

# 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

---

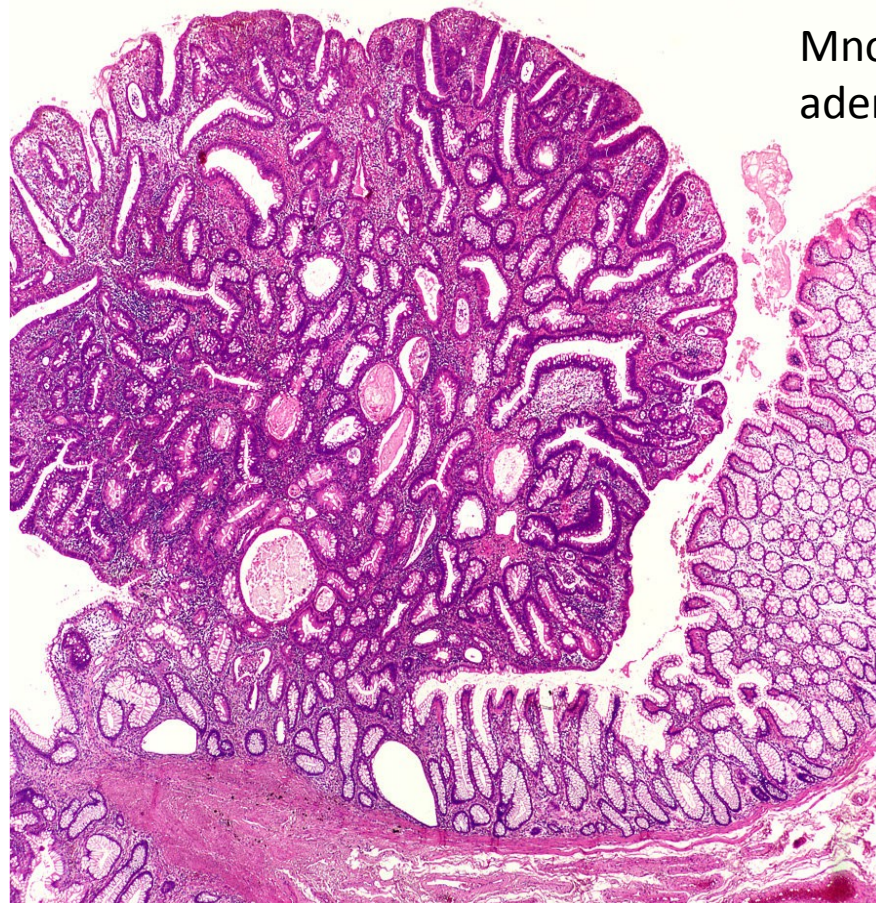
Adenomy tlustého střeva – adenomatózní polypy:

- 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

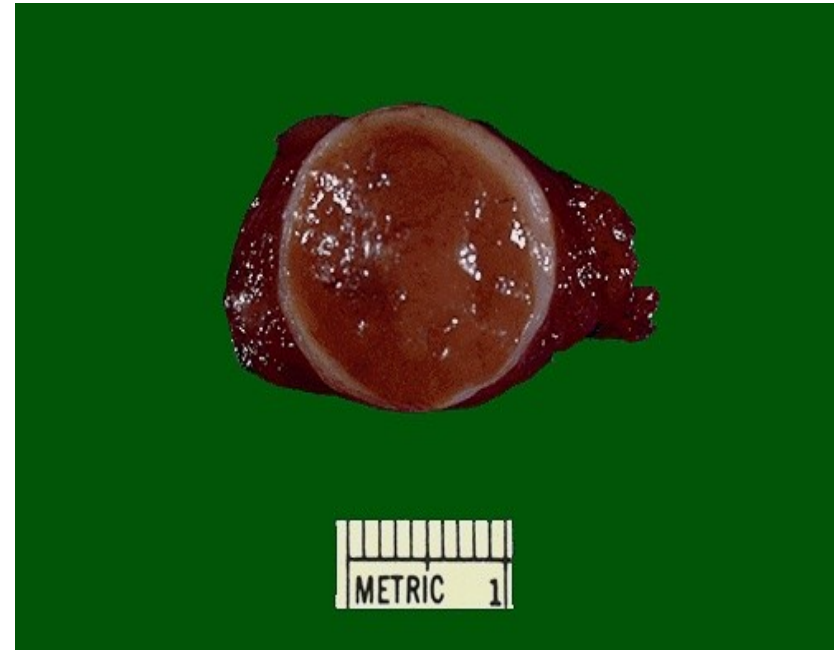
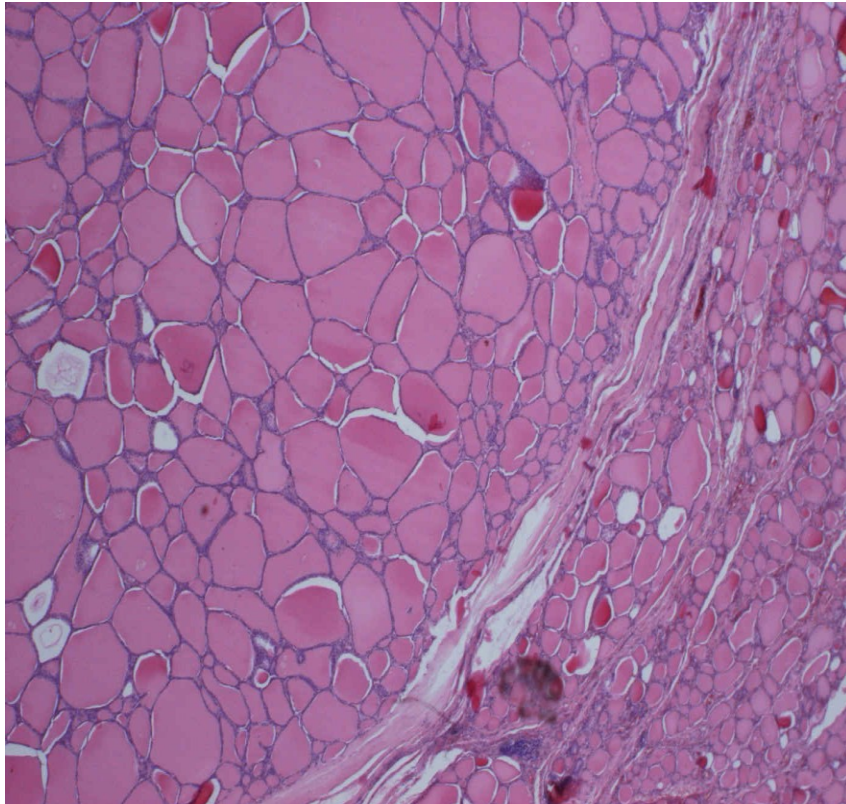


Mnohočetné polypy u familiární adenomatózní polypózy (AD; APC gen)

Tubulární adenom, low grade dysplazie

# Folikulární adenom štítné žlázy

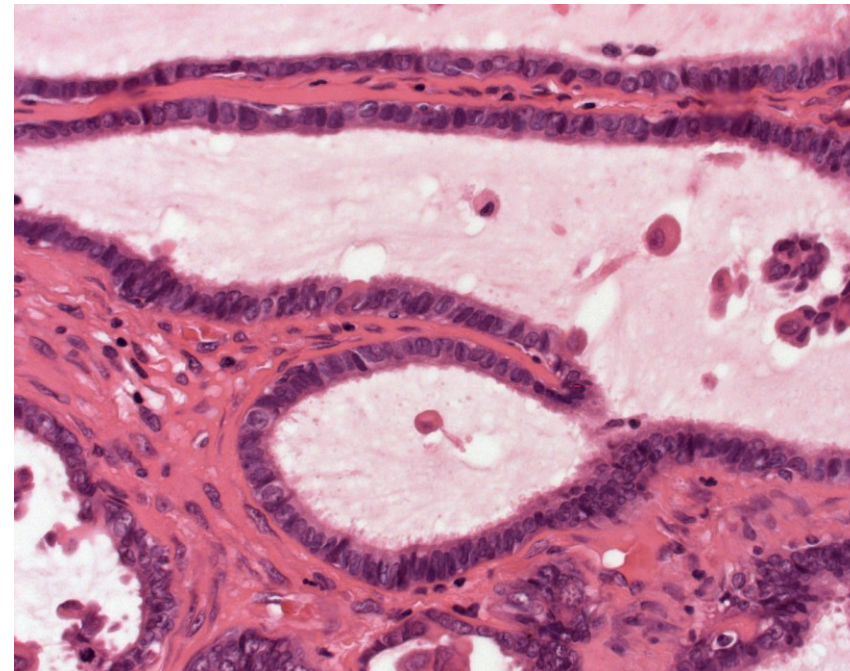
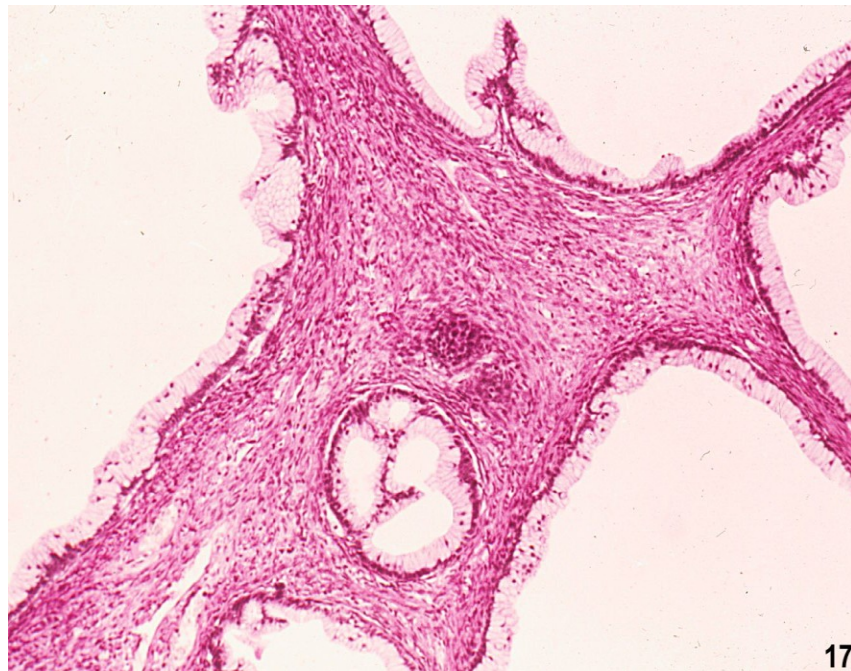
---





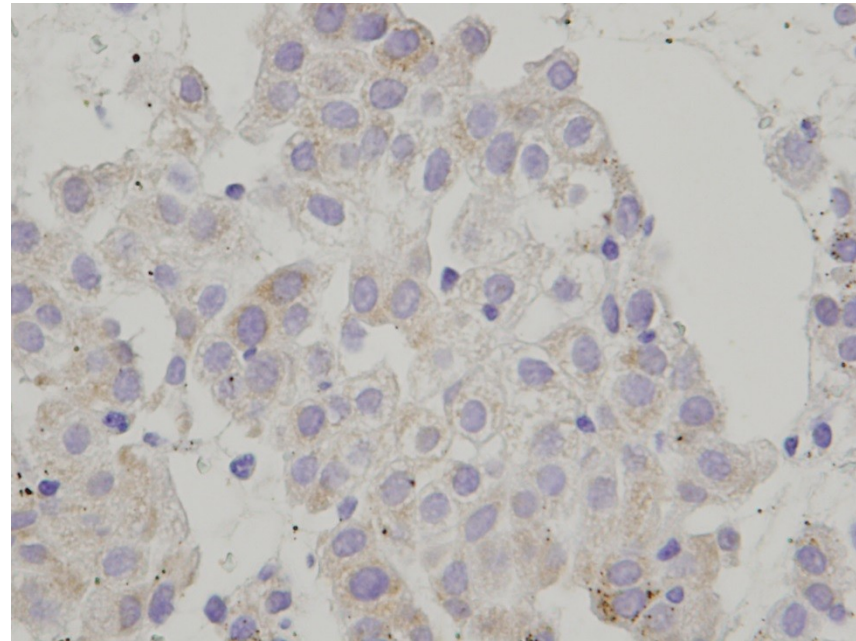
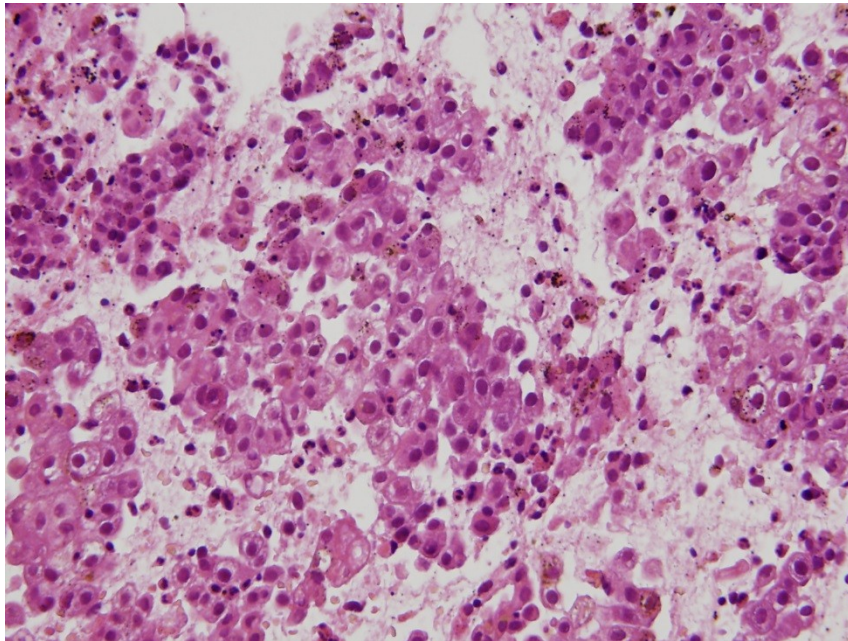
# Mucinózní vs serózní cystadenom ovaria

---



# Onkocytom

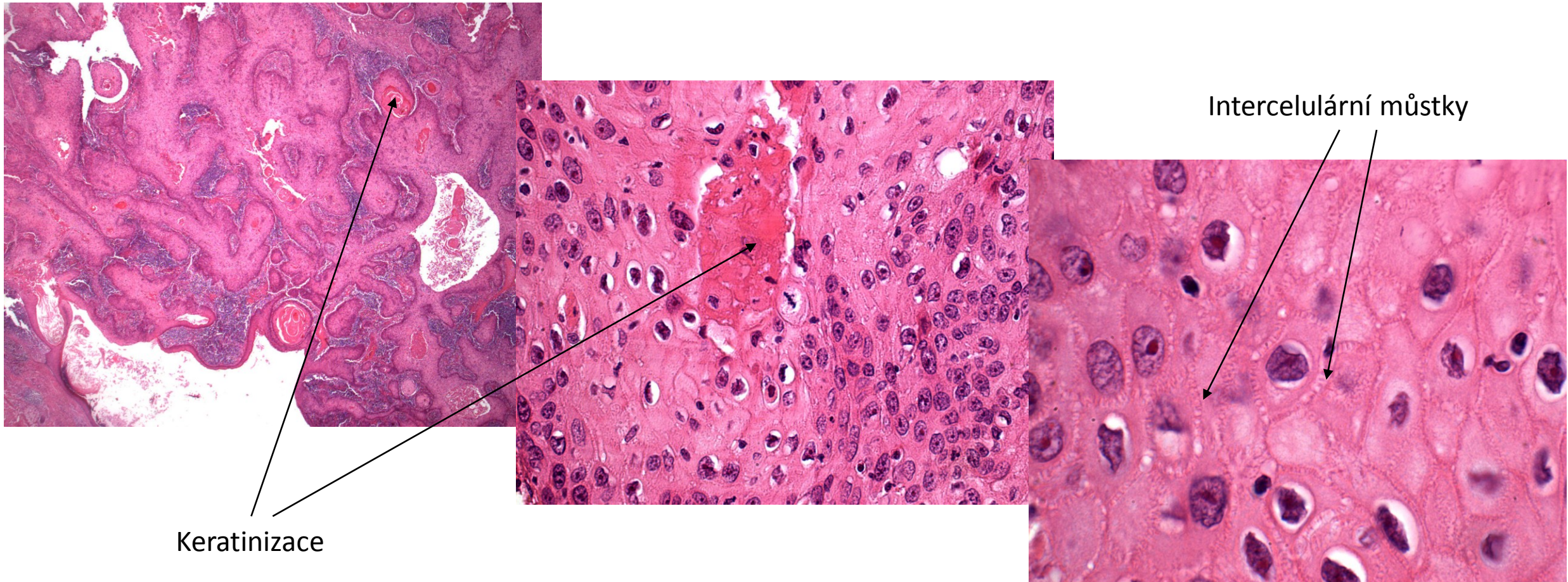
---



Pozitivní průkaz exprese mitochondriálního antigenu

# Dlaždicobuněčný karcinom

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

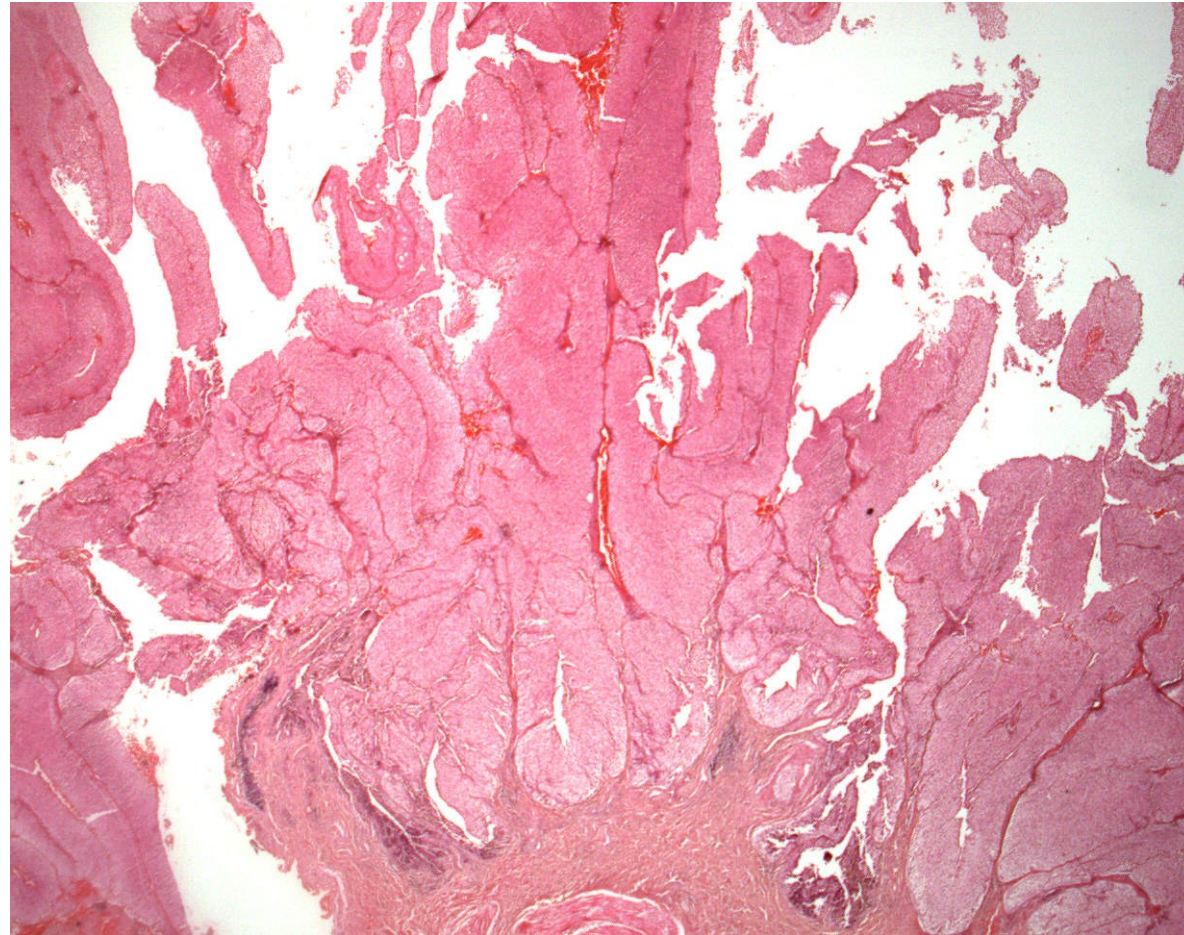


Keratinizace

Intercelulární můstky

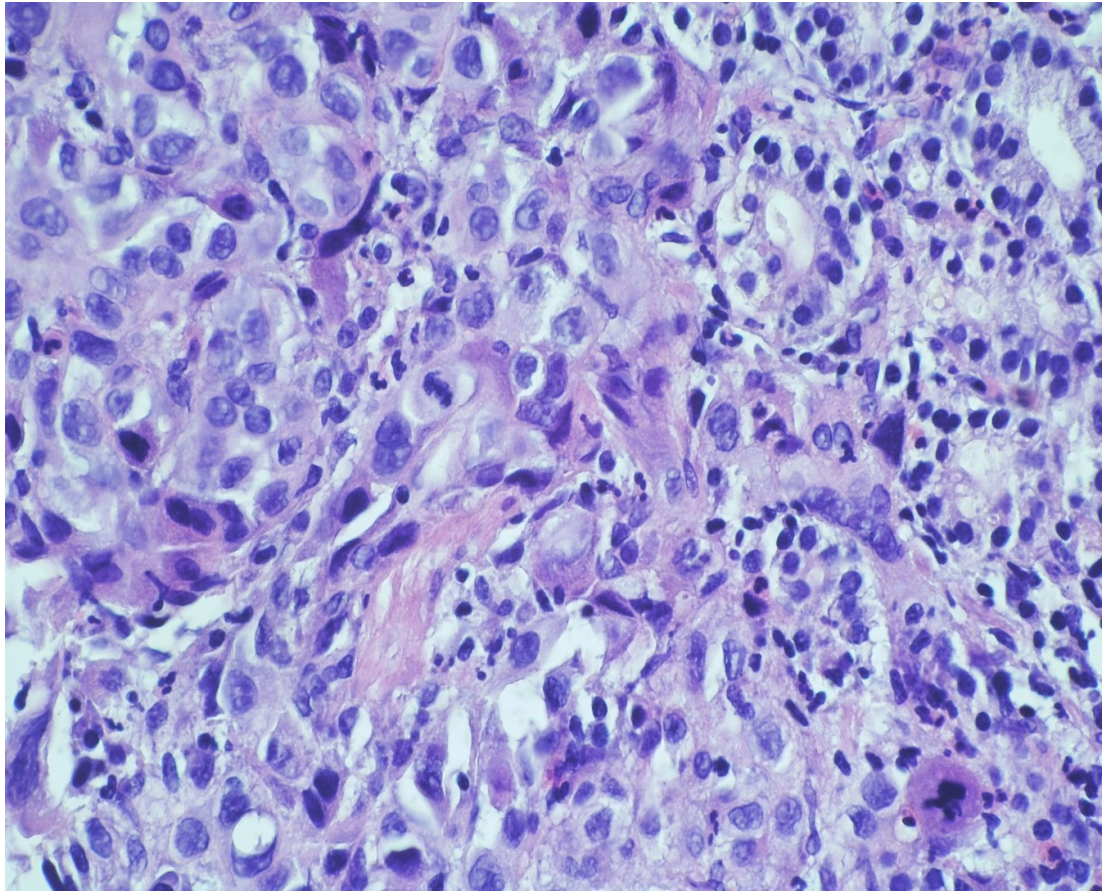
# Papilokarcinom močového měchýře

---



# Nízce diferencovaný karcinom

---



V diagnostice nízce diferencovaných nádorů  
využití imunohistochemie

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

# Adenokarcinomy

## (maligní, ze žláзовého epitelu)

---

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

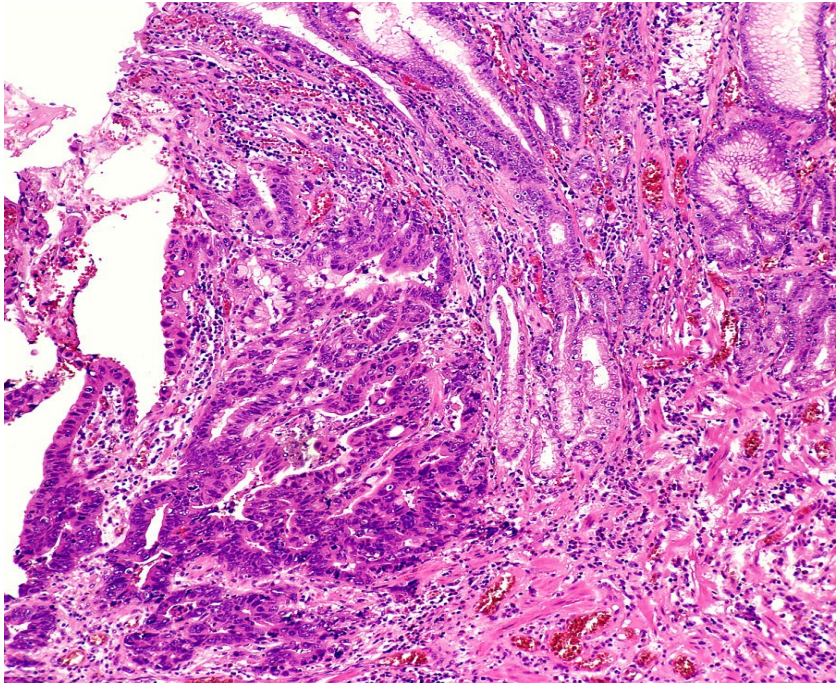
### Adenokarcinomy GIT (kolorektální, žaludku):

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

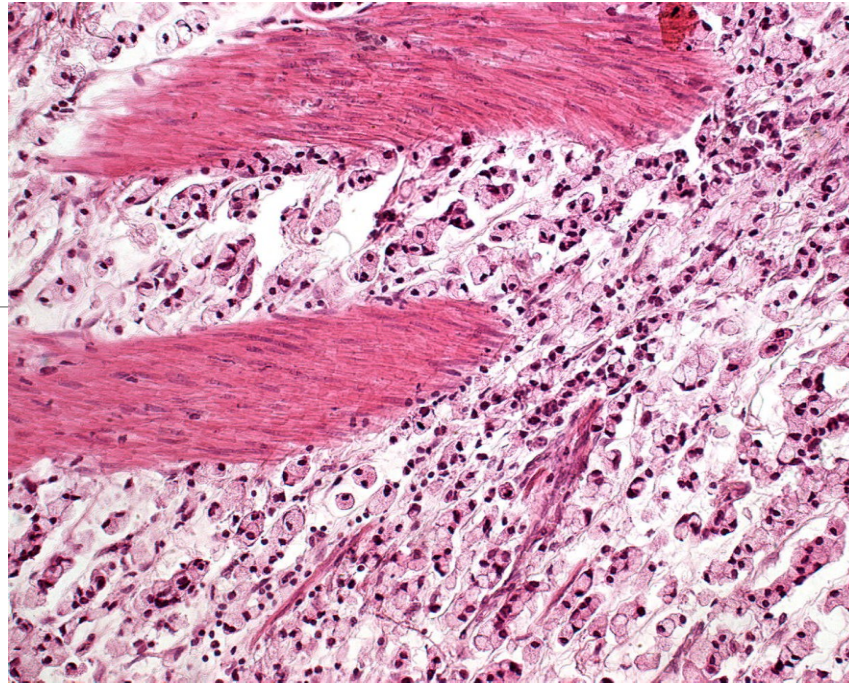
Hepatocelulární karcinom (trabekulární)

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

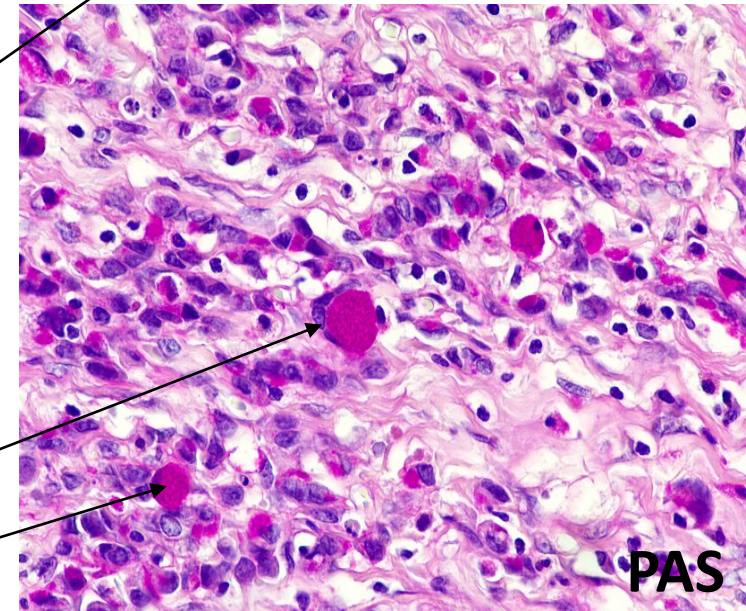
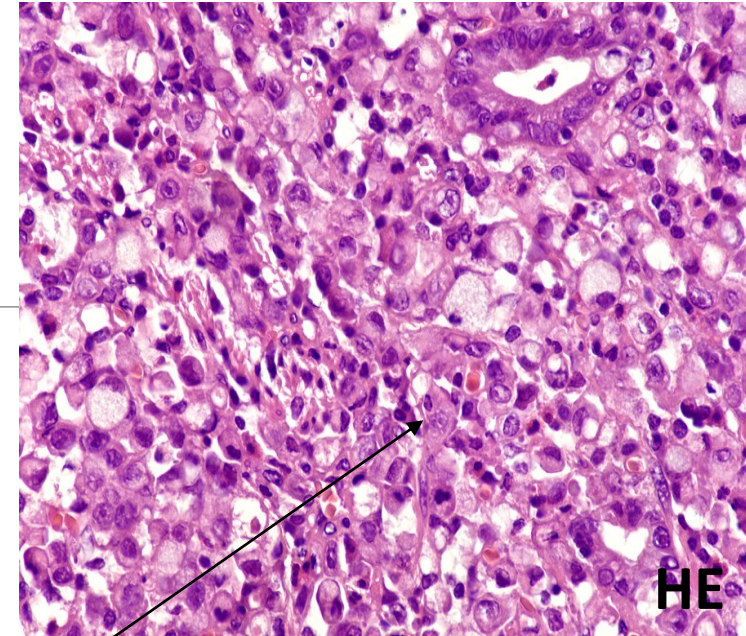
Karcinom žláz mezodermového původu (karcinom ledviny)



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 (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** prokazatelná imunohistochemicky (neurosekreční granula v cytoplasmě: chromogranin+, synaptofysin+, CD56+, CD57+, serotonin+...)

## 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)

---

## NET G1

(dříve dobře diferencované neuroendokrinní neoplazie-karcinomy, karcinoidy)

## NET G2

(dříve středně diferencované neuroendokrinní karcinomy, maligní karcinoidy)

- buněčné a jaderné atypie, nekrózy, zvýšená mitotická aktivita (>5 mitóz/10 HPF)

## NEC

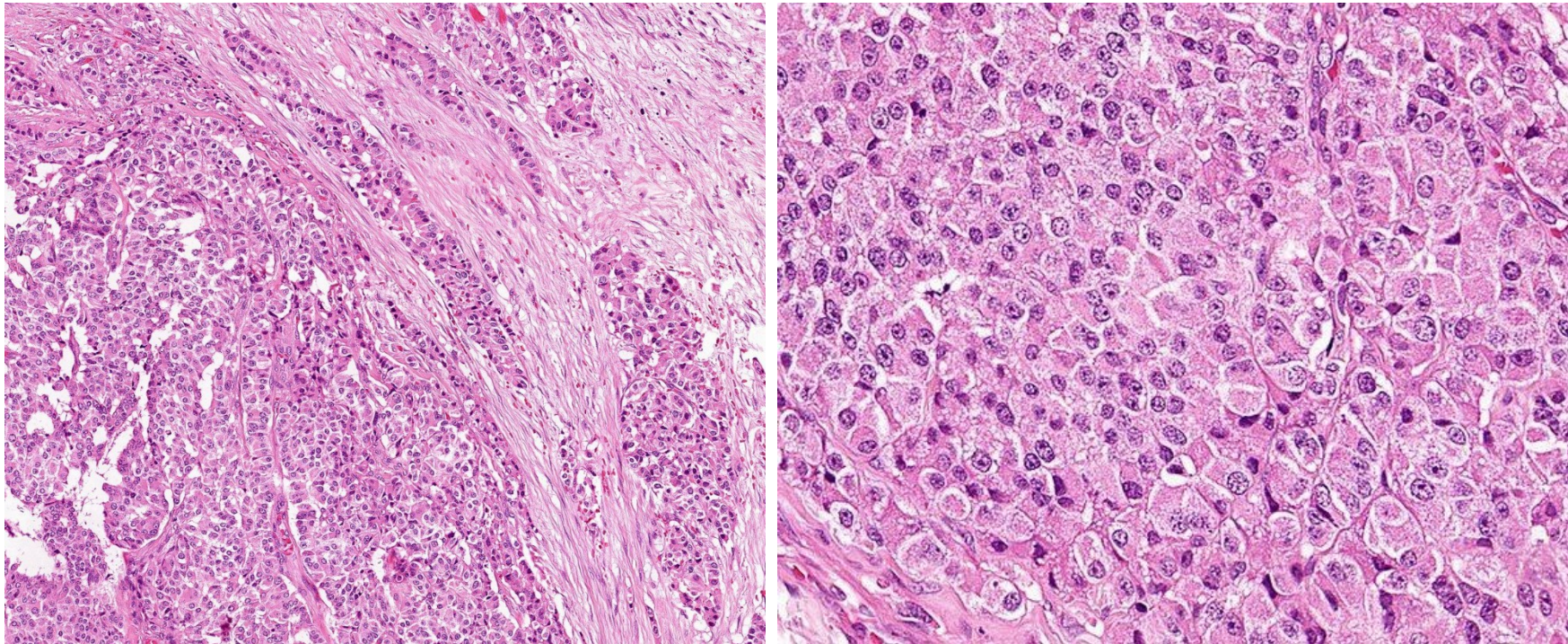
(nizce diferencované neuroendokrinní karcinomy - high grade malignity)

- malobuněčný (ovískový) neuroendokrinní karcinom

- velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

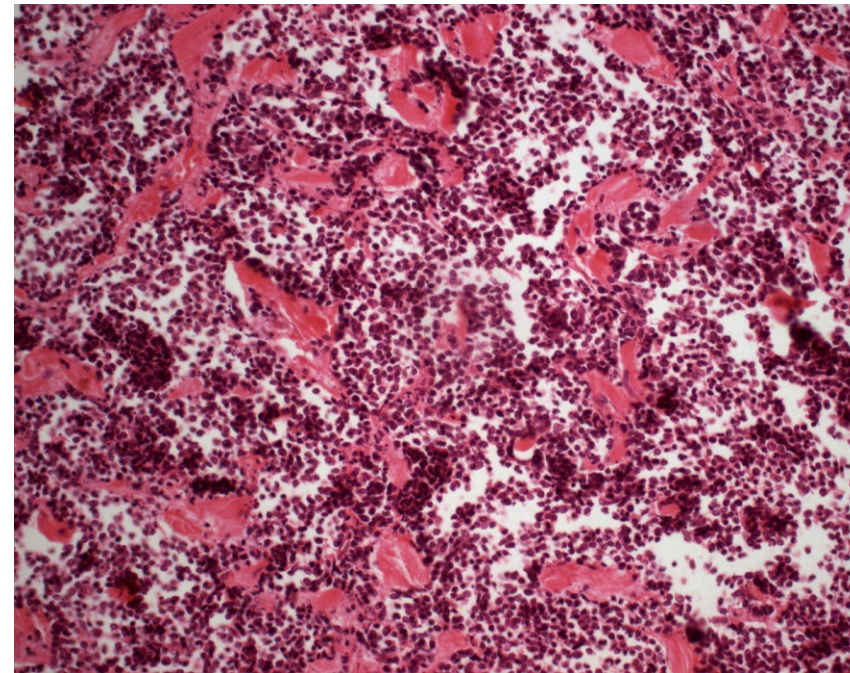
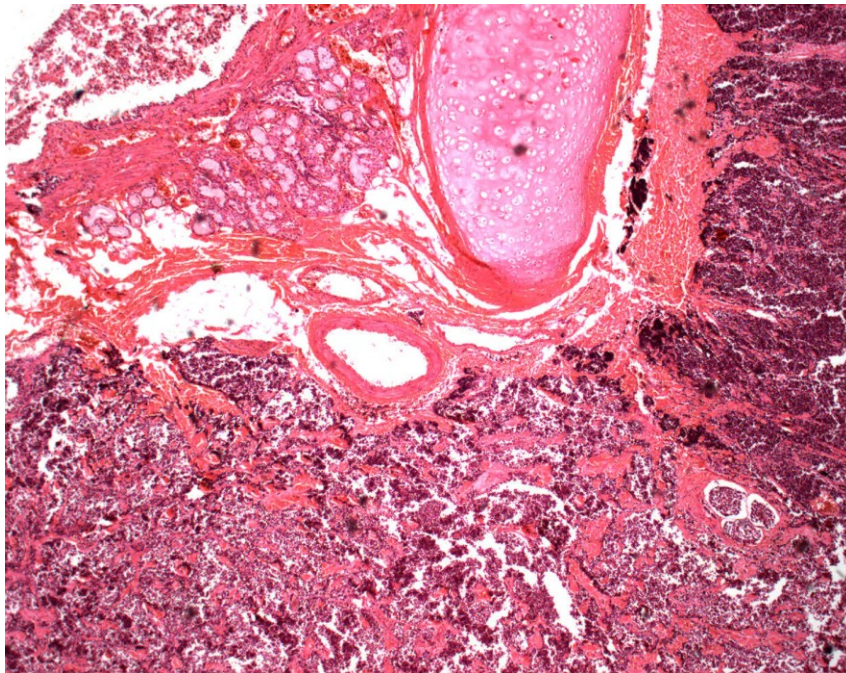
# Dobře diferencovaná neuroendokrinní neoplazie – NET (dříve karcinoid)

---



# 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

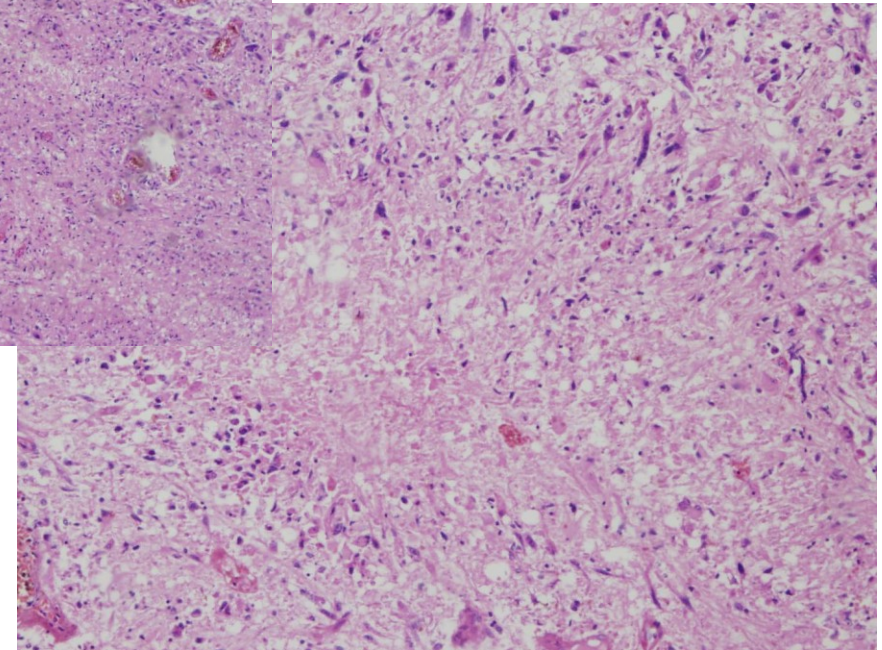
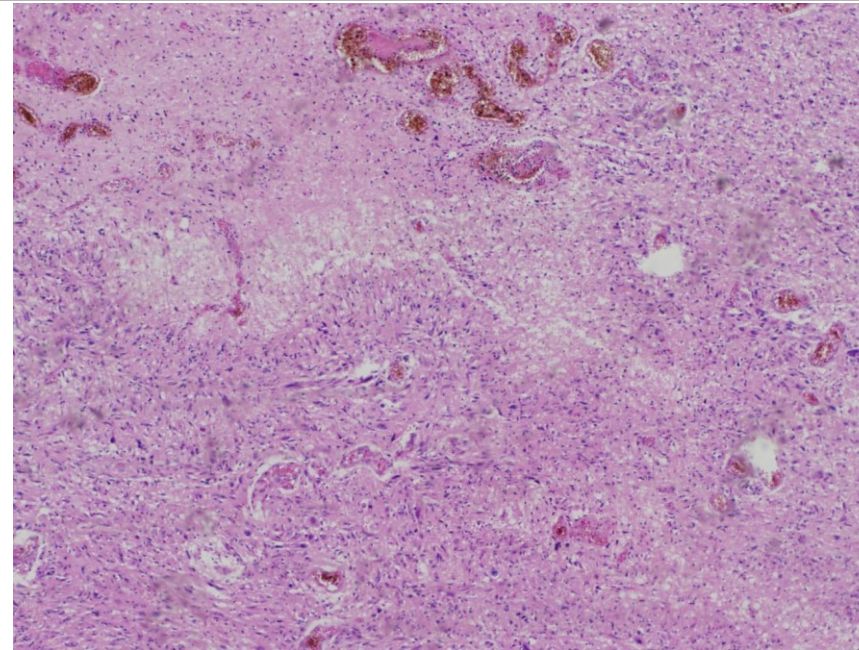
---

- 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)
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

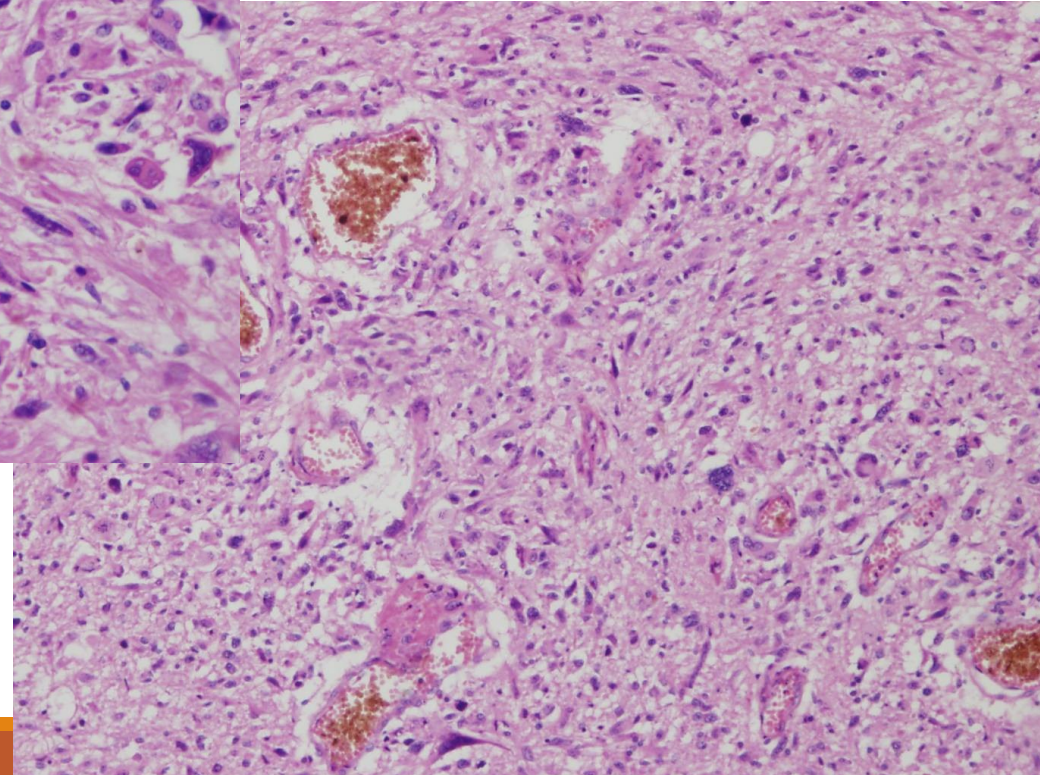
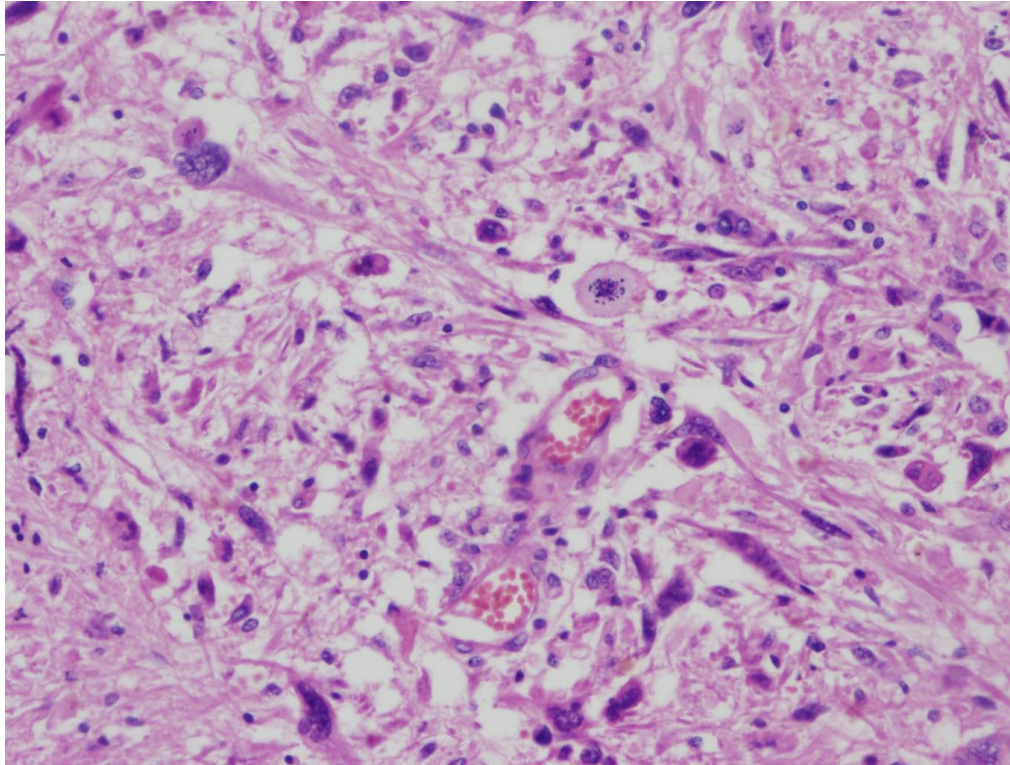
# Glioblastoma multiforme





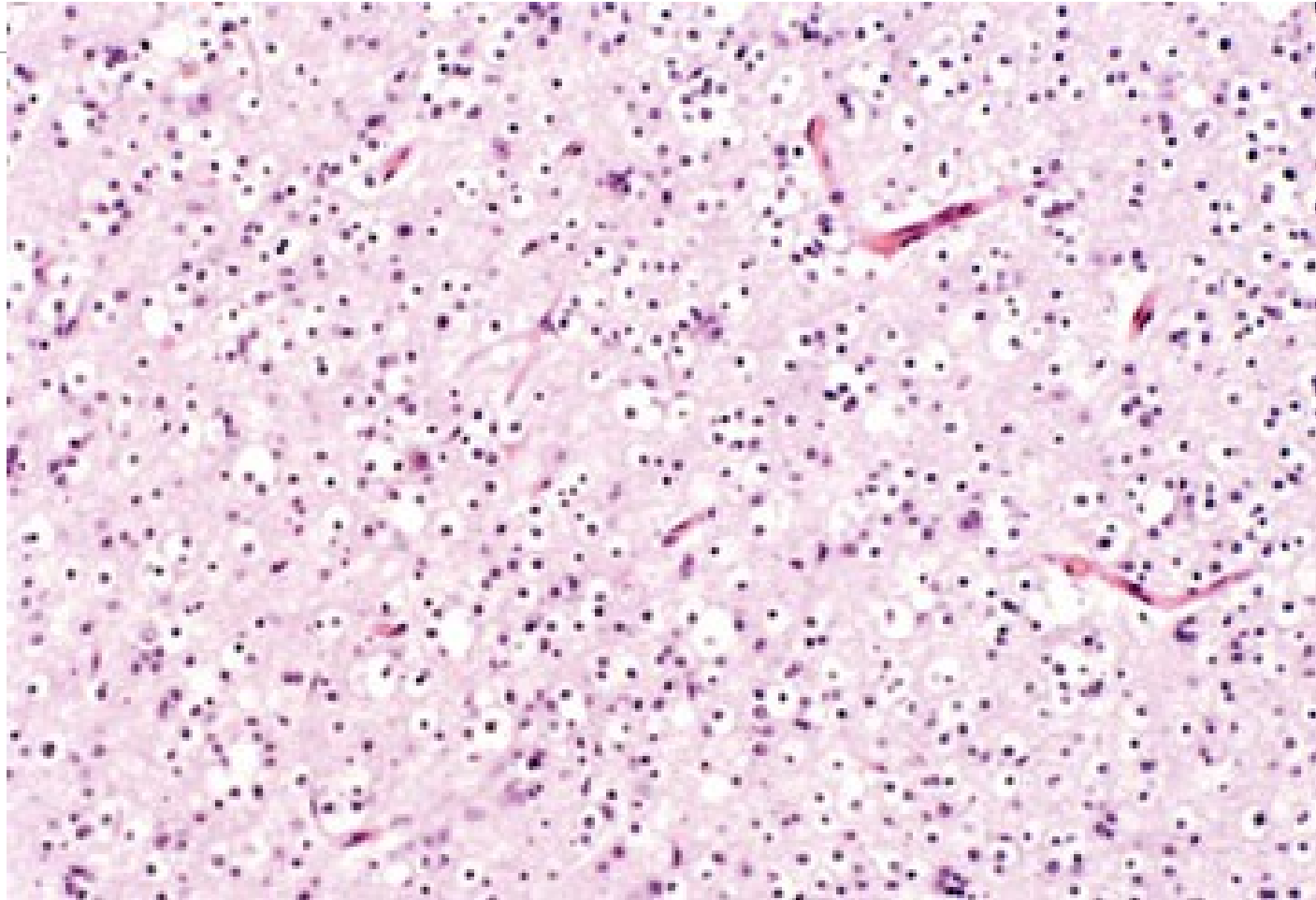
# Glioblastoma multiforme

---



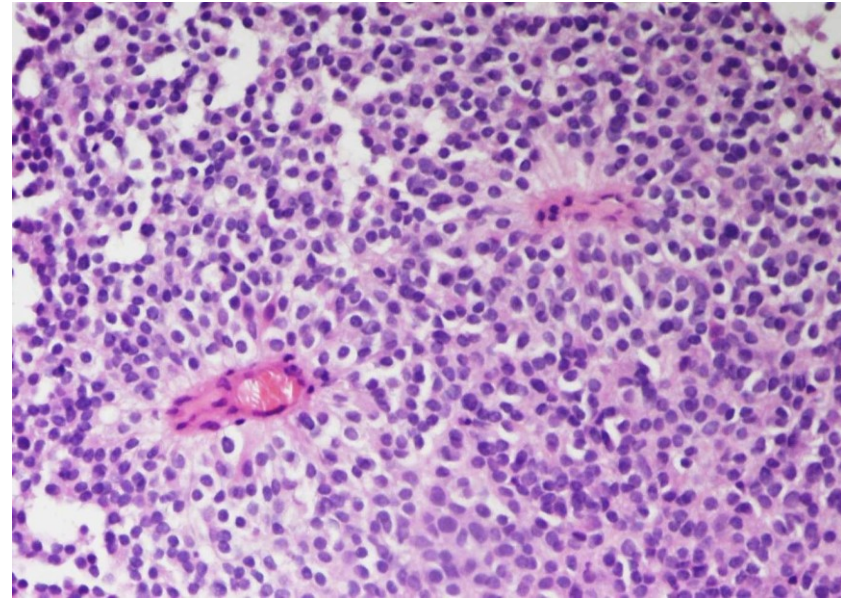
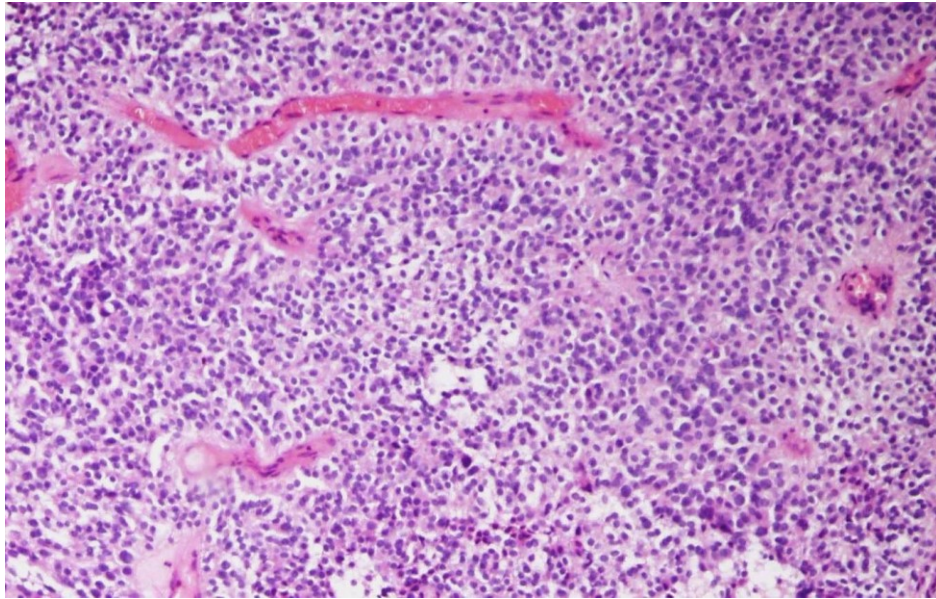
# Oligodendrogliom

---

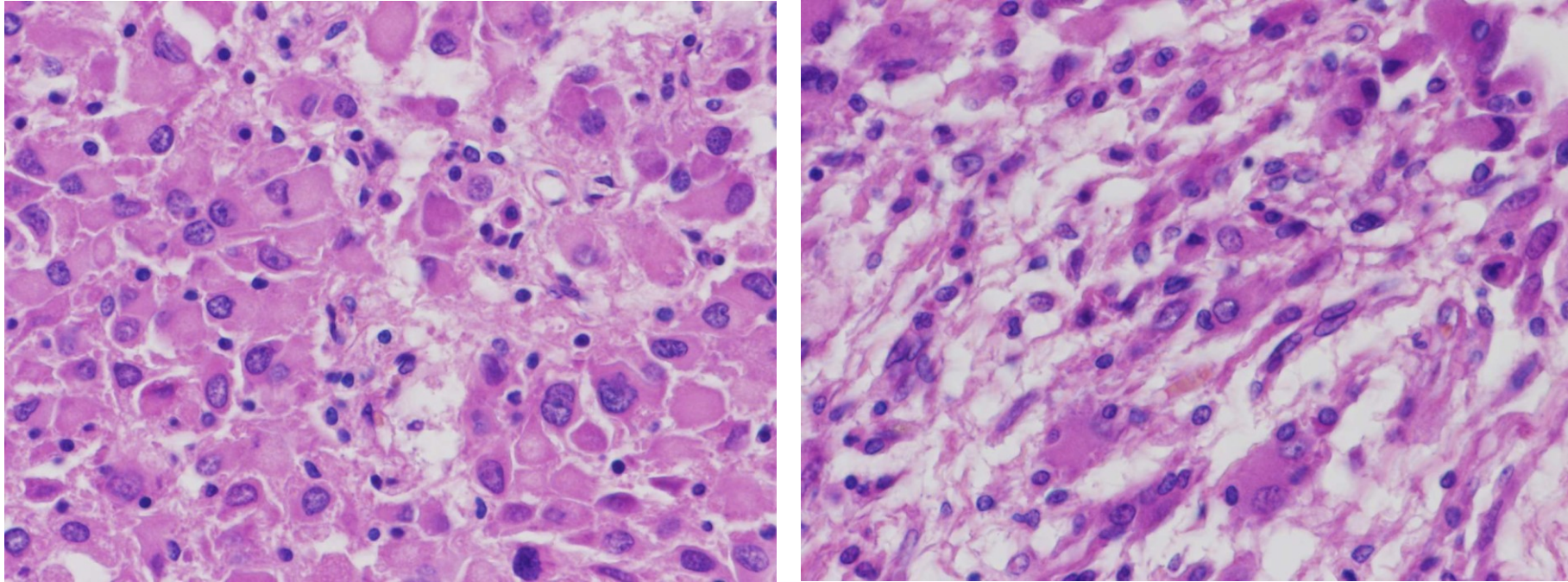


# Ependymom

---



# 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

---

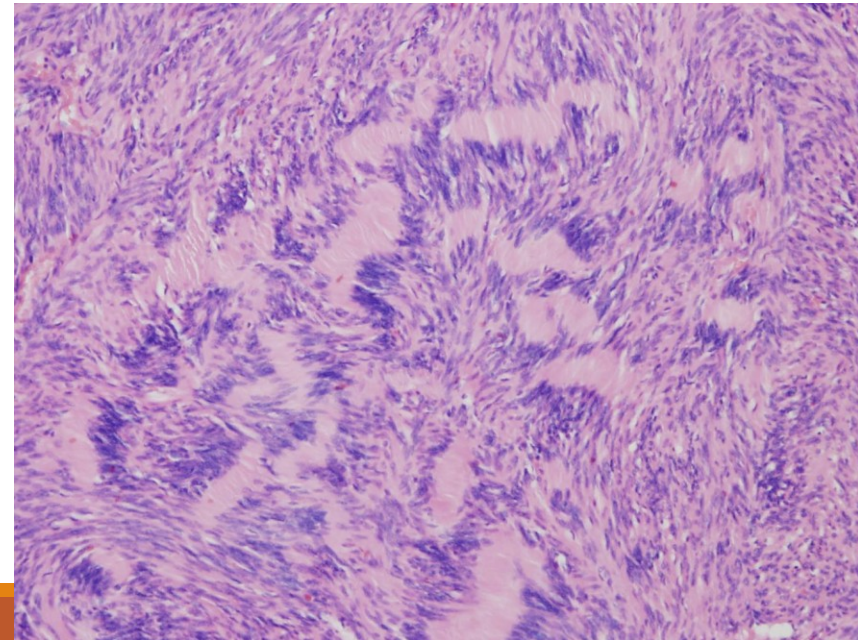
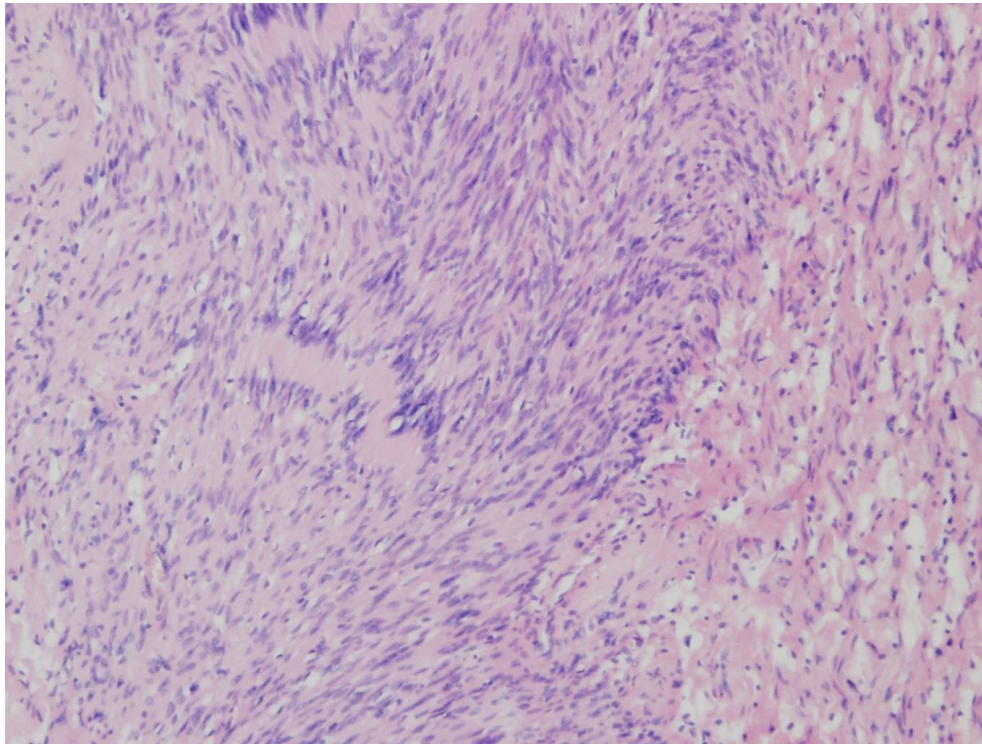
## Benigní:

- 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 tělísek)

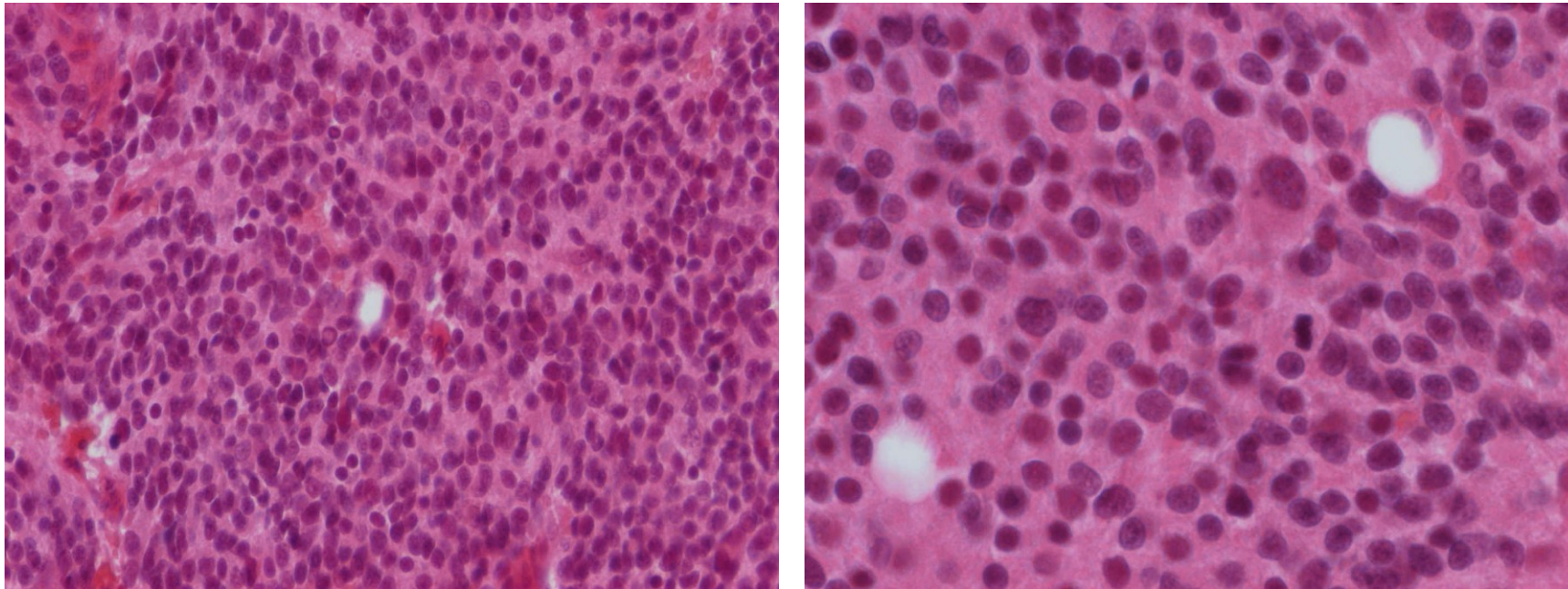
## **Sympatikoadrenální systém**

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



# Neuroblastom

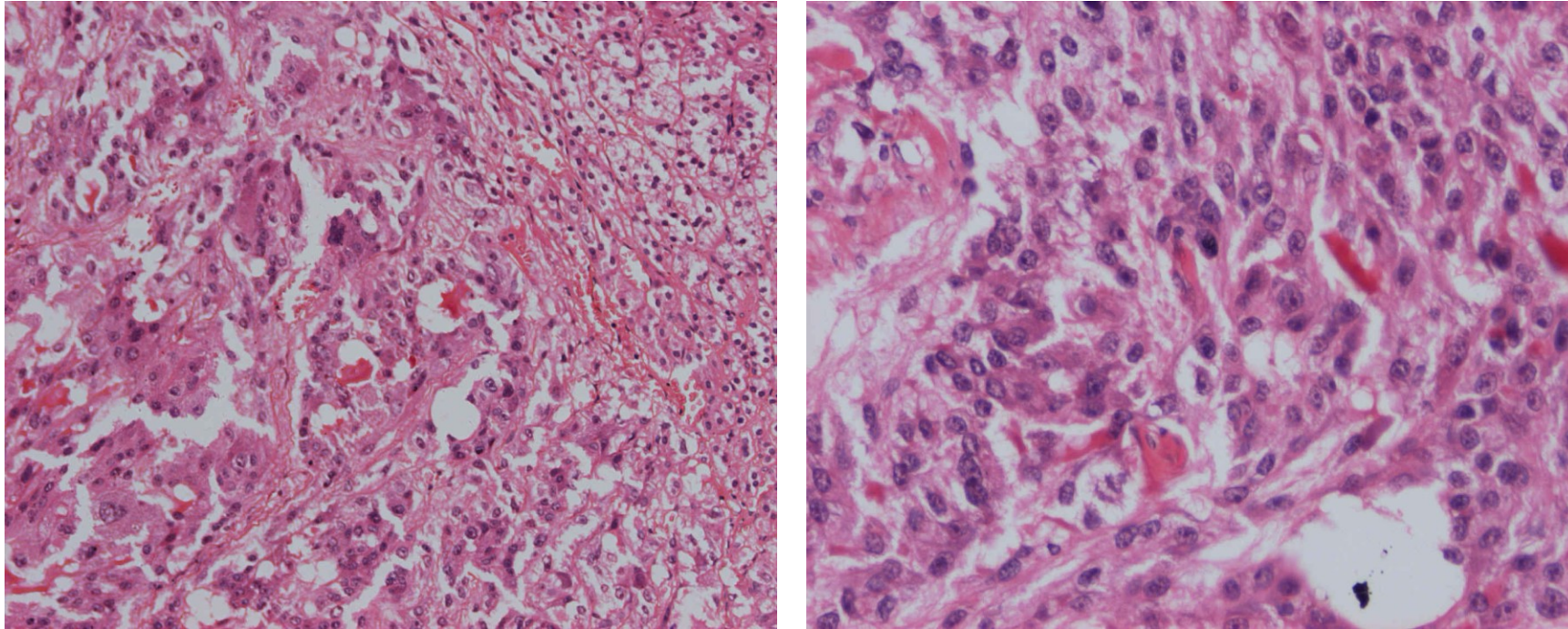
---



Nádor dětského věku (nadledviny, sympatikus), maligní

# Feochromocytom

---



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

# Melanocytické léze

---

## Benigní:

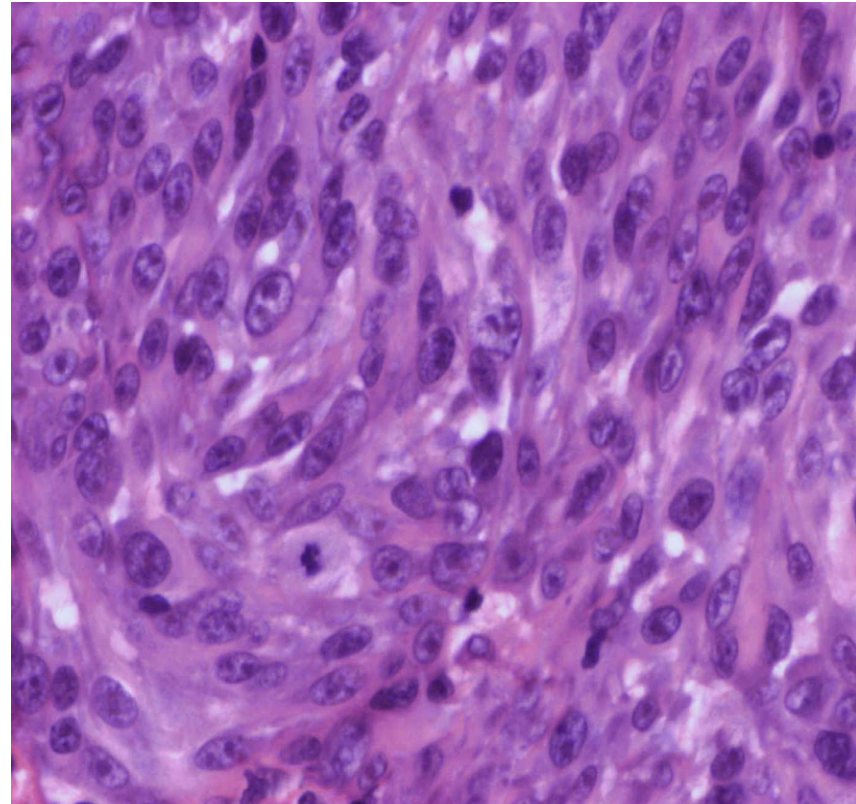
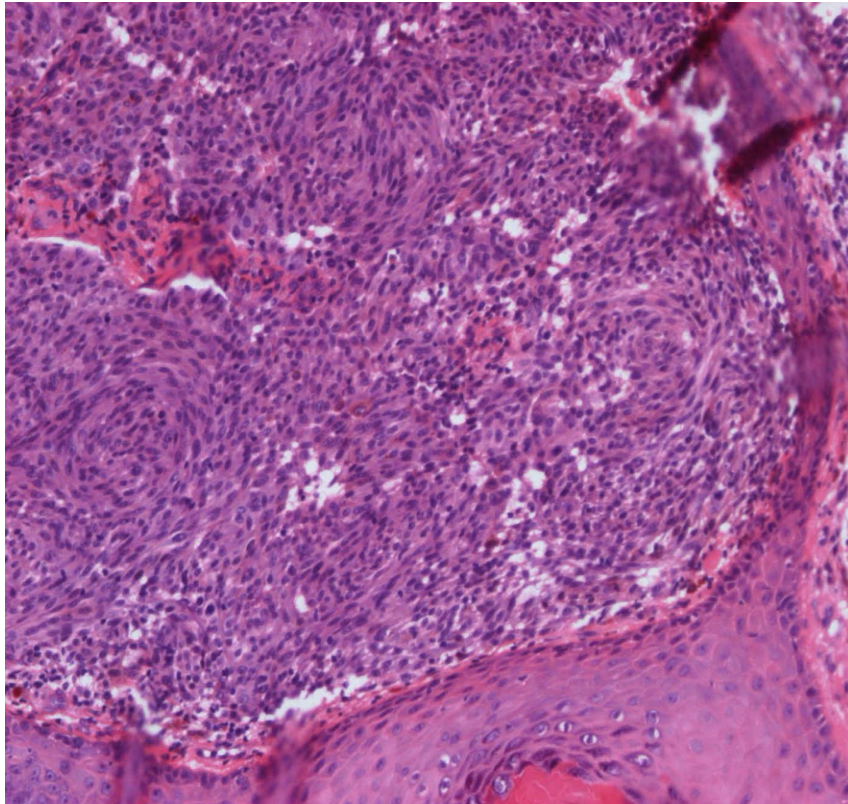
- piha (ephelides)
- benigní lentigo
- pigmentové névy (junkční, smíšený, intradermální, modrý)
- Spitzové névus
- dysplastický névus

## Maligní melanom:

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

# Maligní melanom

---



# Nádory germinální a teratomy

---

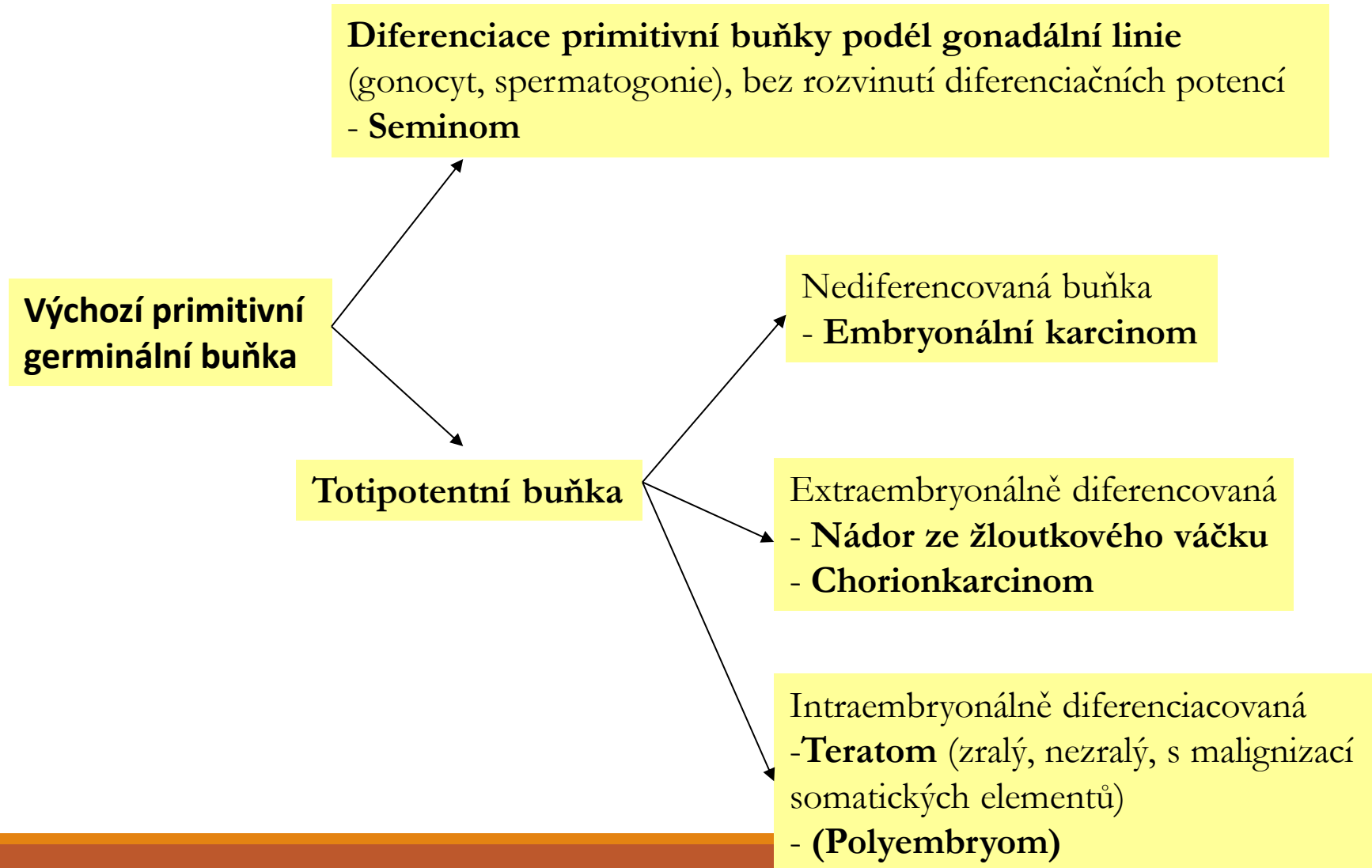
Heterogenní skupina nádorů vycházející z totipotentních buněk na úrovni buněk pohlavních nebo z multipotentních kmenových buněk tkání v na úrovni časných stádií embryonálního vývoje

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

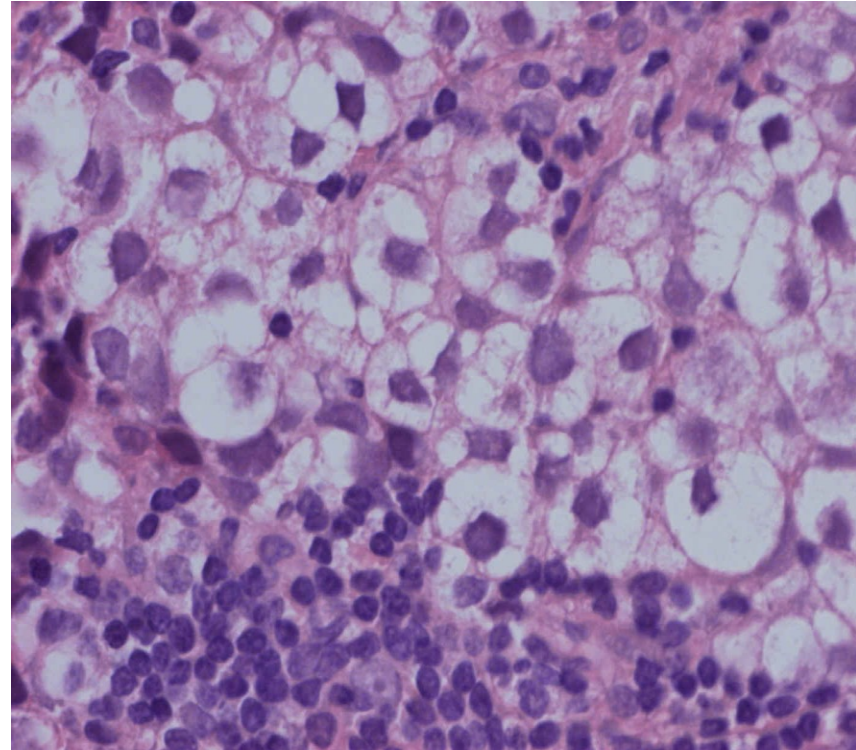
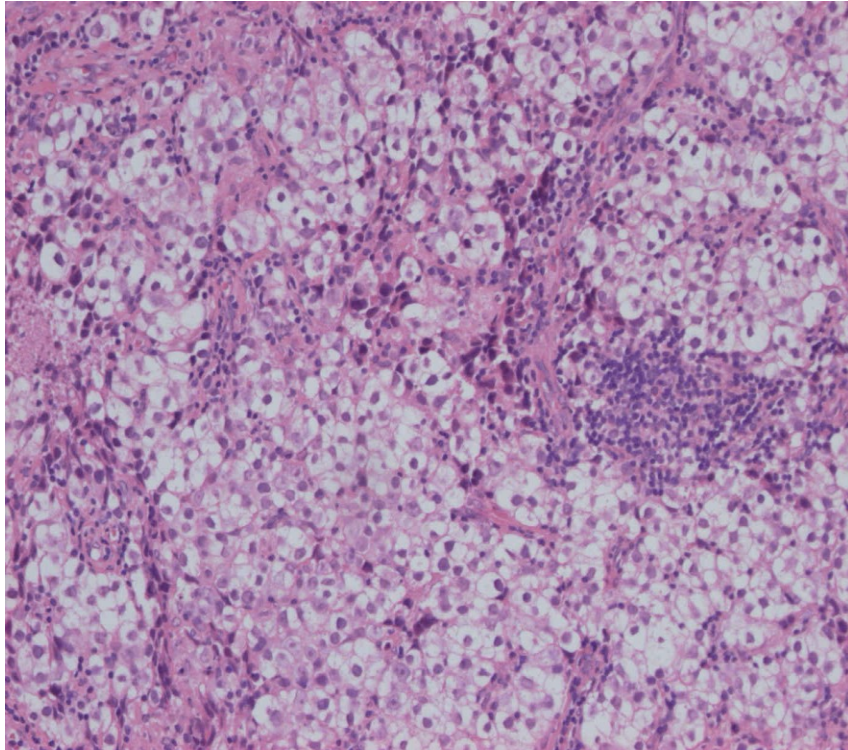
tumor	věk	stavba	onkomarker
<b>Seminom</b>	40-50	Solidní, z polygonálních světlých buněk, lymfocytární infiltrace stromatu.	10 % hCG
<b>Embryonální karcinom</b>	20-30	Nediferencovaný, pleomorfní bb v pruzích, solidně, tubulárně i papilárně; nekrózy	90 % hCG a/nebo aFP
<b>Nádor ze žloutkového váčku</b>	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 diferenciaci	50 % hCG a/nebo aFP
<b>Smíšené nádory</b>	15-30	Variabilní zastoupení komponent; např. teratom+embryonální karcinom	90 % hCG a/nebo aFP

\* Bez věkové predilekce

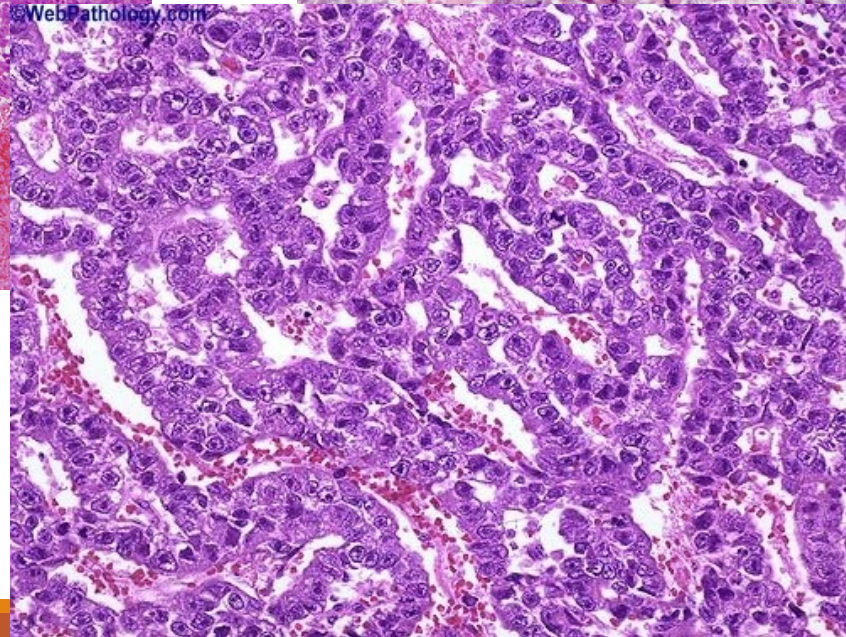
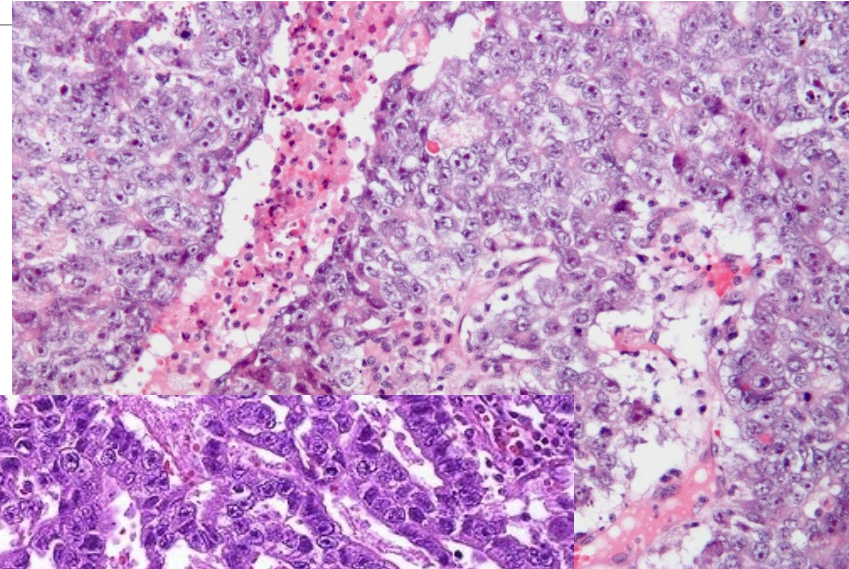
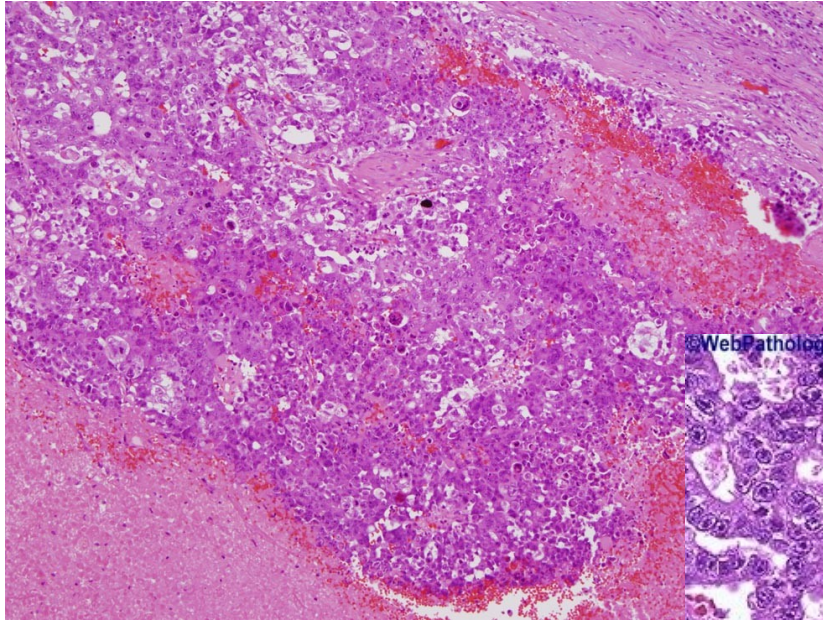


# Seminom

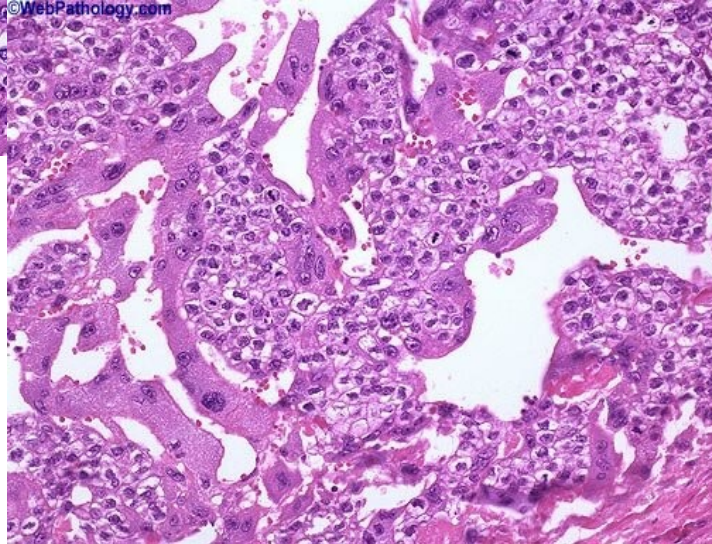
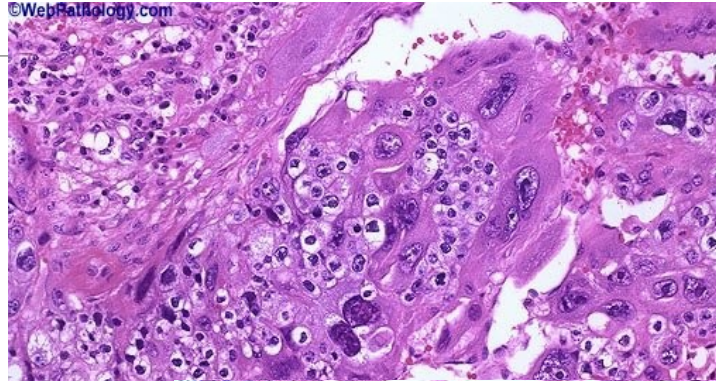
---



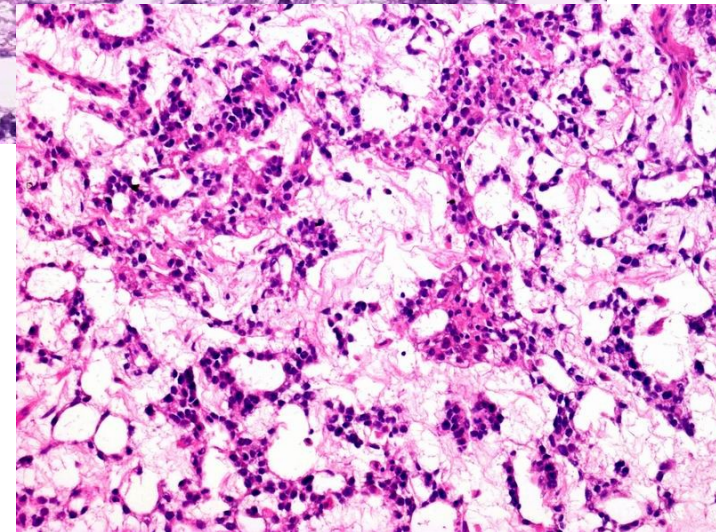
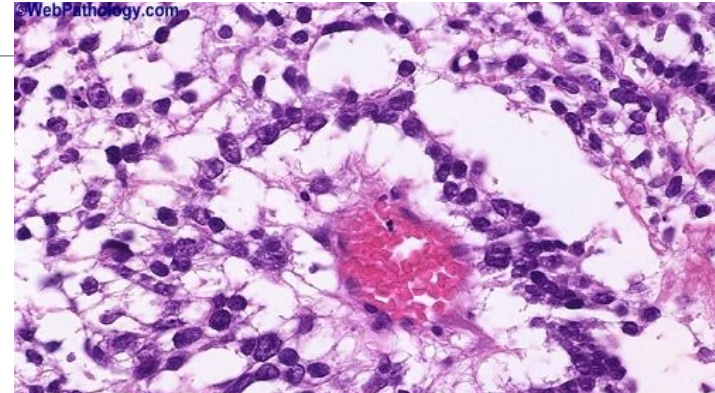
# Germinální tumory – nediferencované: embryonální karcinom



# Germinální tumory: extraembryonální diferenciace

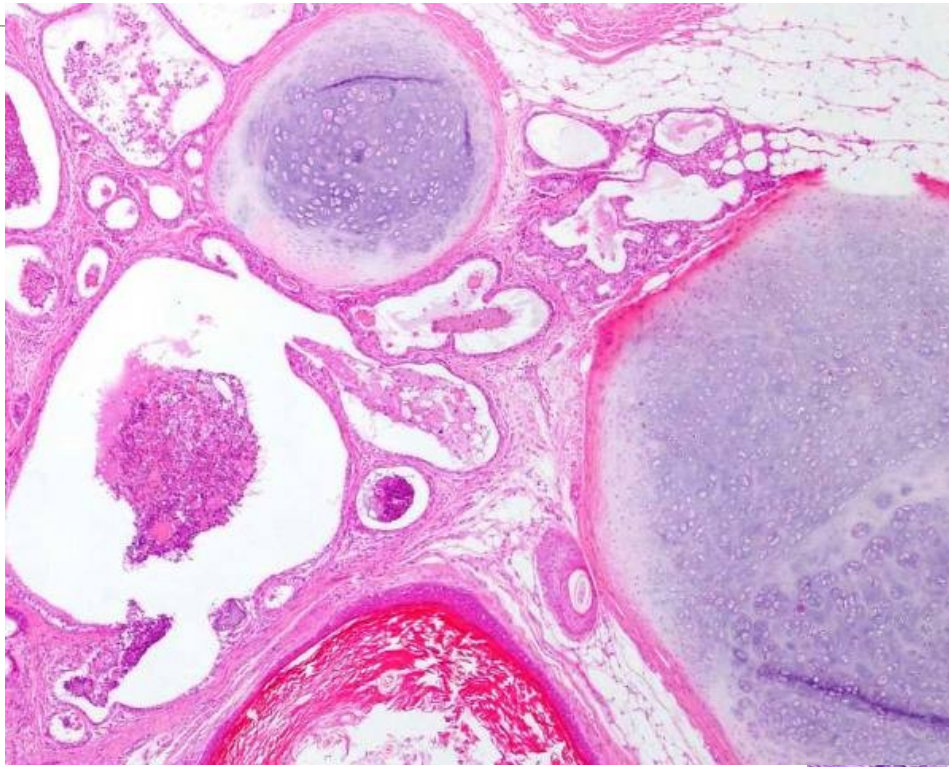


**Choriokarcinom**

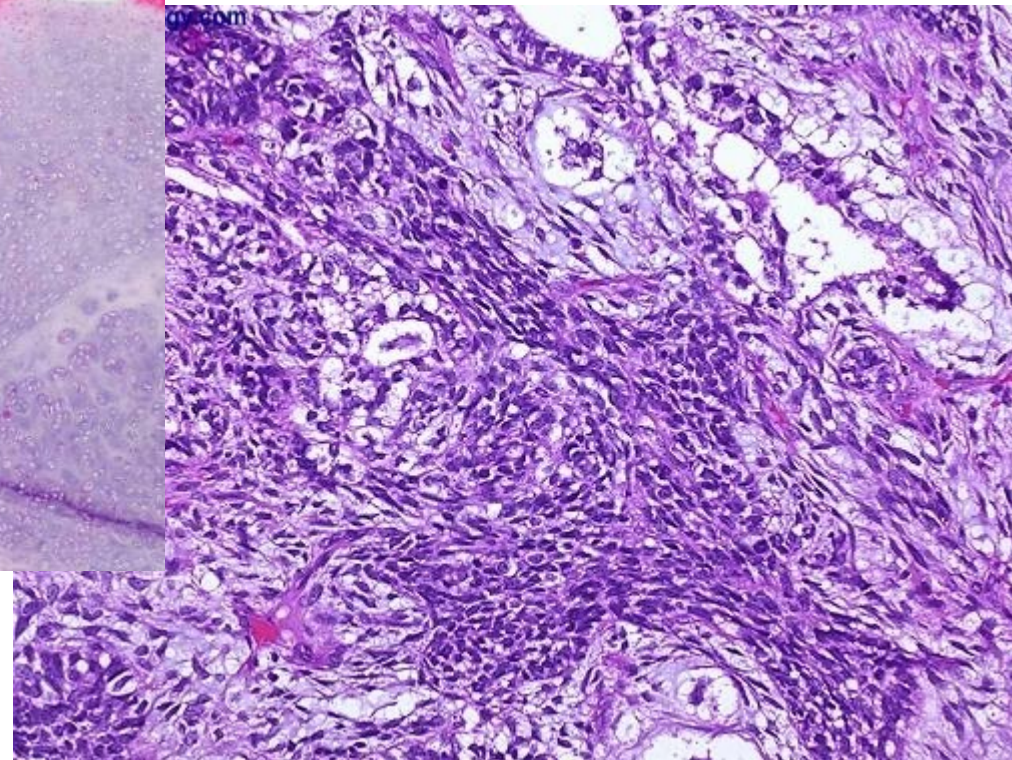


**Yolk sack tumor**

# 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 diferenciaci známa, nebo není znám nenádorový analog

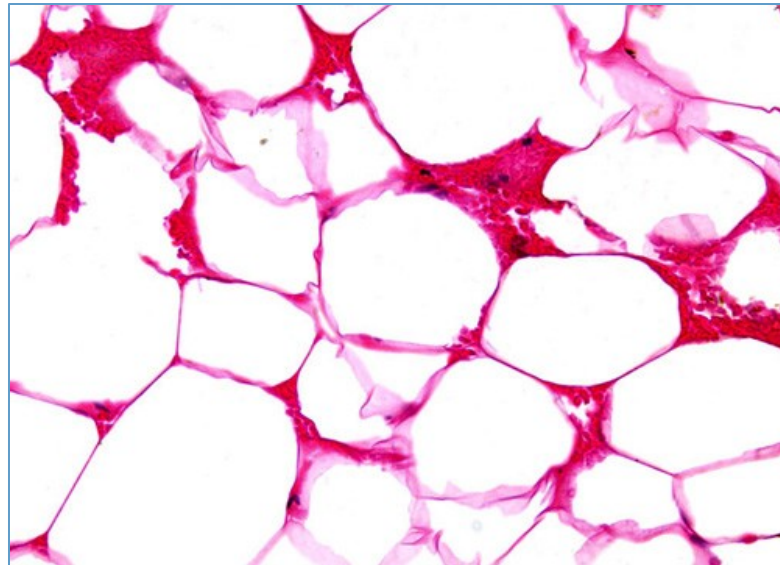
- synoviální sarkom
- Ewingův sarkom
- extraskeletální myxoidní chondrosarkom

# LIPOM

---

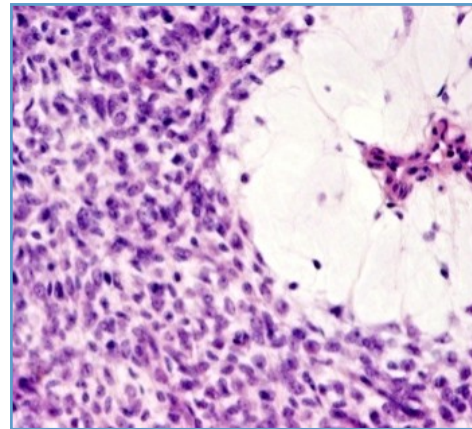
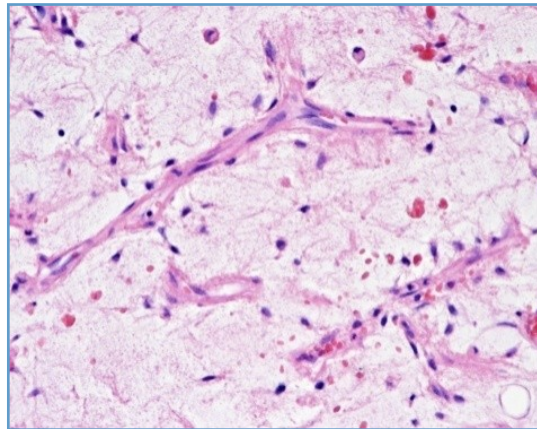
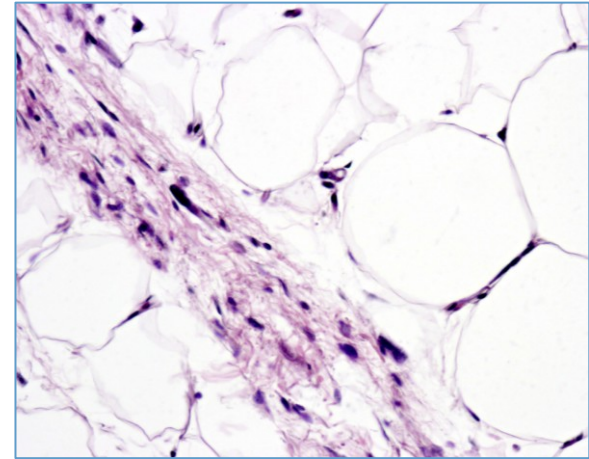
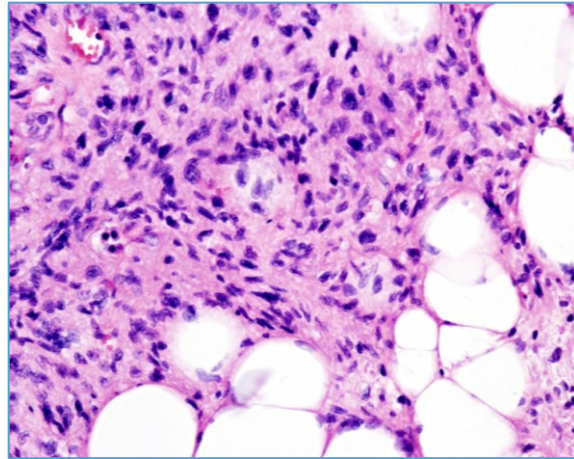
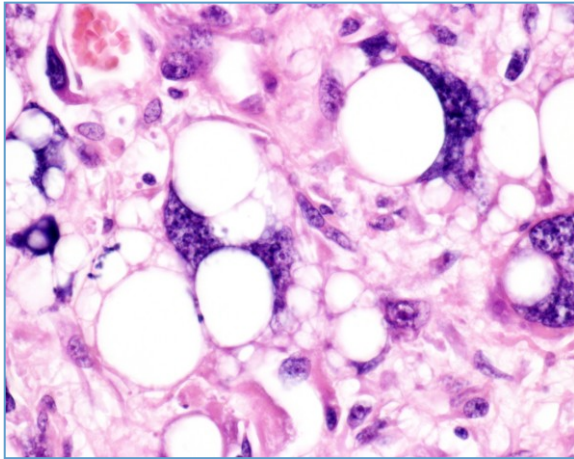
nebolestivý, může být objemný

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 histiocyтом, 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

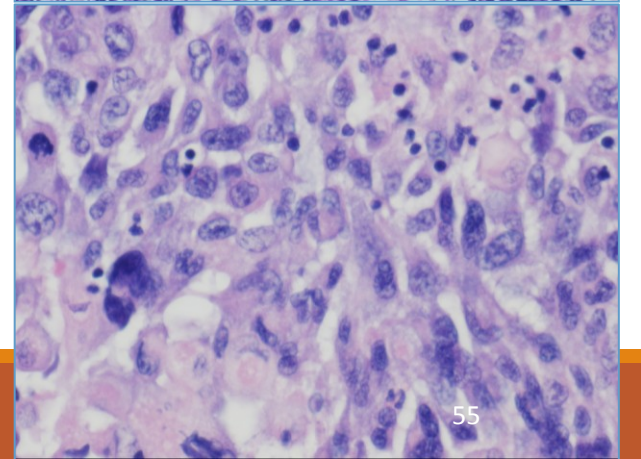
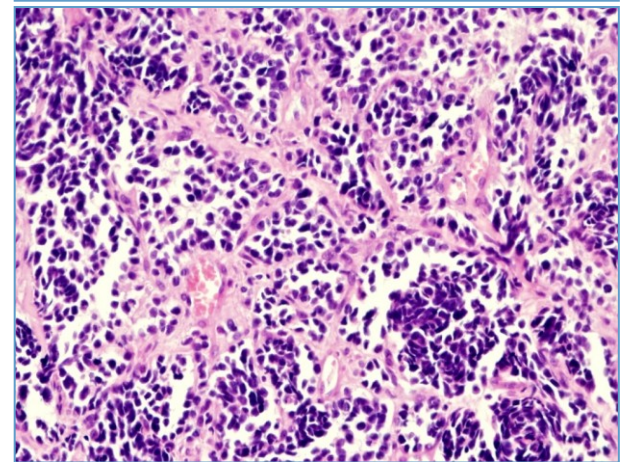
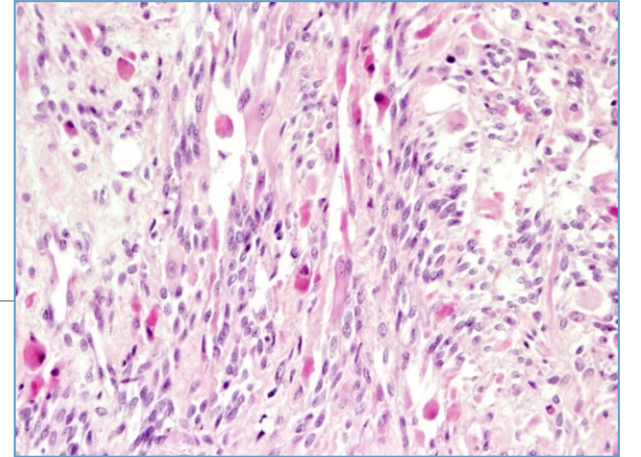
# RABDOMYOSARKOM

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

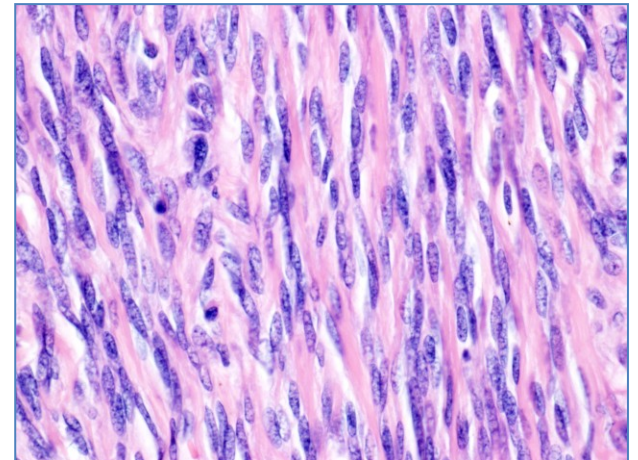
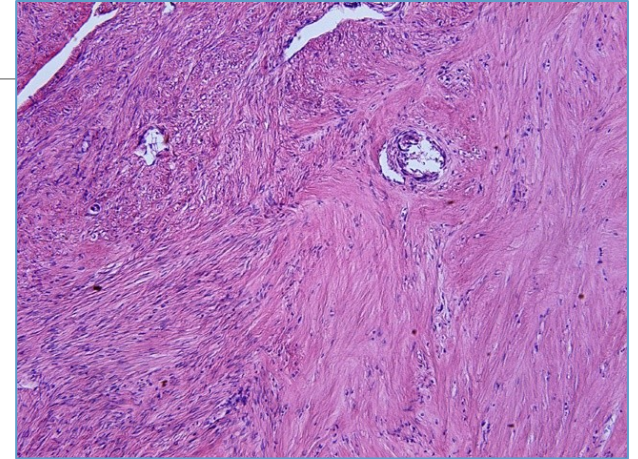
TU mimo kůži a dělohu (jiná klinika, jiná prognóza)

## 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

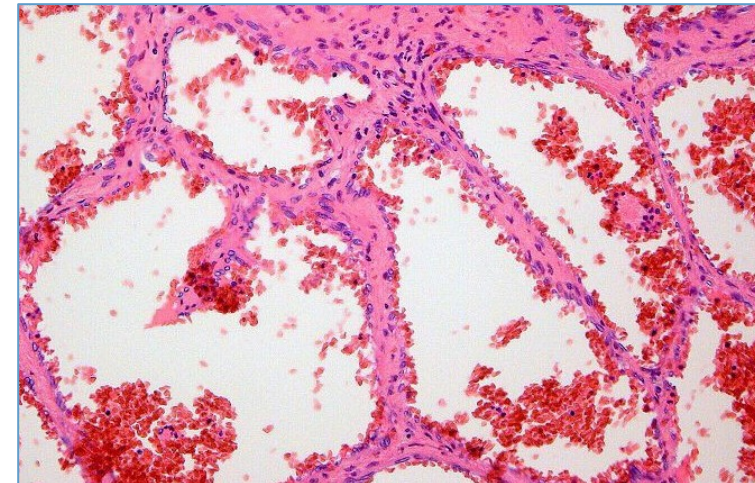
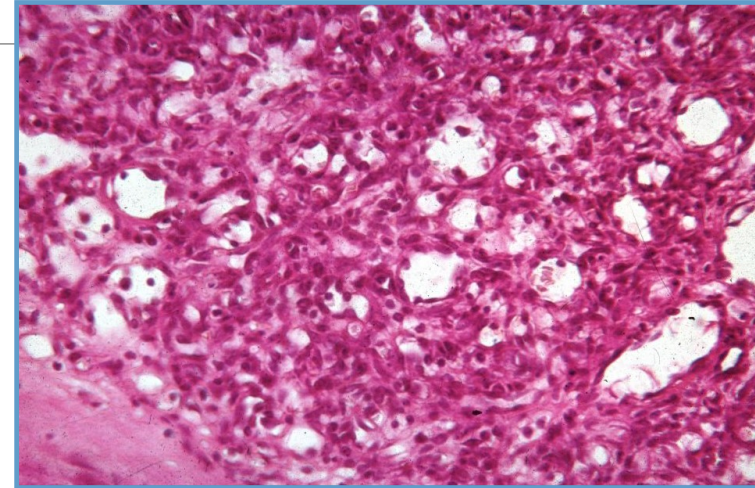
velmi běžné

patogeneze

- malformace
- reaktivní procesy
- pravé nádory

makro

- modravé uzlíčky i neohraničeně rostoucí



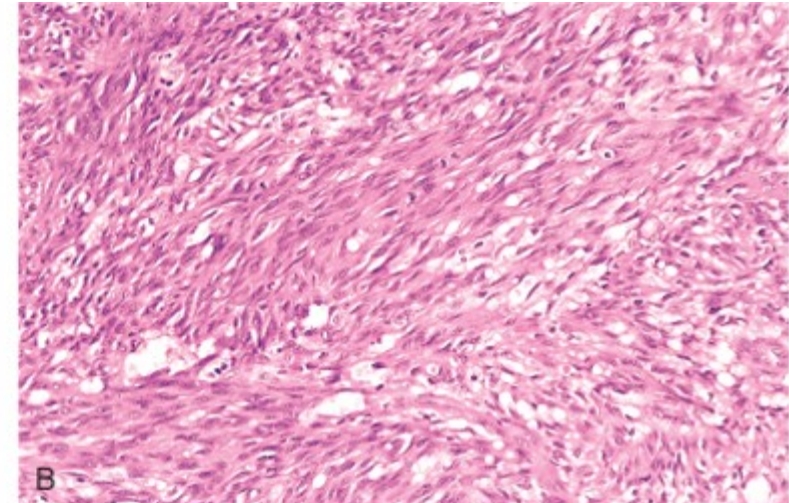
# KAPOSIHO SARKOM

lokálně agresivní

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

mikro:

- vřetenité bb. + fibróza + „kapiláry“

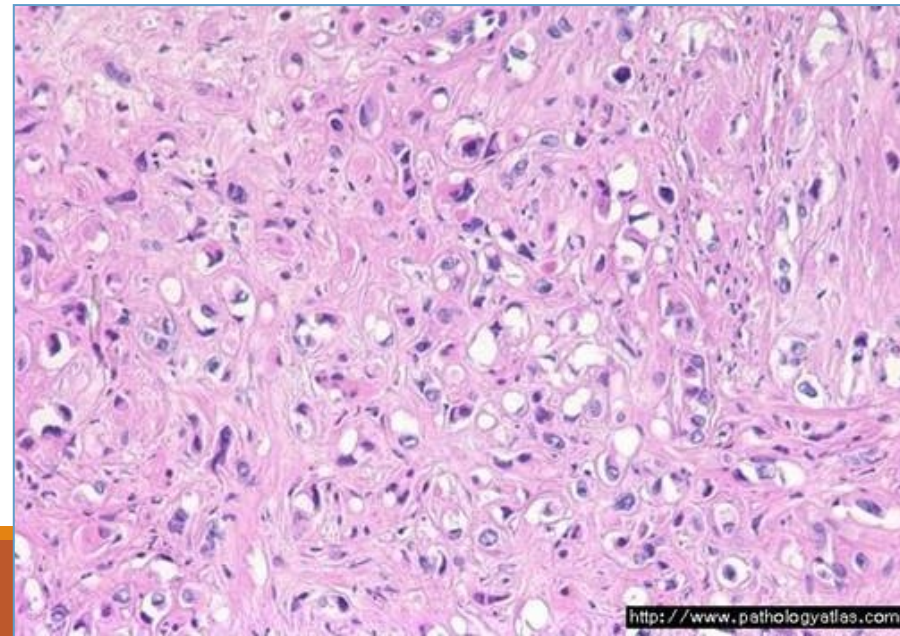
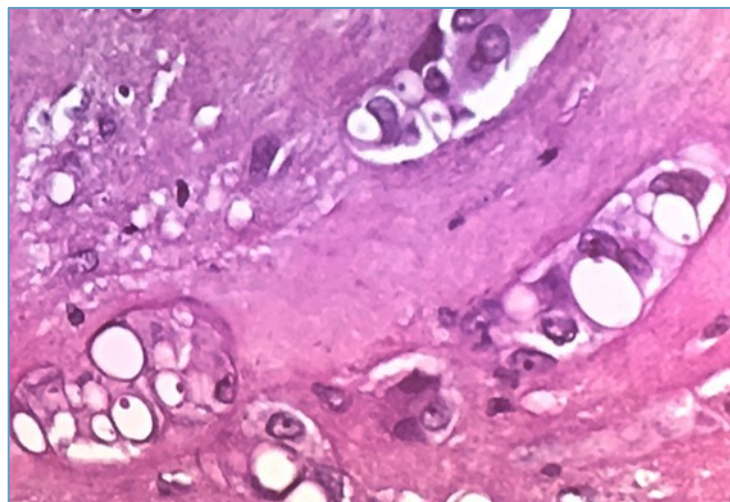


# EPITELOIDNÍ HEMANGIOENDOTELIOM

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

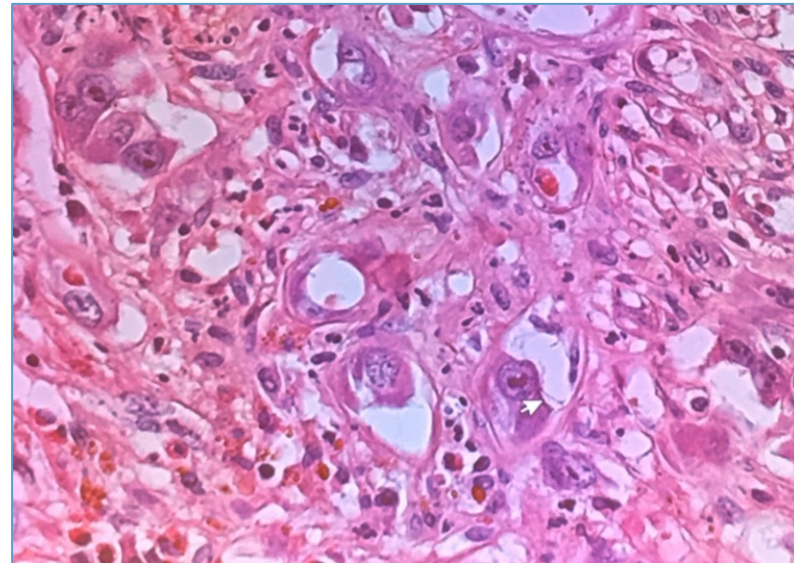
---

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

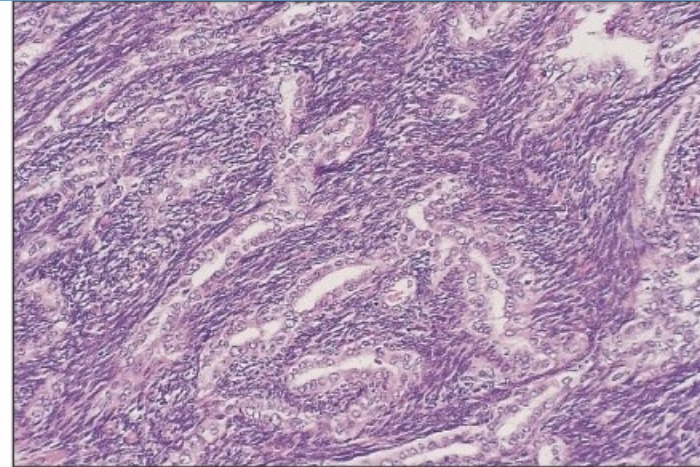
**NESOUVISÍ** se synoviální membránou

kdekoli v měkkých tkáních, nejčastěji kolem kolene

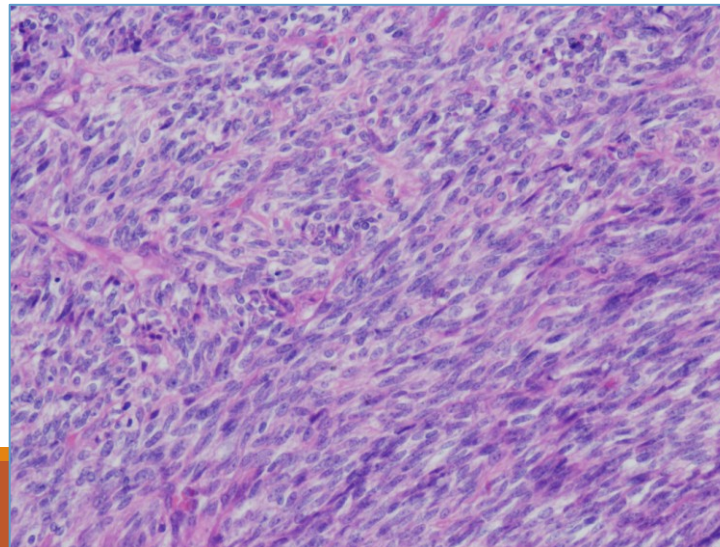
mikro:

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

přestavba genu *SS18*



© 2007 Elsevier Ltd. Fletcher: Diagnostic Histopathology of Tumors





# NEDIFERENCIOVANÉ sarkomy

---

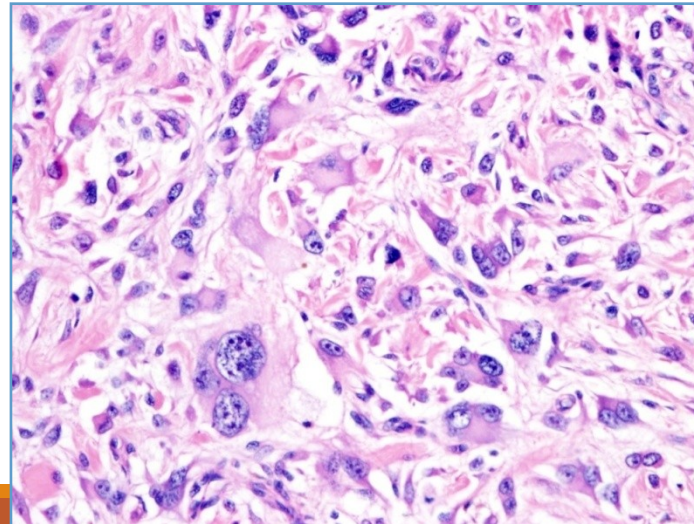
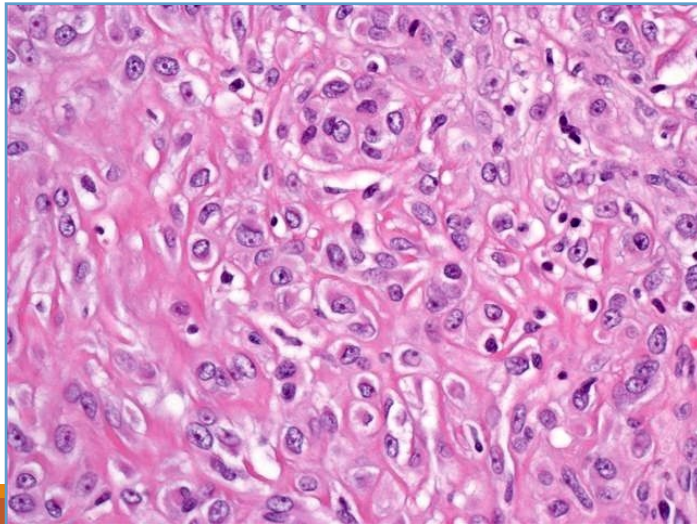
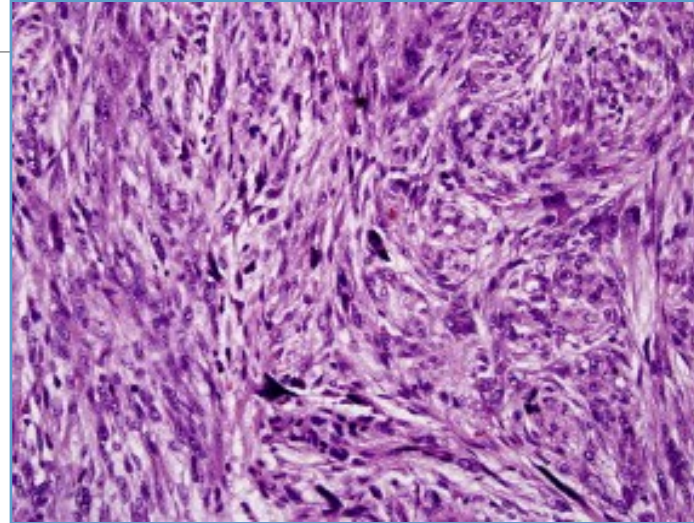
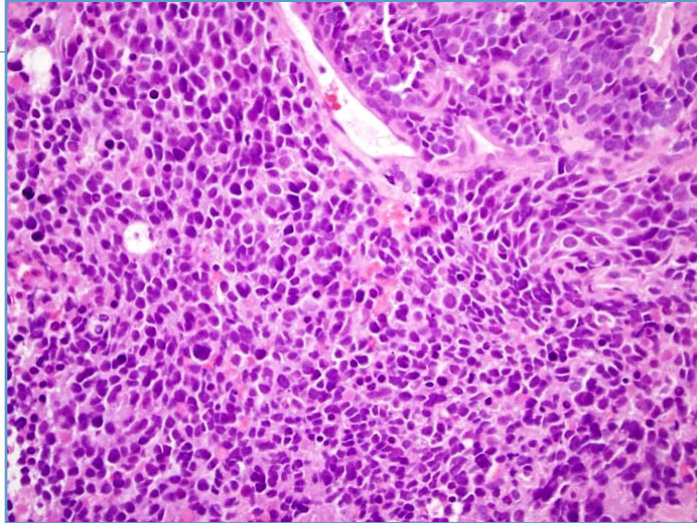
**velmi agresivní, mts do plic**

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

klasifikovány dle mikroskopické morfologie

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

# NEDIFERENCIOVANÉ sarkomy



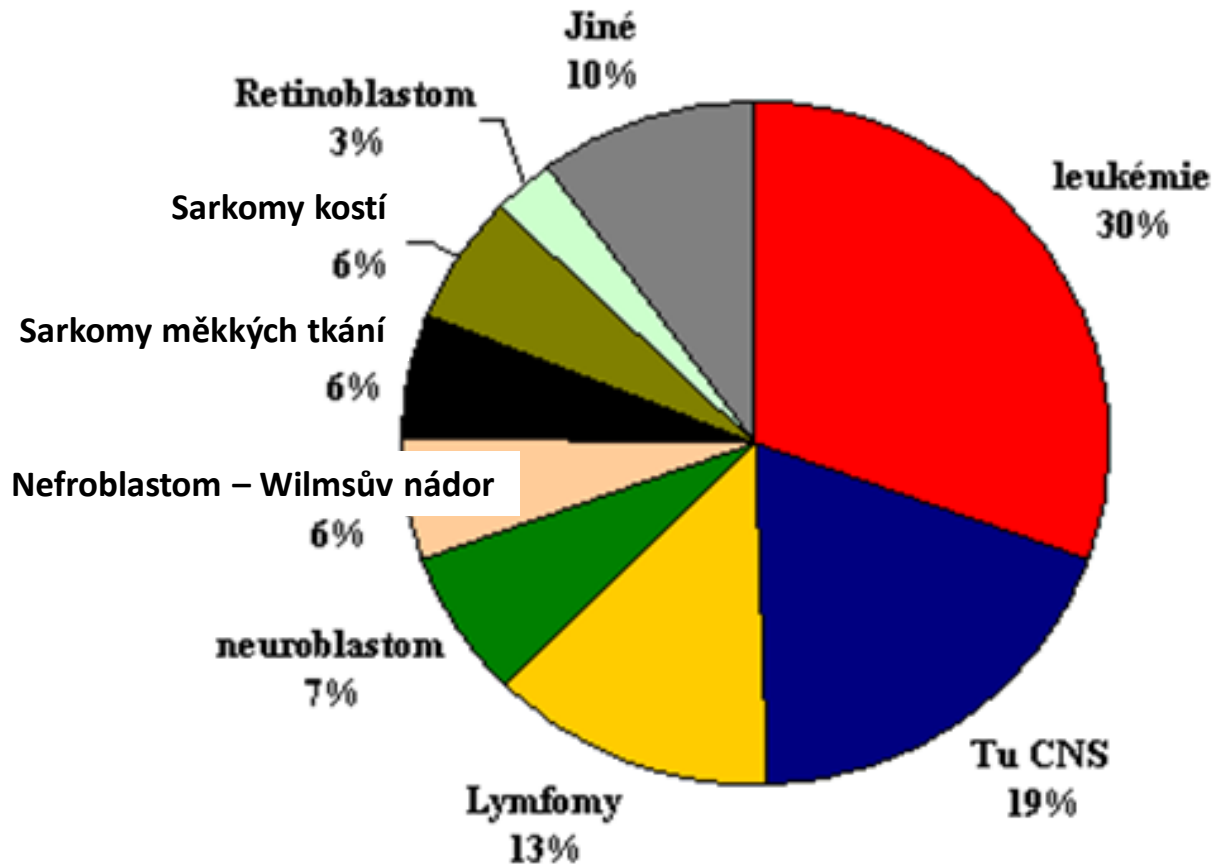
# Nádory kostí a chrupavky

---

Viz systémová patologie

# Nádory dětského věku

---



## Věkové rozdíly:

### - Do 5 let

ALL

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

### - 10-15 let:

lymfomy (NHL, HL)

kosti: osteosarkom, Ewingův sarkom

germinální nádory

# 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....*

