

Mechanismy karcinogeneze – úvod

Karel Souček

E-mail: ksoucek@ibp.cz, tel.: 541 517 166

Základní principy a znaky karcinogeneze

- Organismus mnohobuněčných živočichů funguje jako společenství buněk,
- buňky v rámci těchto společenství mají svoji funkci (zodpovědnost) a podléhají pravidlům a regulacím (např. prostřednictvím změny genové exprese),
- genetické a epigenetické změny mohou způsobit ztrátu této kontroly a pravidel a vést ke vzniku rakoviny – neřízenému bujení buněk,
- typická maligní buňka se vyvíjí po řadu let, akumuluje v sobě kritické mutace v genech klíčových pro kontrolu buněčného dělení, smrti, opravy DNA, komunikace a dalších,
- postupně získává selektivní výhody, které vedou ke vzniku buněčného klonu schopného zahubit celý organismus.

Základní principy a znaky karcinogeneze

- ▶ Nádory vznikají ze zdravých buněk normálních (tělu vlastních) tkání
 - ▶ Nejčastěji z rychle se obnovujících tkání – žláznaté epitely, střevo, kůže (celkem > 200 různých druhů nádorů)
 - ▶ Nízká incidence – neproliferující buňky – srdce, nervy
 - ▶ Keckesova Z, et al. (2017) *LACTB is a tumour suppressor that modulates lipid metabolism and cell state. Nature*
 - ▶ Mezidruhové výjimky – *Peto's paradox*

Serine beta-lactamase-like protein, mitochondrial

Article

LACTB is a tumour suppressor that modulates lipid metabolism and cell state

Zuzana Keckesova , Joana Liu Donaher, Jasmine De Cock, Elizaveta Freinkman, Susanne Lingrell, Daniel A. Bachovchin, Brian Bierie, Verena Tischler, Aurelia Noske, Marian C. Okondo, Ferenc Reinhardt, Prathapan Thiru, Todd R. Golub, Jean E. Vance & Robert A. Weinberg

Nature 543, 681–686 (30 March 2017)

doi:10.1038/nature21408

[Download Citation](#)

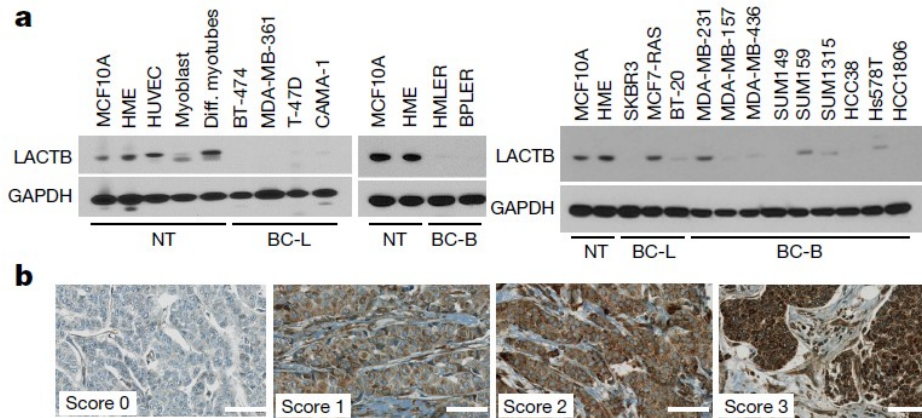
[Breast cancer](#) [Cancer metabolism](#)

[Tumour-suppressor proteins](#)

Received: 18 December 2015

Accepted: 18 January 2017

Published online: 22 March 2017

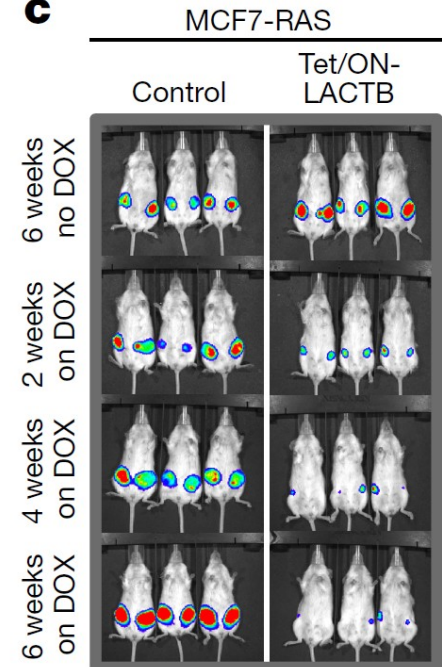


Editorial Summary

A tumour suppressor involved in lipid metabolism

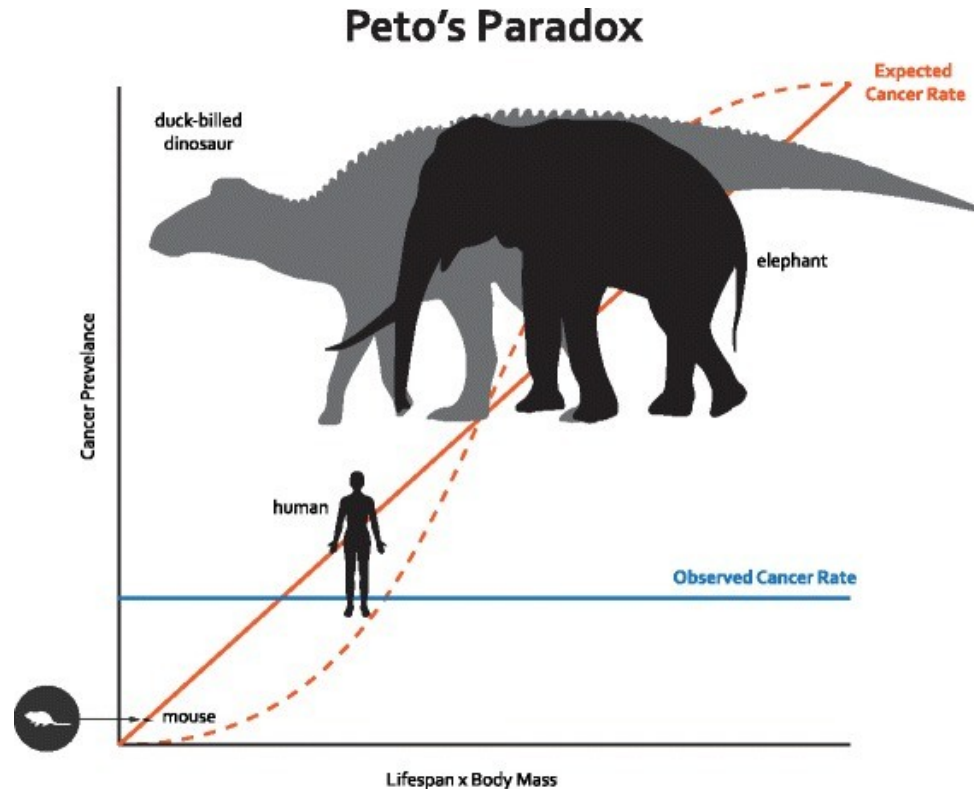
Cancer can arise in almost every type of cell, but some tissue types, such as the heart, skeletal muscle and the brain, seem remarkably resistant. The cells in these tissues, such as myocytes in muscles, are typically non-proliferative, highly specialized, and generate energy by oxidative phosphorylation, rather than glycolysis all characteristics that are in stark contrast to cancer cells. Robert Weinberg and colleagues therefore investigated whether such cells contain some form of tumour suppressor. From *in vitro* and *in vivo* studies in mice and humans, the authors identify LACTB as a novel mitochondrial tumour suppressor. In breast cancer, LACTB prevents the transformation to a tumour through linked roles in mitochondrial lipid metabolism and the promotion of cellular differentiation.

c



Peto's paradox

- velryba má 1000x více buněk než člověk a myš jich má 1000x méně, avšak riziko rakoviny napříč druhy nekoreluje s počtem somatických buněk ani délkou života



Výjimky a možná vysvětlení

➤ Slon – 20 kopií genu p53



RESEARCH ARTICLE



TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants

Michael Sulak¹, Lindsey Fong¹, Katelyn Mika¹, Sravanthi Chigurupati¹, Lisa Yon^{2,3}, Nigel P Mongan^{2,3,4}, Richard D Emes^{2,3,5}, Vincent J Lynch^{1*}



➤ Velryba grónská, nejdéle žijící savec (až 200 let)



Cell Reports
Resource

Insights into the Evolution of Longevity from the Bowhead Whale Genome

Michael Keane,^{1,18} Jeremy Semeiks,^{2,18} Andrew E. Webb,^{3,18} Yang I. Li,^{4,18,19} Victor Quesada,^{5,18} Thomas Craig,¹ Lone Bruhn Madsen,⁶ Sipko van Dam,¹ David Brawand,⁴ Patricia I. Marques,⁵ Pawel Michalak,⁷ Lin Kang,⁷ Jong Bhak,⁸ Hyung-Soon Yim,⁹ Nick V. Grishin,² Nyrne Hjort Nielsen,¹⁰ Mads Peter Heide-Jørgensen,¹⁰ Elias M. Ozziolor,¹¹ Cole W. Matson,¹¹ George M. Church,¹² Gary W. Stuart,^{1,3} John C. Patton,¹⁴ J. Craig George,¹⁵ Robert Suydam,¹⁵ Knud Larsen,⁹ Carlos López-Otin,⁵ Mary J. O'Connell,³ John W. Bickham,^{16,17} Bo Thomsen,⁸ and João Pedro de Magalhães^{1,*}



➤ Rypoš lysý, hlodavec dožívající se 30-ti let

LETTER

doi:10.1038/nature12234

High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat

Xiao Tian^{1*}, Jorge Azpurua^{1*}, Christopher Hine^{1†*}, Amita Vaidya¹, Max Myakishev-Rempel¹, Julia Ablava¹, Zhiyong Mao^{1,2}, Eviatar Nevo³, Vera Gorbunova¹ & Andrei Seluanov³



Základní principy a znaky karcinogeneze

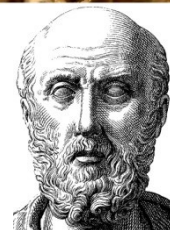
- ▶ Nádory vznikají ze zdravých buněk normálních (tělu vlastních) tkání
 - ▶ Nejčastěji z rychle se obnovujících tkání – žlaznaté epitely, střevo, kůže (celkem > 200 různých druhů nádorů)
 - ▶ Nízká incidence – neproliferující buňky – srdce, nervy
 - ▶ Keckesova Z, et al. (2017) *LACTB is a tumour suppressor that modulates lipid metabolism and cell state. Nature*
 - ▶ Mezidruhové výjimky – *Peto's paradox*
- ▶ Novotvar nemá normální fyziologickou funkci a narušuje homeostázu tkáně a organismu
 - ▶ ovlivňuje své mikroprostředí a následně celý organismus (krvetvorba, sekreční aktivita, metabolické a hormonální změny)
- ▶ Nekontrolovaně roste a v řadě případů diseminuje do vzdálených orgánů
 - ▶ > 90% umrtí je způsobeno sekundárními nádory

Základní pojmy

- ▶ **Mutace**
 - ▶ trvalá změna nukleotidové sekvence genomu
 - ▶ mnoho typů, různý způsob vzniku, různé důsledky na funkci
 - ▶ zárodečné x somatické buňky
- ▶ **Onkogen**
 - ▶ gen způsobující nádorové onemocnění
 - ▶ např. vznik změnou (mutací, zvýšenou expresí, ...) z normálního genu (protoonkogenu), virového původu (onkoviry)
- ▶ **Epigenetická změna**
 - ▶ změna v genové expresi, která není podmíněna změnou v nukleotidové sekvenci DNA
- ▶ **Iniciovaná/transformovaná buňka**
 - ▶ buňka se změněnou genetickou informací. Vzniká spontánně nebo je indukována viry, chem. látkami nebo fyzikálními faktory. Má potenciální schopnost stát se nádorovou nebo maligní
- ▶ **Benigní nádor**
 - ▶ je lokální rozrůstání iniciované buňky, zůstává v místě vzniku, nemigruje
- ▶ **Maligní nádor**
 - ▶ nádor se schopností vrůstat do tkání a rozšiřovat se do vzdálených míst krevním nebo lymfatickým řečištěm, vytváří metastázy
- ▶ **Maligní transformace**
 - ▶ přeměna buňky s normálními růstovými vlastnostmi na buňku maligní ztrácející schopnost adekvátně reagovat a odpovídat na růstové signály.

Historie

- ▶ Nestarší písemné záznamy z období ~ 1600 – 2500 let př. n. l.
 - ▶ Papyrus Edwina Smithe, starověký Egypt, popis 48 chirurgických případů, 8 případů rakoviny – označené jako neléčitelné, beznadějně
 - ▶ důkazy patrné na kosterních a mumifikovaných pozůstatcích
 - ▶ Např. Binder M, et al. (2014) On the Antiquity of Cancer: Evidence for Metastatic Carcinoma in a Young Man from Ancient Nubia (c. 1200BC). *PLoS ONE* 9(3):e90924.
 - ▶ řecký lékař Hippokratés (460-370 př. n.l.)
 - ▶ použil termíny *carcinoma* a *carcinus* k popsání nádorů tvořící nebo netvořící vředy, v řečtině toto slovo odkazuje na „raka“
 - ▶ římský spisovatel Celsus (28-50 př. n.l.)
 - ▶ přeložil řecký termín jako *cancer* (latinsky *rak*)
 - ▶ řecký lékař Galén (130-200 n.l.)
 - ▶ použil slovo *oncos* (otékání)
-
- ▶ cancer, rakovina
 - ▶ oncos, onkologie



Milníky

➤ 1889 – „Seed and soil“ hypotéza metastázování

- "When a plant goes to seed, its seeds are carried in all directions, but they can only live and grow if they fall on congenial soil."



- Paget, S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet 1, 571–573 (1889) | [Article](#) |
- Hart, I. R. & Fidler, I. J. Role of organ selectivity in the determination of metastatic patterns of B16 melanoma. Cancer Res. 40, 2281–2287 (1980) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |

➤ 1890 – cancer as a genetic diseases

- první popis aberantních mitóz u nádorových buněk

- von Hansemann, D. Ueber asymmetrische Zelltheilung in epithel Krebsen und deren biologische Bedeutung. Virchow's Arch. Path. Anat. 119, 299 (1890)

➤ 1909 – immune surveillance



- předpoklad zapojení imunitního systému do suprese rozvoje nádorového onemocnění

- Ehrlich, P. Über den jetzigen stand der karzinomforschung. Ned. Tijdschr. Geneesk. 5, 273–290 (1909)

➤ 1910 – Viruses and cancer

- Objev transplantovatelnosti ptačích nádorů a jejich přenos pomocí nebuněčného filtrátu, Nobelova cena až v roce 1966

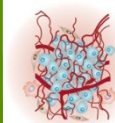


- Rous, P. A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl). J. Exp. Med. 12, 696–705 (1910) | [Article](#) |
- Rous, P. Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. JAMA 56, 198 (1911)

➤ 1915 – Hormones and cancer

- Popis vlivu ovariálních folikulů na rozvoj nádorů u myší, 8 let před objevem estrogenu

- Lathrop, A. E. C. & Loeb, L. Further investigations on the origin of tumors in mice. III. On the part played by internal secretion in the spontaneous development of tumors. J. Cancer Res. 1, 1–19 (1915)



Milníky

- 1915 - first induction of tumors by chemical carcinogens
 - První pozorování úspěšné indukce nádoru po opakované expozici chemickým karcinogenem
 - Yamagiwa K, Ichikawa K. Experimentelle Studie über die Pathogenese der Epithelialgeschwülste (1. Mitteilung) Mitteil Med Fakultät Kaiserl Univ Tokyo. 1915;15:295–344.
- 1937 – cancer stem cells
 - Důkaz, že jedna leukemická buňka je schopná indukce systémového onemocnění u myši
 - Furth, J. & Kahn, M. C. The transmission of leukaemia of mice with a single cell. Am J. Cancer 31, 276–282 (1937)
- 1939 – angiogenesis
 - Pozorování neoangiogeneze u experimentálního nádoru králíka
 - Ide, A. G. *et al.* Vascularization of the brown Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear ch
- 1950 – smoking and cancer
 - První klinické studie odhalující asociaci mezi kouřením a rakovinou plic
 - Wynder, E. L. & Graham, E. A. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma
- 1953 – Two-hit hypothesis
 - modelový předpoklad (potvrzující epidemiologická data), že se většina nádorových rozvíjí ve dvou krocích z nichž jeden nebo oba mohou zahrnovat somatické mutace
 - Nordling, C. O. A new theory on cancer-inducing mechanism. Br. J. Cancer 7, 68–72 (1953) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [C](#)
- 1960 – Chromosome translocations
 - Identifikace malých chromozomů (produkty translokace) u CML
 - Nowell, P. C. & Hungerford, D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 132, 1488–1501 (1960)



Milníky

- 1971 – tumor suppressor genes
 - Důkaz, že inaktivace oblasti chromozomu nesoucí RB1 gen koreluje s incidencí nádorů
 - Harris, H. Cell fusion and the analysis of malignancy. Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 179, 1–20 (1971)
- 1972 – apoptosis and cancer
 - Vyslovení předpokladu s specifické úloze apoptózy v karcinogenezi
 - Kerr, J. F., Wyllie, A. H. & Currie, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br. J. Cancer 26, 239–257 (1972) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
- 1975 – tumor microenvironment
 - Experimentální důkaz o vlivu nádorového prostředí na chování nádorových buněk
 - Mintz, B. & Illmensee, K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. Proc. Natl Acad. Sci. USA 72, 3585–3589 (1975) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
- 1976 – clonal evolution & multistep tumourigenesis
 - koncept darwinovské evoluce a postupné nádorové progrese
 - Nowell, P. C. The clonal evolution of tumor cell populations. Science 194, 23–28 (1976) | [A](#)
- 1978 – Oncogenes encode proteins that regulate cell growth
 - Odhalení funkce src onkogenu
 - Levinson, A. D., Oppermann, H., Levintow, L., Varmus, H. E. & Bishop, J. M. Evidence that the transforming gene of avian sarcoma virus encodes a protein kinase associated with a phosphoprotein. Cell 15, 561–572 (1978) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
- 1979 – First human oncogene
 - Důkaz transformace buněk přenosem DNA z chemicky mutovaných buněk
 - Shih, C., Shilo, B. Z., Goldfarb, M. P., Dannenberg, A. & Weinberg, R. A. Passage of phenotypes of chemically transformed cells via transfection of DNA and chromatin. Proc. Natl Acad. Sci. USA 76, 5714–5718 (1979) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |



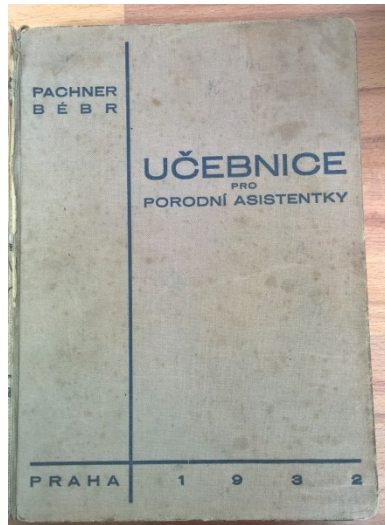
Milníky

- 1983 – Oncogene cooperation
 - Důkaz kooperace mezi MYC and RAS onkogeny
 - Land, H., Parada, L. F. & Weinberg, R. A. Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. *Nature* 304, 596–602 (1983) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
- 1983 – Cancer epigenetics
 - první popis rozdílu metylačního statusu určitých genů u zdravých a nádorových buněk
 - Feinberg, A. P. & Vogelstein, B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their no
- 1989 – Cell cycle and DNA damage checkpoints
 - Objev mechanismu funkce RB proteinu v regulaci buněčného cyklu a jeho interakce s SV40 T-large antigenem
 - DeCaprio, J. A. *et al.* The product of the retinoblastoma susceptibility gene has properties of a cell cycle regulatory element. *Cell* 58, 1085–1095 (1989) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
- 1990 – Genetic basis for cancer predisposition
 - první objevy dědičných mutací spojených s predipozicí k nádorovým onemocněním
 - Call, K. M. *et al.* Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 60, 509–520 (1990) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |

Milníky

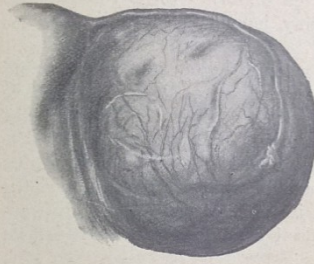
- ▶ 1999 – Cancer profiling
 - ▶ První aplikace profilování genové exprese pro klasifikaci nádorů
 - ▶ Golub, T. R. & Slonim, D. K. *et al.* Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286, 531–537 (1999) | [Article](#) | [PubMed](#) |
- ▶ 2001 – Targeted cancer therapy
 - ▶ První aplikace molekulárně cílených léčiv
 - ▶ Slamon, D. J. *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 344, 783–792 (2001) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
 - ▶ Druker, B. J. *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR–ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 344, 1031–1037 (2001) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
 - ▶ Demetri, G. D. *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* 347, 472–480 (2002) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
 - ▶ Lynch, T. J. *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 350, 2129–2139 (2004) | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |

Historie



vzácněji — různé bolesti v podbříšku a často musí močiti. Myomy nejsou zhoubné, ale musí přes to být někdy odstraněny.

Na vaječnicích rostou někdy měchýřovité nádory, tak zvané cysty (obr. 266.), jež mohou někdy dorůstí takových rozměrů, že rozpínají břicho jako při donošeném těhotenství (obr. 267.). Nádory tyto, dokud jsou malé, nepůsobí potíží. Nebezpečí jejich je v tom, že se někdy přemění ve



Obr. 266. Cysta vaječnicková.

zhoubnou rakovinu, jež končí, nebyla-li včas odstraněna, smrtí.

Jakmile por. asistentka zjistí u ženy nádor v břiše, jest její povinností, aby ji ihned poslala k lékaři.

6. Rakovina.

Rakovina jest jednou z nejzhoubnějších chorob. Postihuje lidstvo na celém světě, muže i ženy. Co jest její příčinou, dosud se neví. Jeví se jako nádor, který může postihnout kdekerý ústroj lidského těla; roste, rozpadá se a ničí napadený ústroj, rozrůstá se i do jeho okolí, částčky vnikají do oběhu krevního, roznášejí se po těle a všude, kam jsou zanešeny, opět rostou a opět napadený ústroj ničí. Neléčena končí rakovina vždy smrtí, již předchá-

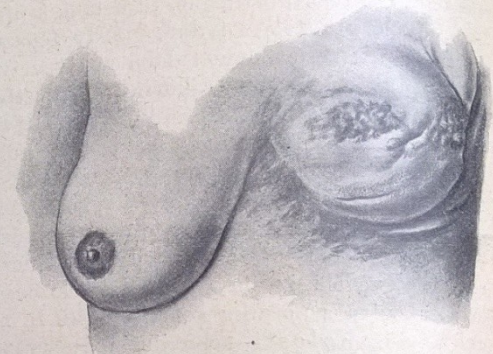


Obr. 267. Žena s obrovskou cystou.

těži však dost pomalu; za několik měsíců doroste ke kůži, proste ji a objeví se na povrchu. Pak se rozpadá a na prsu tvoří se vřed, z něhož odtéká krvavý odměšek nepříjemně, někdy i ohavně zapáchající. (Obr. 269.) Nádor stále vzrůstá a zabírá čím dál, tím větší část prsu. Dokud je omezen jen na prs

a je oproti své spodině pohyblivý, je ještě pomoc možná. Operací se prs odstraní a žena je zachráněna. Zle je, když nádor prorostl už svalovinu hrudníku, anebo už se dostal domíznic a když už mizní uzliny v podramenní a

kolem klíček, kam se sbíhají mizní cesty z prsu, jsou zdužené a dobře hmatné. Tu už velmi zřídka je možno ženu zachrániti, i když se odstraní celý prs a pod ním ležící svaly a vyberou se všechny uzliny, zpravidla přece v některé miznici zůstane kousek rakoviny, z něhož znovu nádor začne růsti, rozšíří se po celém těle a posléze ženu zahubí. — Jakmile por. asistentka zjistí nějakou zatvrdlinku v prsu, musí ženu ihned poslati k lékaři. Jest jeho věcí, aby nádorek vyšetřil a po případě kousíček vyňal, prohlédl drobnohledem a rozpoznal, zda běží o rakovinu, či o nějaký jiný neškodný nádorek, jaké také v prsu rostou.



Obr. 269. Pokročilá rakovina prsu.

Současnost?

Dr. Erik Hanson Viana holding the giant cyst (Image: Caters News Agency)



A 300 pound tumor from an unnamed 34-year-old woman's abdomen was removed via a 6 hour surgery in Stanford Hospital, Palo Alto, California on October 1991.

<https://www.mirror.co.uk/news/uk-news/woman-worlds-largest-cyst-five-10062677>

<https://www.medicalopedia.org/2480/worlds-largest-tumors-the-top-three/>

Trend & predikce: data (USA)

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>

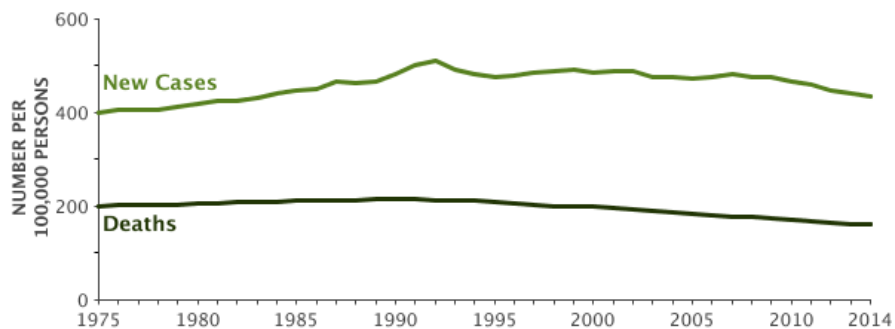
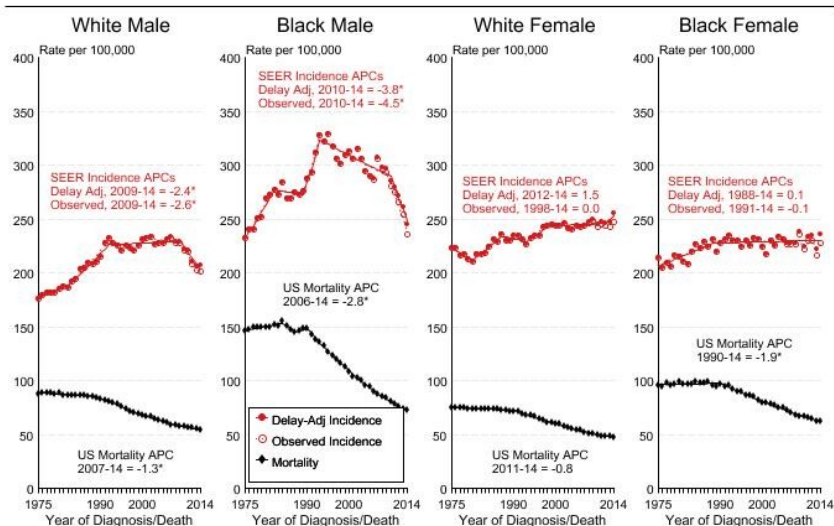


Figure 2.2

SEER Observed Incidence, SEER Delay Adjusted Incidence and US Death Rates^a
All Cancer Sites, Under 65 Years of Age, by Race and Sex



Source: SEER 9 areas and US Mortality Files (National Center for Health Statistics, CDC).
^a Rates are age-adjusted to the 2000 US Std Population (19 age groups - Census P25-1103).
 Regression lines and APCs are calculated using the Joinpoint Regression Program Version 4.4, January 2017, National Cancer Institute.
 The APC is the Annual Percent Change for the regression line segments. The APC shown on the graph is for the most recent trend.
 * The APC is significantly different from zero ($p < 0.05$).

2012➔ 2030

**WORLDWIDE CANCER CASES
ARE PROJECTED TO INCREASE BY**

↑ 50%

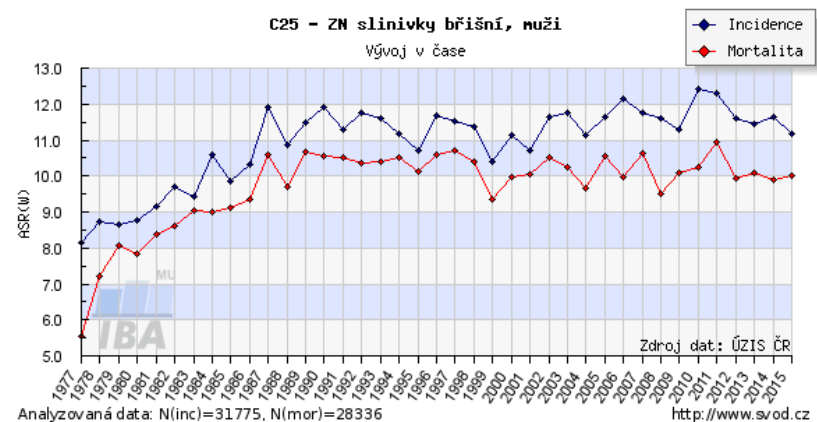
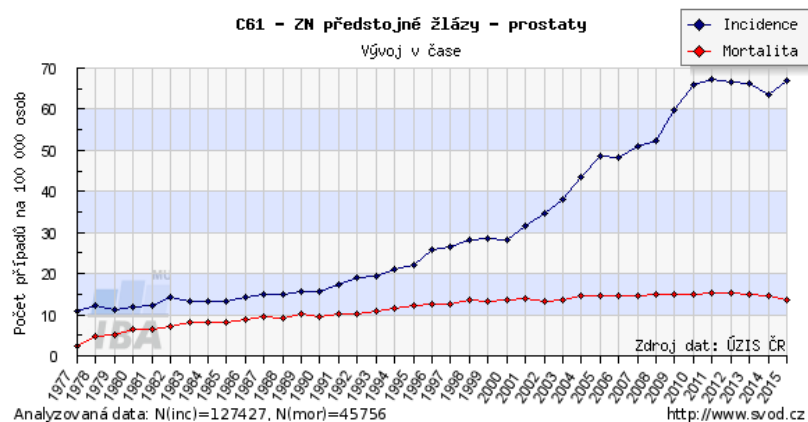
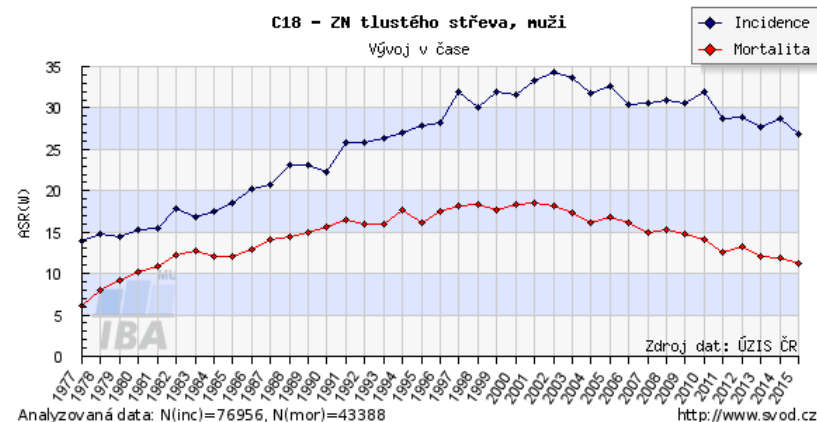
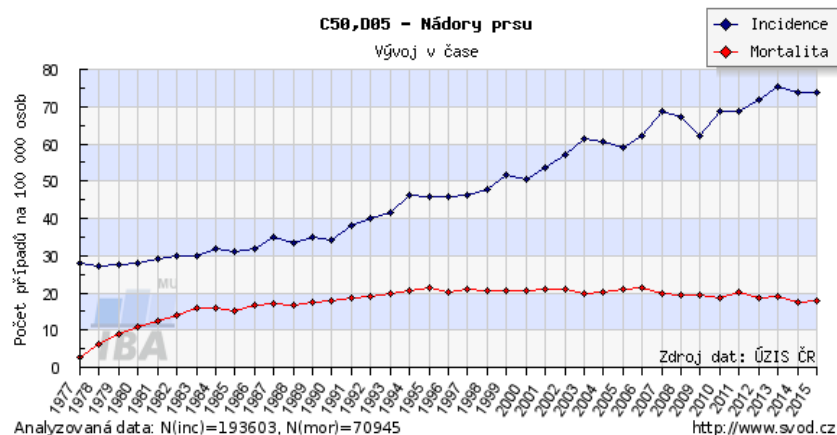
FROM 14 million TO 21 million

**WORLDWIDE CANCER DEATHS
ARE PROJECTED TO INCREASE BY**

↑ 60%

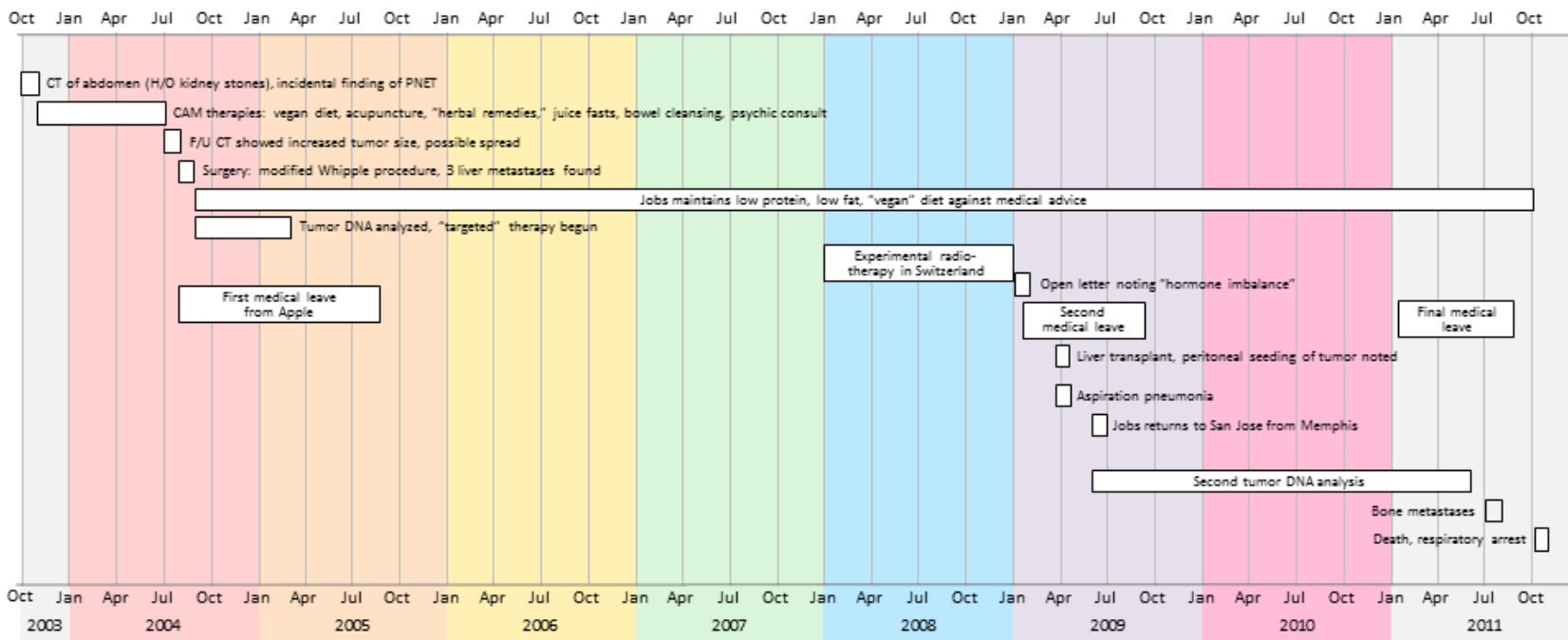
FROM 8 million TO 13 million

Historie – Současnost: data (ČR)



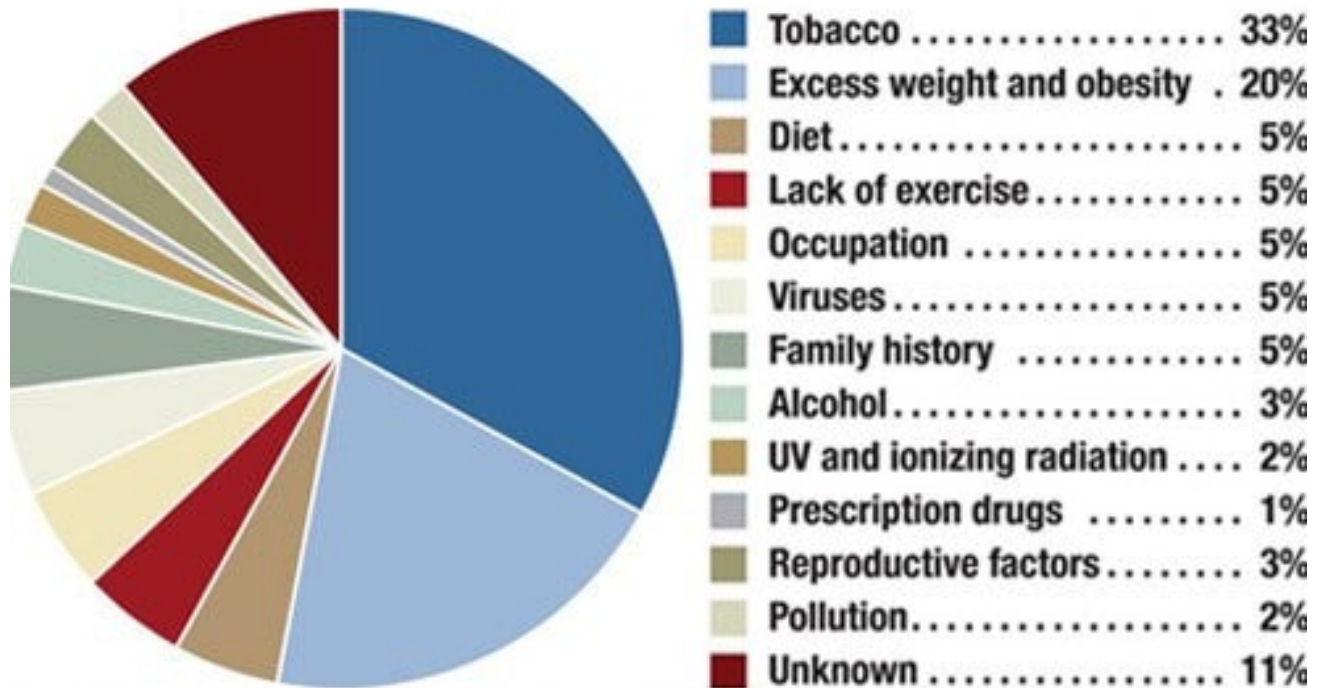
Nádor slinivky – klinický příklad

Steve Jobs' Cancer Timeline



Etiologie

Estimated Percentage of Cancer Cases Caused by Identifiable and/or Potentially Preventable Factors

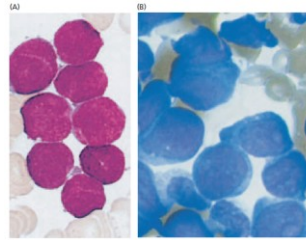


American Association for Cancer Research (AACR) Cancer Progress Report 2012

Dělení nádorů podle histogeneze - podle typu tkáně, ze které nádor vychází

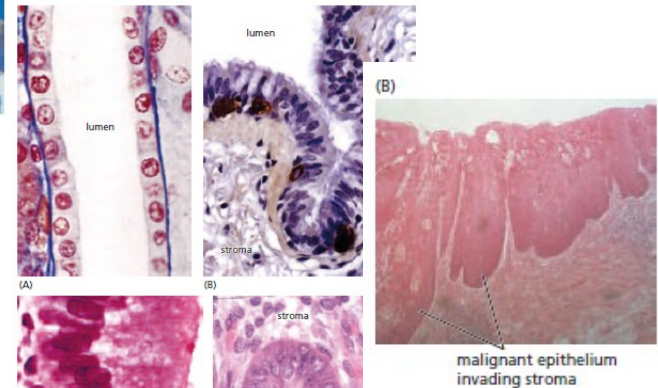
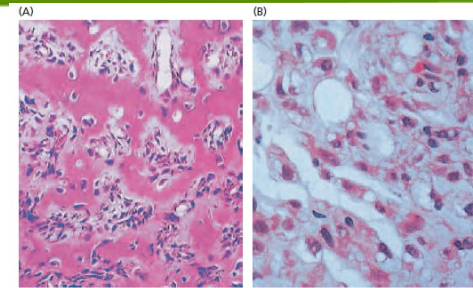
➤ I. MESENCHYMOVÉ NÁDORY:

- 1. Nádory z pojiva, svaloviny a cév
- 2. Nádory z krevních buněk:
 - a) Hemoblastomy (lymfomy)
 - b) Hemoblastózy (leukémie)



➤ II. EPITELOVÉ NÁDORY:

- 1. Povrchový epitel:
 - a) Benigní: Papilom
 - b) Maligní: Karcinomy
- 2. Žlázový epitel:
 - a) Benigní: Adenomy
 - b) Maligní: Adenokarcinomy



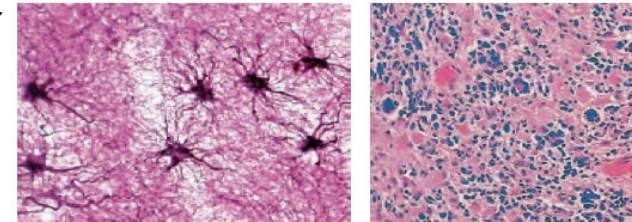
➤ III. NEUROEKTODERMOVÉ NÁDORY:

- 1. Nádory CNS
- 2. Nádory periferních nervů
- 3. Nádory z melanocytů

➤ IV. SMÍŠENÉ NÁDORY: z více druhů místních tkání

➤ V. GERMINÁLNÍ NÁDORY:

- 1. Nádory ze zárodečných buněk: Teratom
- 2. Nádory z embryonální tkáně tkáně - z trofoblastu
 - mola hydatidoza (benigní)
 - Choriokarcinom (maligní)



Klasifikace nádorů

- **TNM KLASIFIKACE:** klinické stanovení rozsahu šíření nádoru a tím i prognózy.
 - **T = tumor:** hodnotí velikost nádoru a jeho šíření do okolí. Značí se T1 (malý nádor) až T4 (velký nádor výrazně prorůstající do okolí).
 - T 0 – žádný nádor neprokázán
 - T X – není možno se vyjádřit k původnímu nádoru.
 - **N = noduli:** hodnotí metastázy v lymfatických uzlinách.
 - N 0 – žádné metastázy
 - N 1 – metastázy ve spádových lymfatických uzlinách
 - N 2 – metastázy ve vzdálenějších uzlinách
 - **M = metastázy v orgánech:**
 - M 0 – žádné metastázy v orgánech
 - M 1 – metastázy v orgánech už jsou vytvořeny
- **Příklad označení tumoru:** T1 N0 M0 – znamená malý nádor neprorůstající do okolí bez metastáz v uzlinách a orgánech s dobrou prognózou.

POSOUZENÍ MALIGNITY NÁDORU A PROGNÓZA

- ▶ **GRADING:** histologické posouzení malignity nádoru podle stupně buněčné diferenciaci. Stanovuje patolog z biopsie. Obecně platí, čím jsou buňky více diferencované a lépe napodobují výchozí tkáň, tím je prognóza lepší.
 - ▶ **G 1:** dobře diferencovaný nádor z pravidelných buněk a s dobrou prognózou;
 - ▶ **G 2:** středně diferencovaný nádor z méně pravidelných buněk a horší prognózou;
 - ▶ **G3:** nízce diferencovaný nádor z nepravidelných buněk různého tvaru a velikosti, špatně napodobující výchozí tkáň s četnými mitózami. Špatná prognóza – předpokládá se rychlý růst a brzké metastázy;
 - ▶ **G4:** nediferencovaný = anaplastický z nediferencovaných nezralých buněk - velmi špatná prognóza.

Současný stav

ZÁSADY TNM SYSTÉMU

Praxe rozdělovat případy zhoubných nádorů do skupin podle tzv. stadií vzešla ze skutečnosti, že míra přežití byla u případů lokalizovaného onemocnění vyšší nežli u těch, kde se onemocnění rozšířilo mimo původní orgán. Tyto skupiny byly často označovány jako případy časně a pozdní, čímž byla vyjádřena určitá obvyklá progresa v čase. Stadium onemocnění v době stanovení diagnózy může však ve skutečnosti být odrazem nejen míry růstu a rozsahu nádoru, ale i typu nádoru a vztahu mezi nádorem a hostitelem.

Rozdělení zhoubných nádorů do anatomických stadií (staging) se stalo ctěnou tradicí, a pro účely analýzy skupin pacientů je použití takovéto metody často nezbytné. UICC považuje za důležité dosáhnout shodu v zápise přesné informace o anatomickém rozsahu onemocnění pro každou lokalizaci, neboť přesný klinický popis zhoubných nádorů a histopatologická klasifikace může sloužit řadě společných cílů, zejména pak:

1. pomáhá klinikovi při plánování léčby,
2. poskytuje určité údaje o prognóze,
3. napomáhá při hodnocení léčebných výsledků,
4. usnadňuje výměnu informací mezi jednotlivými léčebnými centry,
5. přispívá k průběžnému výzkumu zhoubných nádorů u člověka,
6. podporuje aktivity v oblasti dohledu nad nádorovými onemocněními.

Hlavním cílem mezinárodní dohody o klasifikaci zhoubných nádorů podle rozsahu onemocnění je poskytnout metodu, zprostředkovávající ostatním klinické zkušenosti jednoznačným způsobem.

Pro klasifikaci nádorů existuje řada podkladů či kritérií: např. anatomická lokalizace, klinický a patologicko-anatomický rozsah onemocnění, udávaná doba trvání symptomů či známek choroby, pohlaví a věk nemocného, histologický typ a stupeň diferenciacie. Všechny tyto parametry představují proměnné, které, jak známo, ovlivňují výsledný stav nemoci. Prvořadým kritériem systému TNM je klasifikace anatomického rozsahu nemoci, jež je určen klinicky a (dle možnosti) histopatologicky.

UICC - International Union Against Cancer

TNM

KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ

Sestavili
L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz
a Ch. Wittekind

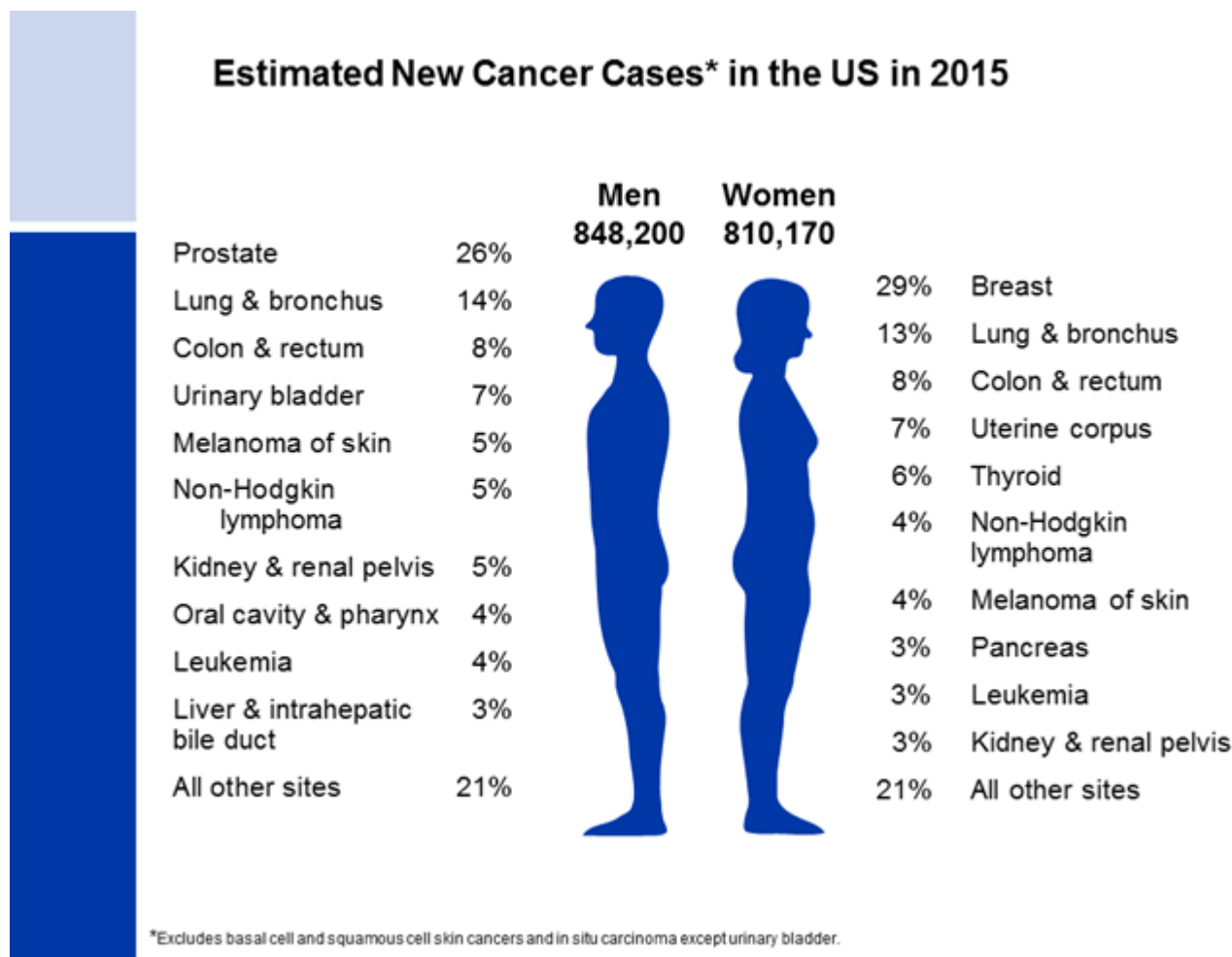
7. vydání
2009

česká verze
2011

 WILEY-BLACKWELL

A JOHN WILEY & SONS, LTD., PUBLICATION

Je anatomie ta nejlepší cesta k určení účinné terapie?



BREAST CANCER IN WOMEN: KNOW THE SUBTYPE

It's important for guiding treatment and predicting survival.

KNOW THE SCIENCE



HR = Hormone receptor

HR+ means tumor cells have receptors for the hormones estrogen or progesterone, which can promote the growth of HR+ tumors. Hormone therapies like tamoxifen can be used to treat HR+ tumors.

HER2 = Human epidermal growth factor receptor

HER2+ means tumor cells overexpress (make high levels of) a protein, called HER2/neu, which has been shown to be associated with certain aggressive types of breast cancer. Trastuzumab and some other therapies can target cells that overexpress HER2.



HR+/HER2- aka "Luminal A"

73% of all breast cancer cases

- Best prognosis
- Most common subtype for every race, age, and poverty level



HR-/HER2- aka "Triple Negative"

13% of all breast cancer cases

- Worst prognosis
- Non-Hispanic blacks have highest rate of this subtype at every age and poverty level



HR+/HER2+ aka "Luminal B"

10% of all breast cancer cases

- Little geographic variation by state



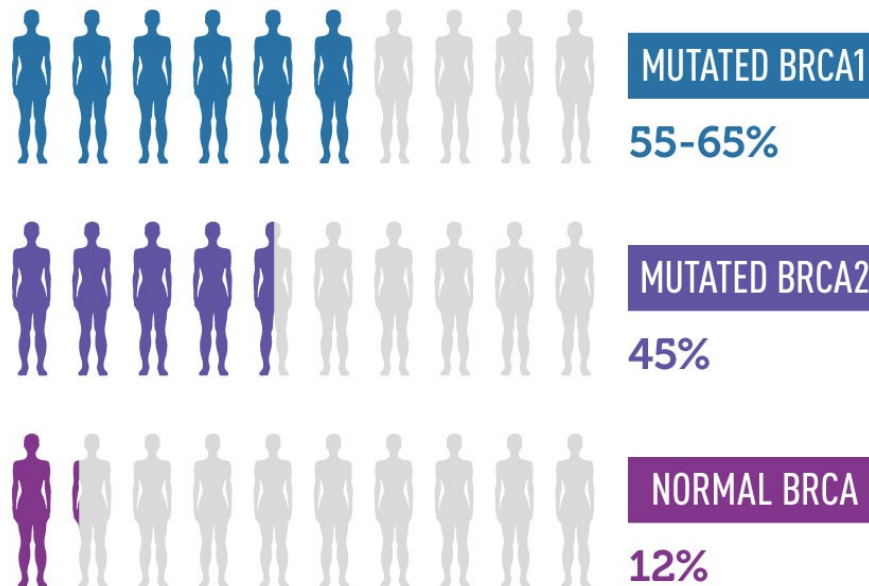
HR-/HER2+ aka "HER2-enriched"

5% of all breast cancer cases

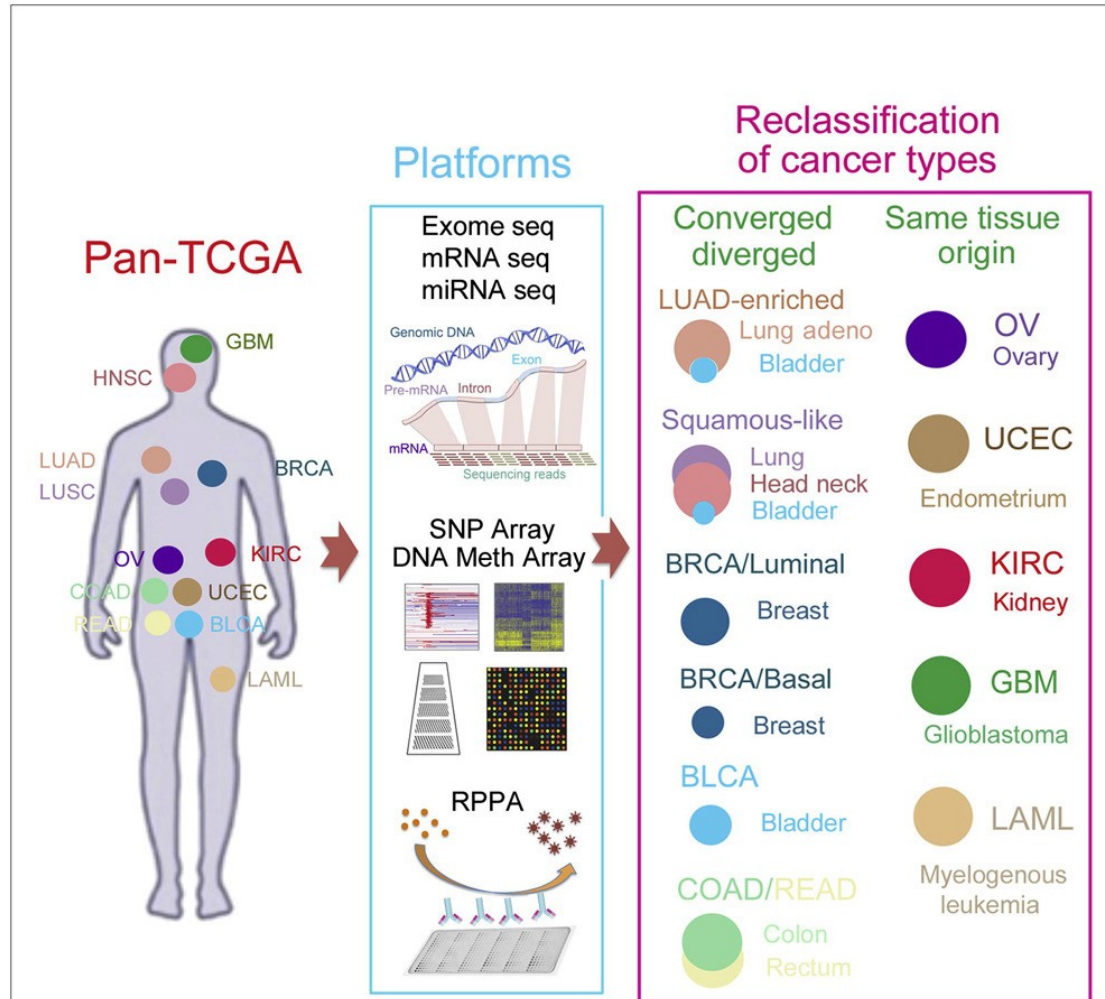
- Lowest rates for all races and ethnicities

NATIONAL CANCER INSTITUTE CHANCES OF DEVELOPING BREAST CANCER BY AGE 70

Specific inherited mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes increase the risk of breast and ovarian cancers. Testing for these mutations is usually recommended in women without breast cancer only when the person's individual or family history suggests the possible presence of a harmful mutation in BRCA1 or BRCA2. Testing is often recommended in younger women newly diagnosed with breast cancer because it can influence treatment decisions and have implications for their family members.

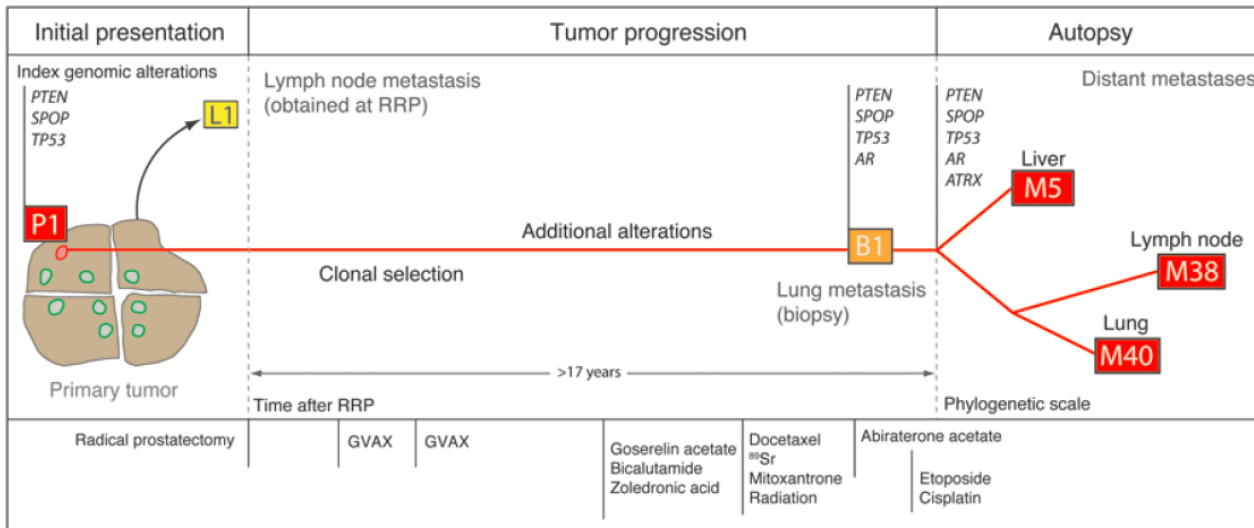
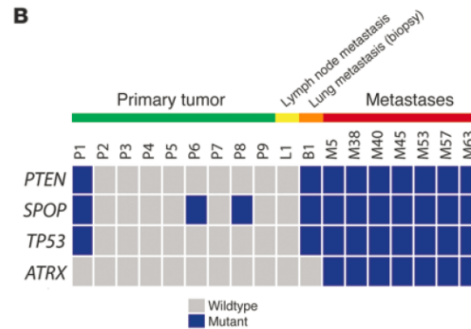
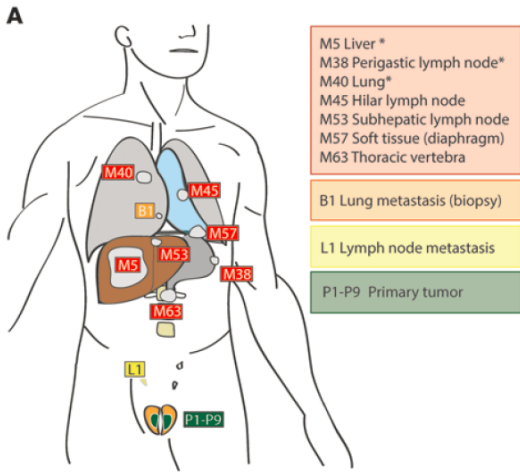


Současný stav



Hoadley KA, et al. (2014) *Multipplatform Analysis of 12 Cancer Types Reveals Molecular Classification within and across Tissues of Origin*. *Cell* 158(4):929-944.

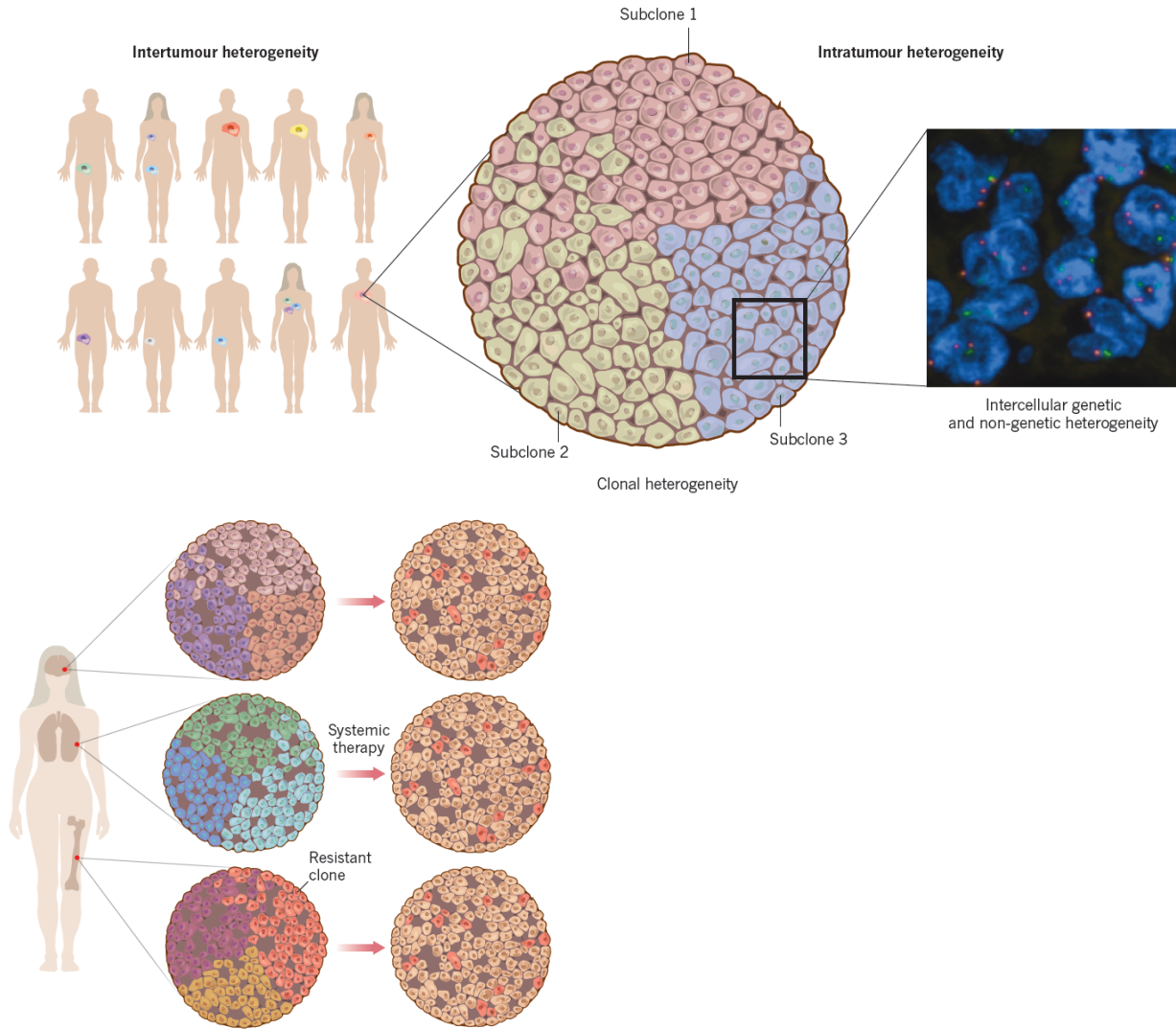
Rakovina se trvale adaptuje



Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer

Michael C. Haffner ... William G. Nelson, Srinivasan *J Clin Invest.* 2013;123(11):4918-4922. doi:10.1172/JCI70354.

Rakovina heterogenní onemocnění



Současný stav



CENTER FOR INDIVIDUALIZED MEDICINE

print email

[About](#) [Patient Care](#) [Research](#) [Education](#) [Community](#) [Conference](#) [Blog](#) [Contact](#)

**ALL OF US
RESEARCH
PROGRAM
BIOBANK**



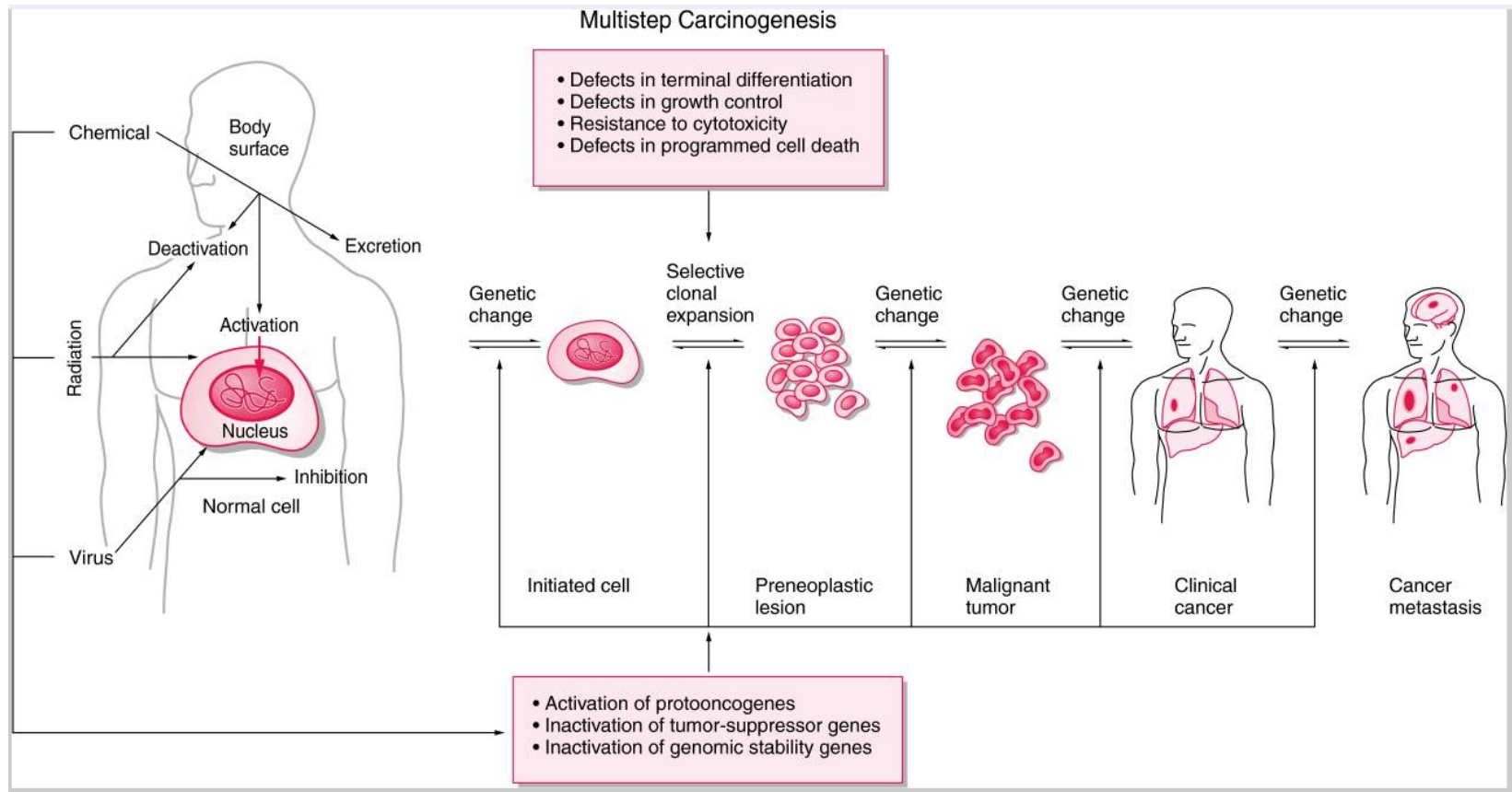
WATCH

All of Us is a service mark of the U.S. Department of Health and Human Services.

<http://mayoresearch.mayo.edu/center-for-individualized-medicine/>

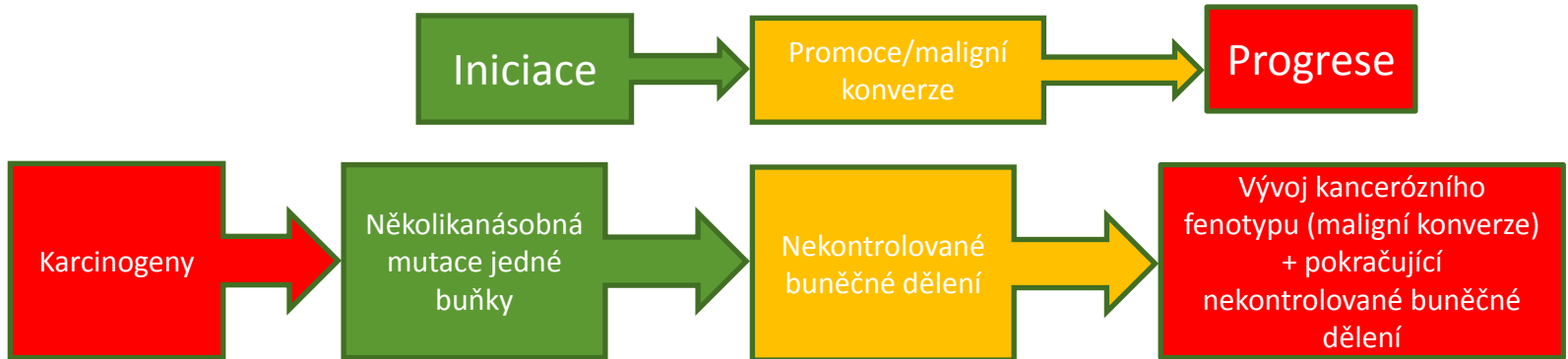
Základní principy a znaky karcinogeneze

- Vnik nádoru je vícestupňový, komplexní proces
- Iniclace → promoce → maligní konverze → progrese



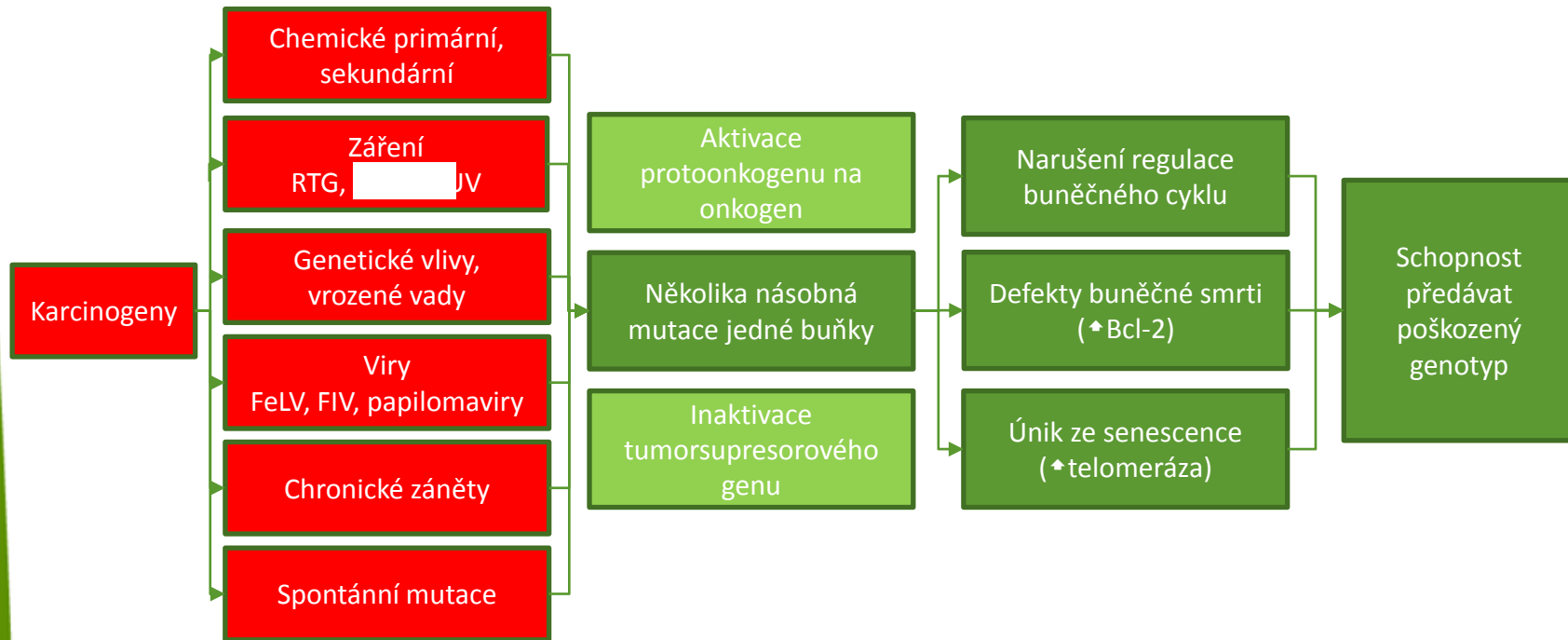
Karcinogeneze

- ▶ **několikafázový děj**, během kterého dochází ke změně normálního buněčného genotypu a fenotypu JEDNÉ BUŇKY na genotyp a fenotyp neoplastický. Ke karcinogenezi jsou náchylné pouze dělící se buňky. U nedělících se nebo bezjaderných buněk nemůže dojít k neoplastické transformaci. Nejčastěji dochází k narušení regulace přechodu buněčného cyklu z G1 fáze do S-fáze a k defektům apoptózy. Během patogeneze jsou důležité mutace onkogenů a antionkogenů (tumor supresorových genů). Patogenezi karcinogeneze formálně dělíme do 4 fází – iniciace, promoce/maligní konverze a progresse.



Iniciace

- zahrnuje poškození DNA – ať už mutací nebo poruchou reparace. Jedna mutace nestačí – musí dojít k mnoha mutacím, aby byla buňka změněna na nádorovou. Nezbytná je inaktivace tumor supresorových genů (fyziologicky fungují např. jako brzda buněčného cyklu) a aktivace protoonkogenů (fyziologické geny podílející se na chodu buněčného cyklu a dělení buněk) na onkogeny (patologicky zvyšující rychlost buněčného cyklu a schopnost buňky se dělit).



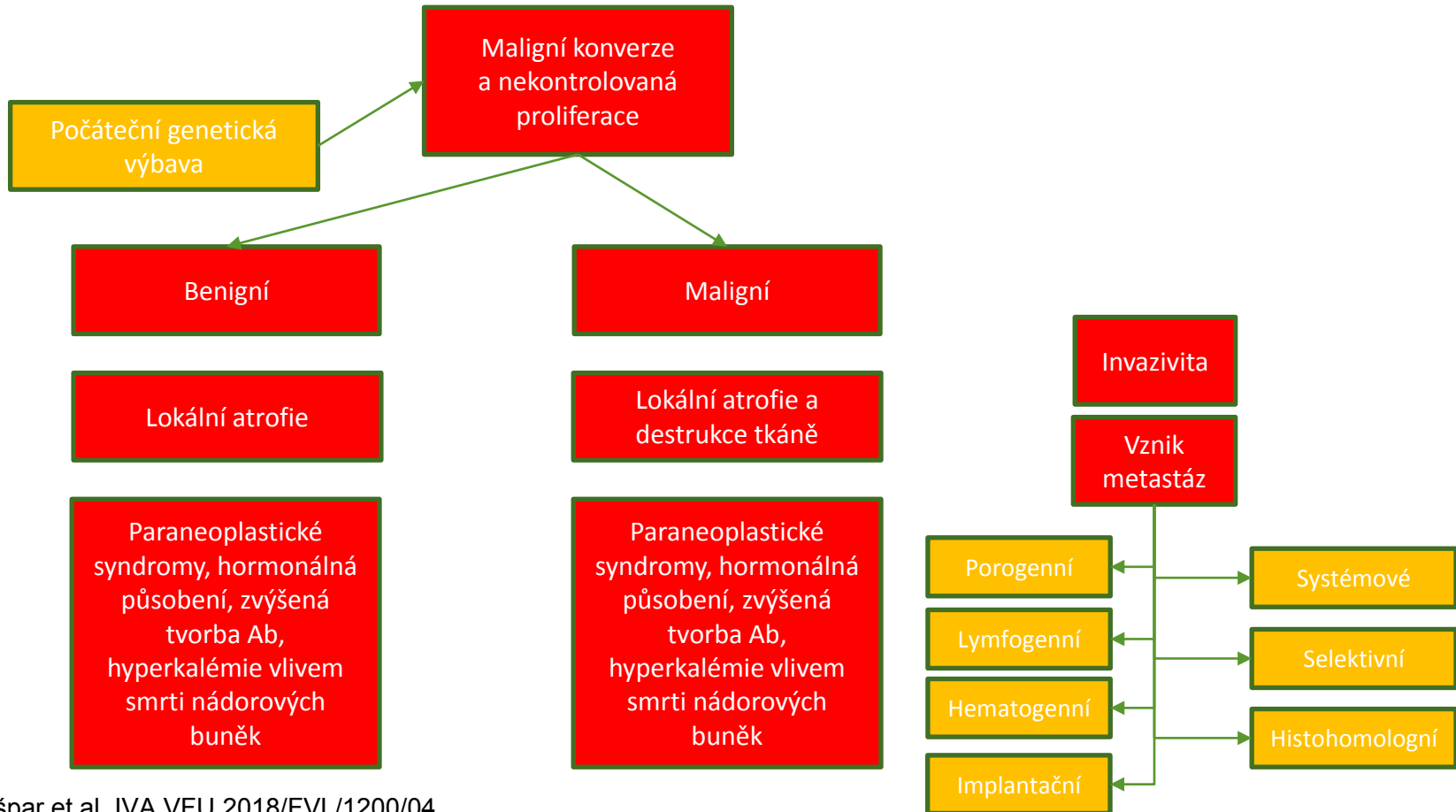
Promoce

- ▶ iniciovaná buňka (s mutovaným genomem) je podporována v proliferaci růstovými faktory, hormony, cizorodými látkami... Promotory podporují proliferaci mutovaných buněk a tím vznik tumoru, ale nemusejí samy vyvolávat mutace.

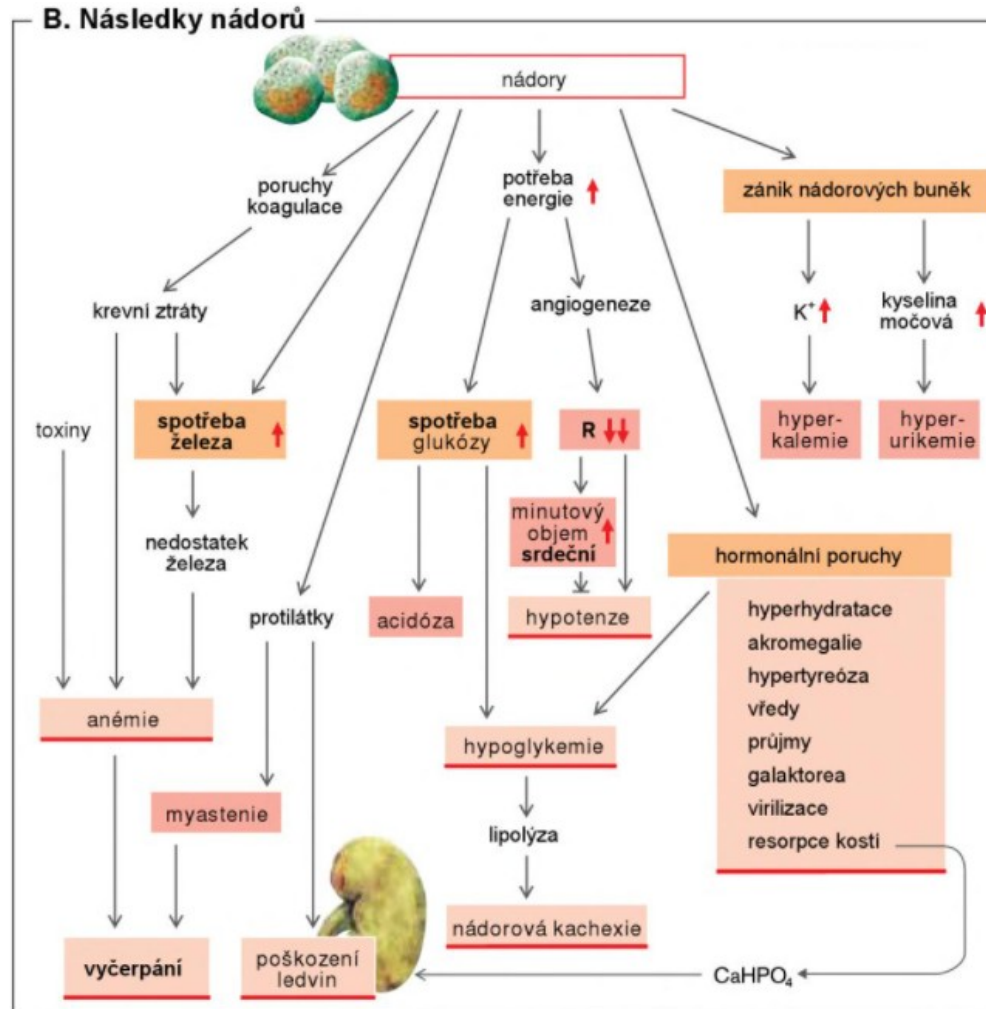


Maligní konverze - > progrese

- ▶ během promoce se buňka intenzivně dělí a může procházet buněčným cyklem „bez kontroly“, je vyšší šance, že dojde ke spontánní/indukované mutaci, která nebude opravena, a že tedy dojde k nádorovému zvratu, během kterého buňka získá nové vlastnosti. Vyvíjí se tak nádorový fenotyp.



Důsledky rozvoje nádorového onemocnění

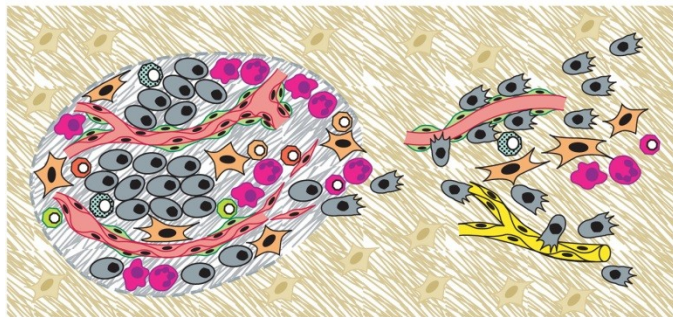
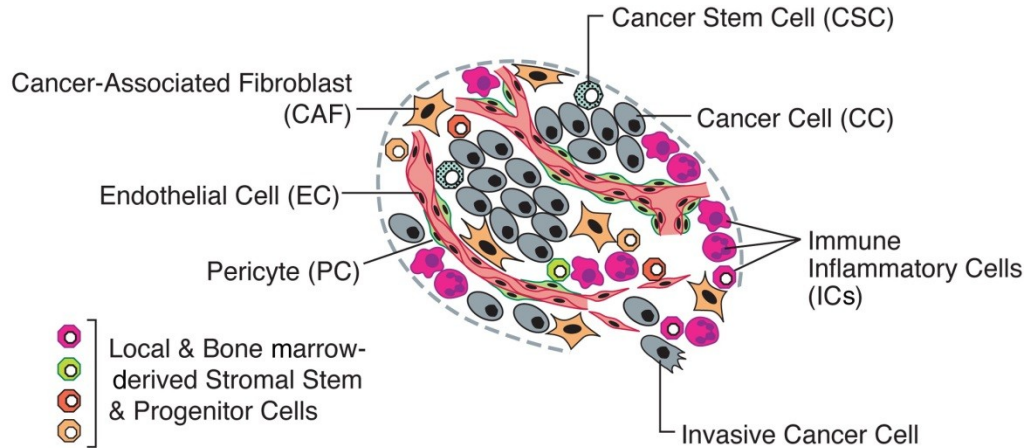


Základní principy a znaky karcinogeneze

- ▶ **Iniciace**
 - ▶ Genotoxický děj (mutace)
 - ▶ Změna v genetickém materiálu (nukleotidy, chromozómy)
 - ▶ Ireverzibilní změna
 - ▶ Vznik preneoplastické buňky
 - ▶ Možný "spontánní vznik iniciované buňky"
 - ▶ Je nutné buněčné dělení pro "fixaci" mutace
- ▶ **Promoce**
 - ▶ Negenotoxické (epigenetické) děje
 - ▶ Změny v genové expresi
 - ▶ Reverzibilní změny
 - ▶ Selektivní klonální expanze preneoplastické buněčné populace
 - ▶ Závislá na konstatní expozici látkou s promočními účinky
- ▶ **Maligní konverze**
 - ▶ Změna preneoplastické buňky na buňku s maligním fenotypem
 - ▶ Změny v genové expresi, aktivace onkogenů, inaktivace nádorových supresorů
- ▶ **Progrese**
 - ▶ Genotoxické i negenotoxické děje
 - ▶ Změny karyotypu a genetická nestabilita
 - ▶ Ireverzibilní změna
 - ▶ Tvorba neoplastických útvarů (adenomy a karcinomy)
 - ▶ Změny podporující přechod preneoplastických buněk v neoplastické
 - ▶ Autonomie nádorové populace
 - ▶ Vznik metastáz (invazivita, dormance)

Základní principy a znaky karcinogeneze

➤ Rakovina není onemocnění jedné buňky



Core of Primary Tumor microenvironment

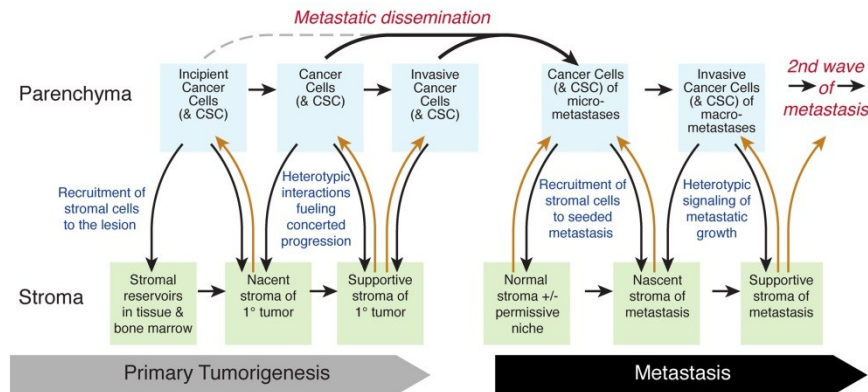
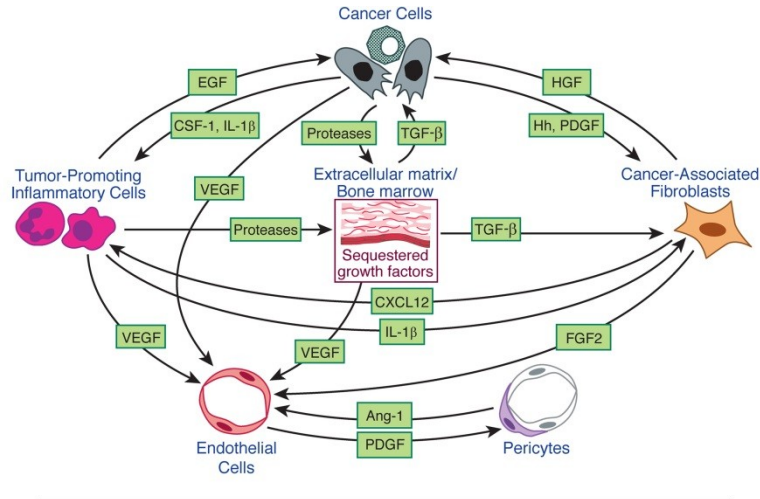
Invasive Tumor microenvironment



Metastatic Tumor microenvironment

Základní principy a znaky karcinogeneze

➔ Rakovina není onemocnění jedné buňky



Typické znaky nádorové buňky

- podpůrné proliferční signály
- deregulace supresorů růstu/proliferace
- odolnost k buněčné smrti
- neomezená replikace
- neoangiogeneze
- invaze a metastázování
- mutace a genomická nestabilita
- zánět
- přestavba energetického metabolismu
- únik před zničením imunitním systémem



Podpůrné proliferační signály

- ▶ Normální tkáně velice přesně kontrolují produkci růstových faktorů (RF) indukujících buněčné dělení
 - ▶ Klíčové pro udržení homeostázy, normální architektury a funkce tkáně
- ▶ Deregulace této kontroly propůjčuje nádorové buňce kontrolu nad svým osudem
 - ▶ Autokrinní produkce RF
 - ▶ Stimulace parakrinní produkce RF
 - ▶ Zvýšená citlivost k RF prostřednictvím zvýšené exprese receptorů
 - ▶ Konstitutivní aktivace receptorů pro RF bez závislosti na ligandech
 - ▶ Mutace
 - ▶ Ztráta negativní zpětné vazby
- ▶ *Otevřené otázky:*
 - ▶ *Jaké jsou mechanismy kontroly uvolňující RF v normální tkáni*
 - ▶ *Role parakrinní signalizace, úloha imobilizace RF v extracelulární matrix*



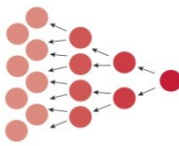
Deregulace supresorů růstu

- ▶ Stejně jako u pozitivních faktorů růstu i správná funkce negativních regulátorů růstu/proliferace je důležitá pro udržení tkáňové homeostázy
- ▶ Existují desítky negativních regulátorů proliferace, řada s nich patří mezi nádorové supresory.
 - ▶ RB protein – integruje signály z vnějšího i vnitřního prostředí buňky, klíčová molekula kontrolu buněčného cyklu
 - ▶ TP53 – integruje signály z vnitřního prostředí buňky, indukuje zástavu buněčného dělení nebo buněčnou smrt
 - ▶ Kontaktní inhibice – inhibiční dráha spočívající v mezibuněčné interakci proliferující tkáně (zapojení neurofibrominu (NF2), N-kadherinu, SERINE/THREONINE PROTEIN KINASE 11 (LKB1))
 - ▶ Deregulace signalizace cytokinu TGF- β
 - ▶ časté přepnutí funkce z inhibice proliferace na aktivaci plasticity a invazivity



Odolnost k buněčné smrti

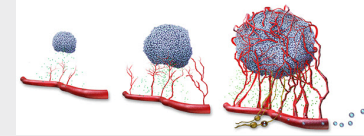
- ▶ Programovaná buněčná smrt – apoptóza je jednou z přirozených bariér proti vzniku a rozvoji rakoviny
- ▶ Mezi její induktory patří řada vnitřních a vnějších faktorů
 - ▶ stresové faktory
 - ▶ vysoká aktivita onkogenů
 - ▶ poškození DNA spojené s hyperproliferací
 - ▶ fyziologické vnější spouštěče – „ligandy smrti“
- ▶ Nádory dosáhnou různým způsobem odolnosti vůči buněčné smrti
 - ▶ ztráta funkce TP53
 - ▶ zvýšená exprese anti-apoptických regulátorů (rodina Bcl-2)
 - ▶ snížená exprese pro-apoptických regulátorů
- ▶ Autofagie – důležitý fyziologický proces aktivovaný při odpovědi na nutriční deficienci
 - ▶ dvojí role v karcinogenezi (podobně jako TGF- β 1)
 - ▶ Supresor v časných fázích karcinogeneze
 - ▶ Později promotor - ochrana nádoru před nutriční deficiencí a před působením terapie
- ▶ Nekróza – neřízená buněčná smrt – prozánětlivý proces, indukuje rozvoj nádorového onemocnění
 - ▶ podpora angiogeneze, proliferace, invazivity



Neomezená replikace

- ▶ Většina normálních buněk je schopna projít pouze omezeným počtem buněčných dělení.
- ▶ **Hayflickův limit** - maximální počet buněčných dělení (mitóz), které může prodělat somatická buňka (~50).
- ▶ Jeho překročení funguje jako přirozená bariéra proti zhoubnému bujení
 - ▶ Senescence – stav kdy se buňka dále nedělí, ale zůstává funkční, metabolicky aktivní
 - ▶ Krize – buněčná smrt
- ▶ Překročení limitu – imortalizace (nesmrtelnost)
- ▶ Telomery – repetice nukleotidů chránící konce chromozómu jsou zkracovány při každém buněčném dělení
- ▶ Telomeráza – DNA polymeráza připojující segment repetice k telomerám
 - ▶ Téměř nedetekovatelná u normálních somatických buněk
 - ▶ Exprimována u 90% spontánně imortalizovaných buněk včetně nádorů

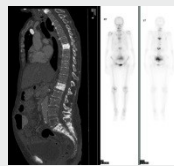
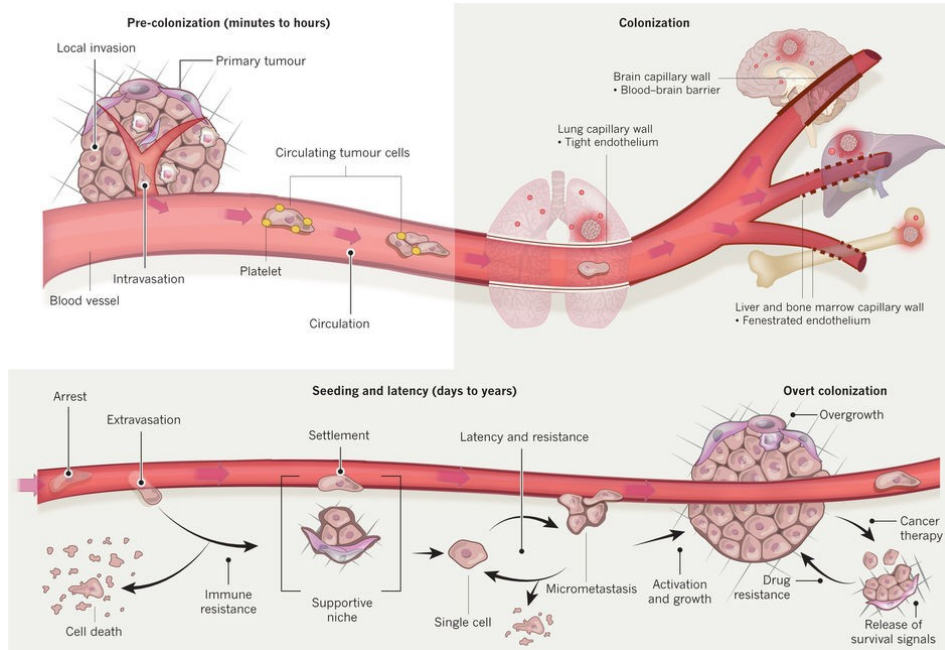
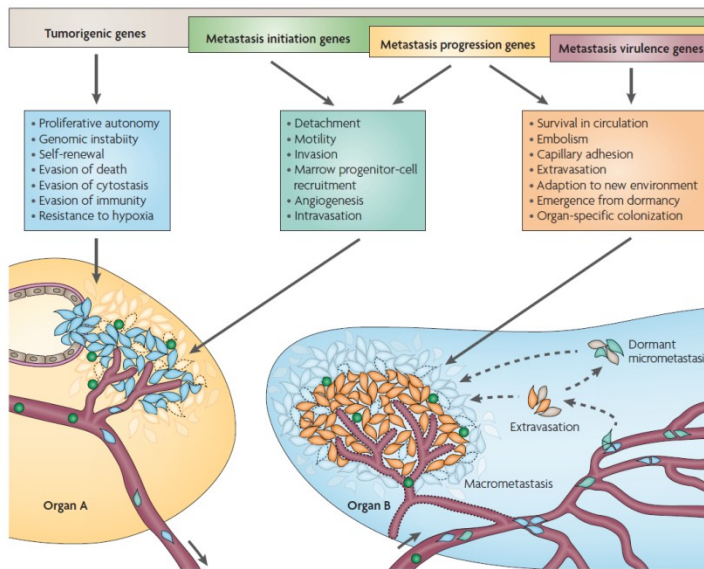
Neoangiogeneze



- ▶ nádor, stejně jako zdravá tkáň, vyžaduje přísun živin a kyslíku a odvod metabolitů a CO₂
- ▶ Nové endoteliální buňky vznikají v průběhu embryogeneze – dochází k vaskulogenezi – formování cév
- ▶ v dospělosti je tento proces utlumen, aktivován jen přechodně - hojení ran, ovulační cyklus
- ▶ Během nádorové progrese je trvale aktivní
 - ▶ VEGF-A (induktor) vs. TSP-1 (inhibitor)
- ▶ Exprese VEGF-A je indukována hypoxií a řadou onkogenů
- ▶ Pericyty a buňky derivované z kostní dřeně přispívají k nádorové neoangiogenezi
- ▶ Chronická aktivace neoangiogeneze v nádoru vede k tvorbě nenormálních cév
 - ▶ Neorganizovaně, složitě větvených
 - ▶ Zdeformované, zvětšené
 - ▶ Nestálý průtok krve
 - ▶ Krvácivost, netěsnost
 - ▶ Abnormální proliferace a apoptóza endoteliálních buněk

Invaze a metastázování

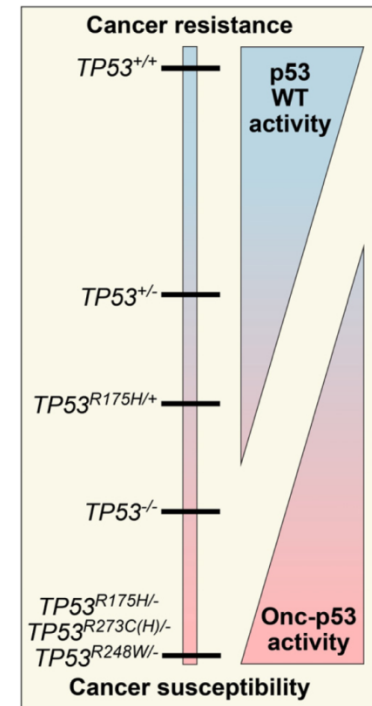
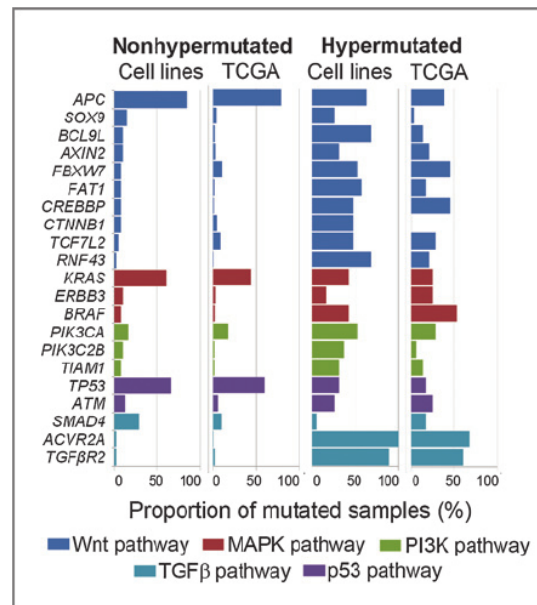
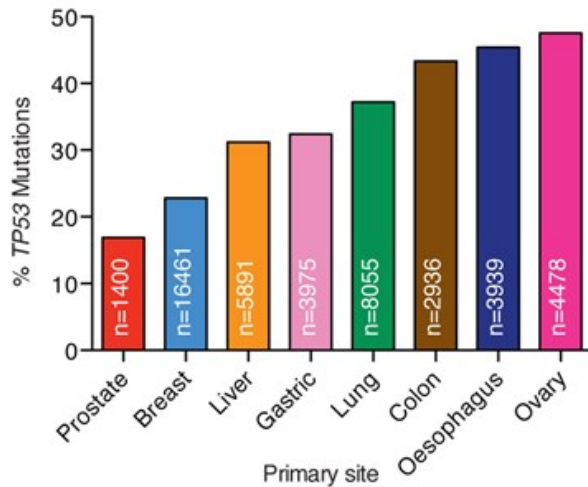
- Více stupňový proces – kaskáda postupných změn, adaptace a projevu nových vlastností nádorových buněk
 - Lokální invaze
 - Intravazace
 - Přechod a lymfatickém či krevním řečišti
 - Extravazace
 - Formování mikrometastáz
 - Kolonizace - Formování makrometastáz



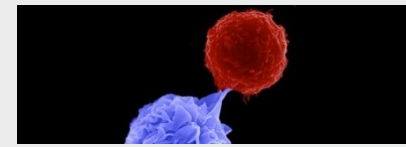
Mutace a genomická nestabilita



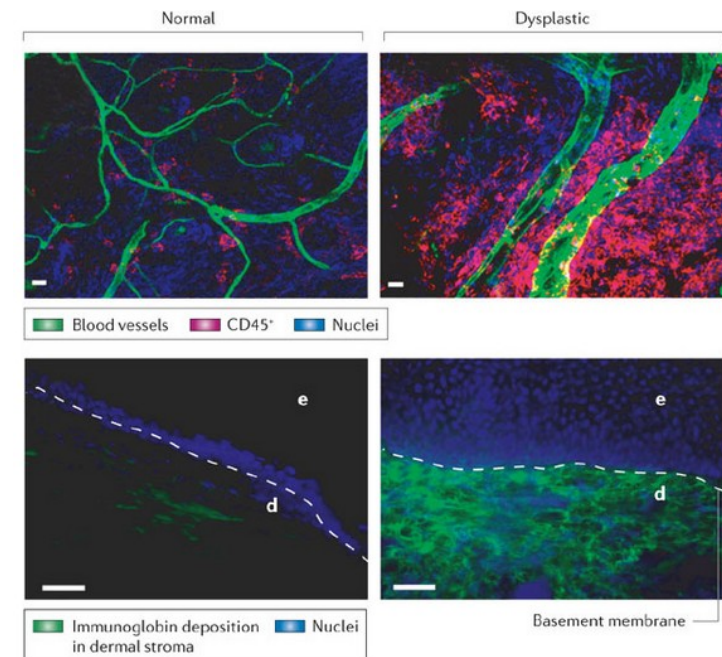
- Jedna ze základních vlastností podmiňující vznik rakoviny
- Vícestupňový proces karcinogeneze je charakteristický klonální expanzí spojenou s určitým mutantním genotypem
- Příklad: centrální role TP53 – strážce genomu



Zánět



- Infiltrace buněk imunitního systému do nádorových tkání a přítomnost zánětu je známa > 150 let (Tumors: Wounds that do not heal)
- Předpoklad, že přispívá k odstranění zánětu byl postupně vyvrácen
- Podporuje řadu procesů během karcinogeneze
 - Produkce růstových faktorů
 - Podpora neoangiogeneze
 - Remodelace extracelulární matrix
 - Stimulace invaze a metastázování
- Zánět hraje roli v časných stádiích iniciace a progresu a zřejmě i při aktivaci diseminovaných, buněk

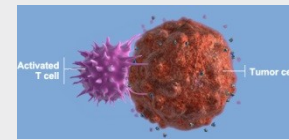




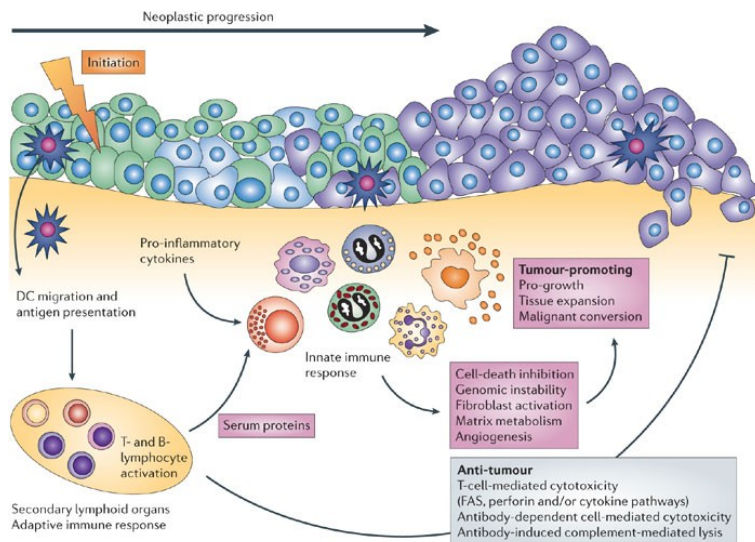
Přestavba energetického metabolismu

- ▶ Nekontrolovaná proliferace vyžaduje kromě změn v regulaci buněčného cyklu i změny v energetickém metabolismu buňky
- ▶ Otto Warburg (1930): nádorové buňky i v přítomnosti kyslíku přeprogramují svůj metabolismus ve prospěch glykolýzy = „aerobní glykolýza“
- ▶ Tato přestavba je spojena s aktivací řady onkogenů (např. RAS, MYC)
- ▶ 18x nižší účinnost tvorby ATP oproti oxidativní fosforylaci
 - ▶ Kompenzace např. vyšší aktivitou transportérů glukózy
- ▶ Výhoda – meziprodukty glykolýzy mohou být zapojeny do dalších metabolických drah – např. v tvorbě nukleosidů a aminokyselin (podobnost s některými tkáněmi během embryonálního vývoje)

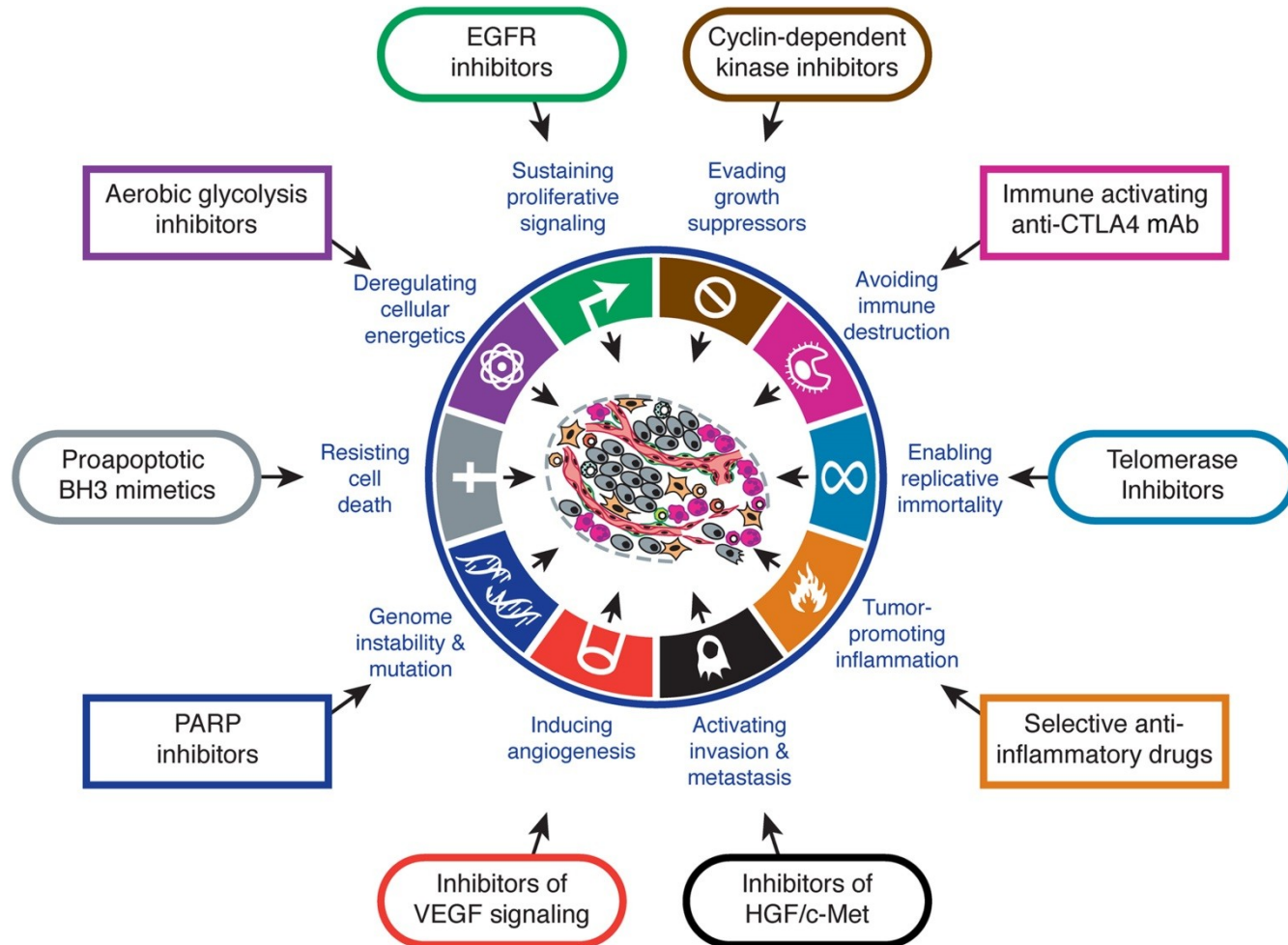
Únik před zničením imunitním systémem



- poznání role imunitního systému v karcinogenezi je stále neúplné
- Imunitní systém představuje významnou bariéru bránící vzniku a rozvoji nádorových onemocnění u některých nádorů, které nemají virový původ
- Lepší prognóza u některých typů nádorů v případě jejich infiltrace cytotoxickými T lymfocyty a NK buňkami



Typické znaky nádorové tkáně jako cíle protinádorové léčby



Souhrn

- Rakovina je komplexní, heterogenní onemocnění, které zahrnuje nejen nádorové buňky, ale i další složky tkáňového mikroprostředí
- Nádorová buňka ztrácí schopnost být pod kontrolou okolní tkáně, neustále se přizpůsobuje selekčnímu tlaku (klonální evoluce)
- Proces karcinogeneze je vícekrokový a zahrnuje získání specifických vlastností

