

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**

Onkogeneze/karcinogeneze

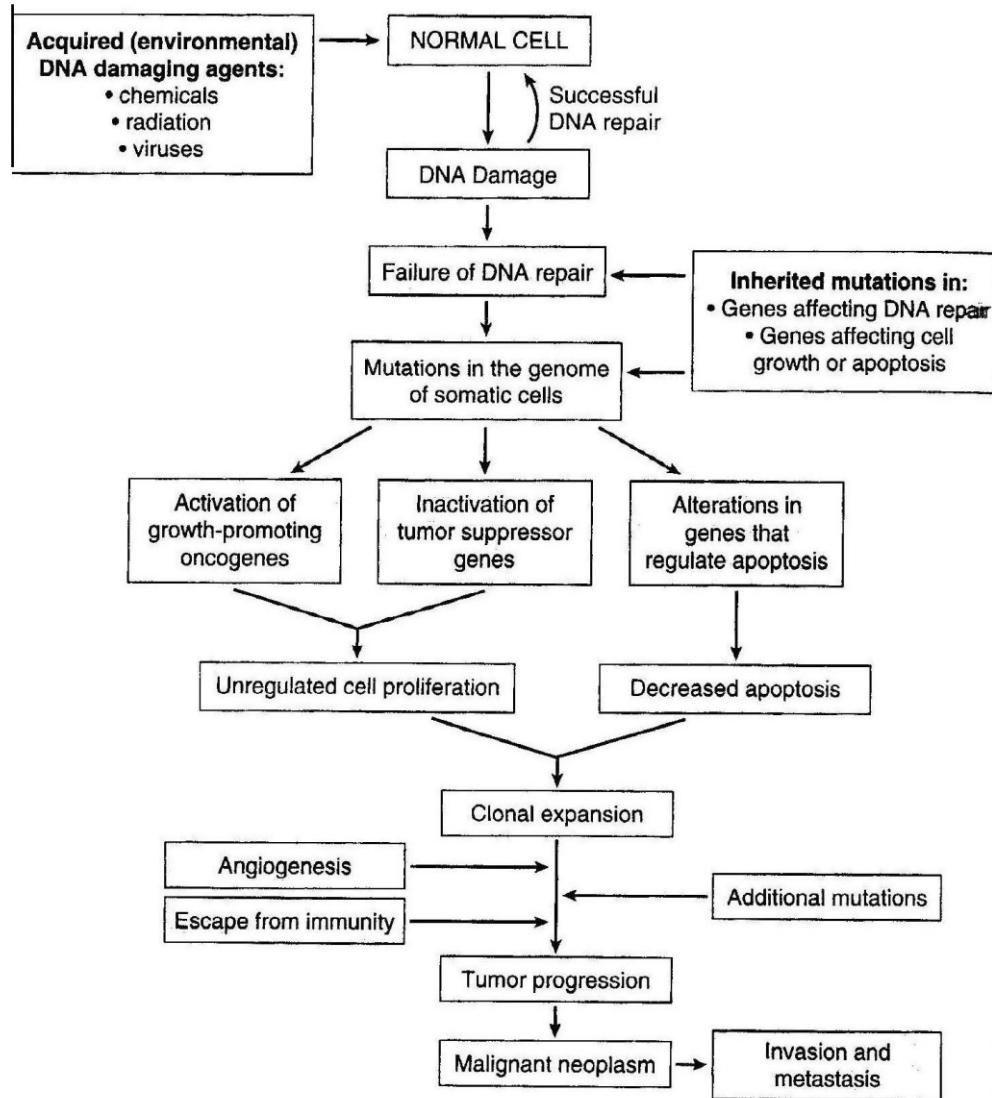
Molekulární podstata vzniku nádoru

- 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

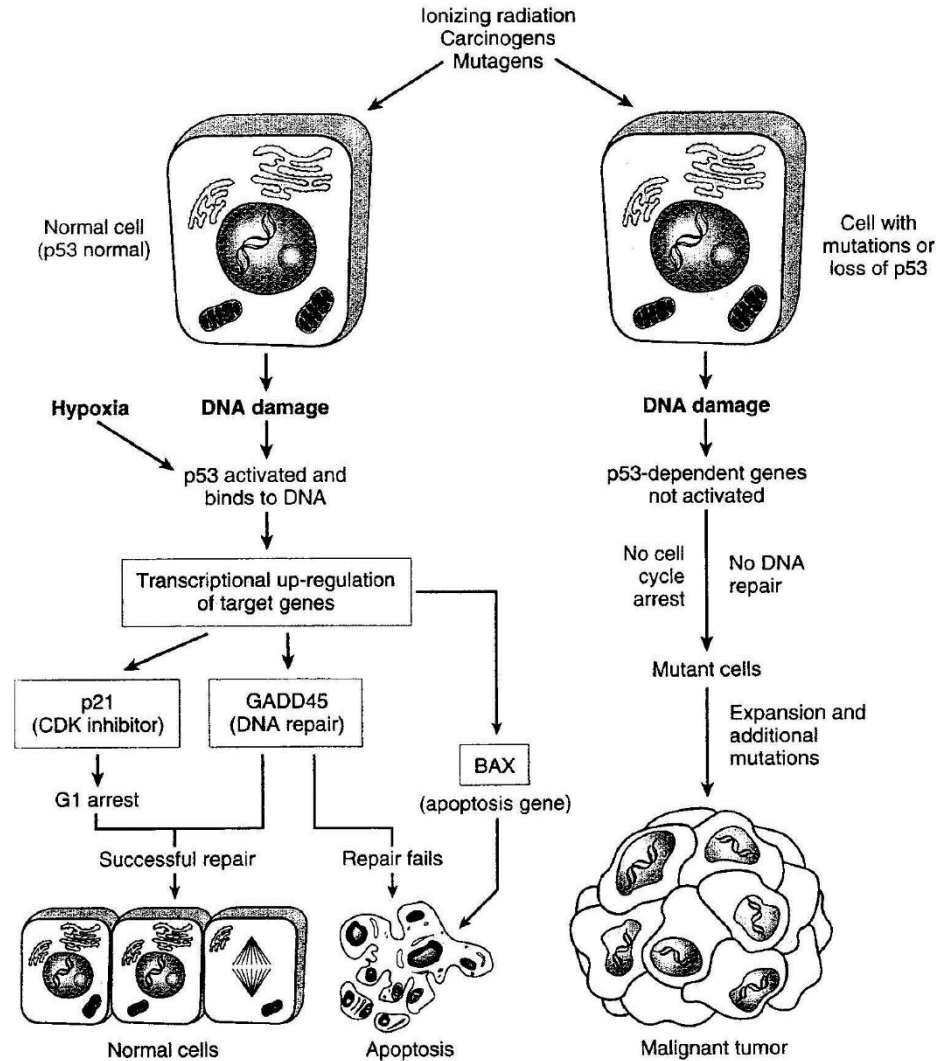
Cílové geny genetického poškození

- **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

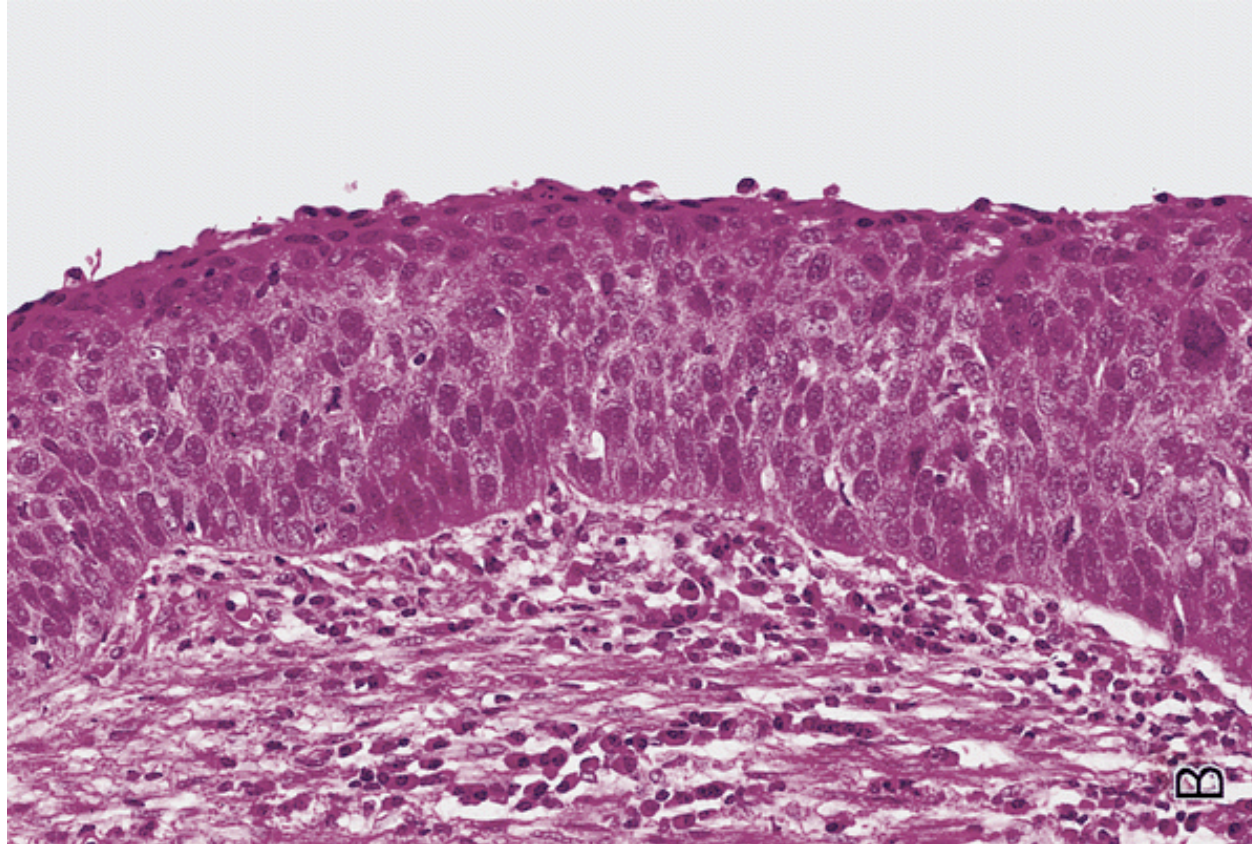
Nepravidelná stratifikace a abnormální maturace epitelu

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

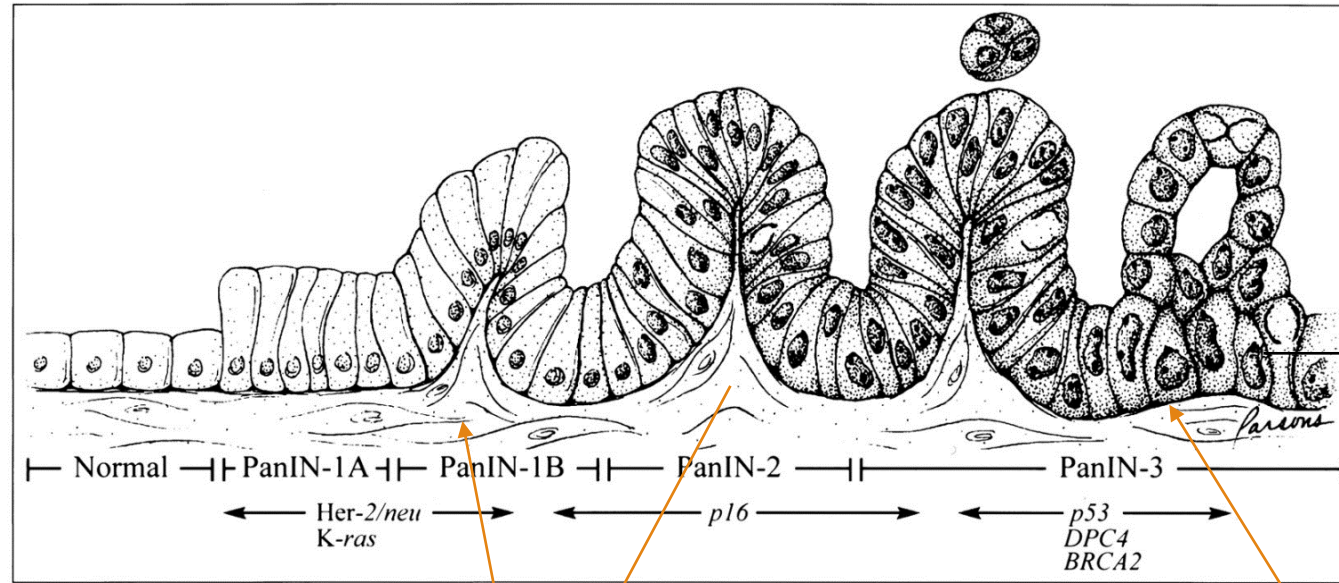
Inaktivace tumor supresorových genů

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) vs high grade (2,3)

PanIN-1A

PanIN-1B

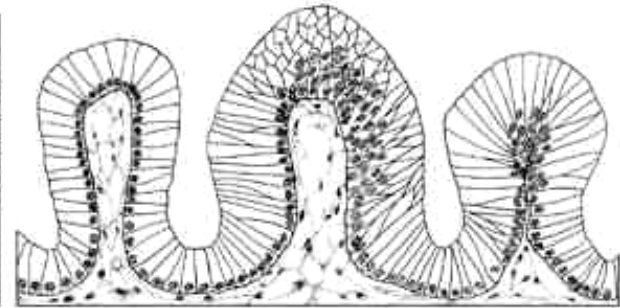
PanIN-2

PanIN-3 (*in situ* karcinom)

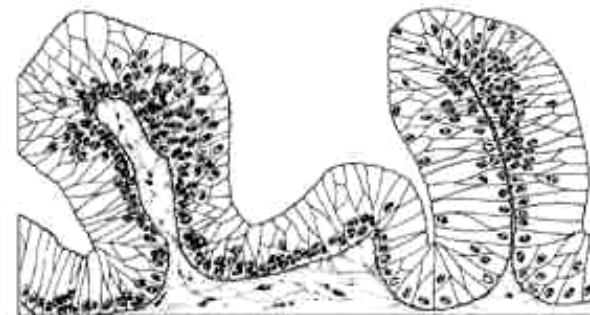
PanIN-1A



PanIN-1B



PanIN-2



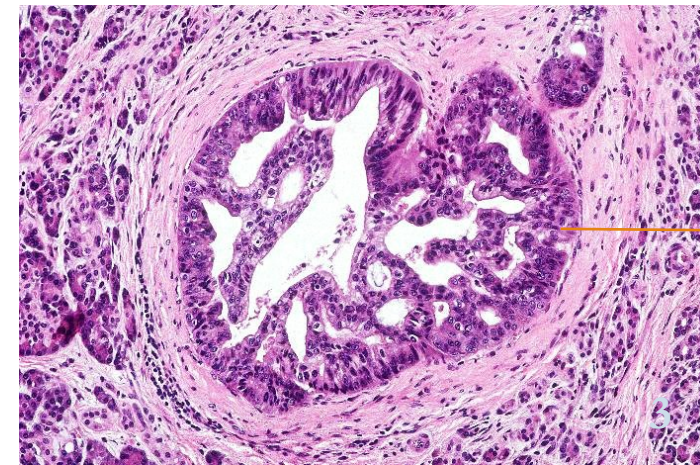
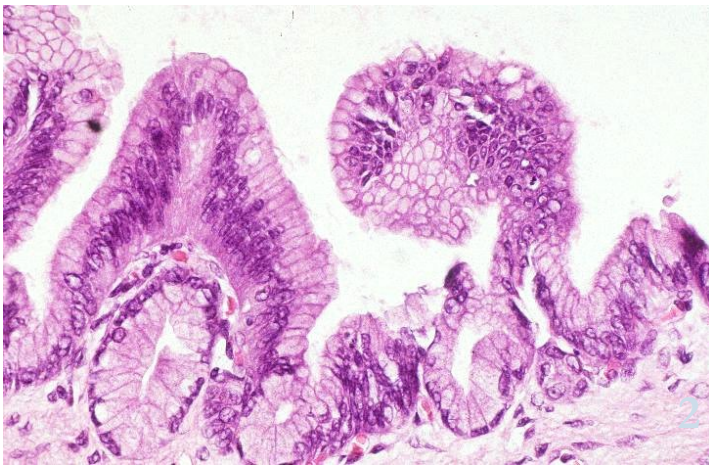
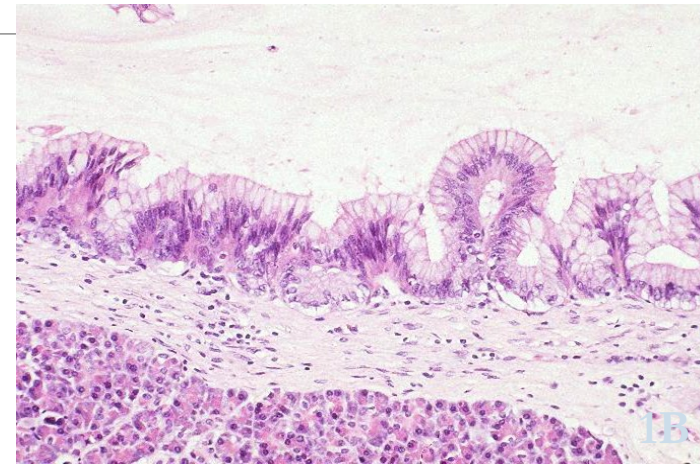
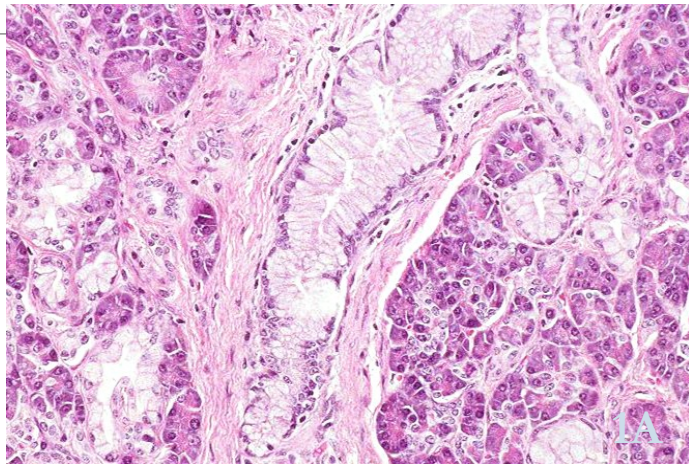
PanIN-3



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).

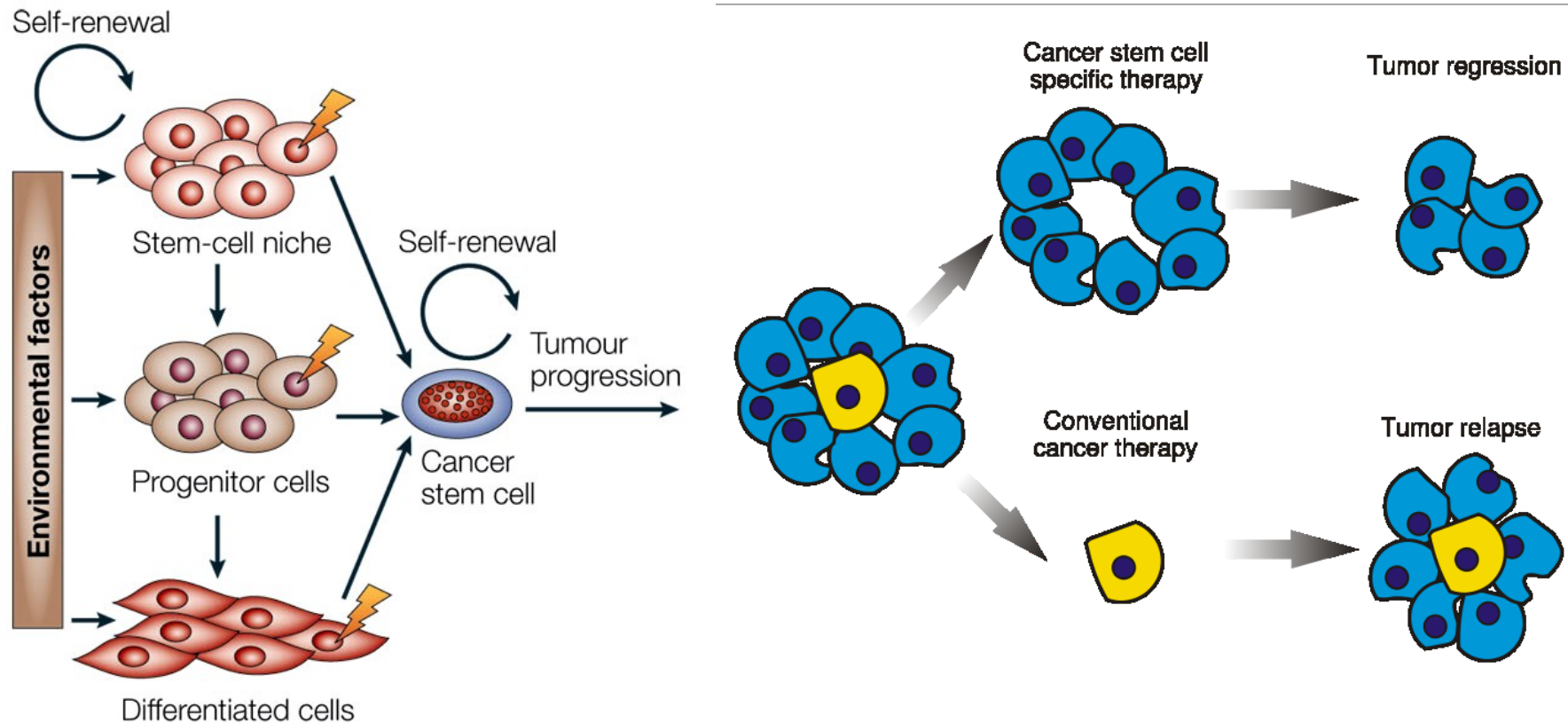
- Nádory homologní (podoba s místními tkáněmi)
- Nádory heterologní (schází podoba s místní tkání: maligní tumory; dysontogenetické tumory, metaplastické nádory)

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. 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:

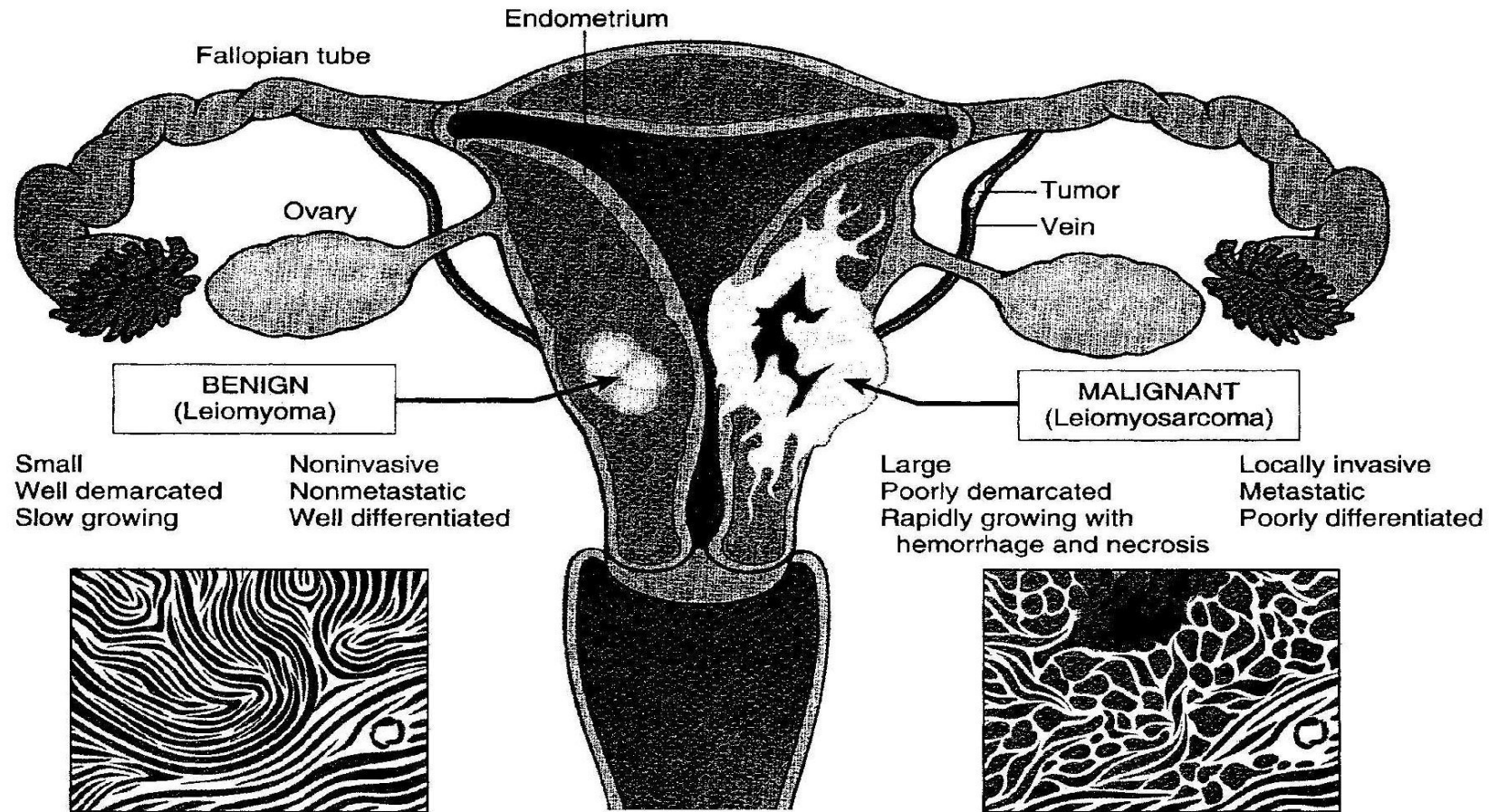
- benigní
- potencionálně maligní a semimaligní
- maligní

Histogenetická klasifikace (morfologická klasifikace dle tkáňového původu)

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

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

Pleomorfní adenom slinné žlázy

Diferenciace a grading tumorů

Grade 1: dobře diferencovaný nádor

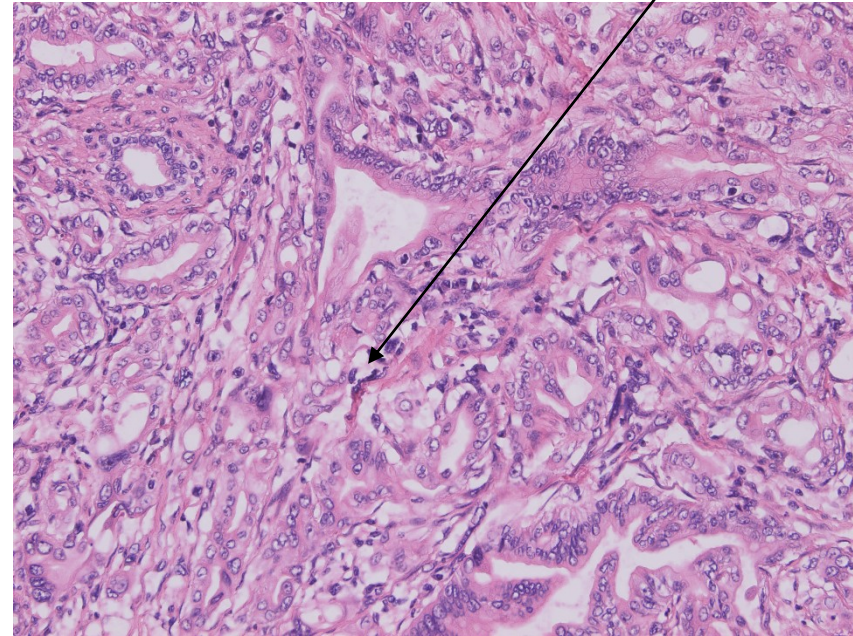
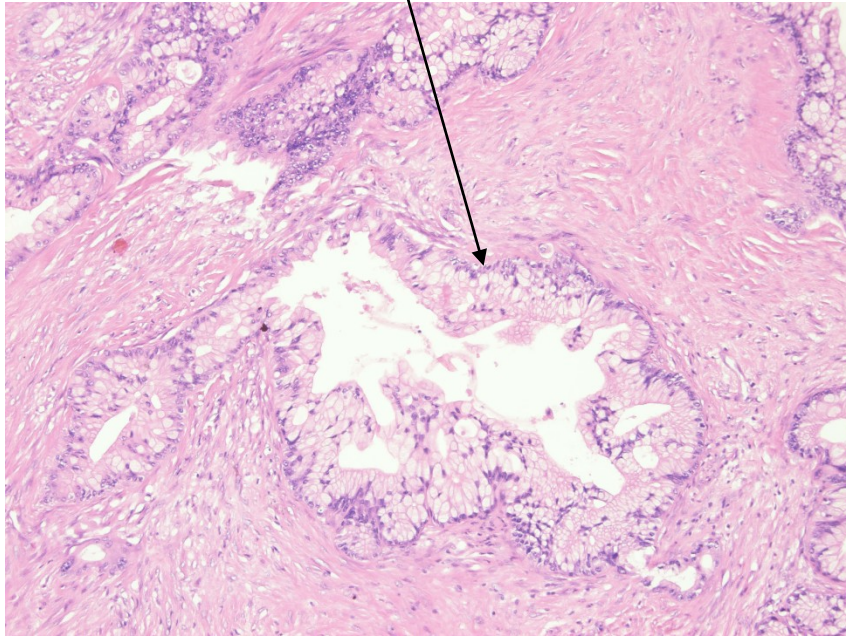
Grade 2: středně diferencovaný nádor

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)

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)

- arcinom 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....

