

# Obecná onkologie

---

MARKÉTA HERMANOVÁ

# Definice nádoru (neoplazie, tumoru)

---

- Abnormální masa tkáně, jejíž abnormální a nekoordinovaný růst přetrvává i poté, co přestala působit příčina nádor vyvolávající (Willis)
- Nádor je nevratnou/ireverzibilní změnou tkáně
- Nádor roste autonomně, nezávisle na fyziologických stimulech
- Nádor představuje klonální proliferaci expanzi nádorově transformované buňky (=nádor je monoklonální)

# Příčiny vzniku nádorů

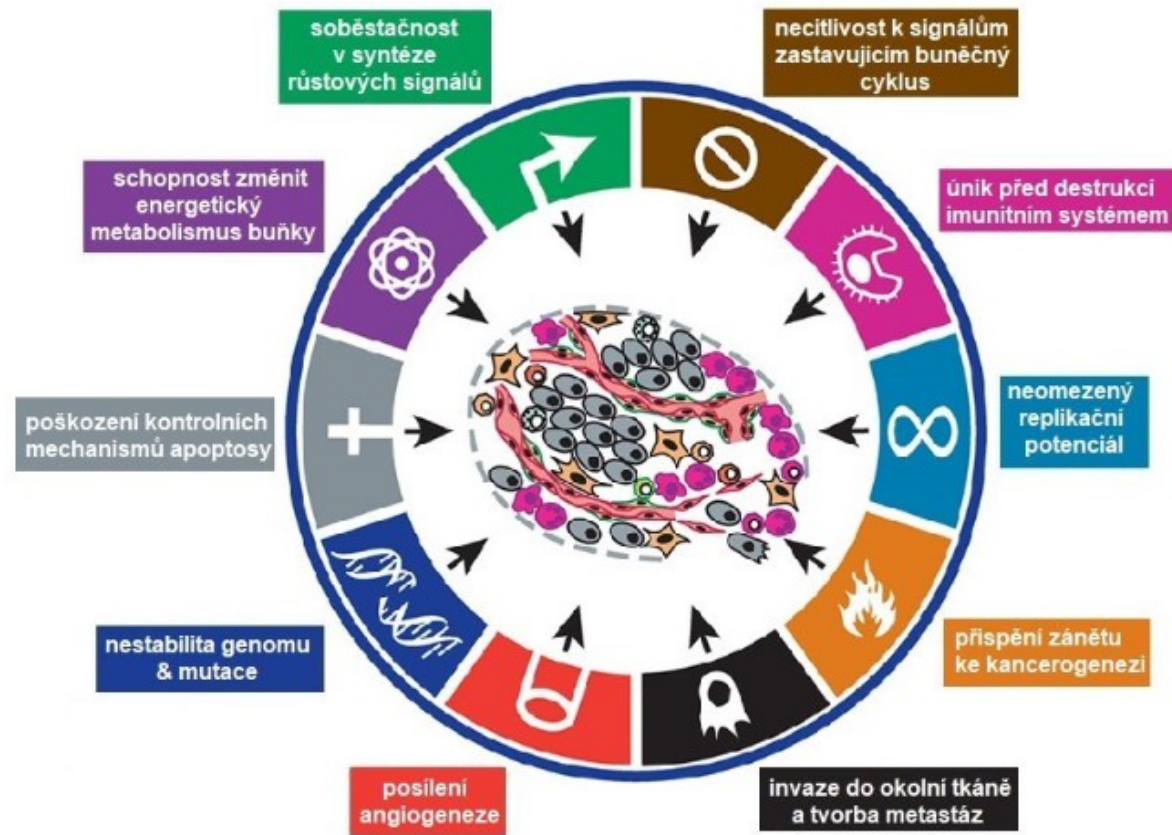
---

Genetické a regulační změny → funkční dysregulace dělení a přirozeného zániku buněk

Změny vznikající:

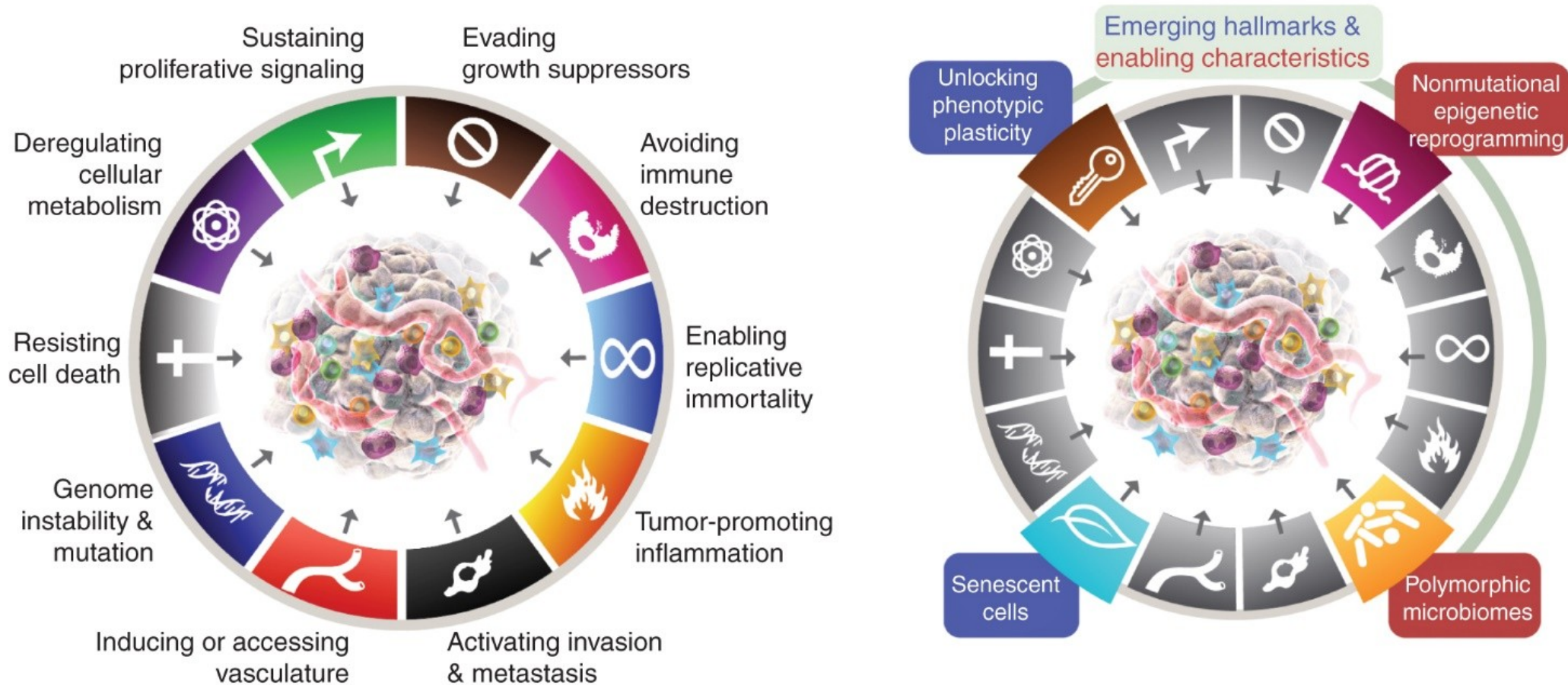
- v průběhu života ve tkáni/orgánu, kde tumor vzniká tzv. **sporadickými mutacemi (mutacemi v somatických buňkách)**
- vrozená mutace – **mutace v zárodečné linii**

# Znaky maligního nádorového onemocnění

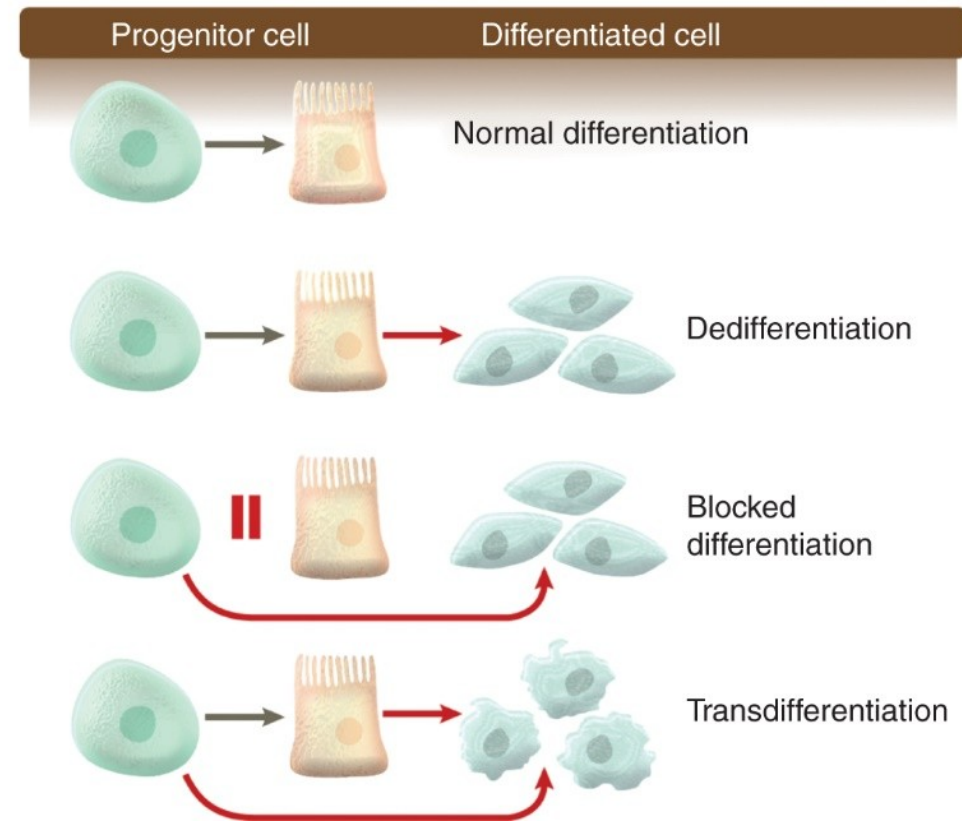


Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.

# The Hallmarks of Cancer



# The Hallmarks of Cancer



# 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

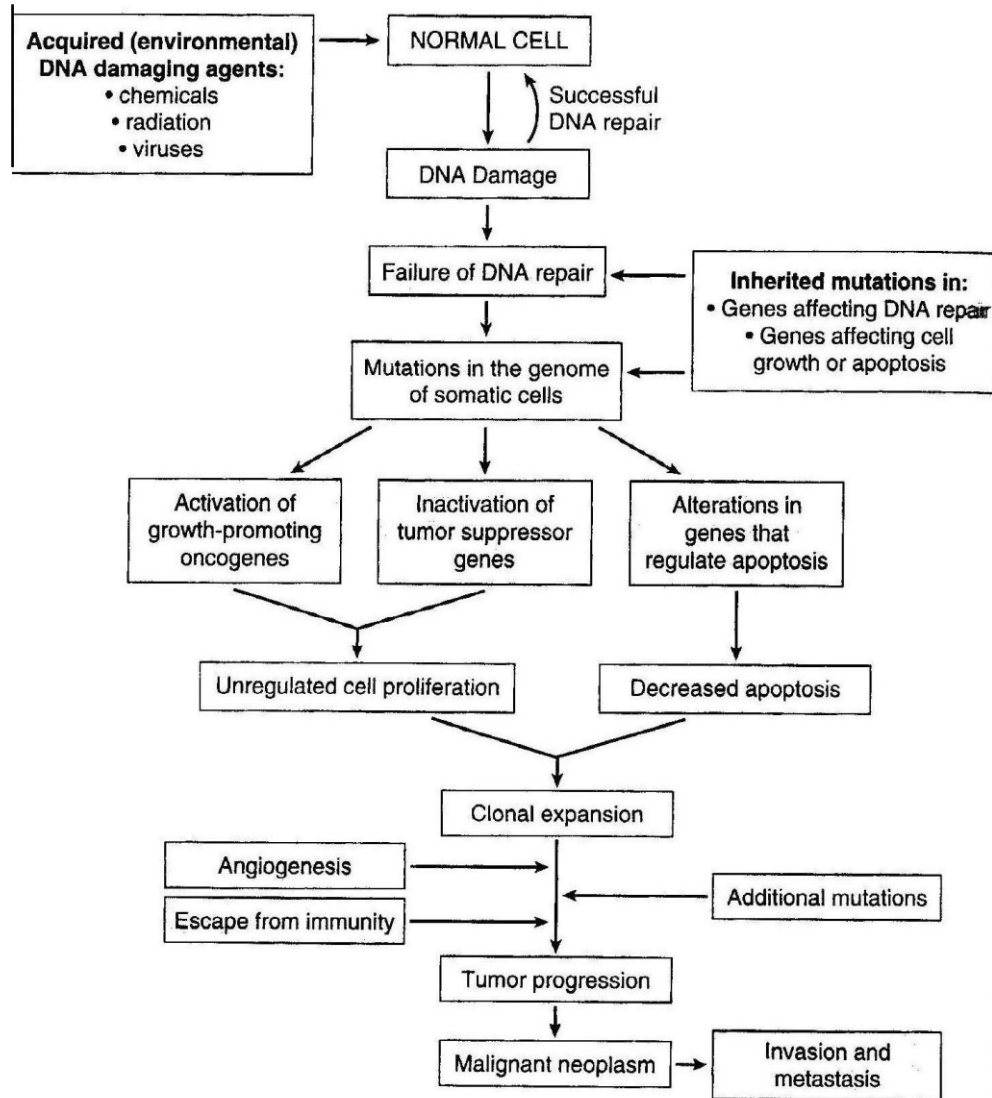
# Cílové geny genetického poškození

---

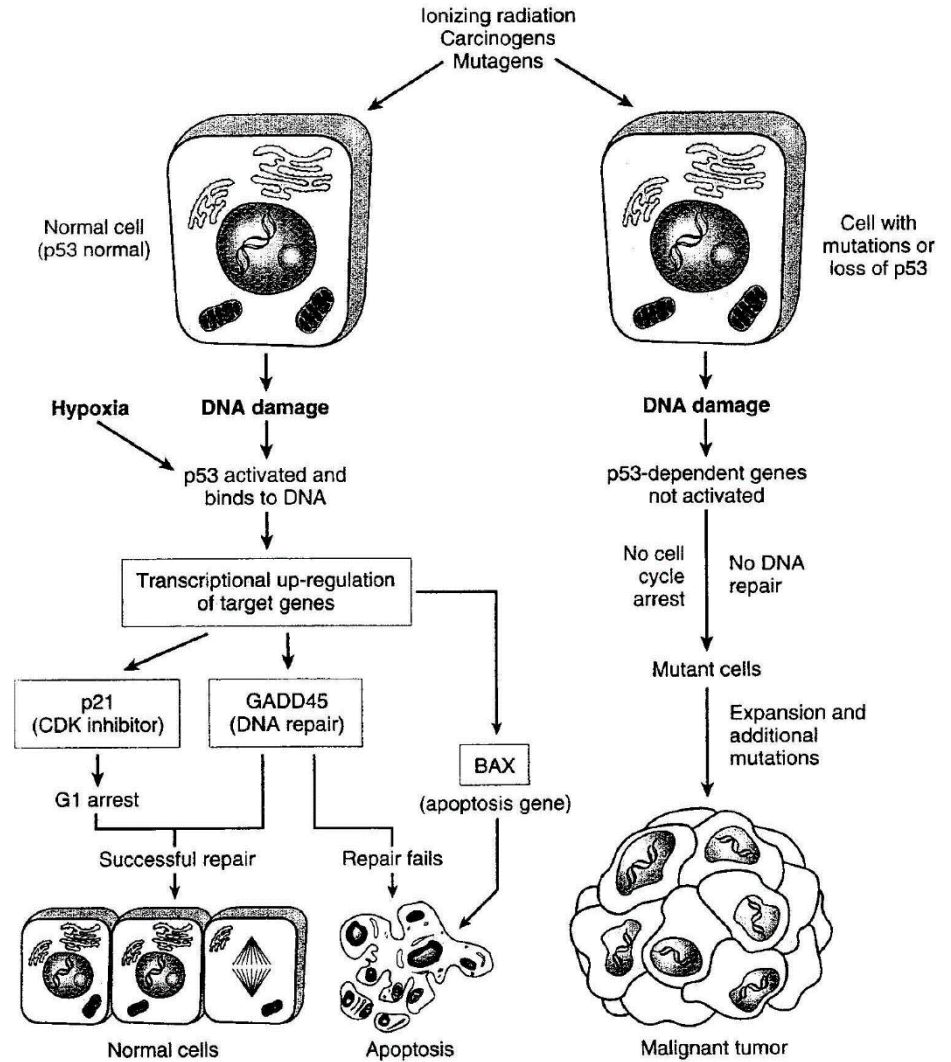
- **Protoonkogeny** (dominantní; podpora proliferace buněk)
- **Tumor supresorové geny** (recesivní; inhibice růstu)
  - **Strážci genomu** (gatekeepers: *p53*, *RB*)
  - **Dozorčí geny** (caretakers: udržení integrity genomu a reparace DNA)
- **Geny regulující apoptózu**
- **Geny řídící reparaci DNA**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



# Molekulární základ nádoru



# Role TSG p53



# Dědičná onemocnění/syndromy spojené se zvýšeným rizikem nádorů

## AD dědičné syndromy

(alterované antionkogeny, tumor supresorové geny, mismatch repair geny; vrozená mutace v 1 alele TSG; 2. zásah v somatické buňce)

- *RB* (retinoblastom)
- *p53* (různé tumory – syndrom Li-Fraumeni)
- *p16* (melanom)
- *APC* (familiální adenomatózní polypóza/kolorektální karcinom)
- *NF1/NF2* (neurofibromatóza 1a 2)
- *BRCA1/BRCA2* (karcinom prsu a ovaria)
- *MEN1/RET* (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 1 (paratyreoidea, pankreas, hypofýza) a MEN2 (medulární ca št. žlázy, feochromocytom,... )
- *MSH2, MLH1, MSH6* (Lynchův syndrom/hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva)
- *DPC4/SMAD4* (juvenilní polypóza střeva/kolorektální karcinom, karcinom endometria)
- *LKB/STK11* (Peutz-Jeghersův syndrom/ca žaludku a střev)
- *VHL* (von Hippel Lindau/ca ledvin)

## Familiárně se vyskytující karcinomy (karcinomy prsu, ovaria a pankreatu)

## AR dědičné syndromy

(defektní DNA reparace, DNA instabilita; př. Fanconiho anémie, xeroderma pigmentosum, ataxia teleangiectasia)

# Vysvětlení pojmů

---

**Diferenciace:** stupeň podobnosti nádorové a normální buňky původu (morfologicky i funkčně); podmiňuje grade tumoru

**Anaplazie:** ztráta diferenciace

**Dysplazie(=intraepiteliální neoplazie (IN)) :** ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk; low grade → high grade dysplazie → *carcinoma in situ* (dysplastické změny postihují celou tloušťku epitelu – preinvazivní neoplazie)

**Pleomorfie:** jaderná i buněčná variabilita tvarová i velikostní

**Histogeneze:** tkáňový původ

**Metastáza:** vytváření nových dceřinných (sekundárních) nádorových ložisek bez morfologické souvislosti s primárním tumorem

# Prekancerózy:

pre maligní léze či tkáňové změny, ve kterých vznikají nádorové procesy statisticky významněji

---

## Premaligní léze:

- dysplazie/intraepitelové neoplazie
- *in situ* karcinomy

## Tkáňové změny a chronické záněty

- *synonyma*: prekancerózní podmínky, fakultativní prekancerózy, prekancerózy v širším smyslu
- nejeví morfologicky žádné znaky nádorové transformace, statisticky k němu však v těchto lézích častěji dochází

# Premaligní léze

---

**Dysplazie/intraepiteliální neoplazie:** ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk

Progrese dysplastických změn/intraepiteliálních neoplazií v invazivní karcinom:

low grade → high grade dysplazie → *carcinoma in situ* → invazivní karcinom (s invazí přes bazální membránu)

*carcinoma in situ*: dysplastické změny postihují celou tloušťku epitelu – preinvazivní neoplazie, riziko progrese v invazivní karcinom velmi vysoké

pozn. většina low grade dysplazií neprogreduje v karcinom, naopak riziko progrese high grade dysplazií a in situ karcinomů velmi vysoké

# Dysplazie/intraepitelová neoplazie:

ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk  
reflektuje abnormality v proliferaci a diferenciaci buněk

---

Mitózy

Proliferační aktivita i mimo bazální vrstvu

Ztráta polarity buněk a jejich normální orientace

Zvýšený N/C poměr (nukleo/cytoplazmatický)

Zvětšená nepravidelná jádra s hyperchromazií

Prominující zvětšená jádérka

Nepravidelná stratifikace a abnormální maturace epitelu

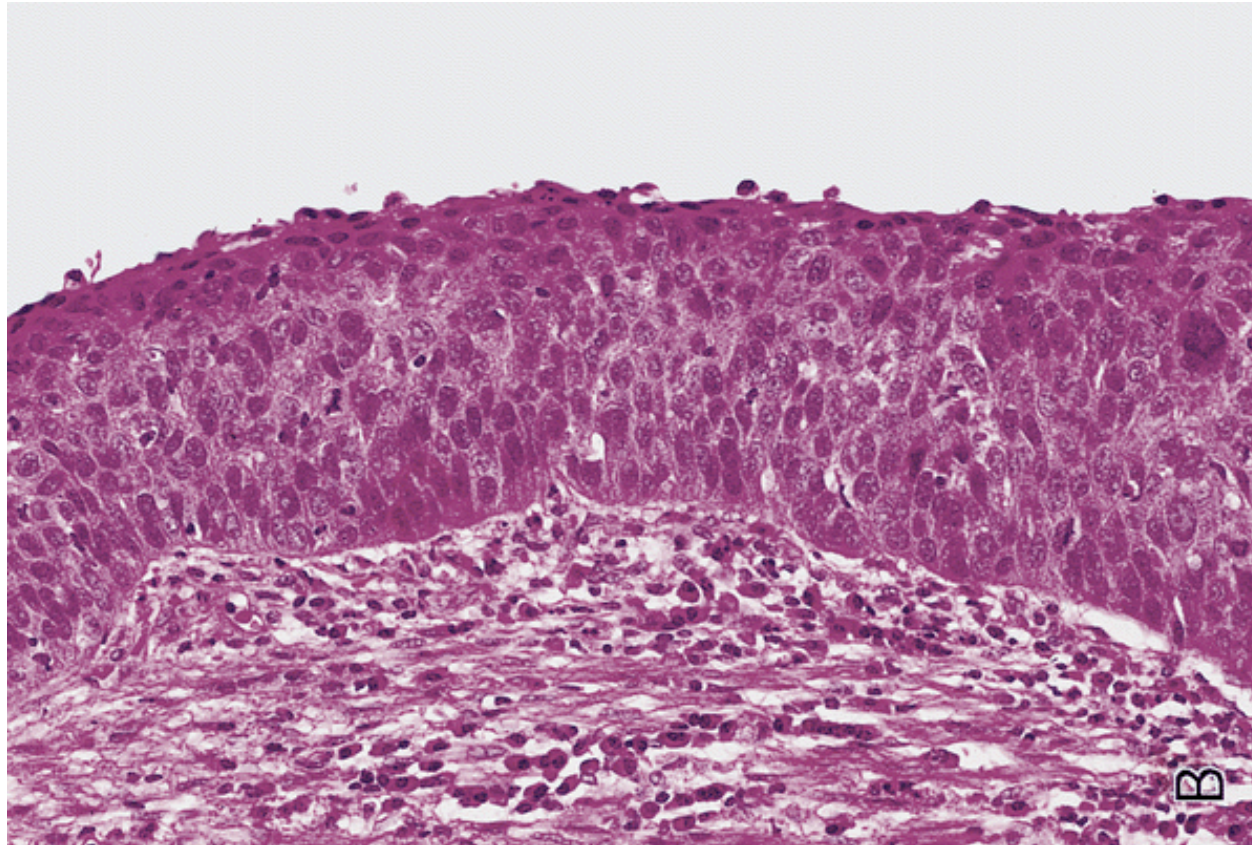
Jaderný a buněčný pleomorfismus

Abnormální keratinizace

Redukce až ztráta kohezivity

# High grade dysplazie/IN dlaždicového epitelu

---



# Prekancerózy:

---

**Premaligní léze:** prekurzory příslušných karcinomů, jejich preinvazivní stádia (=dysplazie/IN)

- Adenomatózní polyp tlustého střeva
- CIN (cervikální IN) , VIN (vulvární IN), PanIN (pankreatická IN), PIN (prostatická IN)
- Atypická duktální a lobulární hyperplazie mammy
- Atypická hyperplazie endometria (EIN)

**Tkáňové změny a chronické záněty:** se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu v tomto terénu

- Chronická B gastritida (Helicobacter pylori)
- Chronická atrofická gastritida (autoimunní)
- Barrettův jícen (GERD)
- Chronická hepatitida B, C
- Chronická pankreatitida
- Ulcerativní kolitida
- Céliakální sprue



# Prekancerózní podmínky/fakultativní prekancerózy v orální oblasti

---

- **Stavy asociované s atrofií epitelu, např. sideropenická dysfagie**
- **Orální submukózní fibróza**
- **Lichen planus**
- Lupus erytematodes
- Epidermolysis bullosa
- Xeroderma pigmentosum (AR, defekt reparace DNA)
- Syfilis (popsán SCC v atrofickém epitelu při glossitidě ve 3. stádiu)

# 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*

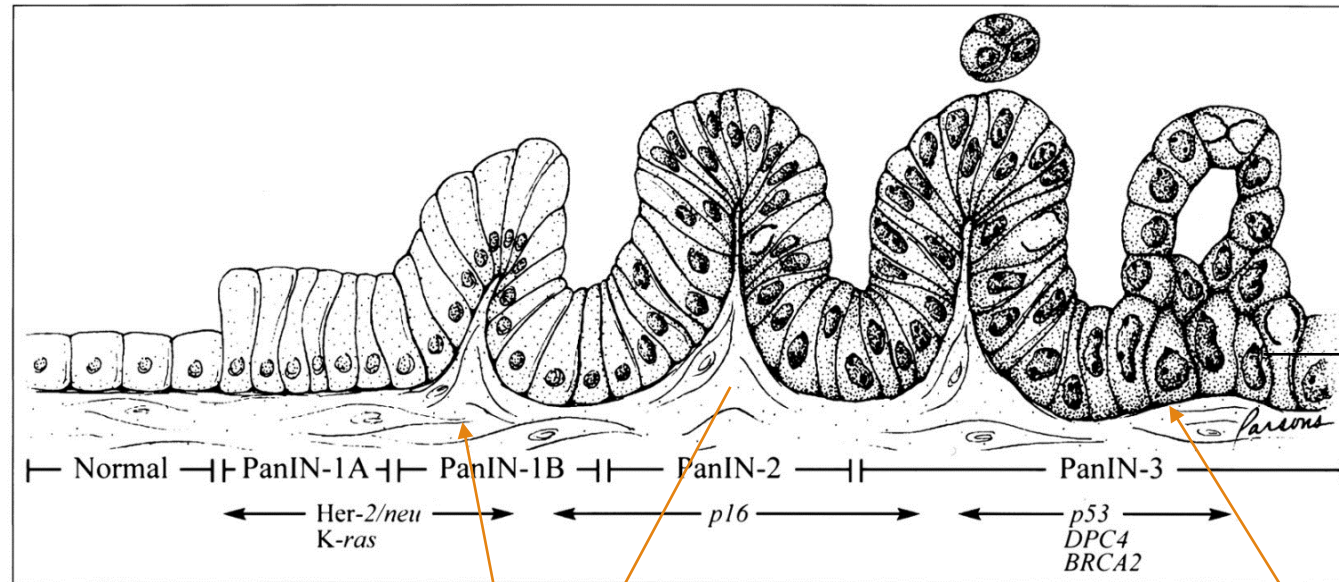
## Inaktivace tumor supresorových genů

*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

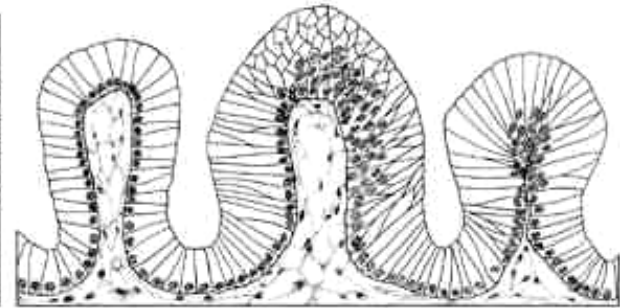
PanIN-2

PanIN-3 (*in situ* karcinom)

PanIN-1A



PanIN-1B



PanIN-2



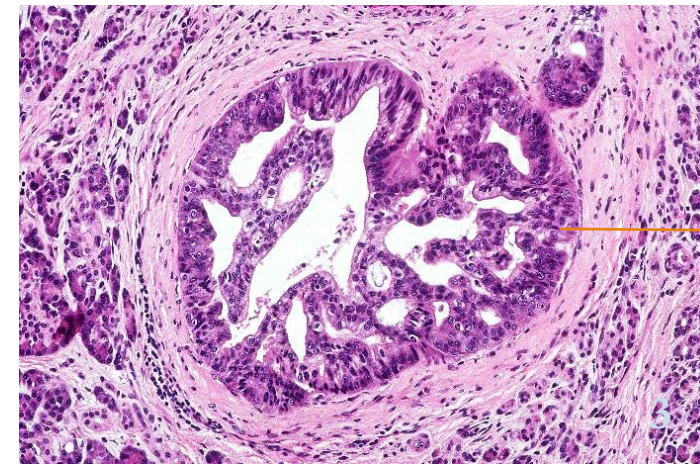
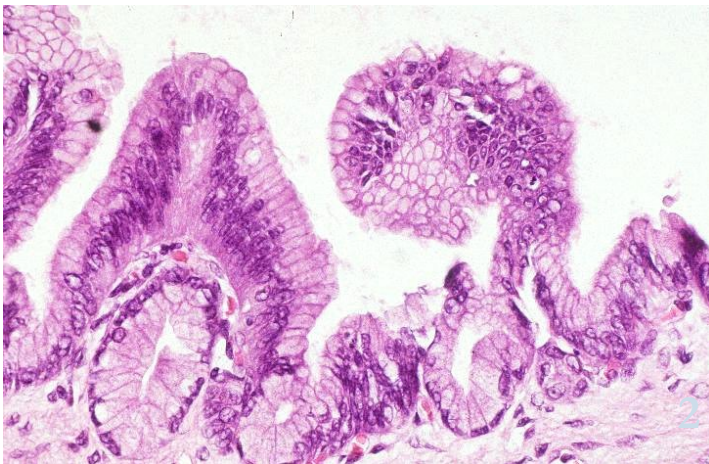
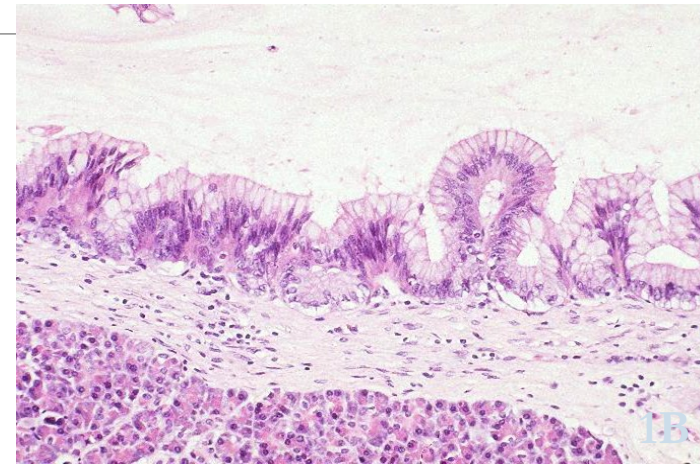
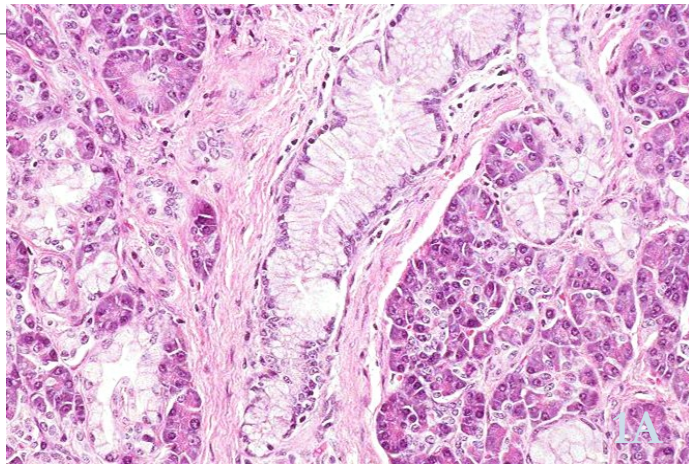
PanIN-3



High grade dysplazie/in situ karcinom: preinvazivní stádium karcinomu

Invazivní karcinom: invaze přes bazální membránu

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

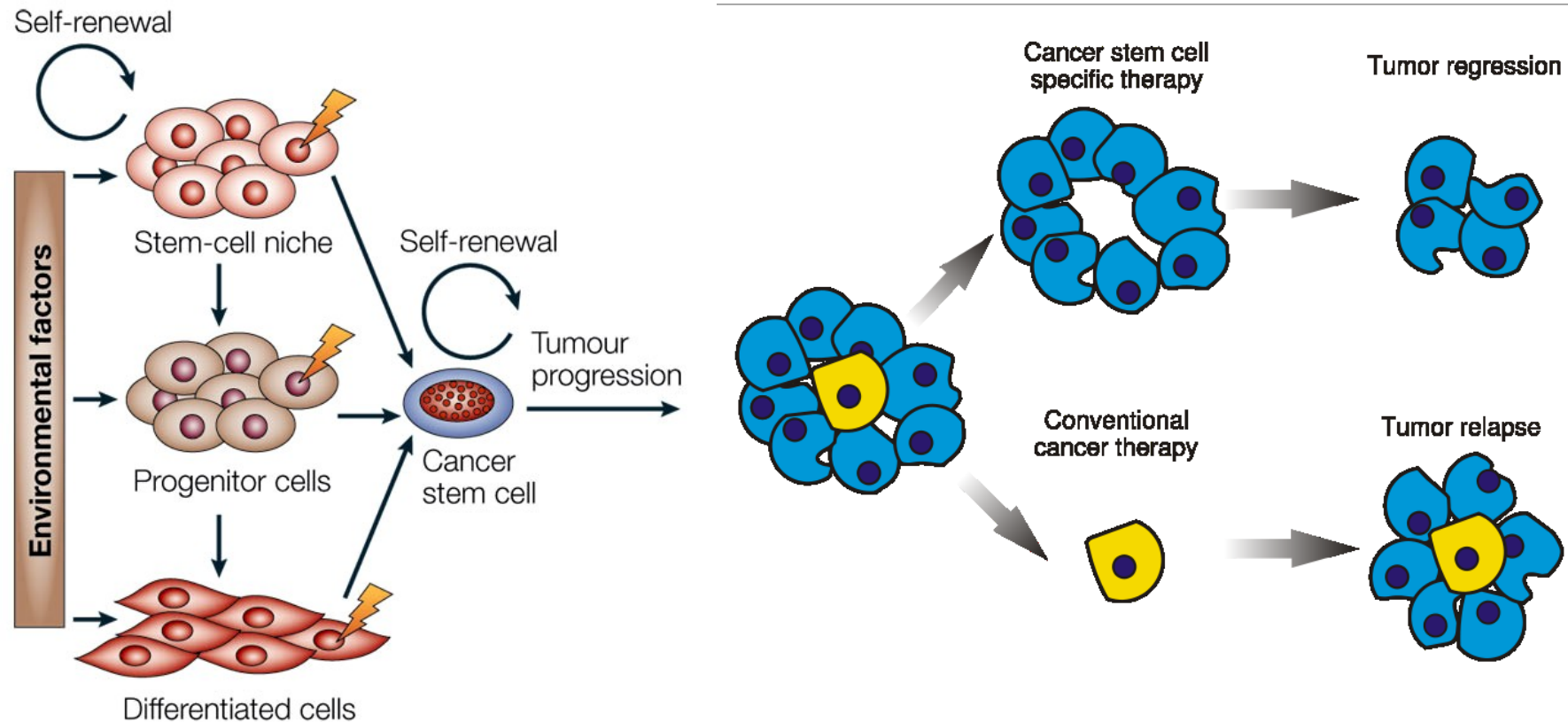
## (tumor initiating stem cells; T-IS)

---

- tumorigenní subpopulace nádorových buněk se schopností samoobnovy a diferenciací
- CSC: buňky schopné iniciovat a udržovat nádor; v.s. iniciační cíle transformace
- nádor: klonální proliferace transformované buňky (v.s. potomstvo T-IS)
- CSC: identifikovány v celé řadě nádorů
- CSC: nízká proliferační aktivita
- CSC: odolné vůči konvenční terapii – příčina rekurence nádorových onemocnění
- konvenční terapie malignit zaměřená na proliferující nádorové buňky



# Teorie nádorových kmenových buněk



# Nádorová multiplicita

---

Nález více nádorových ložisek

Metastázy – sekundární multiplicita

## Primární multiplicita

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

# Klasifikace a systematika nádorů

---

## Dělení podle biologického chování:

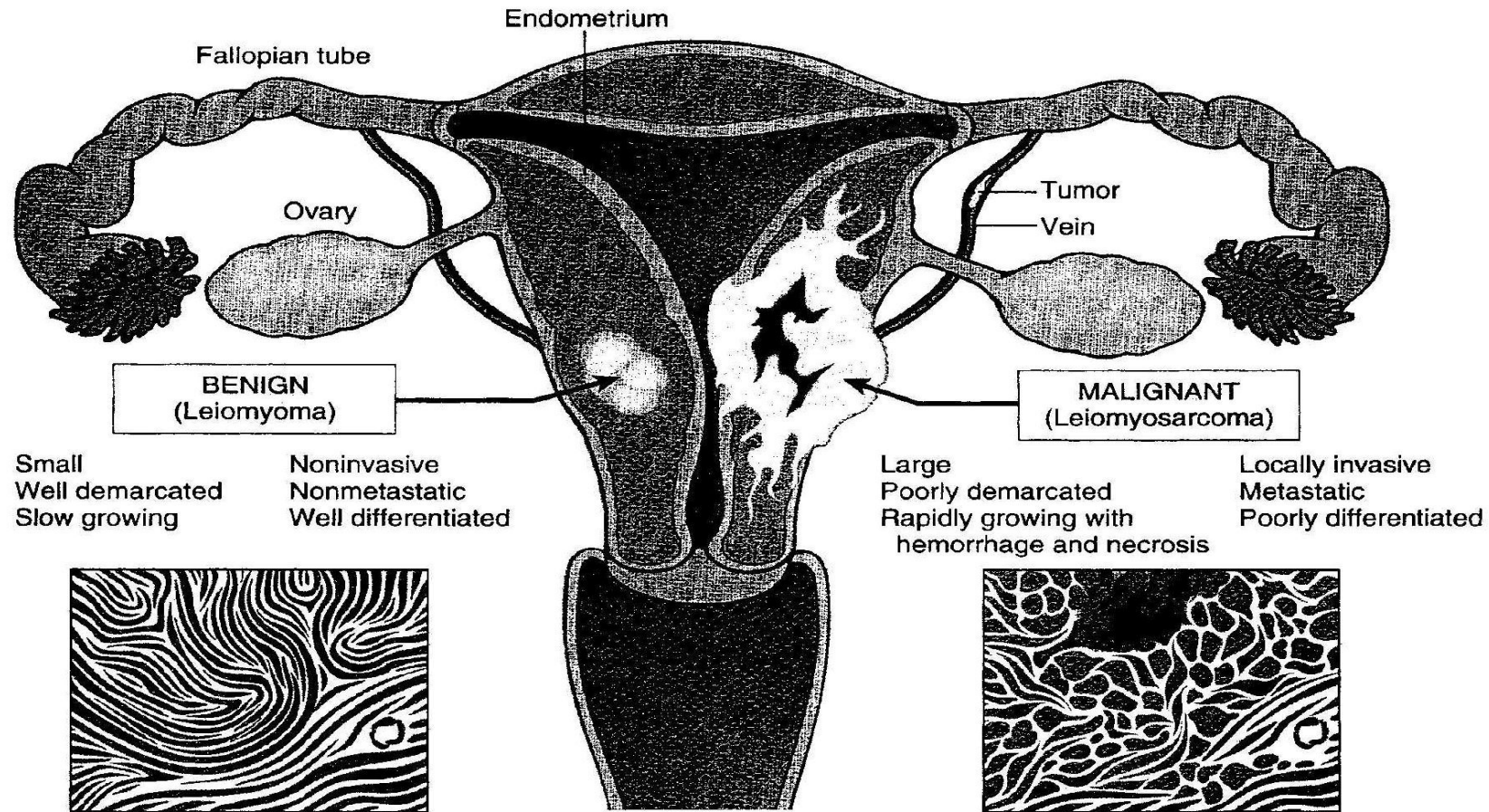
- benigní
- potencionálně maligní a semimaligní
- maligní

## Histogenetická klasifikace (morfologická klasifikace dle tkáňového původu)

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

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

# Benign leiomyom vs 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

*Pleomorfní adenom (PA)  
slinné žlázy → karcinom ex PA*

# Diferenciace a grading tumorů

---

Grade 1: dobře diferencovaný nádor

Grade 2: středně diferencovaný nádor

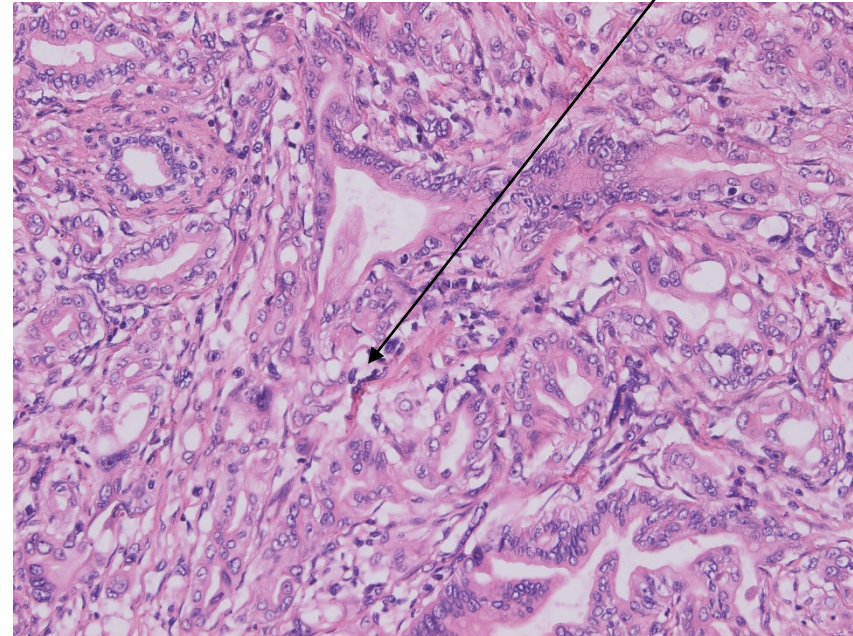
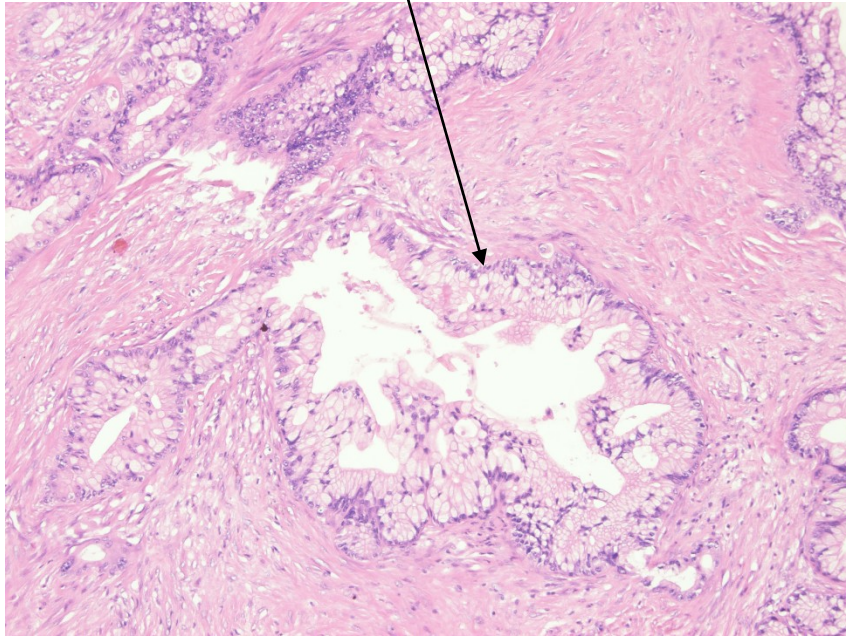
Grade 3: málo diferencovaný nádor

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

# Metastázy

---

## Hematogenní metastazování

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

# Metastazování

---

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

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

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

- čtené kostní nádory (Ewingův sarkom), gliové nádory

**Histohomologní**

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

**Solitární metastáza** (chirurgicky odstranitelná)

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

# Paraneoplastické projevy

---

**Lokální projevy nádorového růstu**

**+paraneoplastické projevy nádorů**

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

# Příčiny paraneoplastických syndromů

---

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

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

Osteolytické kostní metastázy způsobující hyperkalcémii

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

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

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

# Terapie nádorových onemocnění

---

- viz prezentace z praktických cvičení

# Nepravé nádory

---

- viz prezentace z praktických cvičení



# Typing a staging nádorových onemocnění

---

- viz prezentace z praktických cvičení

---

*Děkuji za pozornost....*

