

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)**tkáňová masa, která vznikla v důsledku excesivní, nekoordinované a autonomní proliferace transformovaných buněk...**
- Nádor je nevratnou/ireverzibilní změnou tkáně
- Má neomezený replikační potenciál, schopnost unikát imunitnímu dohledu, dokáže indukovat angiogenezu pro zajištění svého metabolismu, vyznačuje se energetickým parazitismem
- Nádor roste autonomně, nezávisle na fyziologických stimulech
- Nádor představuje klonální proliferaci, expanzi nádorově transformované buňky (=nádor je monoklonální ... z jediné buňky, ve které nastala iniciační neletální genetická porucha)

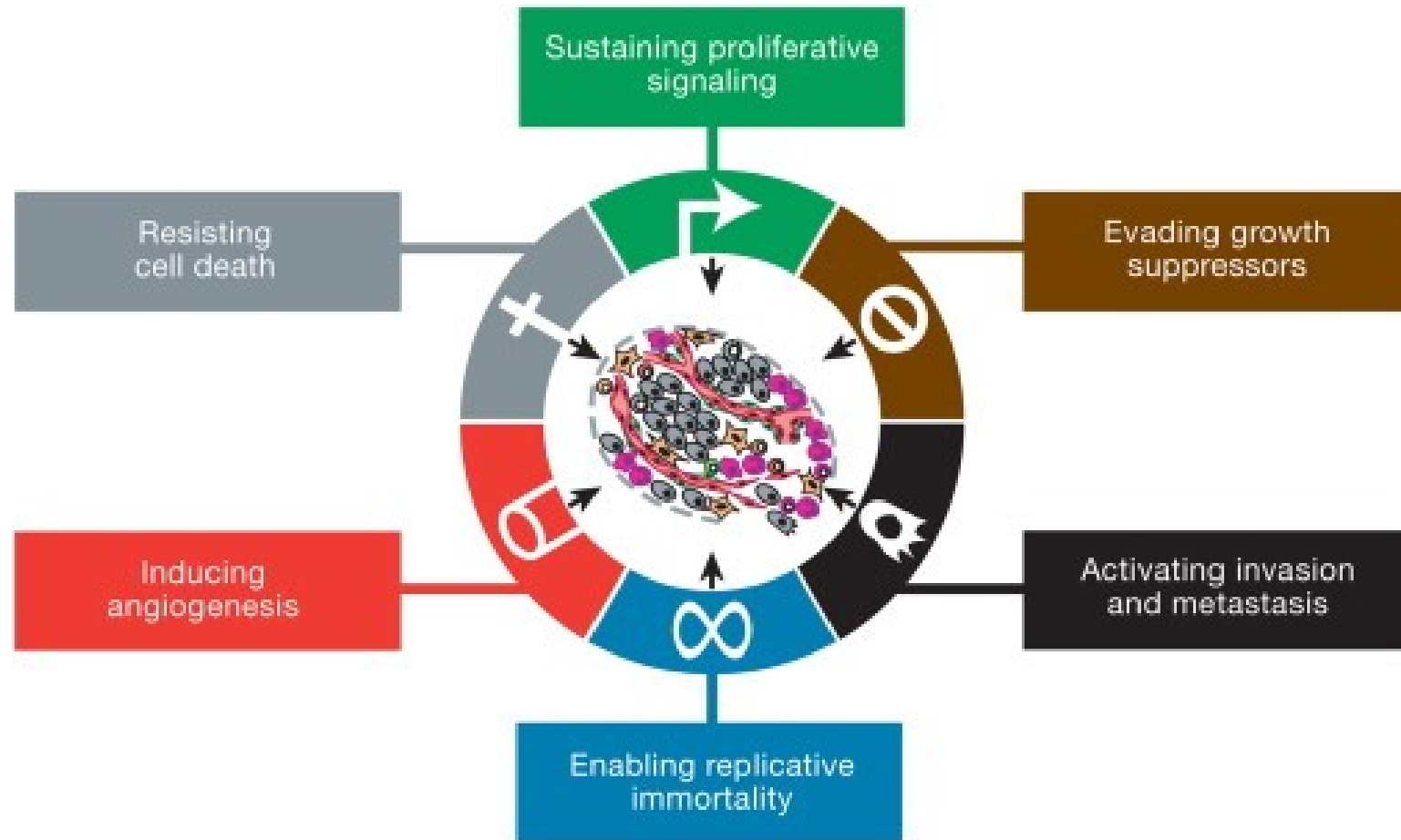
Příčiny vzniku nádorů

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**

The Hallmarks of Cancer

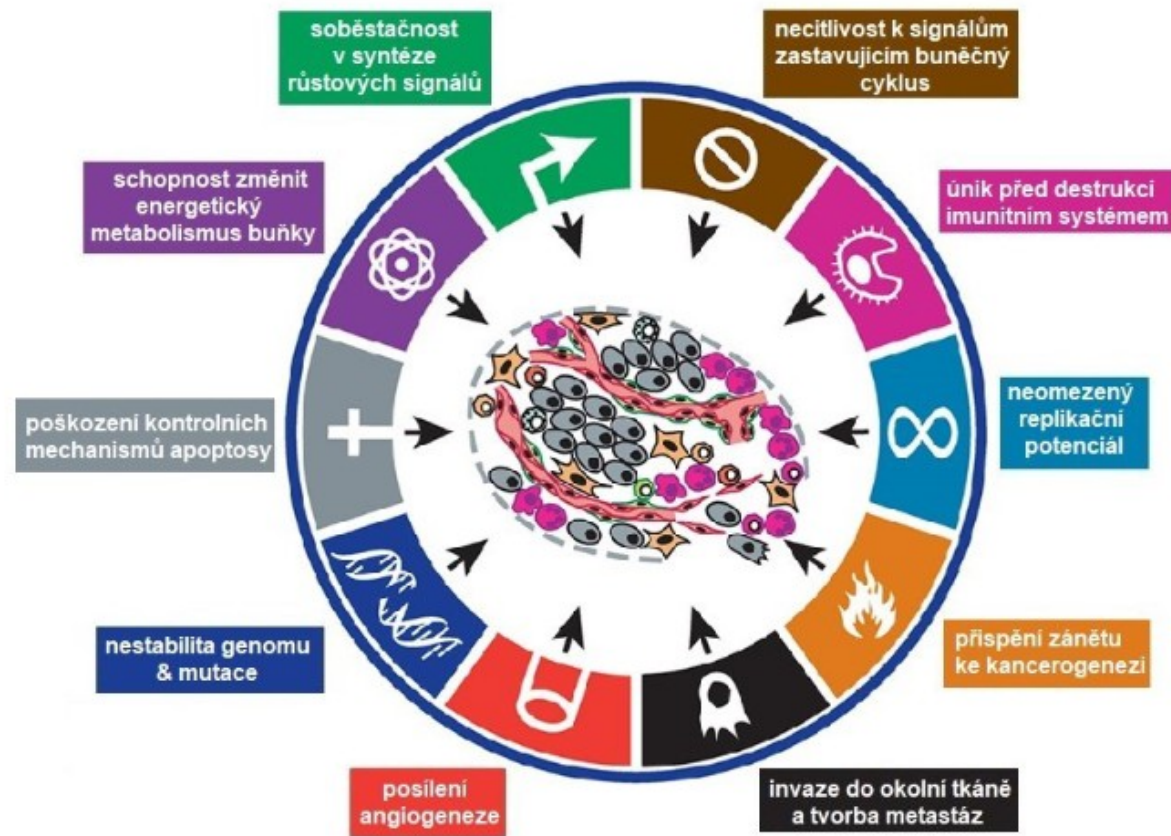


The Hallmarks of Cancer

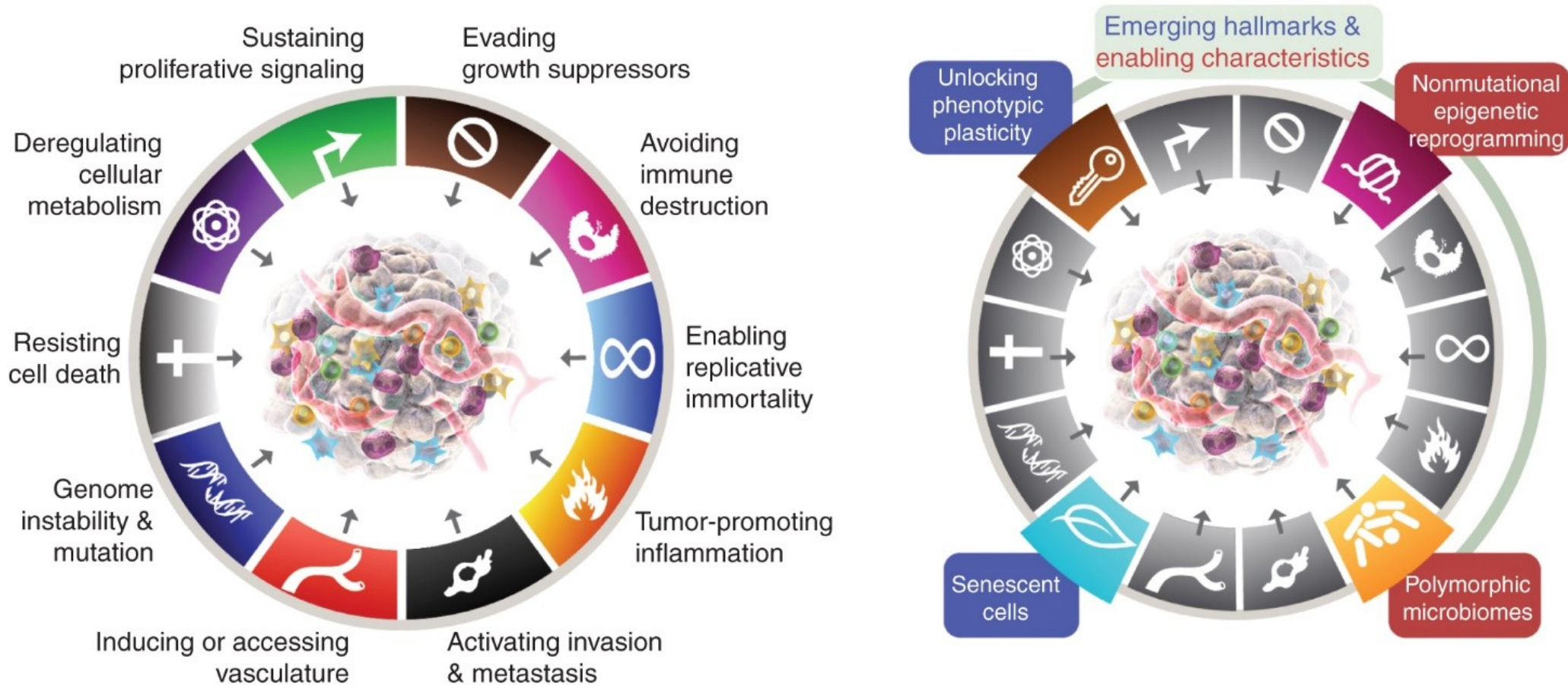


Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.

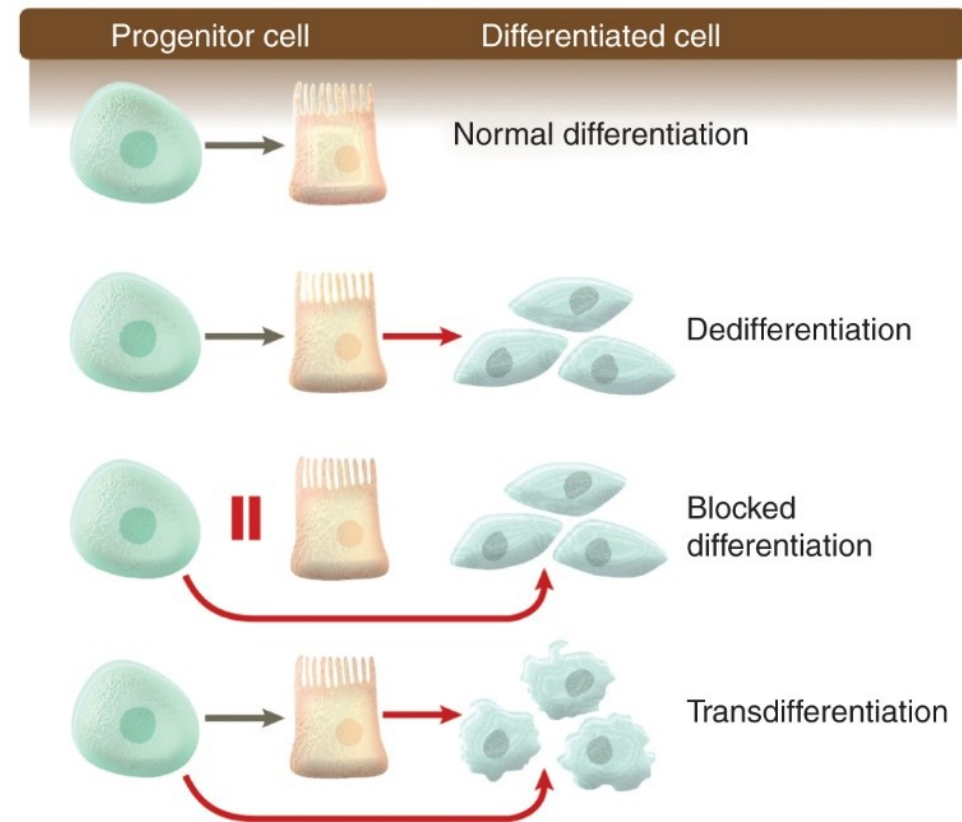
Znaky maligního nádorového onemocnění



The Hallmarks of Cancer



The Hallmarks of Cancer



Cílové geny genetického poškození

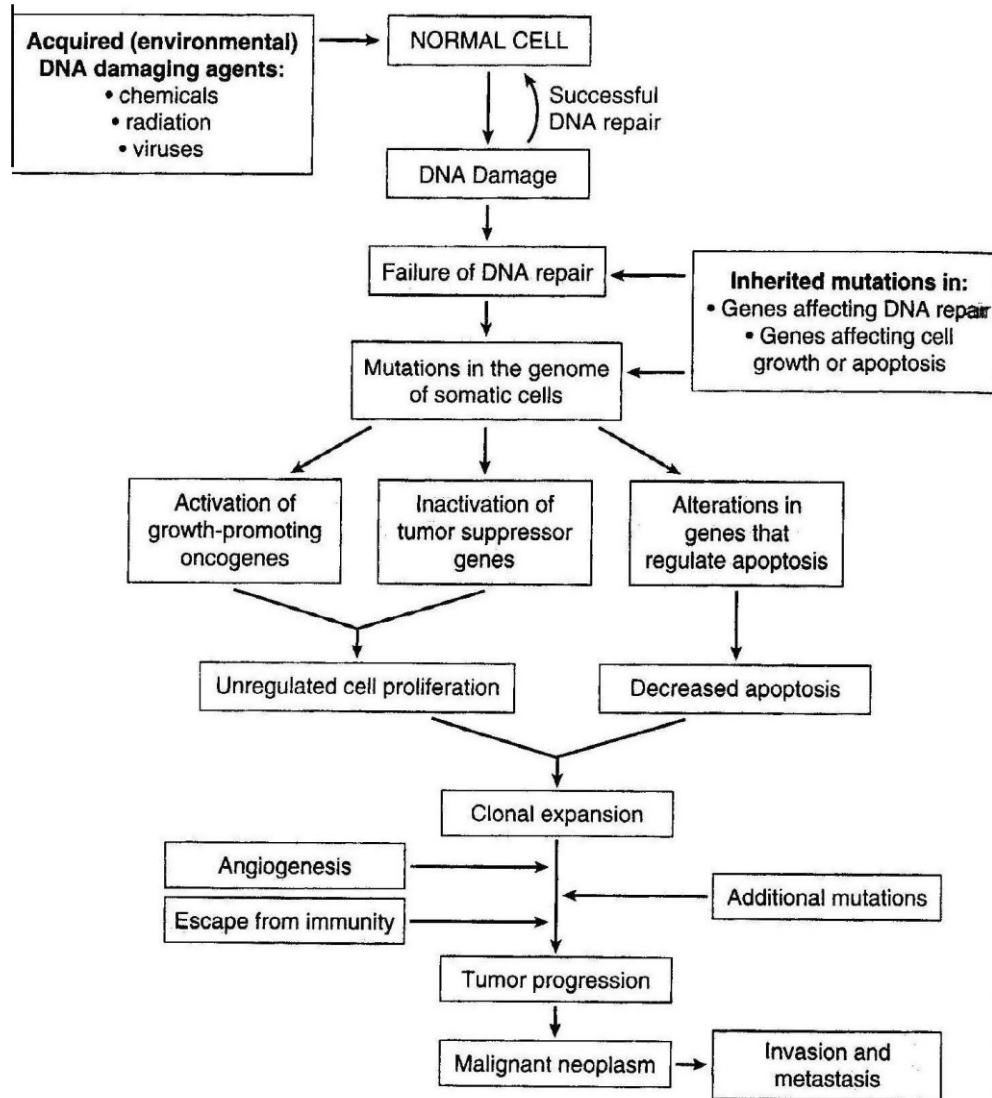
- **Protoonkogeny** (dominantní; podpora proliferace buněk)
- **Tumor supresorové geny** (recesivní; inhibice růstu)
 - **Strážci genomu** (gatekeepers: *p53*, *RB*)
 - **Dozorčí geny** (caretakers: udržení integrity genomu a reparace DNA)
- **Geny regulující apoptózu**
- **Geny řídící reparaci DNA**
- **Onkogenní mikroRNA**

Onkogeneze/karcinogeneze

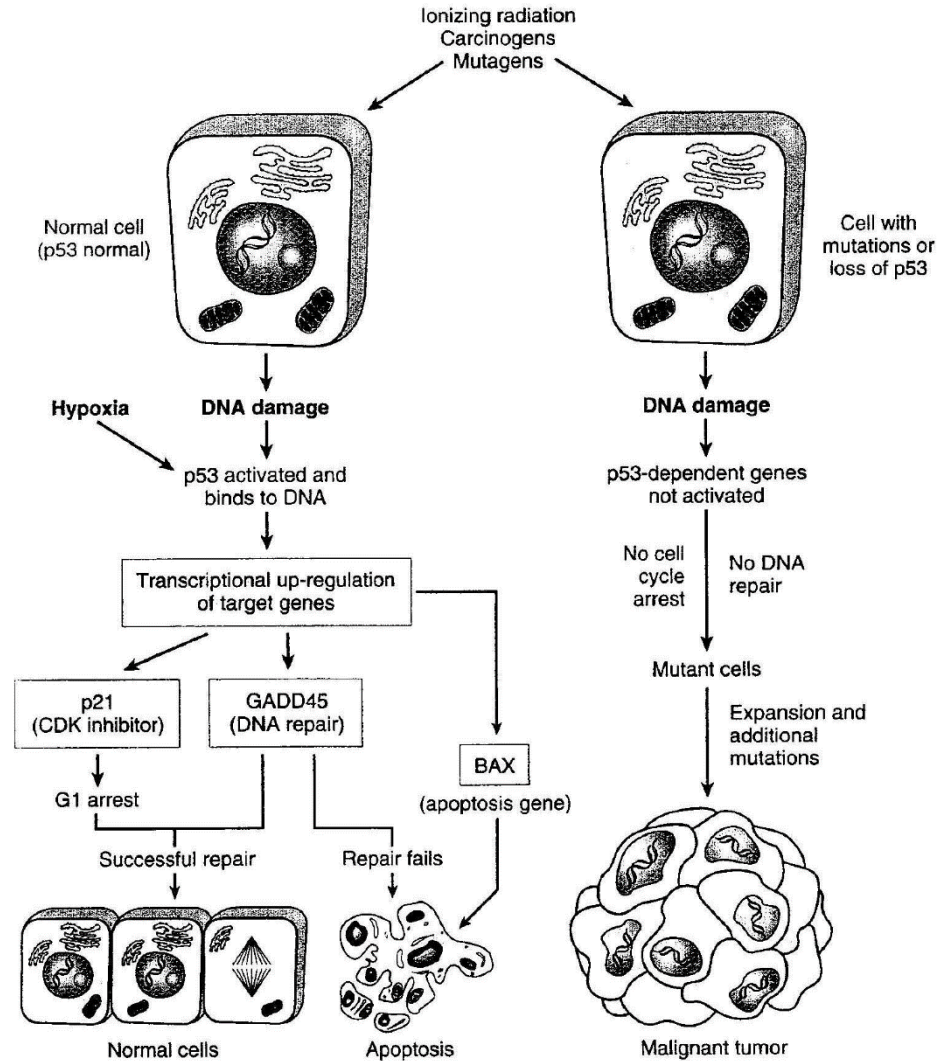
Molekulární podstata vzniku nádoru

- Onkogeneze je mnohostupňovým procesem na úrovni fenotypické i genotypické
- **Neletální genetické poškození (nebo mutace)**
 - 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

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 (IN): 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 (typické i atypické)

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

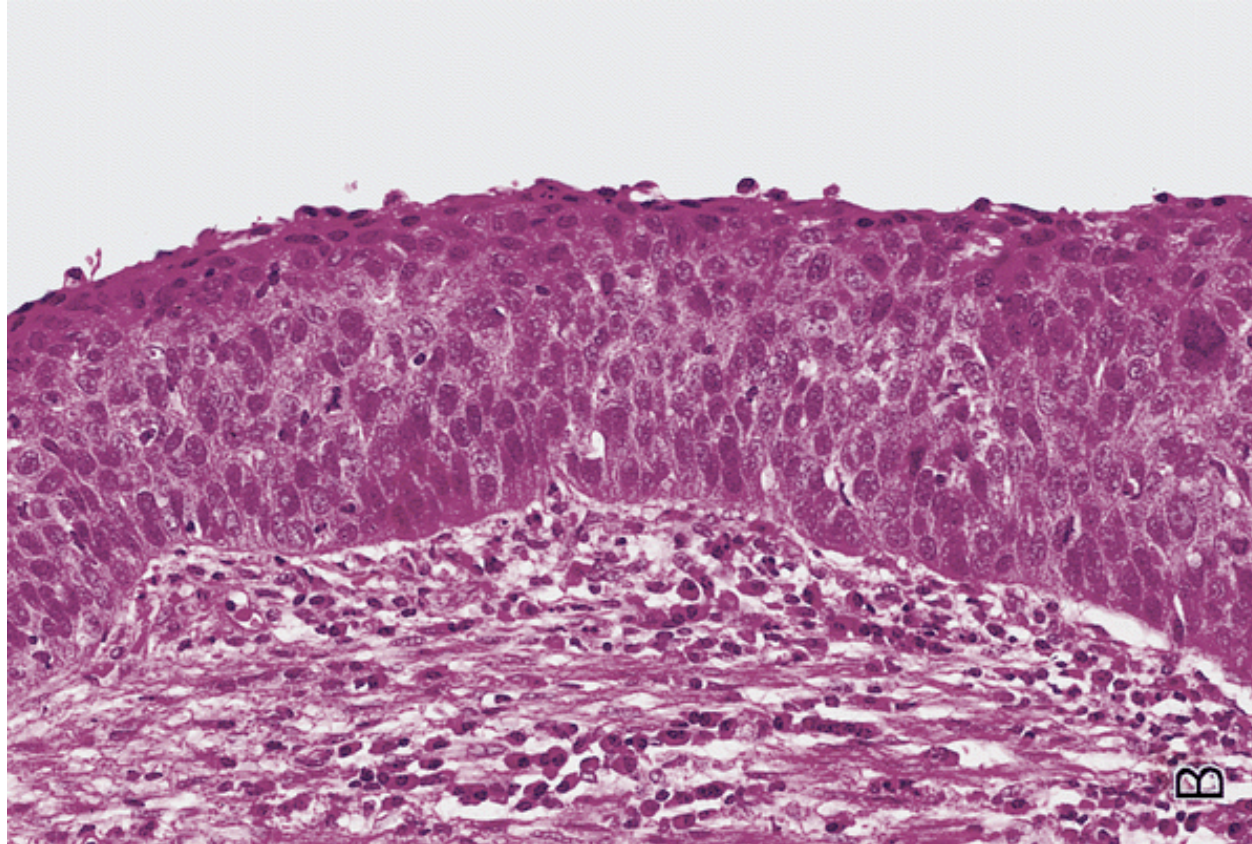
Nepravidelná stratifikace a abnormální maturace epitelu

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

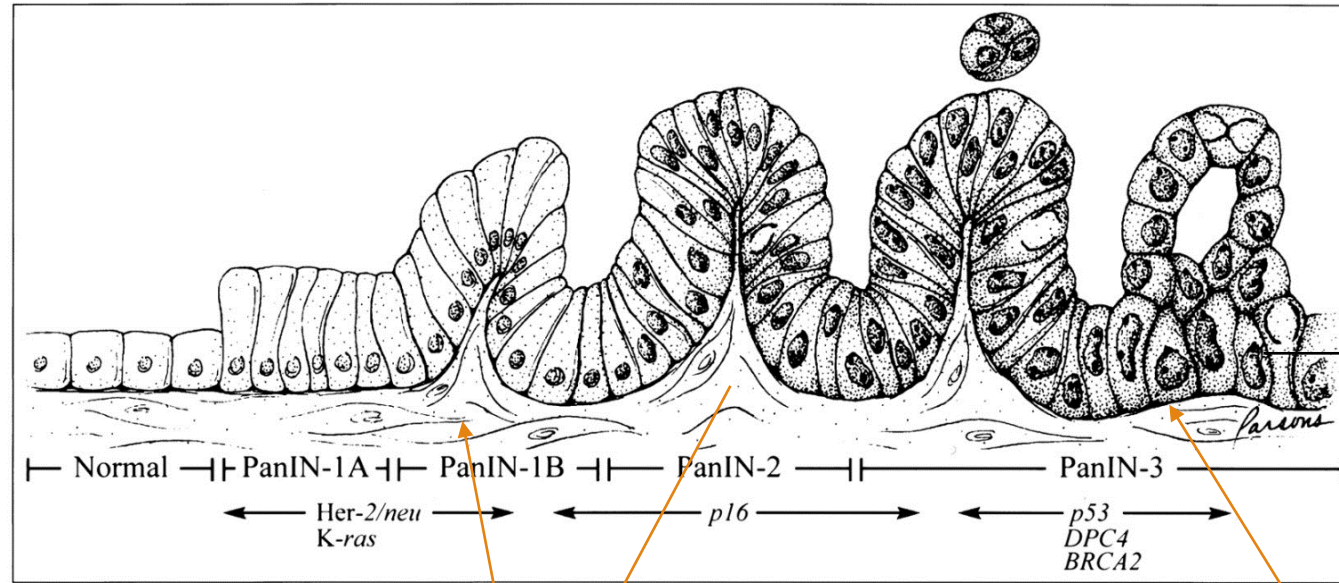
Inaktivace tumor supresorových genů

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, 2) vs high grade (3)

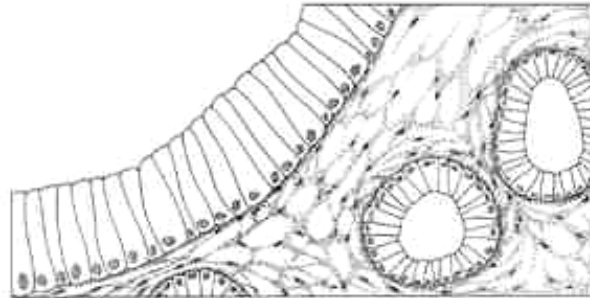
PanIN-1A

PanIN-1B

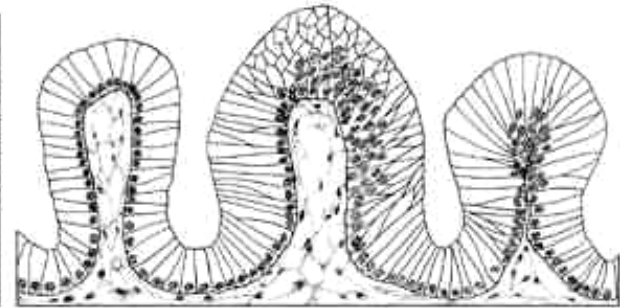
PanIN-2

PanIN-3 (*in situ* karcinom)

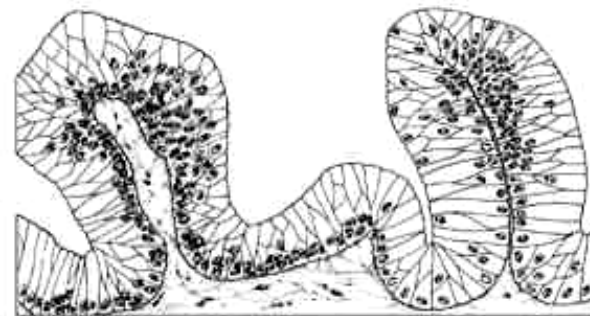
PanIN-1A



PanIN-1B



PanIN-2



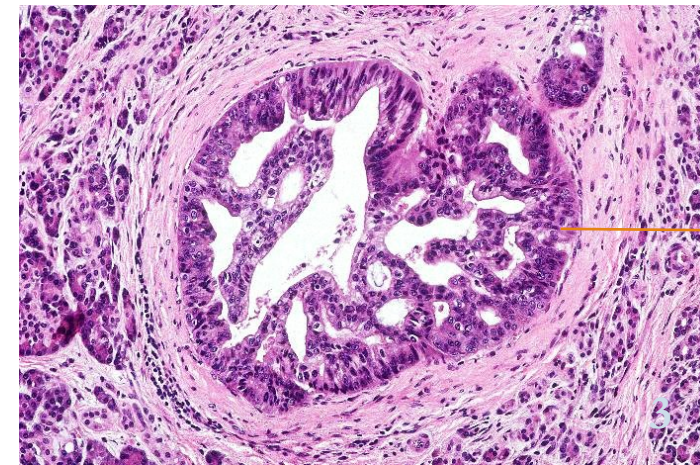
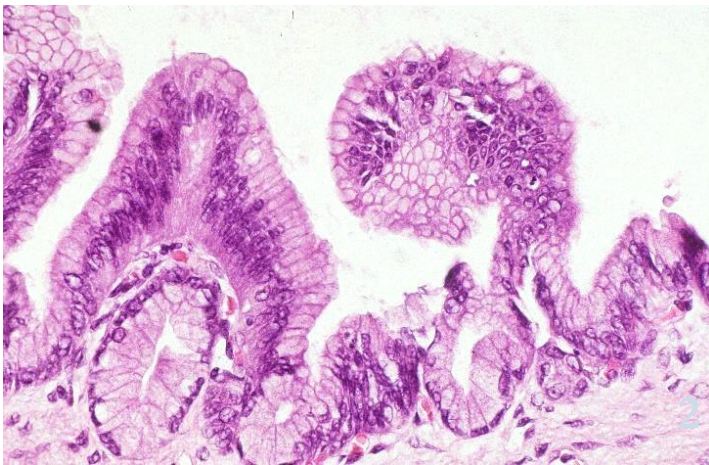
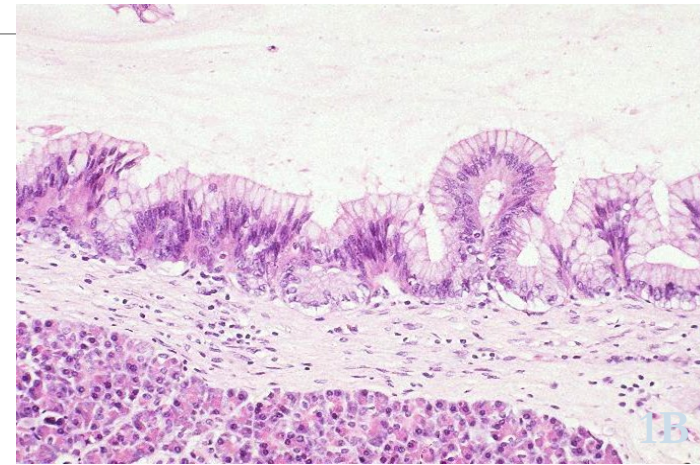
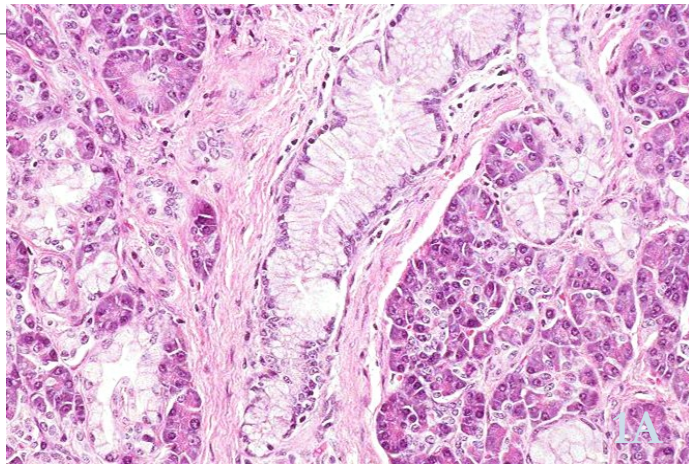
PanIN-3



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).

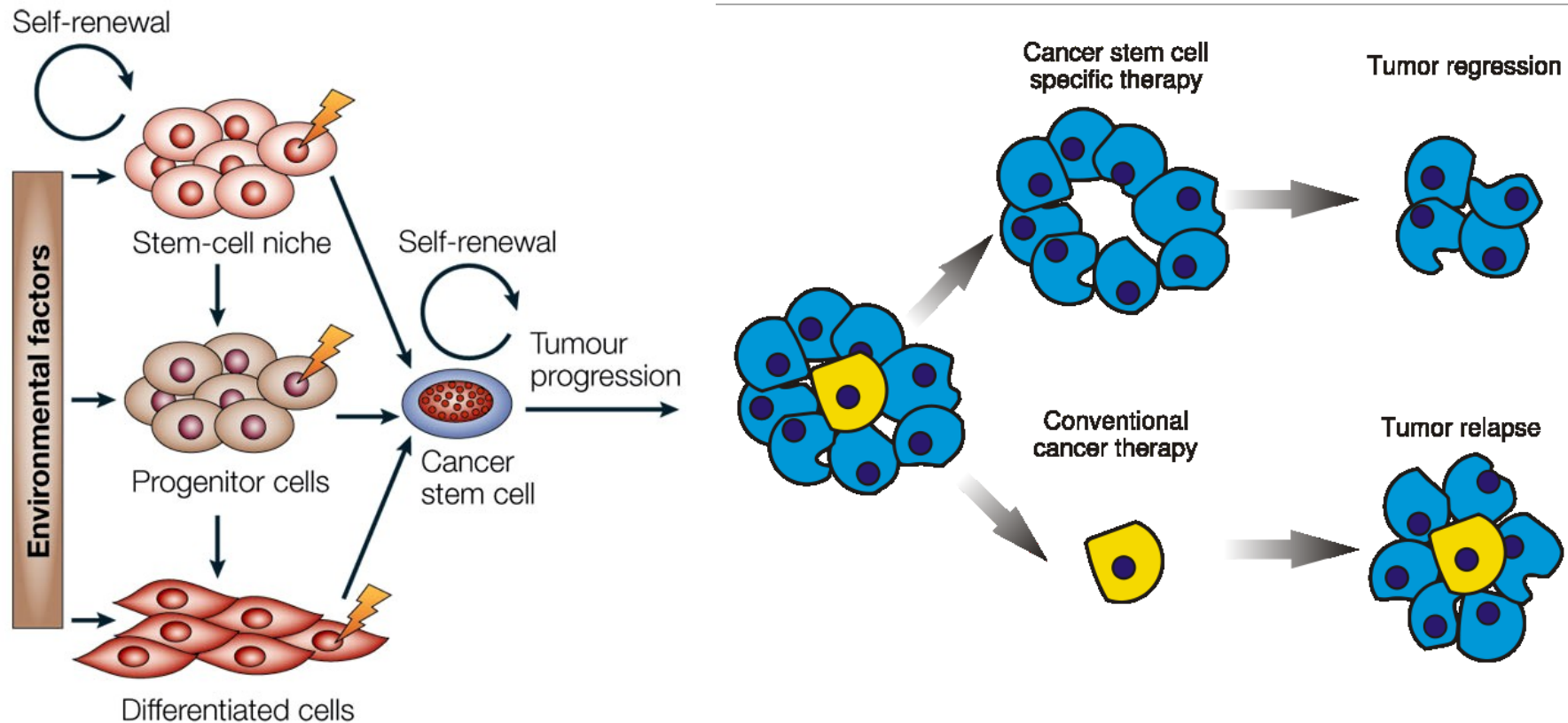
- Nádory homologní (podoba s místními tkáněmi)
- Nádory heterologní (schází podoba s místní tkání: maligní tumory; dysontogenetické tumory, metaplastické nádory)

Nádorové kmenové buňky/cancer stem cells; CSC

(tumor initiating stem cells; T-IS)

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

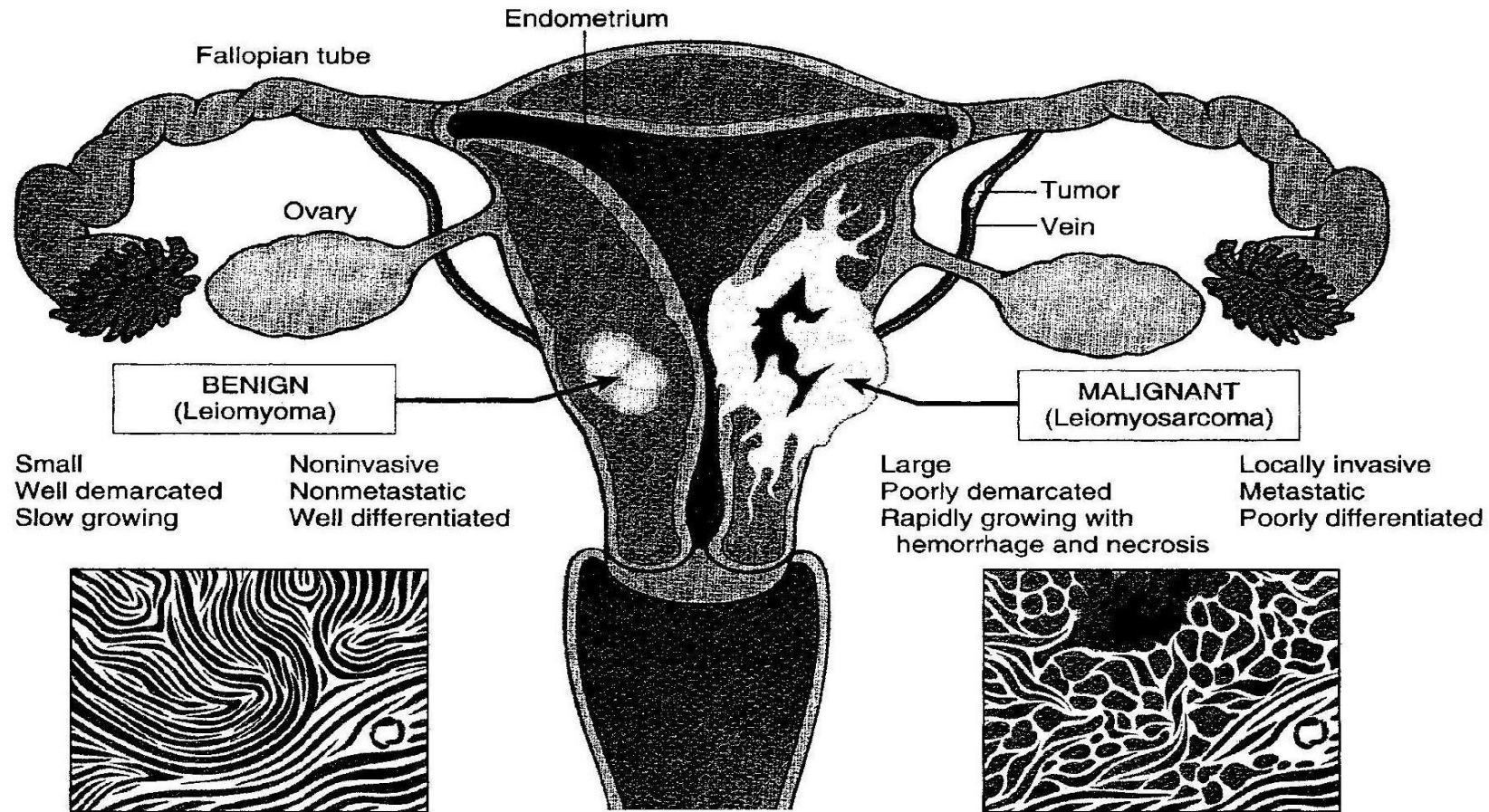
- benigní
- potencionálně maligní a semimaligní
- maligní

Histogenetická klasifikace (morfologická klasifikace dle tkáňového původu)

- epitelové
- mesenchymové
- neuroektodermové
- embryonální (germinální + orgánově specifické (hepatoblastom, pankreatoblastom, nefroblastom,))
- smíšené

Charakteristika nádoru	benigní	maligní
rychlost růstu	pomalá	relativně rychlá
mitotická aktivita	nízká; ojedinělé typické mitózy	vysoká; četné i atypické mitózy
diferenciace	diferencované	různý stupeň diferenciace
jaderná morfologie	často normální	hyperchromazie, ↑N/C, jadérka, ↑bazofilie cytoplazmy, pleomorfie jaderná i buněčná
invazivní růst	ne	ano
metastazování	nikdy	často
ohraničení	ohraničené, opouzdřené, expanzivně rostoucí	špatné ohraničené, infiltrativní růst
nekrózy	vzácně	často
ulcerace při růstu na kůži a sliznicích	vzácně	často na površích
charakter růstu	často exofytický	často endofytický

Benign leiomyom vs malignant leiomyosarkom



Semimalignní 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

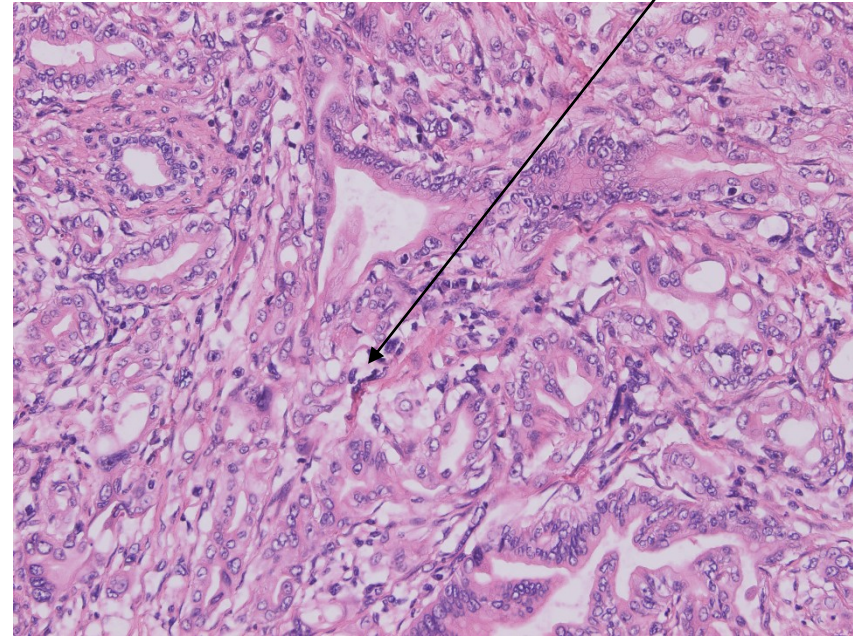
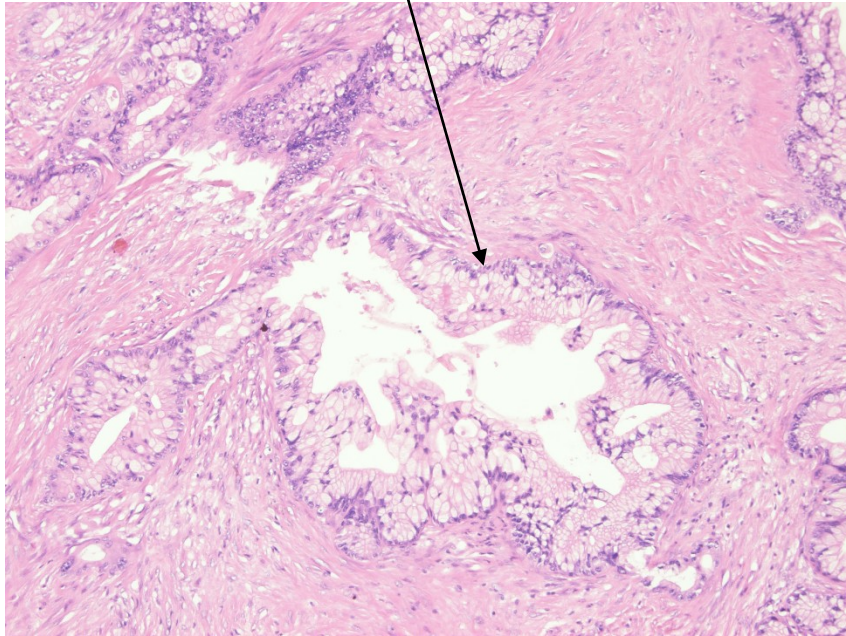
Grade 2: středně diferencovaný nádor

Grade 3: málo diferencovaný nádor

Grade 4: nediferencovaný nádor

Nádory vyššího gradu agresivnější, s horší prognózou.

Dobře diferencovaný adenokarcinom vs nízce 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)
- Makrometastáza (>2mm), mikrometastáza (0,2-2mm), izolovaná skupina nádorových buněk (ITC) (<0,2mm)

Metastázy

Hematogenní metastazování

- původně lymfogenní metastáza přes ductus thoracicus do krevního řečiště
- do stromálních cév nádoru nebo do cév v okolí nádoru
- typické 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)

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

Systémové (výhradní metastazování do jednoho systému)

- četné kostní nádory (Ewingův sarkom), gliové nádory

Histohomologní

- do struktur jako byla výchozí tkáň (maligní lymfomy do lymfatických uzlin, kostní sarkomy do jiných kostí,...)

Solitární metastáza (chirurgicky odstranitelná)

Pozdní metastáza (maligní melanom, karcinom z renálních buněk)

Metastázy synchronní (zjištěny s dg. primárního nádoru); **metachronní** (s časovým odstupem)

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,...)

Hemokoagulační paraneoplastické syndromy (tromboflebitidy, nebakteriální trombotická endokarditida, DIC,...)

* 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

	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 žlázového epitelu (adenom/adenokarcinom)
- Specializovaných orgánů (adenom/karcinom)..ledviny, játra,....

Nomenklatura epitelových nádorů

typ epitelu	benigní	maligní
dlaždicový (spinoceleulární, 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:

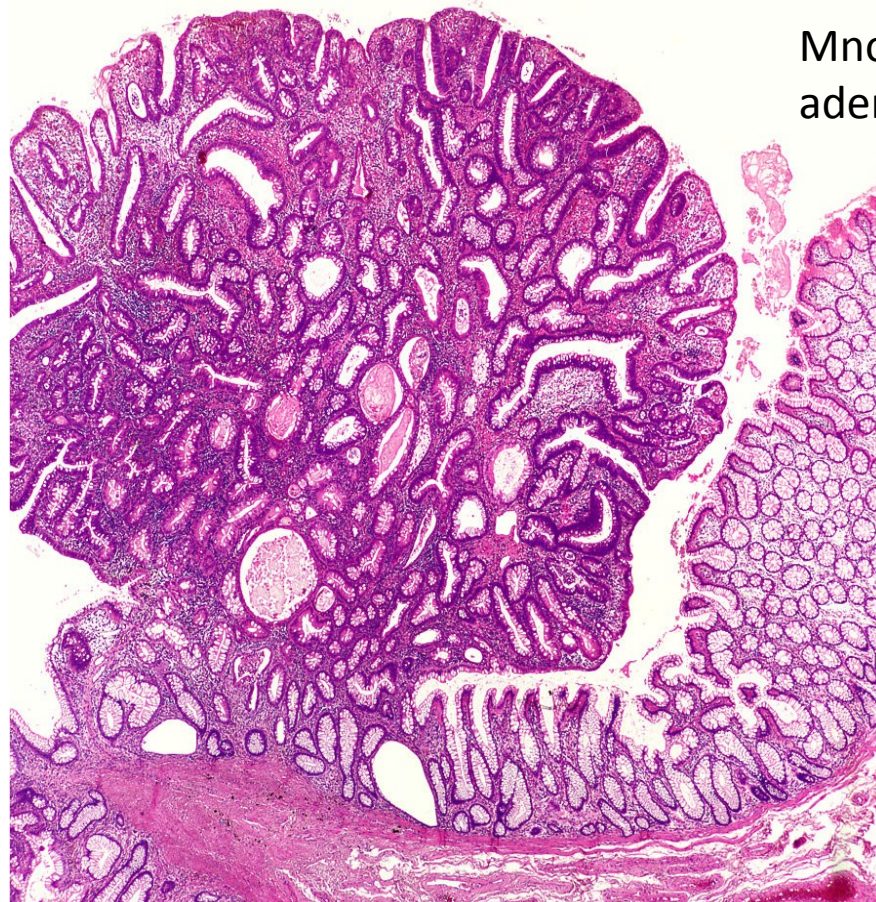
- tubulární
- vilózní
- tubulovilózní

- 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



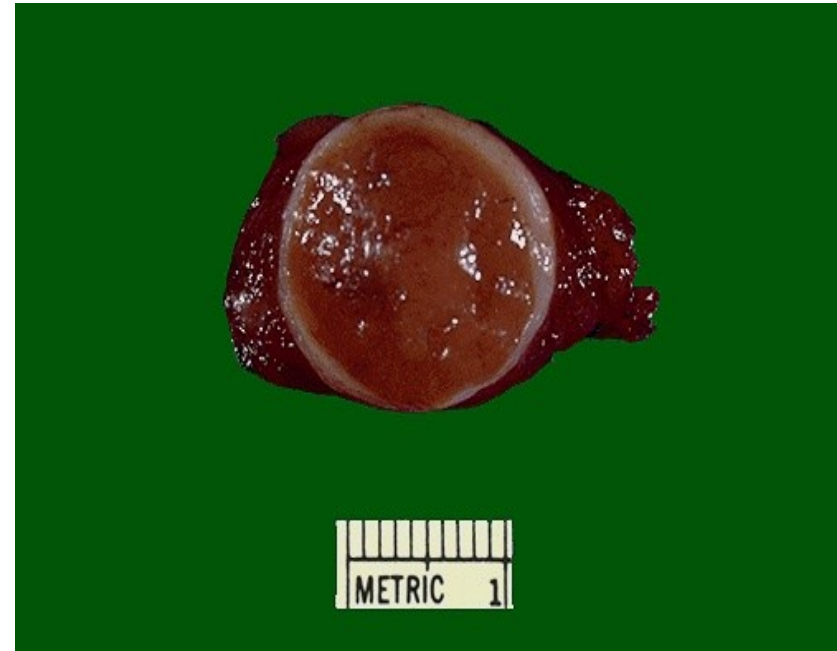
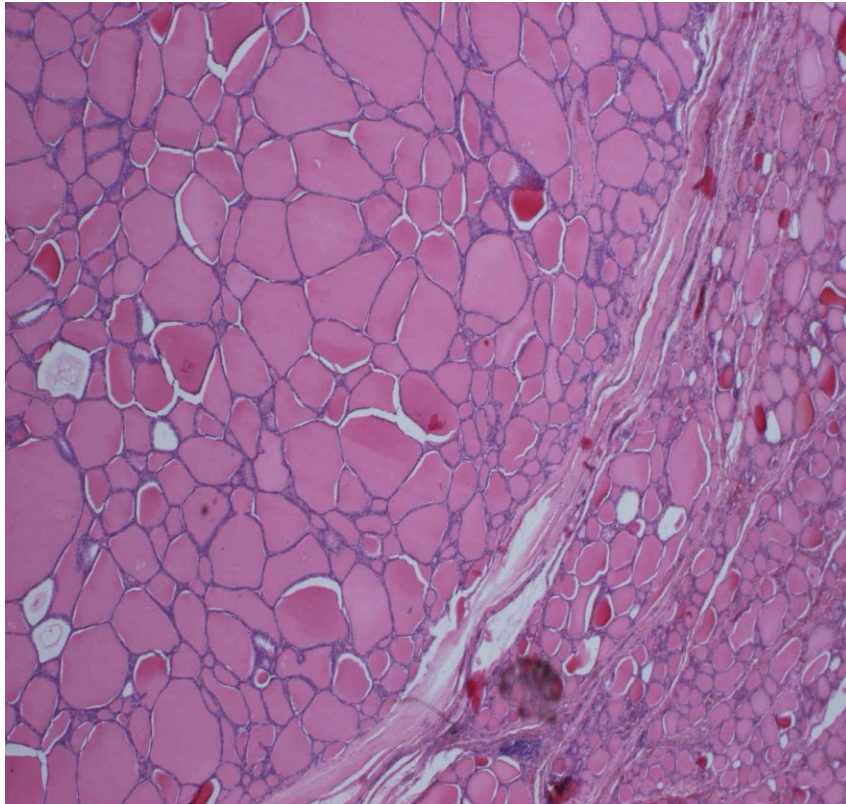
Adenomový polyp



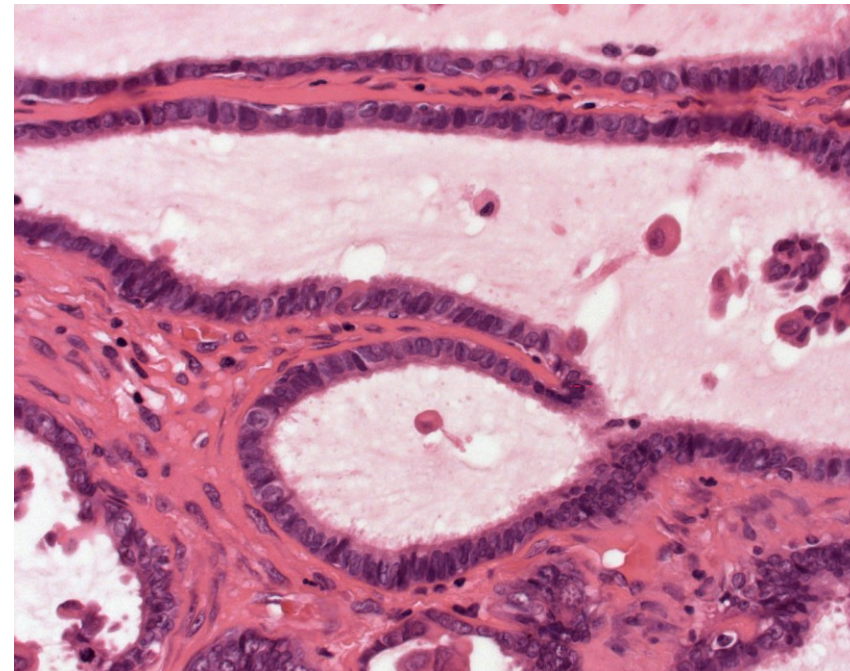
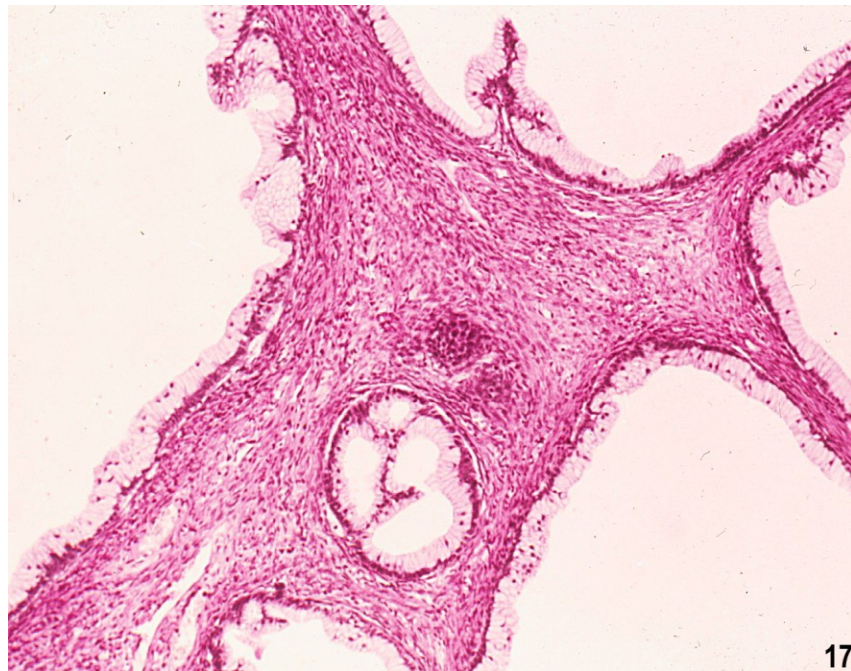
Mnohočetné polypy u familiární adenomatózní polypózy (AD; APC gen)

Tubulární adenom, low grade dysplazie

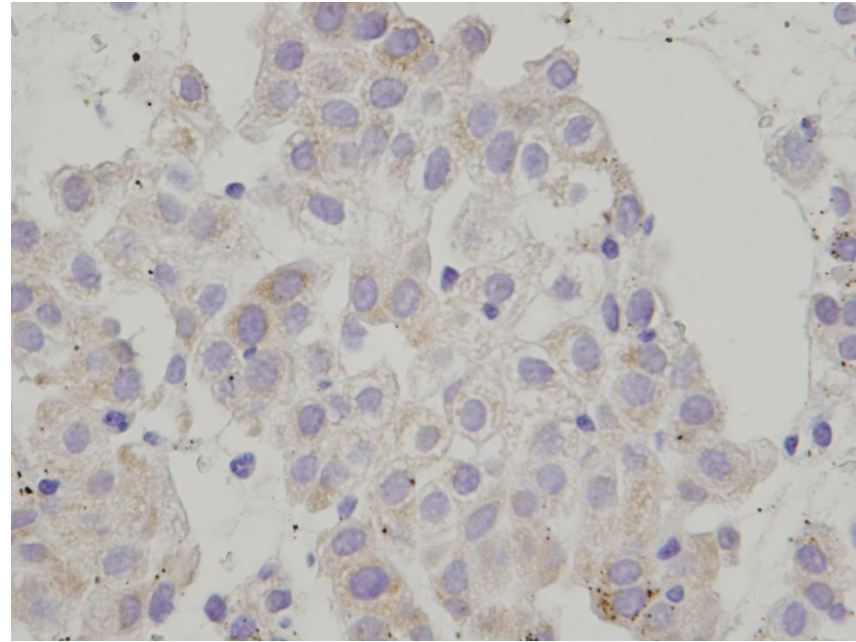
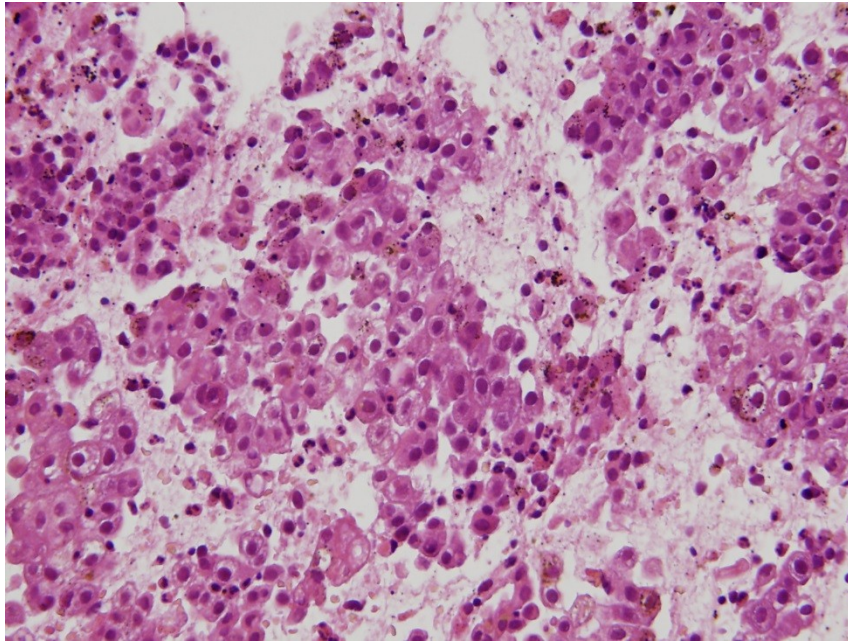
Folikulární adenom štítné žlázy



Mucinózní vs serózní cystadenom ovaria



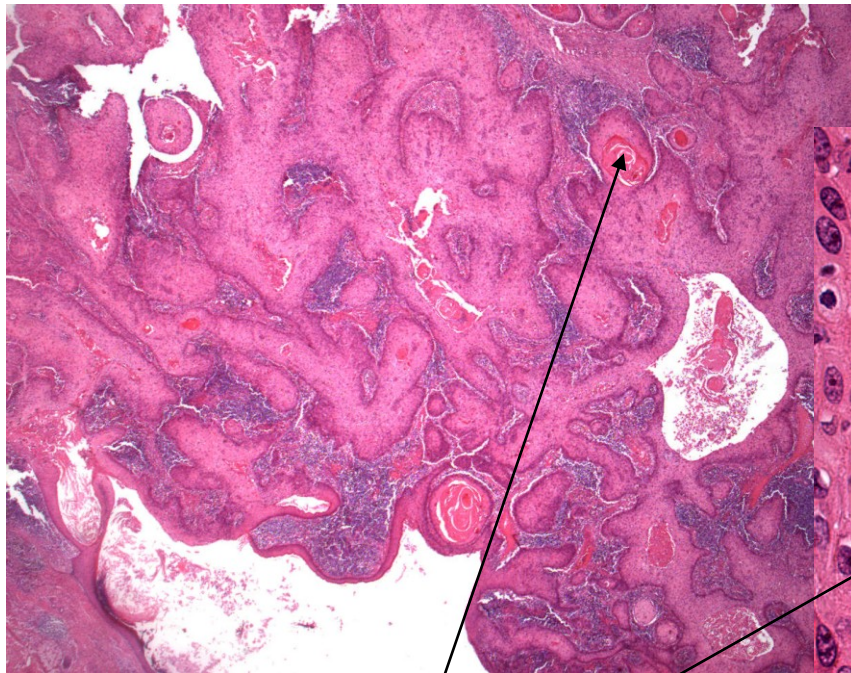
Onkocytom



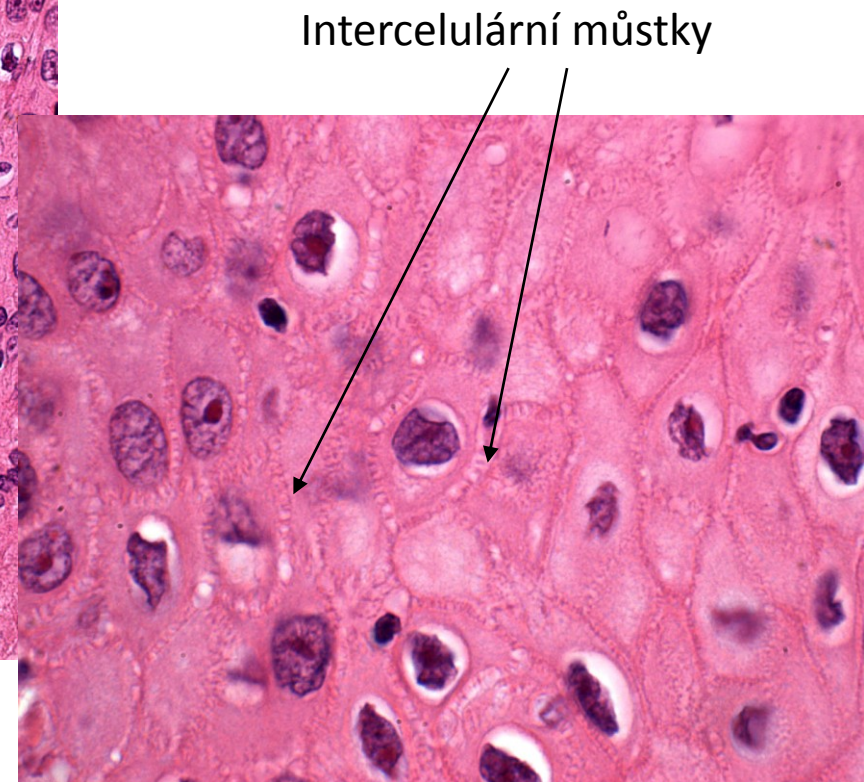
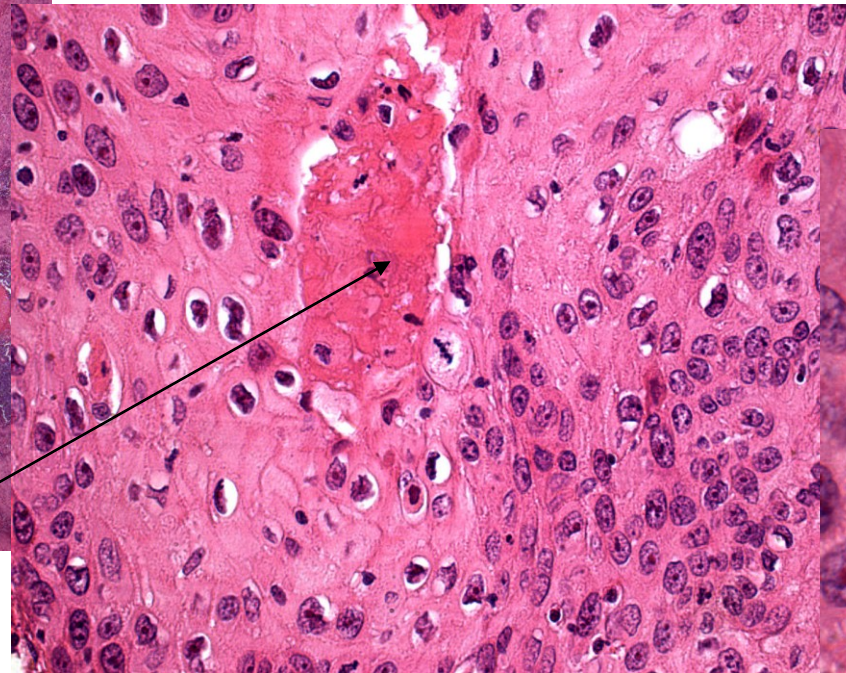
Pozitivní průkaz exprese mitochondriálního antigenu

Dlaždicobuněčný karcinom

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



Keratinizace

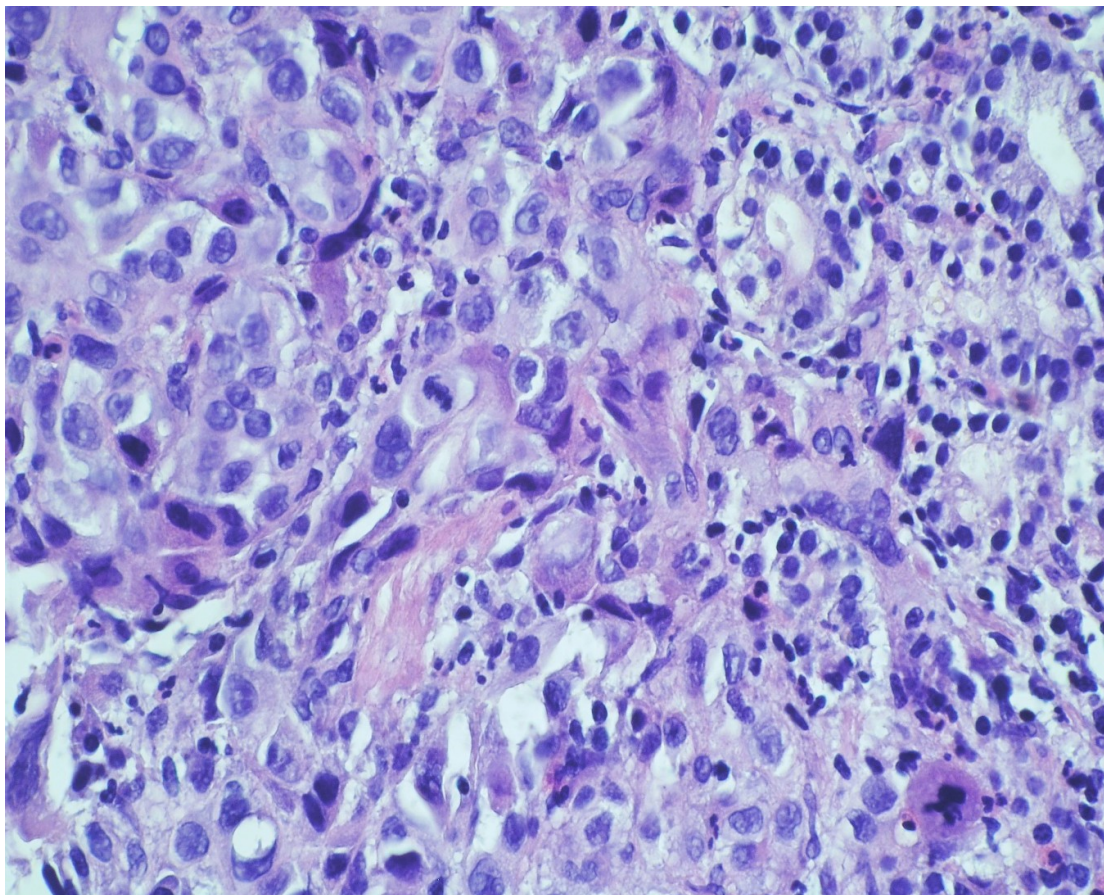


Intercelulární můstky

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)

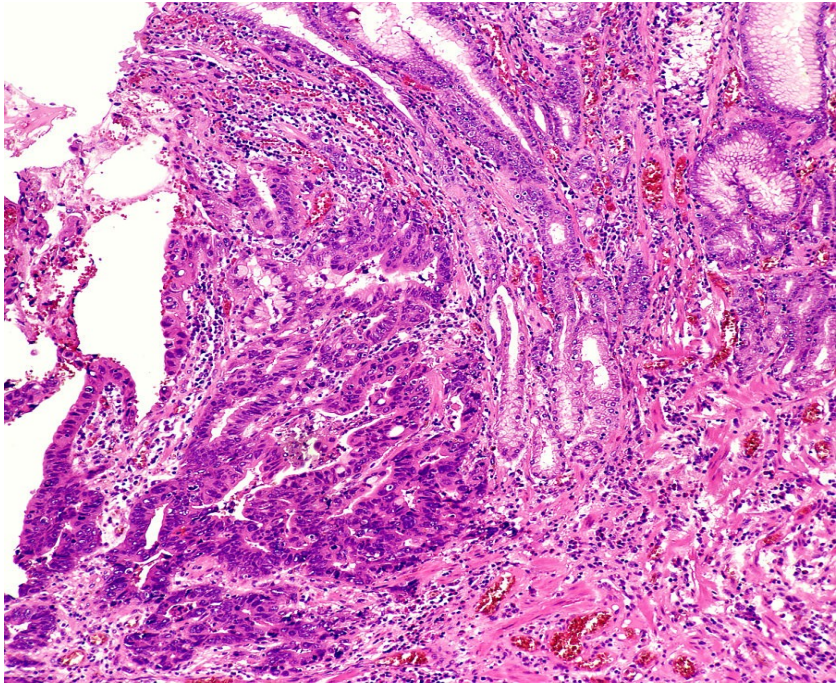
Adenokarcinomy GIT (kolorektální, žaludku):

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

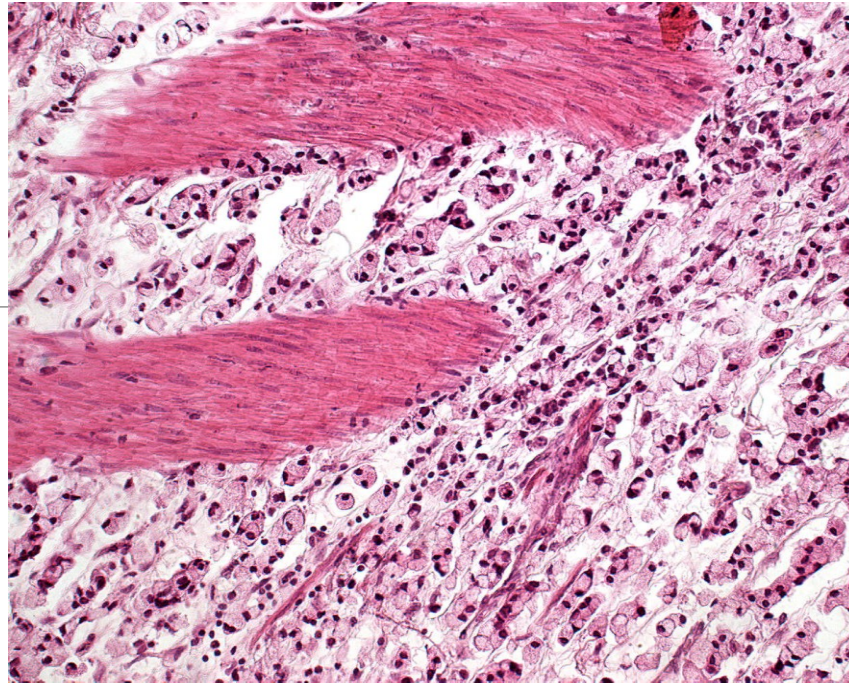
Hepatocelulární karcinom (trabekulární)

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

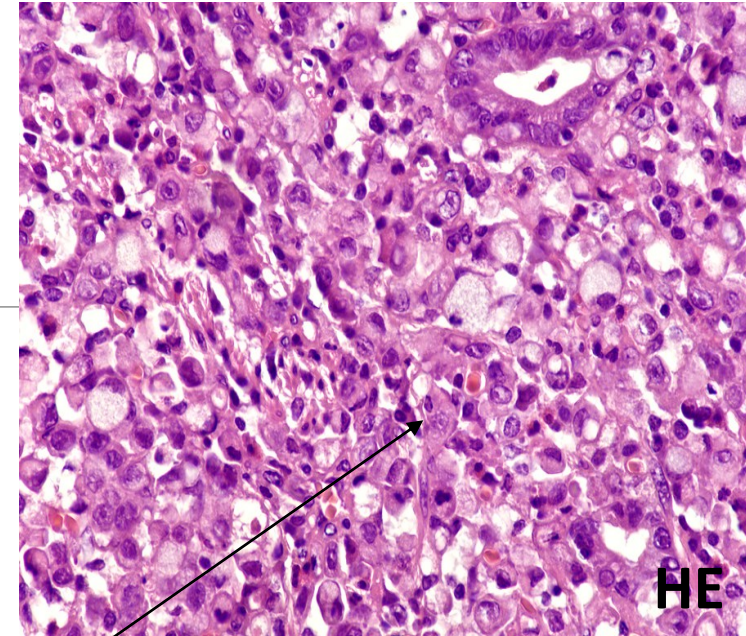
Karcinom žláz mezodermového původu (karcinom ledviny)



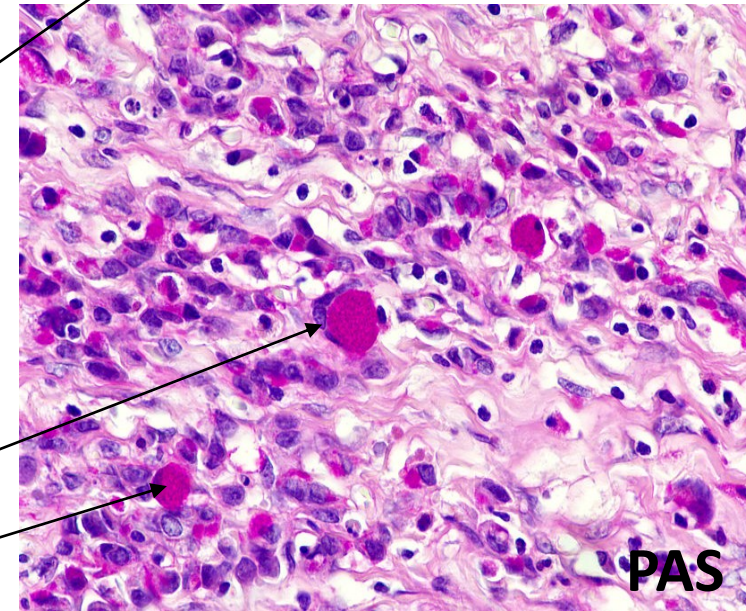
Adenokarcinom, intestinální typ



Adenokarcinom – gelatinózní, mucinózní



HE



PAS

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, 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

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

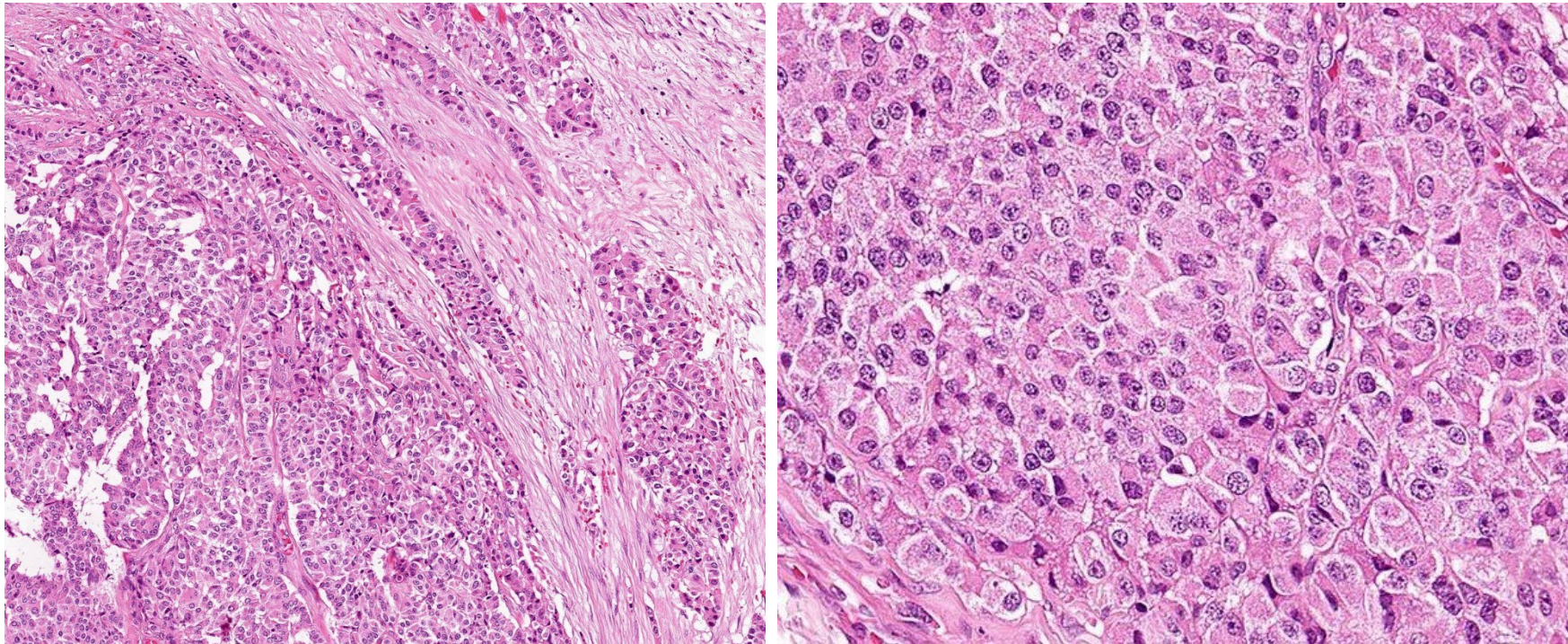
- malobuněčný (ovískový) neuroendokrinní karcinom
- velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

Smíšené neuroendokrinní a nonneuroendokrinní neoplazie (MiNEN)

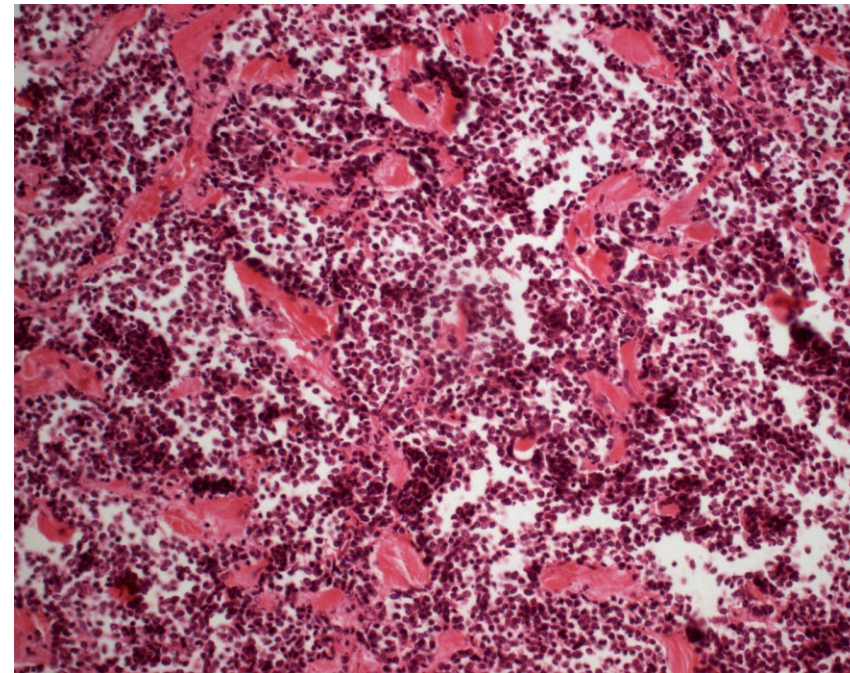
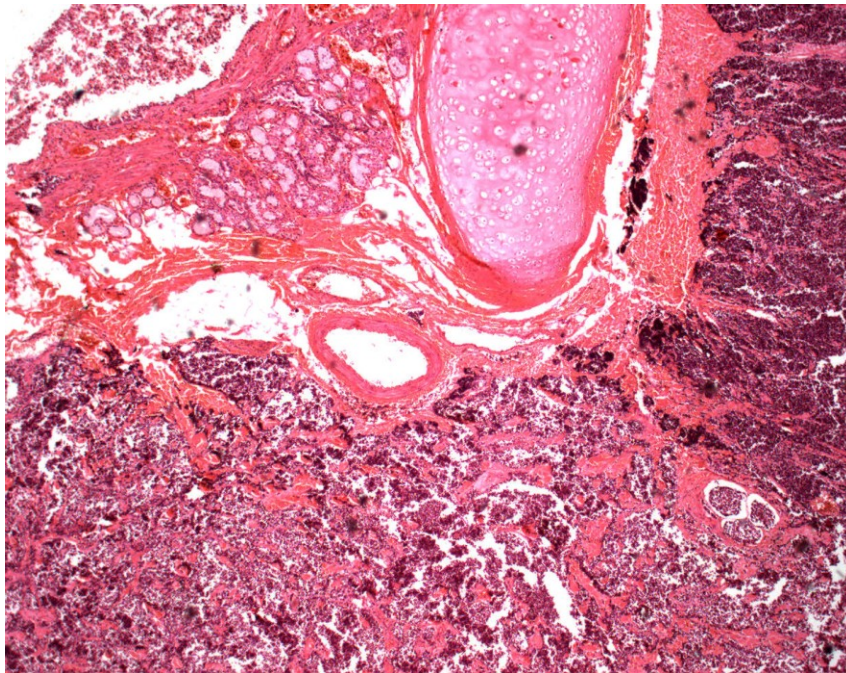
(dříve MANEC)

WHO GIT 2010: NET G1/G2; NEC; MANEC)
WHO GIT 2019: NET G1/G2/G3; NEC; MiNEN)

Dobře diferencovaná neuroendokrinní neoplazie – NET (dříve karcinoid)



NEC – malobuněčný typ (malobuněčný karcinom)



Mezoteliom

- Nádory serózních blan: pleury, 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 míšné obaly	Meningiom (většina grade 1 (benigní), vzácněji maligní formy)
Chorioidální plexus	Papilom, atypický papilom a 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

WHO klasifikace gliomů 2016 – integrovaná diagnostika (t.č. WHO 2021, extenze integrované diagnostiky)

Nový diagnostický přístup → Integrovaná diagnóza:

kombinace histologických znaků a molekulárních informací (fenotyp + genotyp)

Histopatologická diagnóza/histopatologický typing tumoru

- astrocytární, oligodendroglíální, oligoastrocytární, glioneuronální
- histopatologické vyšetřovací metody (přehledná a speciální barvení, histochemie, imunohistochemie)

Histopatologický grading (WHO grade)

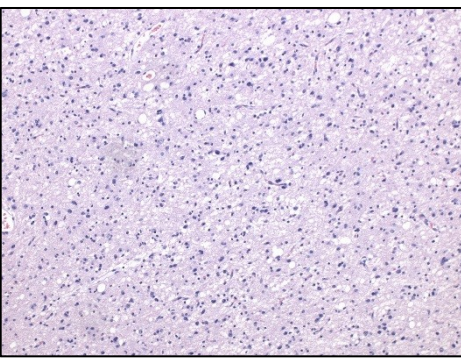
- hodnocení stupně malignity

Molekulární informace

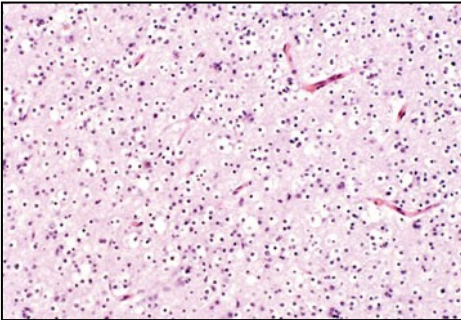
→ detailnější klasifikace zejména gliomů a embryonálních nádorů CNS

Fenotypizace gliových tumorů

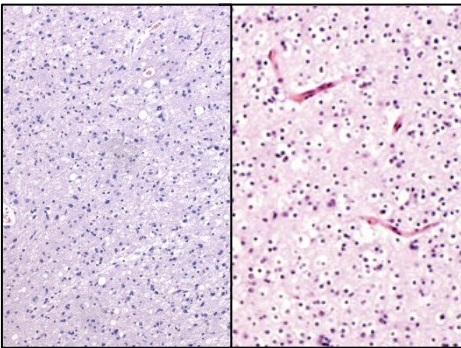
Astrocytární



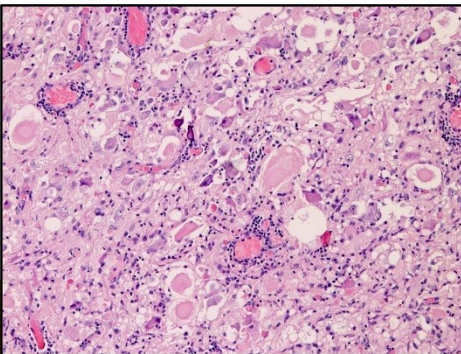
Oligodendroglíální



Oligoastrocytární

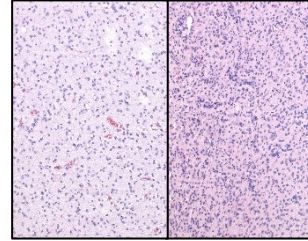


Glioneuronální

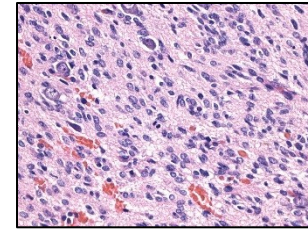


Grading gliových tumorů

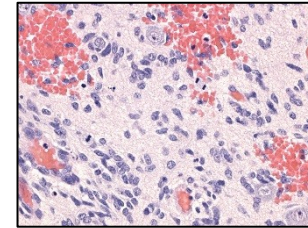
Buněčnost



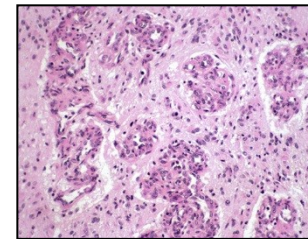
Cytonukleární atypie



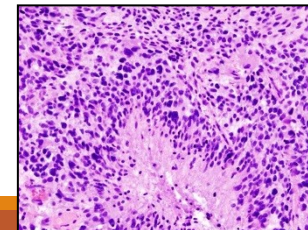
Mitózy



Mikrovaskulární proliferáty

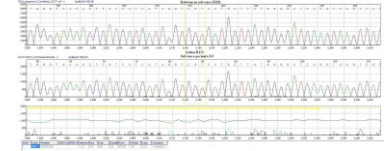
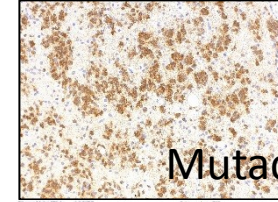


Nekrózy

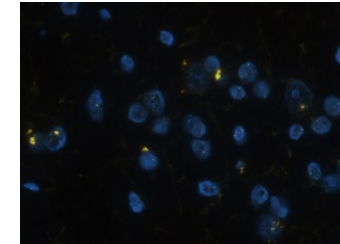


Genotyp gliových tumorů

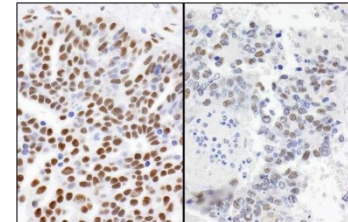
Mutace IDH1, IDH2



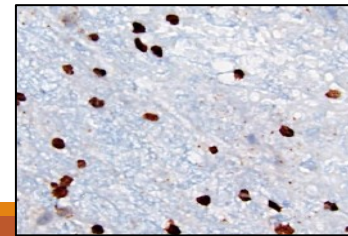
Kodelece 1p/19q



Mutace ATRX



Mutace H3K27M



Integrovaná diagnóza...proč?

Nádory podobné morfologie zahrnují heterogenní jednotky se zcela odlišnou molekulární patogenezi, biologickým chováním, reakcí na terapii i prognózou

Snížení interobserver i intraobserver variability, zvýšení reprodukovatelnosti

Zlepšení predikce prognózy a odpovědi na terapii

Informace pro individualizovanou terapii

Nalezení vhodných cílů pro cílenou léčbu na základě studia homogenních skupin dobře definovaných nádorů

Gliomy: WHO klasifikace 2021

Difúzní gliomy adultního typu

- astrocytom, IDH mutovaný (WHO CNS grade 2-4)
- oligodendrogliom, IDH-mutovaný s kodelecí 1p/19q (WHO CNS grade 2,3)
- glioblastom, IDH wildtype (WHO CNS grade 4)

(nekrózy a/nebo mikrovaskulární proliferáty a/nebo mutace v promotoru TERT a/nebo EGFR amplifikace nebo +7/-10 CNA)

Low grade gliomy: grade 1,2
High grade gliomy: grade 3,4

Difúzní low grade gliomy pediatrického typu (WHO CNS grade 1)

- difúzní astrocytomy MYB- nebo MYBL1-alterované nebo s alterací MAPK,

Difúzní high grade gliomy pediatrického typu (WHO CNS grade 4)

- difúzní středočarový gliom H3 K27 alterovaný
- difúzní hemisférický glioma, H3 G34 mutovaný

Benigní biologické chování WHO G1

Difúzní gliomy (grade 2-4):

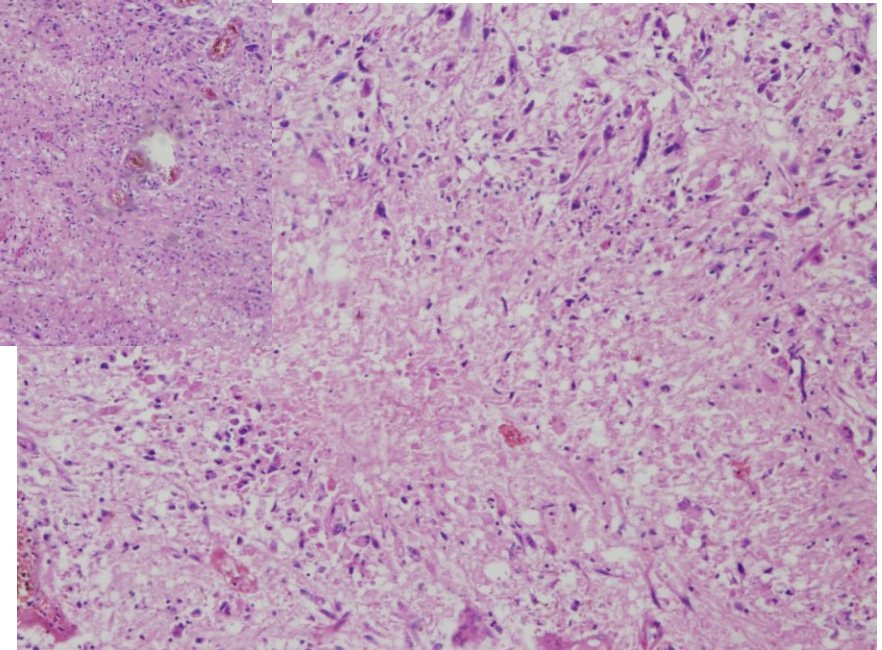
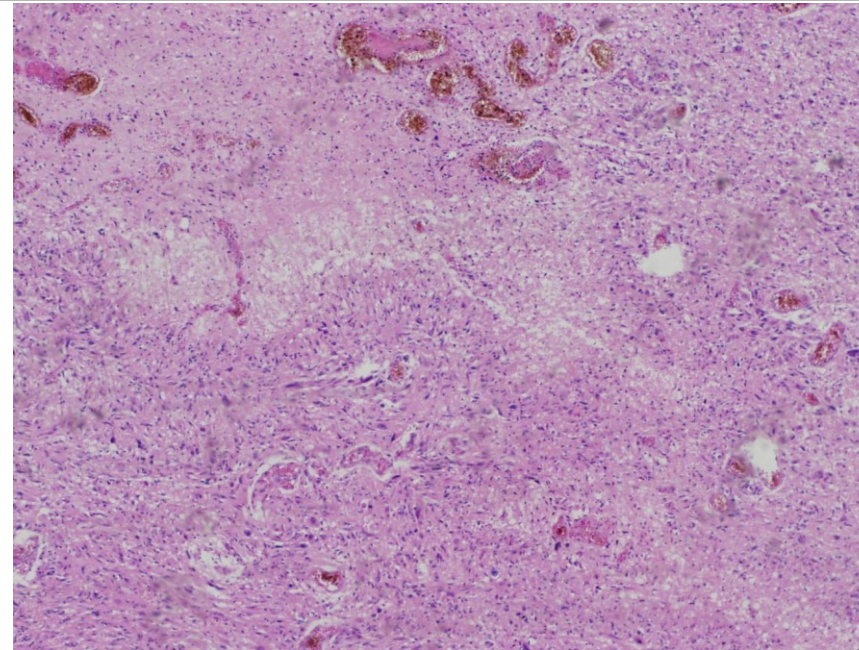
Grade 2: low grade malignity

Grade 3 a 4: high grade malignity

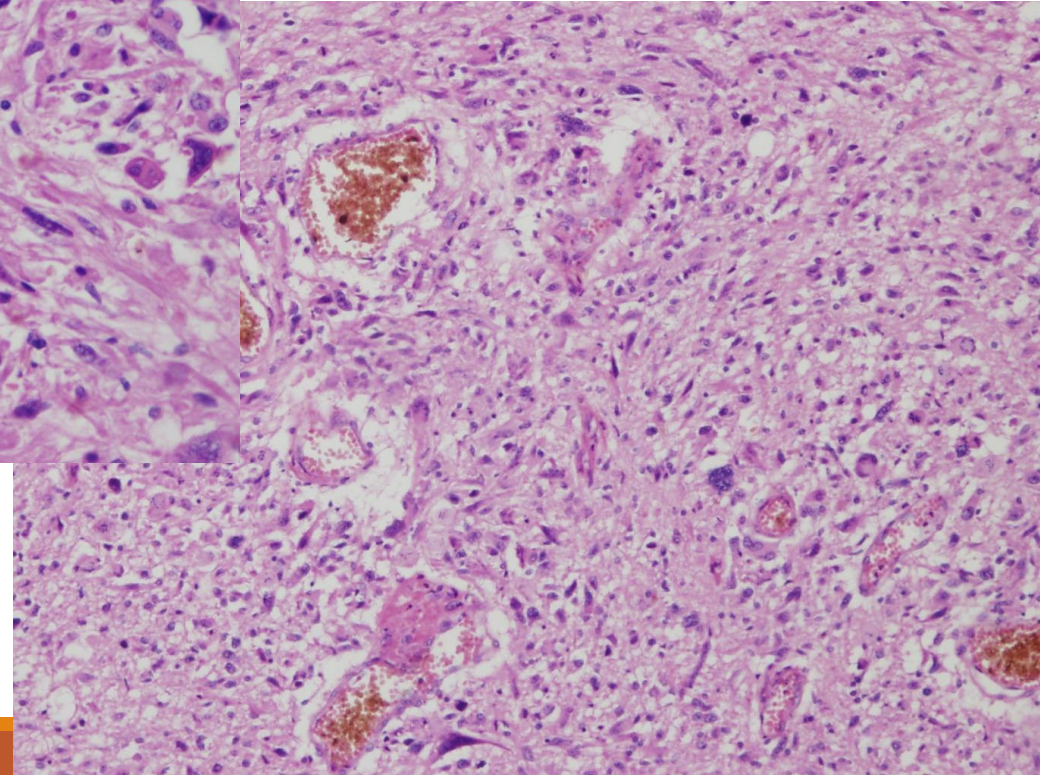
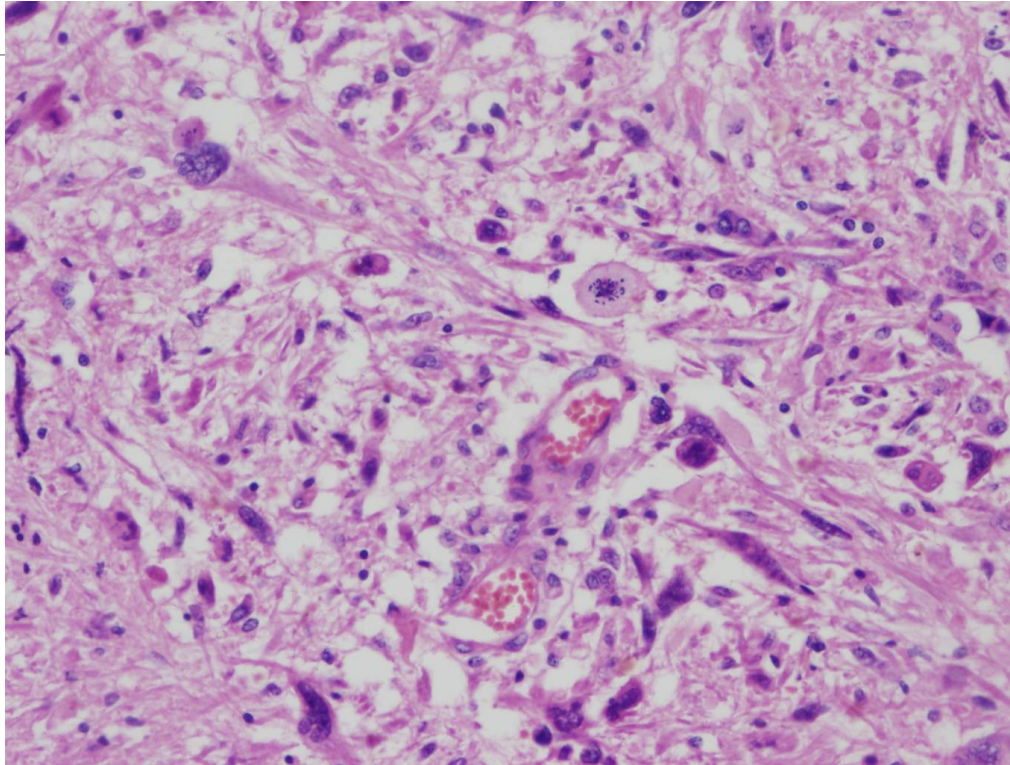
Ohraničené astrocytární gliomy

- pilocytární astrocytom (G1), pleomorfní xantastrocytom (G2,3), subependymální obrovskobuněčný astrocytoma (G1),.....

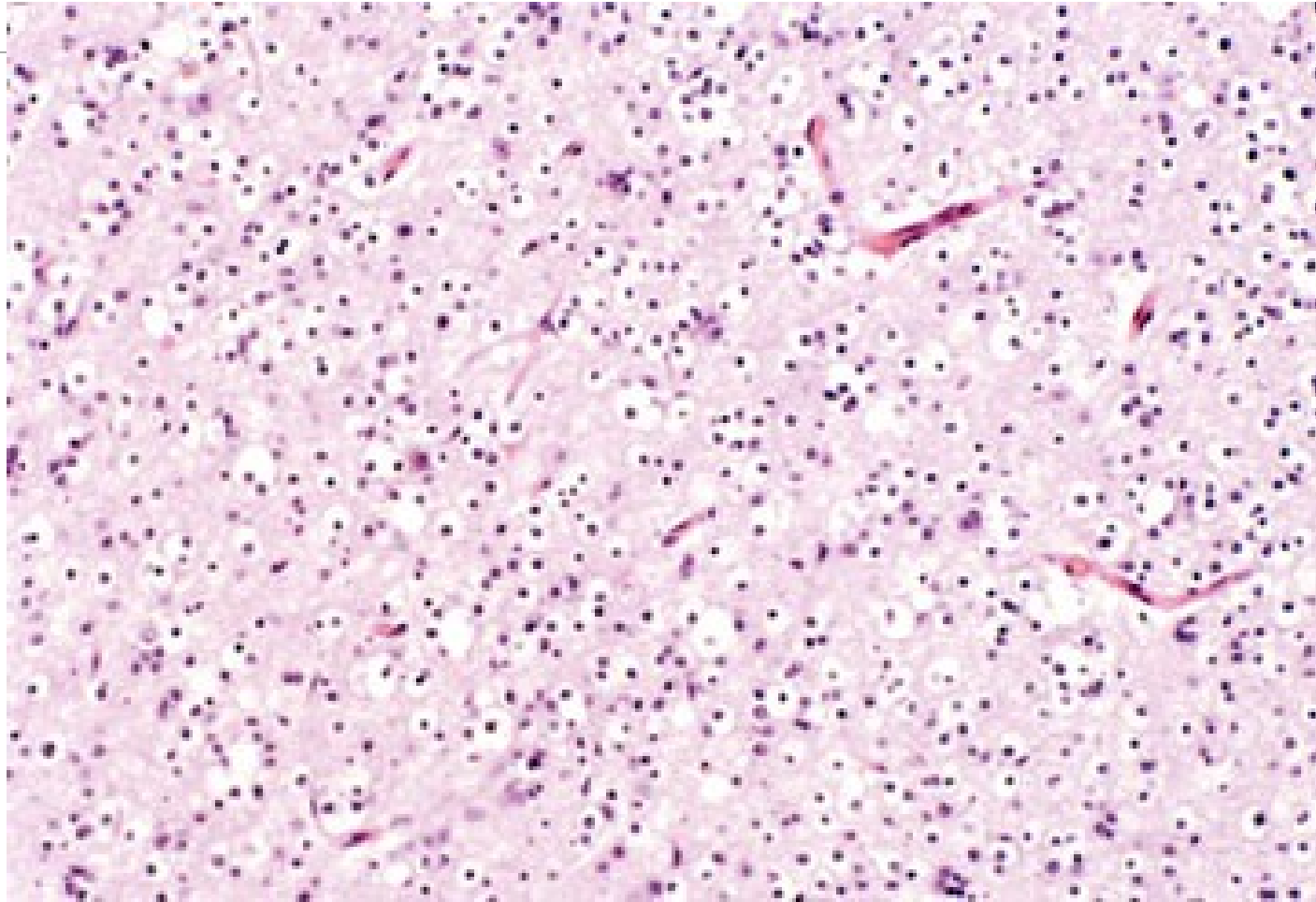
Glioblastom



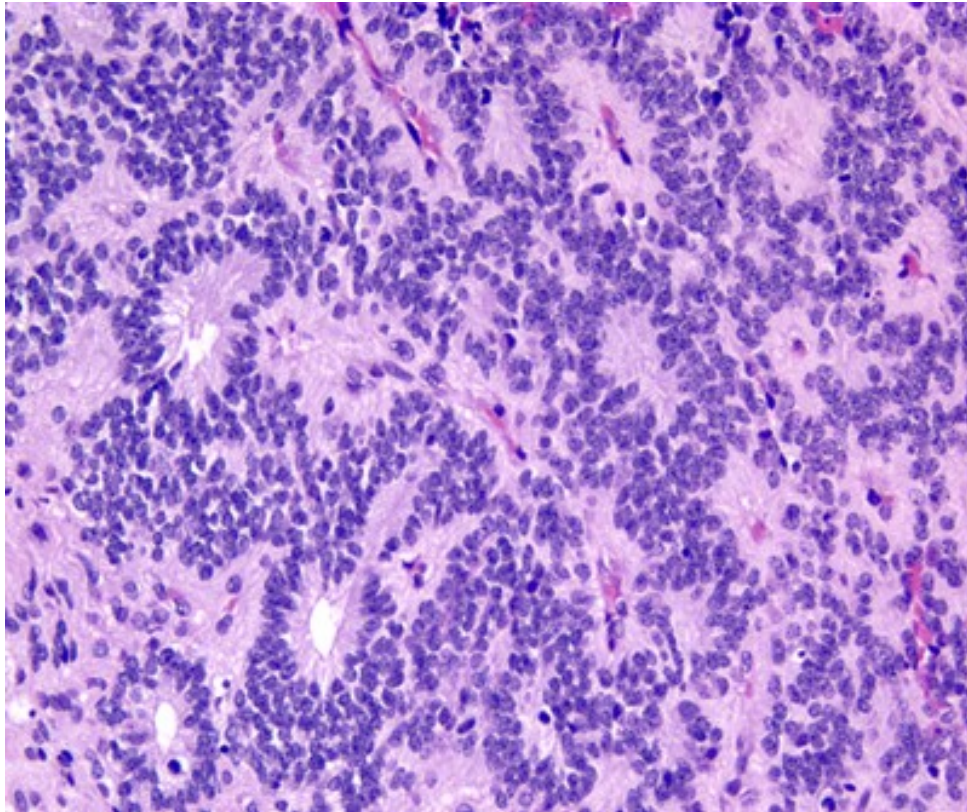
Glioblastom



Oligodendrogliom



Ependymom



- Klasifikace dle kombinace histopatologických znaků, molekulárních znaků a anatomické lokalizace
 - supratentoriální ependymom
 - 2 molekulárně definované subtypy ependymomů fossa posterior
 - spinální ependymomy
- WHO G2, 3

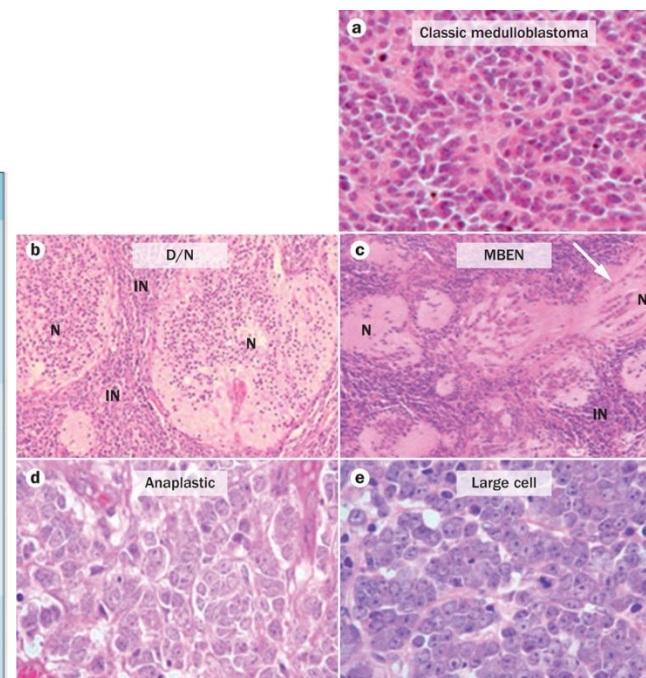
Separátně klasifikované jednotky:

- Myxopapillary ependymoma (G2)
- Subependymoma (G1)

Integrovaná diagnóza meduloblastomu:

- Histopatologická diagnóza/typing
- Molekulární profil – 4 molekulární subtypy

Genetic profile	Histology	Prognosis
Medulloblastoma, WNT-activated	Classic	Low-risk tumour; classic morphology found in almost all WNT-activated tumours
	Large cell / anaplastic (very rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, TP53-mutant	Classic	Uncommon high-risk tumour
	Large cell / anaplastic Desmoplastic / nodular (very rare)	High-risk tumour; prevalent in children aged 7–17 years Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, TP53-wildtype	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	Tumour of uncertain clinicopathological significance
	Desmoplastic / nodular Extensive nodularity	Low-risk tumour in infants; prevalent in infants and adults Low-risk tumour of infancy
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 3	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	High-risk tumour
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 4	Classic	Standard-risk tumour; classic morphology found in almost all group 4 tumours
	Large cell / anaplastic (rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance



Histologické subtypy meduloblastomu

- Klasický meduloblastom
- Desmoplastický/nodulární meduloblastom
- Meduloblastom s extenzivní nodularitou
- Velkobuněčný/anaplastický meduloblastom

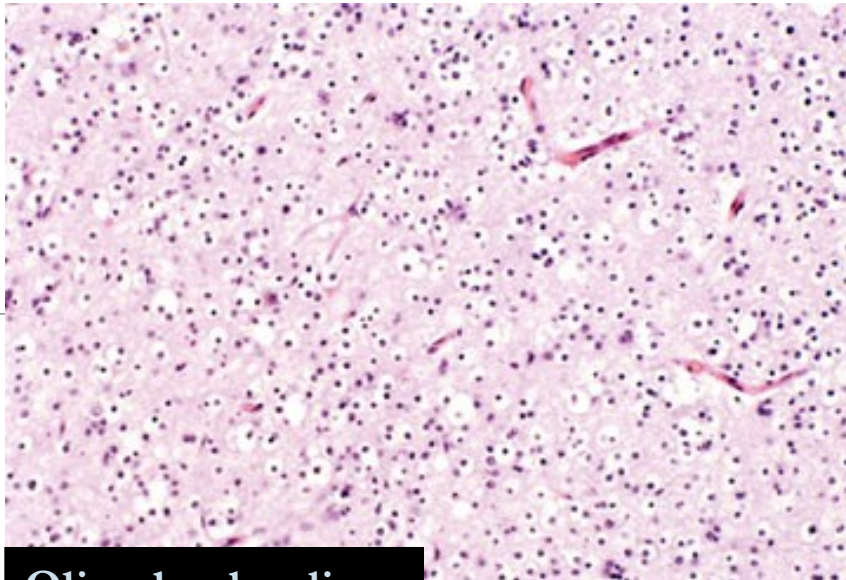
Nádory asociované s epilepsií

„Long term epilepsy associated tumors“ (LEATs)

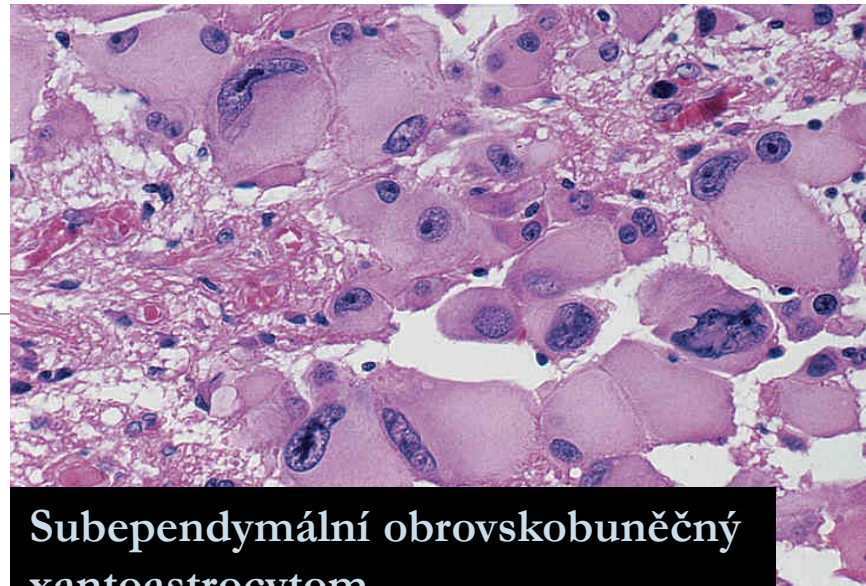
Obvykle low grade, dobře diferencované, s nízkou proliferační aktivitou a nízkým maligním potenciálem, povrchově lokalizované (korová nebo kortiko-subkortikální lokalizace), glioneuronální

Smíšené glioneuronální nádory:

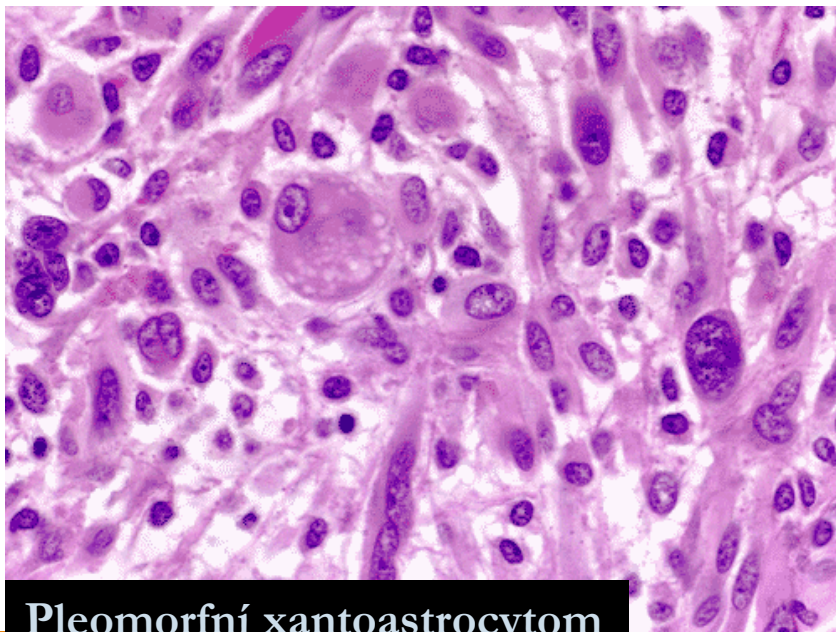
- Gangliogliom
- Dysembryoplastický neuroepiteliální tumor
- **Ostatní vzácněji:**
- Pilocytární astrocytom
- Astrocytom
- Oligodendrogliom
- Pleomorfní xantoastrocytom
- Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (asociovaný s tuberózní sklerózou)
- Angiocentrický gliom



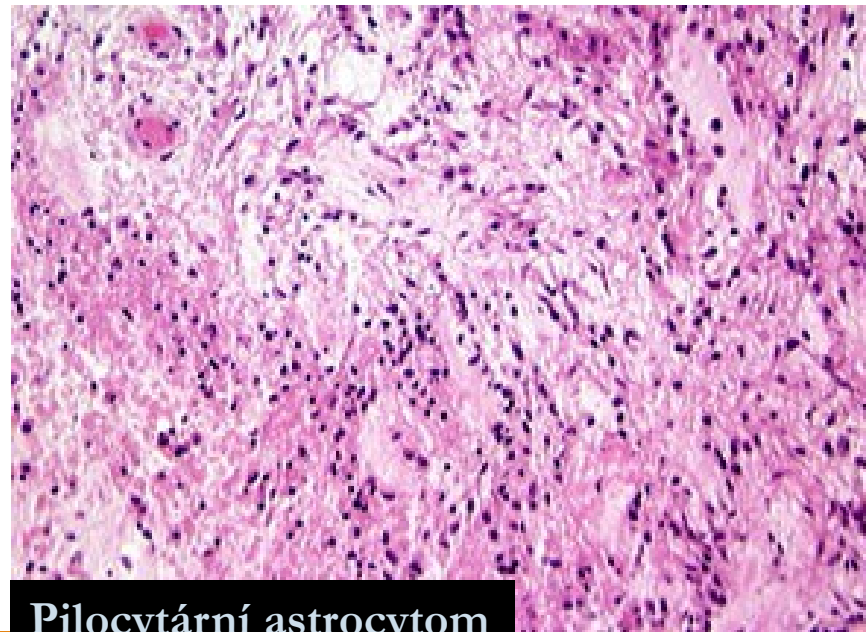
Oligodendrogliom



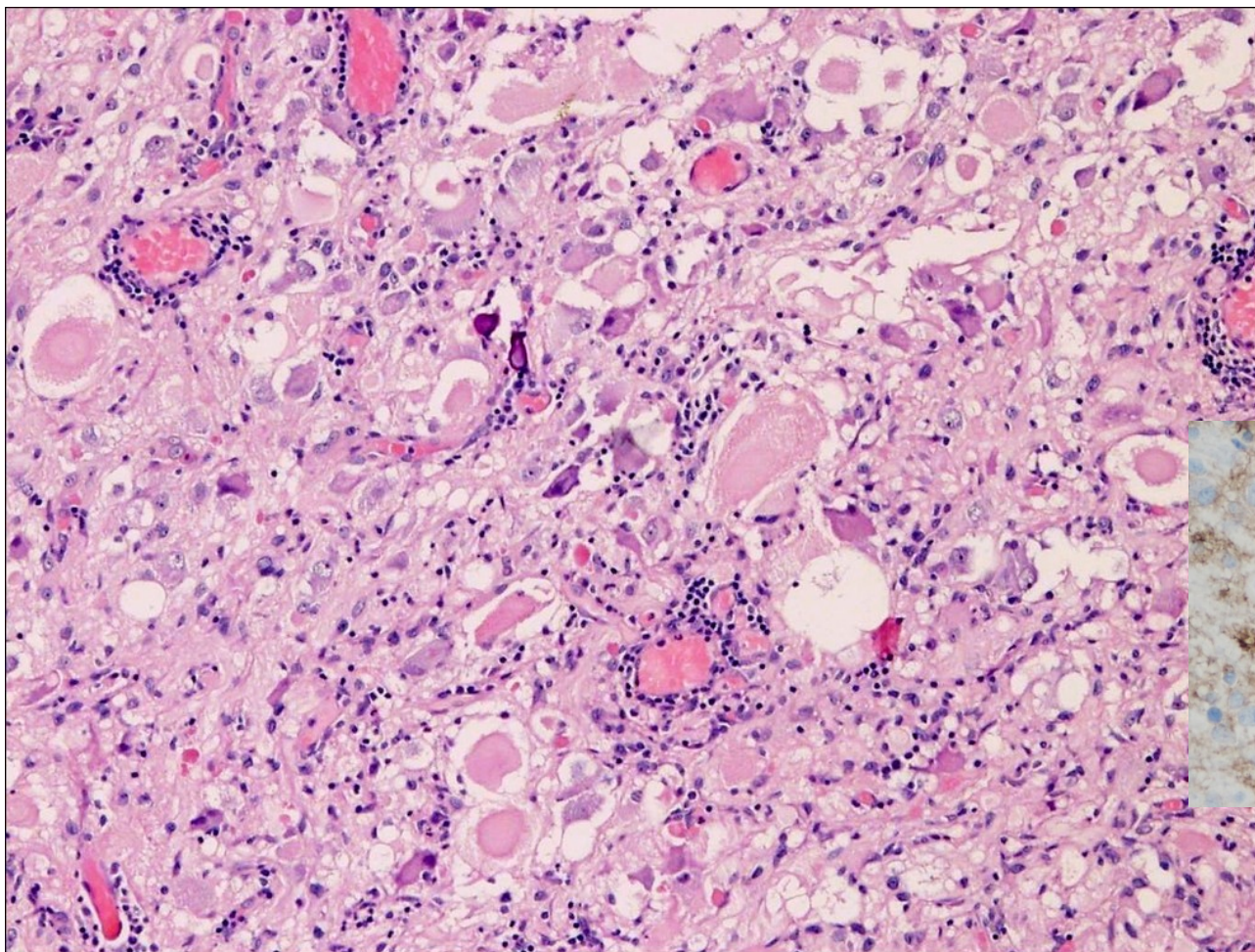
**Subependymální obrovskobuněčný
xantoastrocytom**



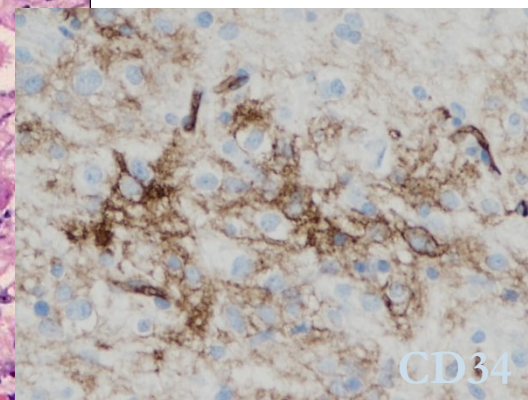
Pleomorfní xantoastrocytom



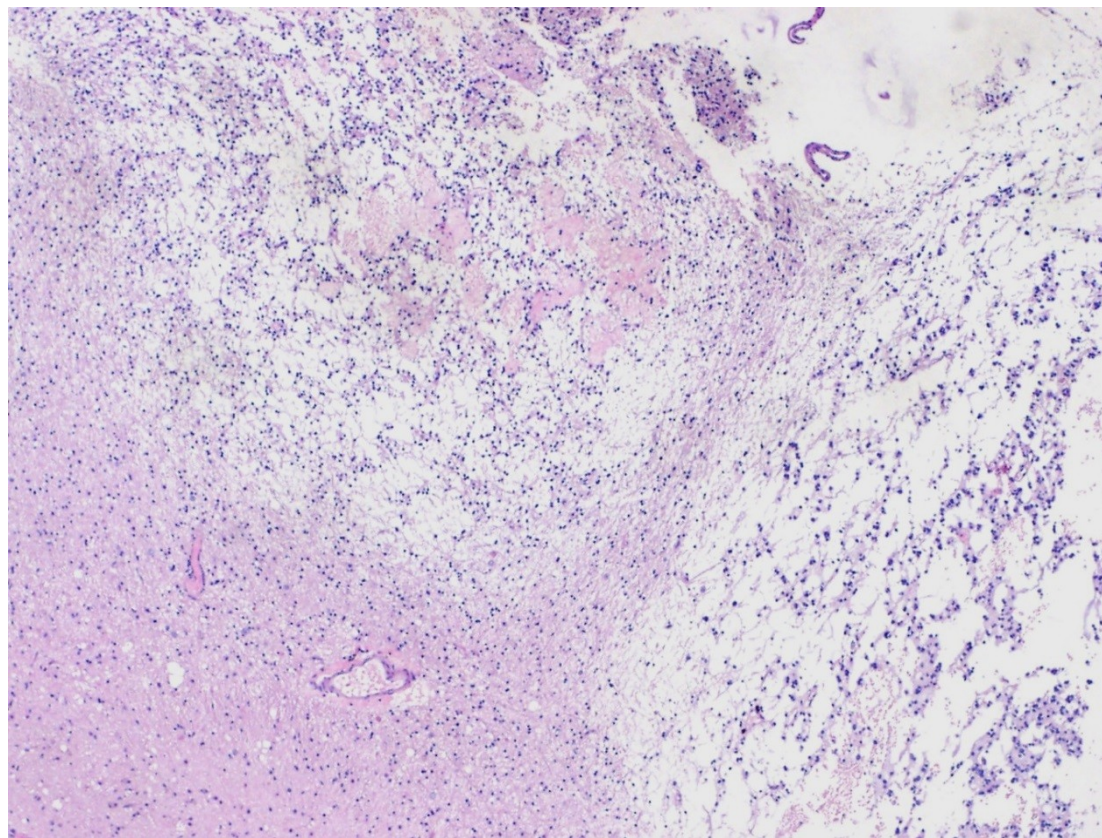
Pilocytární astrocytom



gangliogliom



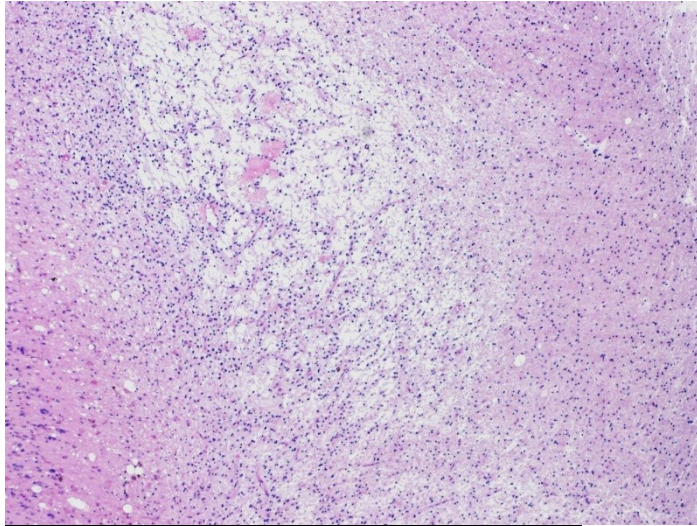
- solidní či cystický glioneuronální nádor; irregulární skupiny atypických gangliových buněk a gliální komponenta
- gangliogliomy; vzácně gangliocyty (pouze neoplastické gangliové buňky)
- WHO G1; vzácně G2 a G3; superficiálně, kortikálně; >70 % v temporálním laloku



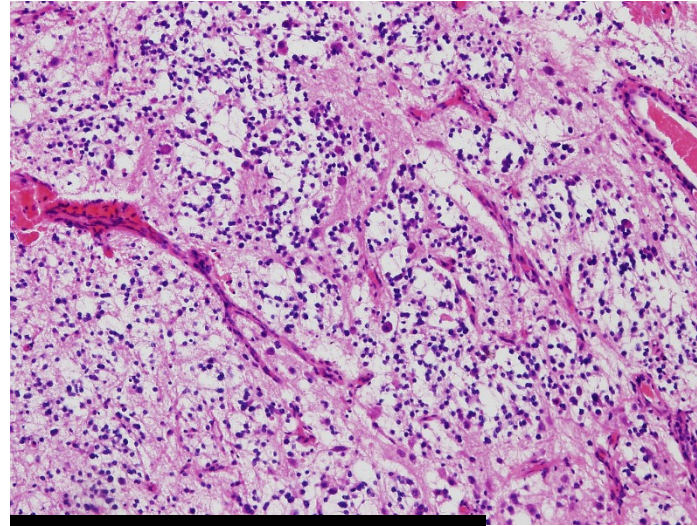
DNET

- WHO G1, 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)

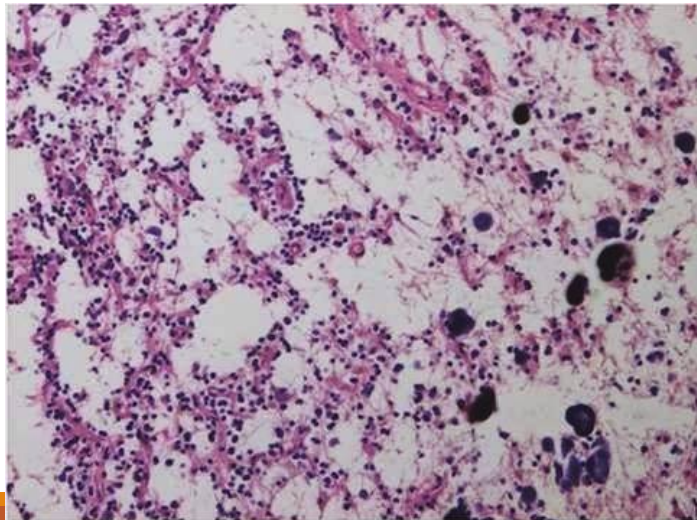
DNET



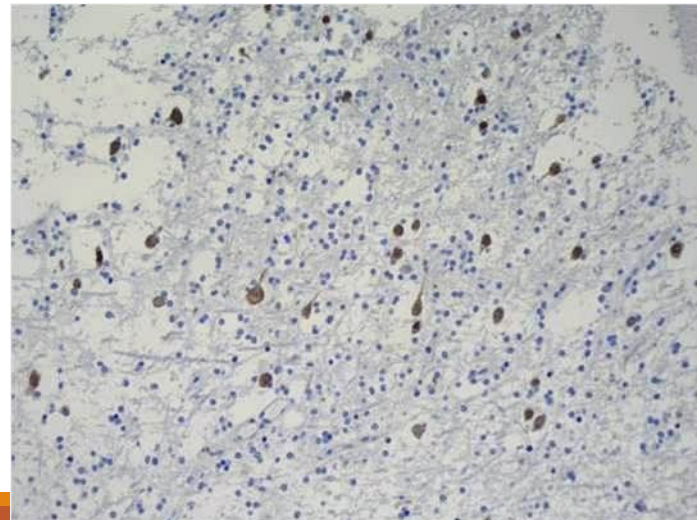
Nodulární architektura



Komplexní „pattern“

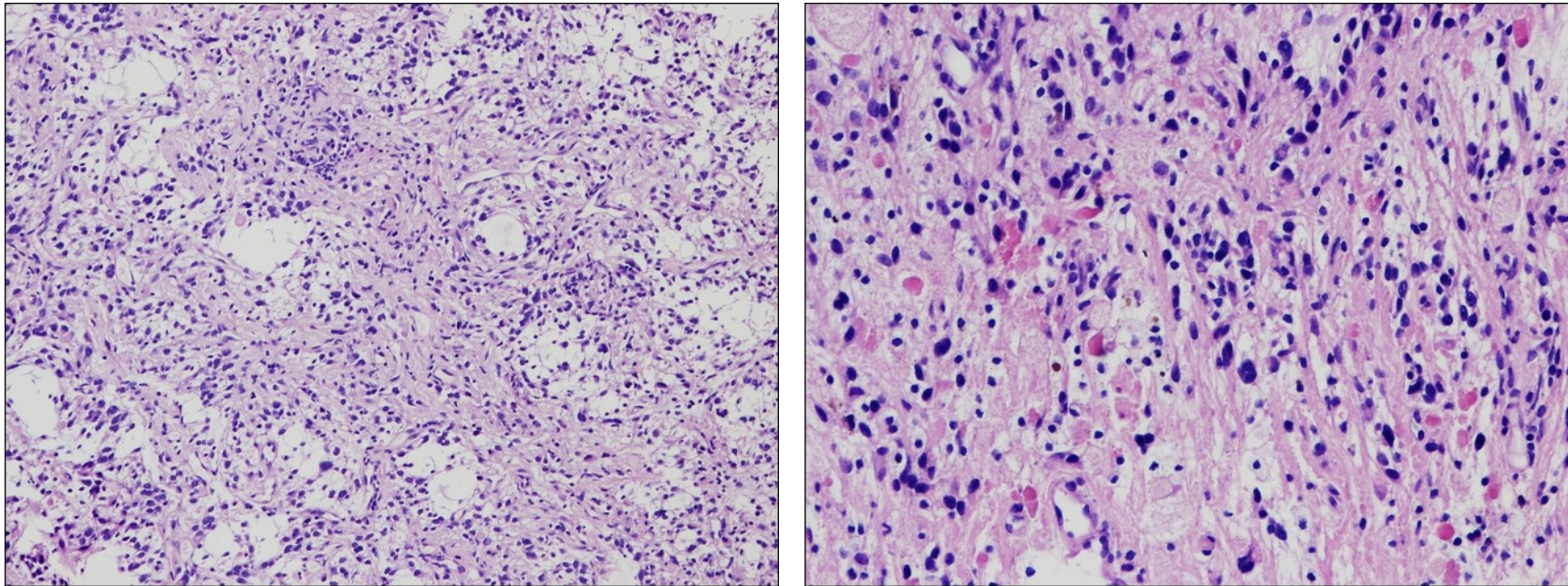


Kalcifikace v DNETu



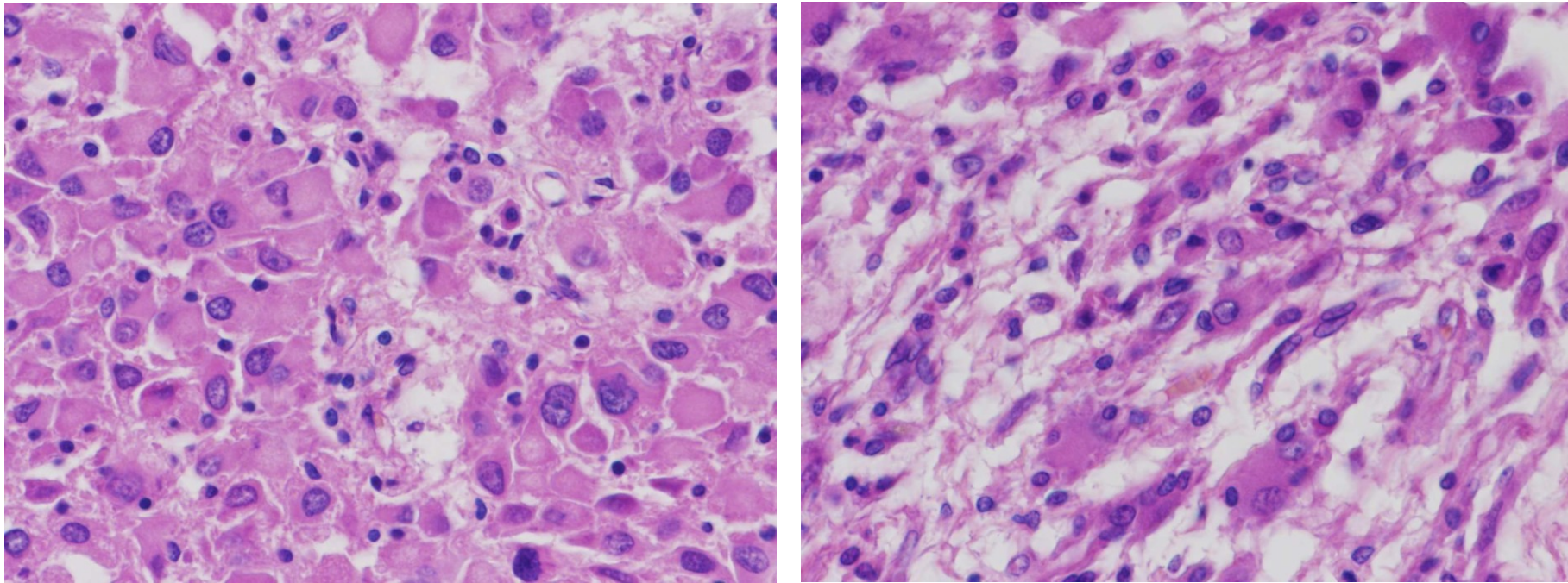
NeuN IHC; „floating“ neurony

Pilocytární astrocytom



- WHO G1, 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 G1; 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 peritumorózním 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

- meningoteliální

Meningiom (G1-3)

- mesenchymální, nemeningoteliální (SFT)

Solitární fibrózní tumor

.....

Meningiom (G1-3)

Grade 1 meningiom:

- meningoteliální
- fibroblastický
- transitionální
- psamomatózní
- microcystický, secretorický, angiomatózní,....

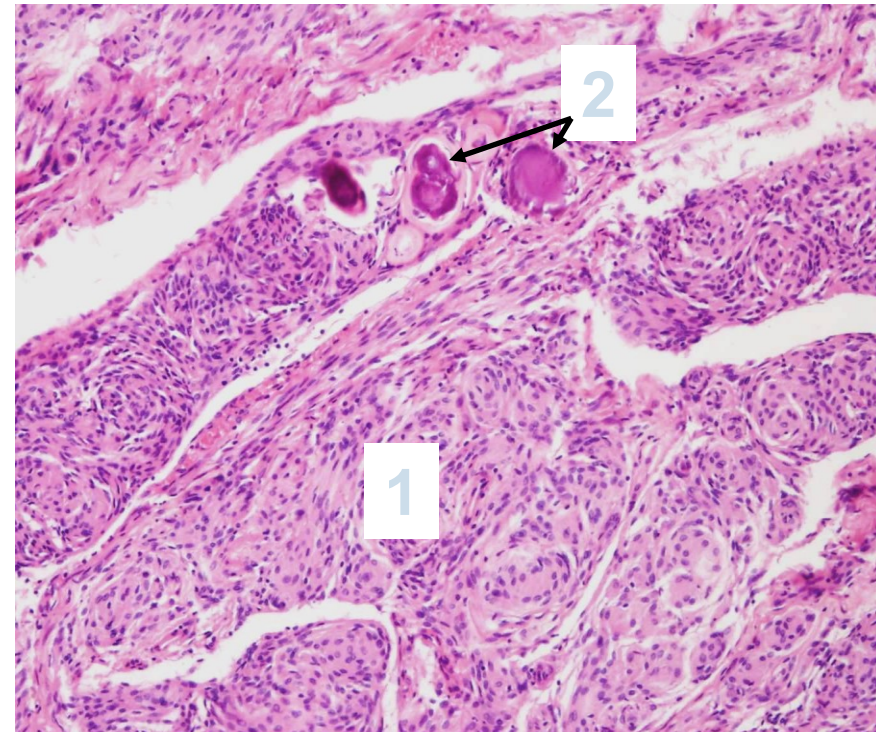
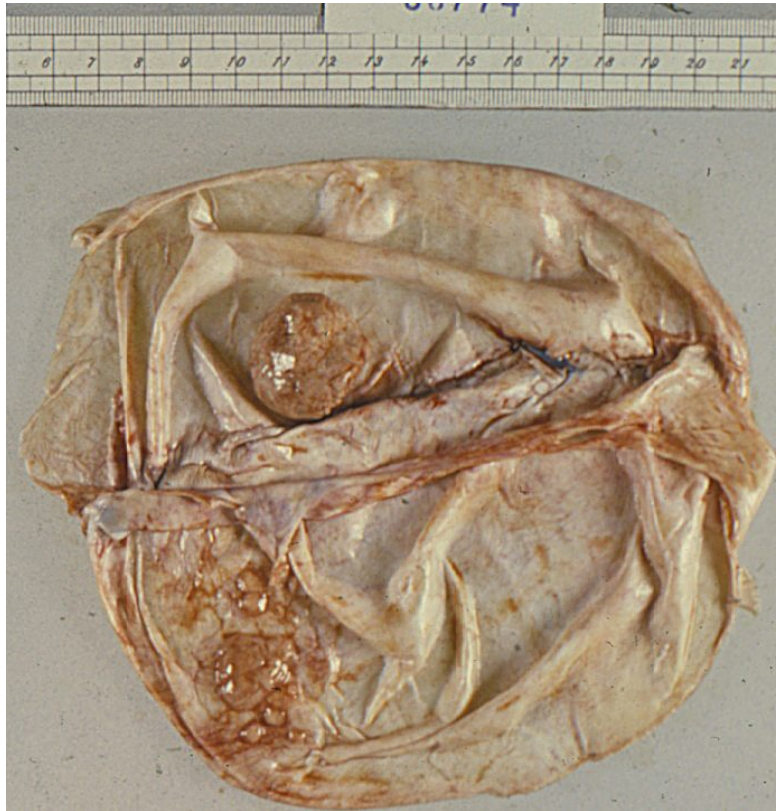
Grade 2 meningiom:

- atypický, světlobuněčný, chordoidní

Grade 3 meningiom:

- anaplastický (maligní), rabdoidní, papillární

Meningiom



1 neoplastické menigotelie
2 psamomata

Nádory PNS

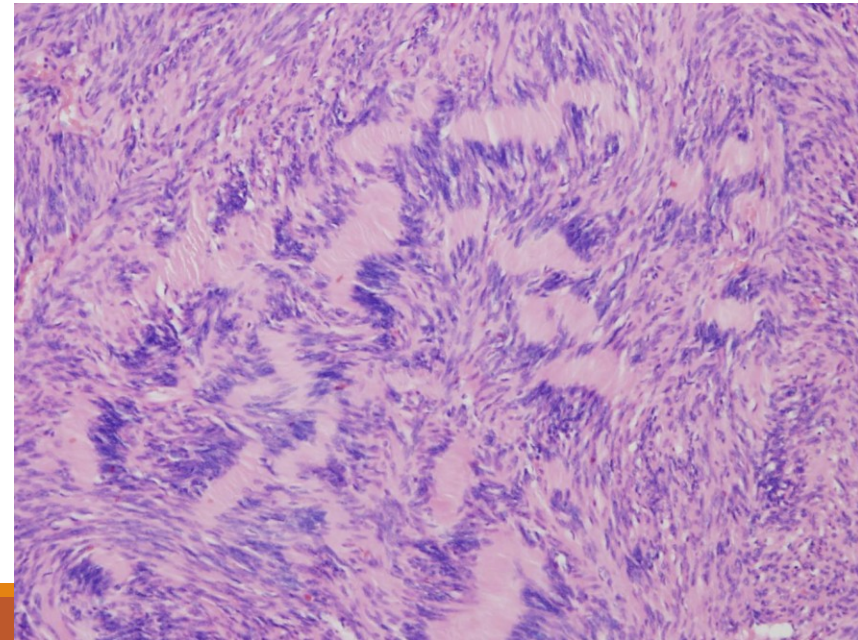
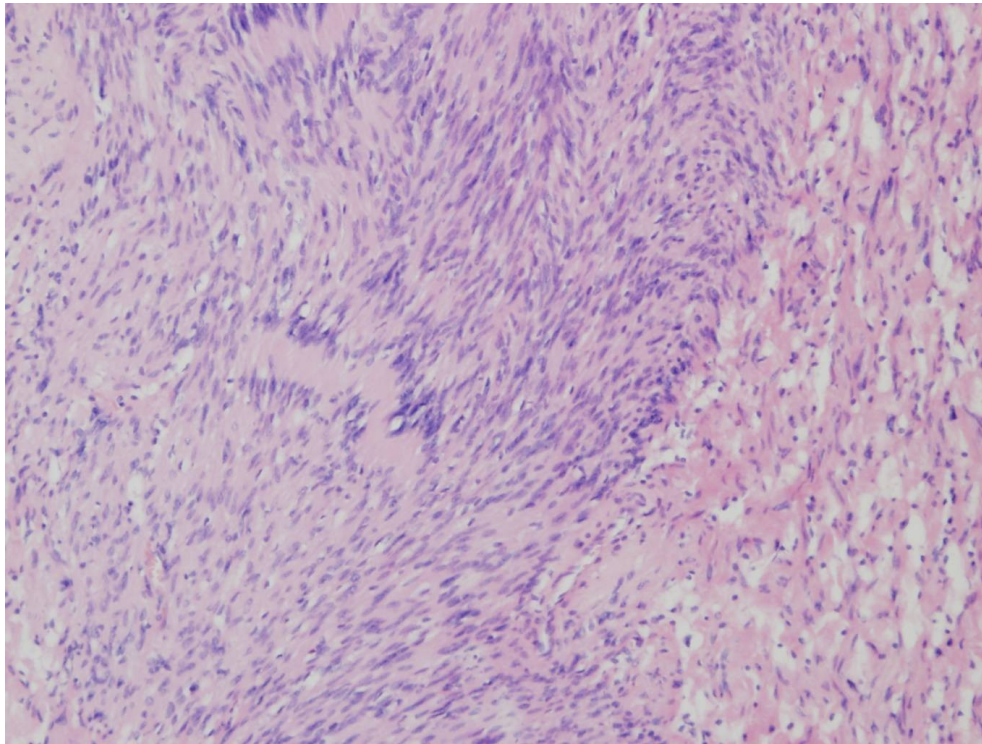
Benigní:

- 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

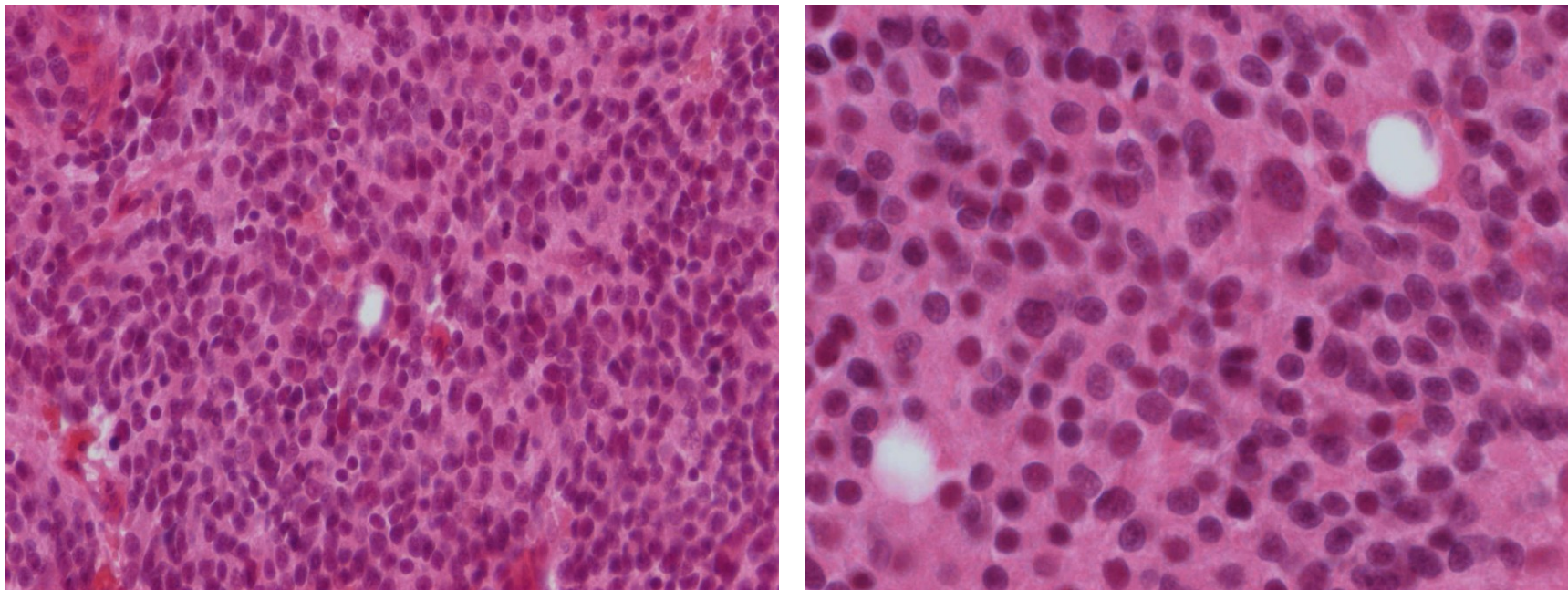
Extraadrenální paraganglia (jugulotympanická, vagální tělíska, karotická tělísk, laryngeální, aorticopulmonální) – **parasympatikus**

- paragangliomy; chemodektomy (karotických tělísk)

Sympatikoadrenální systém

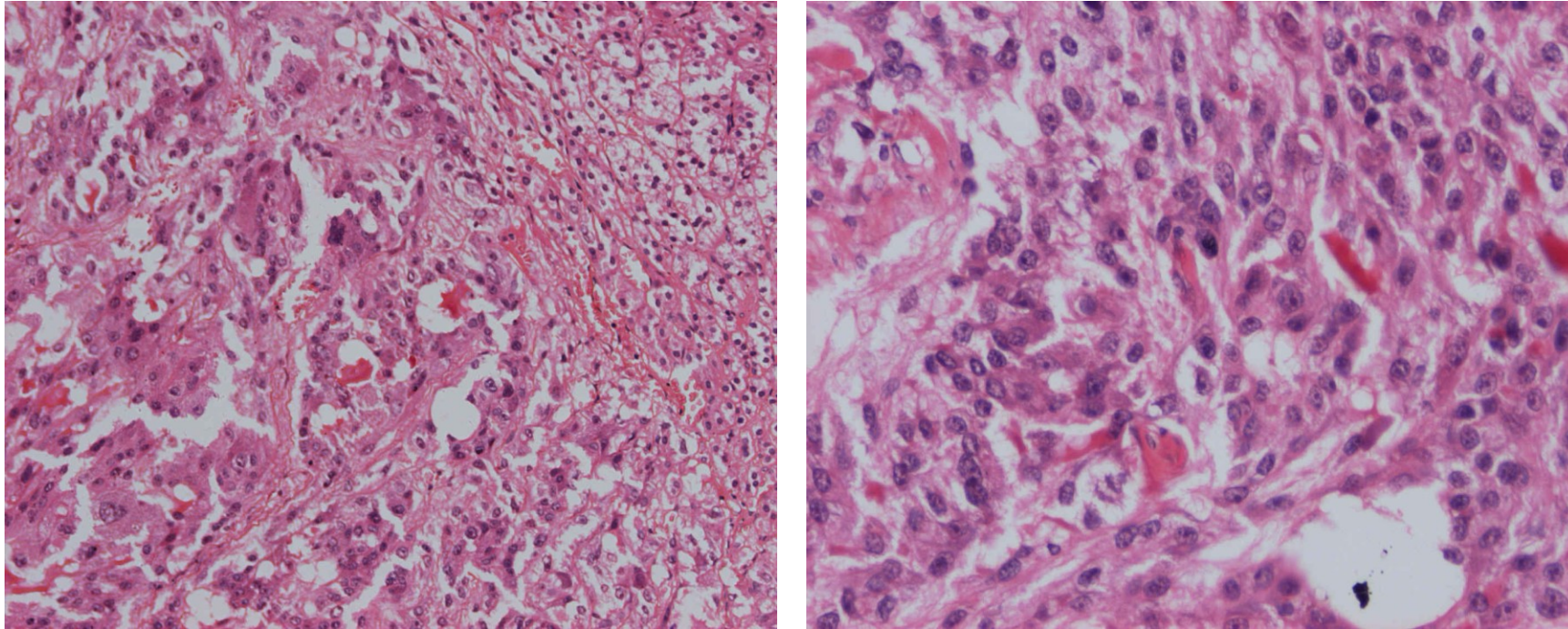
- paragangliomy
- feochromocytom (adrenální medulární paragangliom s produkcí katecholaminů → záchvatovitá hypertenze)
- neuroblastom → ganglioneuroblastom → ganglioneurom

Neuroblastom



Nádor dětského věku (nadledviny, sympatikus), maligní

Feochromocytom



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

Melanocytické léze

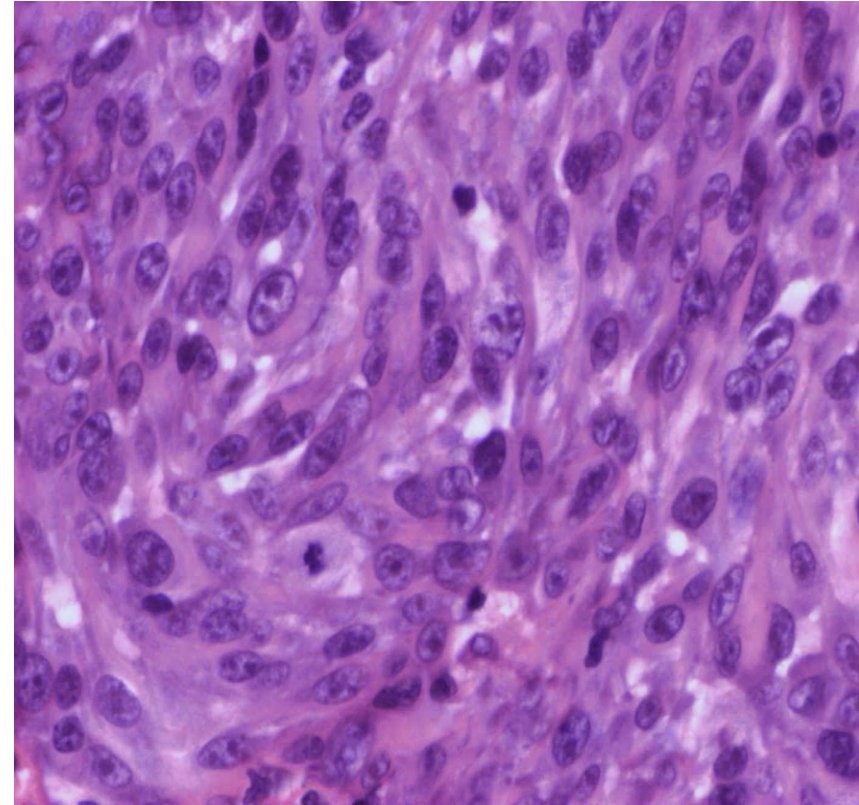
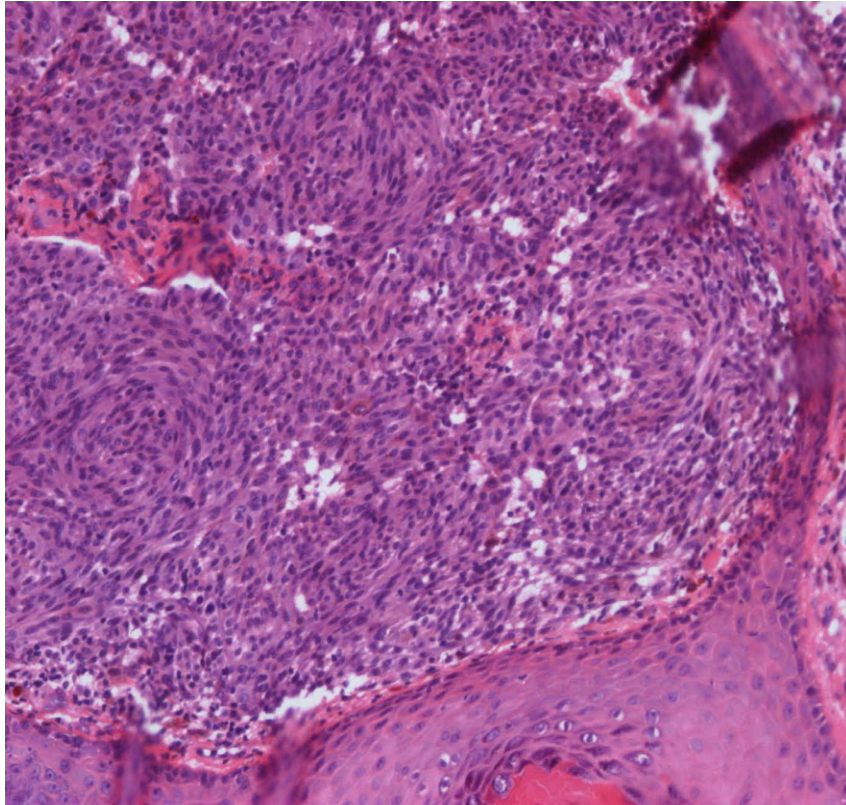
Benigní:

- piha (ephelides)
- Lentigo simplex
- pigmentové névy (junkční, smíšený, intradermální, modrý)
- kongenitální névus
- Spitzové névus
- modrý névus
- dysplastický névus

Maligní melanom:

- Nodulární
- Superficiálně se šířící (SSM)
- Lentigo maligna
- Akrolentiginózní melanom

Maligní melanom



Nádory germinální a teratomy

Heterogenní skupina nádorů vycházející z totipotentních zárodečných pohlavních buněk

Diferenciace somatická (teratomy – zralé, nezralé)

Diferenciace extrasomatická (chorionkarcinom, nádor ze žloutkového vaku)

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

Prekurzorová léze germinálních nádorů varlete: germinální neoplazie in situ (GCNIS)

Histogeneze germinálních tumorů

Diferenciace primitivní buňky podél gonadální linie

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

- **Seminom**

Výchozí primitivní
germinální buňka

Totipotentní buňka

Nediferencovaná buňka
- **Embryonální karcinom**

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

Intraembryonálně diferencovaná
- **Teratom** (zralý, nezralý, s malignizací somatických elementů)
- **(Polyembryom)**

Nádory z germinálních buněk: tumory jednoho histologického typu

Seminom

Klasický (95 %), anaplastický, trofoblastický

Non-seminomové germinální nádory

Embryonální karcinom

Nádor ze žloutkového vajíčka

Chorionkarcinom

Teratomy

- Zralé

- Nezralé

- S maligní transformací somatických elementů

Směšené nádory z germinálních buněk: tumory více než jednoho histologického typu

Charakteristika germinálních tumorů varlete

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

*Prepubertální a postpubertální typ (často součást smíšených nádorů)

LDH nespecifická

Klasifikace germinálních nádorů varlete

Germinální nádory vznikající na podkladě GCNIS (agresivní, vyžadující onkologickou léčbu)

Nádory jednoho histologického typu (čisté)

Seminom

Nádory neseminomové

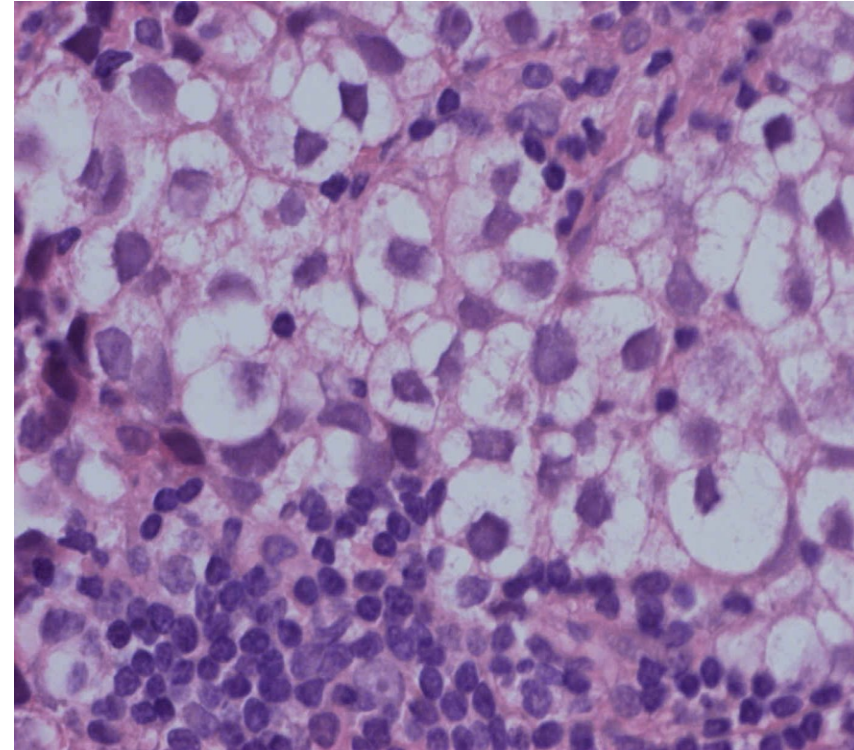
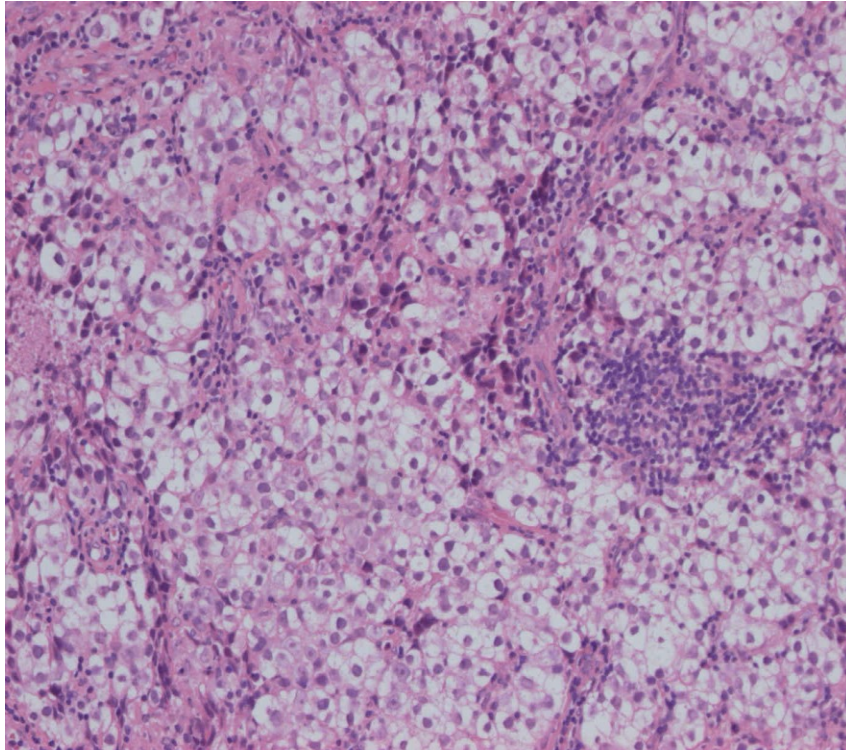
- Embryonální karcinom
- Nádor ze žloutkového váčku, postpubertální typ
- Choriokarcinom
- Teratom, postpubertální typ

Nádory smíšené (více než 1 histologického typu)

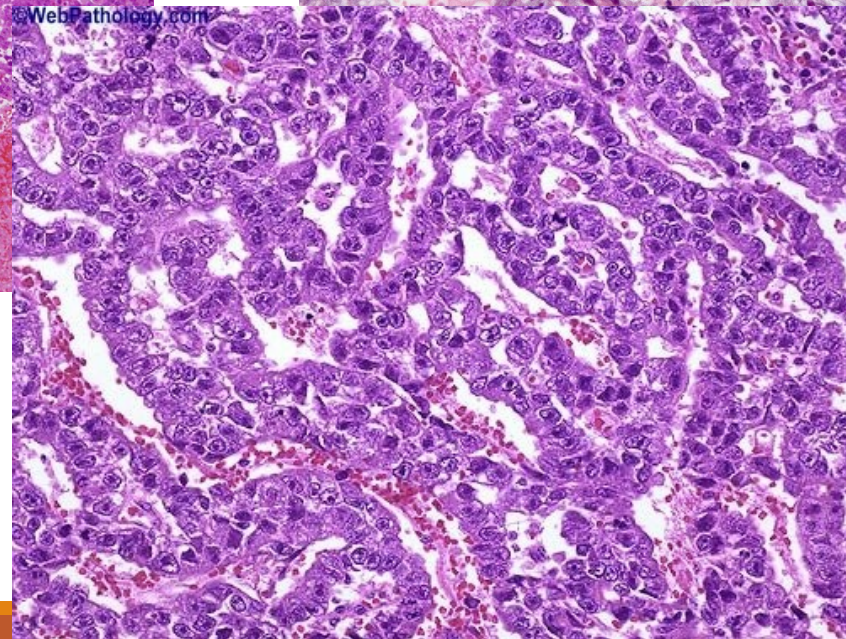
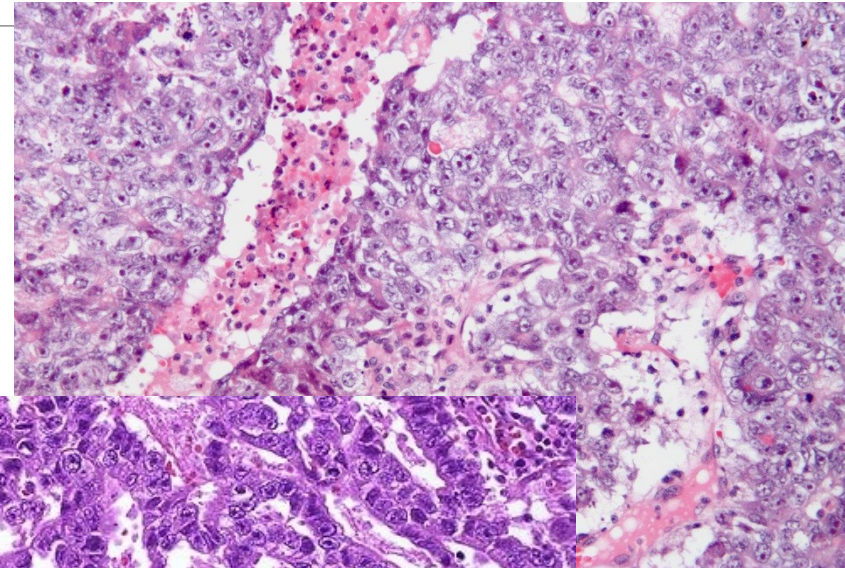
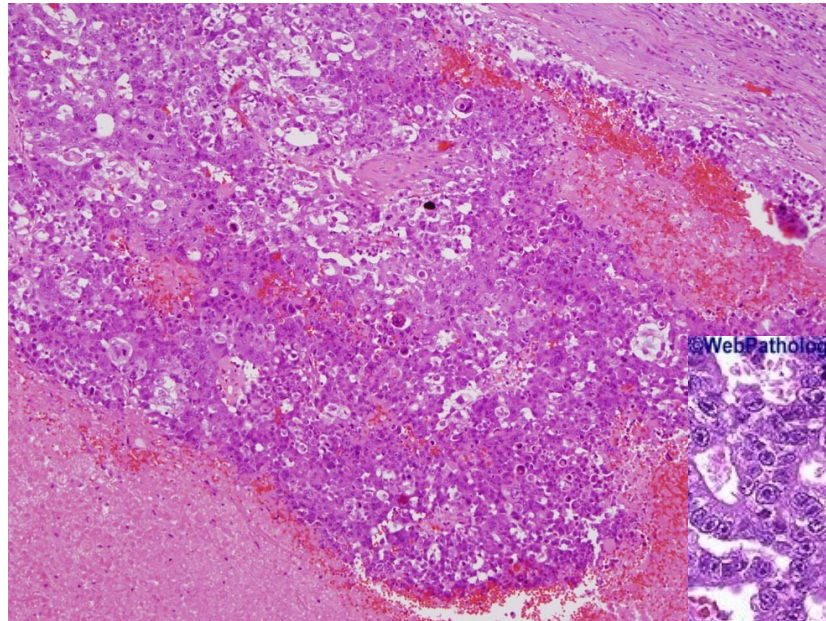
Germinální nádory vznikající bez asociace s GCNIS (obvykle biologicky příznivé)

- Spermatocytický seminom (starší muži, lokálně agresivní, nemetastazující, hlenovitého vzhledu, napodobuje časná stádia spermiogeneze)
- Teratom – prepubertální typ
- Nádor ze žloutkového váčku – prepubertální typ
- Smíšený teratom a nádor ze žloutkového váčku – prepubertální typ

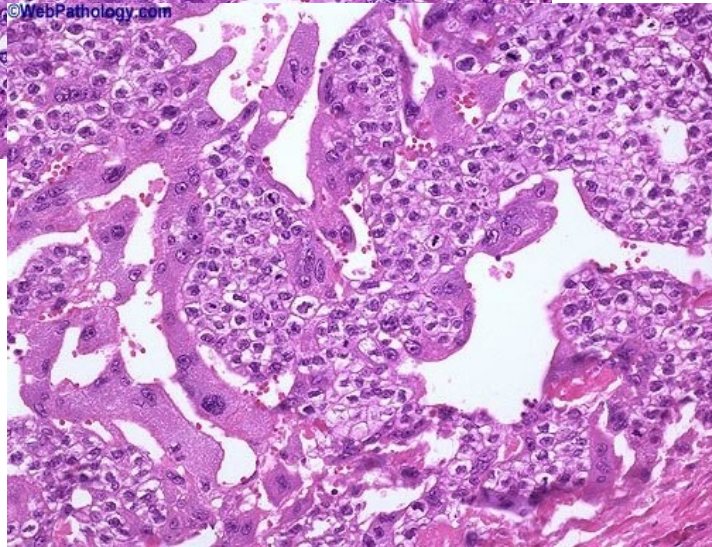
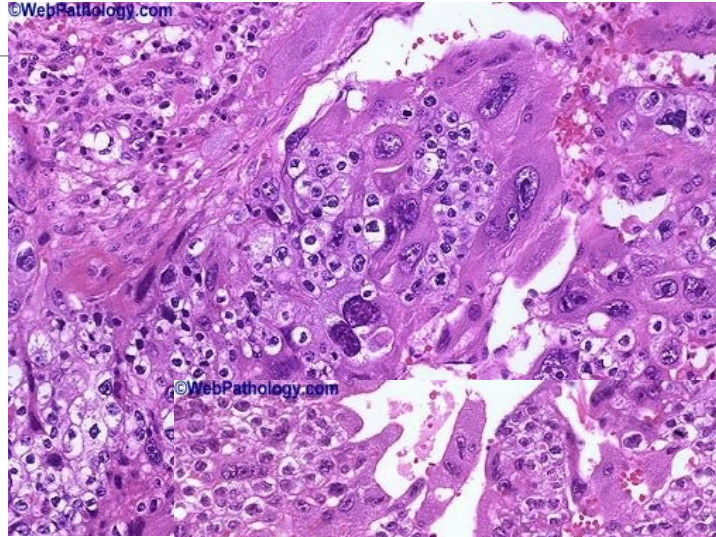
Seminom



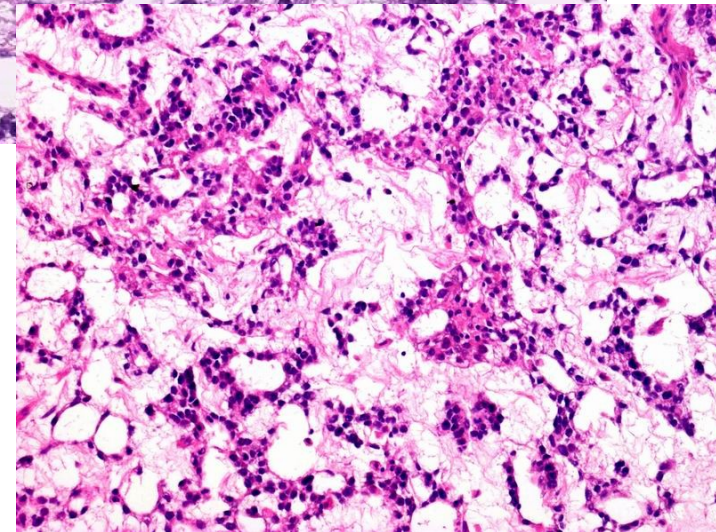
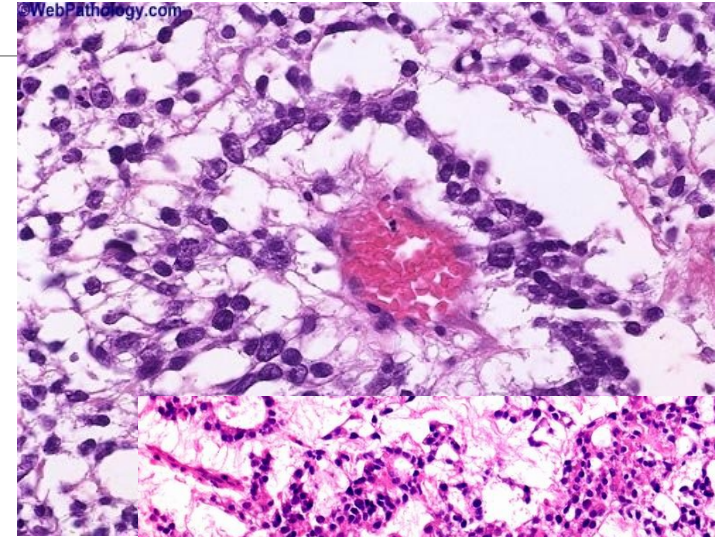
Germinální tumory – nediferencované: embryonální karcinom



Germinální tumory: extraembryonální diferenciace

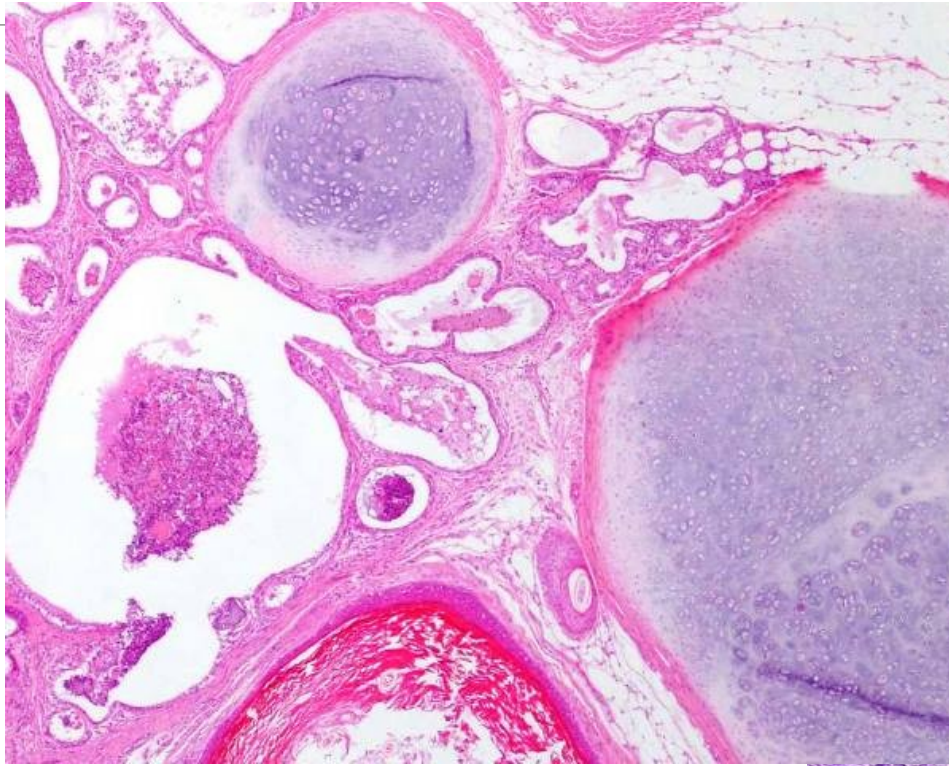


Choriokarcinom

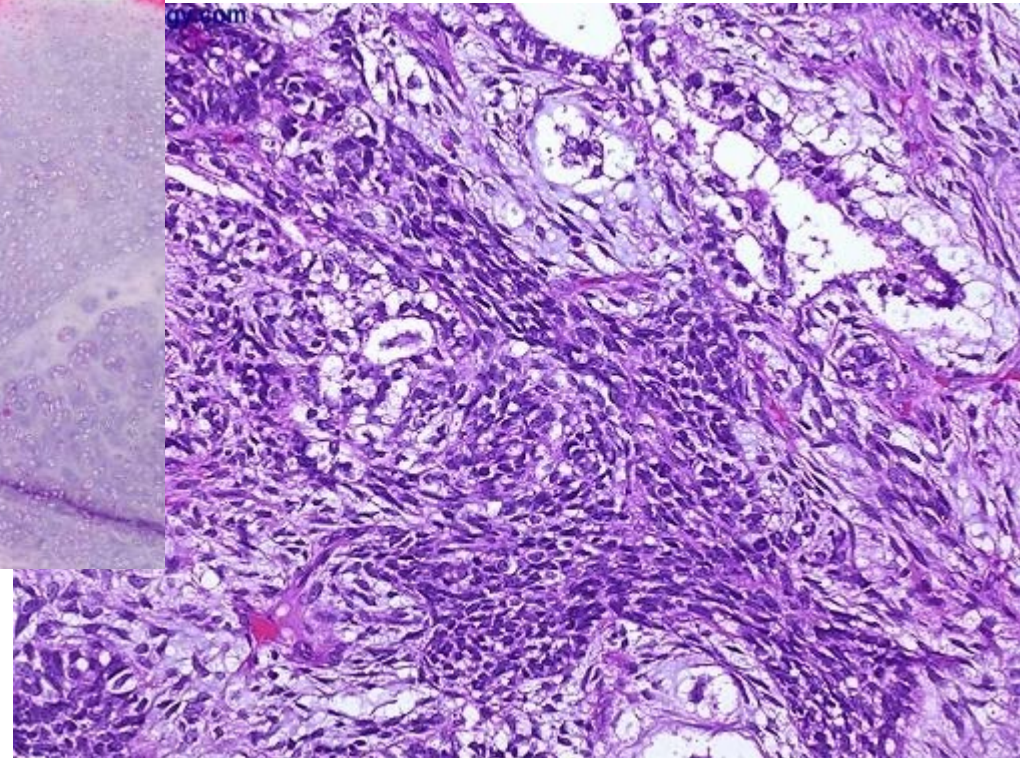


Yolk sack tumor

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....

