

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

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



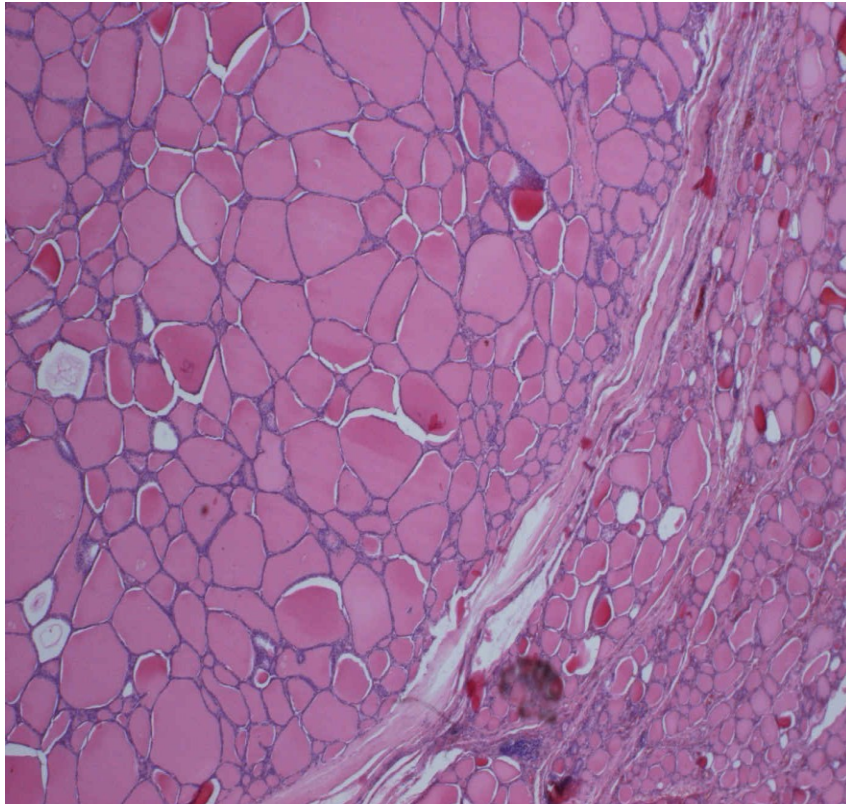
Adenomový polyp



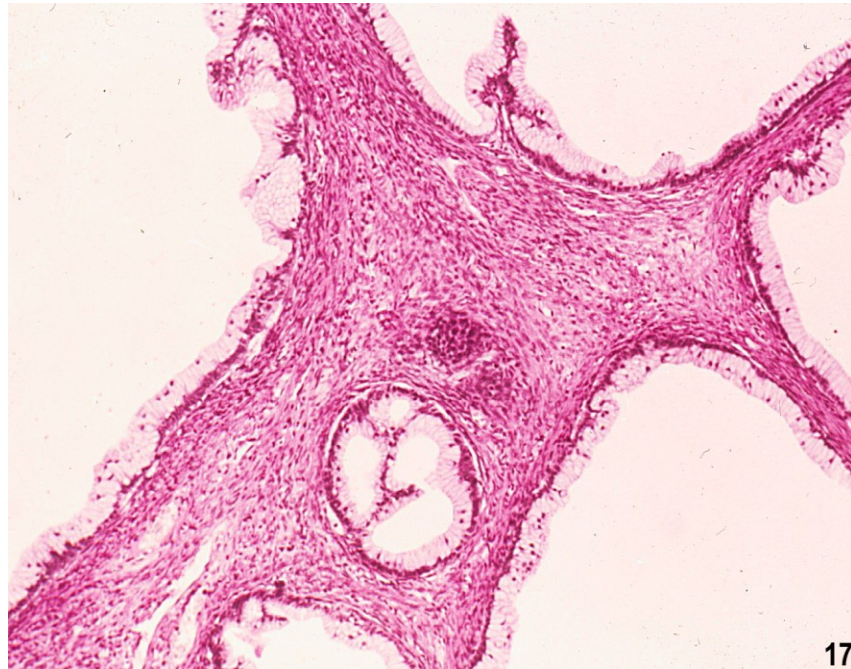
Mnohočetné polypy u familiární adenomatózní polypózy (AD; APC gen)

Tubulární adenom, low grade dysplazie

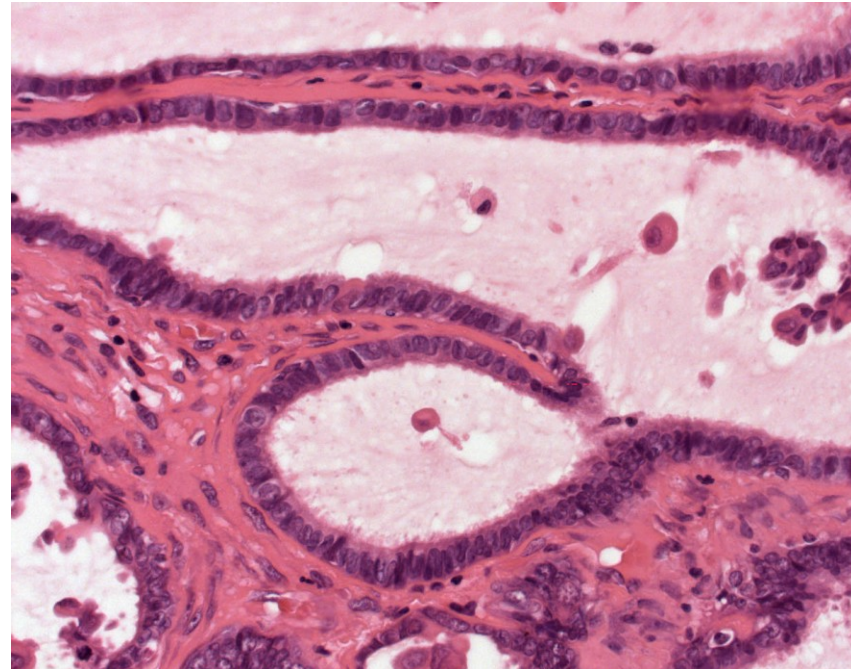
Folikulární adenom štítné žlázy



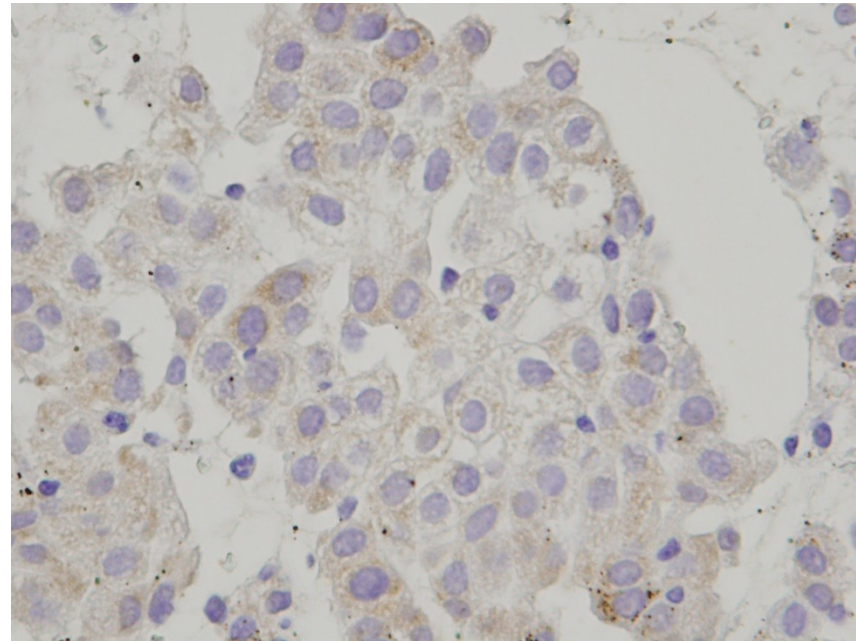
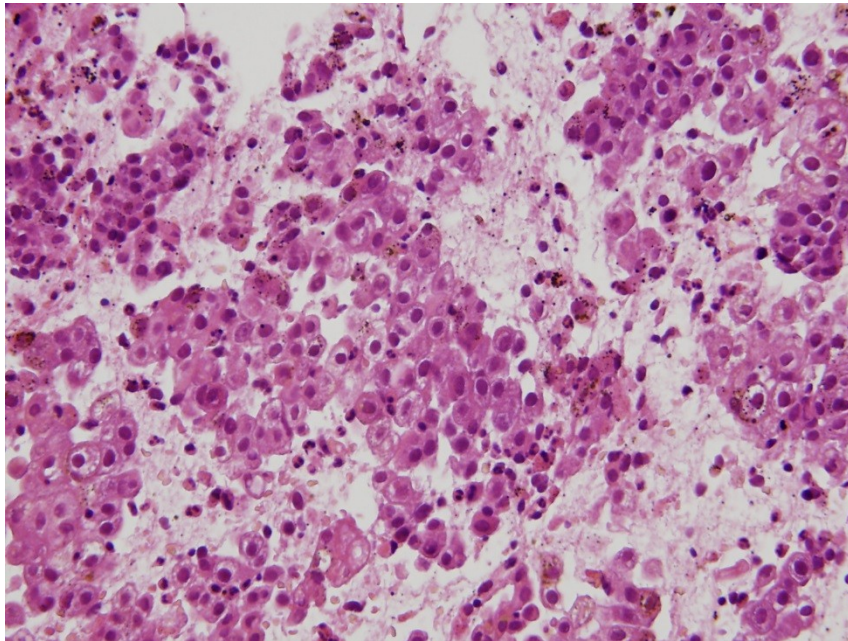
Mucinózní vs serózní cystadenom ovaria



17



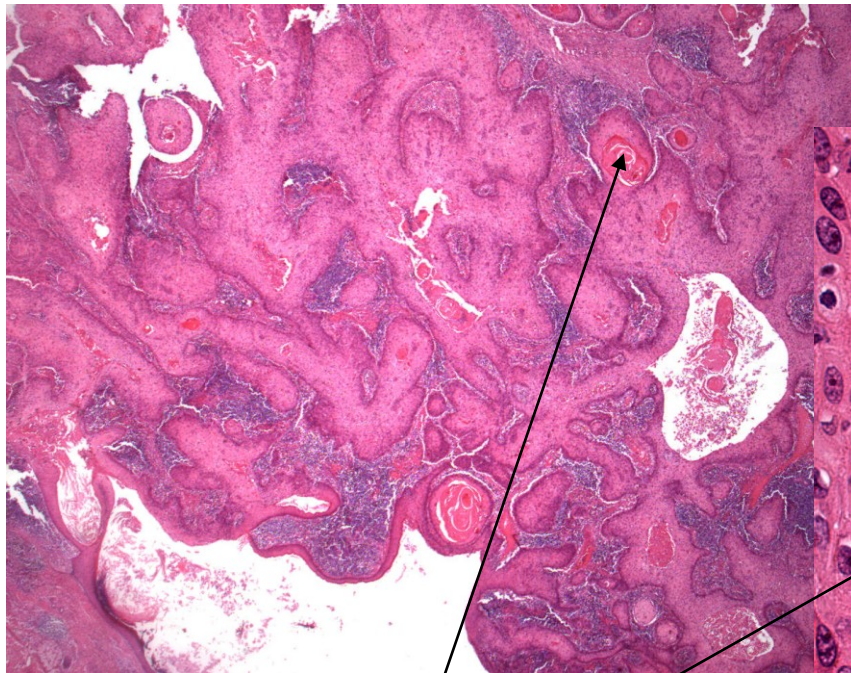
Onkocytom



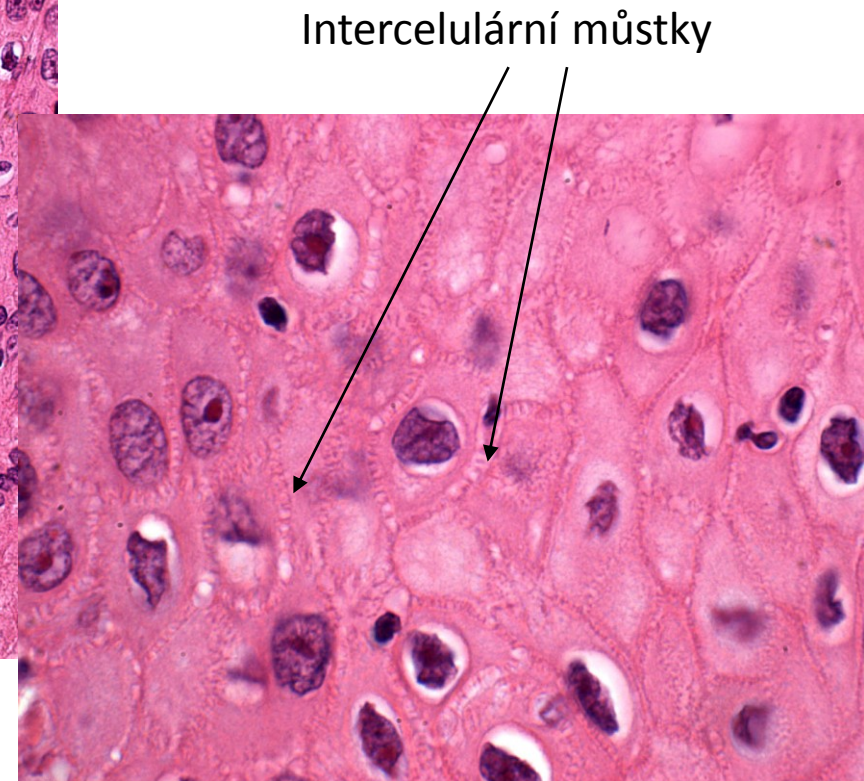
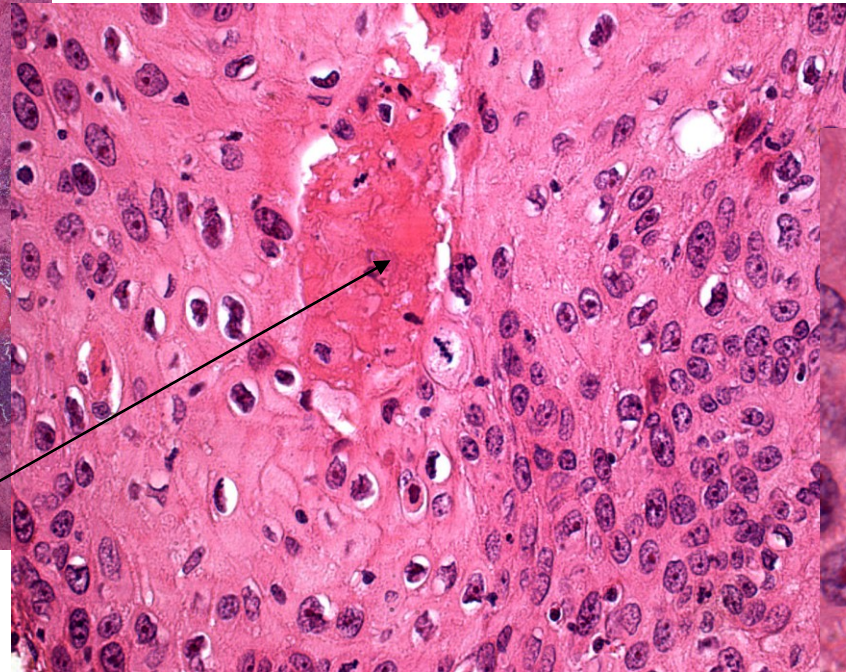
Pozitivní průkaz exprese mitochondriálního antigenu

Dlaždicobuněčný karcinom

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

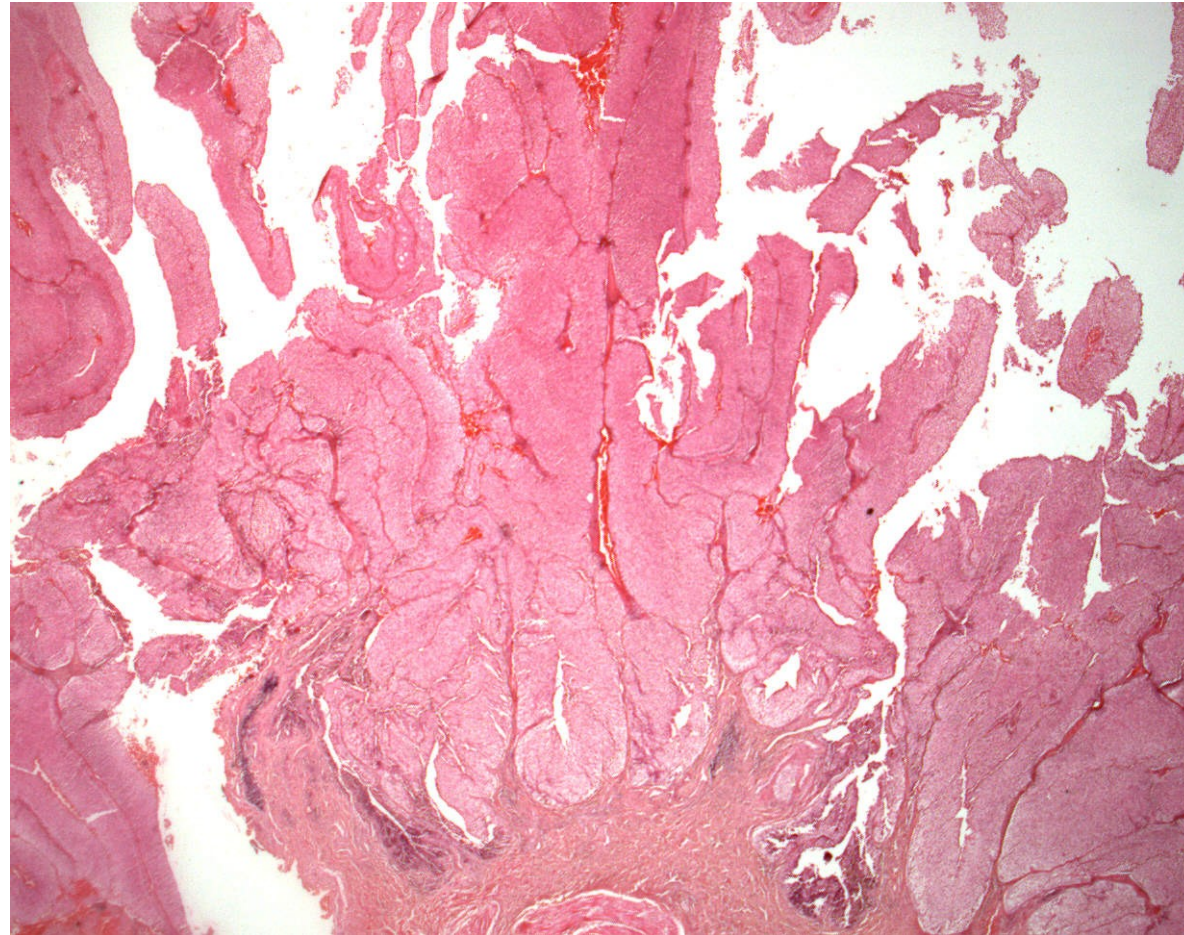


Keratinizace

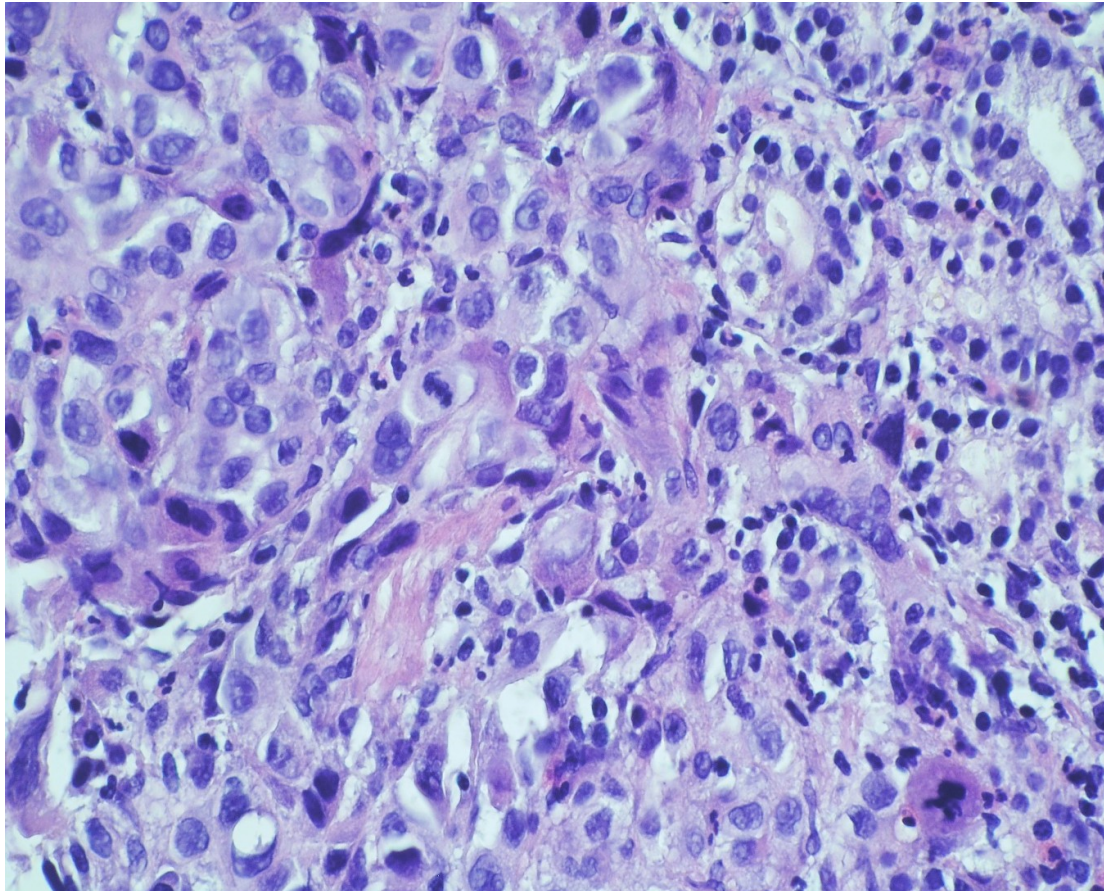


Intercelulární můstky

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)

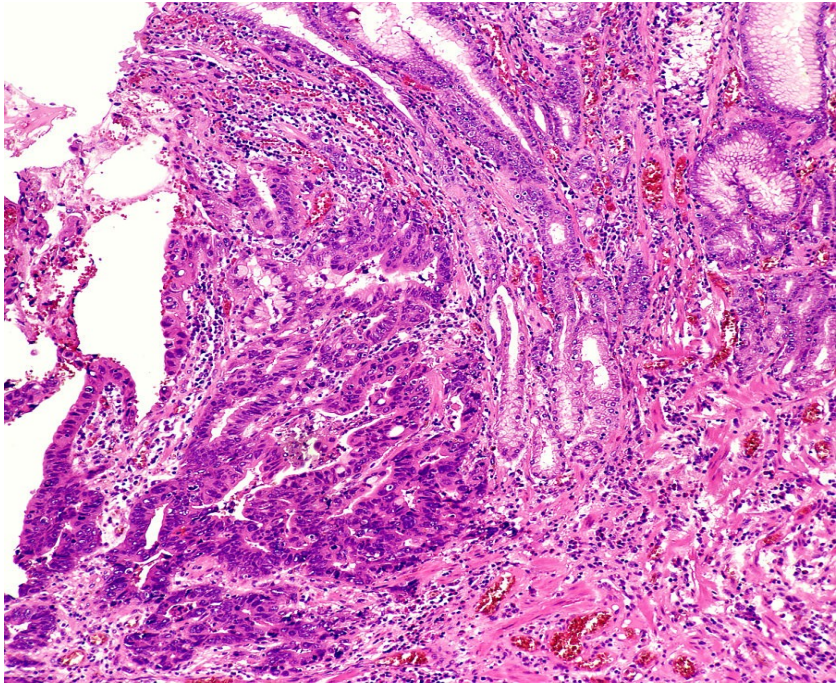
Adenokarcinomy GIT (kolorektální, žaludku):

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

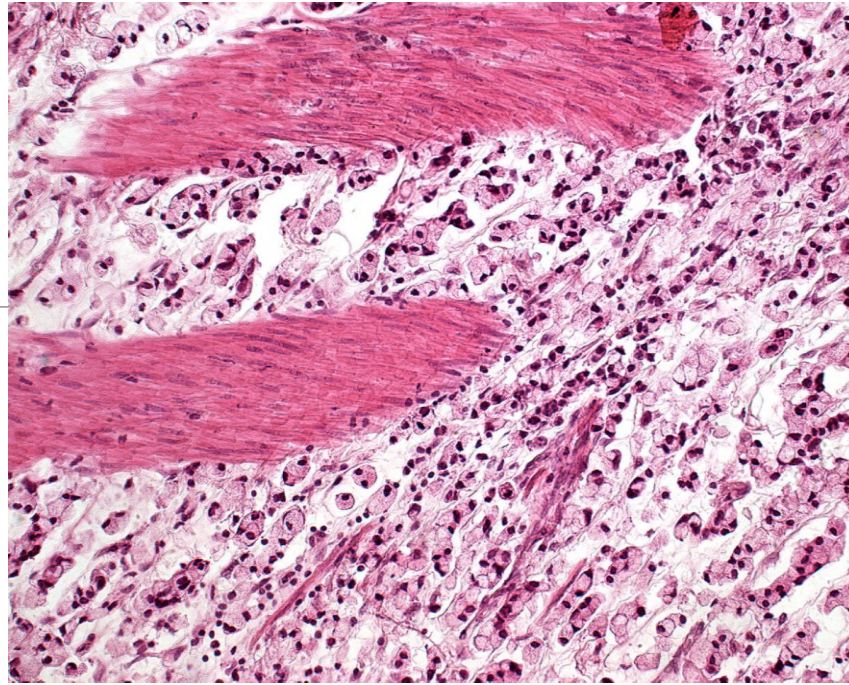
Hepatocelulární karcinom (trabekulární)

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

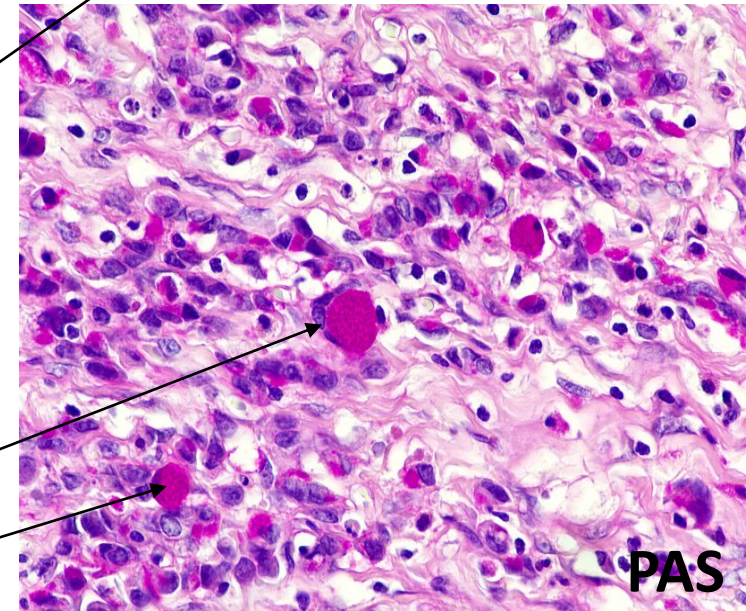
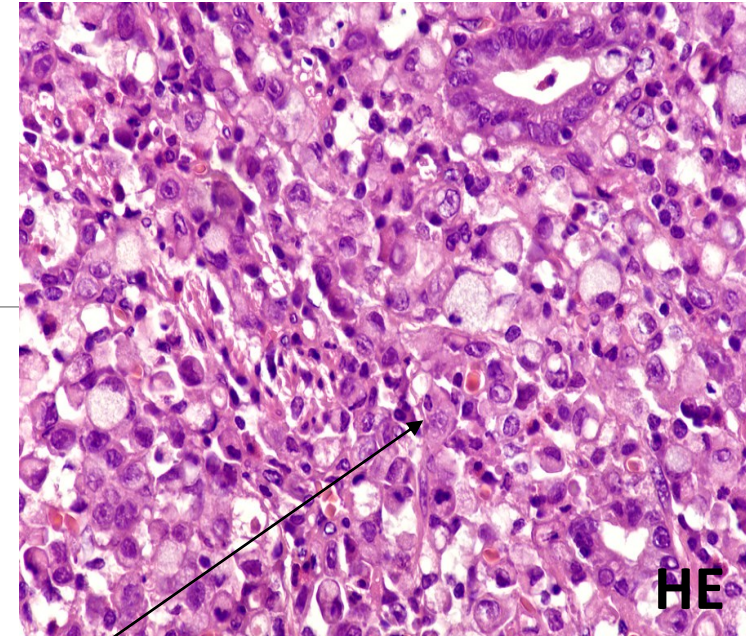
Karcinom žláz mezodermového původu (karcinom ledviny)



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 diferenciace (neurosekreční granula v cytoplazmě: chromogranin+, synaptofysin+ ...průkazné imunohistochemicky)

Paraneoplastické syndromy

- 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
- 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)

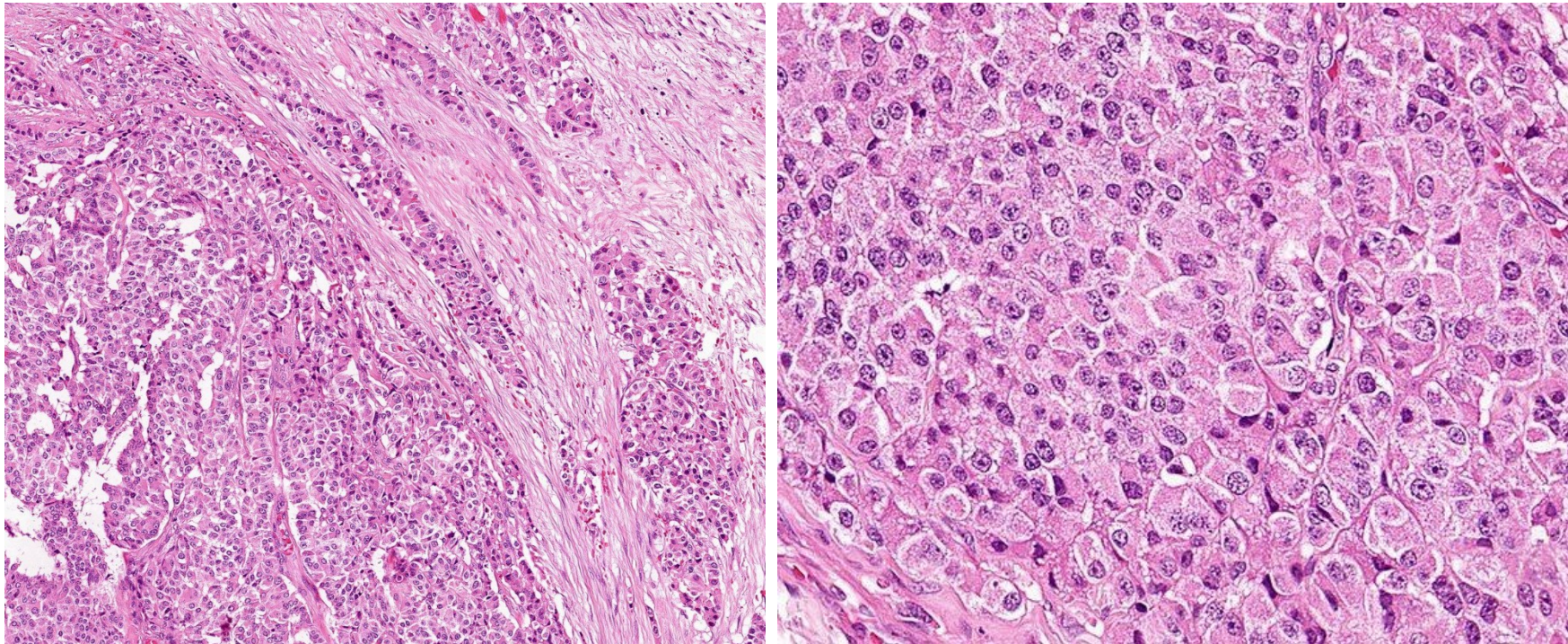
- malobuněčný (ovískový) neuroendokrinní karcinom
- velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

Smíšené neuroendokrinní a nonneuroendokrinní neoplazie (MiNEN)

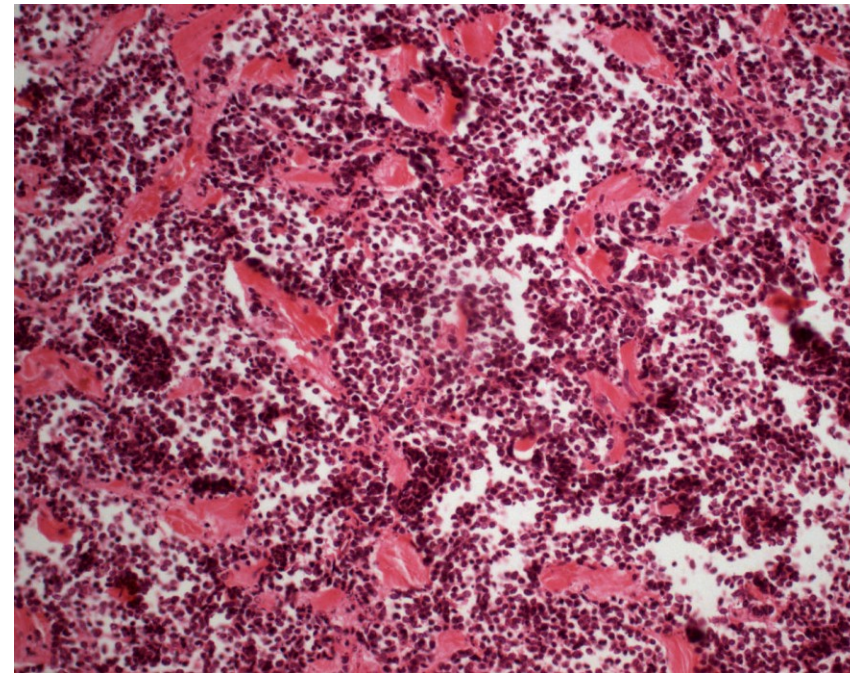
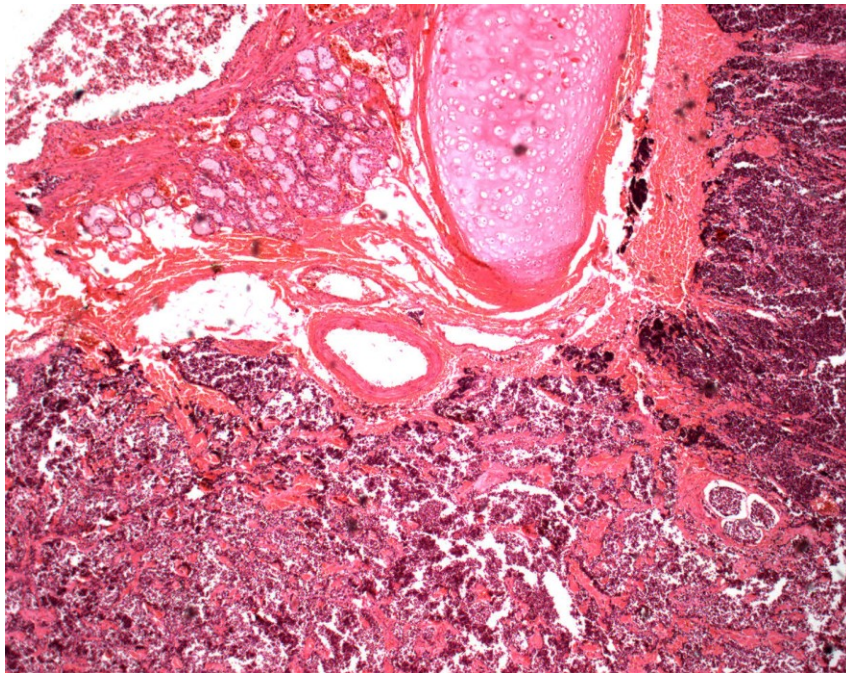
(dříve MANEC)

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
- Tunica vaginalis, oblast genitálu: benigní adenomatoidní tumory = benigní mezoteliomy

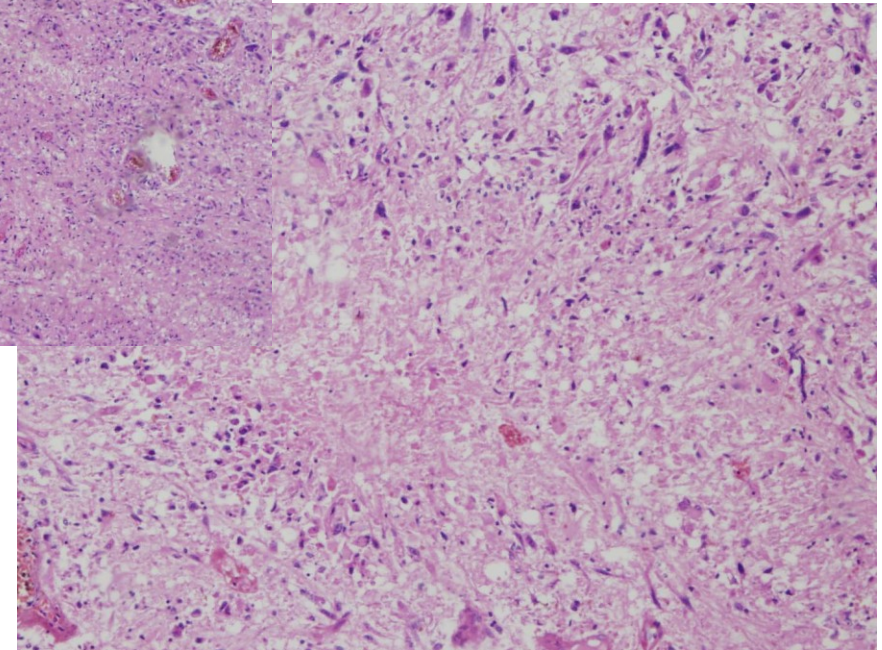
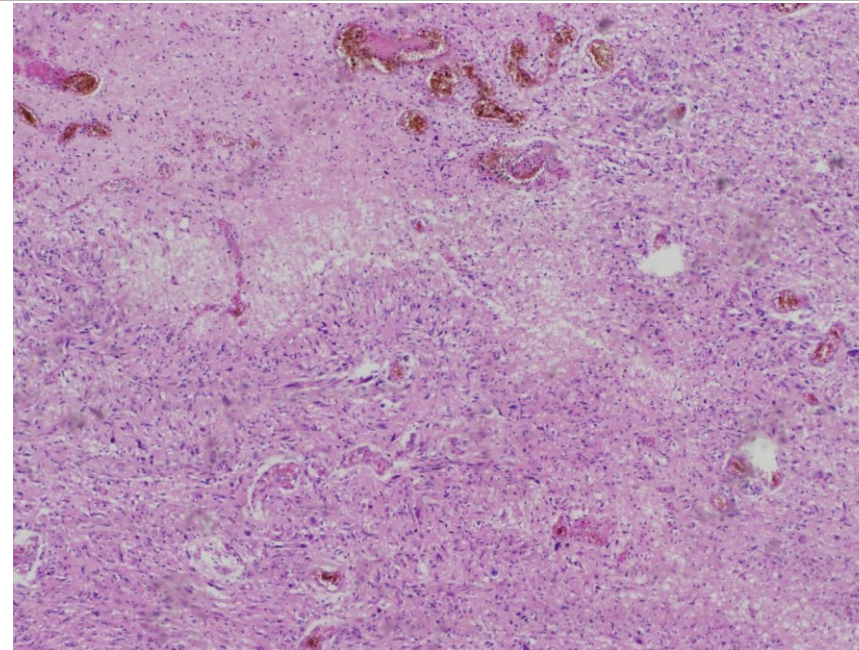
Neuroektodermální nádory

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

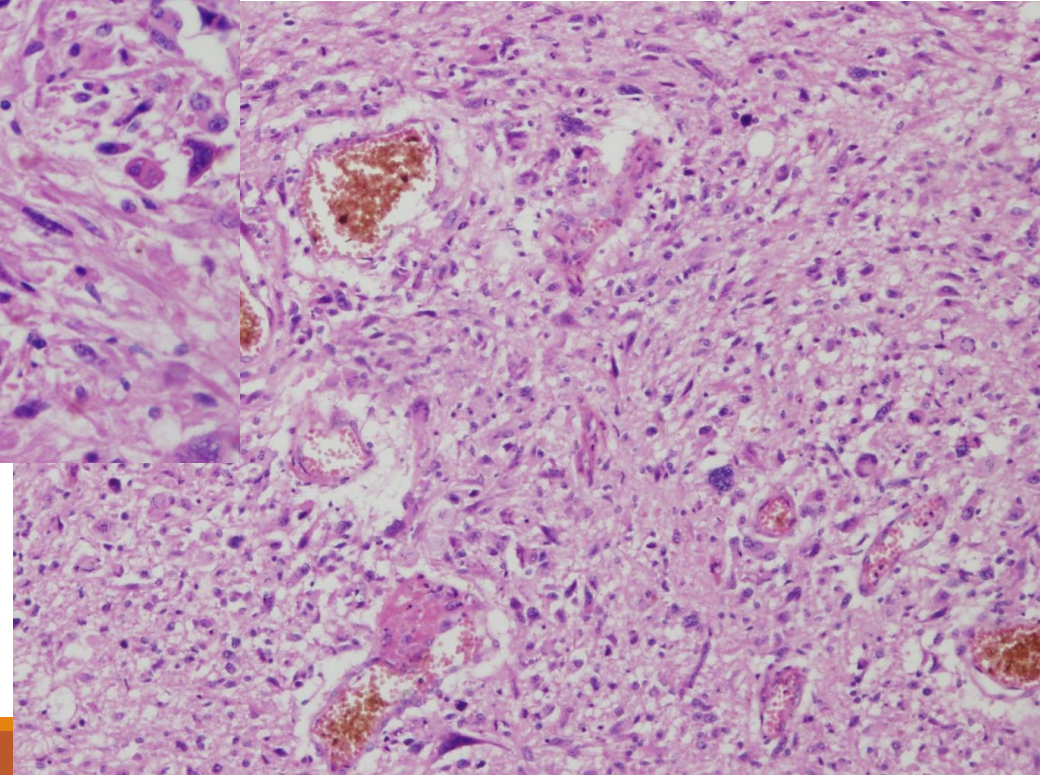
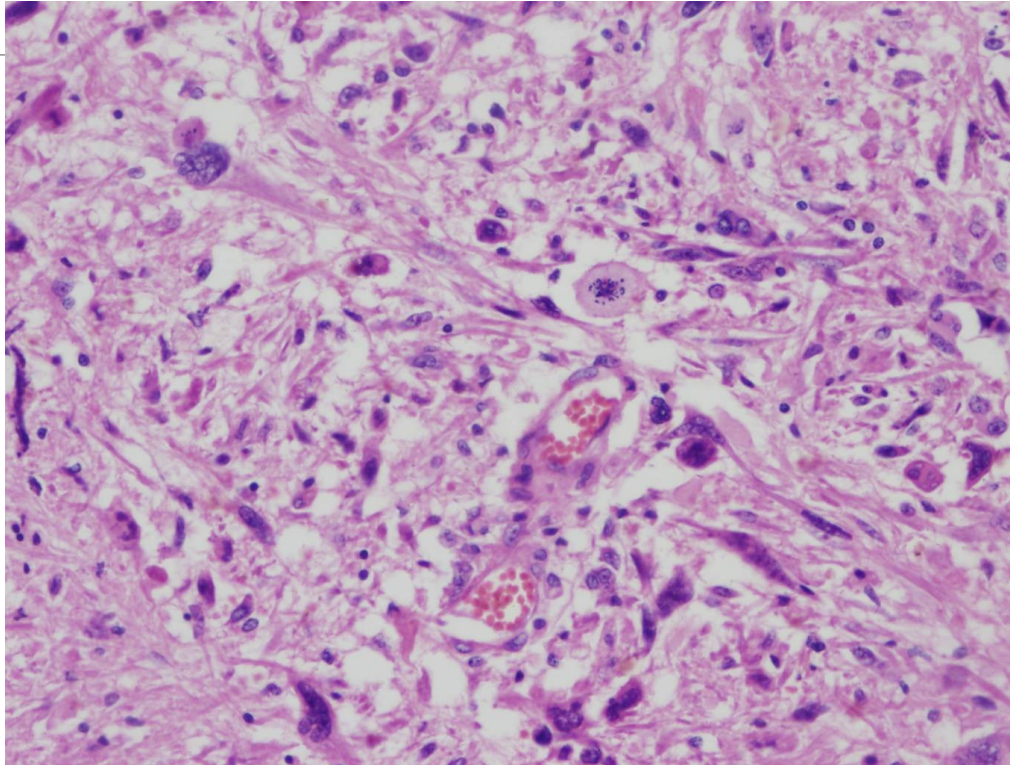
Tkáň původu	Nádor
Gliální buňky	Astrocytom (low grade a high grade) Oligodendrogliom (low grade a high grade) Glioblastom (high grade) (Ependymom)
Primitivní buňky neuroektodermálního původu	Medulloblastom (CNS; centrální nervový systém, mozeček) Neuroblastom (PNS; periferní nervový systém, nadledviny, sympatikus) Retinoblastom <i>.....embryonální nádory dětského věku, agresivní</i>
Mozkové a míšní obaly	Meningiom (většina grade I (benigní), vzácněji maligní formy)
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

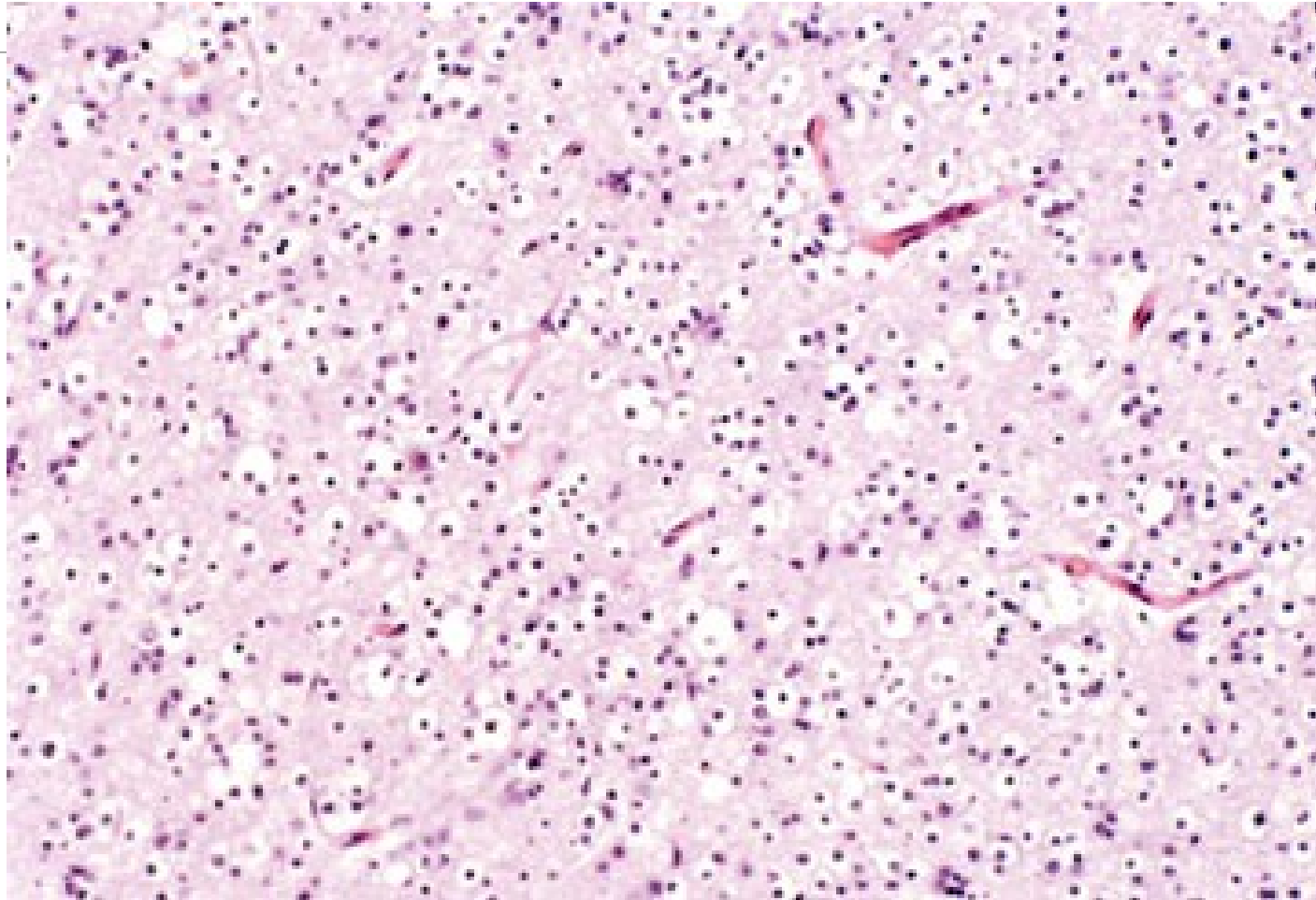
Glioblastoma multiforme



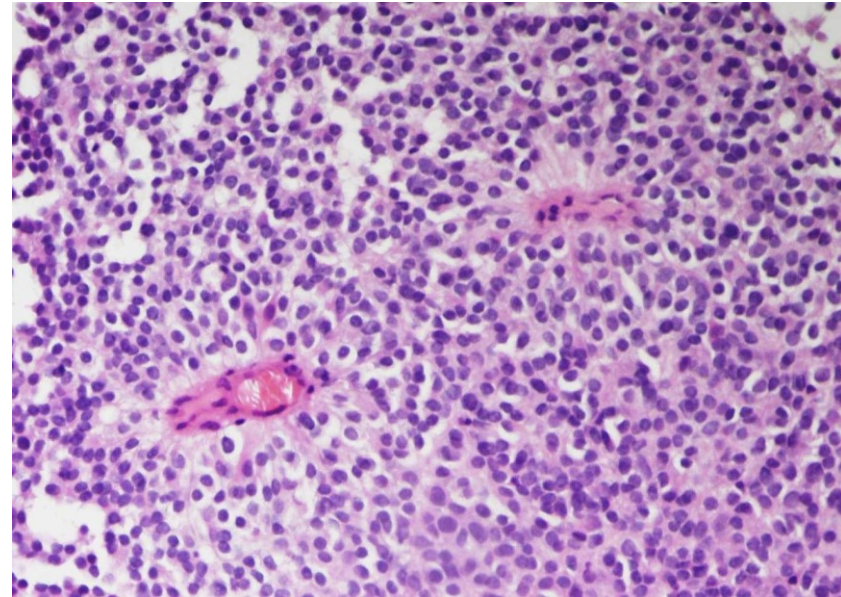
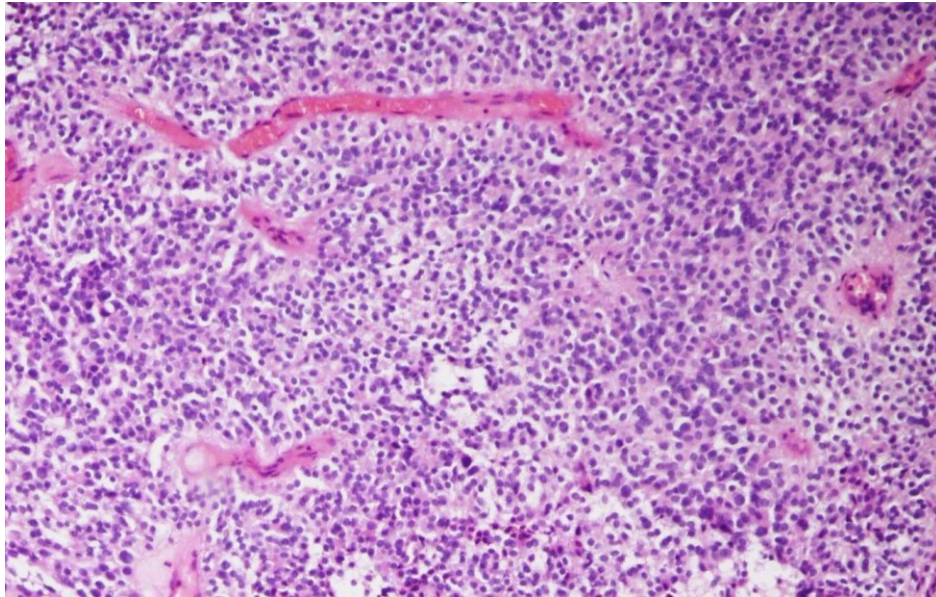
Glioblastoma multiforme



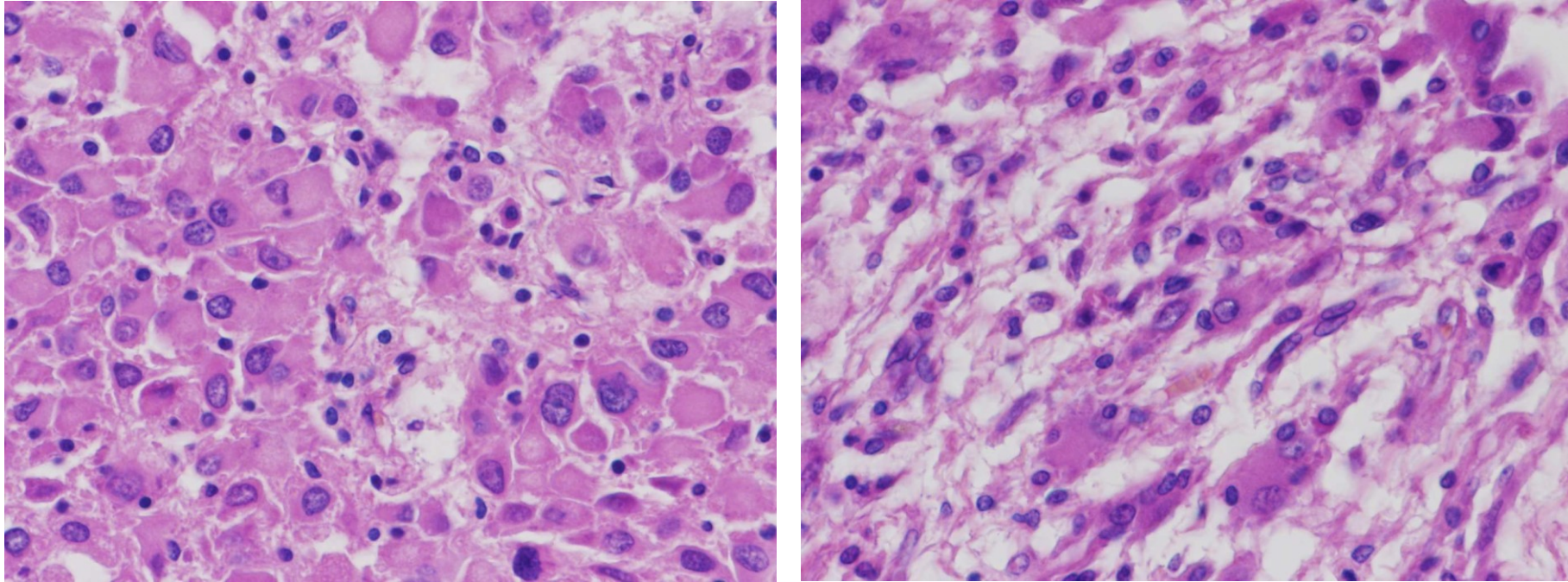
Oligodendrogliom



Ependymom



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 neuronální komponenty vlastního tumoru

(neurochemický profil tumoru, přítomnost hyperexcitabilní neuronální komponenty)

Podíl okolní mozkové tkáně

(cytoarchitektonické a neurochemické změny v peritumorózním kortexu, FCD IIIb)

Změny cévního zásobení, hypoxie (pH, metabolické změny)

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

Nádory PNS

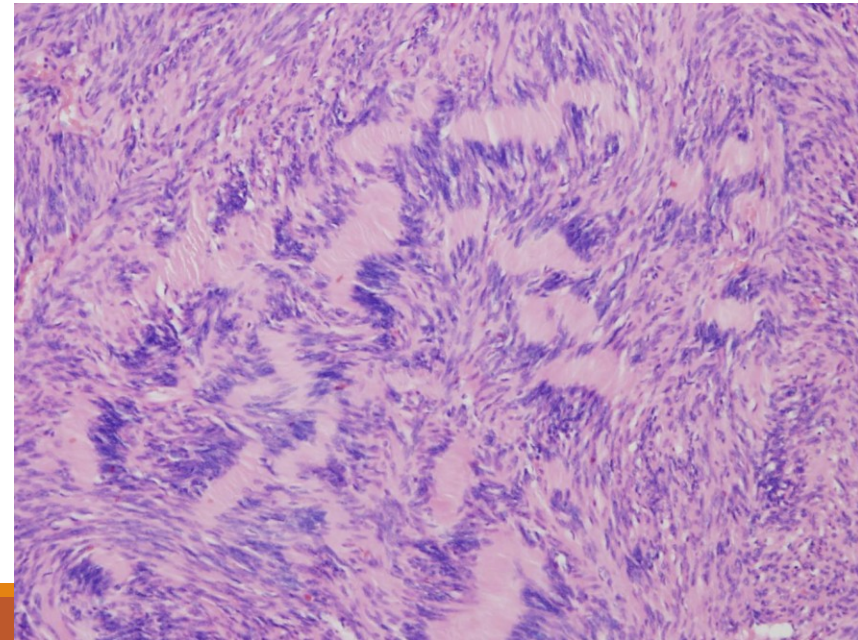
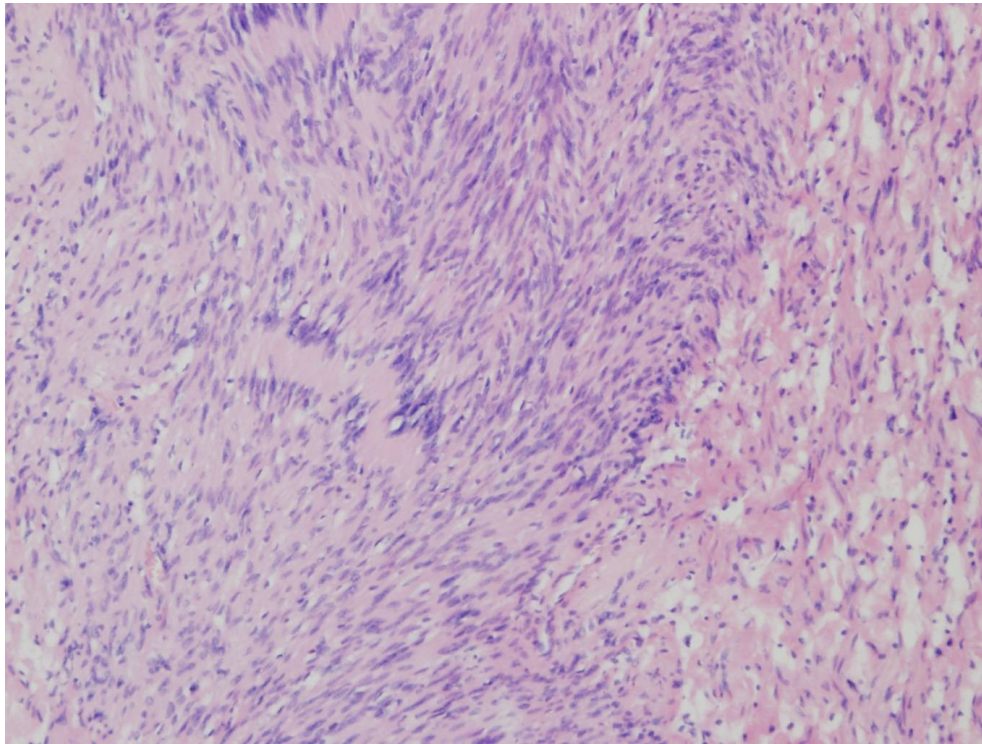
Benigní:

- 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

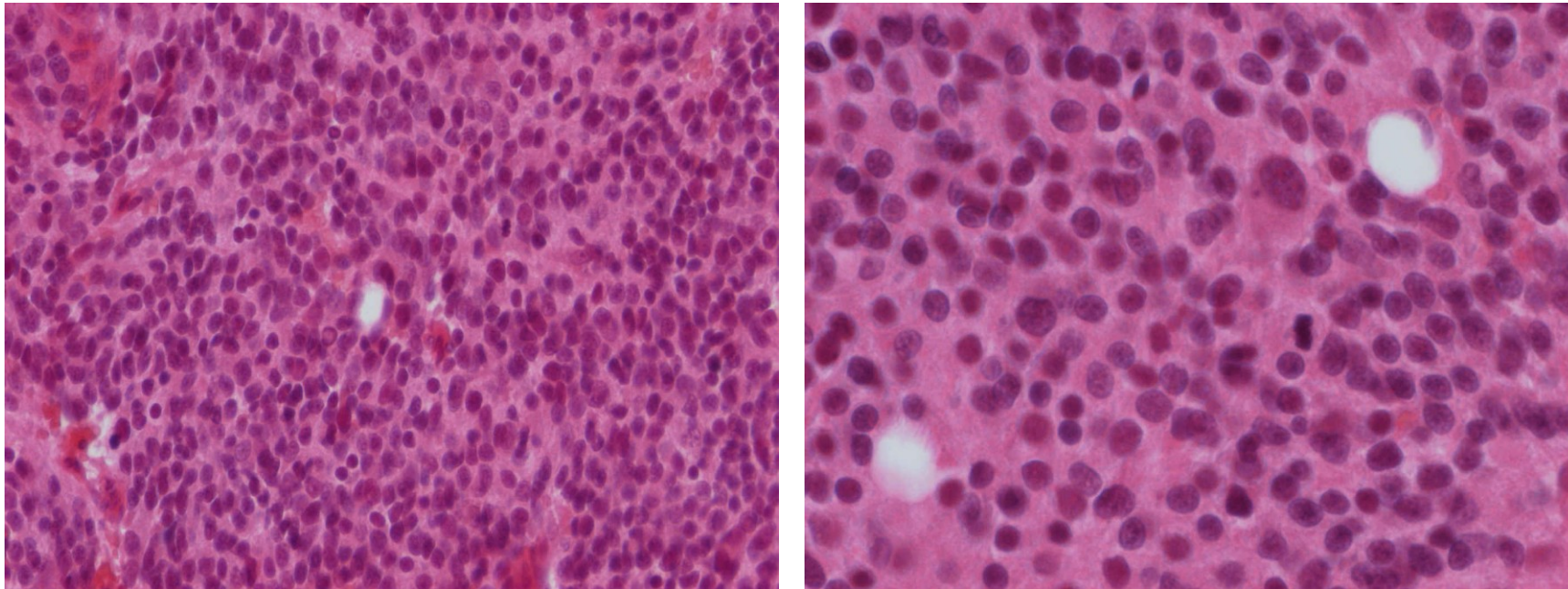
Extraadrenální paraganglia (jugulotympanická, vagální tělíska, karotická tělísk, laryngeální, aorticopulmonální) – **parasymptikus**

- paragangliomy; chemodektomy (karotických tělísk)

Sympatikoadrenální systém

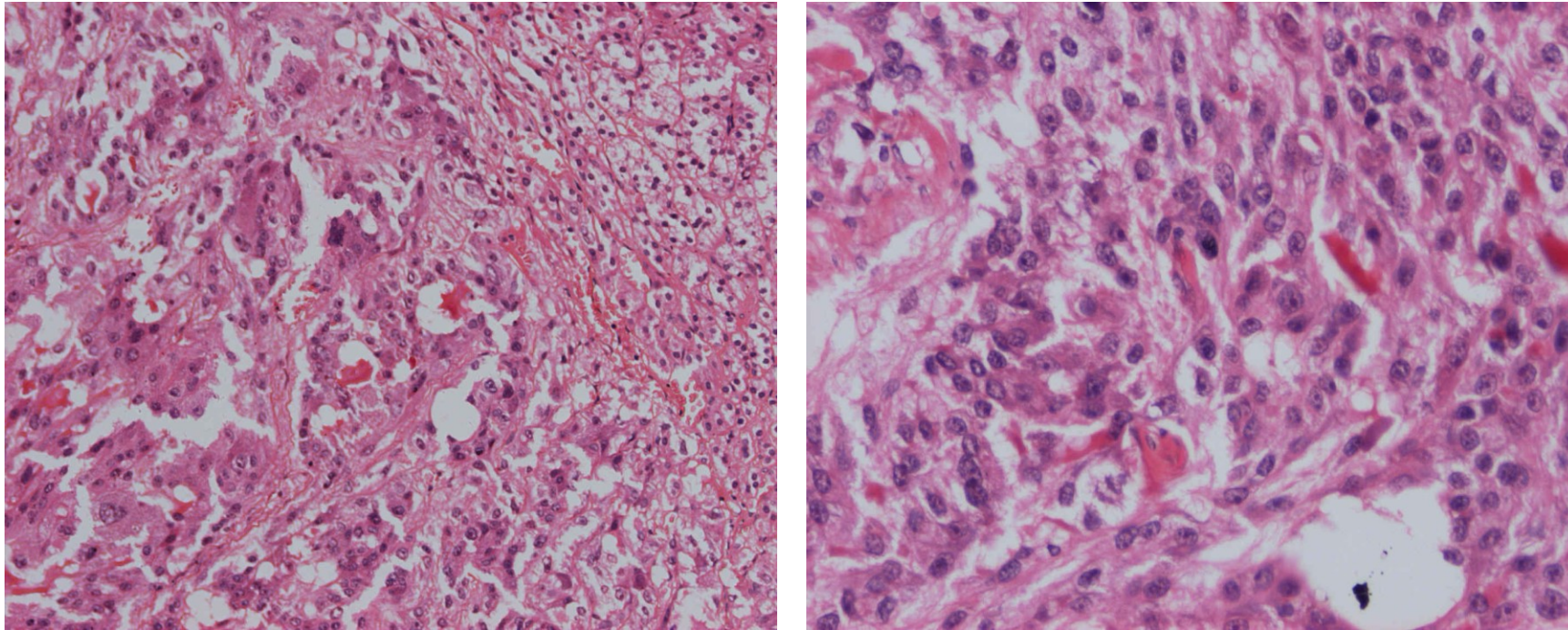
- paragangliomy
- feochromocytom (adrenální medulární paragangliom s produkcí katecholaminů → záchvatovitá hypertenze)
- neuroblastom → ganglioneuroblastom → ganglioneurom

Neuroblastom



Nádor dětského věku (nadledviny, sympatikus), maligní

Feochromocytom



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

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,....

Melanocytické léze

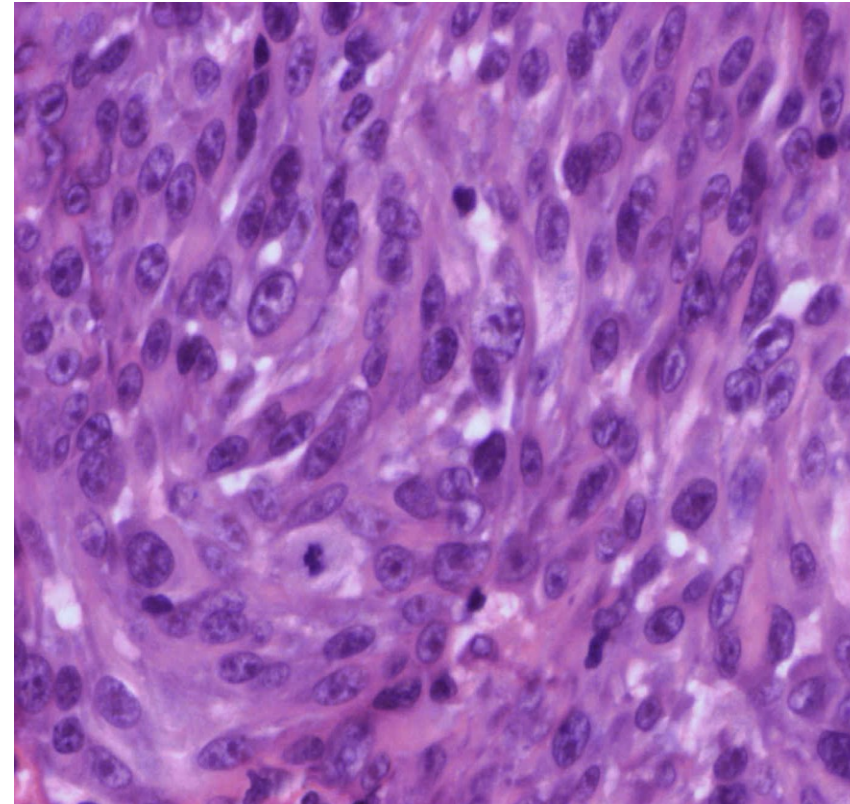
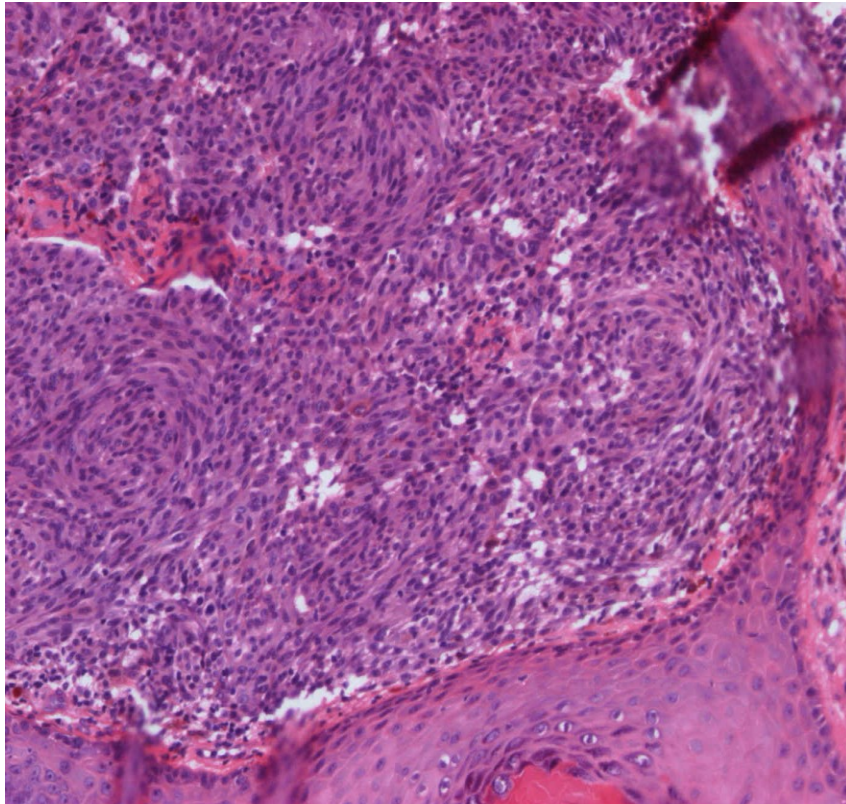
Benigní:

- 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

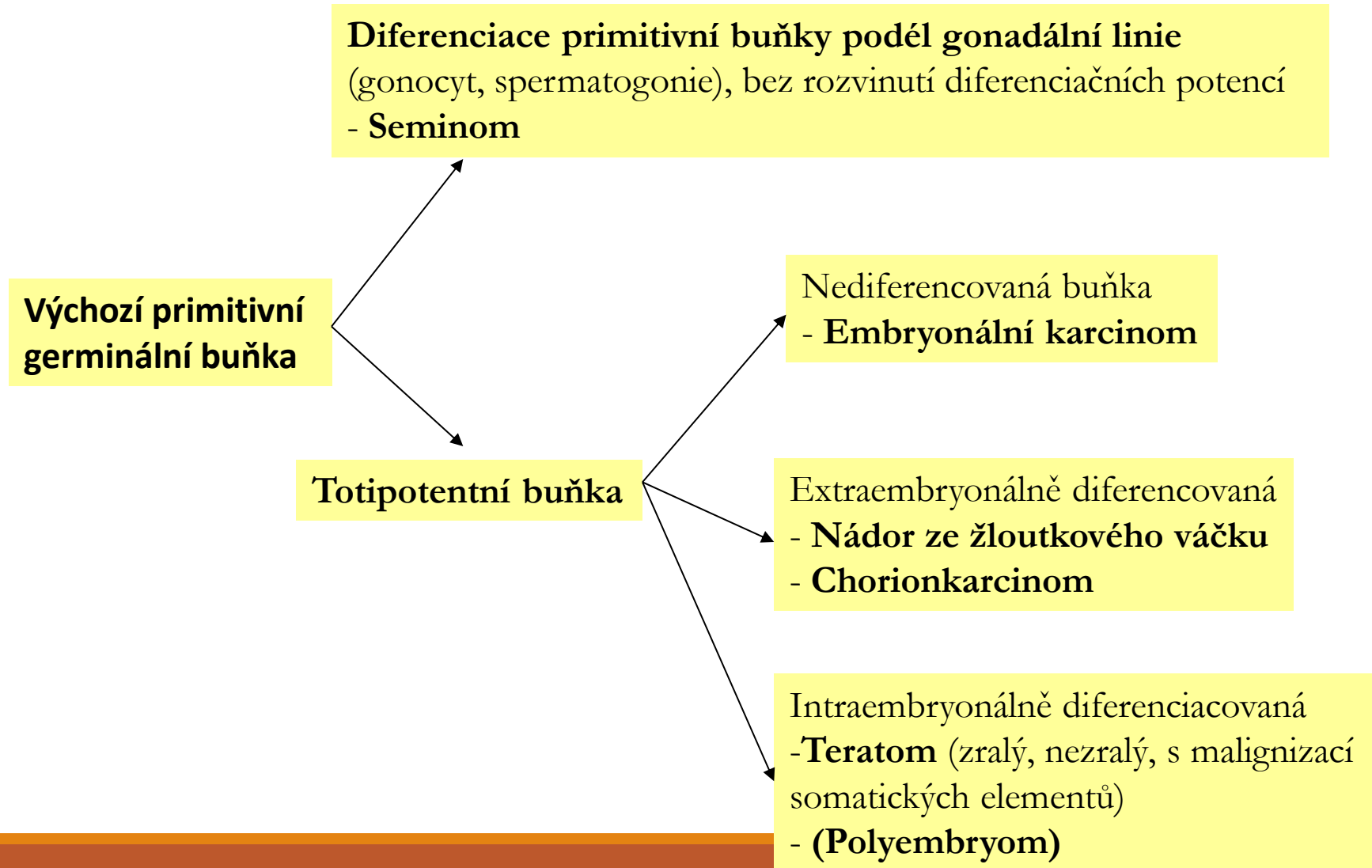
Heterogenní skupina nádorů vycházející z totipotentních buněk na úrovni buněk pohlavních nebo z multipotentních kmenových buněk tkání v na úrovni časných stádií embryonálního vývoje

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

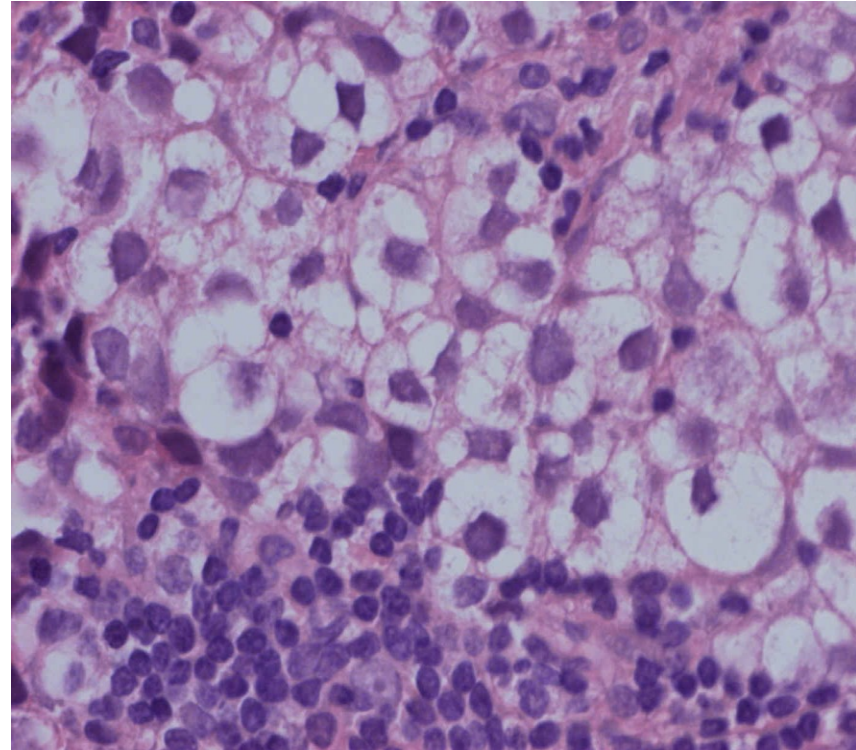
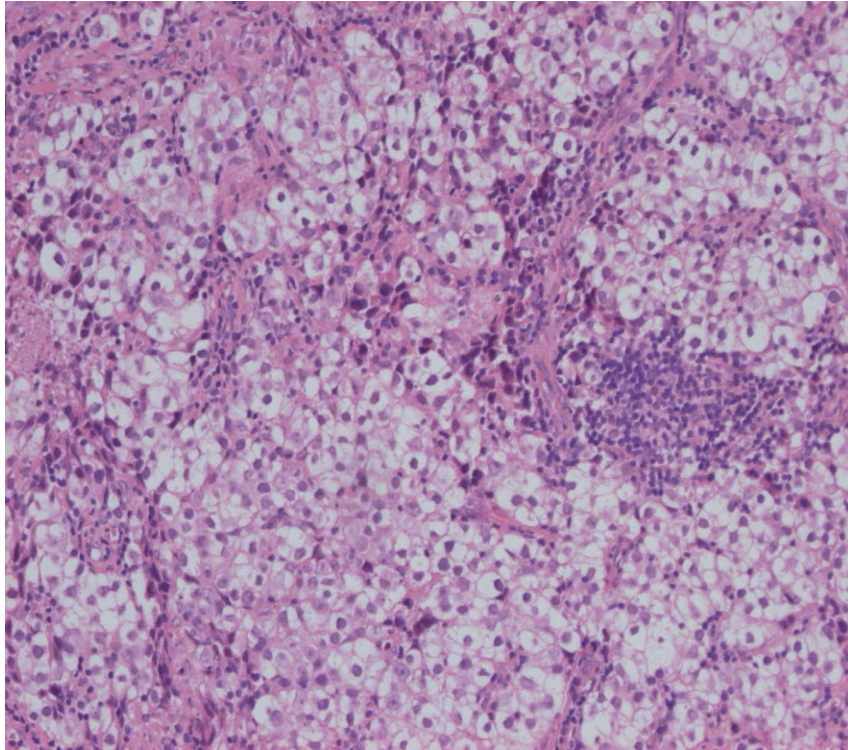
+ ***spermatocytární seminom*** (starší muži, lokálně agresivní, nemetastazující, hlenovitého vzhledu, napodobuje časná stádia spermiogeneze)

Charakteristika germinálních tumorů

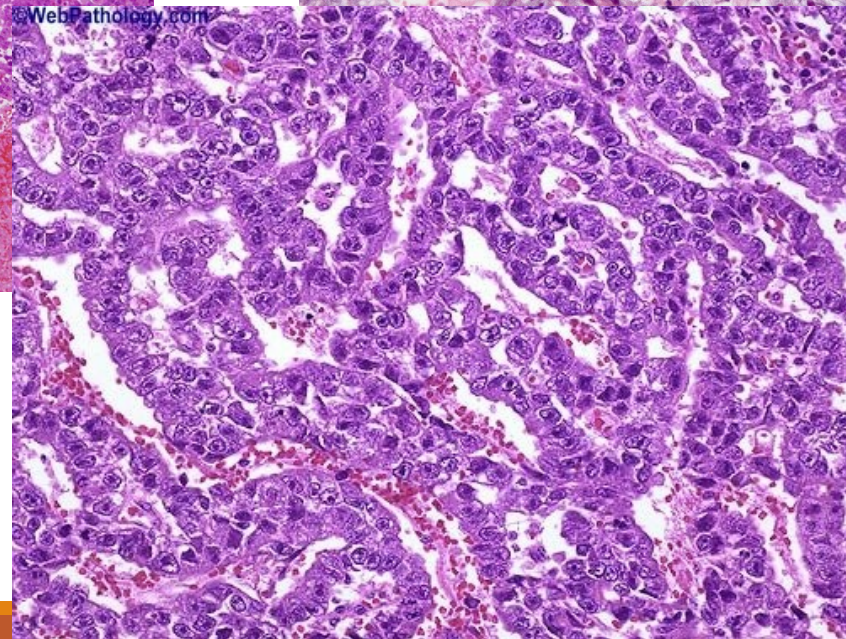
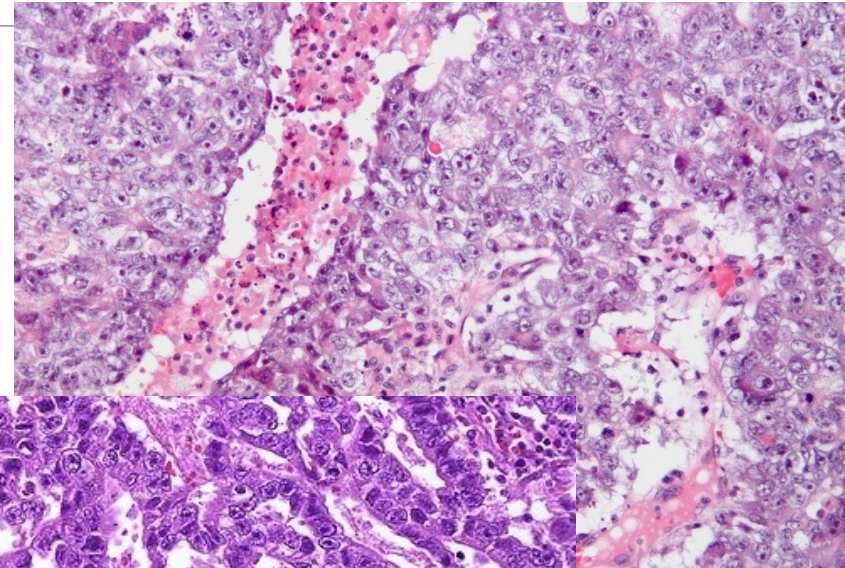
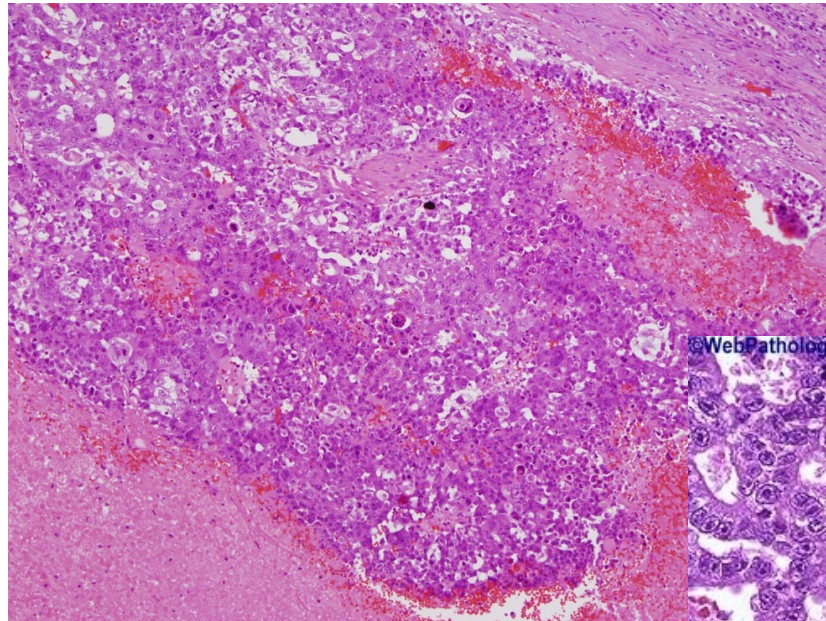
tumor	věk	stavba	onkomarker
Seminom	40-50	Solidní, z polygonálních světlých buněk, lymfocytární infiltrace stromatu.	10 % hCG
Embryonální karcinom	20-30	Nediferencovaný, pleomorfní bb v pruzích, solidně, tubulárně i papilárně; nekrózy	90 % hCG a/nebo aFP
Nádor ze žloutkového váčku	3	Špatně diferencované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

* Bez věkové predilekce

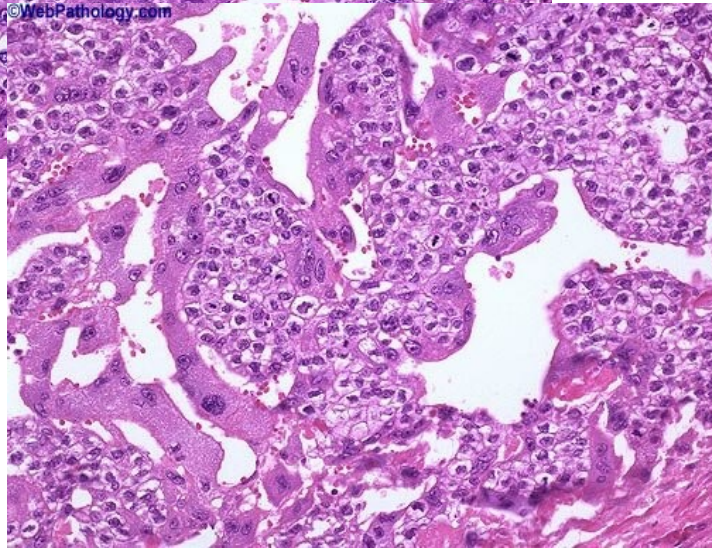
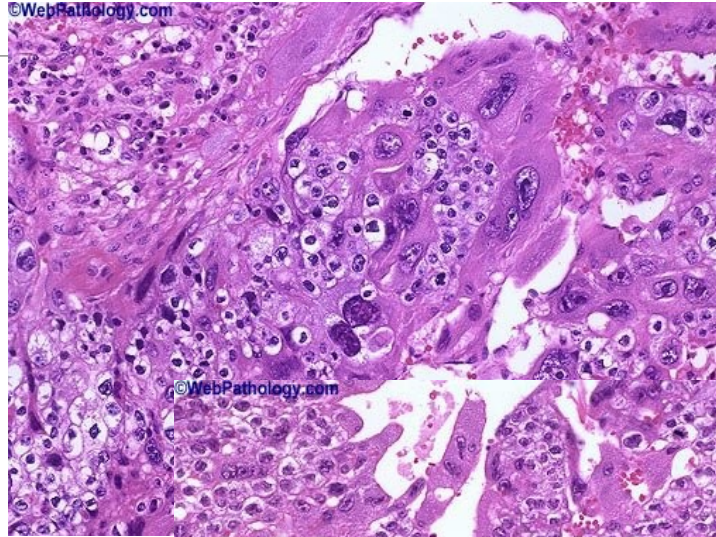
Seminom



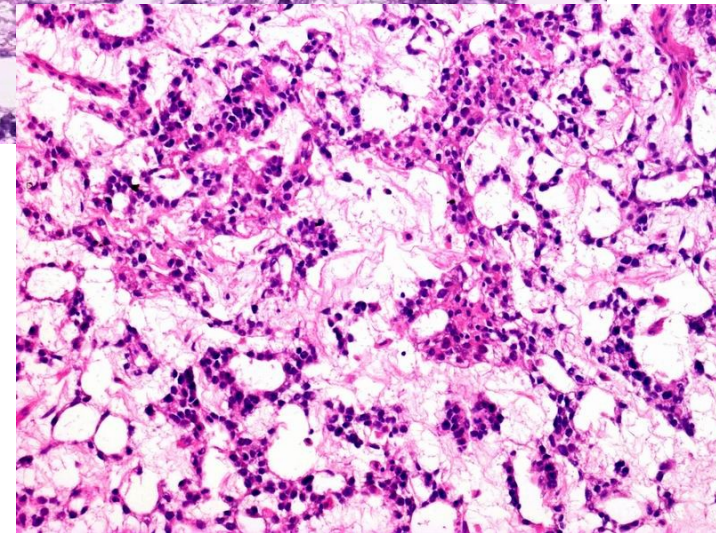
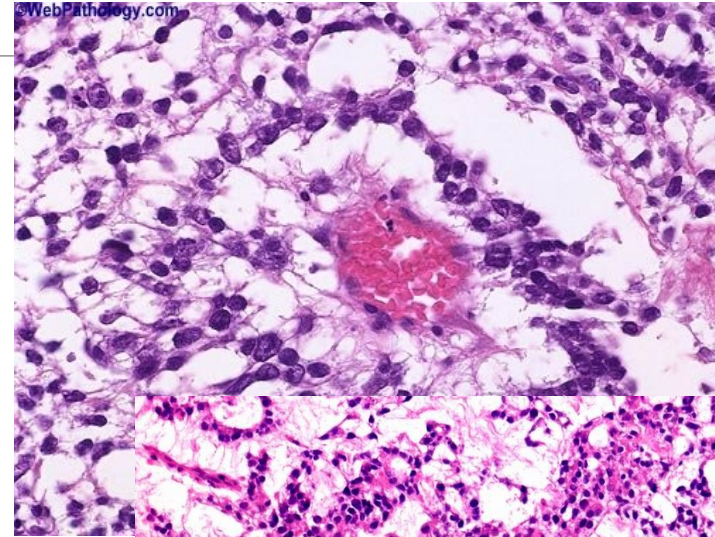
Germinální tumory – nediferencované: embryonální karcinom



Germinální tumory: extraembryonální diferenciace

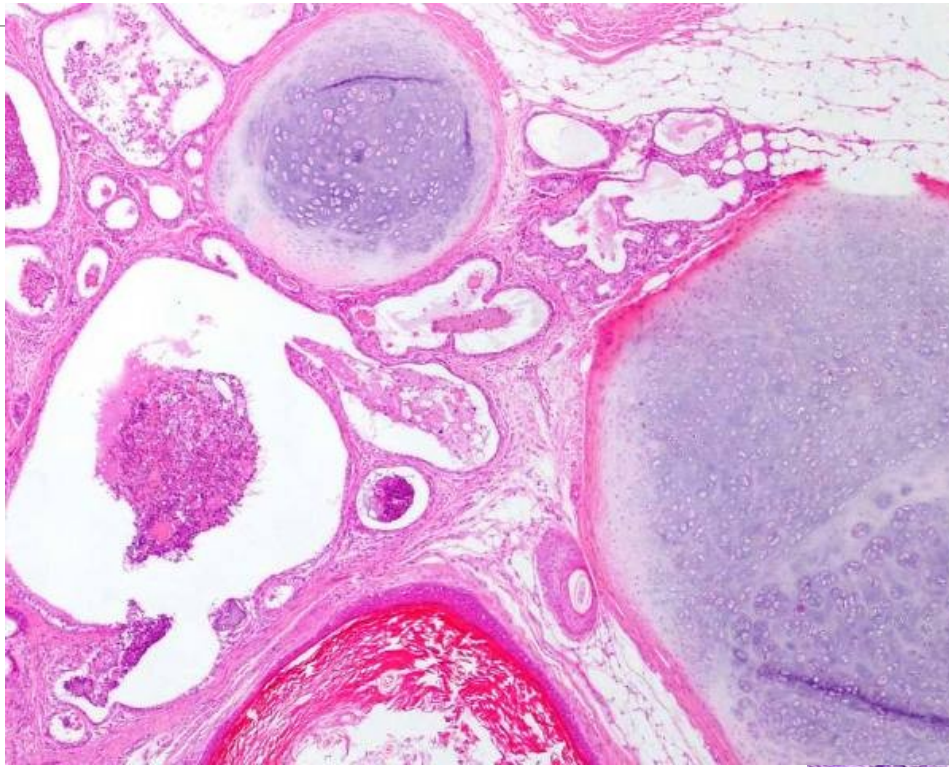


Choriokarcinom

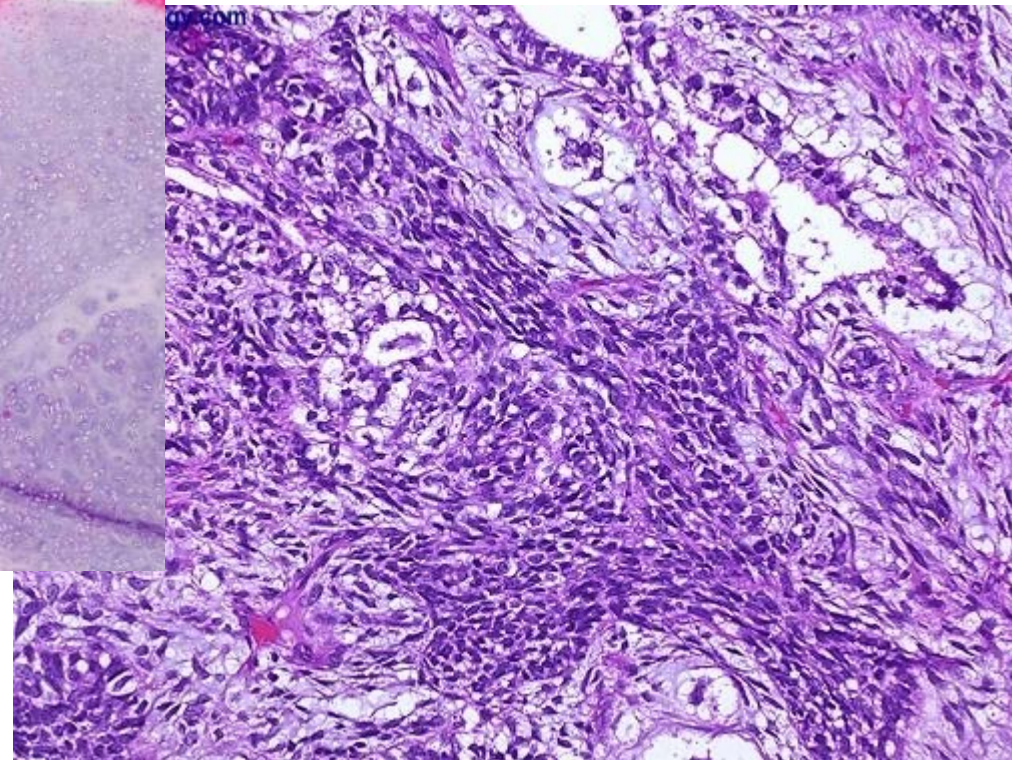


Yolk sack tumor

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

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
Měkkotkáňové		Synoviální sarkom
+ fibrohistiocytární, fibroblastické a myofibroblastické, perivaskulární, gastrointestinální stromální tumory (GIST), nádory nejisté diferenciaci a nediferencované		

+ hematologické malignity: leukémie a lymfomy

Měkké tkáně tkání

vše kromě:

- epitelu
- chrupavky
- kosti
- mozku
- hematopoetické a lymfatické tkáně

Nádory měkkých

v jakémkoli věku, incidence roste s věkem
častěji u hereditárních syndromů (RB, Li Fraumeni (p53), NF)

nomenklatura:

-om / -sarkom

biologické chování:

benigní

intermediální

lokálně agresivní

lokálně agresivní / vzácně metastazující

Maligní

Histogeneze

vychází z **multipotentní kmenové b.** (**NE**vychází ze zralých bb. – ty se většinou nejsou schopny dělit)

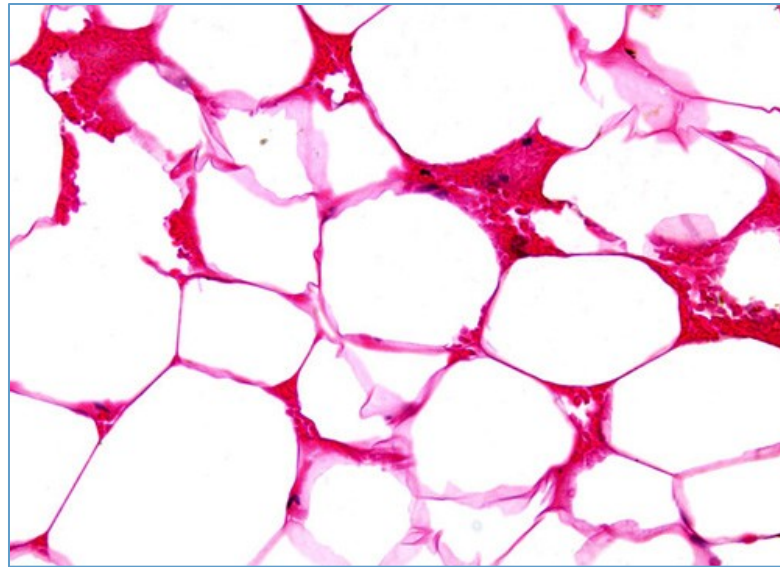
u některých sarkomů není linie diferenciacce známa, nebo není znám nenádorový analog

- synoviální sarkom
- Ewingův sarkom
- extraskeletální myxoidní chondrosarkom

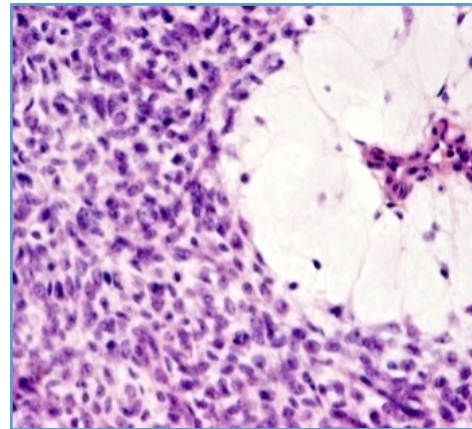
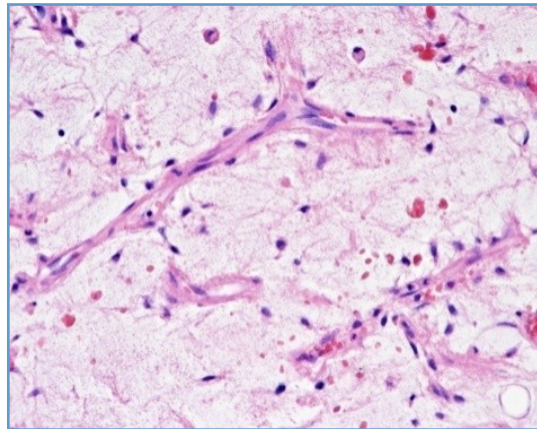
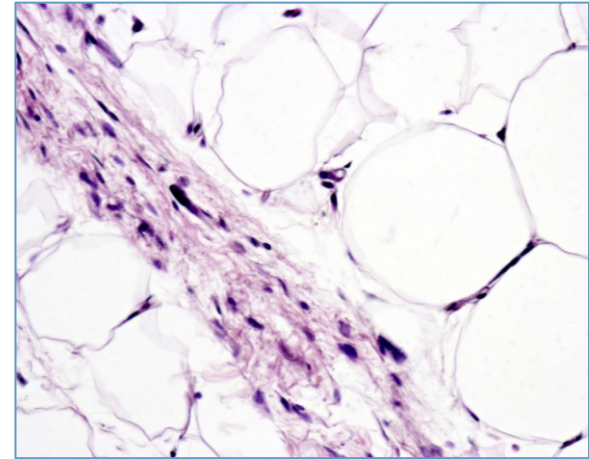
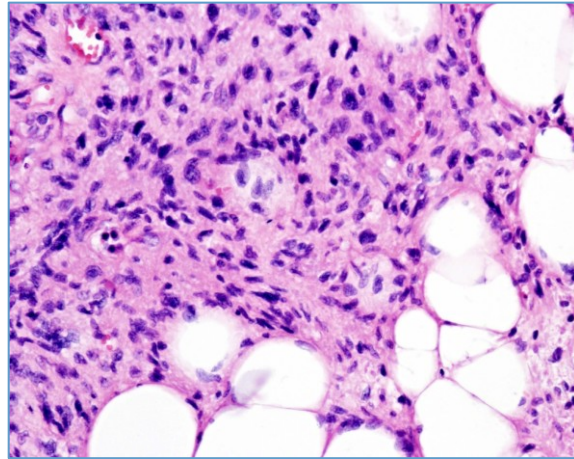
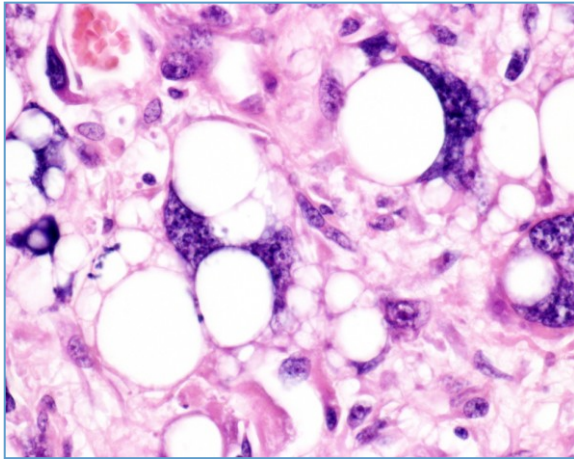
LIPOM

nebolestivý, může být objemný

makro i mikro: - zralá tuková tkáň



LIPOSARKKOM



Nadory FIBROBLASTICKÉ/MYOFIBROBLASTICKÉ

rozsáhlá skupina tumorů

nádorové bb. vykazují znaky fibroblastů a myofibroblastů

benigní: **nodulární fasciitis, fibromy, solitární fibrózní tu...**

Intermediární: **fibromatózy, dermatofibrosarcoma protuberans**

maligní: **fibrosarkom, myxofibrosarkom**

Nádory “FIBROHISTIOCYTÁRNÍ”

vychází z fibroblastů, připomínají makrofágy

benigní: benigní fibrózní histiocytem, tenosynoviální obrovskobuněčný tumor - lokalizovaný

intermediární: tenosynoviální obrovskobuněčný tumor -difúzní

Nádory PŘÍČNĚ PRUHOVANÉHO SVALU

benigní << rabdomyosarkomy

rabdomyom

- vzácný
- kardiální, velmi vzácně extrakardiální (hlava & krk, vnitřní genitál)

rabdomyosarkom

- embryonální
- alveolární
- pleomorfní – dospělí

} děti/puberta, hlava&krk a urogenitál

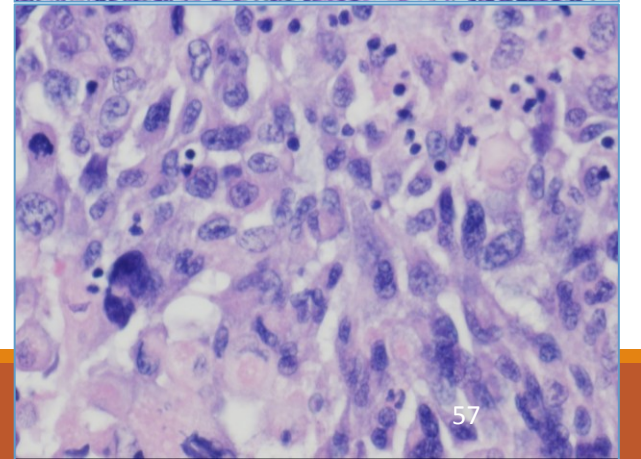
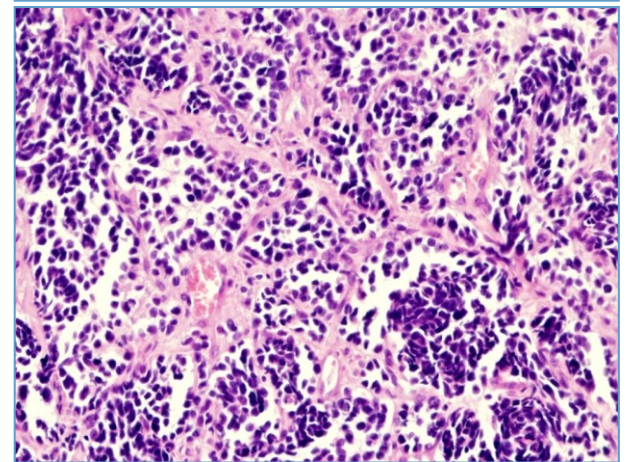
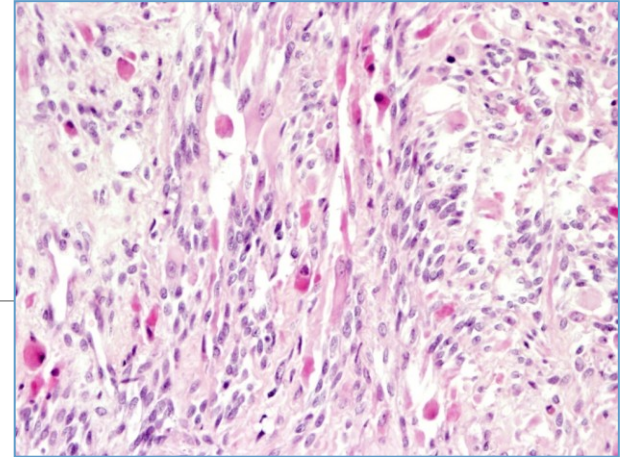
RABDOMYOSARKOM

velmi agresivní, časná mts (plíce)

mikro:

- primitivní bb. – rbdomyoblasty
- někdy příčné žíhání cytoplazmy
- „pavoukovité“ bb.
- „lymfoidní“ bb.
- pleomorfní

alveolární RMS – přestavba *PAX3* nebo *PAX7* genu



Nádory HLADKÉ SVALOVINY

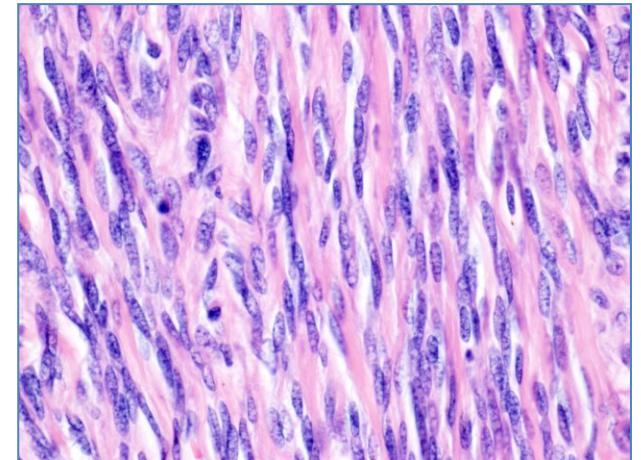
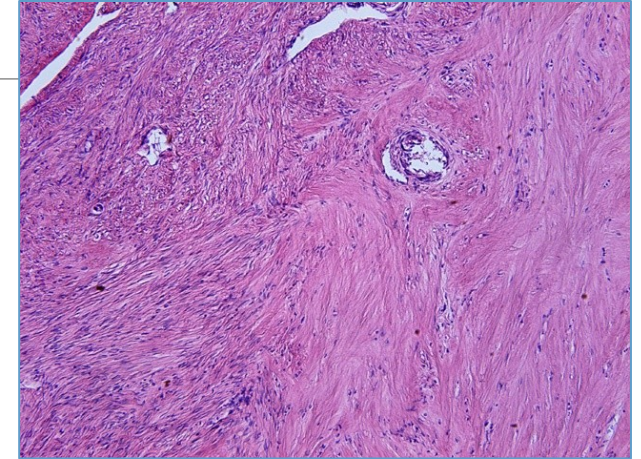
TU mimo kůži a dělohu (jiná klinika, jiná prognóza)

leiomyom

- v měkkých tkáních velmi vzácný
- končetiny, retroperitoneum

leiomyosarkom

- retroperitoneum
- stěna velkých cév
- hluboké tkáně končetin



Nádory VASKULÁRNÍ

benigní

- hemangiom (kapilární, kavernózní), lymfangiom

intermediální

- Kaposiho sarkom (HHV8)

maligní

- epiteloidní hemangioendoteliom
- angiosarkom

HEMANGIOMY

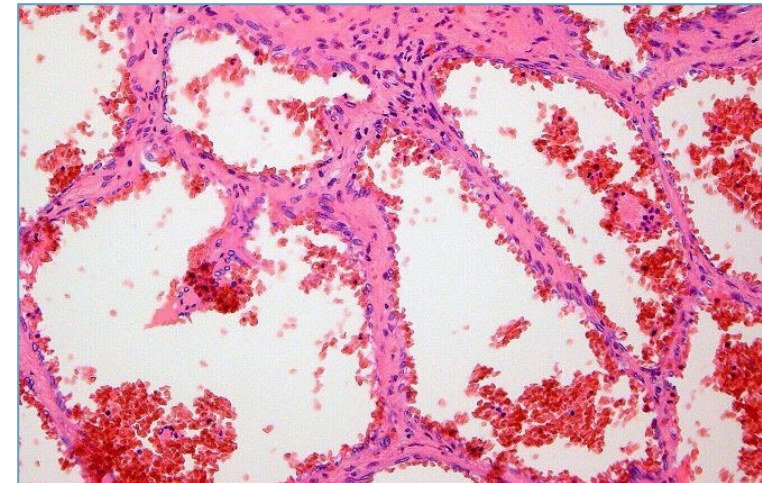
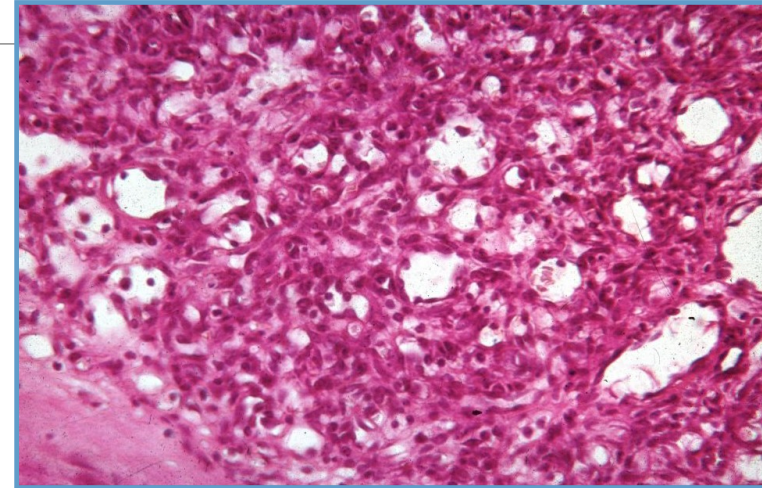
velmi běžné

patogeneze

- malformace
- reaktivní procesy
- pravé nádory

makro

- modravé uzlíčky i neohraničeně rostoucí



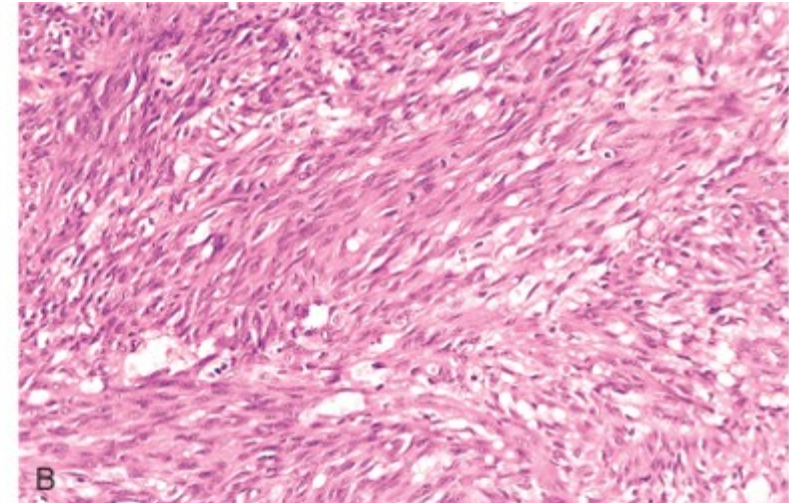
KAPOSIHO SARKOM

lokálně agresivní

typicky na kůži (skvrny, uzly), může postihnout i vnitřní orgány, často u HIV+ (HHV8+)

mikro:

- vřetenité bb. + fibróza + „kapiláry“

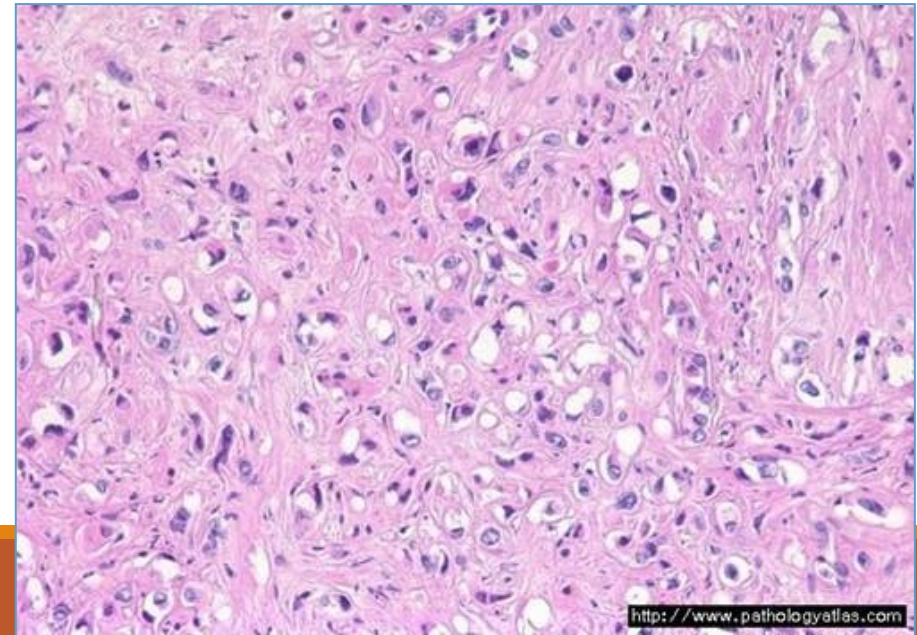
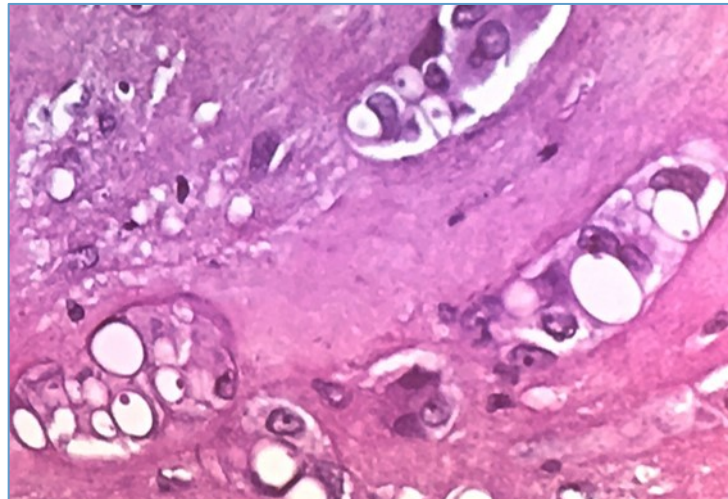


EPITELOIDNÍ HEMANGIOENDOTELIOM

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 v terénu:

- předchozího ozáření (za 10 i více let)
- chronického lymfedému (Stewartův-Trevesův sy)

většinou kožní, v měkkých tkáních <1/4

neohraničeně rostoucí, velmi prokrváčené TU

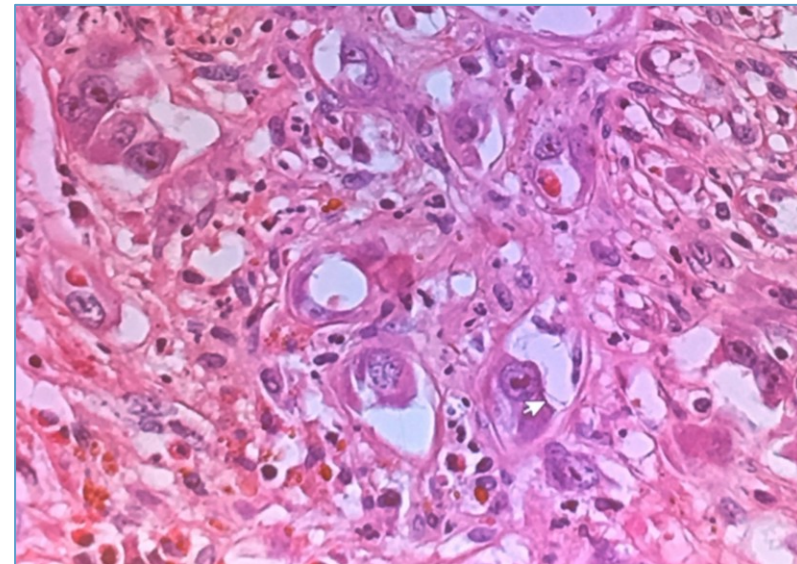
ANGIOSARKOM

extrémně agresivní

- rozsáhlé mts do plic, kostí, měkkých tkání, LU

mikro:

- různá podobnost s krevními cévami
- dg. mnohdy obtížná (nutný panel IHC!)



Nádory NEJISTÉ DIFERENCIACE

nelze určit linii diferenciaci nebo nemají nenádorový analog

např.:

- atypický fibroxantom
- extraskeletální myxoidní chondrosarkom
- epiteloidní sarkom
- **synoviální sarkom**
- extraskeletální Ewingův sarkom

SYNOVIÁLNÍ SARKOM

cca 10% STS

agresivní, mladí dospělí

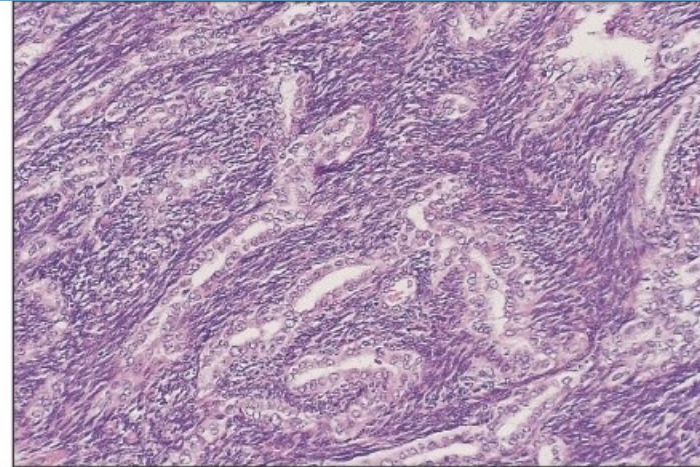
NESOUVISÍ se synoviální membránou

kdekoli v měkkých tkáních, nejčastěji kolem kolene

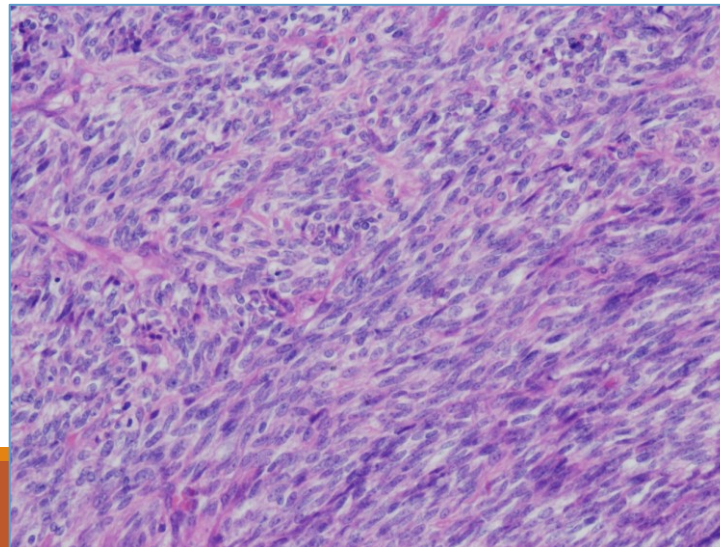
mikro:

- bifázický (vřeten. bb. + žlásky)
- monofázický vřetenobun.
- (nízce diferencovaný)

přestavba genu *SS18*



© 2007 Elsevier Ltd. Fletcher: Diagnostic Histopathology of Tumors



NEDIFERENCIOVANÉ sarkomy

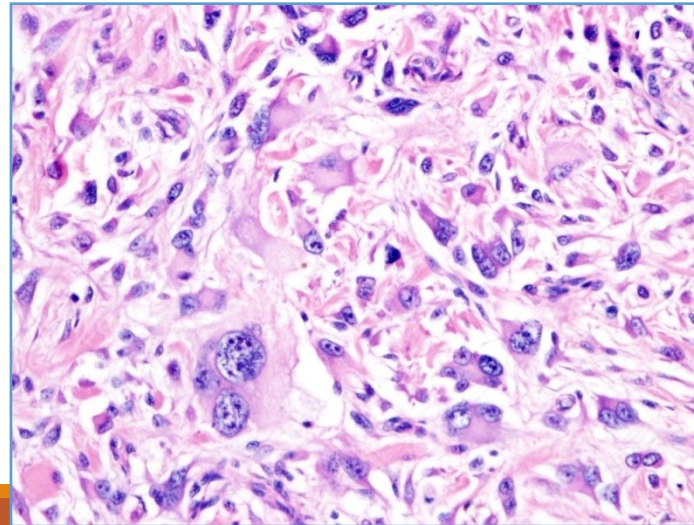
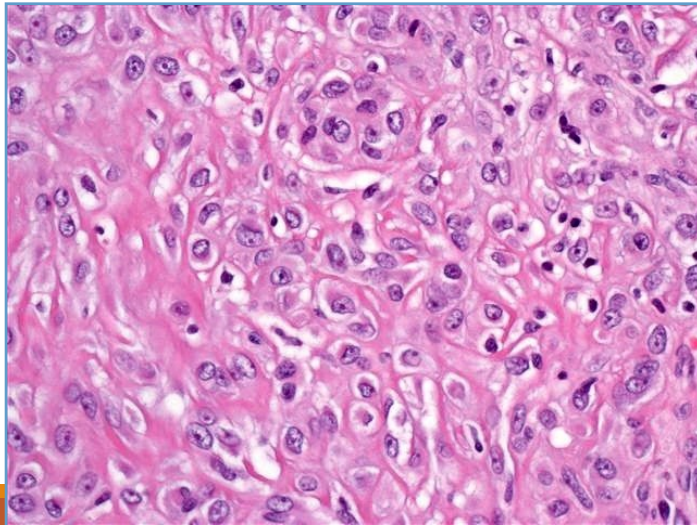
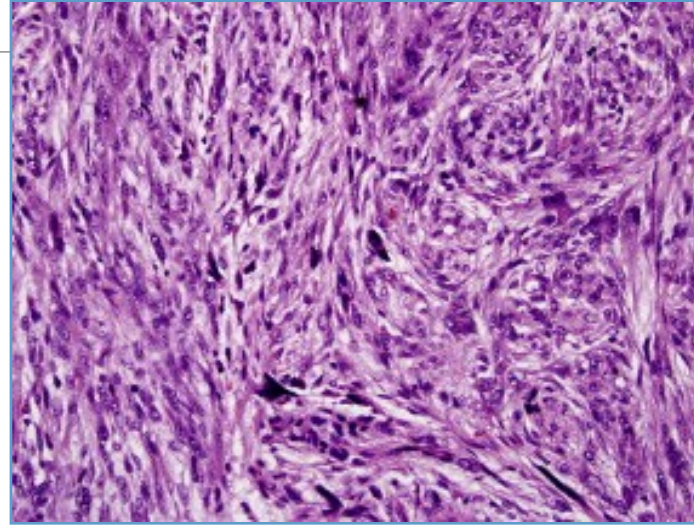
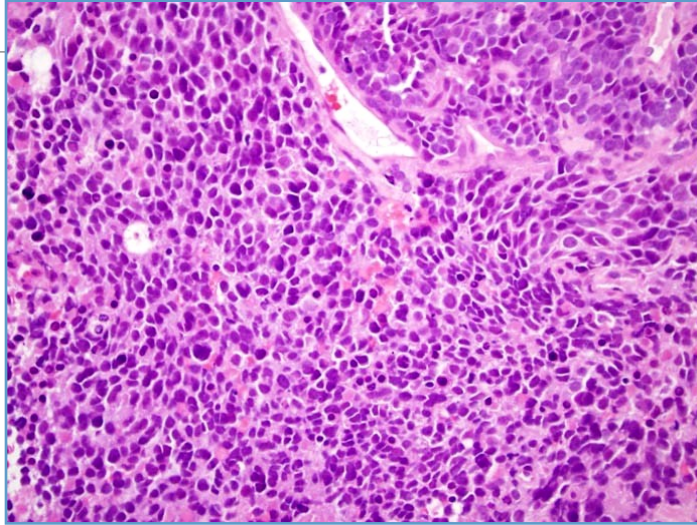
velmi agresivní, mts do plic

dostupnými technikami nelze prokázat linii diferenciace – **dg. per exclusionem**

klasifikovány dle mikroskopické morfologie

- kulatobuněčné
- epiteloidní
- vřetenobuněčné
- pleomorfní (obsolentní pojmenování: maligní fibrózní histiocytoom)

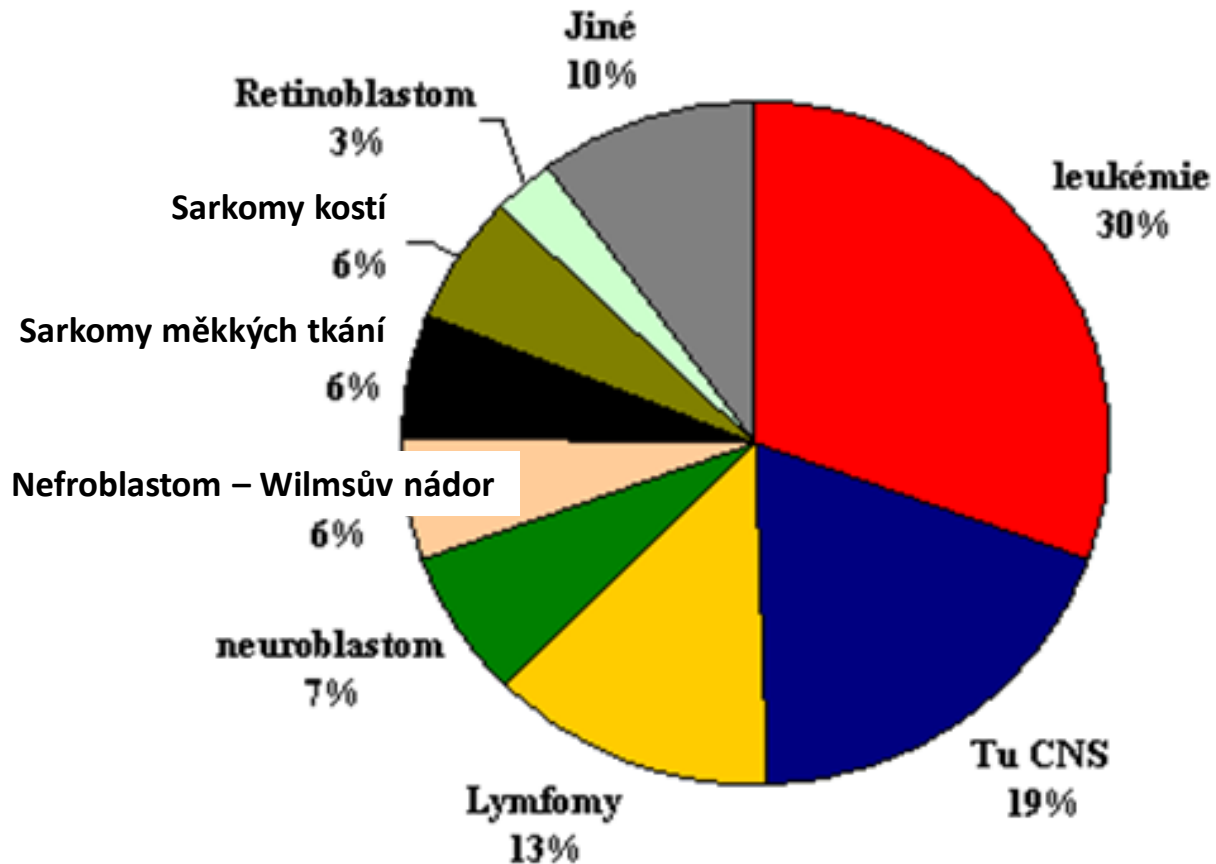
NEDIFERENCIOVANÉ sarkomy



Nádory kostí a chrupavky

Viz systémová patologie

Nádory dětského věku



Věkové rozdíly:

- Do 5 let

ALL

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

- 10-15 let:

lymfomy (NHL, HL)

kosti: osteosarkom, Ewingův sarkom

germinální nádory

Nádory dětského věku: Leukémie a lymfomy

Akutní lymfoblastické leukémie/lymfomy (z prekurzorových B a T buněk)

85 % B-ALL (většinou leukemické formy)

15 % T-ALL (spíše lymfomy)

Lymfomy (z periferních B a T buněk)

Burkittův lymfom (periferní non Hodgkinský B lymfom)

Anaplastický velkobuněčný lymfom (periferní non Hodgkinský T lymfom)

Difúzní velkobuněčný B lymfom (periferní non Hodgkinský B lymfom)

Hodgkinův lymfom (nodulární skleróza, smíšená buněčnost)

Nádory dětského věku: nádory CNS a PNS

CNS

2/3 v zadní jámě lební

Meduloblastom

(embryonální vysoce maligní nádor, kolem 4. komory, vermis mozečku, generalizace likvorem)

Pilocytární astrocytom, ependymom, kraniofaryngom,.....

PNS

Neuroblastom

- nádor sympatiku (dřeň nadledvin, retroperitoneum); maligní
- zralejší formy: ganglioneuroblastom/ganglioneurom (benigní, u dospělých)

Nádory dětského věku: ostatní

Nefroblastom

- Maligní nádor ledvin, s dobrou prognózou – léčitelný

Rabdomyosarkom

- Embryonální (mladší školní věk, často pod sliznicemi, v oblasti pánevního dna)

- Alveolární (starší školní věk, končetiny, retroperitoneum, hlava, krk)

Osteosarkom

- Adolescenti, velké kosti, agresivní

Ewingův sarkom/PNET (primitivní neuroektodermální tumor)

- Adolescenti, mladí, agresivní nádor, kostní dřeně + dalších lokalizací

Nádory dětského věku: ostatní

Retinoblastom

- nádor sítnice; sporadický i familiární

Hepatoblastom

- embryonální nádor jater

Germinální nádory

- zralé i nezralé teratomy, nejčastěji gonadálně

Děkuji za pozornost....

