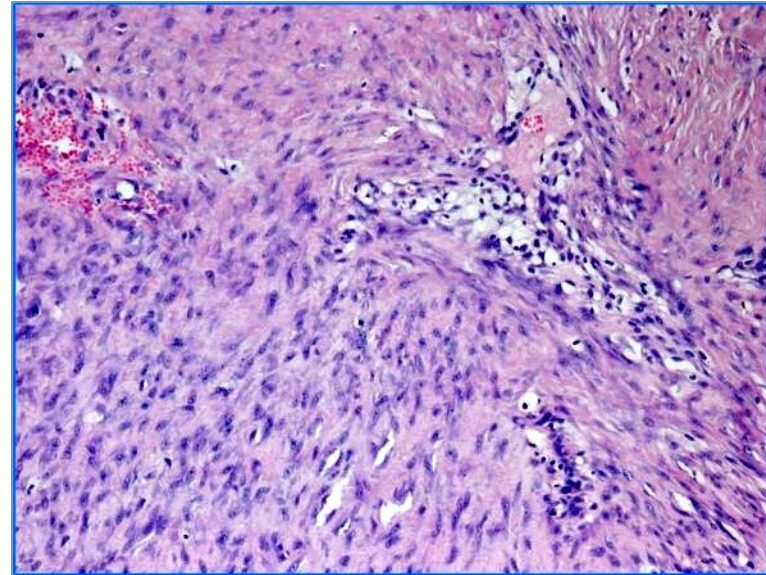
# FIBROM

- většinou reaktivní proliferace (pseudotumory)
- pravé nádory spíše vzácně:
  - fibrom šlachové pochvy
  - elastofibrom
  - Gardnerův fibrom
- mikro:
  - dobře ohraničené i infiltrativní šíření
  - málo buněčné



# FIBROMATÓZY superficiální

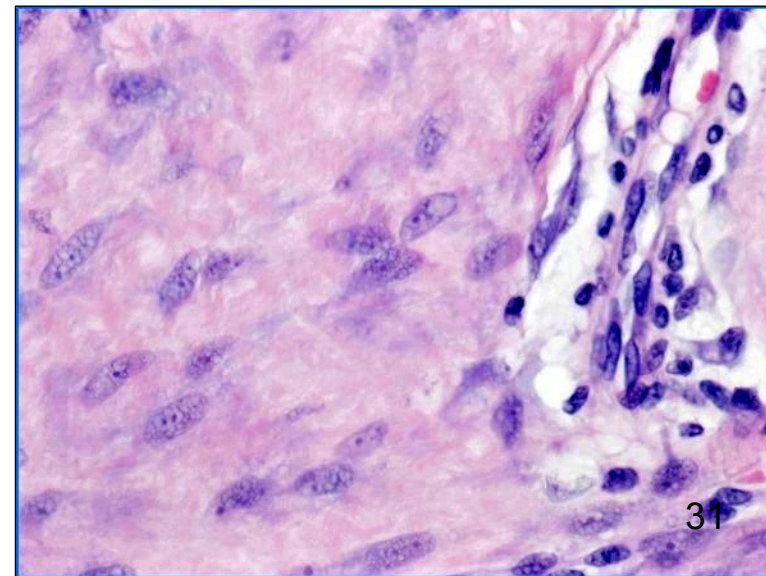
- lokálně agresivní růst, NE mts
- varianty:
  - palmární (Dupuytren)
  - plantární (Ledderhose)
  - penilní (Peyronie)
- makro:
  - splývající uzly -> kontraktury
- mikro:
  - fibroblasty ve vírech a svazcích



# FIBROMATÓZY hluboké = desmoidní



- lokálně agresivní růst, NE mts
- varianty:
  - abdominální (stěna břišní)
  - extraabdominální (DKK, trup, ramena, hlava & krk)
  - intraabdominální (mezenterium, pánev)
- makro:
  - neostře ohraničený růst !
- mikro:
  - infiltrativní šíření
  - zející cévy

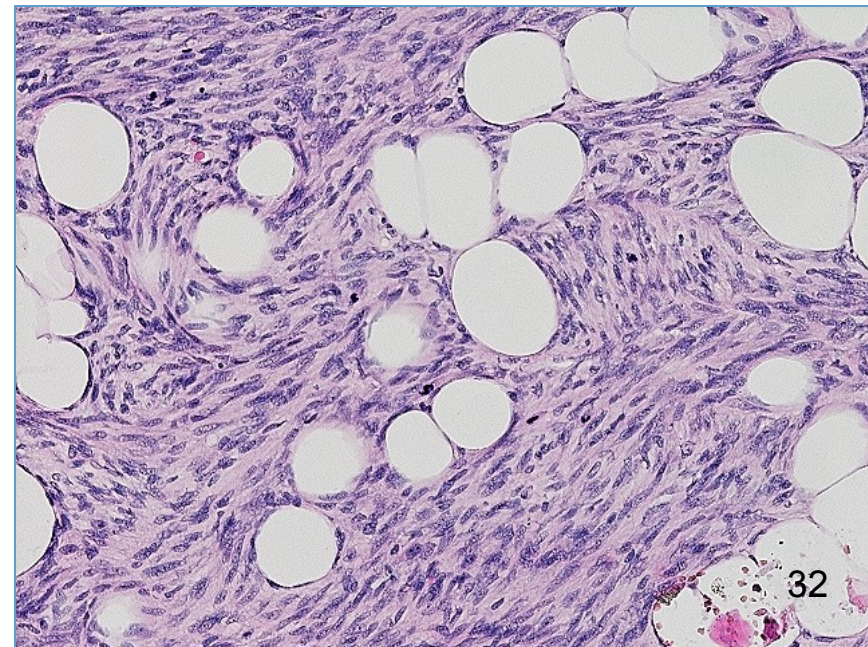




# DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS



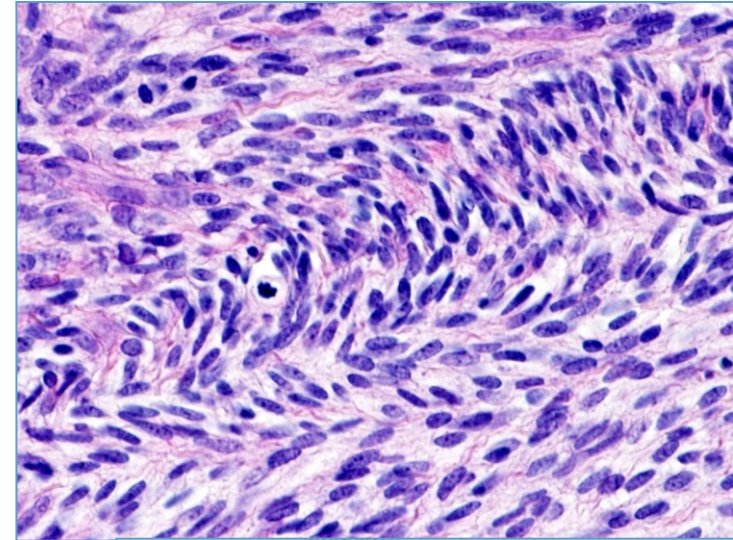
- kůže a podkoží
- trup, hlava & krk, méně končetiny
- tendence k recidivám, mts vzácně
- mikro:
  - příměs makrofágů
  - storiformní uspořádání



# FIBROSARKOM



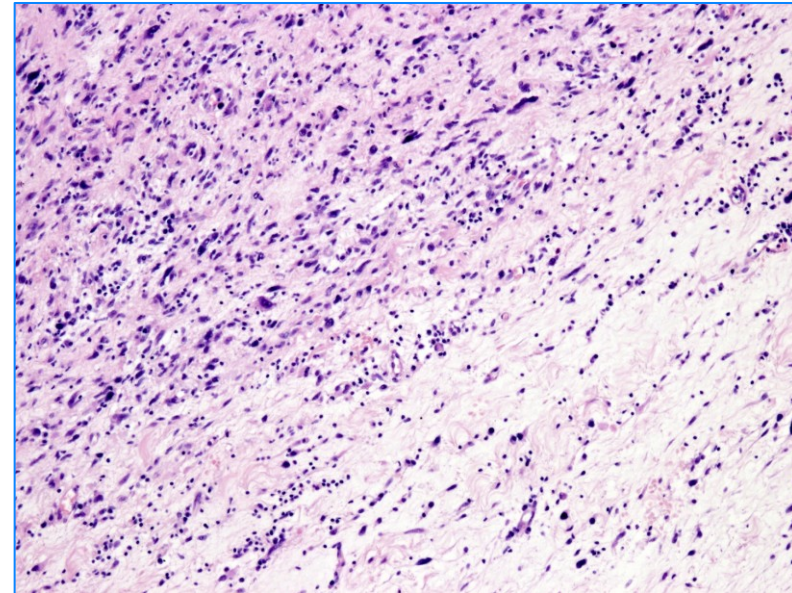
- infantilní (i vrožený) x adultní
- metastazuje do kostí a plic:
  - adultní je výrazně agresivnější
- mikro:
  - buněčné tumory
  - uniformní bb.
  - stromečkovitý („herrinbone“) růst



# MYXOFIBROSARKOM



- starší dospělí
- DKK > HKK
- mikro:
  - různě buněčné
  - tenké cévy
  - různě nápadná myxoidní matrix





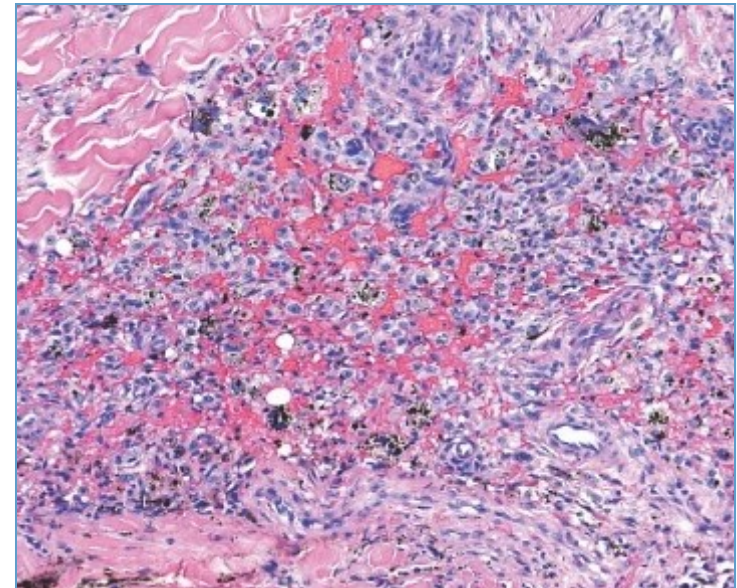
# Nádory “FIBROHISTIOCYTÁRNÍ”

- vychází z fibroblastů, připomínají makrofágy
- benigní: benigní fibrózní histiocyтом, tenosynoviální obrovskobuněčný tumor - lokalizovaný
- intermediární: tenosynoviální obrovskobuněčný tumor - difúzní



# BENIGNÍ FIBRÓZNÍ HISTIOCYTOM

- = dermatofibrom
- velmi běžný v kůži, možný výskyt i jinde
- mikro:
  - příměs makrofágů
  - storiformní uspořádání
  - hrubý kolagen







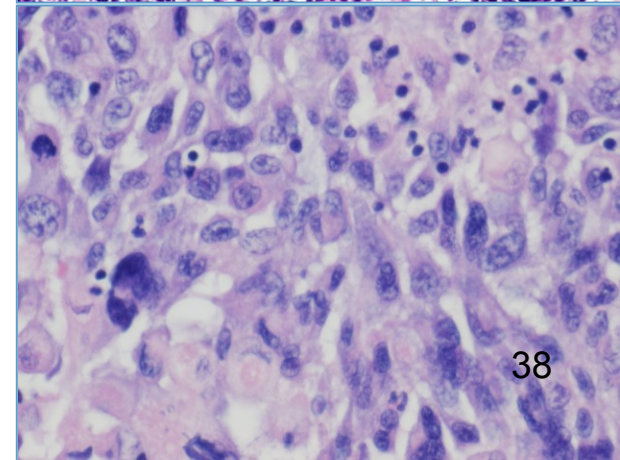
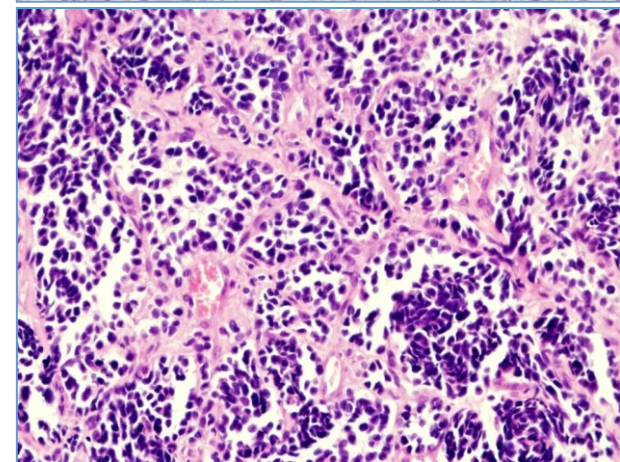
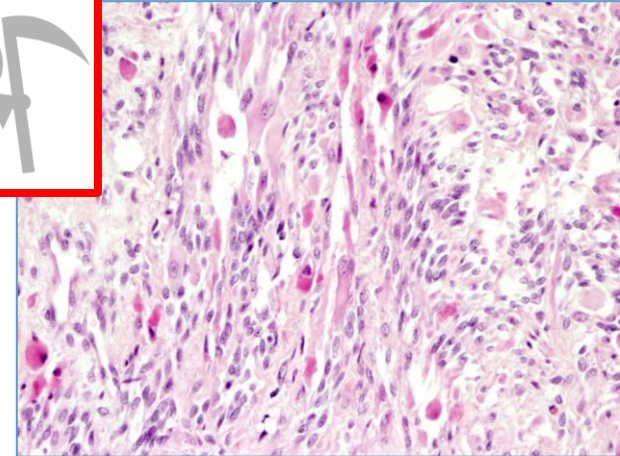
# Nádory PŘÍČNĚ PRUHOVANÉHO SVALU

- benigní << rabdomyosarkomy (!!)
- rabdomyom
  - vzácný
  - kardiální, velmi vzácně extrakardiální (hlava & krk, vnitřní genitál)
- rabdomyosarkom
  - embryonální } děti/puberta, hlava&krk a urogenitál
  - alveolární }
  - pleomorfní – dospělí

# RABDOMYOSARKOM

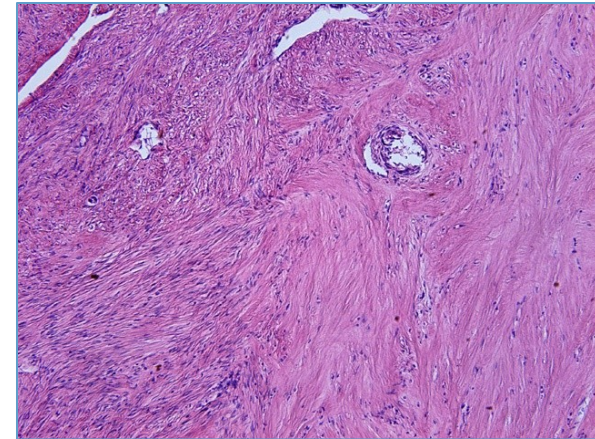


- velmi agresivní, časná mts (plíce)
- mikro:
  - primitivní bb. – *rabdomyoblasty*
  - někdy příčné žíhání cytoplazmy
  - „pavoukovité“ bb.
  - „lymfoidní“ bb.
  - pleomorfní
- **alveolární RMS** – přestavba *PAX3* nebo *PAX7* genu



# Nádory HLADKÉ SVALOVINY

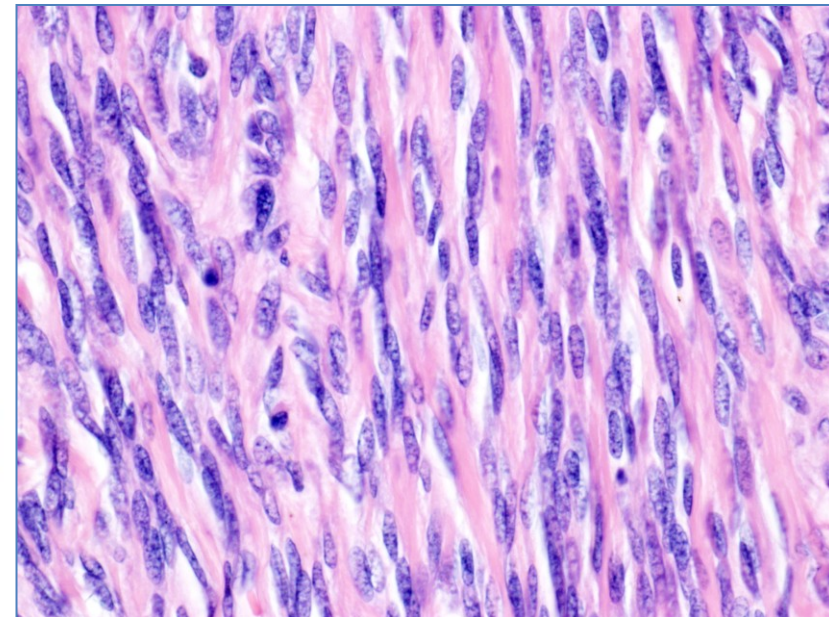
- TU mimo kůži a dělohu (jiná klinika, jiná prognóza)
- leiomyom
  - v měkkých tkáních velmi vzácný
  - končetiny, retroperitoneum
- leiomyosarkom
  - retroperitoneum
  - stěna velkých cév
  - hluboké tkáně končetin



# LEIOMYOSARKOM



- mikro:
  - protáhlé vřetenité bb. v křížících se svazcích
  - doutníková jádra





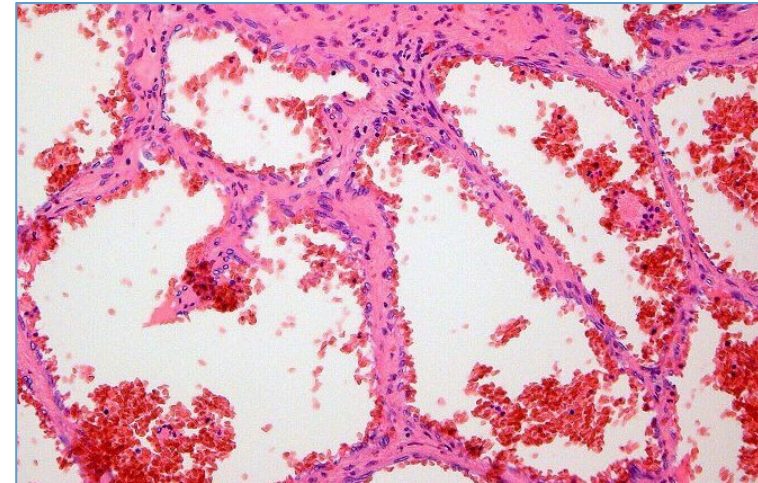
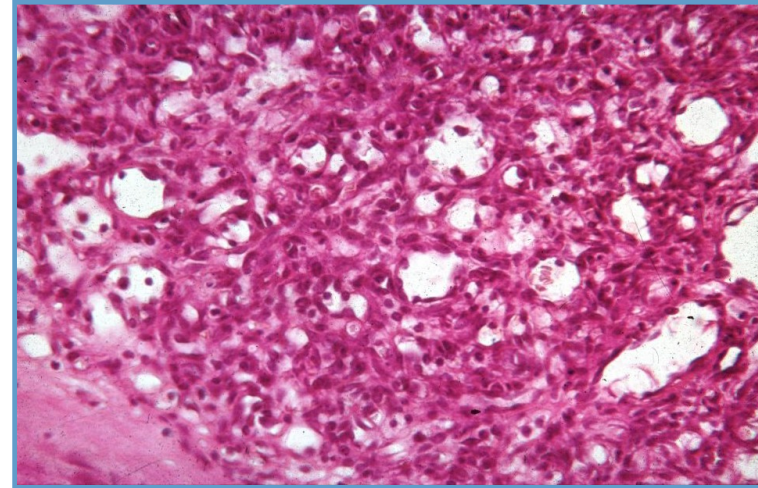


# Nádory VASKULÁRNÍ

- benigní
  - hemangiom (kapilární, kavernózní), lymfangiom
- intermediální
  - Kaposiho sarkom (HHV8)
- maligní
  - epiteloidní hemangioendoteliom
  - angiosarkom

# HEMANGIOMY

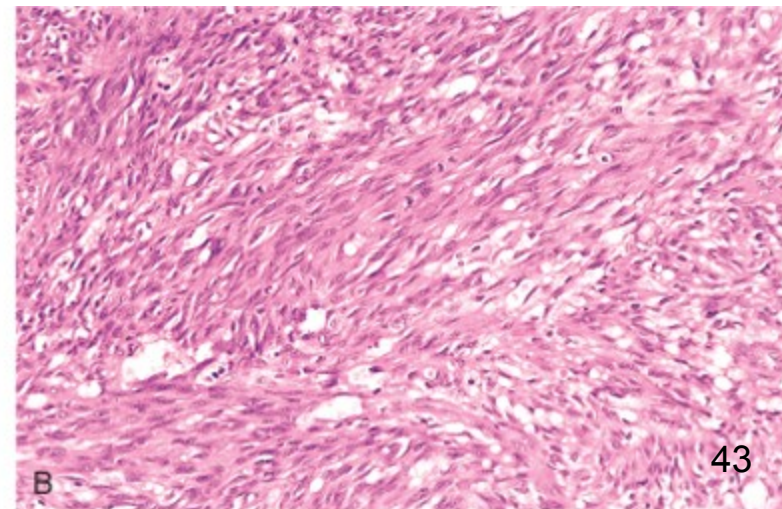
- velmi běžné
- patogeneze
  - malformace
  - reaktivní procesy
  - pravé nádory
- makro
  - modravé uzlíčky i neohraňčeně rostoucí



# KAPOSIHO SARKOM



- lokálně agresivní, HHV8
- typicky na kůži (skvrny, uzly), může postihnout i vnitřní orgány
- mikro:
  - vřetenité bb. + fibróza + „kapiláry“

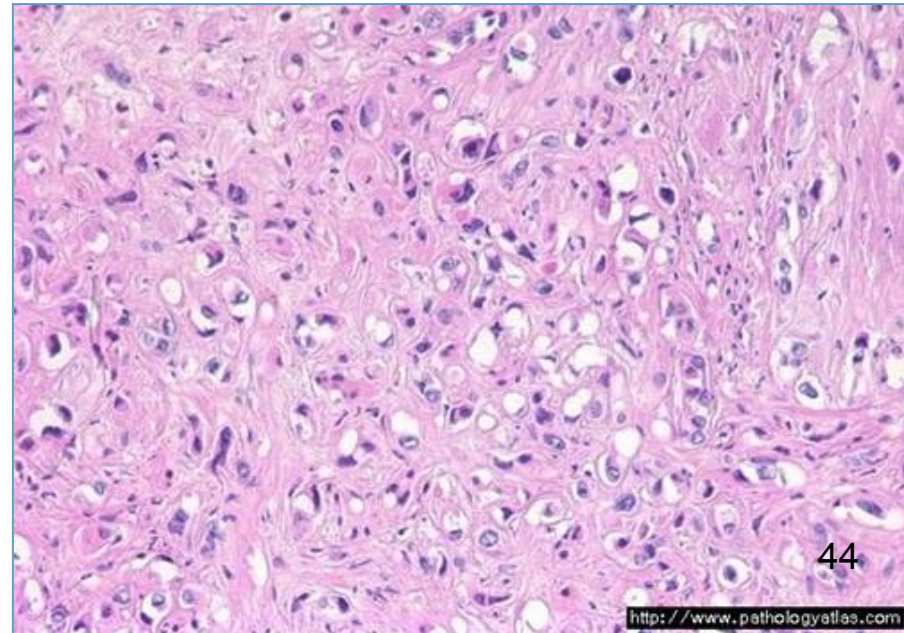
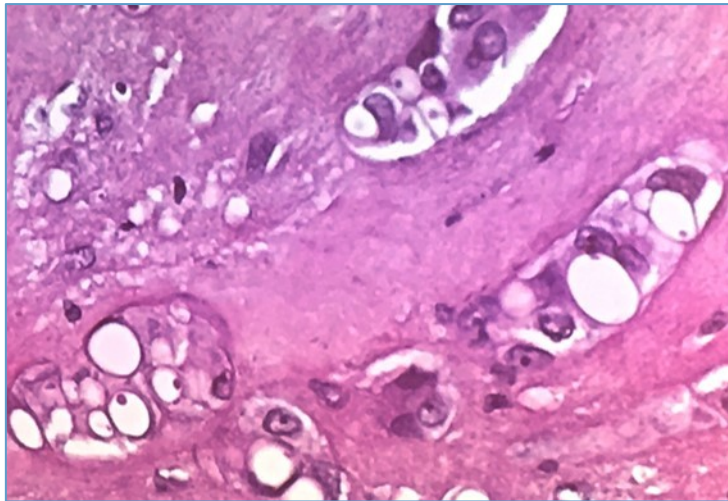




# EPITELOIDNÍ HEMANGIOENDOTELIOM



- má metastatický potenciál, není tak maligní jako angiosarkom (mortalita „jen“ 20%)
- mikro:
  - připomíná mts hlenotvorného karcinomu – vakuolizované bb. v hyalinizovaném stromatu





# ANGIOSARKOM



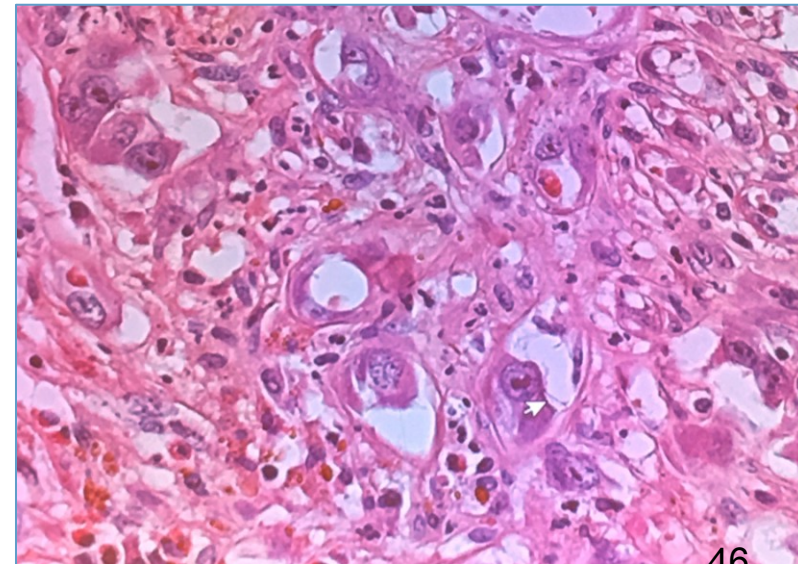
- primárně vzácný
- sekundárně  
  - předchůzí
  - chronické
- většinou
- neohraničené



# ANGIOSARKOM

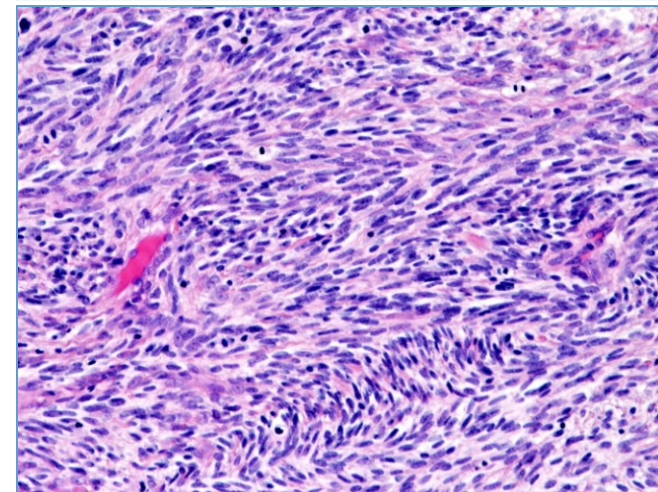
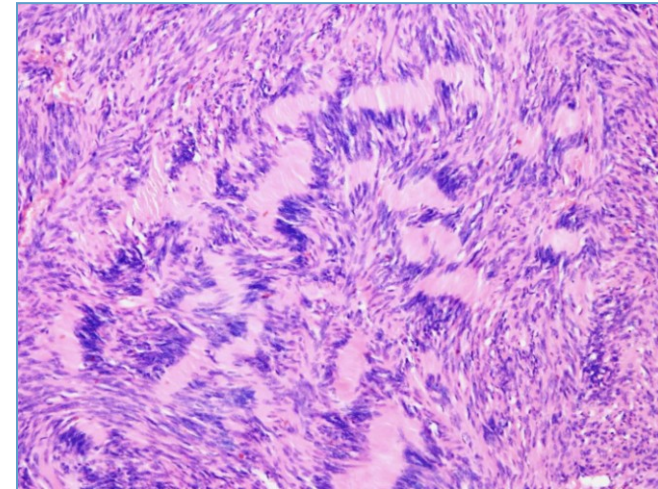


- extrémně agresivní
  - rozsáhlé mts do plic, kostí, měkkých tkání, LU
- mikro:
  - různá podobnost s krevními cévami
  - dg. mnohdy obtížná (nutný panel IHC!)



# Nádory PERIFERNÍCH NERVŮ

- benigní
  - schwannom,  
neurofibrom,  
perineuriom...
- maligní
  - maligní tumor z pochvy  
periferních nervů  
(maligní schwannom)



# Nádory NEJISTÉ DIFERENCIACE

- nelze určit linii diferenciacie nebo nemají nenádorový analog
- např.:
  - atypický fibroxantom
  - extraskeletální myxoidní chondrosarkom
  - epiteloidní sarkom
  - **synoviální sarkom**
  - **nediferencované sarkomy** (vyjma kulatobuněčných)

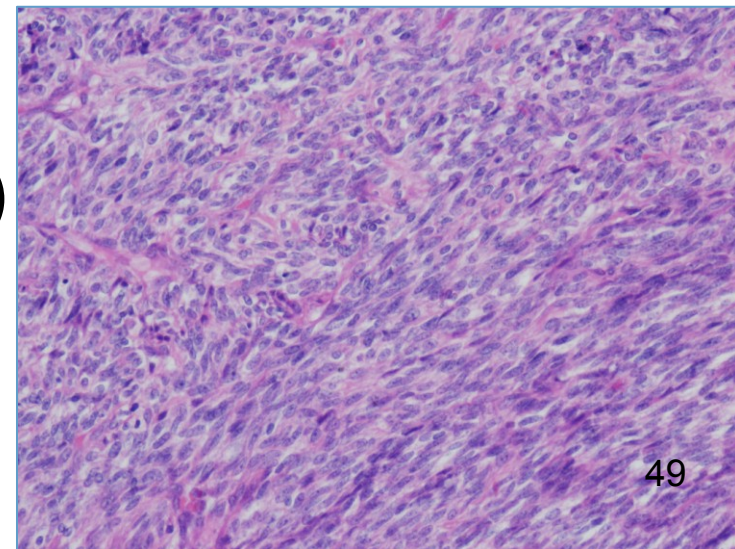
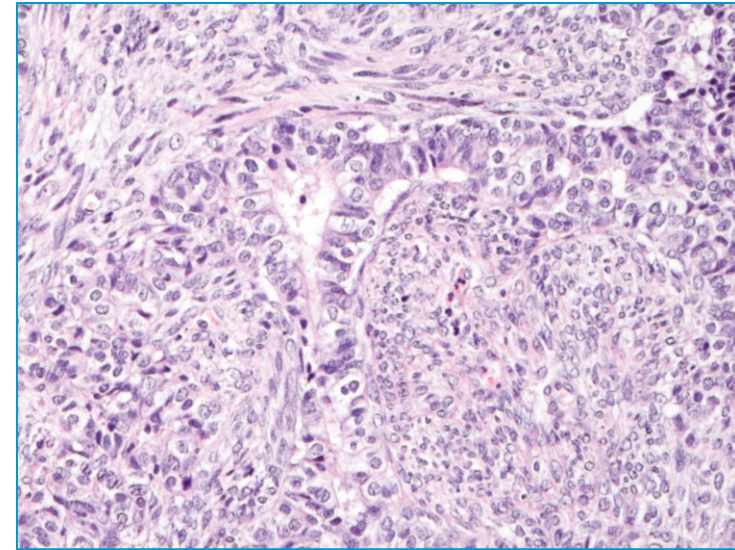




# SYNOVIÁLNÍ SARKOM



- cca 10% STS
- agresivní, mladí dospělí
- **NESOUVISÍ** se synoviální membránou
- kdekoli v měkkých tkáních, nejčastěji kolem kolene
- mikro:
  - bifázický (vřeten. bb. + žlásky)
  - monofázický vřetenobun.
  - (nízce diferencovaný)
- **přestavba genu SS18**



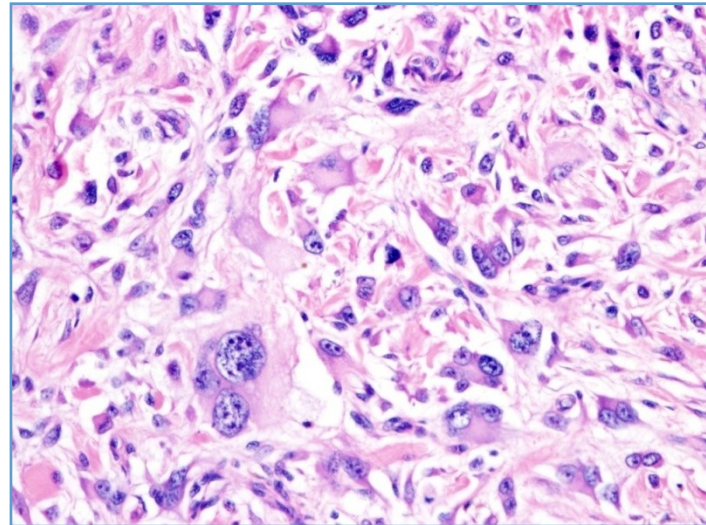
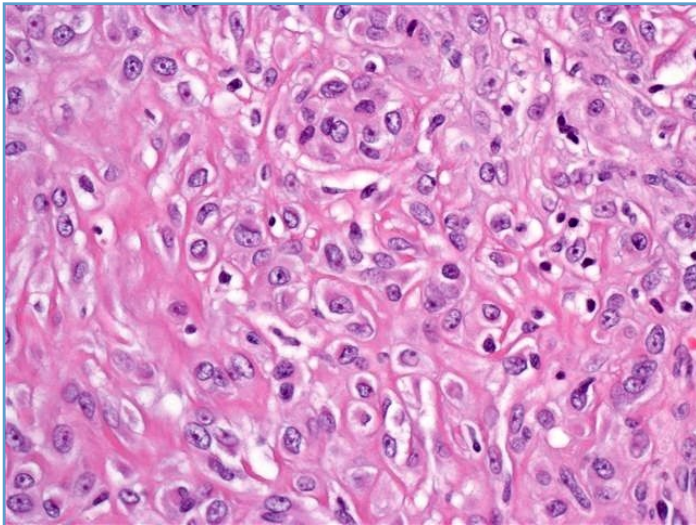
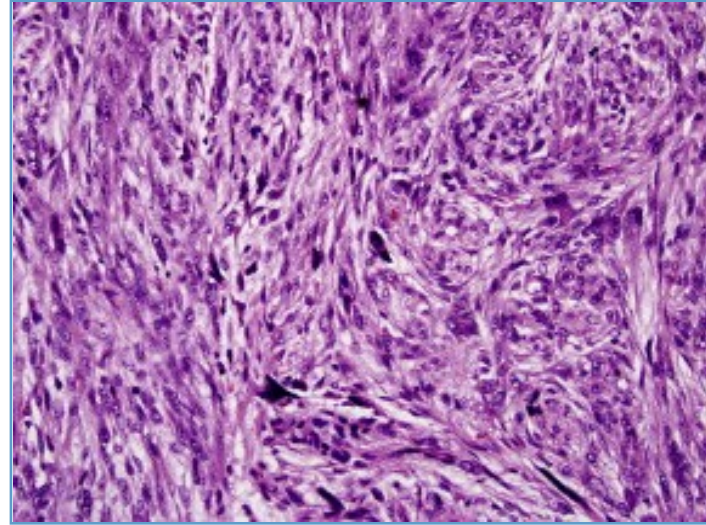
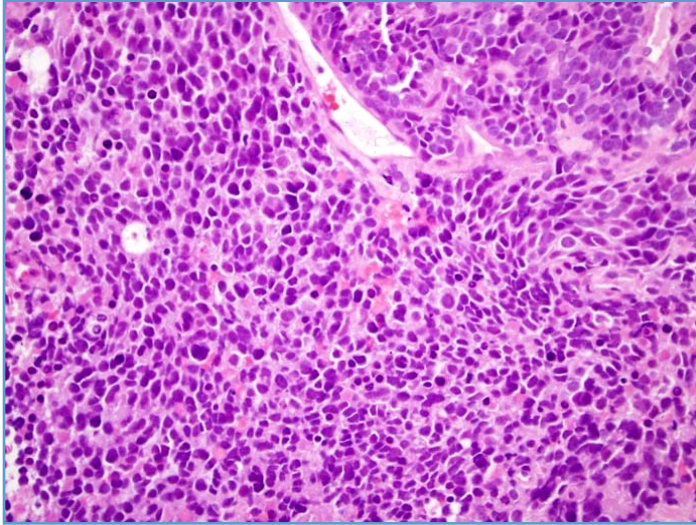
# NEDIFERENCOVANÉ sarkomy



- **velmi agresivní**, mts do plic
- dostupnými technikami nelze prokázat linii diferenciace – **dg. per exclusionem**
- klasifikovány dle mikroskopické morfologie
  - **blíže nespecifikované (NOS)**
  - **epiteloidní**
  - **vřetenobuněčné**
  - **pleomorfní** (obsolentní pojmenování: maligní fibrózní histiocytoom)



# NEDIFERENCIOVANÉ sarkomy

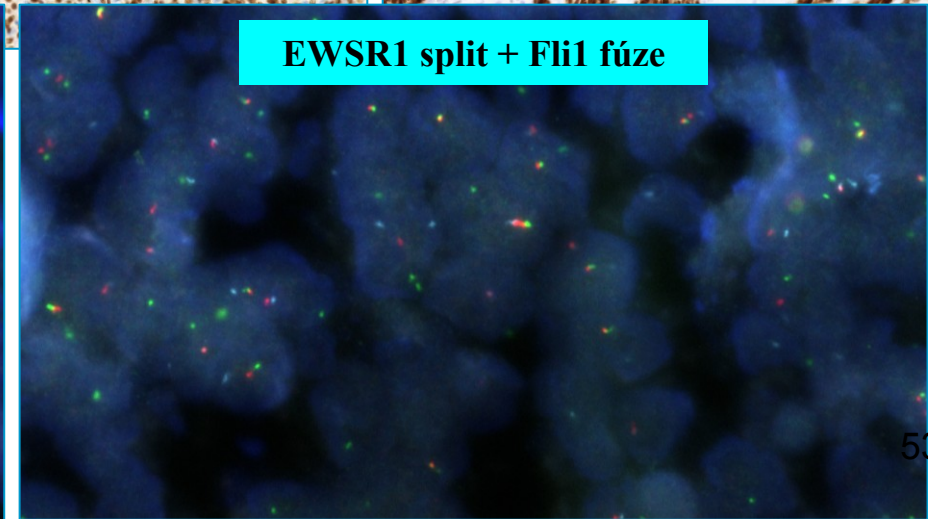
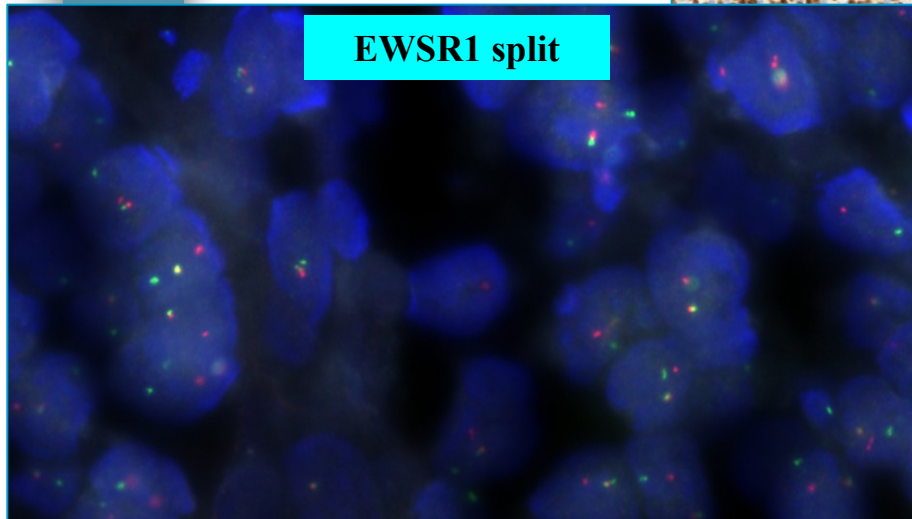
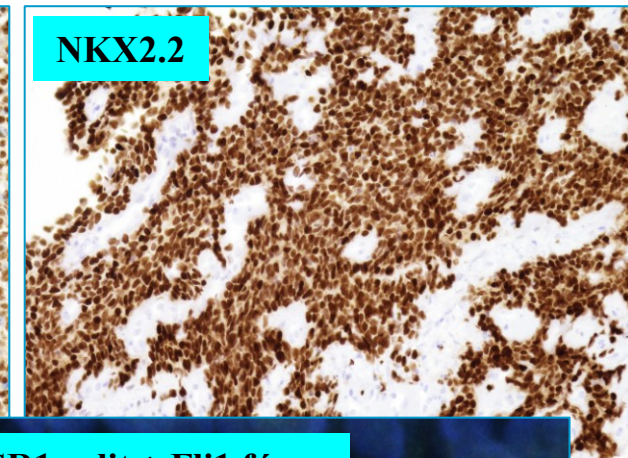
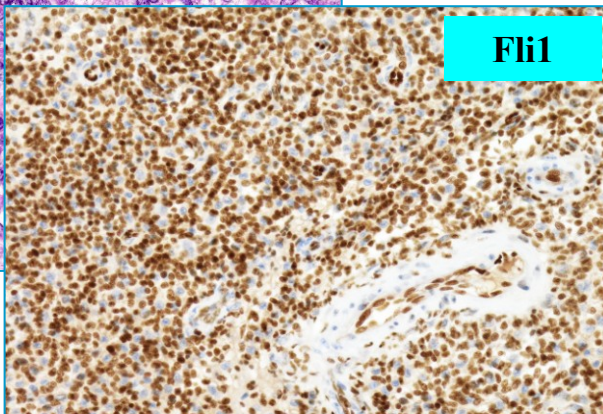
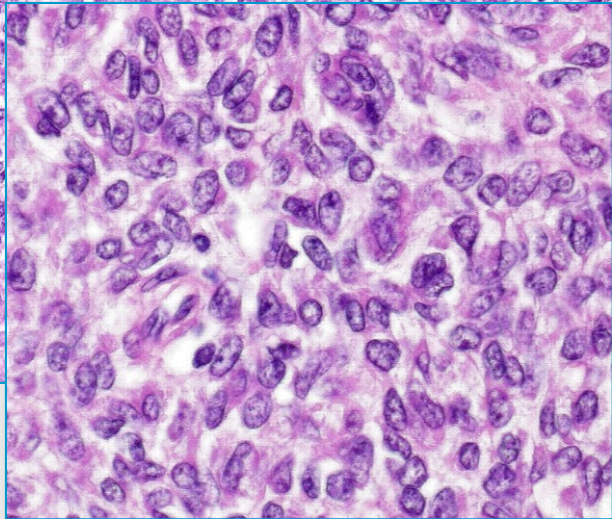
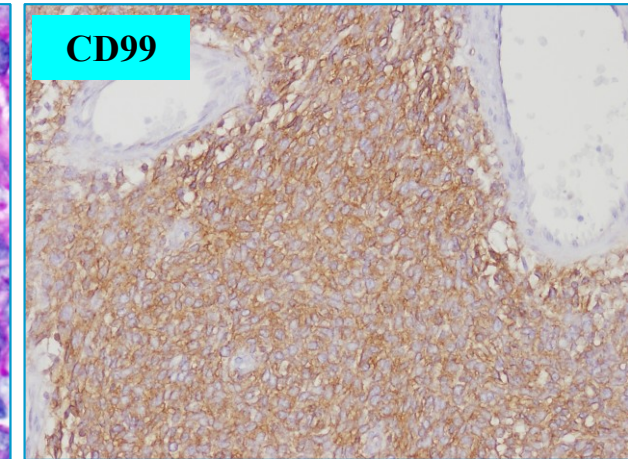
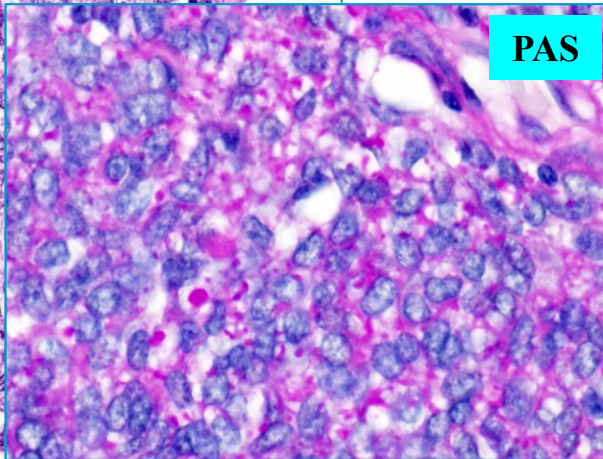
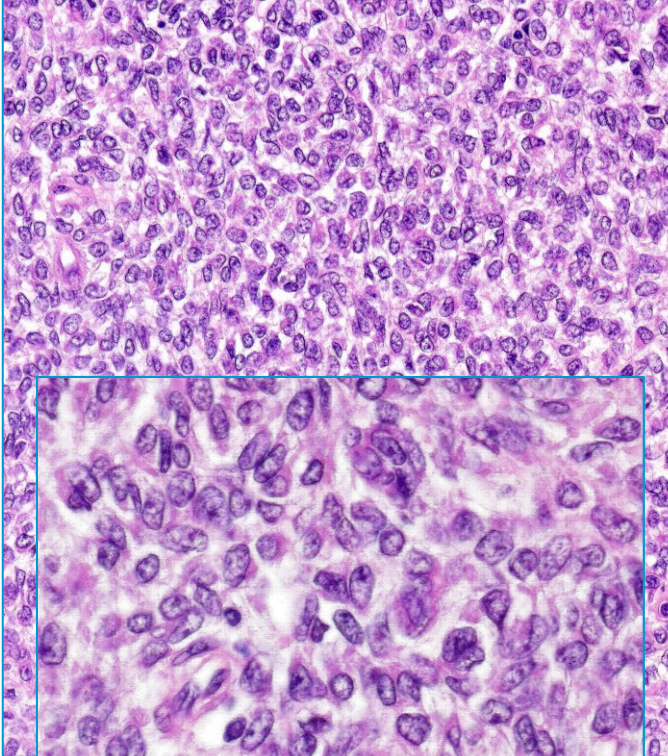


# NEDIFERENCIOVANÉ KULATOBUNĚČNÉ sarkomy



- **nová skupina jednotek**
  - **definovaná molekulárně geneticky**
  - s variabilním klinickým chováním (většinou agresivním)
- **Ewingův sarkom: *FET-ETS* fúze (většinou *EWSR1-Fli1*)**
  - v kostech i měkkých tkáních
  - u mladých (< 20 let)
  - velmi agresivní, mts do plic, ale většinou chemosenzitivní
  - specifický imunofenotyp + PAS<sup>+</sup> cytoplazma + diagnostická molekulární genetika
- kulatobuněčné sarkomy s *EWSR1-nonETS* fúzí
- sarkom s *CIC* přestavbou
- sarkomy s alteracemi v *BCOR*







**Děkuji za pozornost!**

