

Nádory varlete a ovaria

Markéta Hermanová

Nádory varlete

- Germinální tumory
- Sex cord stromální/gonadostromální nádory
- Nádory obsahující germinální a sex cord/gonadostromální elementy
- Ostatní primární nádory
- Sekundární (metastatické nádory)

Histopatologická diagnostika

- Makroskopický popis včetně rozměrů
- Histologický typ nádoru
- Přítomnost vaskulární či lymfogenní propagace
- Staging nádoru (TNM germinálních nádorů varlete)
 - T0-T4, pTis (GCNIS*), TX
 - N0-N3, NX
 - M0-M1, MX

*germinální neoplazie in situ (GCNIS)

Rizikové faktory germinálních nádorů varlat

- Genetické faktory
(aneuploidie pohlavních chromosomů, mutace v genu *AR* + dalších 20 genů)
- Pozitivní rodinná anamnéza, germinální nádor v anamnéze pacienta, neplodnost, snížená plodnost, mikrolitiáza,...
- Kryptorchismus = 3-5x zvýšené riziko vzniku malignity v nesestouplém varleti (germinální tumory)
- Environmentální faktory (expozice diethylstilbestrolem); profesionální rizika; marihuana

Germinální nádory

- Většina primárních nádorů varlat; nebolestivé zvětšení varlat; mohou být oboustranné
- Germinální tumory 1 histologického typu, čisté – 60 %
- Smíšené germinální tumory (více než 1 histologického typu) – 40 %
- Prekurzorová léze germinálních nádorů: germinální neoplazie in situ (GCNIS)
(identifikována v resekátech varlat s germinálními nádory, v dysgenetických gonádách, u pacientů s kryptorchismem a sy necitlivosti na androgeny)
- Onkomarkery: aFP, hCG, PLAP, CEA, LDH (detekce v séru i tkáních; význam v diagnostice i v monitorování pacienta při/po léčbě)
- Lymfogenní metastázy v paraaortálních lymfatických uzlinách; hematogenní metastázy nejčastěji v plicích

Histogeneze germinálních tumorů

Diferenciace primitivní buňky podél gonadální linie

(z primordiálních germinálních buněk, gonocytů), bez rozvinutí diferenciálních potencií

- **Seminom**

Výchozí primitivní
germinální buňka

Totipotentní buňka

Nediferencovaná buňka
- **Embryonální karcinom**

Extraembryonálně diferencovaná
- **Nádor ze žloutkového váčku**
- **Choriokarcinom**

Somaticky diferencovaná
- **Teratom***
Zralý
Nezralý
Se somatickým typem malignity

* Testikulární teratomy:

- Prepubertální
- Postpubertální

Klasifikace germinálních nádorů varlete

■ Germinální nádory vznikající na podkladě GCNIS

(agresivní, vyžadující onkologickou léčbu)

- Nádory jednoho histologického typu (čisté)

Seminom

Nádory neseminomové

- Embryonální karcinom

- Nádor ze žloutkového váčku, postpubertální typ

- Choriokarcinom

- Teratom, postpubertální typ

- Nádory smíšené (více než 1 histologického typu)

■ Germinální nádory vznikající bez asociace s GCNIS

(obvykle biologicky příznivé)

- Spermocytický seminom (starší muži, lokálně agresivní, nemetastazující, hlenovitého vzhledu, napodobuje časná stádia spermiogeneze)

- Teratom – prepubertální typ

- Nádor ze žloutkového váčku – prepubertální typ

- Smíšený teratom a nádor ze žloutkového váčku – prepubertální typ

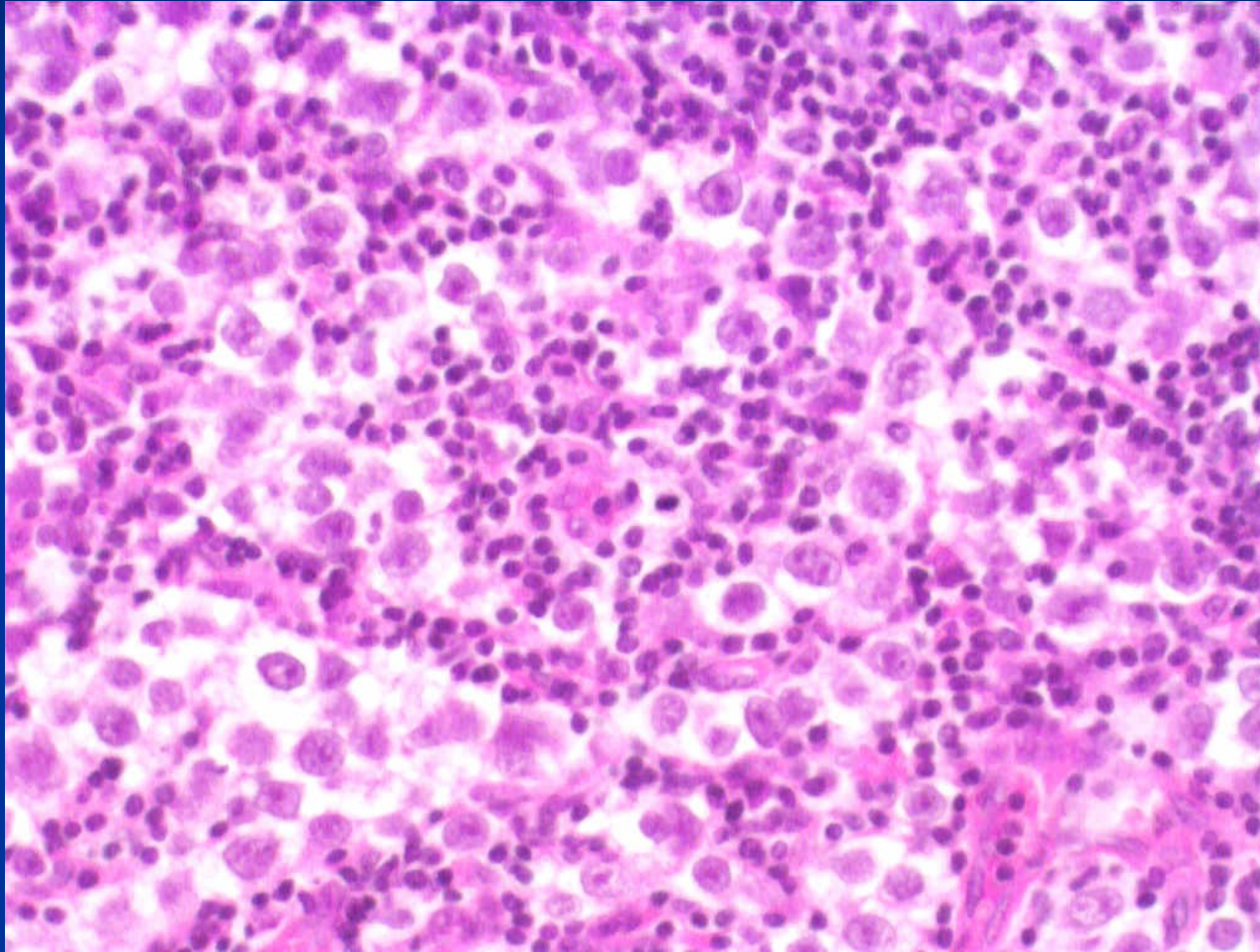
Charakteristika germinálních tumorů varlete

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

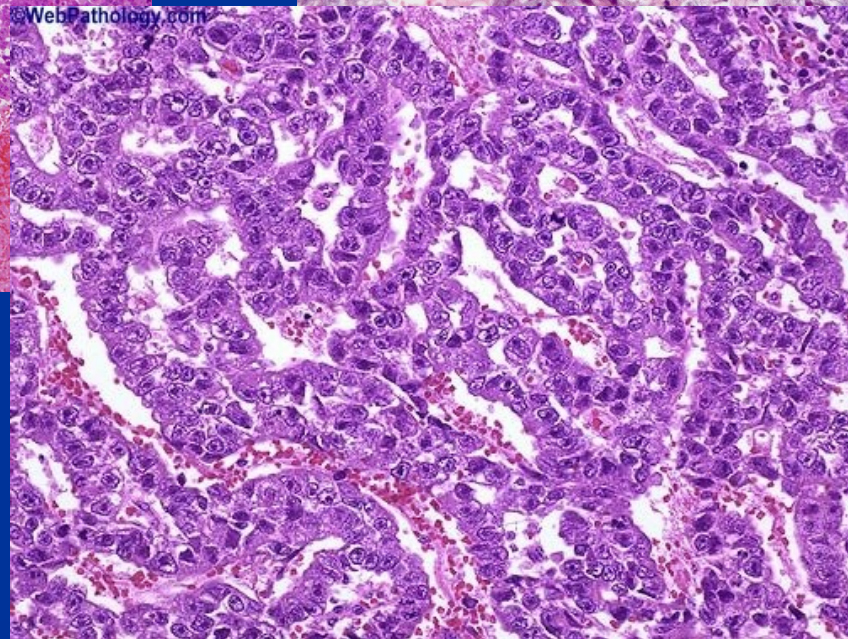
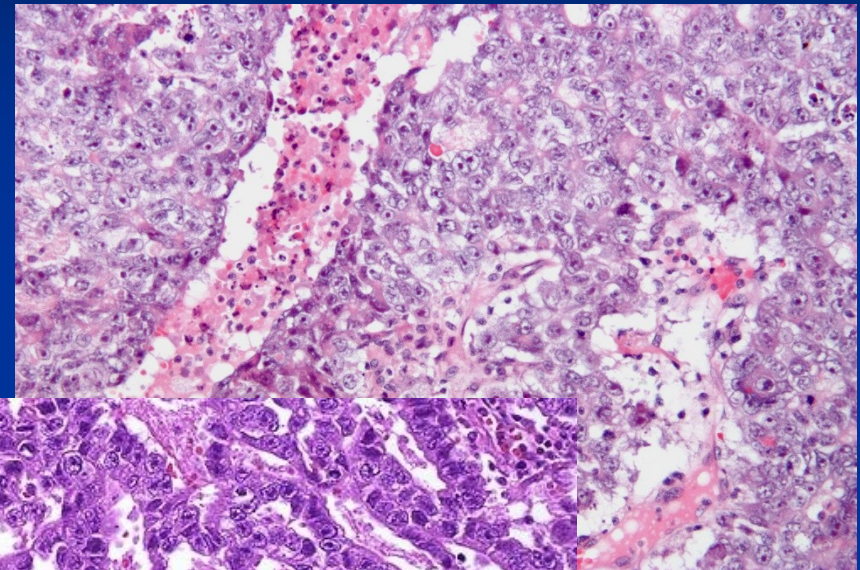
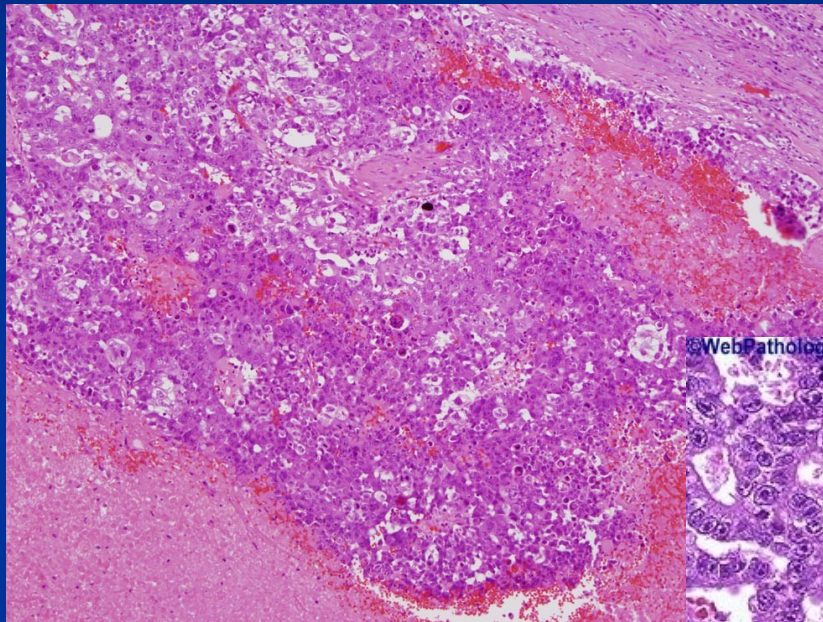
*Prepubertální a postpubertální typ (často součást smíšených nádorů)

LDH nespecifická

Seminom

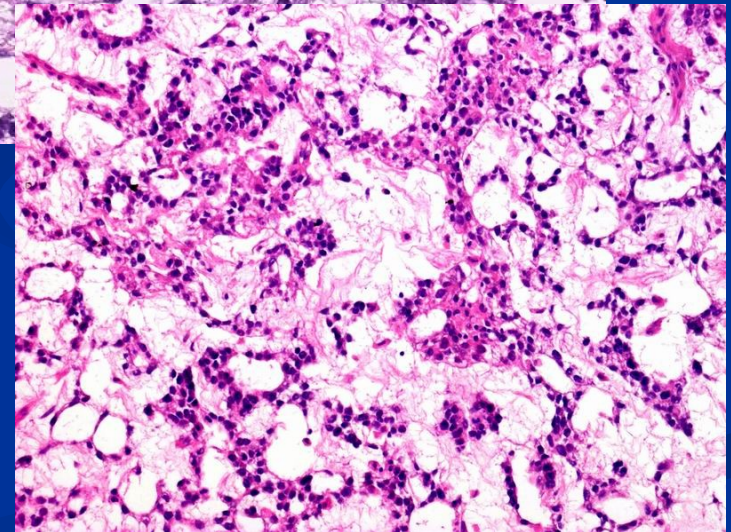
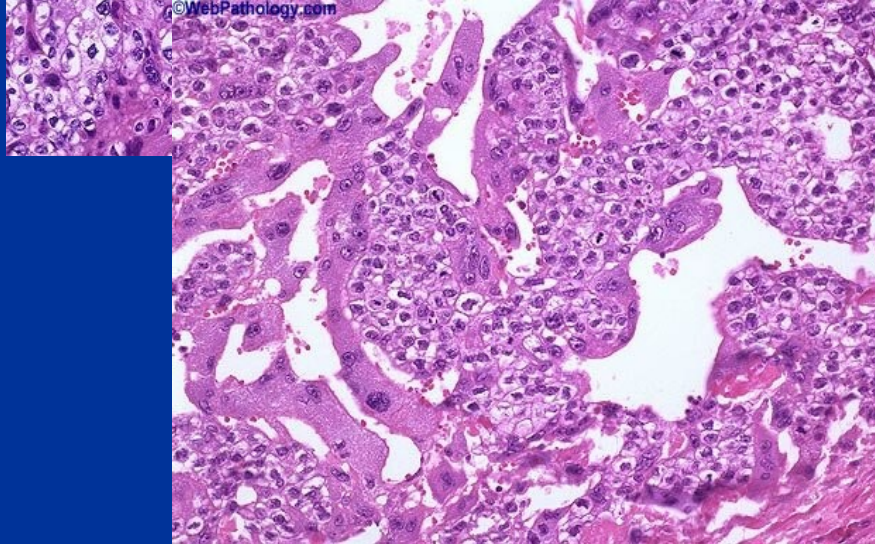
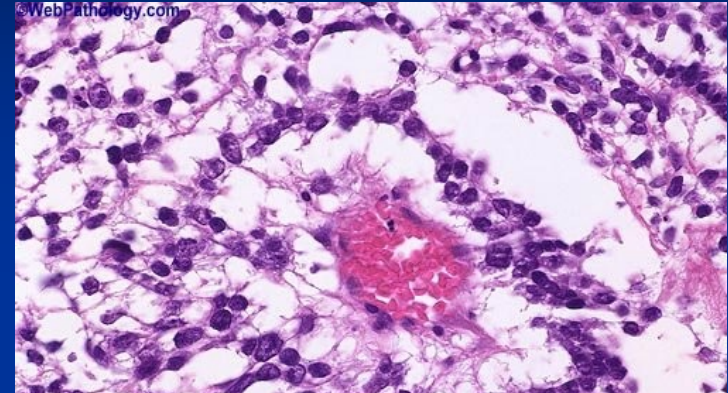
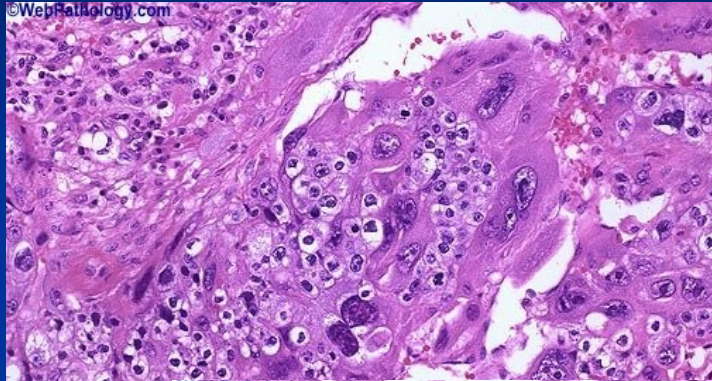


Germinální tumory – nediferencované: embryonální karcinom



Germinální tumory: extraembryonální diferenciace

Choriokarcinom

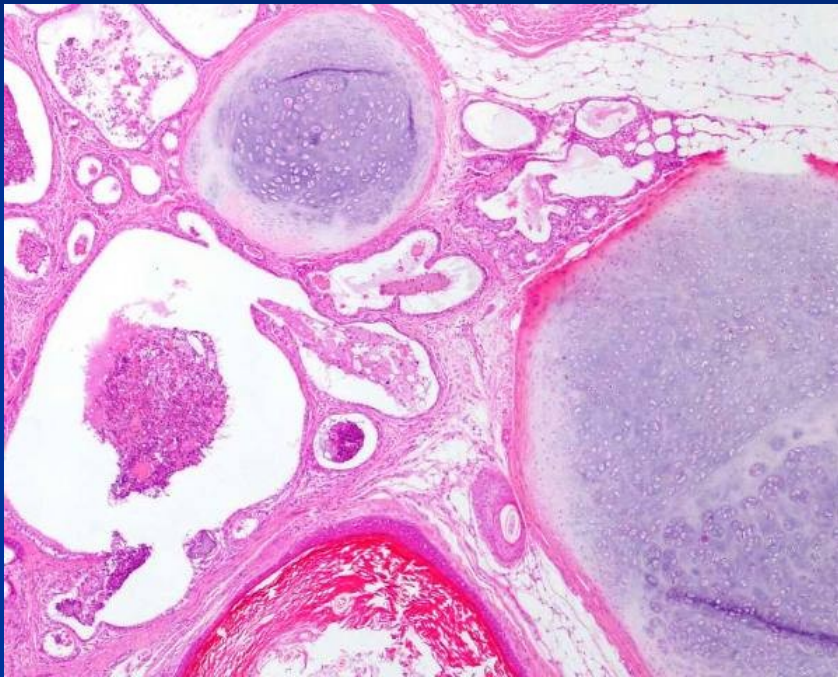


!!! Choriokarcinom:

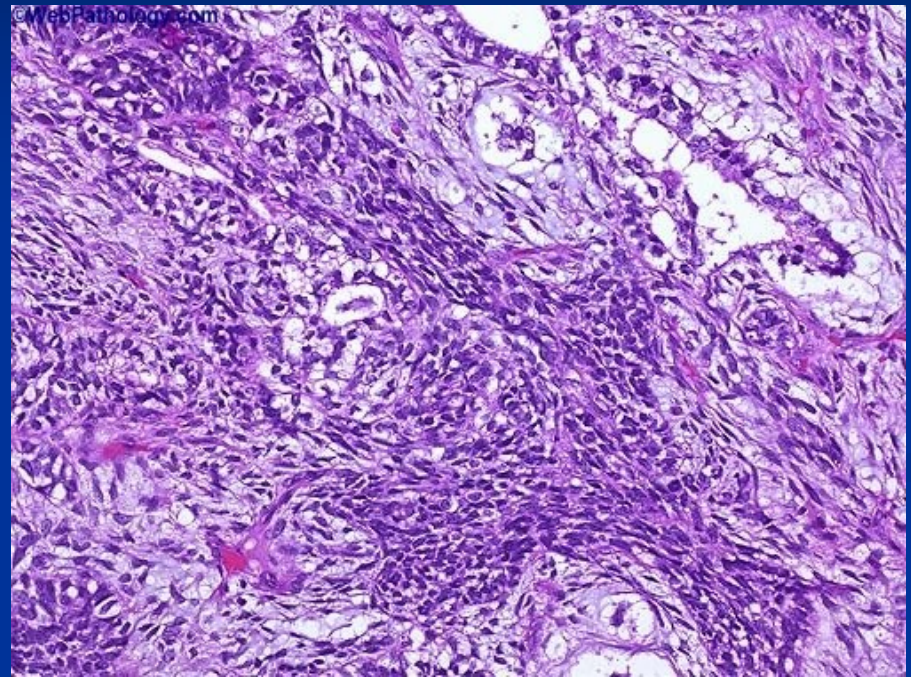
- Gestační v rámci trofoblastické gestační nemoci
- Nongestační – germinální nádor, prognosticky horší, obvykle součást smíšených germinálních nádorů

Nádor ze žloutkového vaku

Germinální tumory: somatická diferenciacie



„Zralý“ teratom



„Nezralý“ teratom

- Prepubertální (dermoidní cysta, epidermoidní cysta - biologicky příznivé, benigní)
- Postpubertální (testikulární teratomy postpubertální - maligní nádory)
- Monodermální (př. struma ovarii), bidermální, tridermální (s deriváty 1-3 zárodečných listů)
- Teratom se somatickým typem malignity
- Teratomy gonadální a extragonadální

Extragonadální germinální tumory (EGT)

- Nádory z germinálních buněk vznikající primárně v mimogonadální lokalizaci, zejména u mužů
- Z primordiální germinálních buněk? Chybná migrace? Chybné uložení totipotentních buněk? Germinální buňky v ektopických lokalizacích u zdravých jedinců?
- Ve středočarových strukturách (dráhy sestupu germinálních buněk do gonadálního blastému): oblast diencefalopineální, sakrococygeální, v předním mediastinu, retroperitoneu, ..., thymus, prostata, žaludek,
- Seminomové i neseminomové, čisté i smíšené
- Prognosticky obecně horší, výjimkou jsou seminomové EGT*

*germinom: seminomový EGT, lokalizovaný v CNS, nejčastěji v oblasti epifýzy

Sex cord/gonadostromální nádory

- Ze specializovaného mezodermu; primitivní mezenchym genitální lišty u obou pohlaví stejného základu
- Ženská diferenciací linie: buňky thekální, granulózy a luteinní
- Mužská diferenciací linie: podpůrné Sertoliho buňky a intersticiální Leydigovy
- Produkce steroidů (estrogenů i androgenů)
- Výskyt ve varletech i ovariích

Klasifikace sex cord/gonadostromálních tumorů

- **Nádor z Leydigových buněk**
- **Nádor ze Sertoliho buněk**
- **Nádor z buněk granulózy**
 - Adultní typ granulózového tumoru
 - Juvenilní typ granulózového tumoru
- **Inkompletně diferencované sex cord/gonadostromální tumory**
- **Smíšené formy**
- **Neklasifikovatelné formy**

Klasifikace sex cord/gonadostromálních tumorů

■ Nádor z Leydigových buněk

- děti i dospělí, pubertas precox, expanzivně rostoucí, žlutohnědý
- polygonální buňky s eosinofilní granulovanou cytoplazmou, lipofuscin, Reinkeho krystaly
- 10 % invazivní, metastazující (radio- i chemorezistentní)
- hyperfunkční androgenní i estrogenní syndromy
- Klinefelterův syndrom, syndrom testikulární feminizace

■ Nádor ze Sertoliho buněk

- různé stupně diferenciacie
- solidní, žlutobělavý
- potenciálně maligní; někdy hormonálně aktivní
- součást syndromů: testikulární feminizace, Peutz-Jeghersova, Carneyova

Klasifikace sex cord/gonadostromálních tumorů

■ Nádor z buněk granulózy

- Adultní typ granulózového tumoru
- Juvenilní typ granulózového tumoru (potenciálně maligní, u dětí – kojenců)

■ Inkompletně diferencované sex cord/gonadostromální tumory

■ Smíšené formy

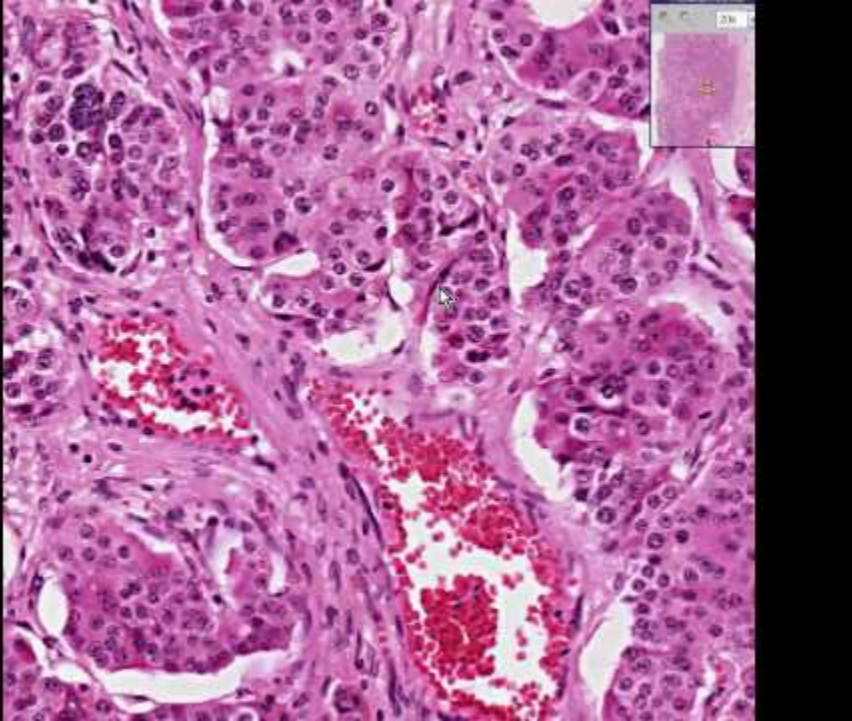
■ Neklasifikovatelné formy

■ Nádory obsahující germinální a sex cord/gonadostromální elementy

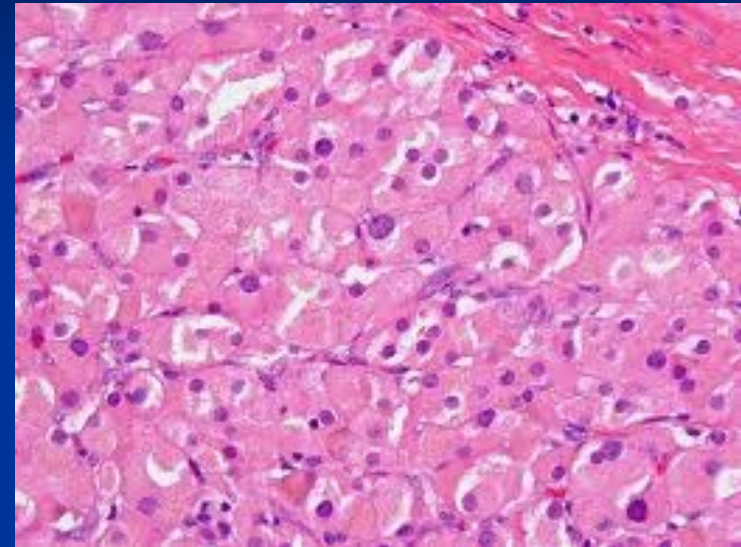
- Gonadoblastom + neklasifikovatelné

(v dysgenetických gonádách, asociované s poruchami somatosexuální diferenciace, spontánní regrese nebo maligní transformace v germinální tu)

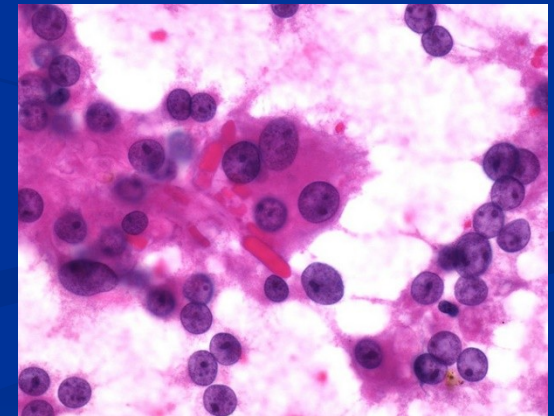
Sex cord/gonadostromální nádory



Nádor ze Sertoliho buněk



Nádor z Leydigových buněk



Reinkeho krystaly

Ostatní primární nádory varlat

- **Lymfomy, plazmocytom a leukémie**
- **Dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor**
- **Ovariální typy epiteliálních nádorů ve varleti**
 - Důsledek metaplazie z peritoneálního povrchu tunica vaginalis - metaplastického potenciál mulleriánského epitelu
 - Serózní, mucinózní, ..., Brennerův tumor
- **Adenomy a karcinomy rete testis**
- **Nádory tunica albuginea, nadvarlete, spermatického provazce, podpůrných struktur**
 - Adenomatoidní tumor – v.s. benigní mezoteliální léze
 - Mezoteliom (benigní i maligní)
 - Adenokarcinom nadvarlete
 - Papilární cystadenom nadvarlete
 - Melanotický neuroektodermální tumor (obvykle hlava krk, raritně nadvarle u dětí)
 - Desmoplastický malobuněčný kulatobuněčný tumor
- **Nádory měkkých tkání**
 - Embryonální rabdomyosarkom
- **Neklasifikovatelné tumory**

Nádory ovaria

- cca 5. nejčastější malignita u žen

- **Výchozí struktury:**

- multipotentní povrchový epitel ovaria - mülleriánská diferenciace
- germinální buňky
- specializovaný mezoderm gonád

+ prekurzor většiny high grade serózních karcinomů (HGSC) ovaria v.s. v oblasti fimbrií děložní tuby (= serózní tubární intraepiteliální karcinom; STIC)

- **Rizikové faktory**

- Celkový počet ovulací; ovulační a menstruační faktory
- Familiární výskyt (5-10 %; mutace v *BRCA1*, *BRCA2* ; Lynchův sy)
- Endometrióza (u endometrioidního a světlobuněčného karcinomu)

Sporadicky se vyskytující karcinomy (role p53 (HGSC), K-ras, HER-2/neu) .

■ Müllerianský systém

- Horní třetina pochvy, děloha, děložní tuby vznikají z paramezonefrických (Müllerových duktů)

■ Sekundární müllerianský systém

- Oblast pánevního a dolního abdominálního peritonea → potenciál ke vzniku nádorů s müllerianskou diferenciací

Ve všech lokalitách ženského genitálu i v oblastech sekundárního müllerianského systému mohou vznikat nádory s müllerianskou diferenciací:

- Serózní
- Mucinózní
- Endometrioidní
- Světlobuněčné

Nádory ovaria

- **Nádory epitelové – s mülleríánskou diferenciací**
histogeneticky: serózní, mucinózní, endometrioidní, světlobuněčné
dle biologického chování: benigní, borderline, maligní
- **Sex cord stromální/gonadostromální nádory**
- **Germinální nádory**
- Nádory obsahující germinální a sex cord/gonadostromální elementy
- Ostatní primární nádory
- Sekundární (metastatické nádory)
- Nádory neklasifikovatelné
- Pseudotumory ovaria

	Nádory z povrchového epitelu + tubárního epitelu	Germinální nádory	Sex cord/ gonadostromální	Metastatické
Frekvence	60-75 %	15-20 %	5-10 %	5 %
% podíl na maligních tu ovaria	90 %	3-5 %	2-3 %	5 %
Věková skupina	>20	0-25+	všechny věk. sk.	variabilní
Typy	<ul style="list-style-type: none"> - serózní - mucinózní - endometrioidní - světlobuněčné - Brennerův nádor - smíšené 	<ul style="list-style-type: none"> - teratom - dysgerminom (=seminom) - embryonální karcinom - nádor ze žloutkového váčku - choriokarcinom - smíšené germinální nádory 	<ul style="list-style-type: none"> - nádory z bb granulózových a thékálních - nádory z buněk Leydigových a Sertoliho - nádory ze steroidogenních/ lipidních buněk 	<ul style="list-style-type: none"> - ca žaludku, rekta, mammy, karcinoidy, lymfomy + <i>Krukenbergovy nádory</i>

Epitelové nádory: nádory s mülleriánskou diferenciací

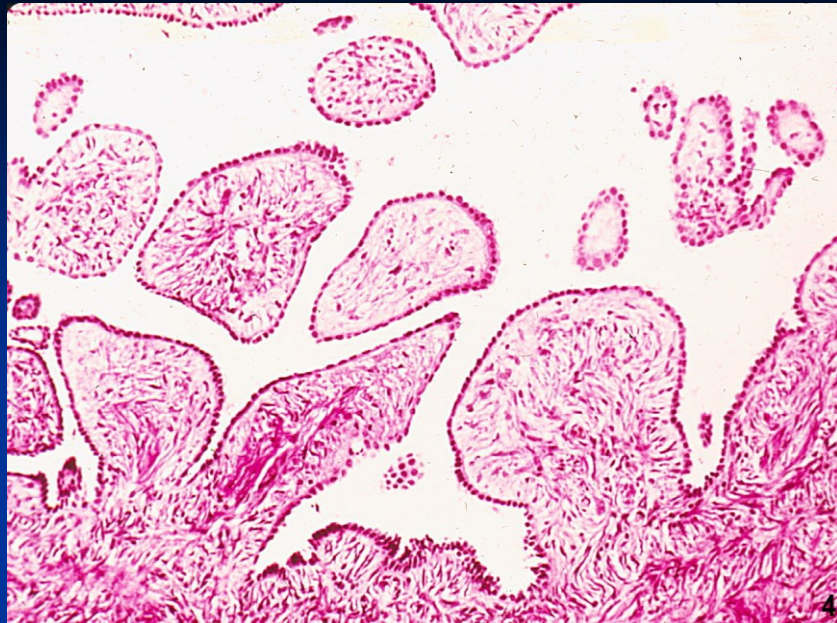
- Celomový epitel (mezotel s vlastnostmi epitelu) – hyperplazie a metaplazie povrchového epitelu – mülleriánská diferenciacie – neoplastická transformace
- Povrchové (exofytické a papilární) a intraovariální (endofytické, cystické a solidní)
- Benigní obvykle cystické (cystadenomy); se stromální komponentou (cystadenofibromy)
- Maligní cystické (cystadenokarcinomy) nebo solidní (karcinomy)
- Kategorie hraničně maligních – borderline („intermediate“, atypicky proliferující, s nízkým maligním potenciálem)

Klasifikace epitelových nádorů ovaria podle biologického chování.

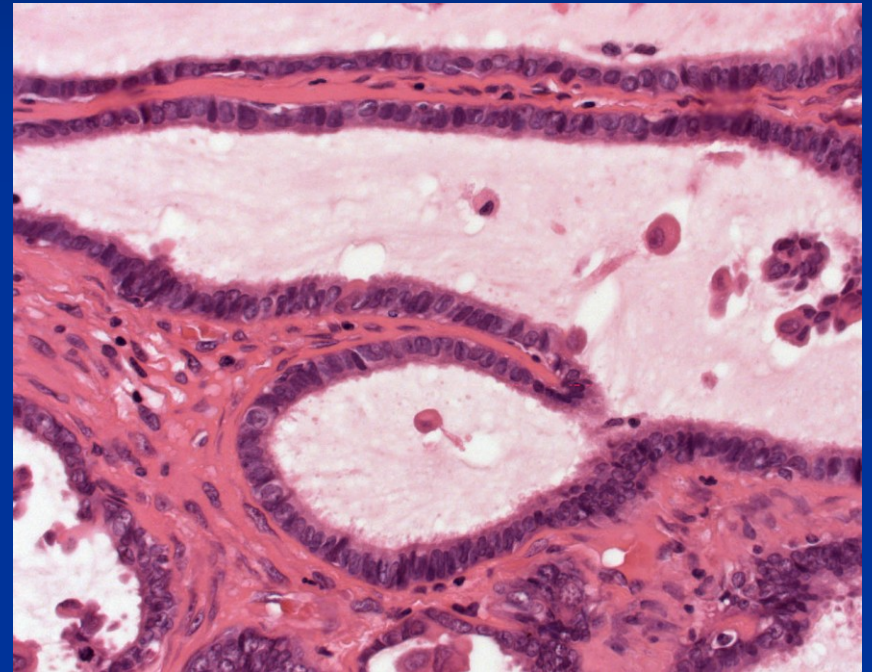
	Benigní	Hraniční-borderline	Maligní
Serózní	serózní cystadenom (uniloculare, multiloculare) serózní cystadenofibrom povrchový papilom	borderline serózní nádory - Serózní borderline nádor (S-BTO) - Mikropapilární varianta S-BTO Peritoneální implantáty, neinvazivní. Invazivní ložiska = LGSC (S-BTO = prekursor LGSC)	serózní karcinom - low grade S-BTO → LGSC - high grade STIC** → HGSC
Mucinózní*	mucinózní cystadenom	borderline mucinózní tu	mucinózní cystadenokarcinom
Endometrioidní	benigní endometrioidní tu	borderline endometrioidní tu	endometrioidní karcinom
Světlobuněčné	benigní světlobuněčné tu	borderline světlobuněčné tu	světlobuněčný karcinom
Brennerův tu	benigní Brennerův tu	borderline Brennerův tu	maligní Brennerův tu

**STIC: serózní tubární intraepiteliální karcinom – prekursor HGSC

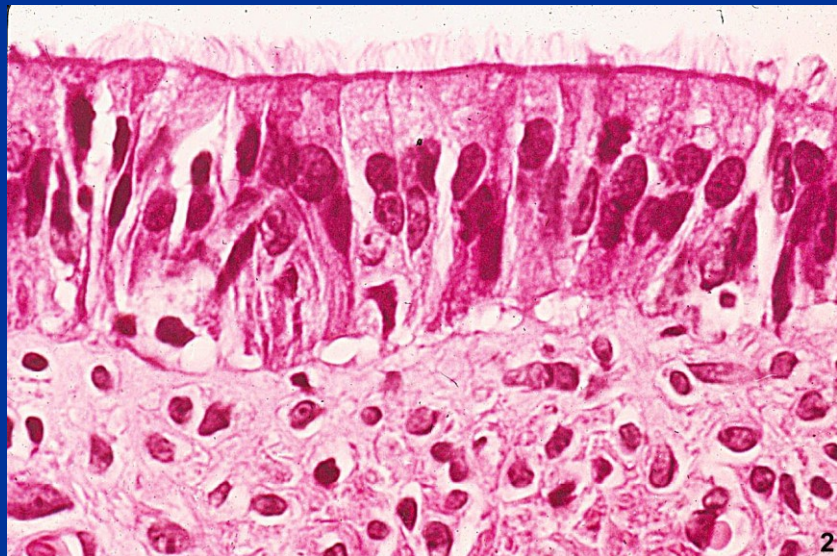
*Riziko pseudomyxoma peritonei



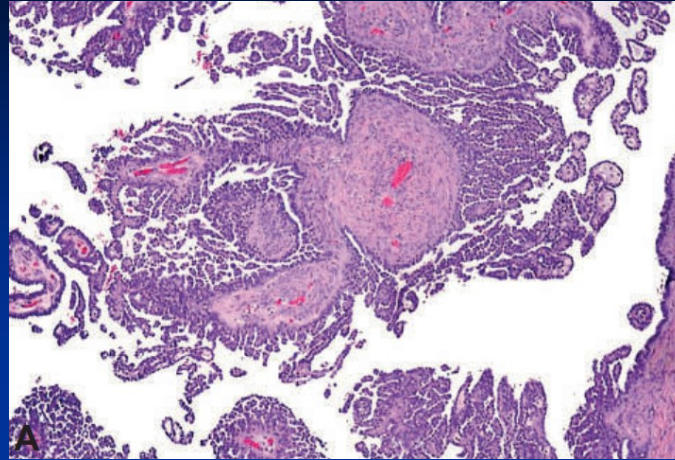
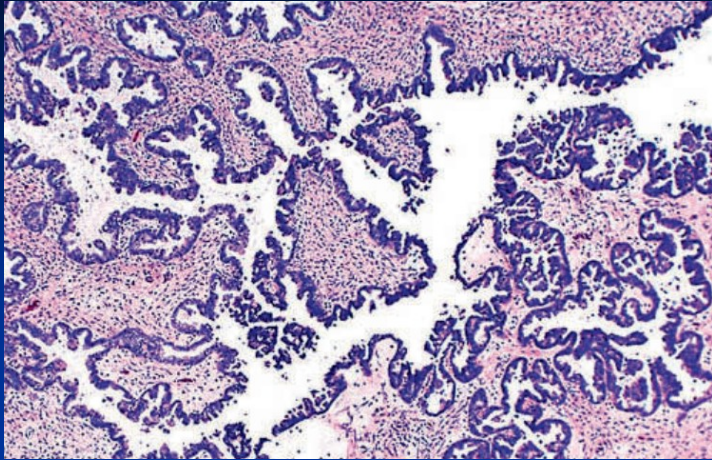
Serózní cystadenofibrom



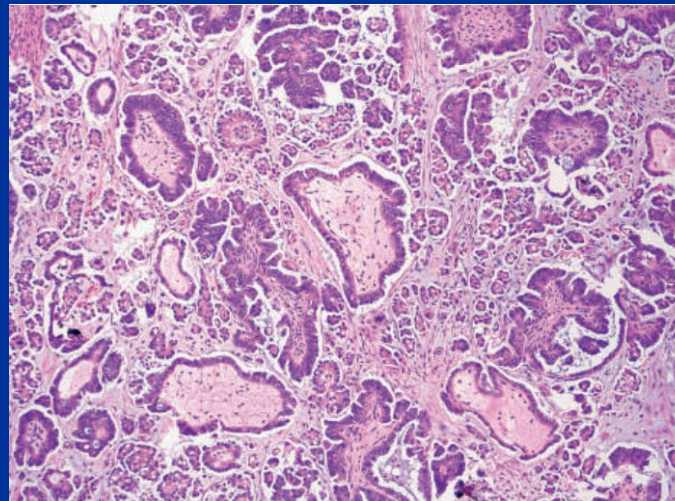
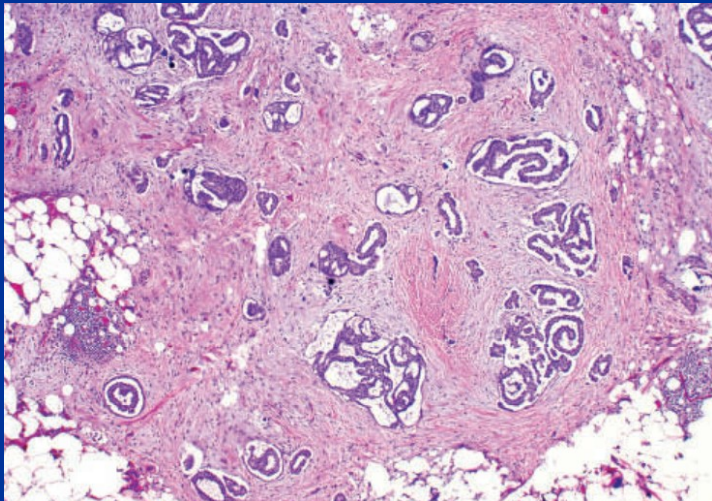
Serózní cystadenom



Serózní epitel s řasinkami – detail serózního cystadenomu.



Serózní borderline tumor

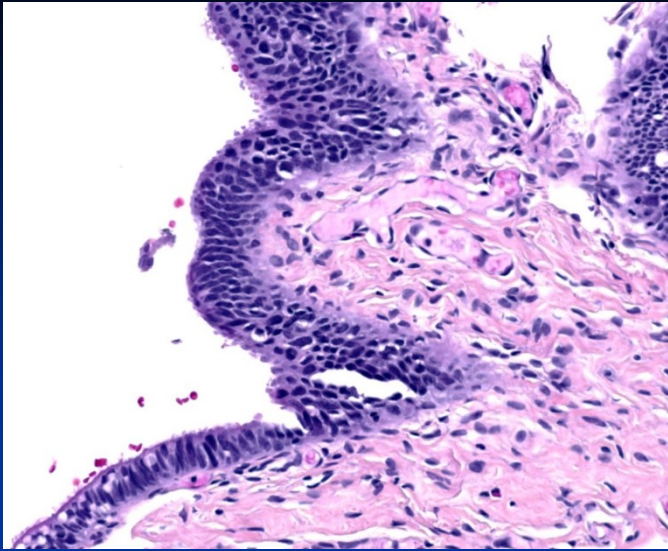


Low grade serózní karcinom

S-BTO



LGSC

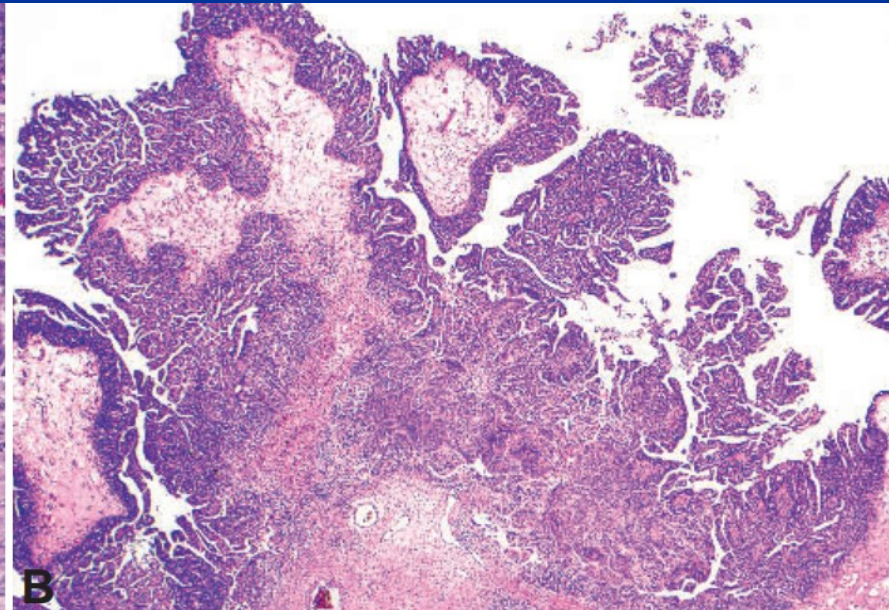
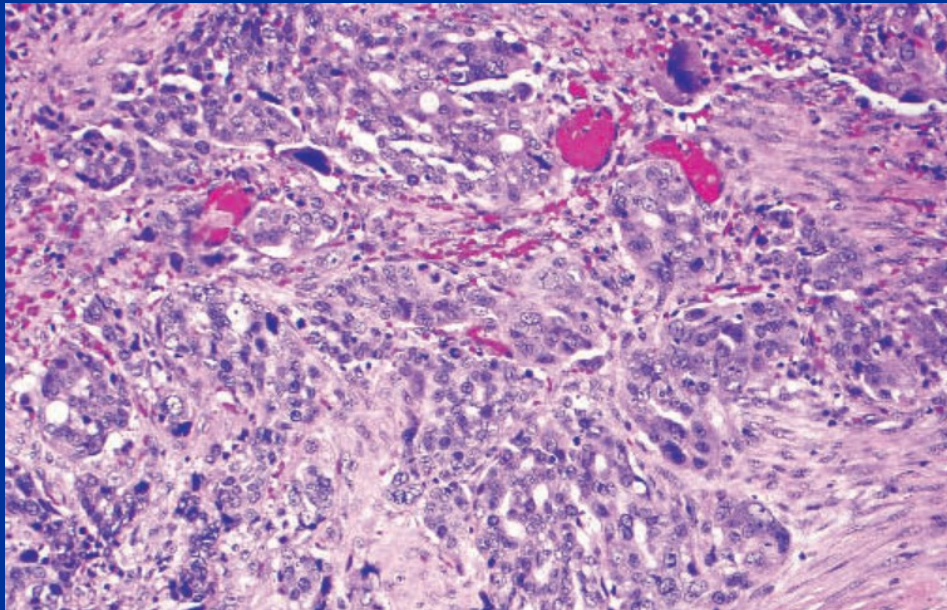


Serózní tubární intraepiteliální karcinom

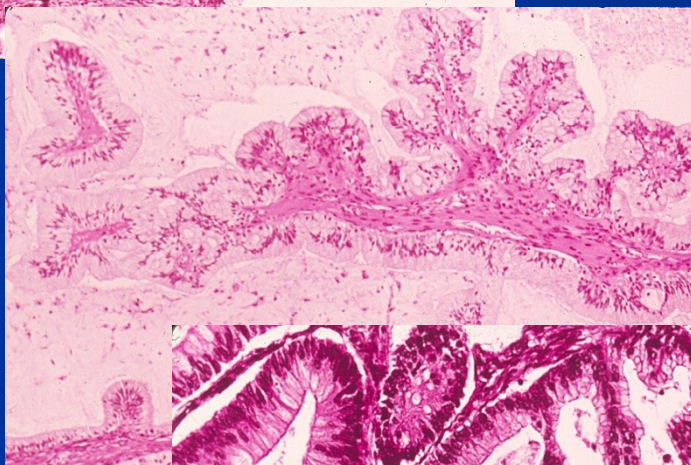
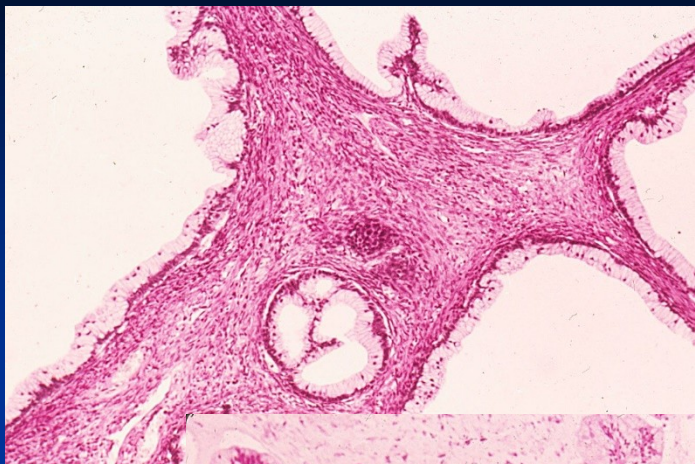
STIC



HGSC



High grade serózní karcinom



Mucinózní cystadenom



Borderline mucinózní tumor



Mucinózní cystadenokarcinom

Germinální nádory ovaria

- Asi 30 % všech ovariálních tumorů
- 95 % zralé teratomy
- Maximum výskytu v 1. – 2. deceniu

Teratom

- zralý (= dermoidní cysta resp. epidermoidní cysta, benigní)
- nezralý
- malignizovaný

Dysgerminom (= seminom)

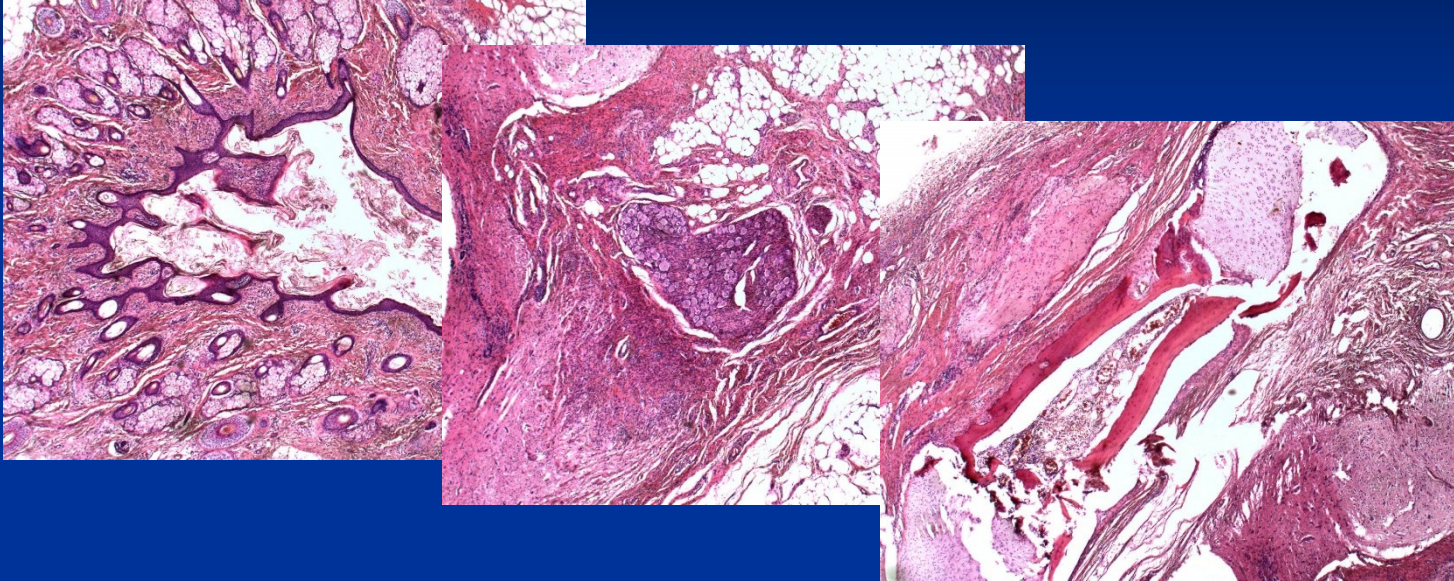
Nádor ze žloutkového váčku

Choriokarcinom, non-gestační

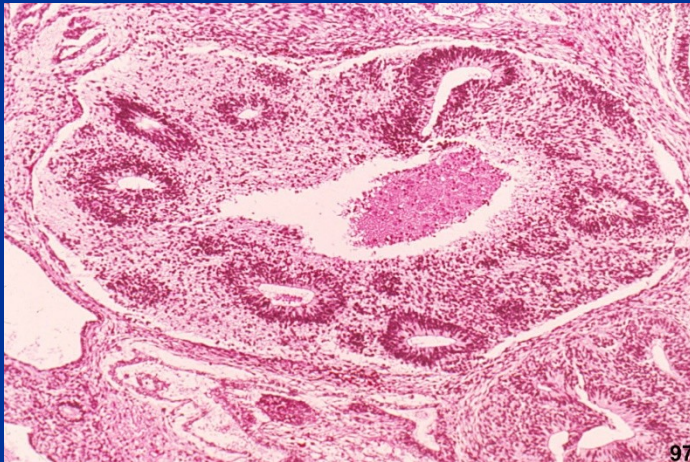
Embryonální karcinom

Smíšené germinální tumory

Teratomy ovaria

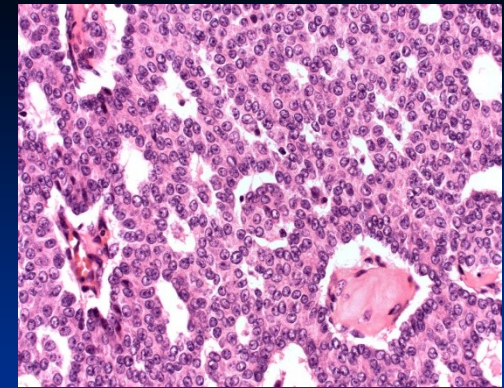


Zralý teratom = dermoidní cysta



Nezralý teratom

Sex cord/gonadostromální nádory



Nádory z buněk granulózy

- adultní typ
- juvenilní typ

Nádory ze skupiny tékom-fibrom

- tékom
- fibrotékom
- fibrom
- fibrosarkom

Nádory ze steroidogenních buněk

- nádor z Leydigových buněk
- steroidogenní nádor, NOS

Nádory ze Sertoliho buněk a smíšené nádory ze Sertoliho a Leydigových buněk

Smíšené germinální a gonadostromální nádory

- Gonadoblastom

Mezoteliom ovaria a adenomatoidní tumor ovaria

Sarkomy

Maligní lymfomy

....

Sekundární nádory ovaria

(Krukenbergovy nádory ovaria, pseudomyxoma peritonei,...)

