

# Obecná onkologie

---

MARKÉTA HERMANOVÁ

# Definice nádoru (neoplazie, tumoru)

---

- Abnormální masa tkáně, jejíž abnormální a nekoordinovaný růst přetrvává i poté, co přestala působit příčina nádor vyvolávající (Willis)
- Nádor je nevratnou/ireverzibilní změnou tkáně
- 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**
  - 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

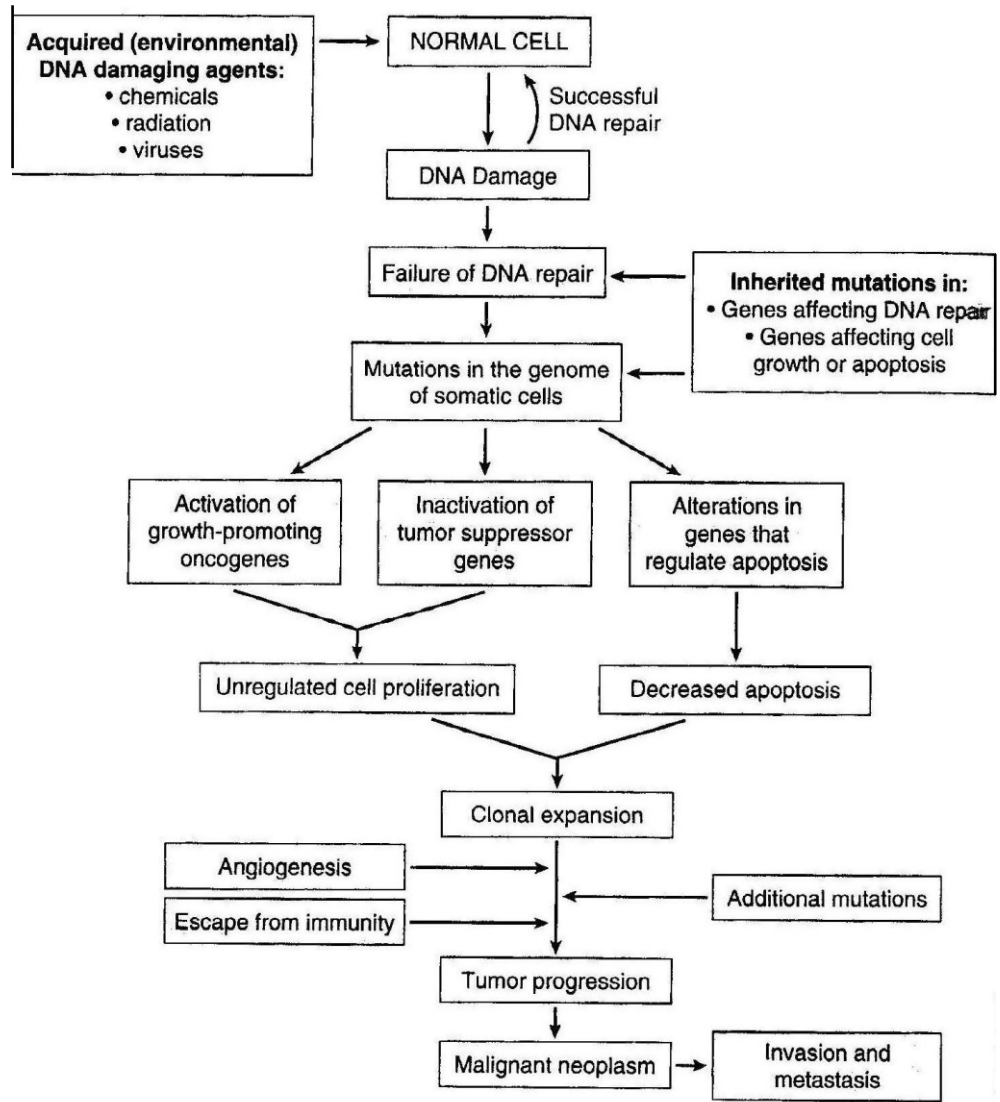


# Cílové geny genetického poškození

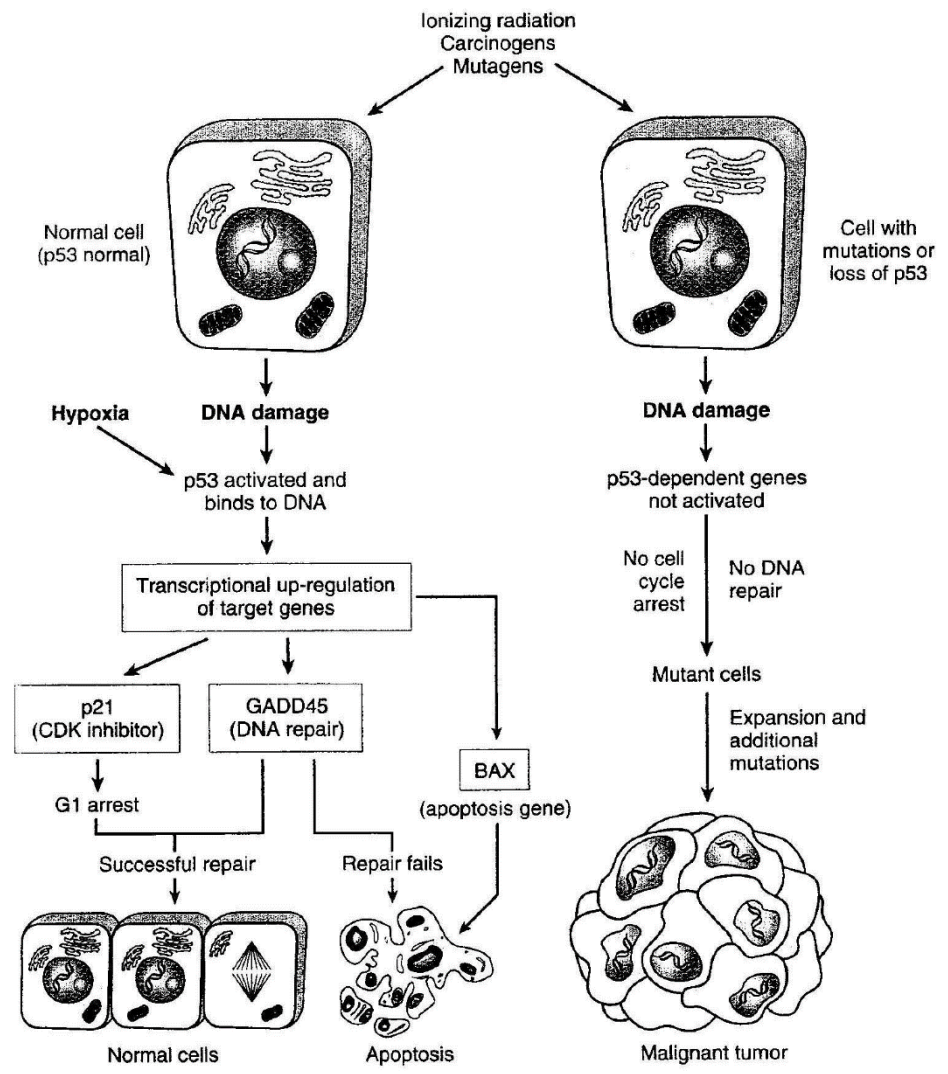
---

- **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



# Dědičná onemocnění/syndromy spojené se zvýšeným rizikem nádorů

## 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)

# Vysvětlení pojmů

---

**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

# 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

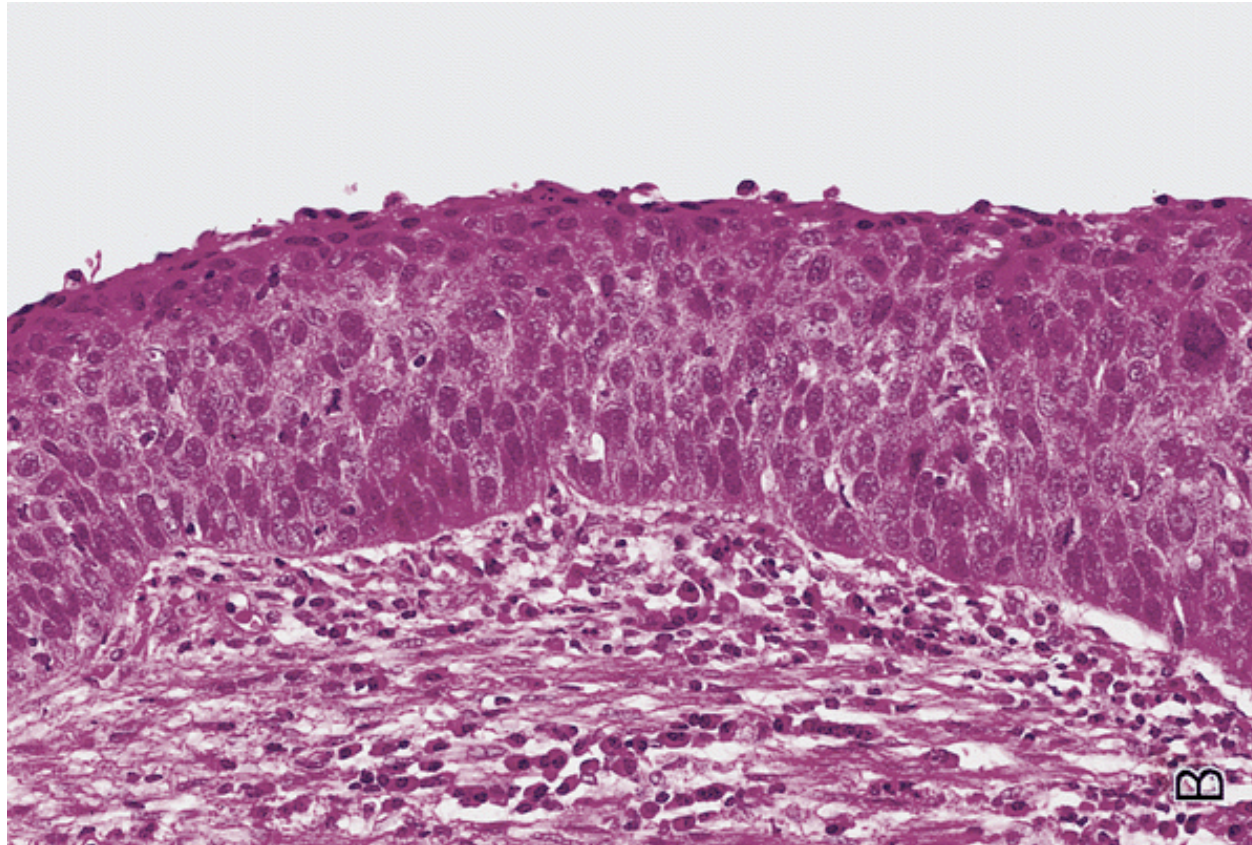
Abnormální keratinizace

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

# Vztah chronického zánětu a karcinogeneze

---

zvýšená produkce reaktivních oxidativních substancí, cytokinů, prozánětlivých transkripčních faktorů

## mediátory zánětu:

- indukce genetického poškození
- indukce buněčné proliferace
- inhibice apoptózy
- regulace nádorové angiogeneze

# Příklad onkogeneze: pankreatický duktální adenokarcinom: akceptovaný lineární model progresse

## Aktivace onkogenů

*K-ras, MYB, AKT2, AIB1*

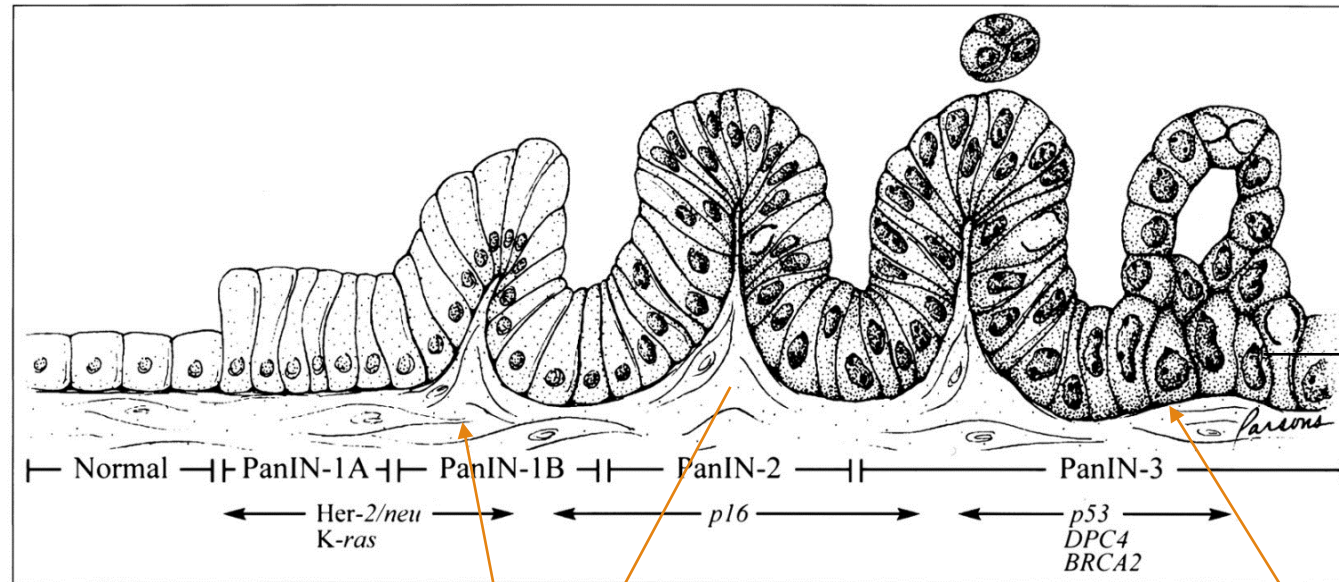
## Inaktivace tumor supresorových genů

*p16, p53, DPC4, BRCA2, LKB1/STK11*

## Inaktivace DNA Mismatch Repair genů

*MSH2, MLH1,....*

Epigenetické změny, dysregulace onkoproteinů, aktivace Notch a Hedgehog signálních drah



Invazivní karcinom

Low grade dysplazie/IN

High grade dysplazie/IN = in situ karcinom

# Pankreatická intraepiteliální neoplazie (PanIN): low grade (1A, 1B) vs high grade (2,3)

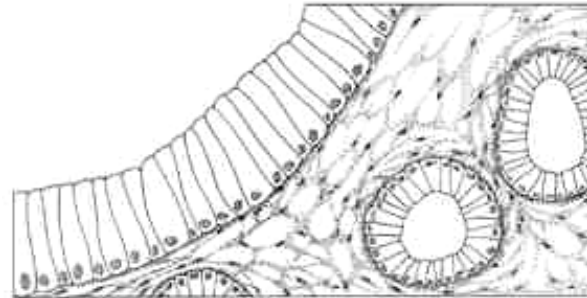
PanIN-1A

PanIN-1B

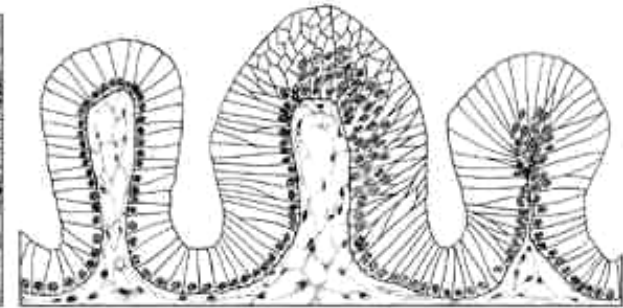
PanIN-2

PanIN-3 (*in situ* karcinom)

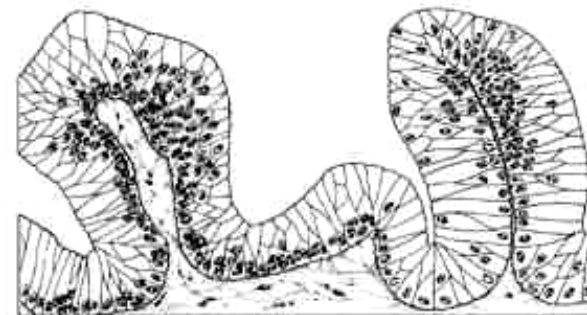
PanIN-1A



PanIN-1B



PanIN-2



PanIN-3

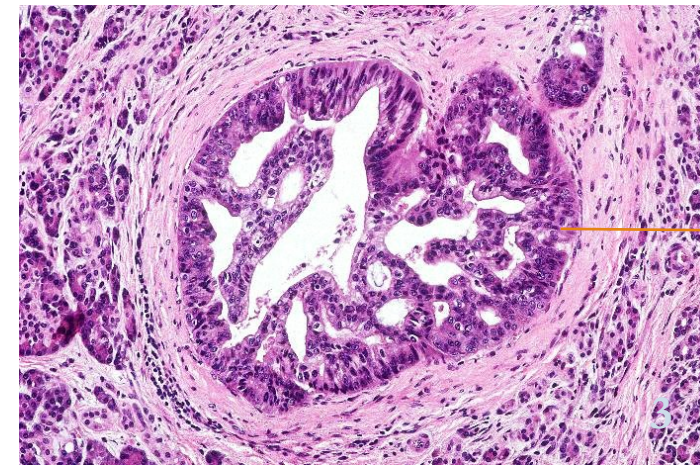
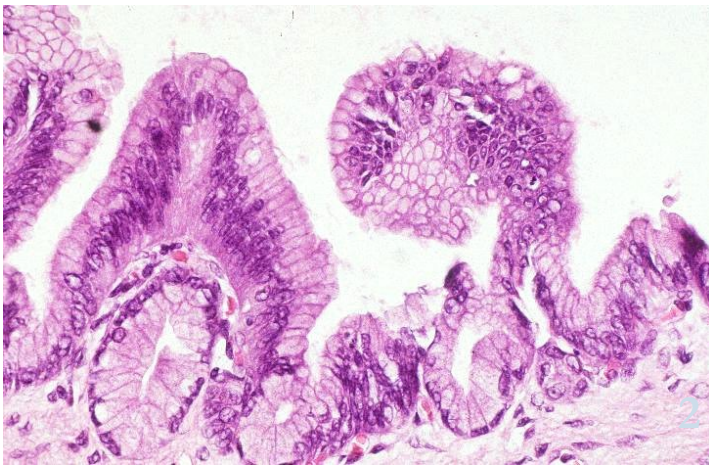
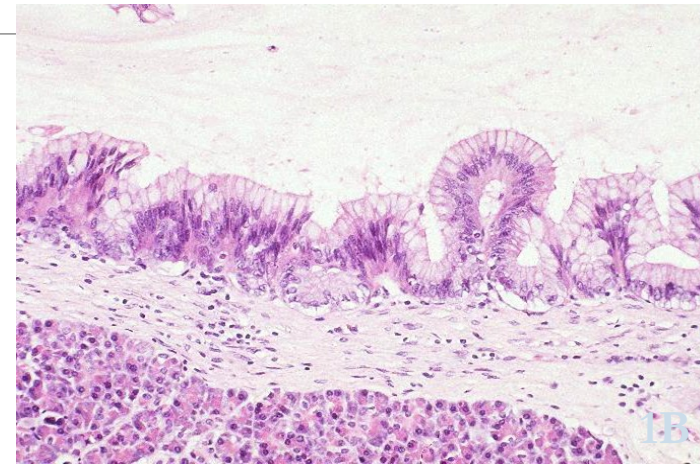
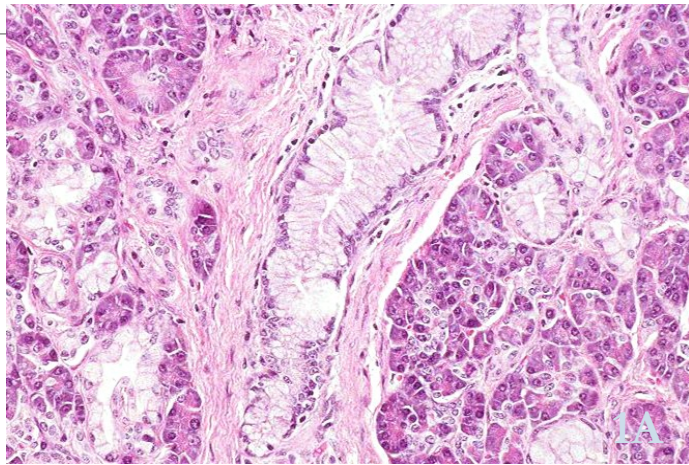


High grade dysplazie/in situ karcinom: preinvazivní stádium karcinomu

Invazivní karcinom: invaze přes bazální membránu



## Pankreatická intraepiteliální neoplazie: low grade (1A, 1B) vs high grade (2,3)



Invazivní karcinom

# 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, její nedílná součást)

## 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

# Stavba nádoru

---

**Nádory s abundantním parenchymem: měkké, medulární**

**Nádory s abundantním kolagenním stromatem – s tzv. desmoplastickým stromatem: tuhé, skirhotické**

**Nádory organoidní** (rozdíl mezi stromatem a parenchymem)

**Nádory histoidní** (setření cytomorfologických rozdílů mezi parenchymem a stromatem).

- Nádory homologní (podoba s místními tkáněmi)
- Nádory heterologní (schází podoba s místní tkání: maligní tumory; dysontogenetické tumory, metaplastické nádory)

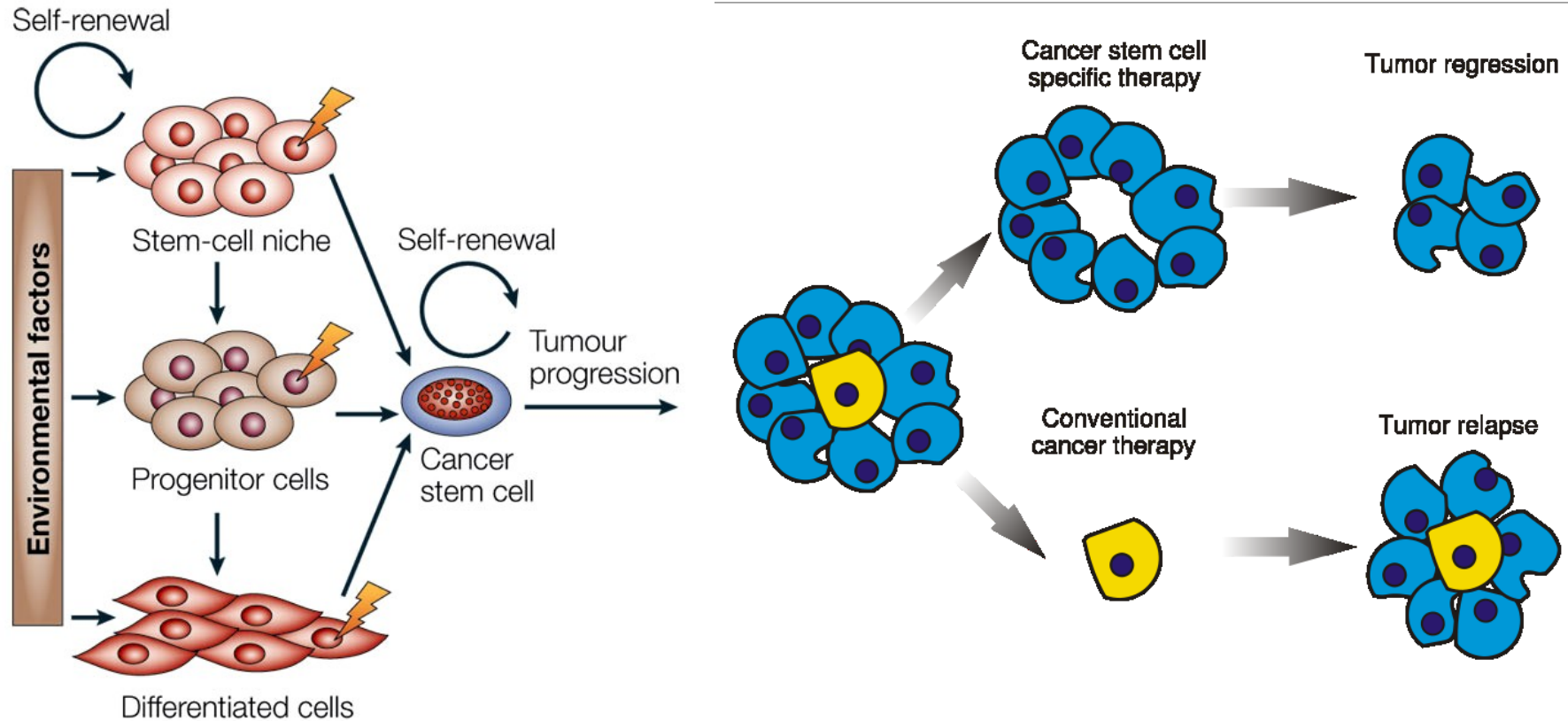
# Nádorové kmenové buňky/cancer stem cells; CSC (tumor initiating stem cells; T-IS)

---

- tumorigenní subpopulace nádorových buněk se schopností samoobnovy a diferenciace
- CSC: buňky schopné iniciovat a udržovat nádor; v.s. iniciační 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



# Nádorová multiplicita

---

Nález více nádorových ložisek

Metastázy – sekundární multiplicita

## Primární multiplicita

- primární simultánní multiplicita (výskyt několika nádorů současně; geneticky podmíněná náchylnost k nádorům určitého typu)
- primární simultánní multiplicita lokální (kožní nádory po expozici 1 zevní karcinogenní noxe)
- primární sukcesivní multiplicity

# Klasifikace a systematika nádorů

---

## Dělení podle biologického chování:

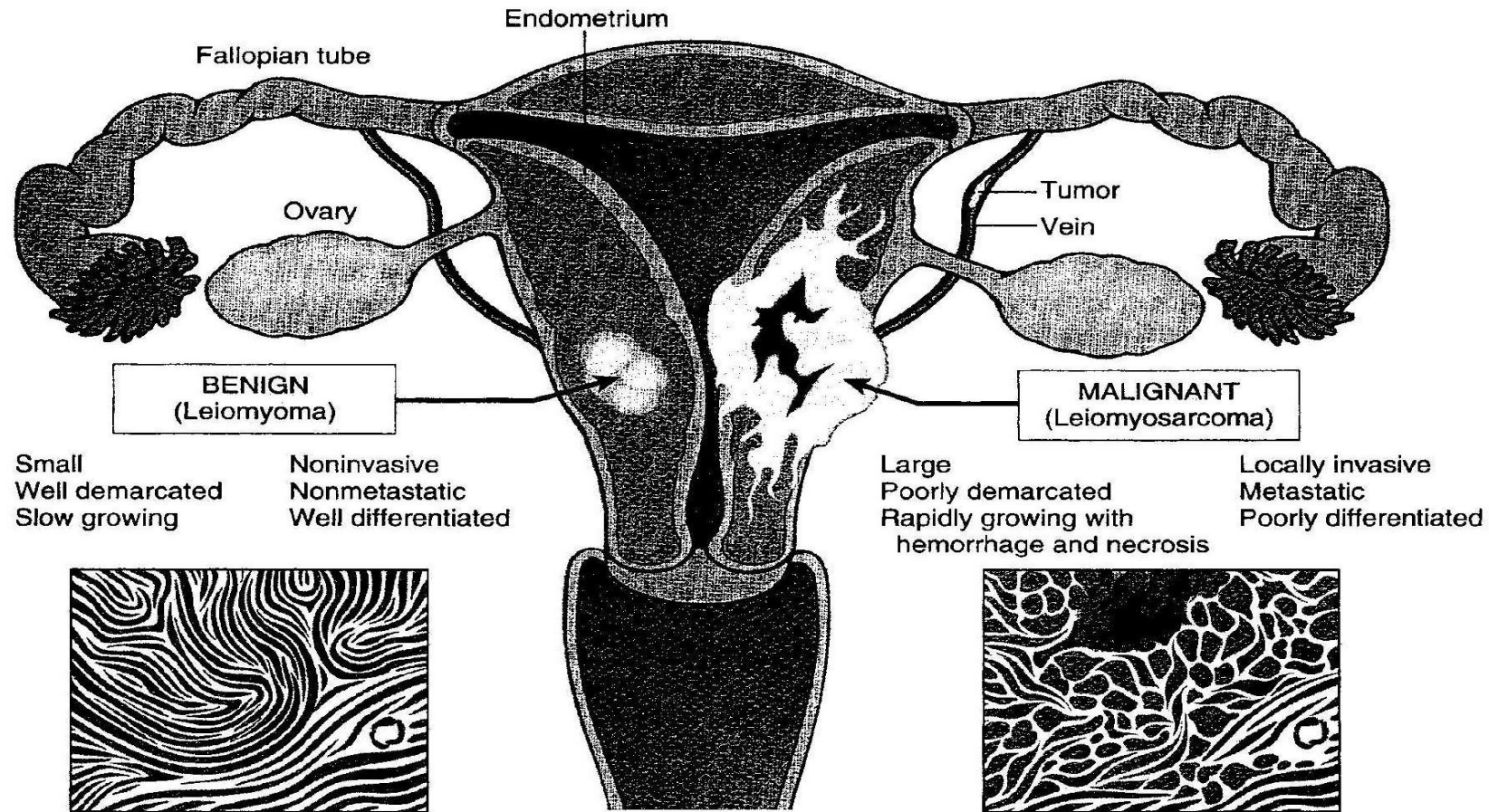
- benigní
- potencionálně maligní a semimaligní
- maligní

## 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 maligní leiomyosarkom



# Semimaligní tumory vs potenciálně maligní tumory

---

Různá ztráta diferenciacce

Často vyšší proliferační aktivita, atypické mitózy

Invazivní růst, špatné ohraničení, invazivita, někdy částečně expanzivní

Nemetastazují

*Basaliom kůže*

Diferencované

Bez tkáňové a buněčné atypie

Bez atypických mitóz

Expanzivně rostoucí, častou opouzdřené

Vzácně metastazující

*Karcinom ex pleomorfní adenom slinné žlázy*

# Diferenciace a grading tumorů

---

Grade 1: dobře diferencovaný nádor

Grade 2: středně diferencovaný nádor

Grade 3: málo diferencovaný nádor

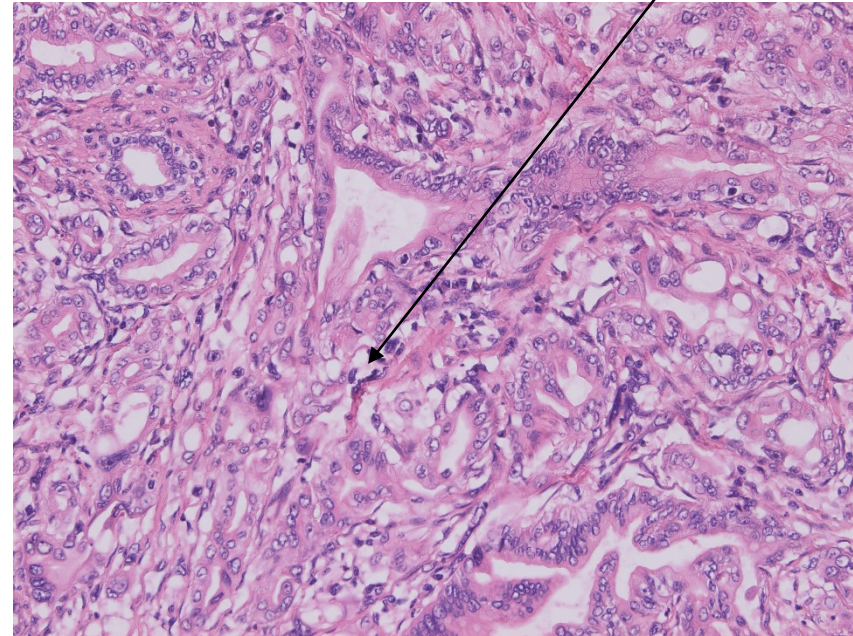
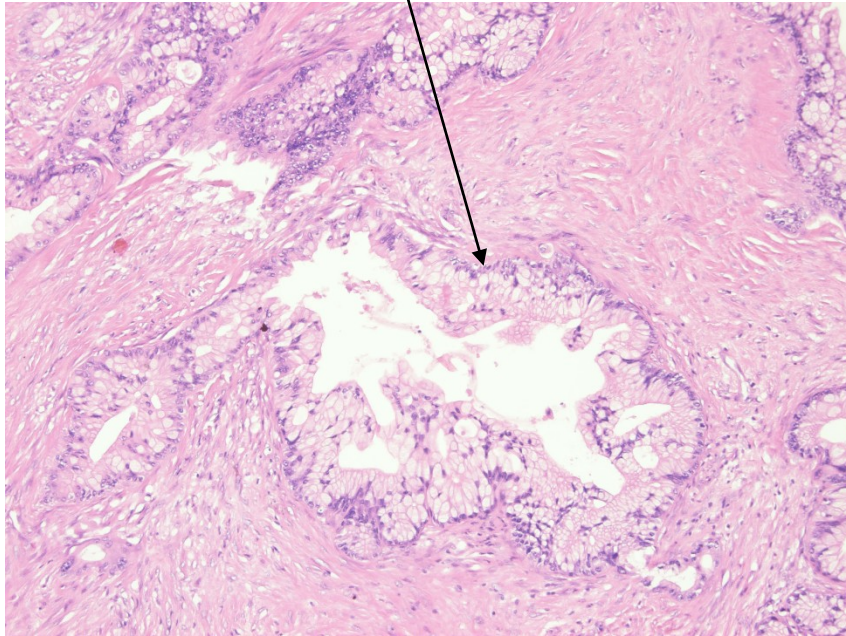
Grade 4: nediferencovaný nádor

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)

# Metastázy

---

## Implatační metastázy:

- v serózních preformovaných dutinách (peritoneální (ca ovaria), perikardiální, pleurální)
- v likvorových a kloubních prostorách
- v prostředí epitelu dutých orgánů např. bronších, vývodných cestách močových, děloze (porogenní šíření)

## Lymfogenní metastázy

- Regionální lymfatické uzliny; typický pro karcinomy
- Skip metastáza přímo do uzliny vyšší etáže (při obliteraci lymfatik (radiace, zánět); při anastomózách mezi lymfatickým a venózním řečištěm)
- **Sentinelová uzlina** (1. uzlina lymfatického řečiště, do které se dostane lymfa z primárního tumoru; značení, histopatologické vyšetření – maligní melanomy, kolorektální karcinomy,....)
- Zvětšení lymfatické uzliny (1. metastáza; 2. reaktivní změny v LU drénující tumor)
- Retrográdní metastazování (při ucpání lymfatik a obrácení toku lymfy)

# Metastázy

---

## Hematogenní metastazování

- do stromálních cév nádoru nebo do cév v okolí nádoru
- typický pro sarkomy, ale i u karcinomů
- venózní metastazování (typ vena cava do plic; typ vena portae do jater)
- arteriální metastazování (při průchodu nádorových buněk plicními kapilárami, při plicních A-V zkratech, otevřeném foramen ovale, vytvořením nádorových embolů ve větvích plicních žil u již vytvořených plicních metastáz)

# Metastazování

---

**Selektivní** (nejčastější metastazování tumoru do určité vhodné tkáně či místa)

- arcinom prostaty do kostí
- bronchogenní karcinom do nadledvin
- neuroblastom do jater a kostí

**Systémové** (výhradní metastazování do jednoho systému)

- čtené kostní nádory (Ewingův sarkom), gliové nádory

**Histohomologní**

- do struktur jako byla výchozí tkáň (maligní lymfomy do lymfatických uzlin)

**Solitární metastáza** (chirurgicky odstranitelná)

**Pozdní metastáza** (maligní melanom, karcinom z renálních buněk )

# Paraneoplastické projevy

---

**Lokální projevy nádorového růstu**

**+paraneoplastické projevy nádorů**

(=znaky a symptomy projevující se ve vztahu k primárnímu nádoru či jeho metastázám)

# Příčiny paraneoplastických syndromů

---

Vasoaktivní látky produkované nádorovými buňkami (např. serotonin, histamin, katecholaminy, prostaglandiny,...)

Ektopická hormonální produkce nádorovými buňkami (ACTH v malobuněčném karcinomu plic – paraneoplastický Cushingův syndrom)

Osteolytické kostní metastázy způsobující hyperkalcémii

Neidentifikované biologicky aktivní působky nádorových buněk nebo cirkulující imunokomplexy (vaskulitidy, nefritidy,...)

Produkce autoprotilátek nádorovými buňkami (paraneoplastická polymyositida, myastenické syndromy, sclerodermie,...)

\* muskuloskeletální, neurologické a kožní projevy časté v rámci paraneoplastických syndromů

# Histogenetická klasifikace nádorů

---

MARKÉTA HERMANOVÁ

# 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>karcinomy</b>	<b>sarkomy</b>
<b>biologické chování</b>	maligní	maligní
<b>histogeneze</b>	epitelová tkáň	mesenchymová tkáň
<b>predilekční metastázy</b>	lymfogenní (do lymfatických uzlin)	hematogenní (do jater, plic, mozku, kostí,...)
<b>věk postižených</b>	obvykle nad 50 let	obvykle pod 50 let
<b>frekvence</b>	velmi časté	relativně vzácné
<b><i>in situ</i> forma tumoru</b>	ano (intraepiteliální neoplazie/dysplazie)	ne

# 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

# Adenomy – benigní nádory ze žláзовého epitelu

---

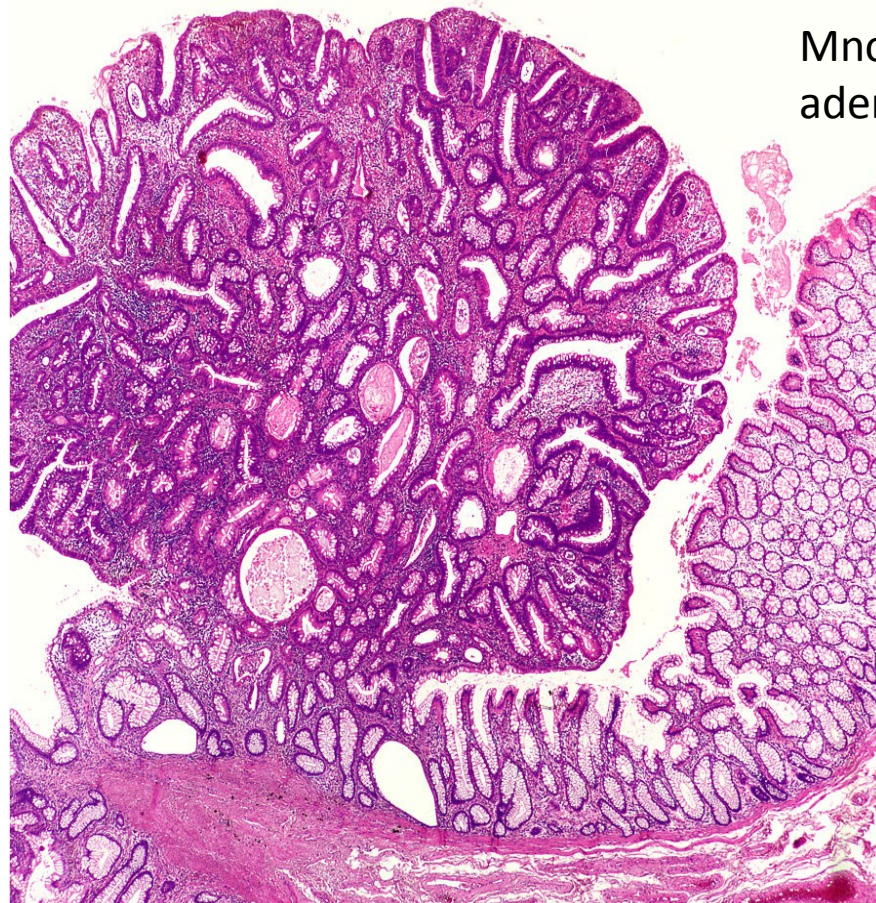
Adenomy tlustého střeva – adenomatózní polypy:

- tubulární
- vilózní
- tubulovilózní
  
- acinární (slinné žlázy)
- folikulární (štítná žláza)
- solidní (játra, kůra nadledvin)
- cystadenom (ovarium): uniloculare, multiloculare; papilliferum, evertens)
- onkocytární adenom, onkocytom

# Adenomatózní polyp tlustého střeva -tubulární adenom



Adenomový polyp



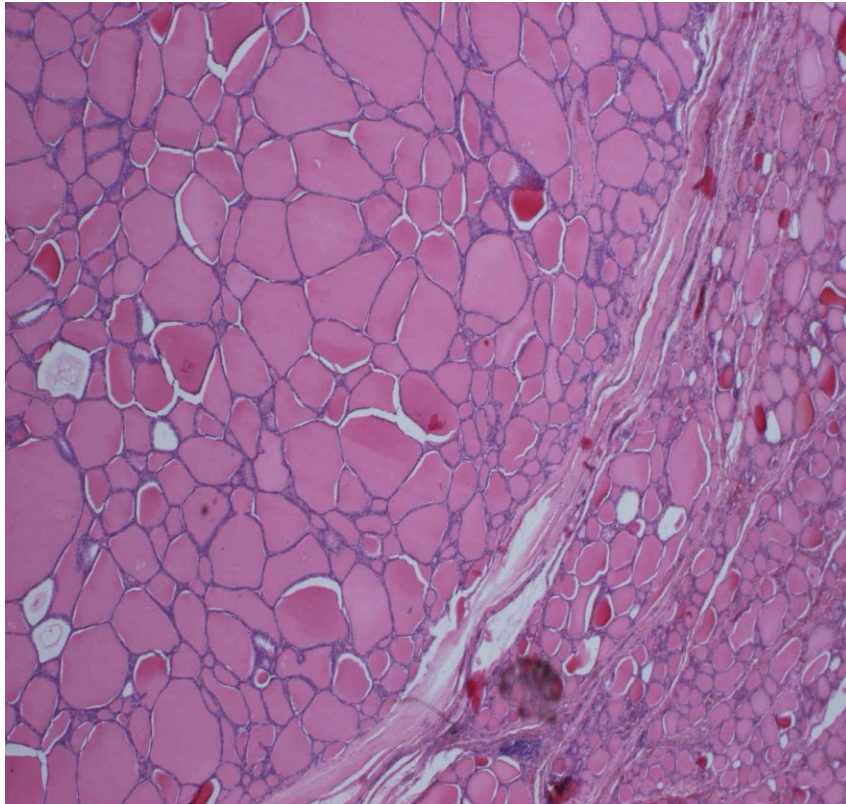
Mnohočetné polypy u familiární adenomatózní polypózy (AD; APC gen)

Tubulární adenom, low grade dysplazie



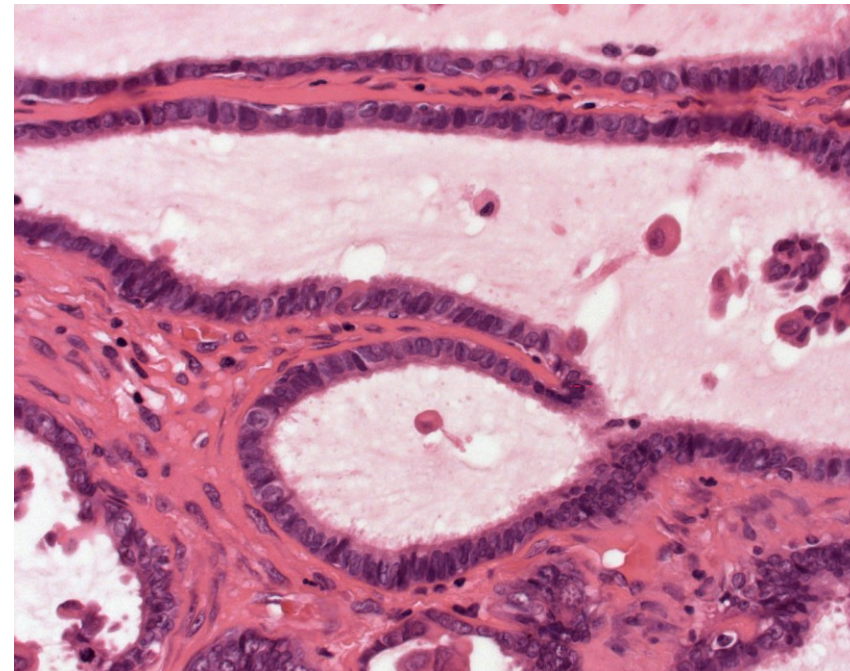
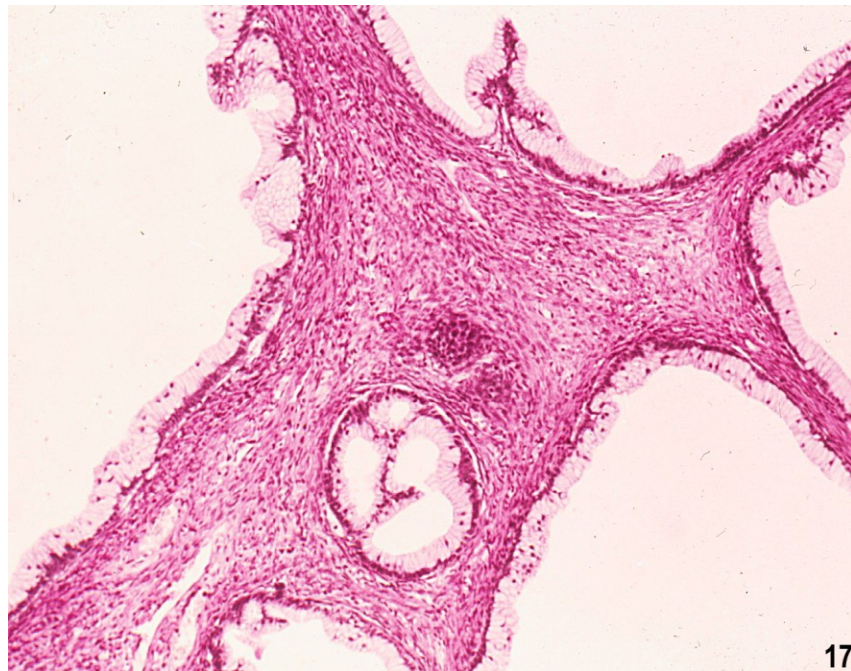
# Folikulární adenom štítné žlázy

---



# Mucinózní vs serózní cystadenom ovaria

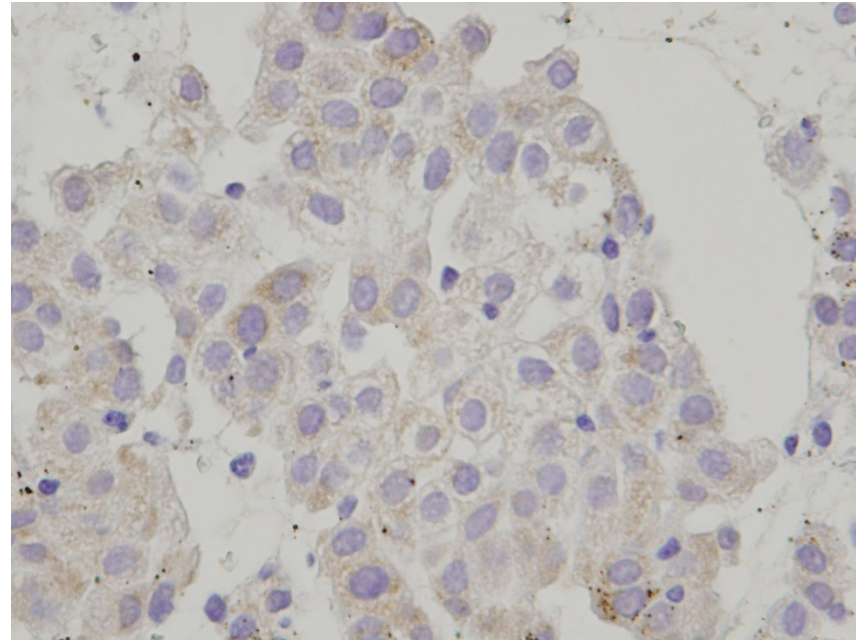
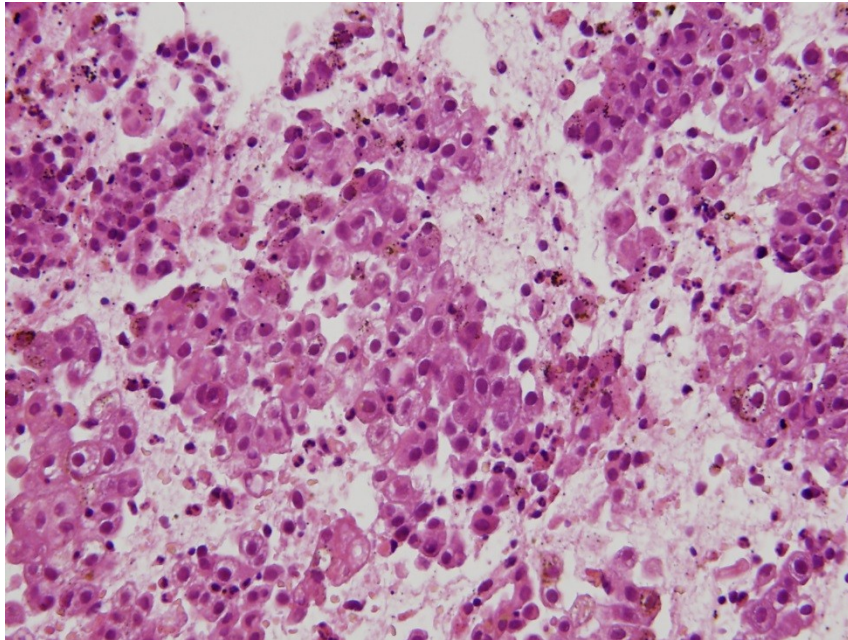
---





# Onkocytom

---

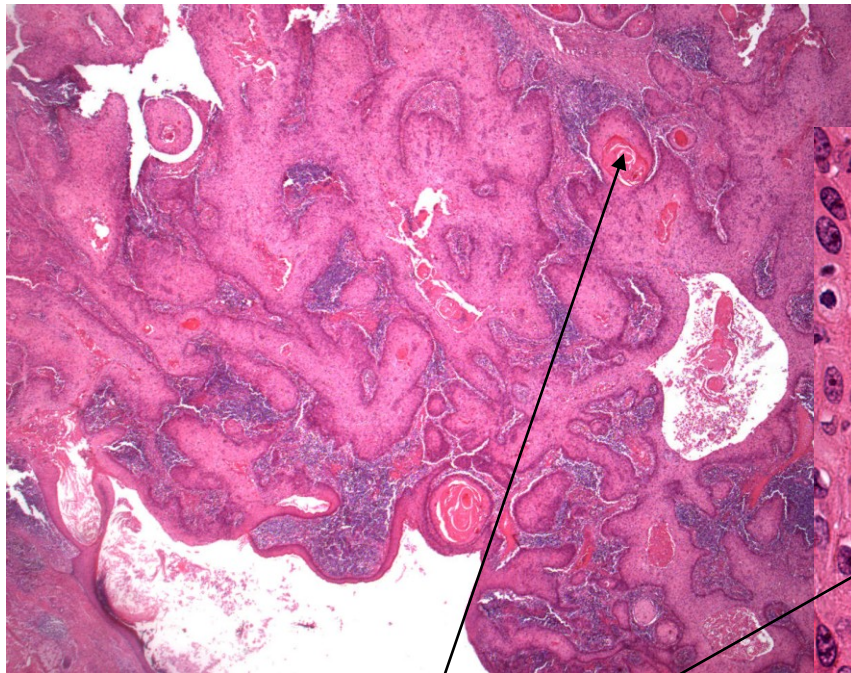


Pozitivní průkaz exprese mitochondriálního antigenu

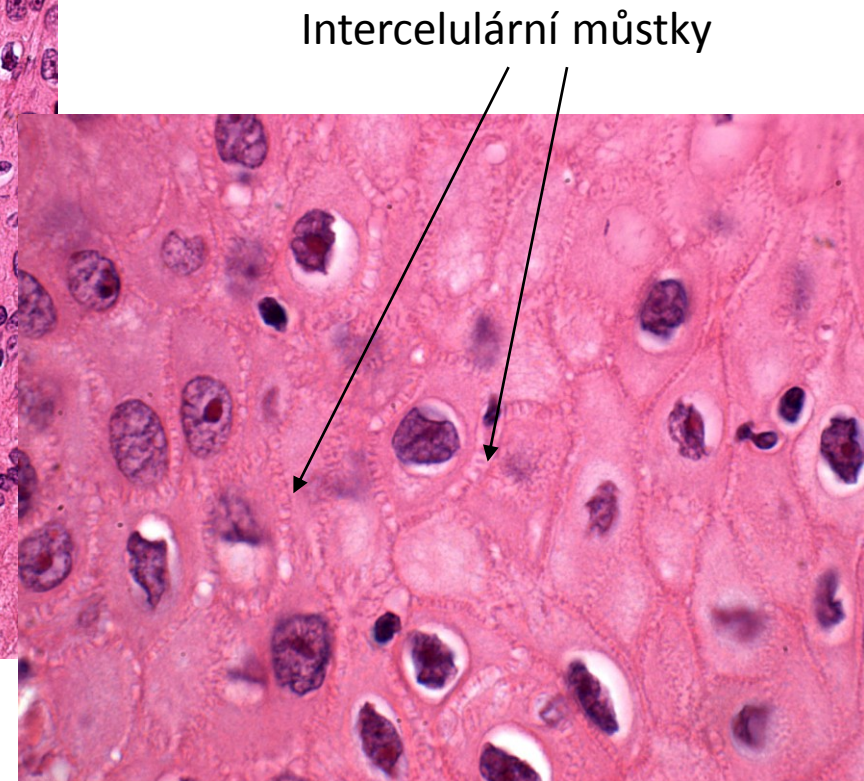
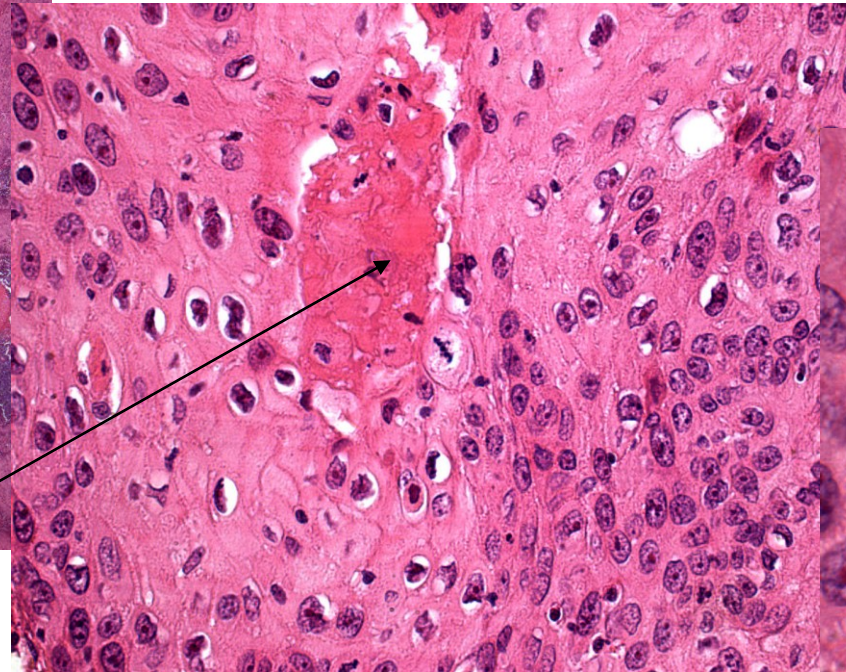


# Dlaždicobuněčný karcinom

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



Keratinizace

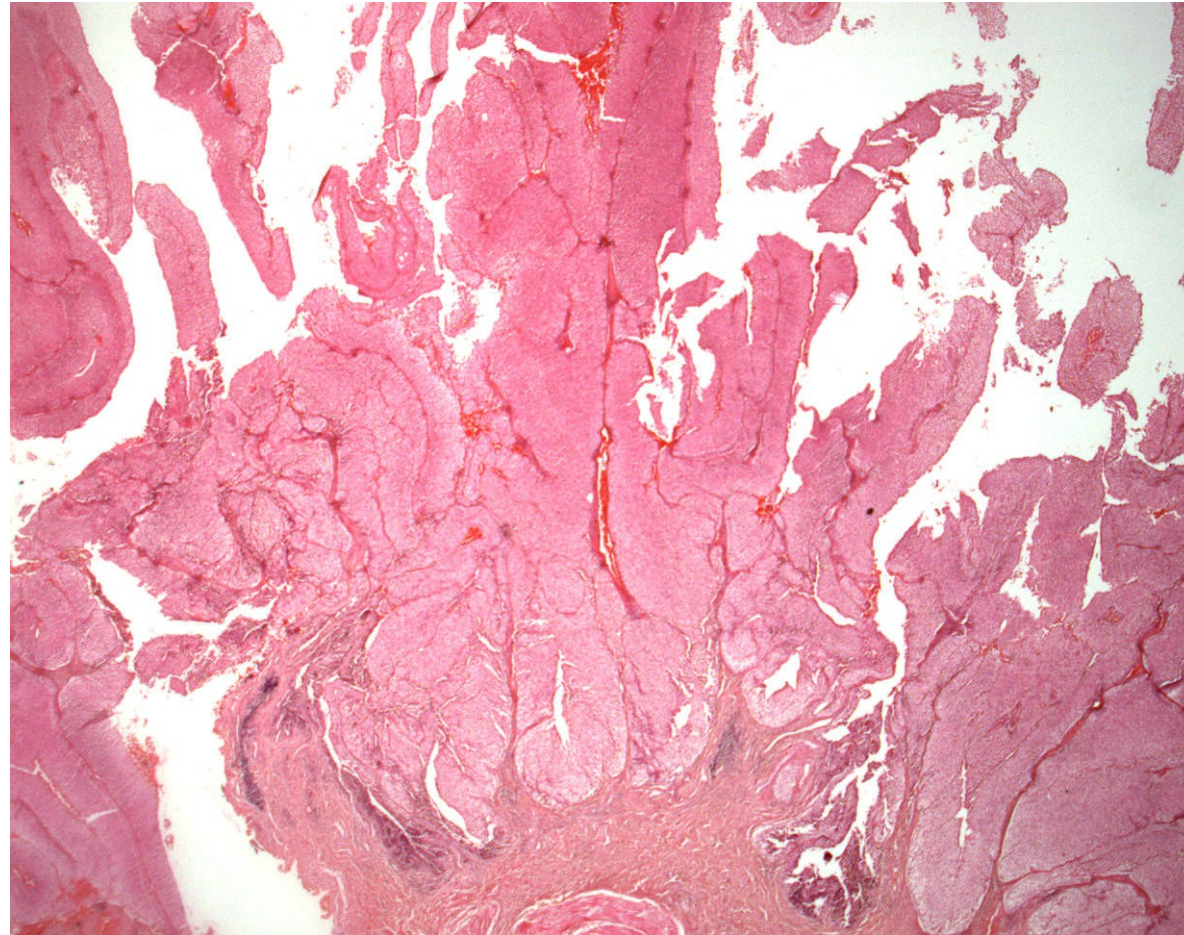


Intercelulární můstky



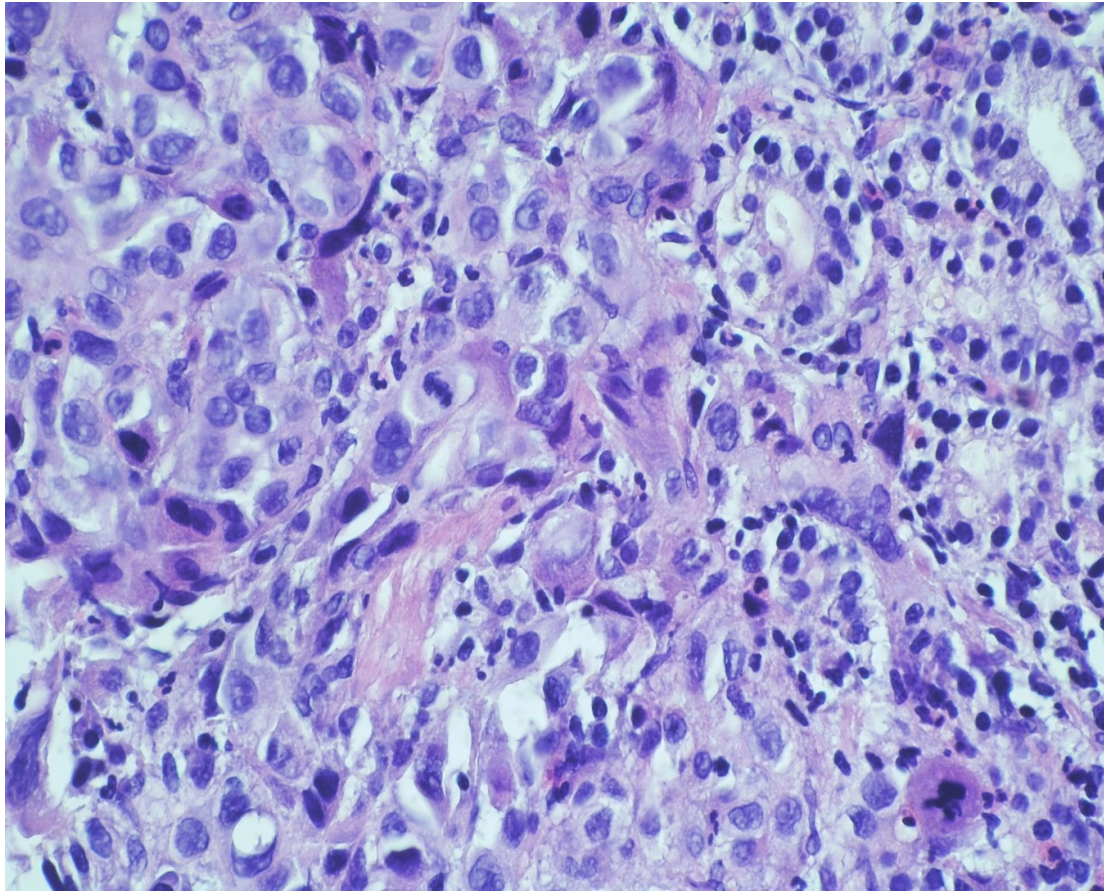
# Papilokarcinom močového měchýře

---



# Nízce diferencovaný karcinom

---



V diagnostice nízce diferencovaných nádorů  
využití imunohistochemie

Markery epitelové tkáně: cytokeratiny, EMA,  
CEA,....

# Adenokarcinomy

## (maligní, ze žlázového epitelu)

---

- **Medulární** (převaha nádorových buněk nad stromatem)
- **Skirhotický** (převaha desmoplastického stromatu)

### Adenokarcinomy GIT (kolorektální, žaludku):

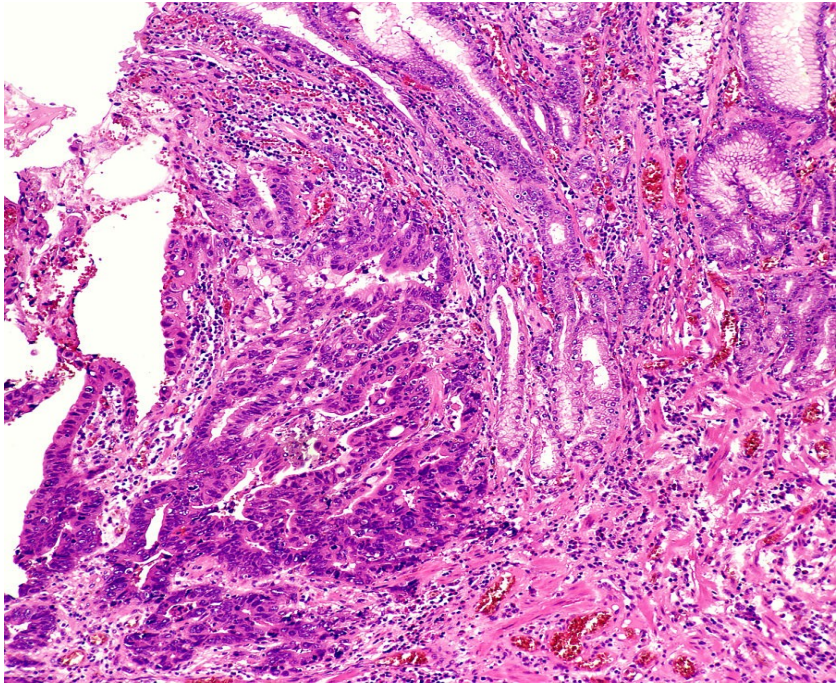
- Intestinální typ
- Difúzní (skirhotický)
- Mucinózní, gelatinózní

Hepatocelulární karcinom (trabekulární)

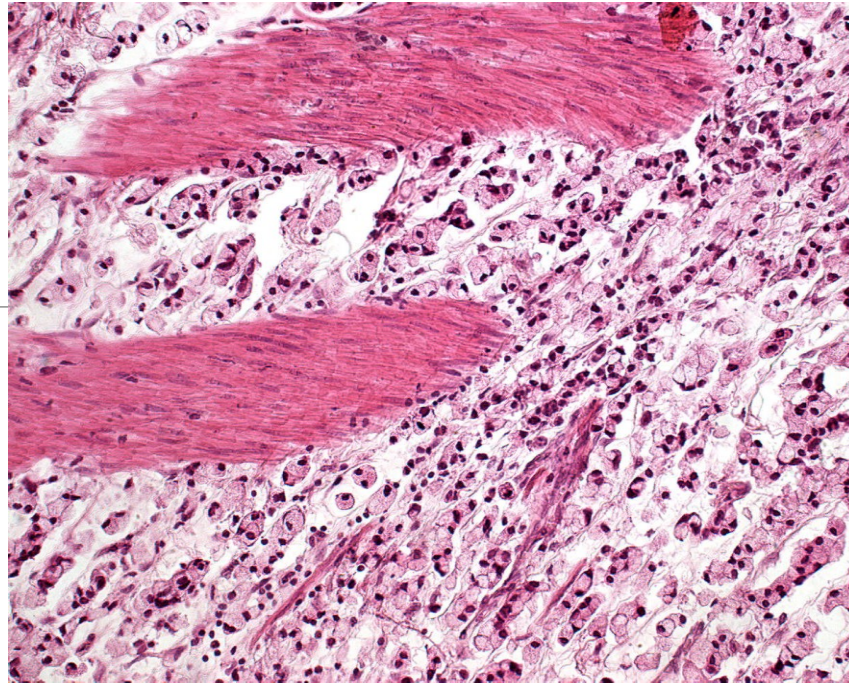
Adenoidně cystický karcinom – maligní cylindrom (slinné žlázy, prsní žláza, respirační trakt)

Karcinom žláz mezodermového původu (karcinom ledviny)

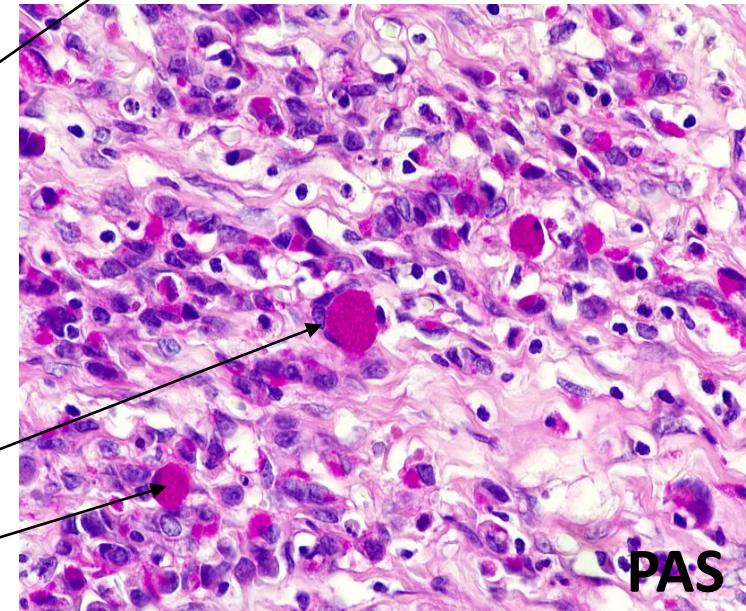
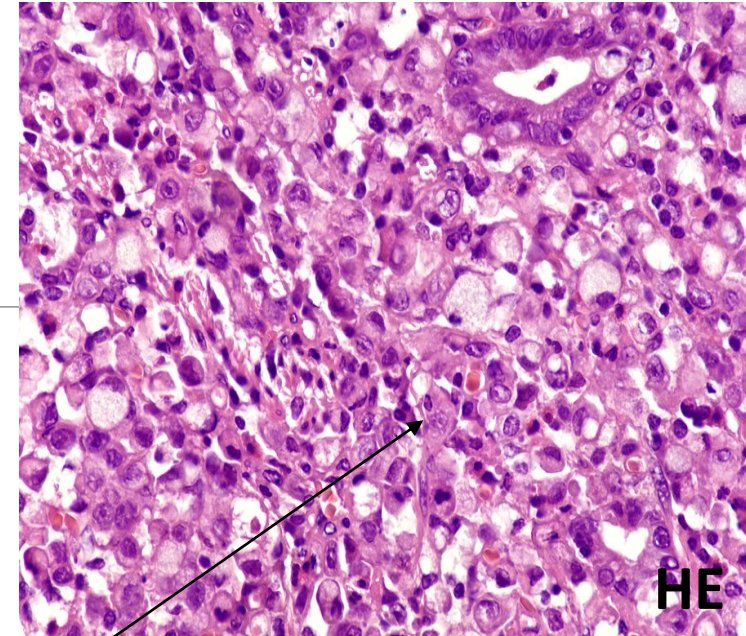




Adenokarcinom, intestinální typ



Adenokarcinom – gelatinózní, mucinózní



Adenokarcinom difúzního typu; z buněk pečetního prstenu



---

## Karcinomy z přechodových epiteliálních zón

(přechody slizničních typů, agresivní)

- **kloakogenní karcinom/bazaloidní karcinom**, anorektální oblast)
- **nasopharyngeální karcinom**  
(lymfoepiteliom, Schminkeho typu, EBV+, Čína, Thajsko )
- **Metatypický karcinom** (ca baso et spinocellulare mixtum)

# Neuroendokrinní neoplazie (NEN)

---

## Definice

NEN jsou epitelové nebo neuroektodermální neoplazie definované přítomností malých nebo velkých vezikulárních granul obsahujících proteiny s hormonálními či neurálními efekty, exprimující markery rozpoznávající membránové proteiny lokalizované buď na malých „synaptických“ granulech (synaptofysin) nebo velkých „hormonálních“ granulech (chromogranin A)

# Neuroendokrinní neoplazie (karcinoidní tumory)

---

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

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

**Neuroendokrinní diferenciaci** (neurosekreční granula v cytoplazmě: chromogranin+, synaptofysin+ ...průkazné imunohistochemicky)

## Paraneoplastické syndromy

- karcinoidový syndrom- serotonin (záchvatovité zarudnutí kůže obličeje (flush), tachykardie; astmoidní potíže, průjmy, kolikovitě bolesti břicha, cyanóza tváří a kůže hrudníku, fibróza trikuspidální a pulmonální chlopně)
- Cushingův syndrom – ACTH
- syndrom z nadprodukce ADH
- Eaton-Lambertův syndrom (autoimunní myastenický syndrom (svalová slabost postihující proximální části končetin-protilátky proti presynaptickým kanálům, nedojde k uvolnění acetylcholinu)



# Neuroendokrinní tumory (NET) Neuroendokrinní karcinomy (NEC)

---

## Neuroendokrinní tumor - NET G1/G2/G3

dobře diferencované neuroendokrinní neoplazie; low grade (G1/G2) a high grade (G3) malignity  
(dříve karcinoidy a atypické, maligní karcinoidy)

## Neuroendokrinní karcinom - NEC G3

nízce diferencované neuroendokrinní neoplazie  
(neuroendokrinní karcinomy, high grade malignity)

- malobuněčný (ovískový) neuroendokrinní karcinom
- velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

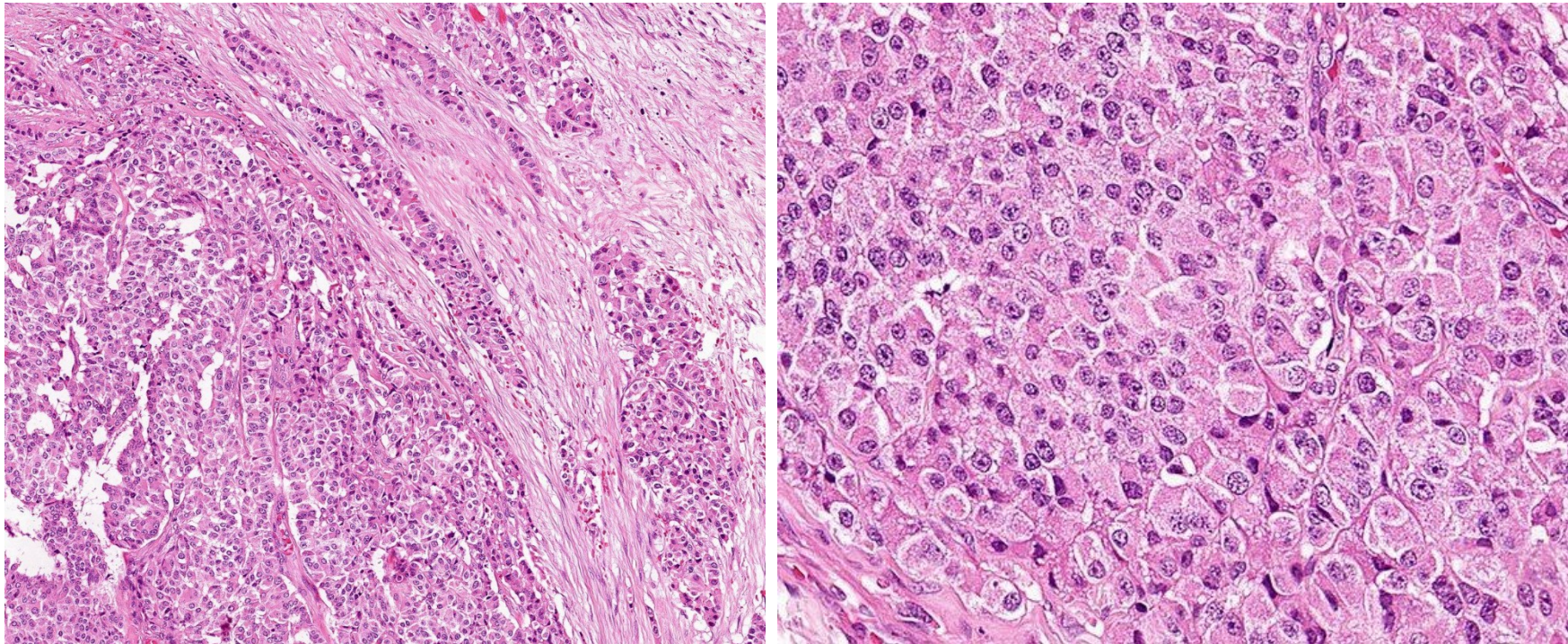
## Smíšené neuroendokrinní a nonneuroendokrinní neoplazie (MiNEN)

(dříve MANEC)

WHO 2010: NET G1/G2; NEC; MANEC)  
WHO 2018?: NET G1/G2/G3; NEC; MiNEN)

# Dobře diferencovaná neuroendokrinní neoplazie – NET (dříve karcinoid)

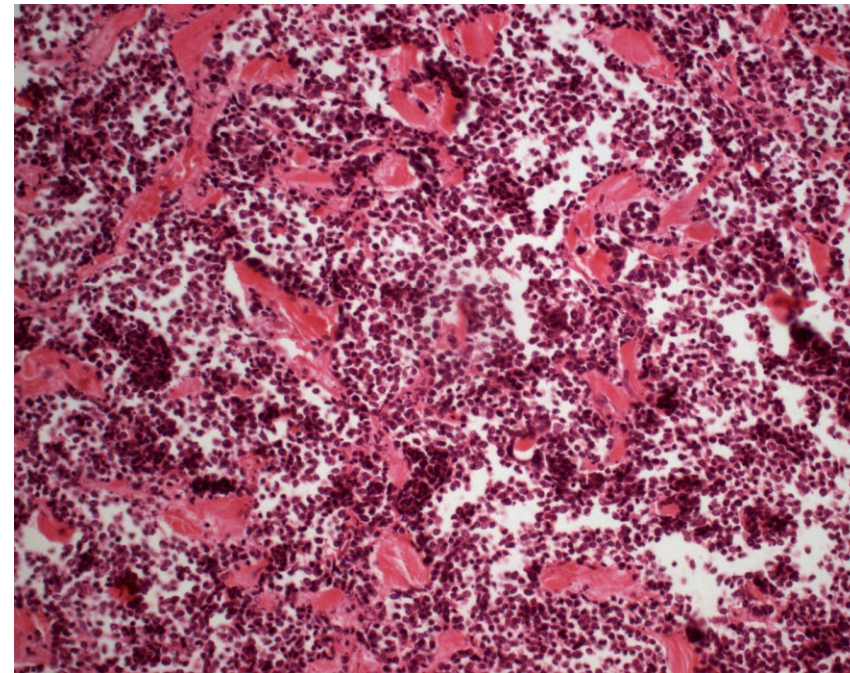
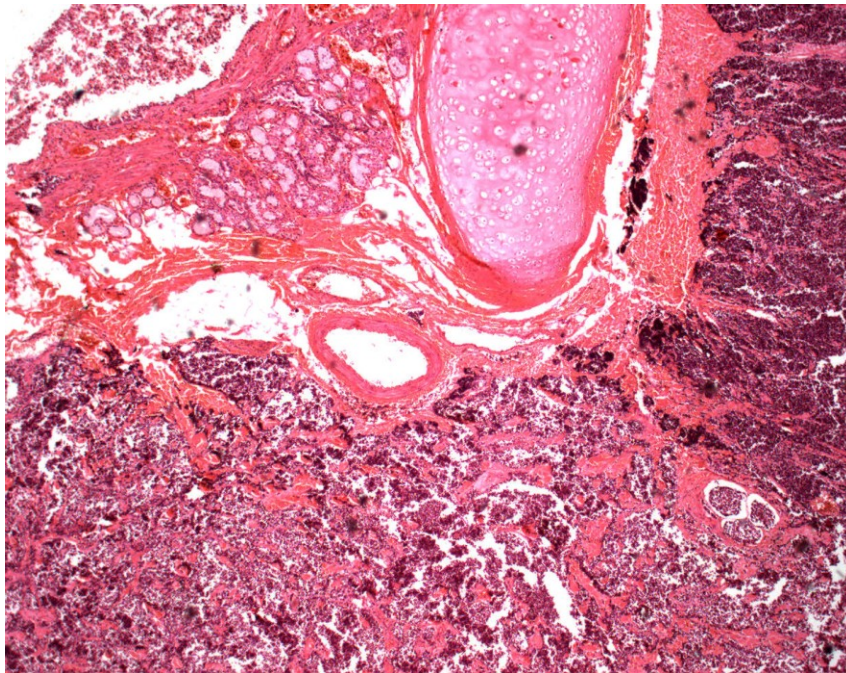
---





# NEC – malobuněčný typ (malobuněčný karcinom)

---



# Mezoteliom

---

- Nádory serózních blan: pelury, peritonea, perikardu
- Rizikový faktor: expozice azbestu
- Maligní mezoteliom vysoce agresivní
- Benigní mezoteliomy vzácně se vyskytující:
  - Dobře diferencovaný papilární mezoteliom
  - Tunica vaginalis, oblast genitálu: adenomatoidní tumory = benigní mezoteliomy

# 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

# Nádory CNS I.

---

## Astrocytické nádory

- difúzní astrocytom (Grade II)
- anaplastický astrocytom (Grade III)
- glioblastoma multiforme (Grade IV)
- pleomorfní xantoastrocytom (Grade II)
- pilocytární astrocytom (Grade I)
- subependymální obrovskobuněčný astrocytom (Grade I) + tuberózní skleróza

## Oligodendroglíální nádory

- oligodendrogliom (Grade II)
- anaplastický oligodendrogliom (Grade III)

Benigní biologické chování pouze WHO GI !!!  
Grade II: low grade malignity  
Grade III a IV: high grade malignity

---

## Ependymální nádory

- ependymom (grade II)
- anaplastický ependymom (grade III)
- myxopapilární ependymom (grade I)
- subependymom (grade I)

## Nádory z buněk chorioidálního plexu

- Papilom chorioidálního plexu (grade I)
- Atypický papilom chorioidálního plexu (grade II)
- Karcinom chorioidálního plexu (grade III)



# Nádory CNS II.

---

## Neuronální tumory a smíšené glioneuronální tumory

- dysplastický gangliocytom mozečku (grade I, germinální mutace v *PTEN* genu)
- gangliocytom (grade I) + gangliogliom (grade I; velmi vzácně grade II-III)
- dysembryoplastický neuroepiteliální nádor (I)
- centrální neurocytom (grade II)

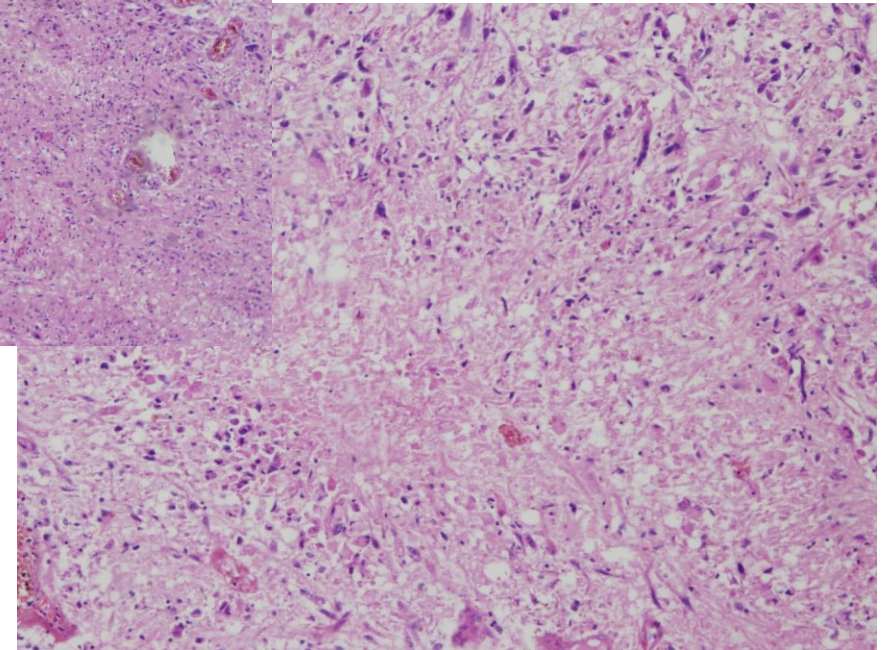
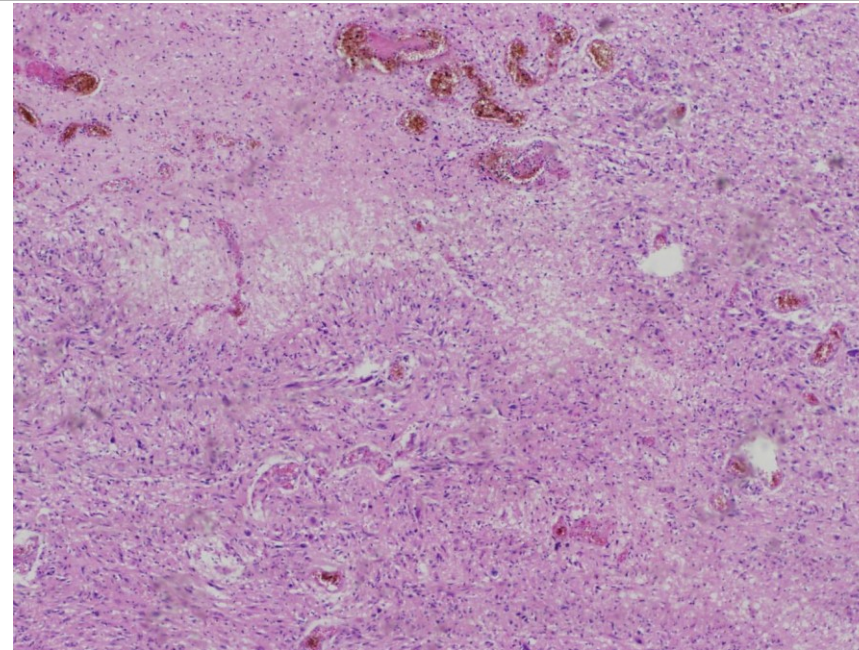
.....

## Pineální tumory

## Embryonální tumory

- primitivní agresivní maligní nádory dětského věku
- grade IV, nádory „z malých modrých buněk“
- medulloblastom, supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, ependymoblastom, retinoblastom,...

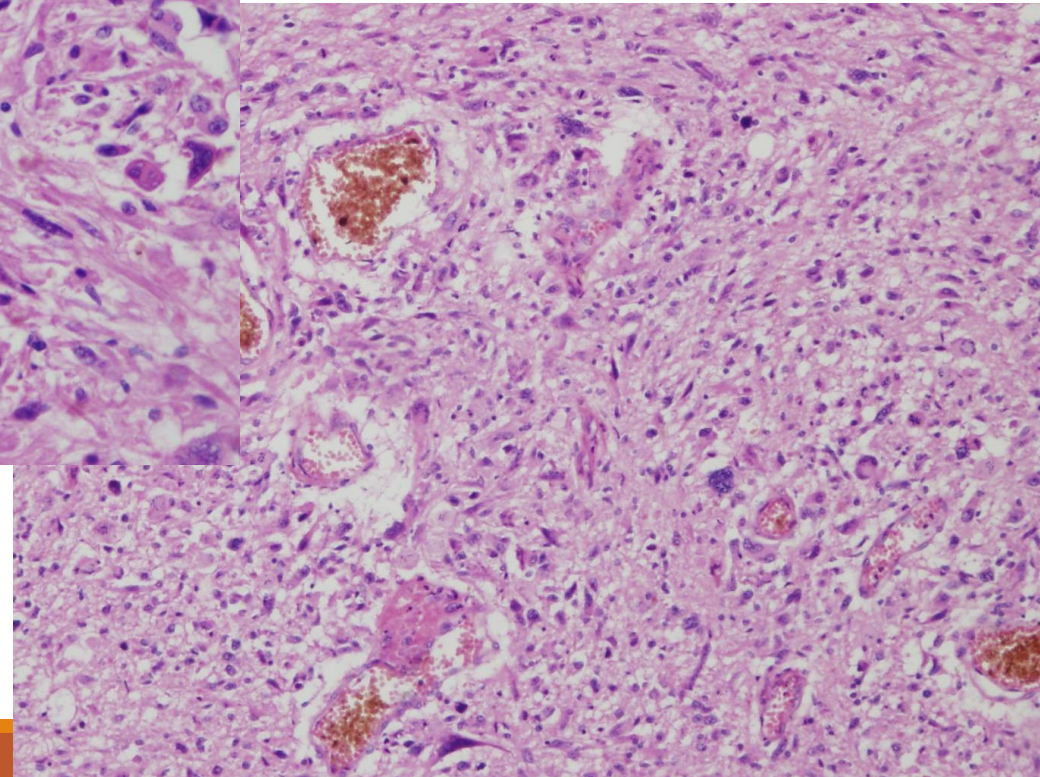
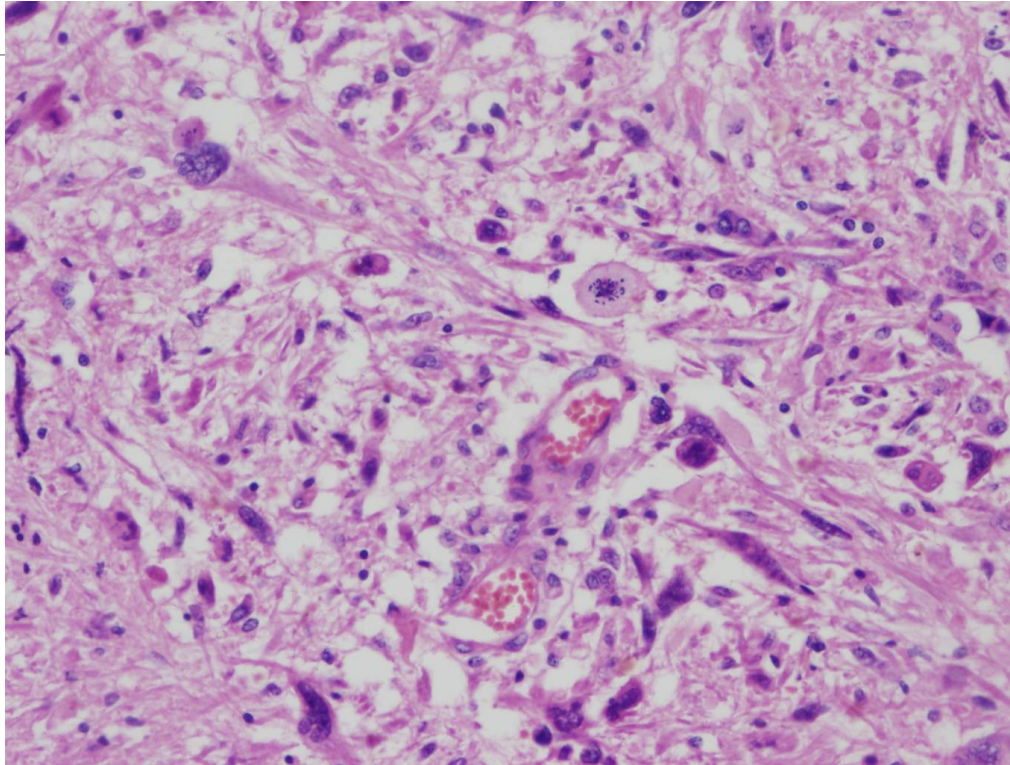
# Glioblastoma multiforme





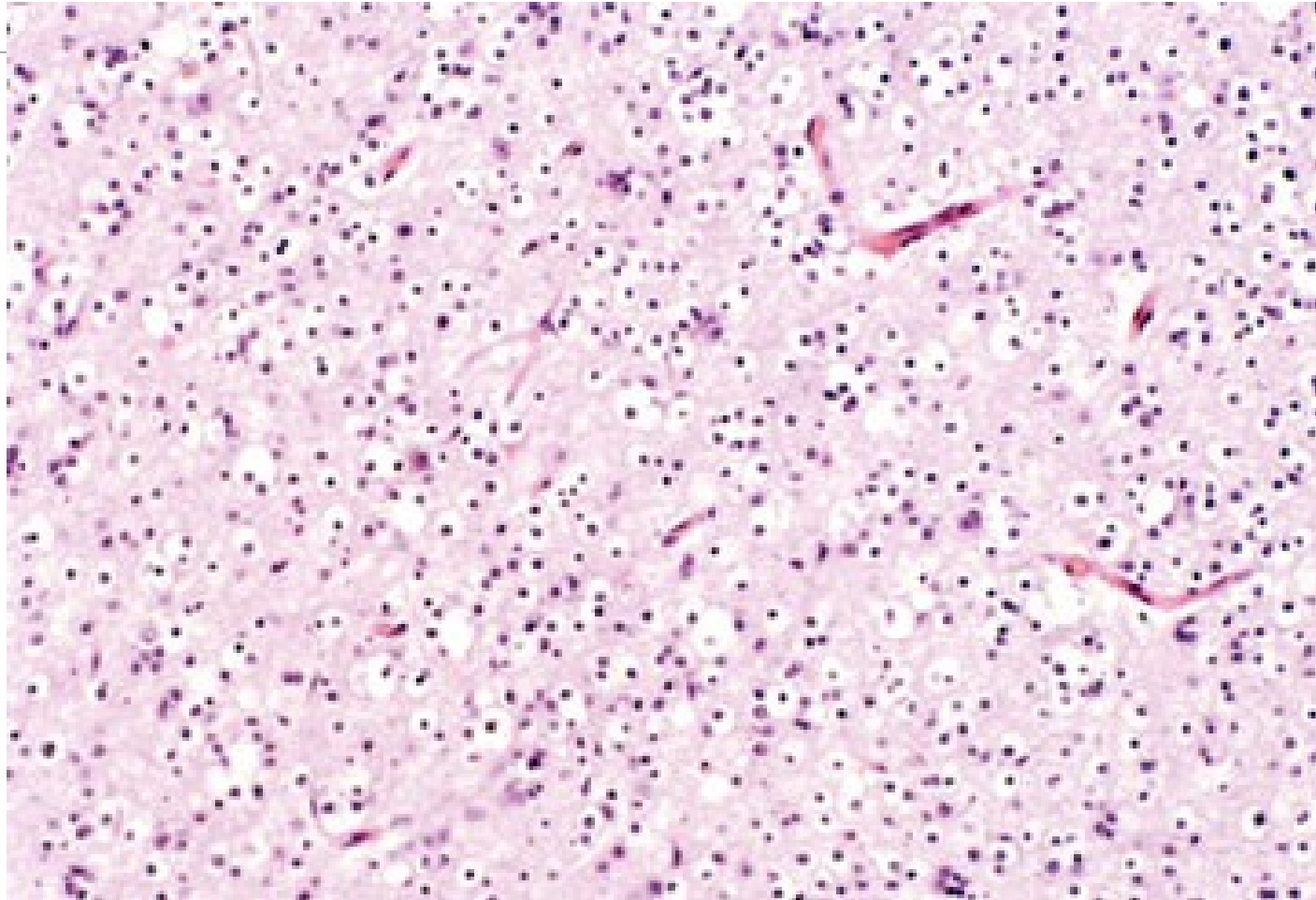
# Glioblastoma multiforme

---



# Oligodendrogliom

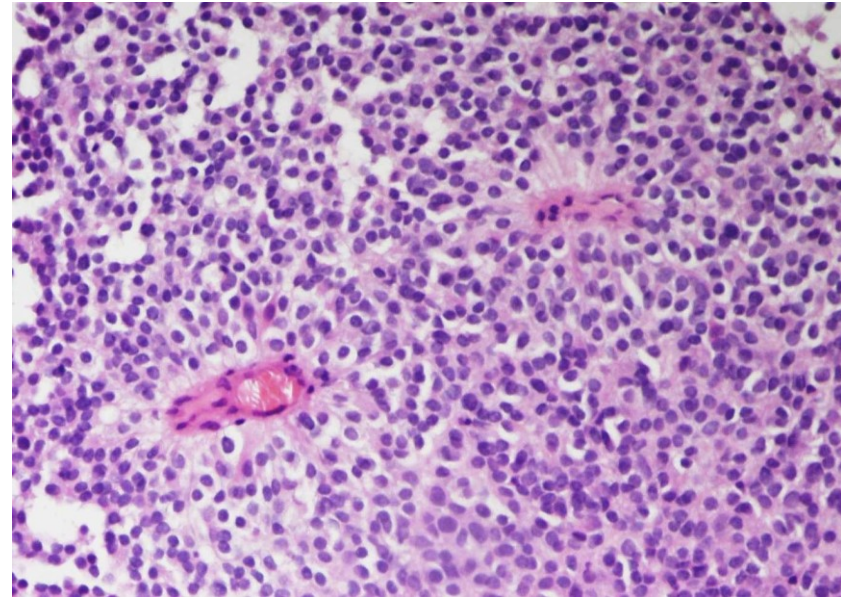
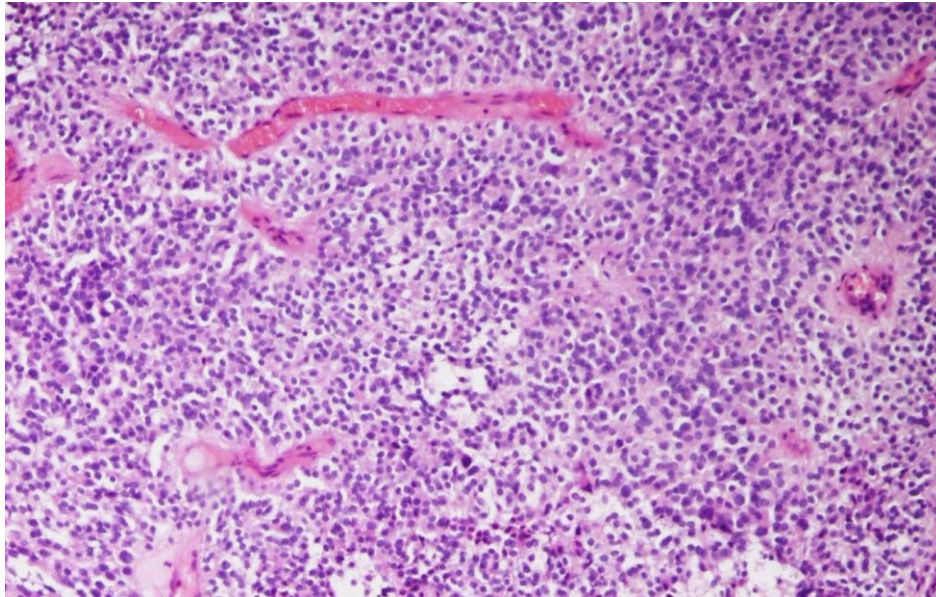
---





# Ependymom

---



# Nádory asociované s epilepsií

---

Obvykle low grade, dobře diferencované, s nízkou proliferační aktivitou a nízkým maligním potenciálem, povrchově lokalizované (korová nebo kortiko-subkortikální lokalizace), glioneuronální

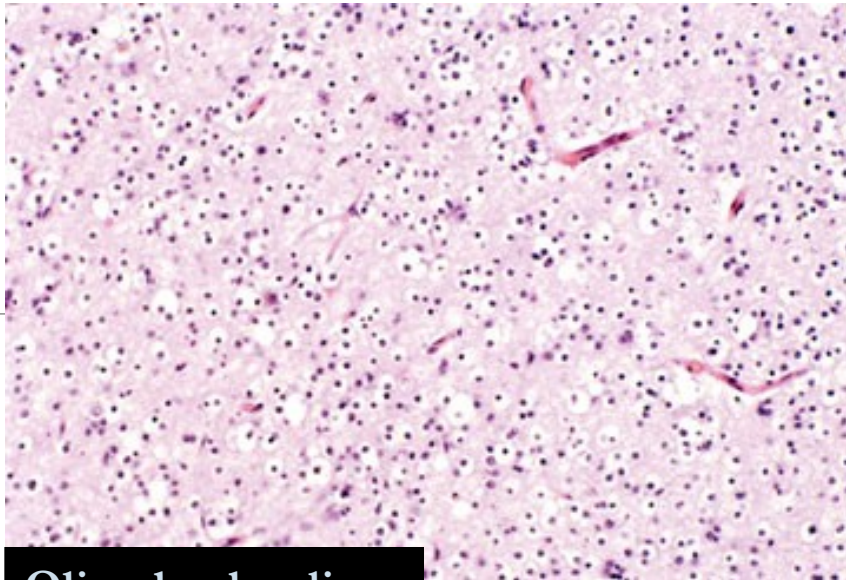
## Smíšené glioneuronální nádory:

- Gangliogliom (GI, výjimečně GII-GIII)
- Dysembryoplastický neuroepiteliální tumor (DNET, GI)

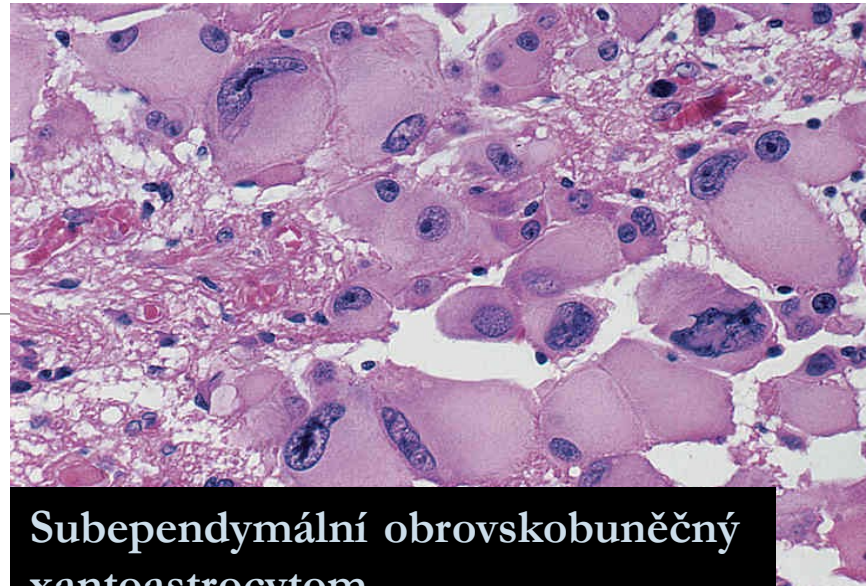
## Ostatní vzácněji:

- Pilocytární astrocytom (GI)
- Difúzní astrocytom (GII)
- Oligodendrogliom (GII)
- Pleomorfní xantoastrocytom (GII)
- Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (GI ; asociovaný s tuberózní sklerózou)
- Angiocentrický gliom (GI)

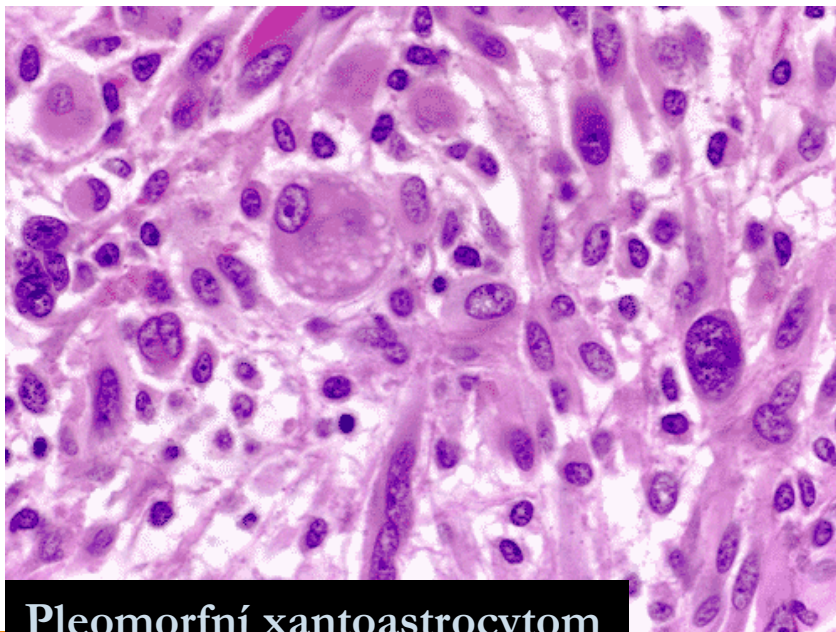




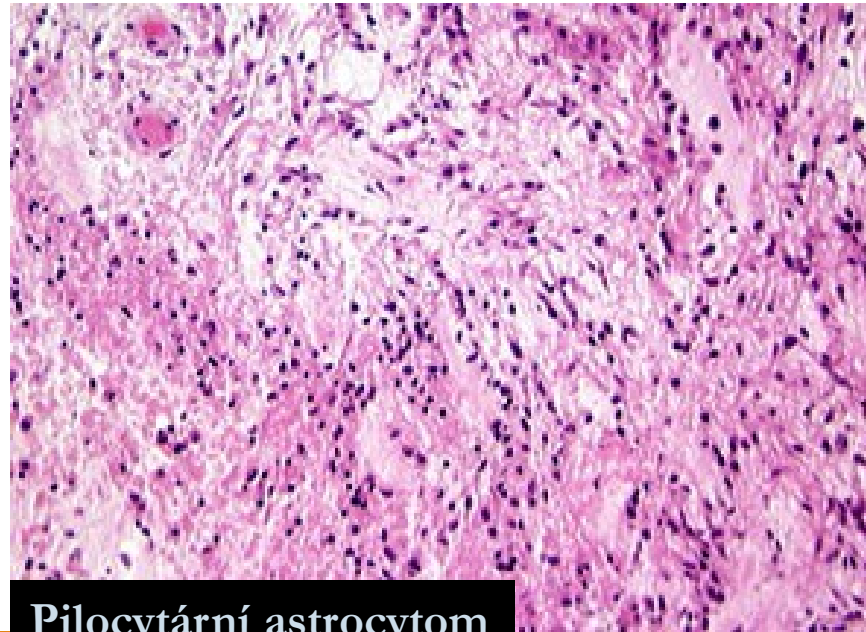
**Oligodendrogliom**



**Subependymální obrovskobuněčný  
xantoastrocytom**

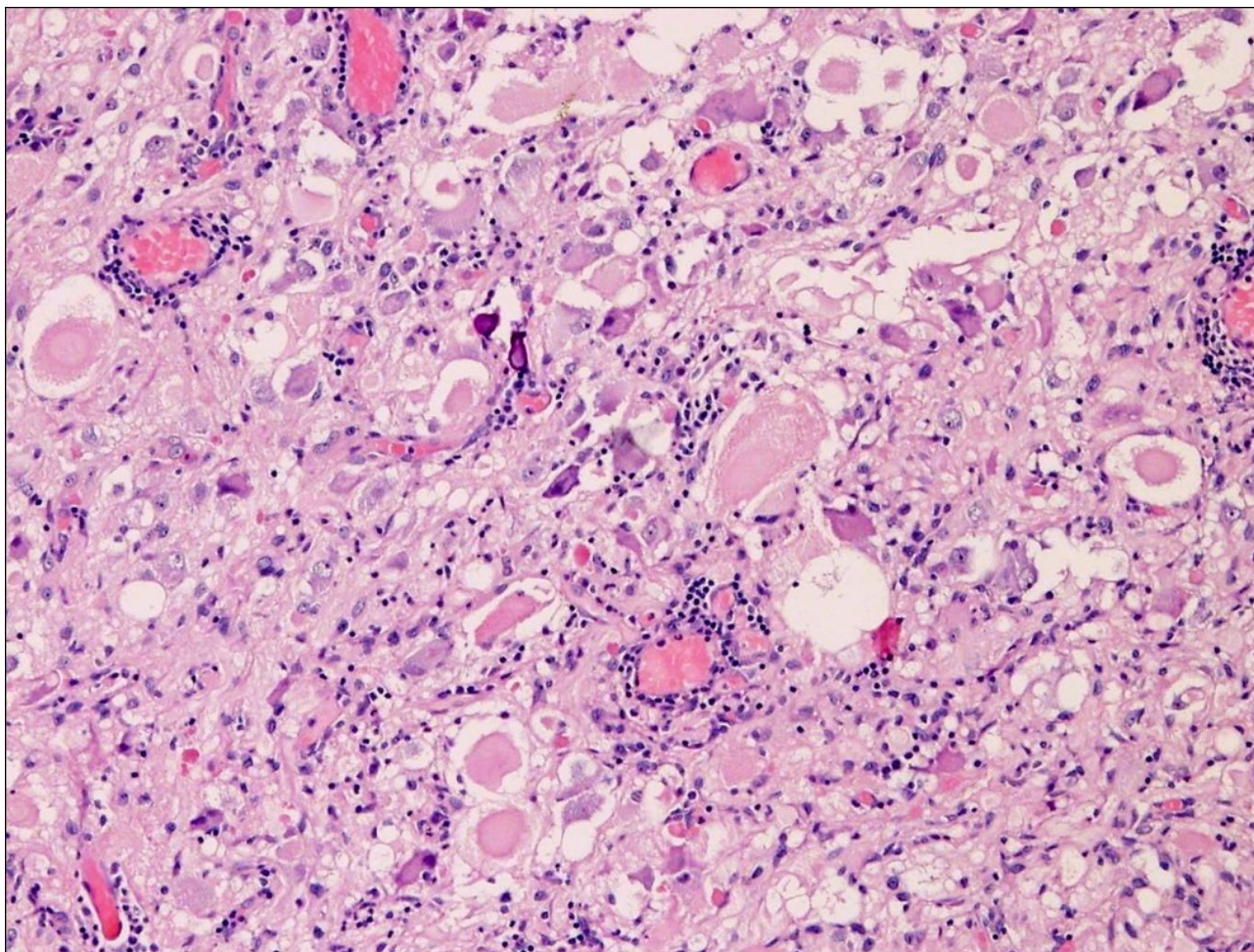


**Pleomorfní xantoastrocytom**

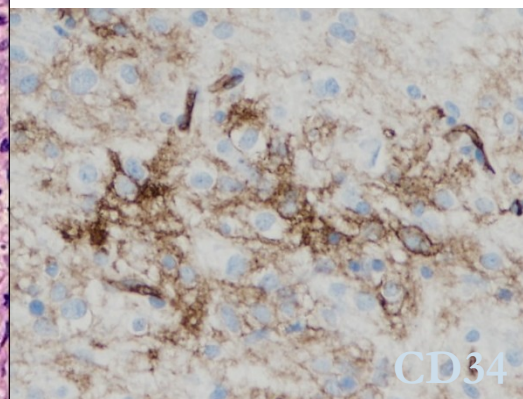


**Pilocytární astrocytom**



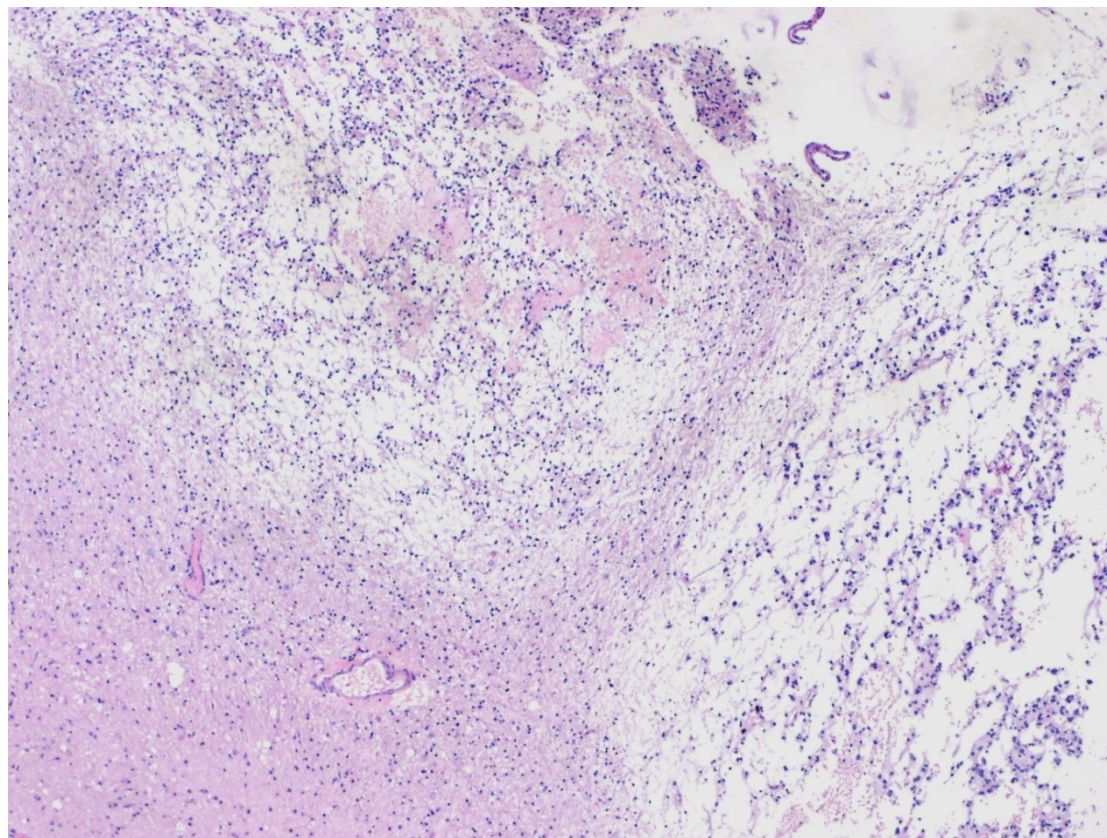


gangliogliom



- solidní či cystický glioneuronální nádor; iregulární skupiny atypických gangliových buněk a gliální komponenta
- gangliogliomy; vzácně gangliocytomy (pouze neoplastické gangliové buňky)
- WHO GI; vzácně GII a GIII; superficiálně, kortikálně; >70 % v temporálním laloku



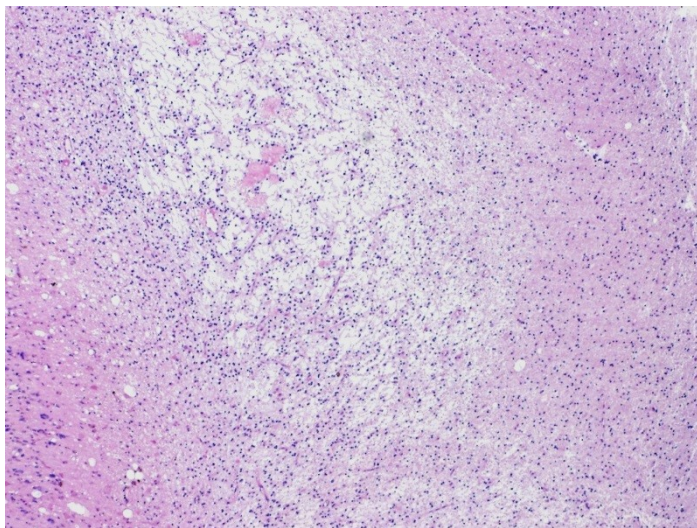


DNET

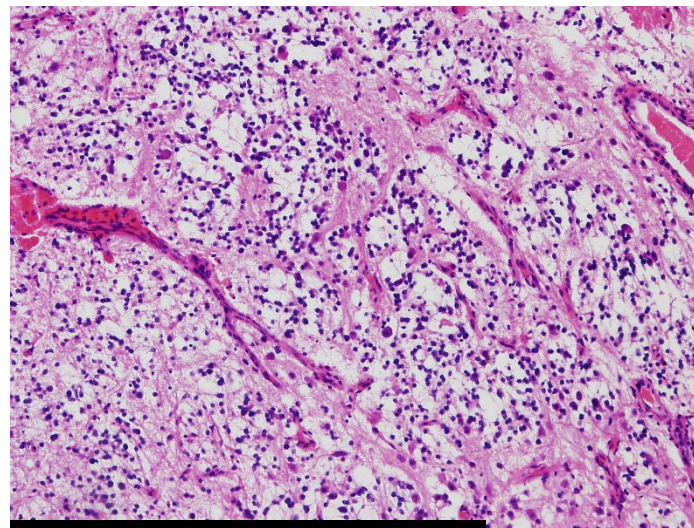
- WHO GI, glioneuronální tumor, děti a mladí dospělí
- supratentoriální kortex, predilekčně temporální lalok
- „long-term epilepsy-associated tumor“; LEAT
- komplexní multinodulární a kolumnární architektonika, specifické glioneuronální elementy, (svazky axonů lemované oligodendroglia-like buňkami + „floating“ neurony)



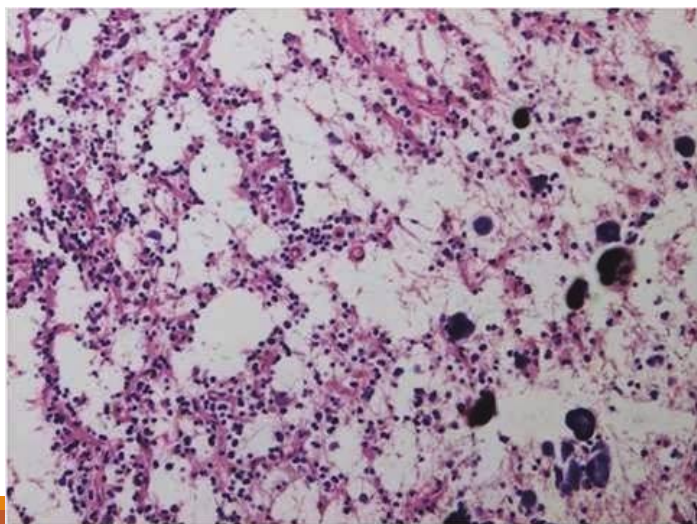
# DNET



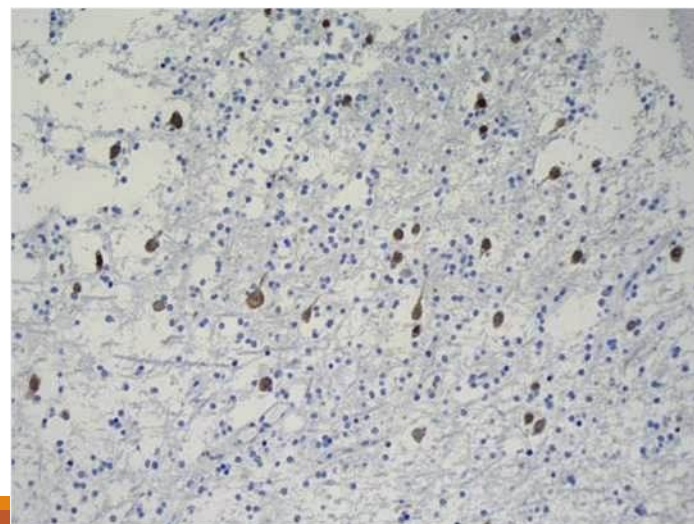
Nodulární architektura



Komplexní „pattern“



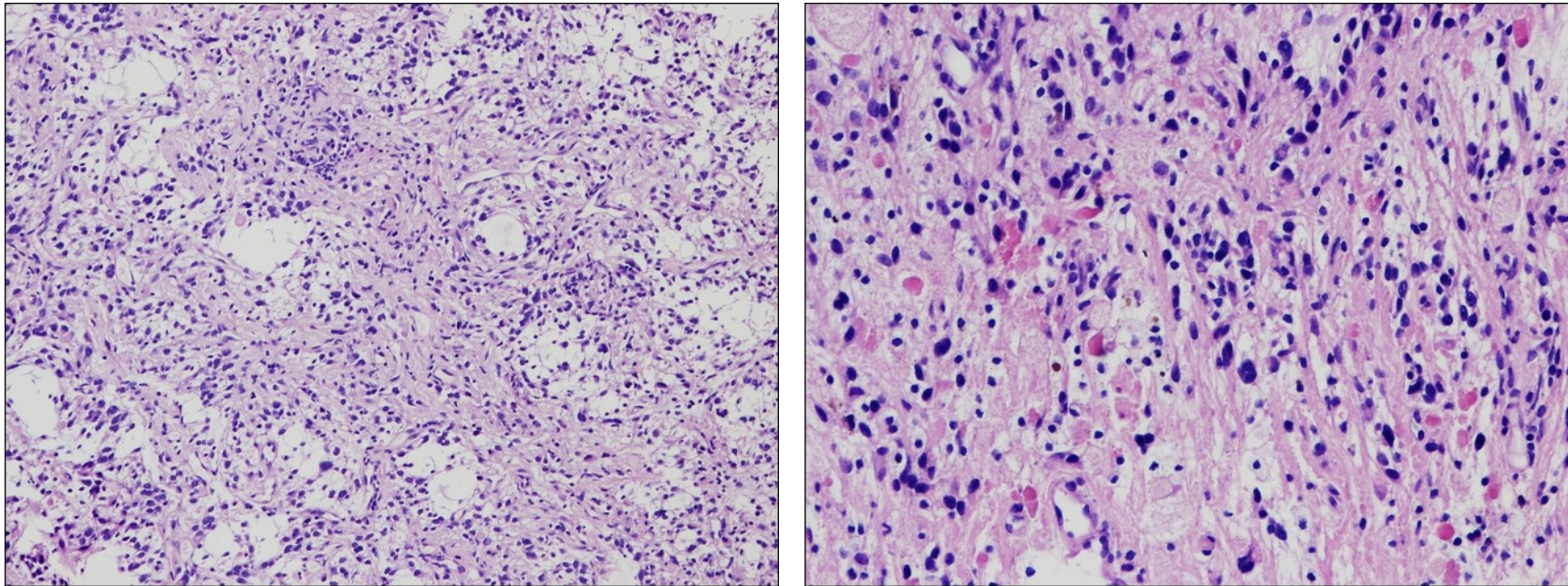
Kalcifikace v DNETu



NeuN IHC; „floating“ neurony

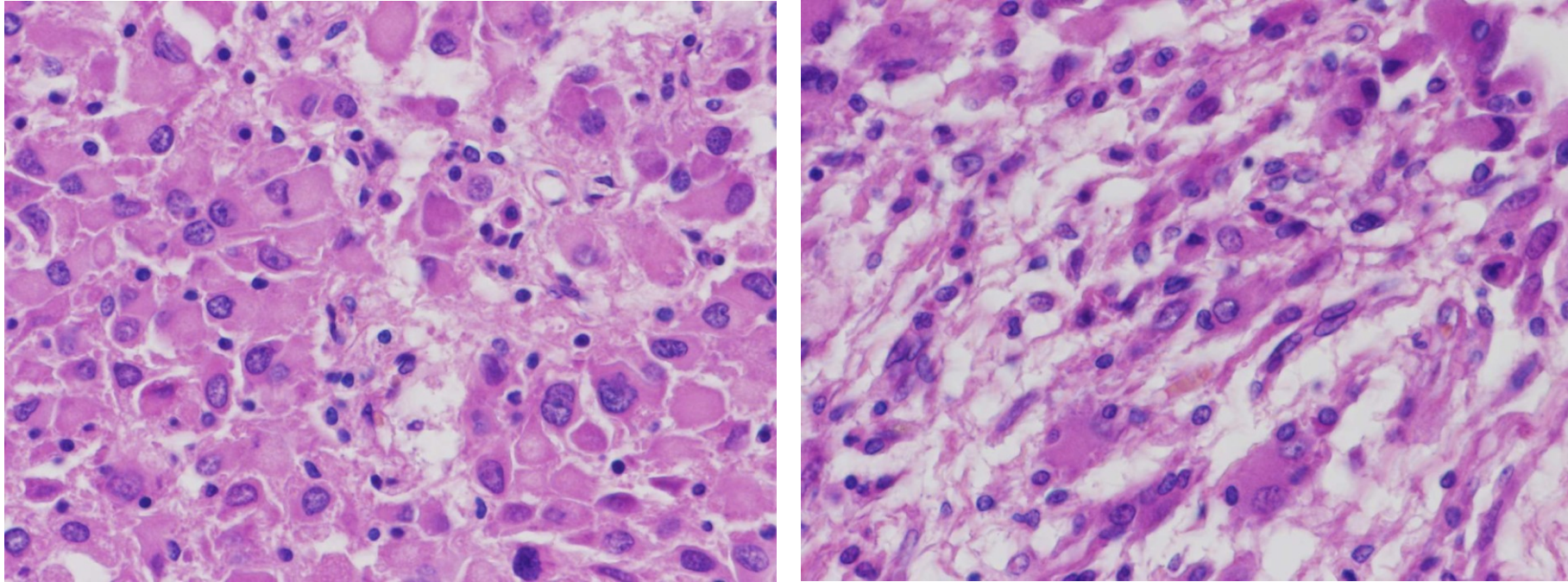


# Pilocytární astrocytom



- WHO GI, relativně dobře ohraničený, pomalu rostoucí, často cystický
- lokalizace: predilekčně podél neuroaxis
- bifazický pattern (kompaktně uložené bipolární bb + mikrocysticky uspořádané řídce celulární oblasti multipolárních bb + Rosenthalova vlákna a eozinofilní granulární tělíska)

# Subependymální obrovskobuněčný astrocytom



- WHO GI; tuberózní skleróza
- mutace *TSC1* (9q34) nebo *TSC2* (16p13.3)
- statické: kortikální tubery (hamartomy), subkortikální glioneuronální hamartomy
- subependymální gliální noduly → subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA)
- SEGA: benigní, ve stěně postraních komor



# Mechanismy epileptogeneze u LEATs („long-term epilepsy-associated tumors“)?

Low grade tumory, glioneuronální

Temporálně a frontálně, superficiálně lokalizované

Pomalý růst, často FCD perifokálně

## Podíl okolní mozkové tkáně, kortexu

(cytoarchitektonické a neurochemické změny v peritumorálním kortexu, fokální kortikální dysplazie)

## Podíl neuronální komponenty vlastního tumoru

(neurochemický profil tumoru, přítomnost hyperexcitabilní neuronální komponenty)

Změny cévního zásobení, hypoxie (pH, metabolické změny)

Alterace lokální neuronální sítě (nerovnováha mezi inhibicí a excitací na úrovni receptorů, neuronální i astrocytární)

# Nádory mening

---

## Meningiom (Grade I)

- Meningoteliální
- Fibrózní
- Transicionální (smíšený)
- Psamomatózní
- Angiomatózní
- Mikrocystický
- Sekreční

## Atypický meningiom + chordoidní a světlobuněčný (Grade II)

## Rabdoidní, papilární, anaplastický (Grade III)

+ solitární fibrózní tumor mening, (hemangiopericytom), vzácně sarkomy,....



# Nádory PNS

---

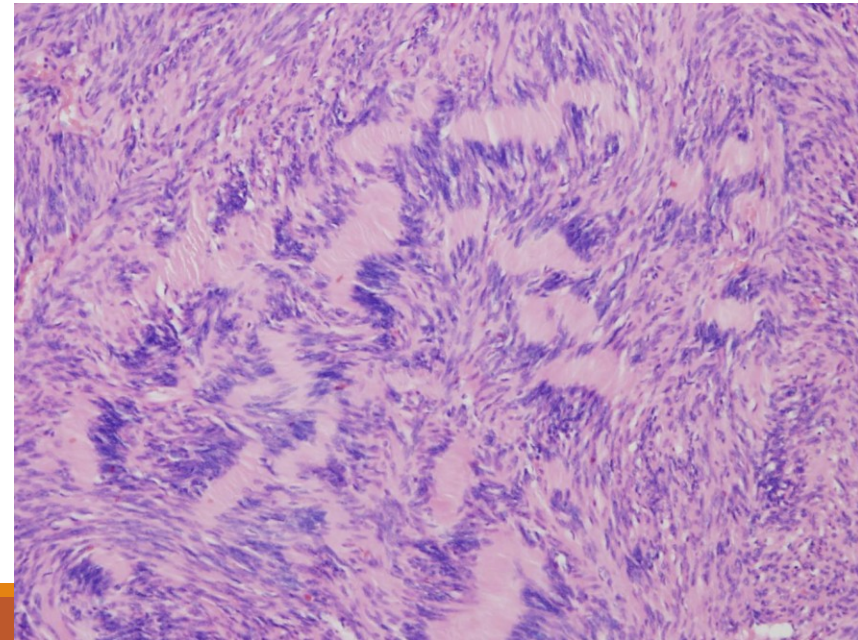
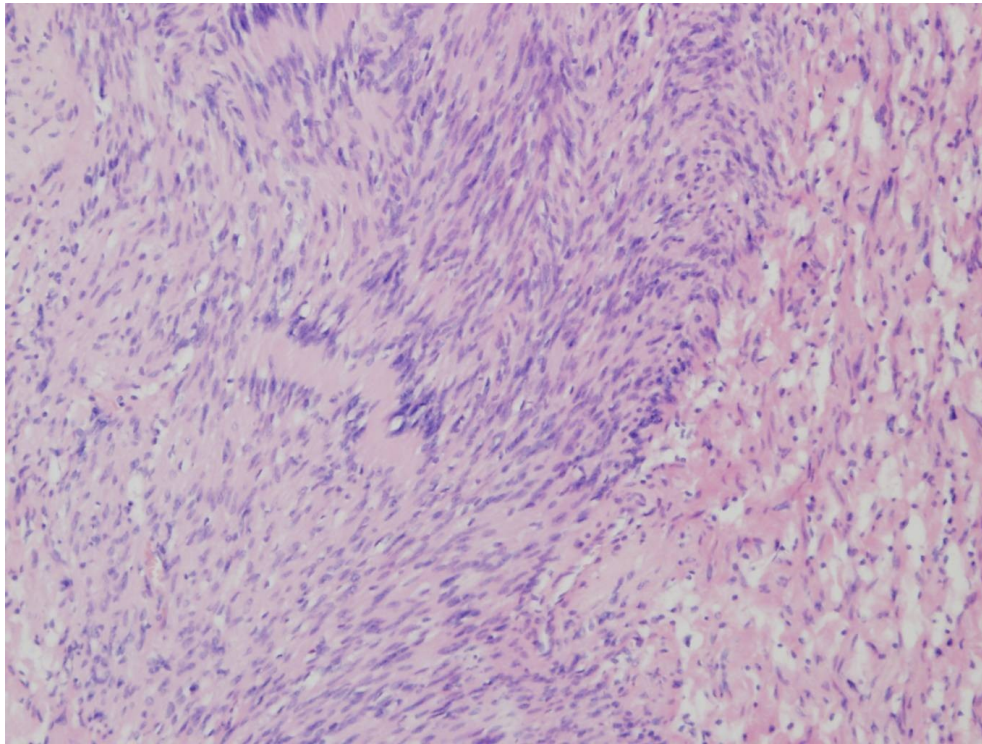
## Benigní:

- neurinom (Schwannom, neurilemmom)
  - neurofibrom (solitární; mnohočetný (neurofibromatóza))
- + perineuriom, neurotékom, nádor z granulárních buněk

## Maligní:

- maligní nádor pochev periferních nervů (maligní Schwannom)
- primitivní neuroektodermální tumor

# Neurinom (Schwannom, neurilemmom)



# Nádory autonomního nervového systému

---

**Extraadrenální paraganglia** (jugulotympanická, vagální tělíska, karotická tělísk, laryngeální, aorticopulmonální) – **parasymptikus**

- paragangliomy; chemodektomy (karotických tělísek)

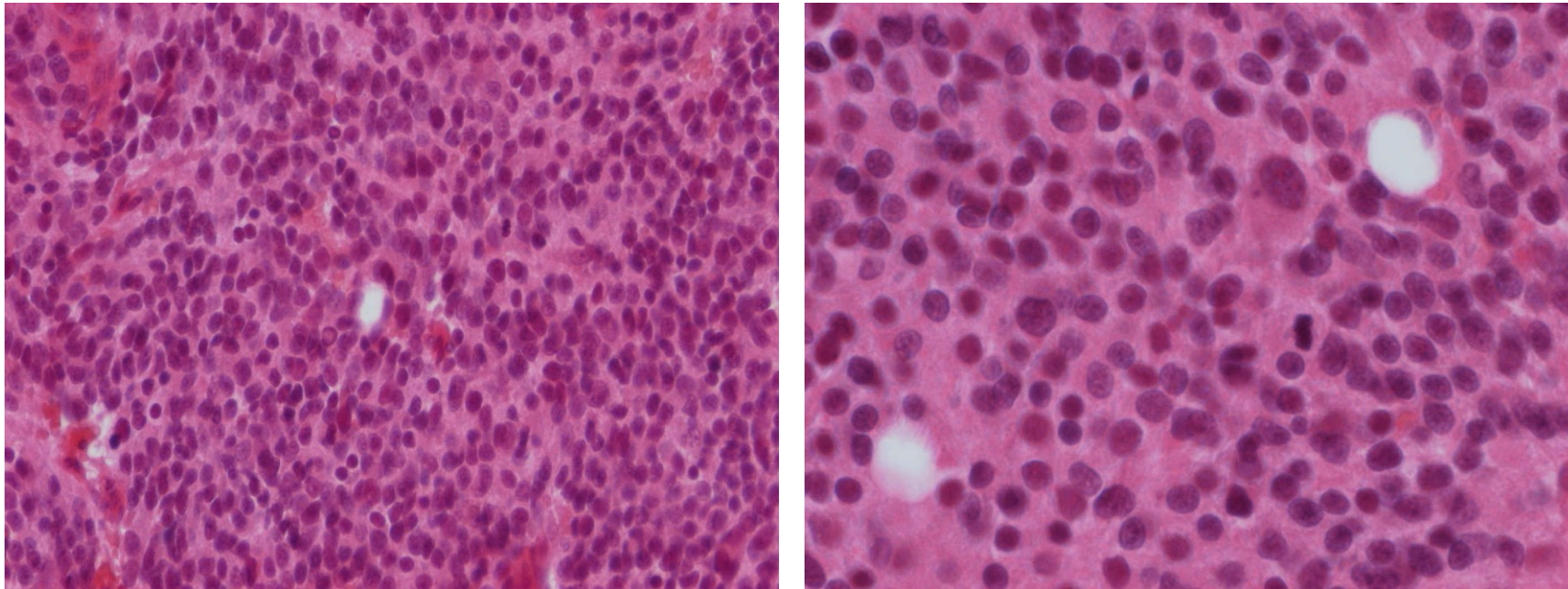
## **Sympatikoadrenální systém**

- paragangliomy
- feochromocytom (adrenální medulární paragangliom s produkcí katecholaminů → záchvatovitá hypertenze)
- neuroblastom → ganglioneuroblastom → ganglioneurom



# Neuroblastom

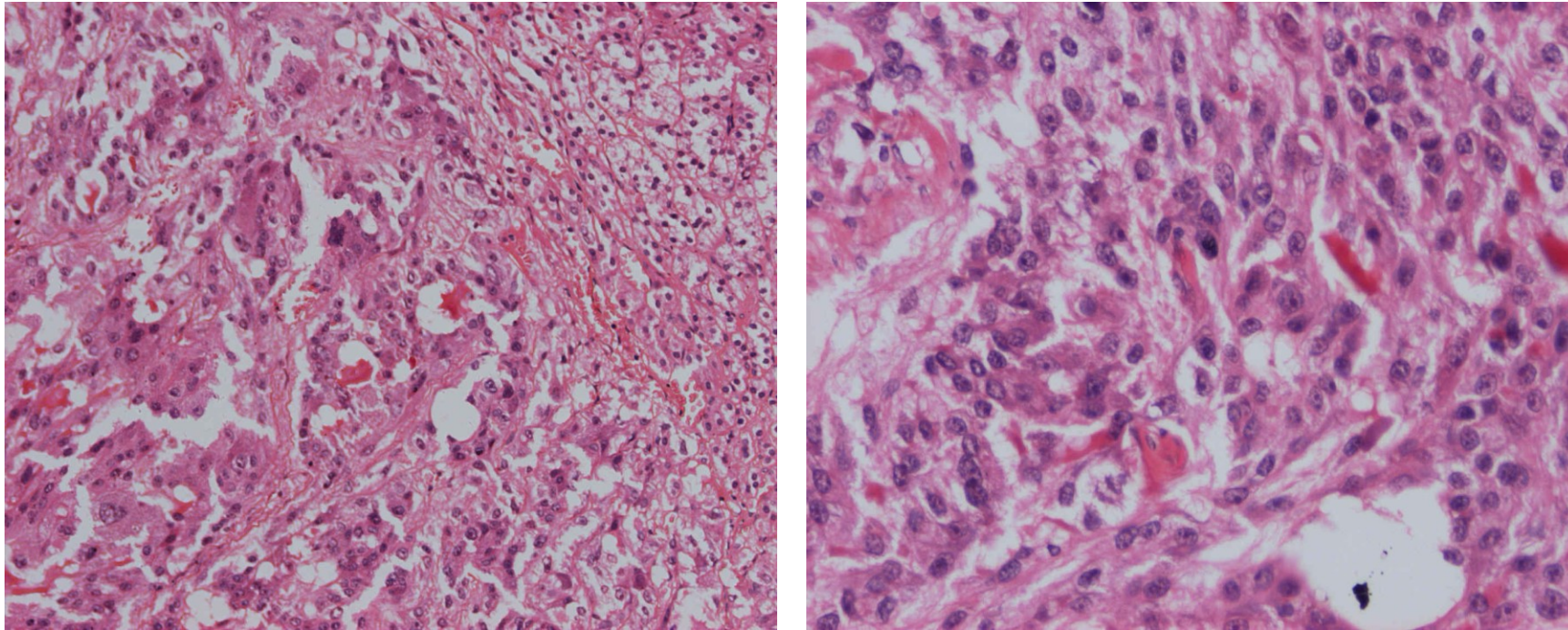
---



Nádor dětského věku (nadledviny, sympatikus), maligní

# Feochromocytom

---



- Lokalizace v nadledvinách, většinou benigní biologické chování
- Produkce katecholaminů – záchvatovitá hypertenze – krvácení do mozku

# Melanocytické léze

---

## Benigní:

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

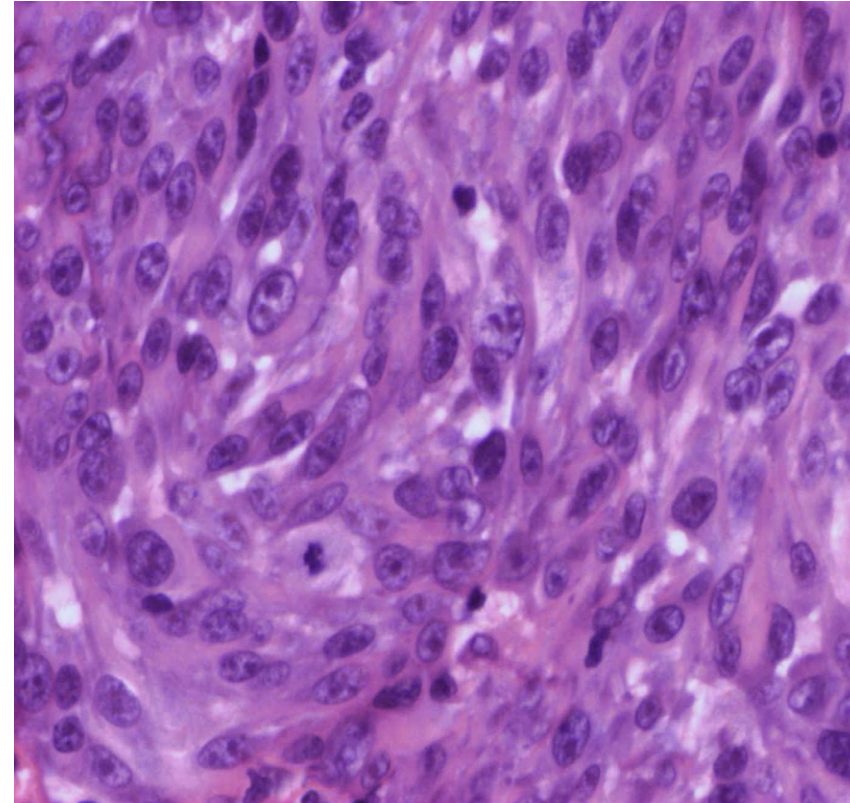
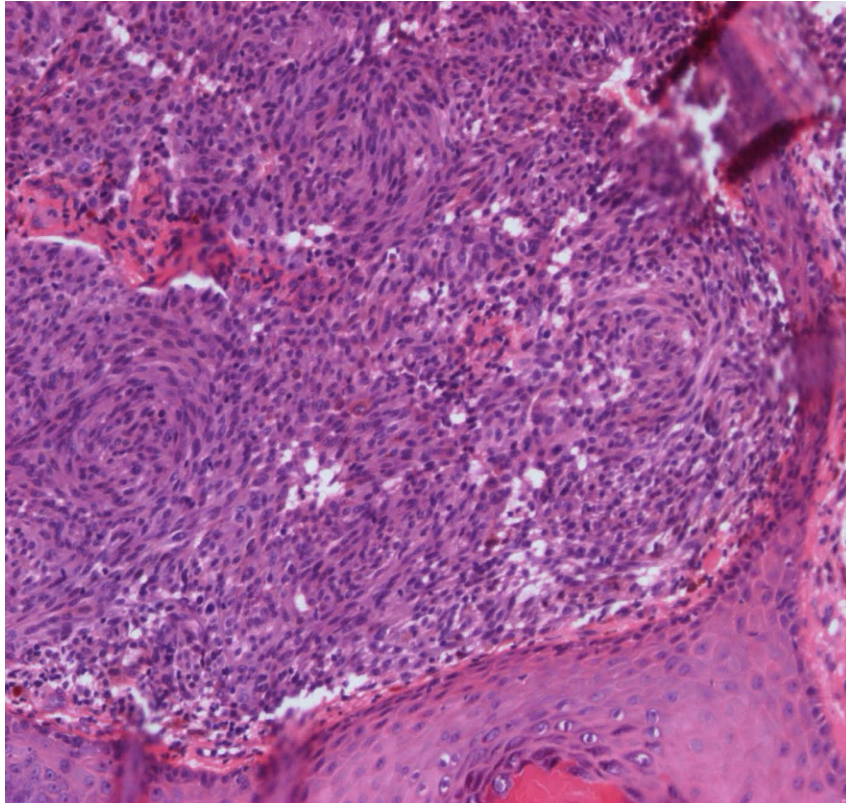
## Maligní melanom:

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



# Maligní melanom

---



# Nádory germinální a teratomy

---

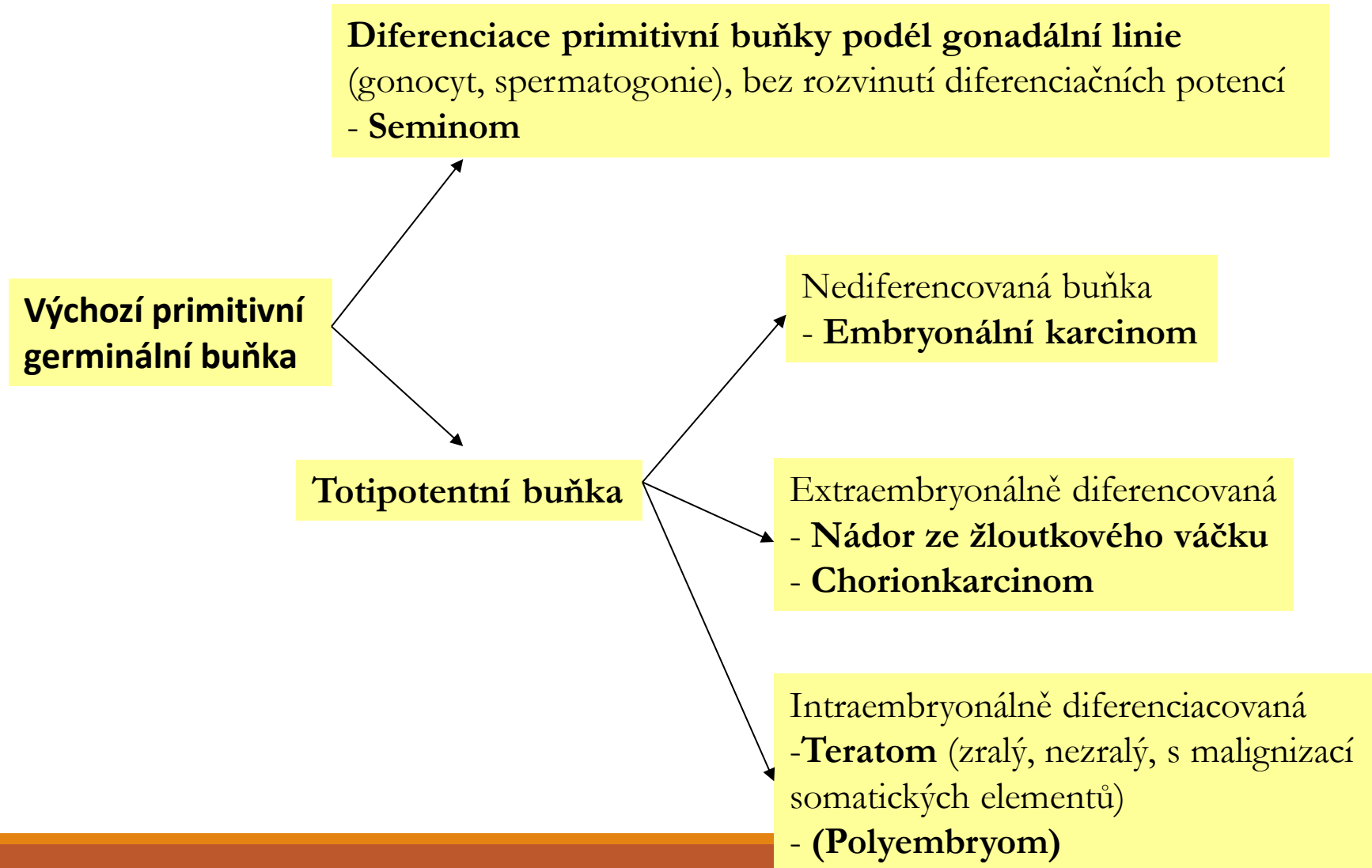
Heterogenní skupina nádorů vycházející z totipotentních buněk na úrovni buněk pohlavních nebo z multipotentních kmenových buněk tkání v na úrovni časných stádií embryonálního vývoje

Diferenciace somatická (teratomy – zralé, nezralé)

Diferenciace extrasomatická (chorionkarcinom, nádor ze žloutkového váčku)

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

# Histogeneze germinálních tumorů



## ***Nádory z germinálních buněk: tumory jednoho histologického typu***

### **Seminom**

Klasický (95 %), anaplastický, trofoblastický

---

Radiosenzitivita

### **Non-seminomové germinální nádory**

Embryonální karcinom

Nádor ze žloutkového váčku

Chorionkarcinom

Teratomy

- Zralé
- Nezralé
- S maligní transformací somatických elementů

## ***Smíšené nádory z germinálních buněk: tumory více než jednoho histologického typu***

+ ***spermatocytární seminom*** (starší muži, lokálně agresivní, nemetastazující, hlenovitého vzhledu, napodobuje časná stádia spermiogeneze)



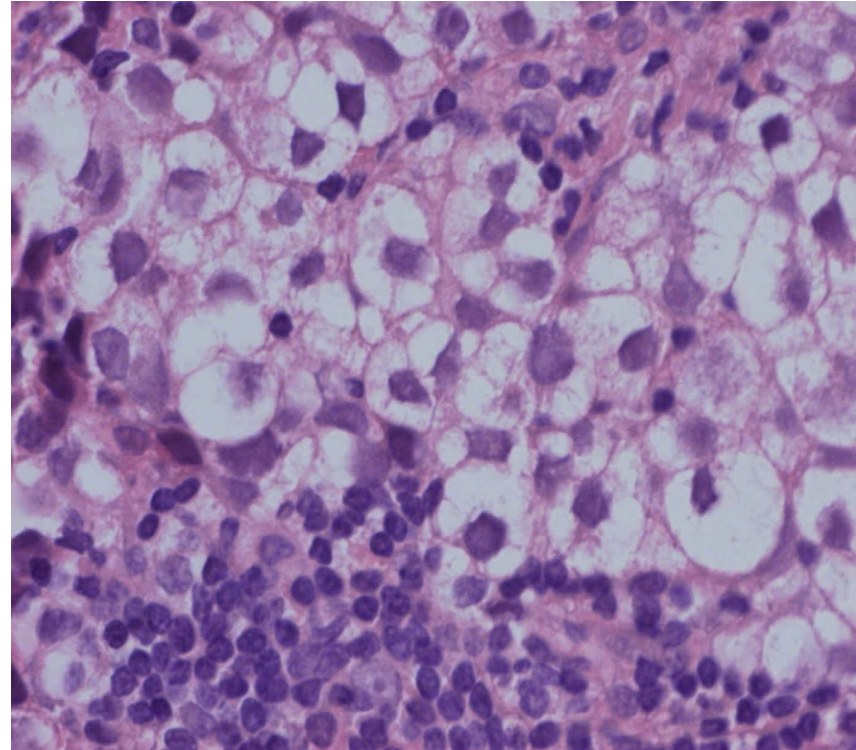
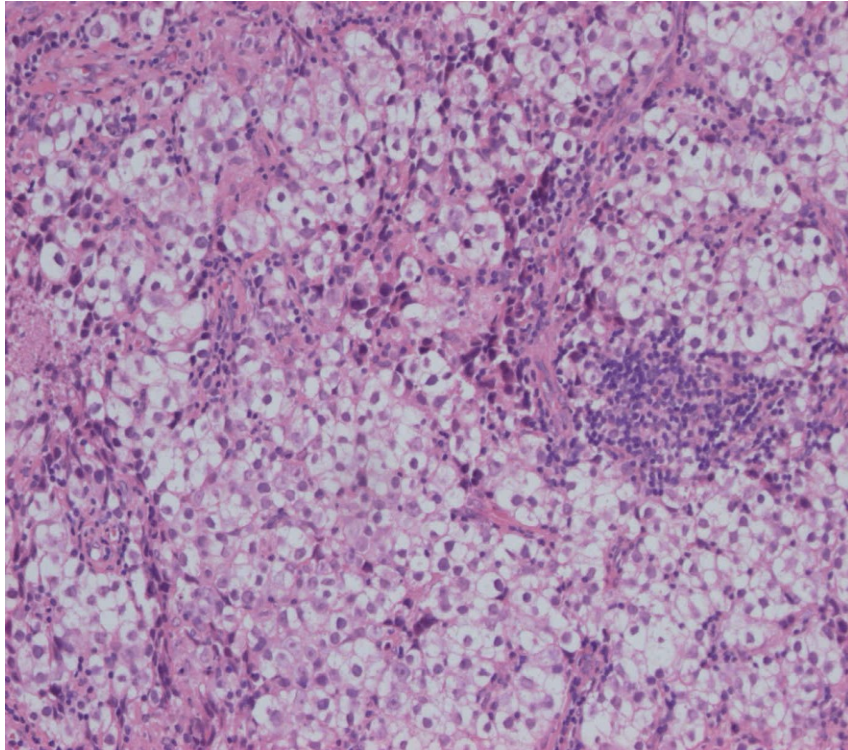
## Charakteristika germinálních tumorů

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 diference	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

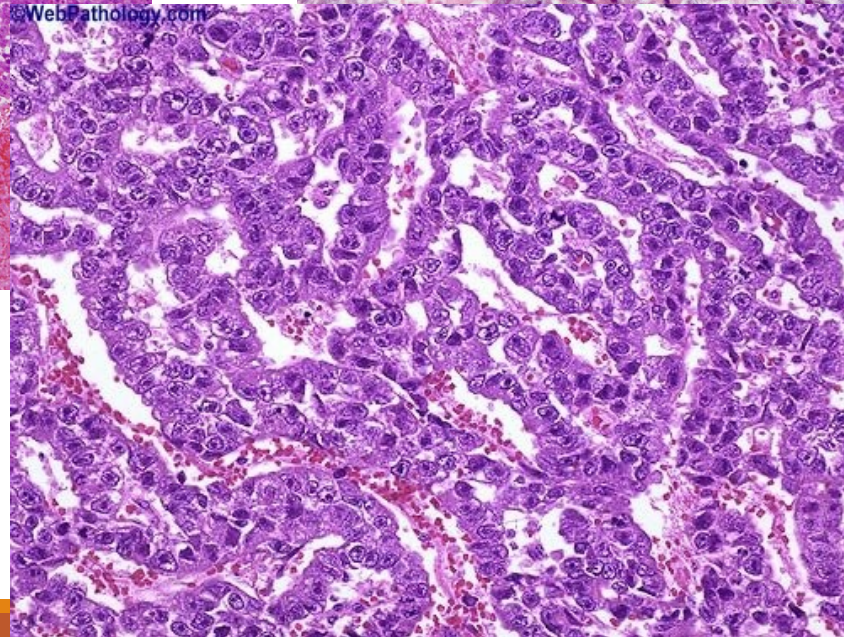
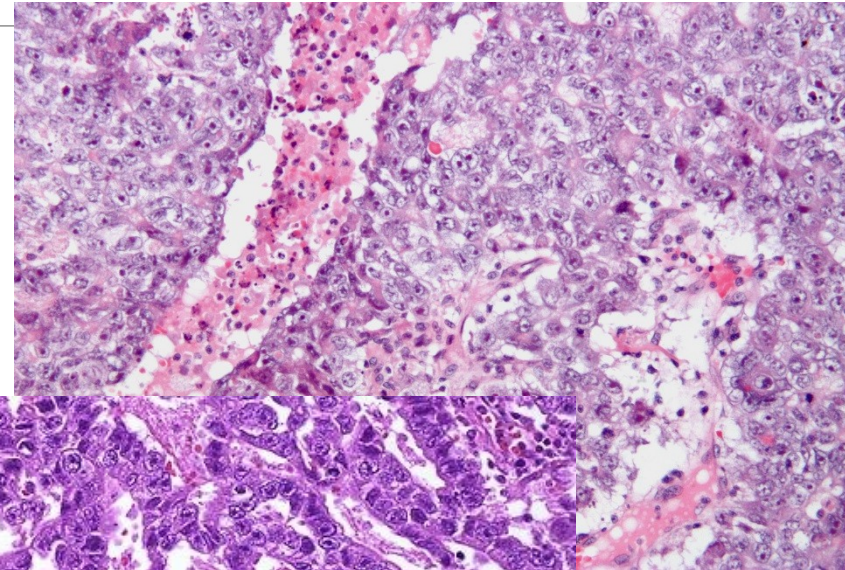
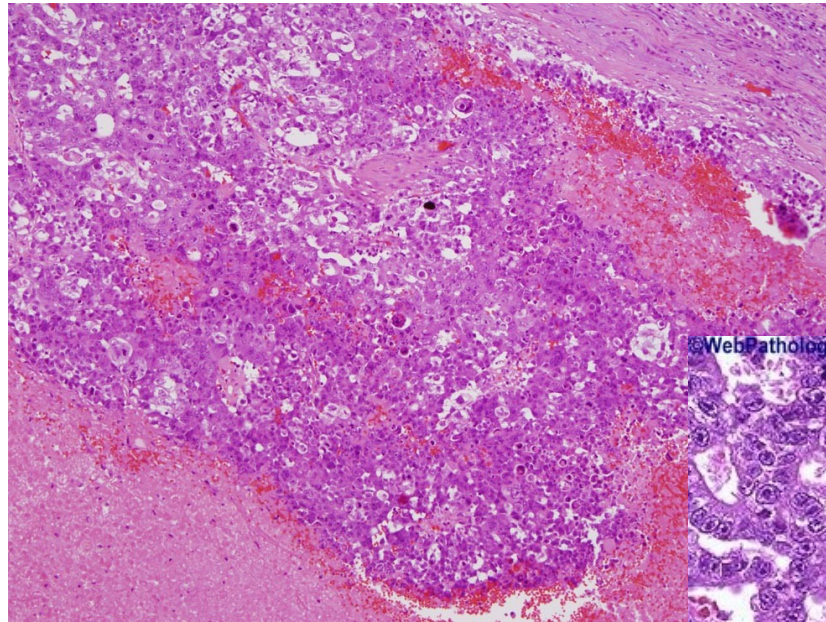
# Seminom

---



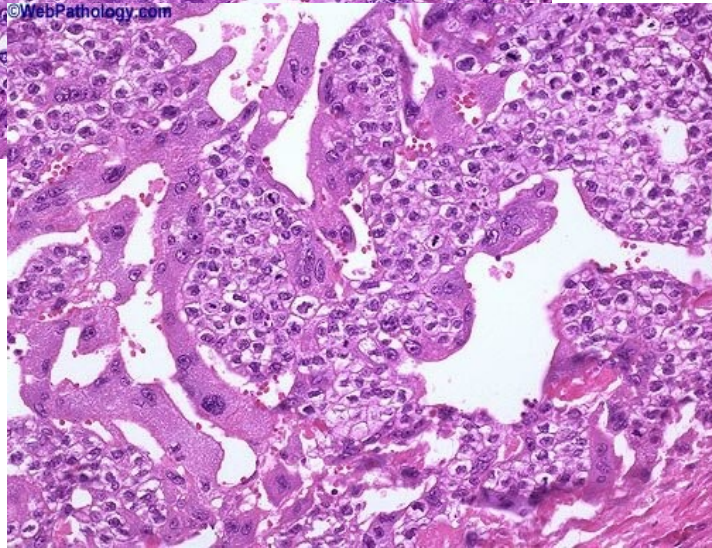
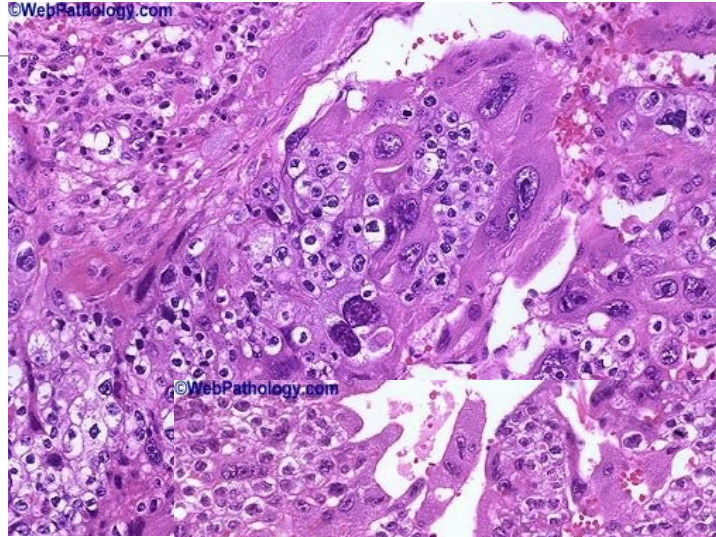


# Germinální tumory – nediferencované: embryonální karcinom

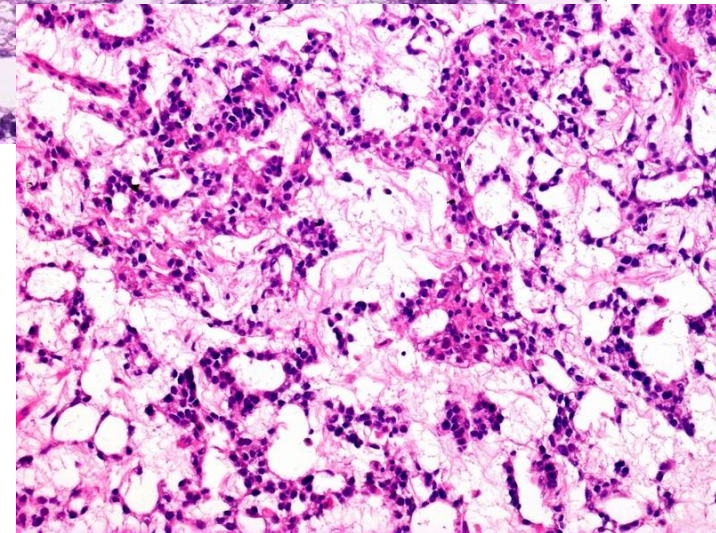
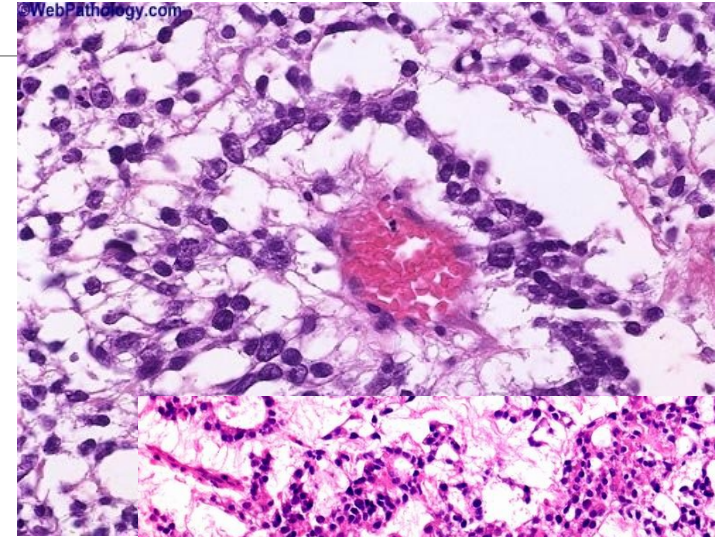




# Germinální tumory: extraembryonální diferenciace



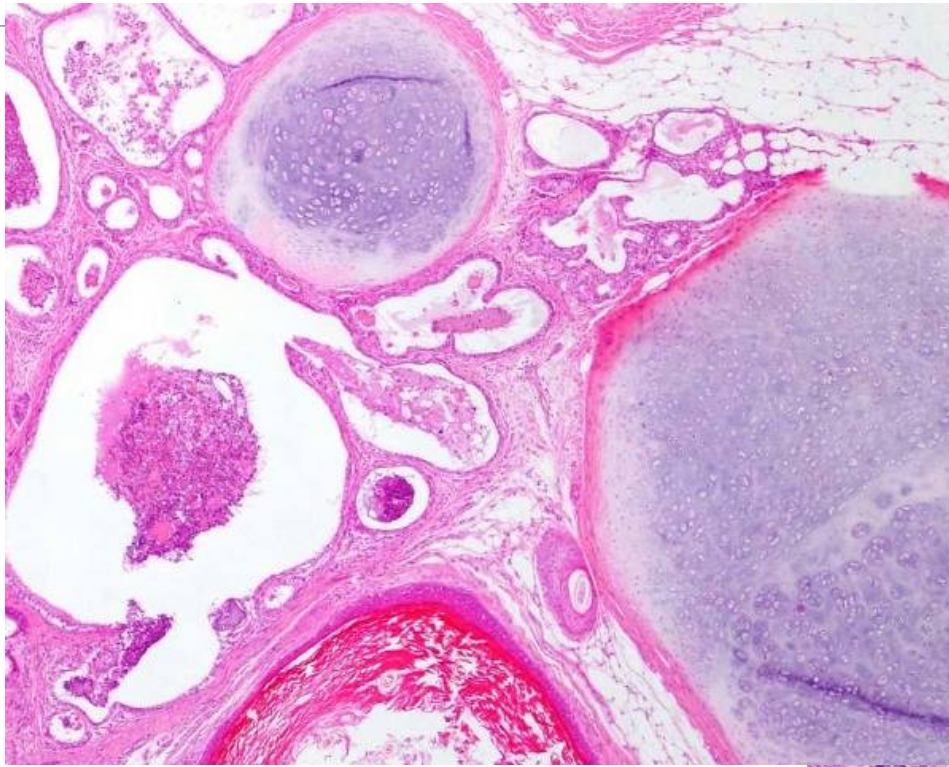
Choriokarcinom



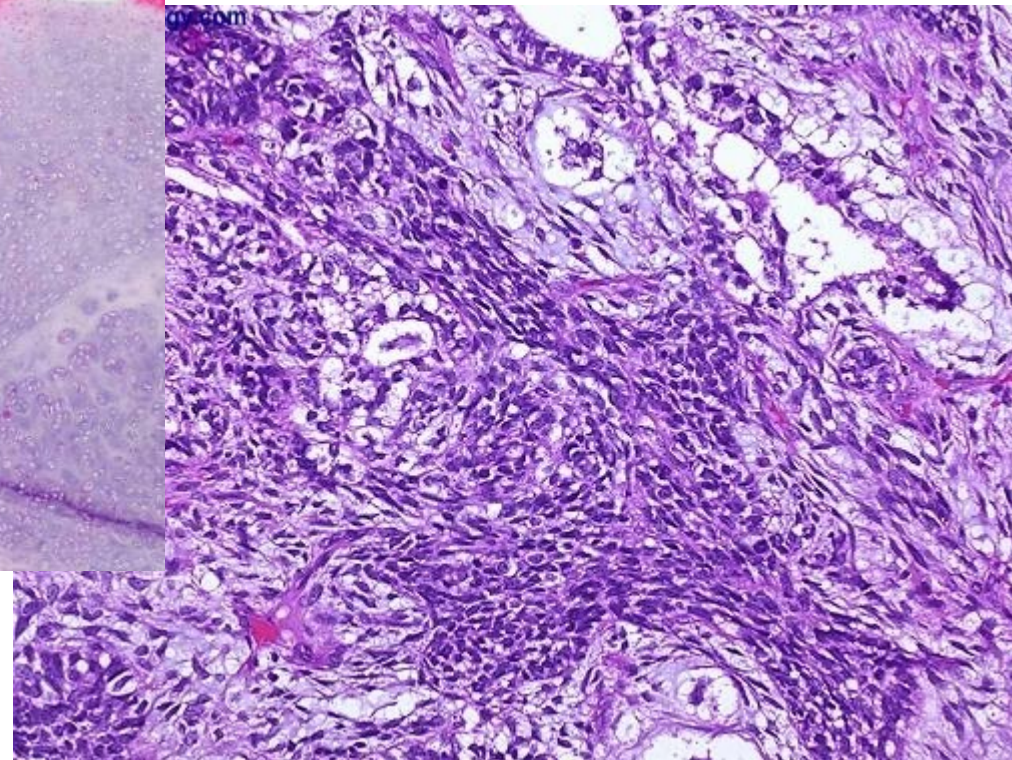
Yolk sack tumor



# Germinální tumory: intraembryonální diferenciace



**Zralý teratom**



**Nezralý teratom**

# 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

---

*Děkuji za pozornost....*

