

Speciální seminář z biologie nádorů

Prof. RNDr. Jana Šmardová, CSc.

FN Brno, PŘF a LF MU Brno

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

MOÚ Brno, PŘF MU Brno

2012

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Seminář 3

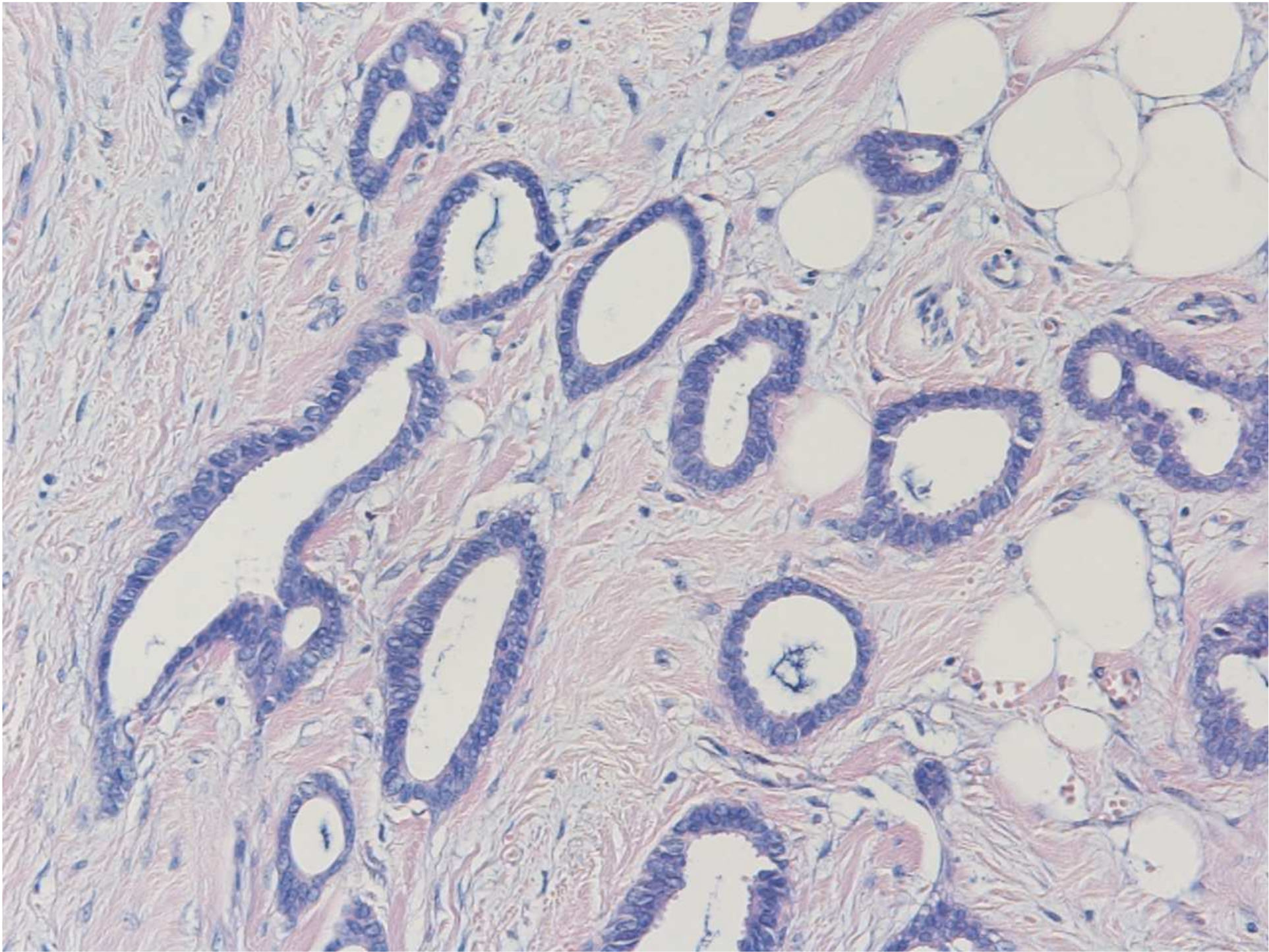
Klasifikace nádorů

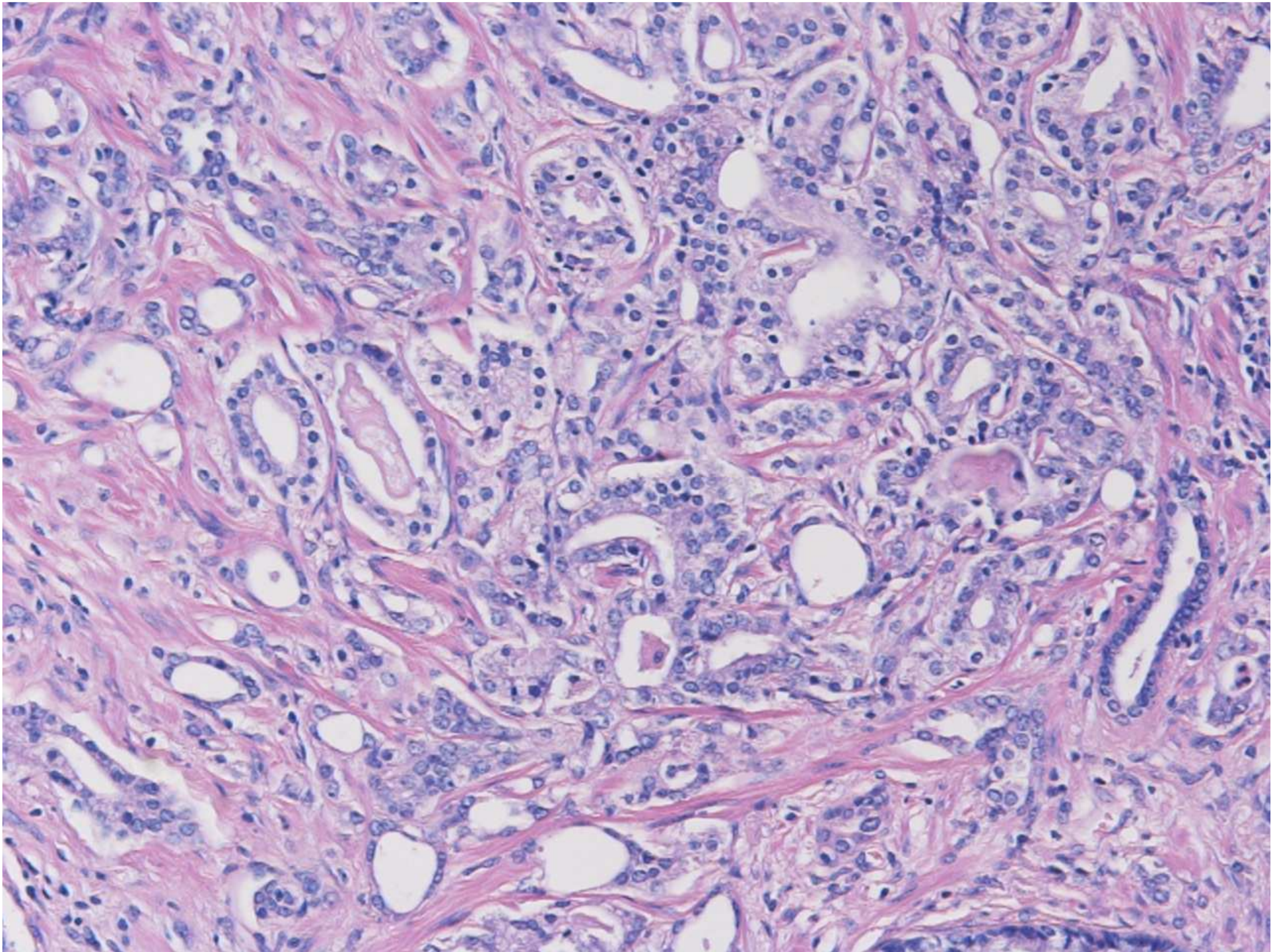
Nádor - definice

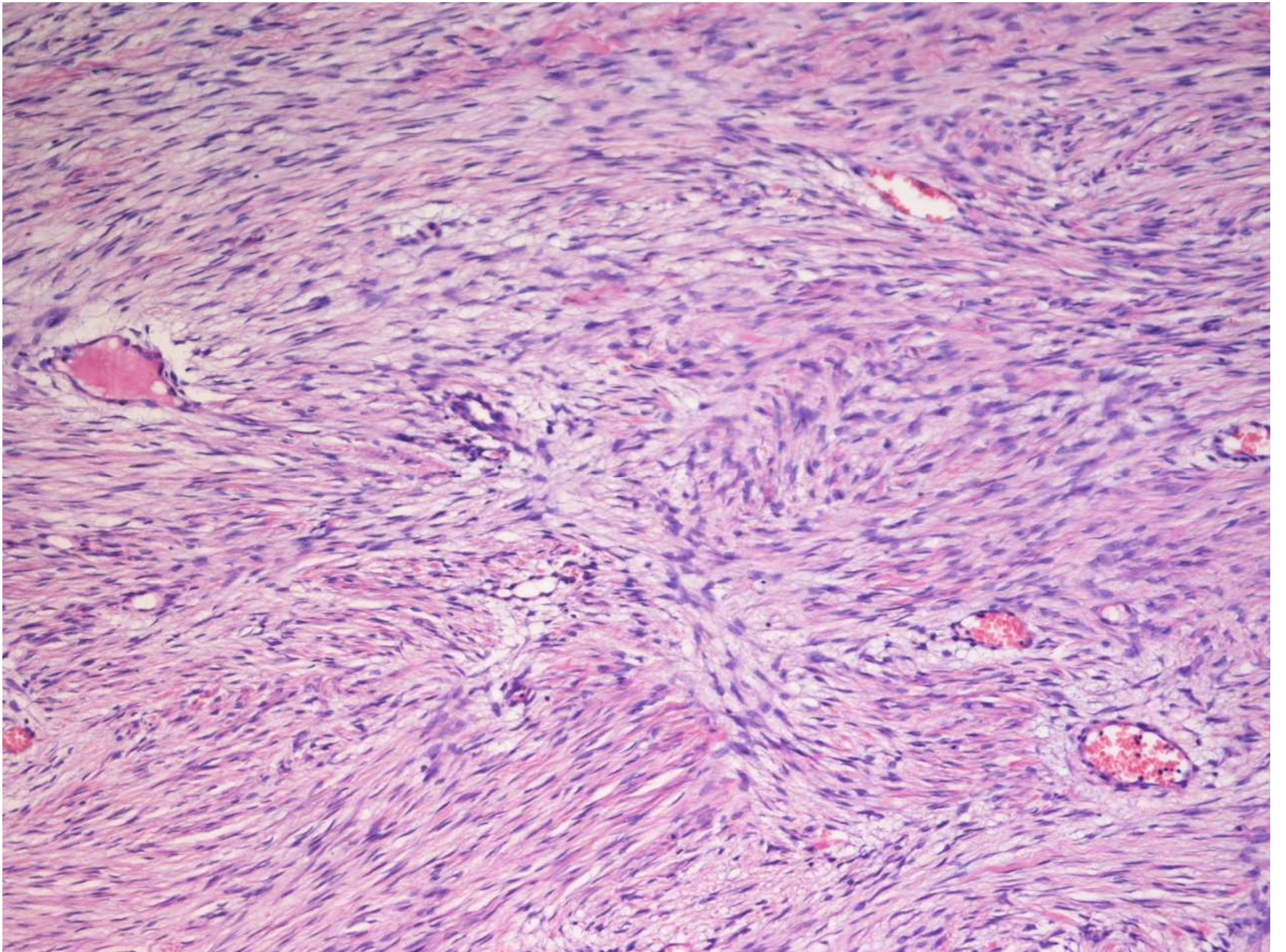
- Nádor je **geneticky** podmíněný **abnormální** přírůstek buněčné hmoty **klonálního** charakteru.
- Jeho růst **není** v koordinaci s růstem okolních tkání a rovnovážným stavem organismu.
- Nádorová proliferace **přetrvává** i po odstranění základního etiologického momentu.

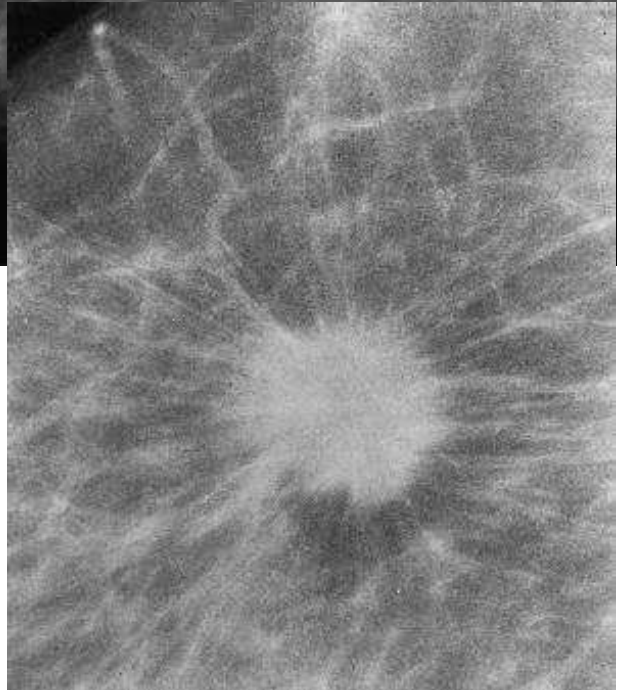
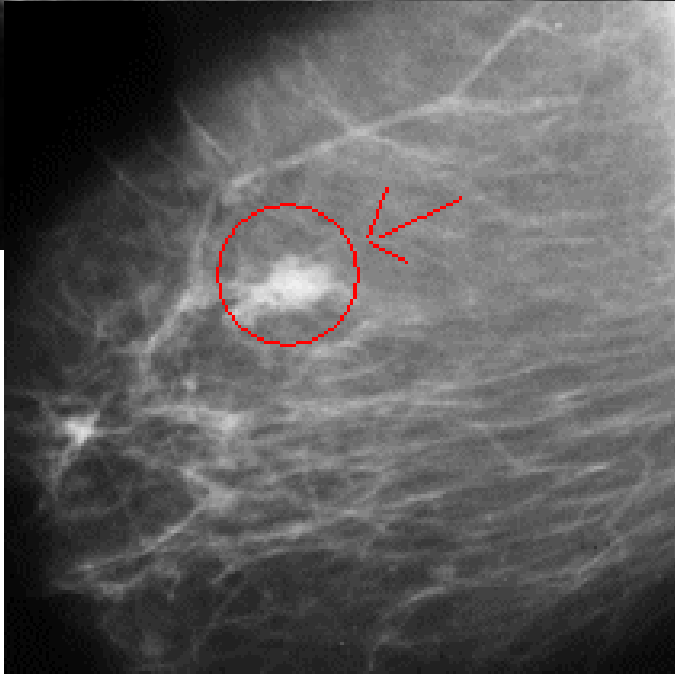
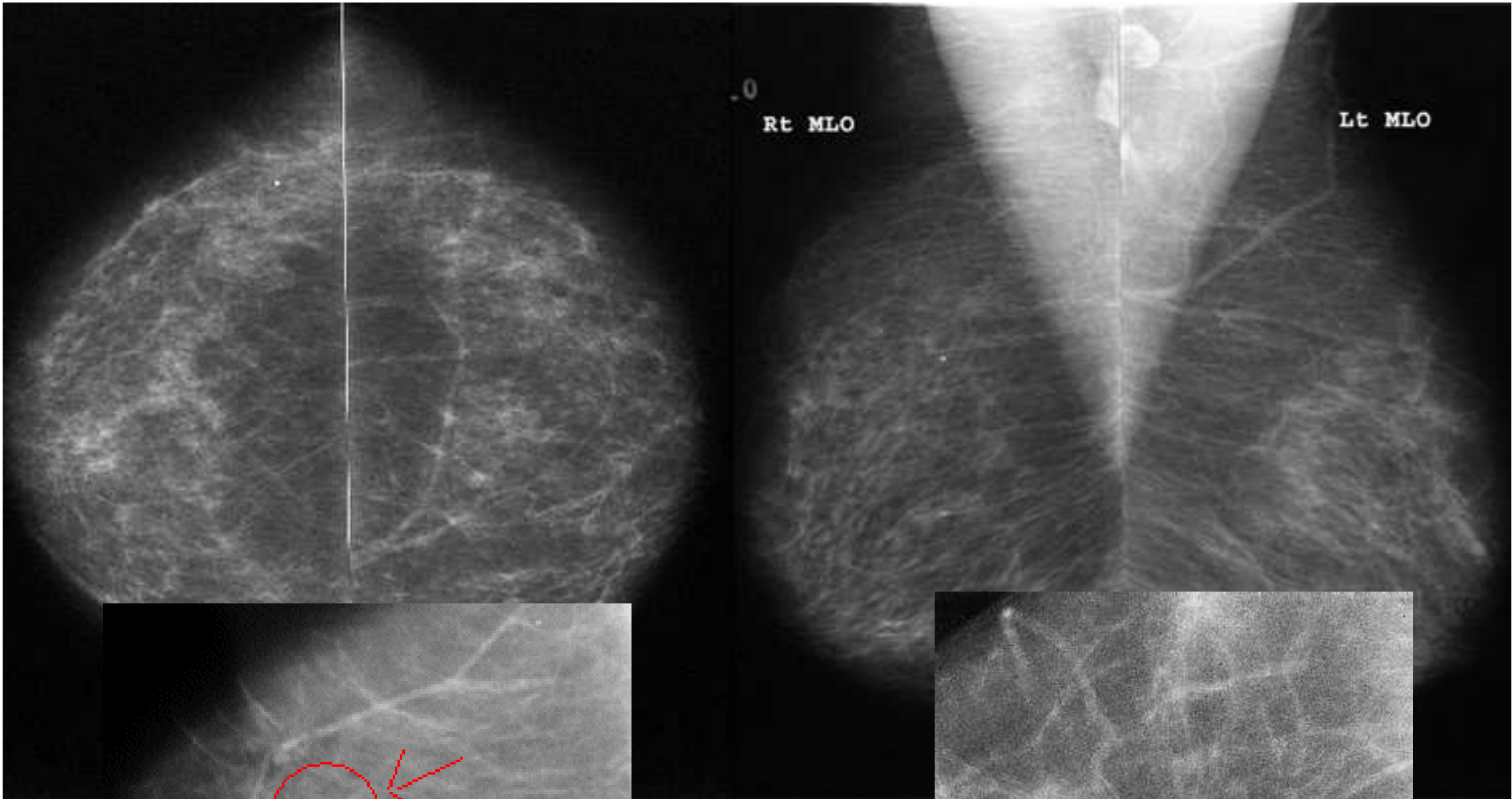
Základní stavba nádoru

- Nádorový parenchym - klonální populace geneticky alterovaných buněk (nádorových buněk)
- Nádorové stroma („matrix“) - podpůrné populace „zdravých“, ale spolupracujících buněk - fibroblasty, cévy, buňky imunitního systému, extracelulární hmota apod.
- Poměr obou složek se může velmi lišit. Např. leukémie (tekuté nádory) jsou tvořeny jen nádorovou populací - nemají vůbec žádné stroma. Ve většině nádorů je poměr vyrovnaný, podobný normálním tkáním. V některých nádorech stroma dominuje (tzv. scirrhus)



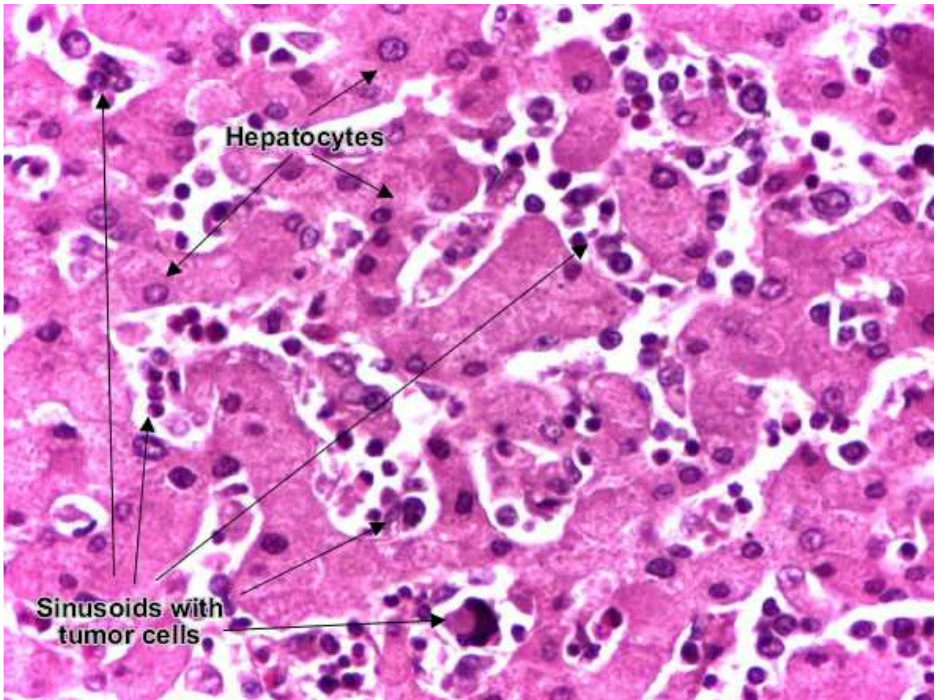
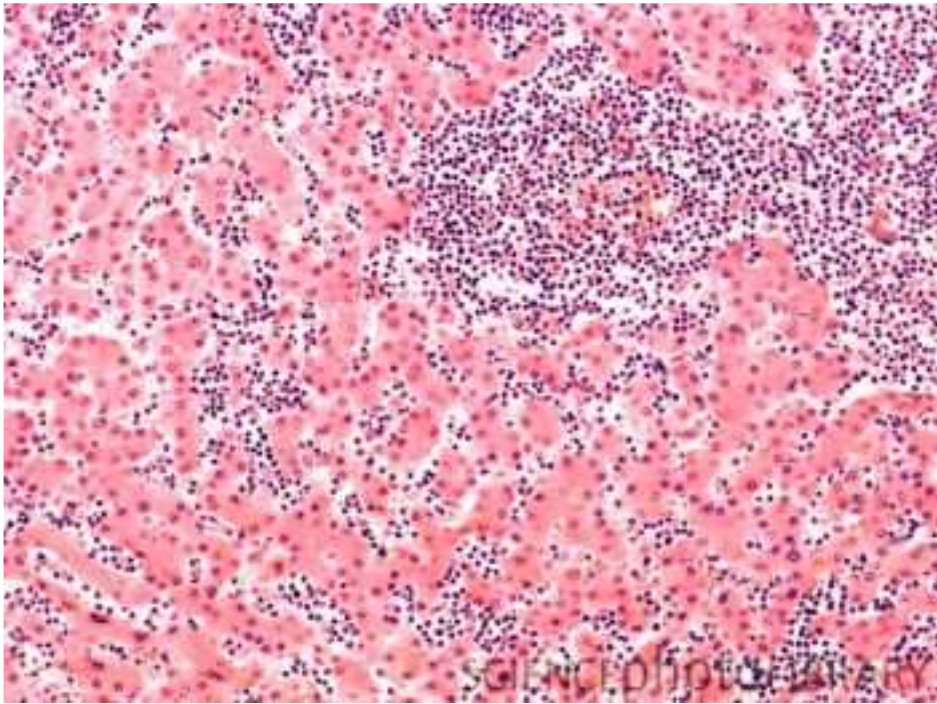








Karcinom prsu



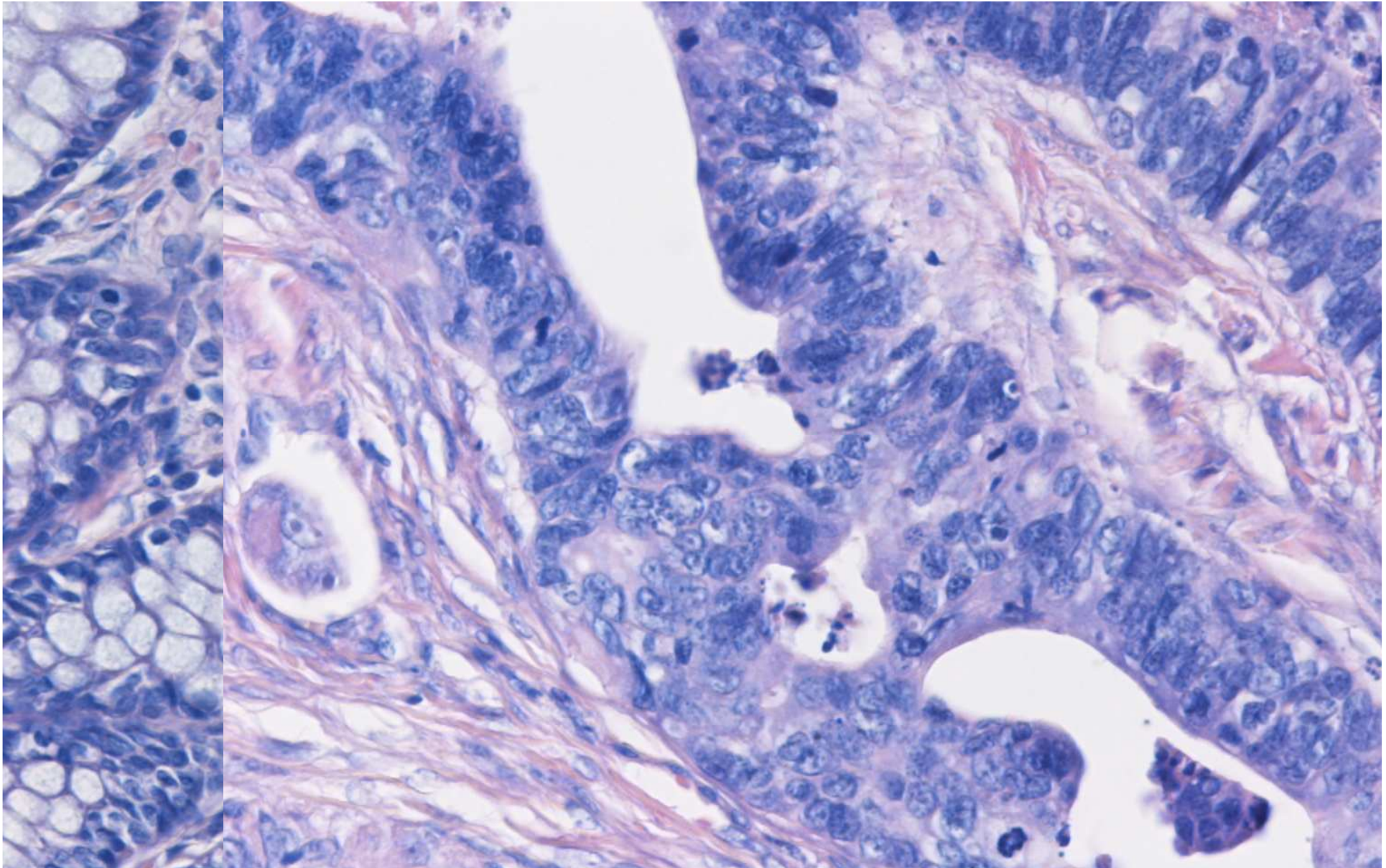
Klasifikace nádorů

- Nádory lze klasifikovat podle
 - Biologické povahy
 - Histogeneze (tkáně, z níž vznikly)

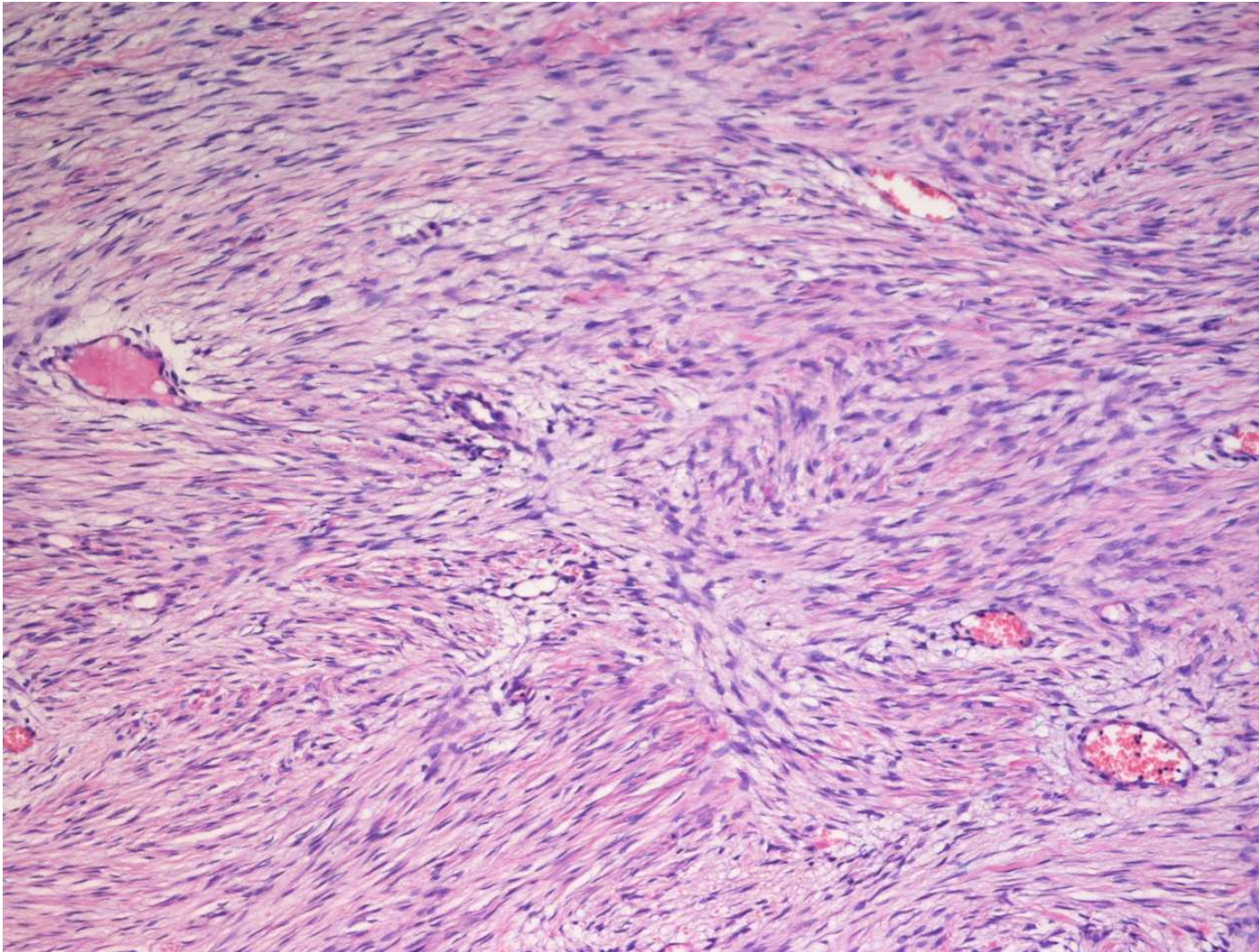
Histogenetická klasifikace

- 1. Epiteliální - z epitelových buněk
- 2. Mesenchymální - z buněk pojivových tkání, patří sem i nádory z buněk krvetvorby a imunitního systému.
- 3. Neuroektodermální - z buněk centrálního a periferního nervového systému a též nádory z melanocytů.
- 4. Germinální (z buněk zárodečných, liniově nevyhraněných, totipotentních)

Epitelové nádory



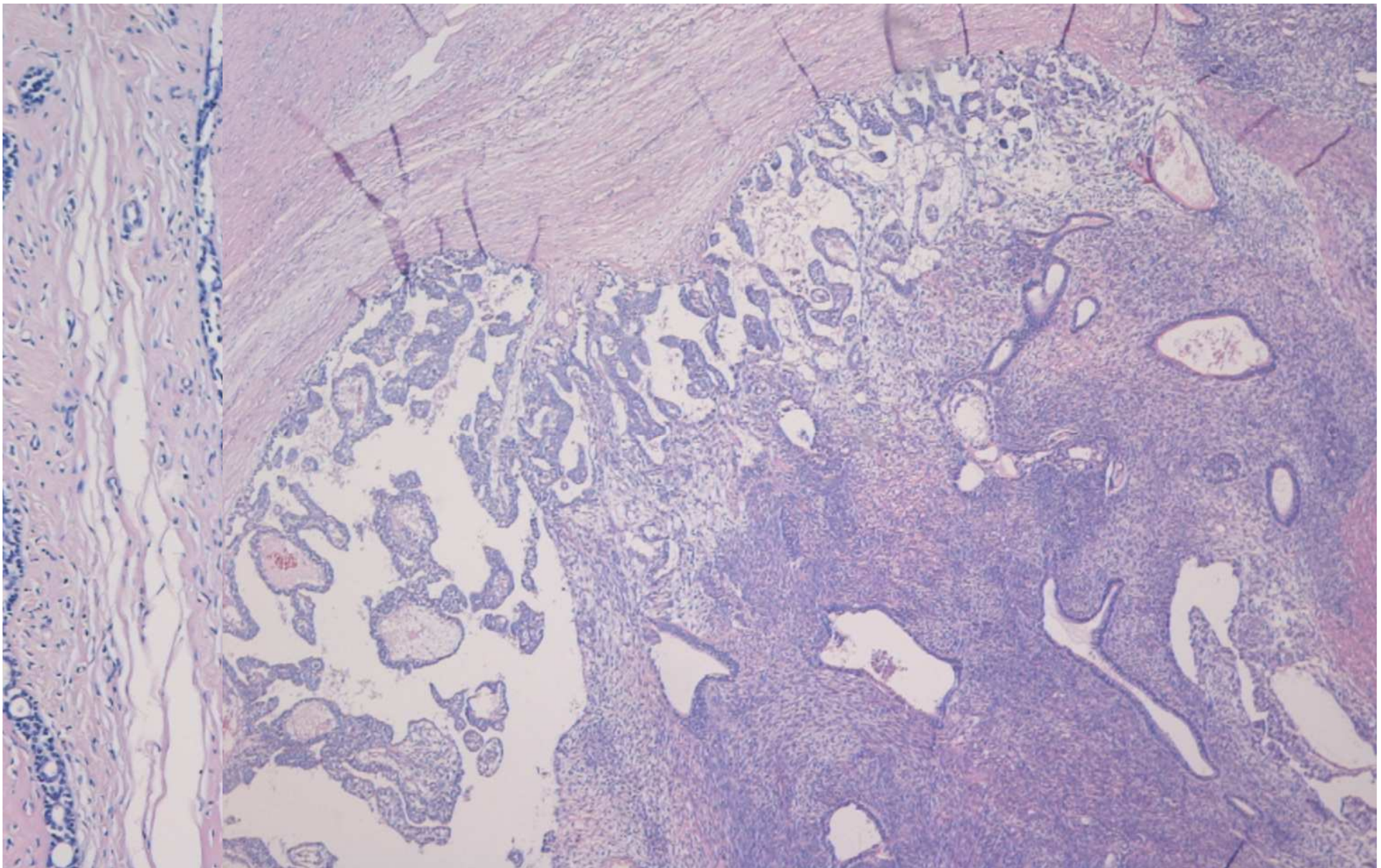
Mesenchymální nádory

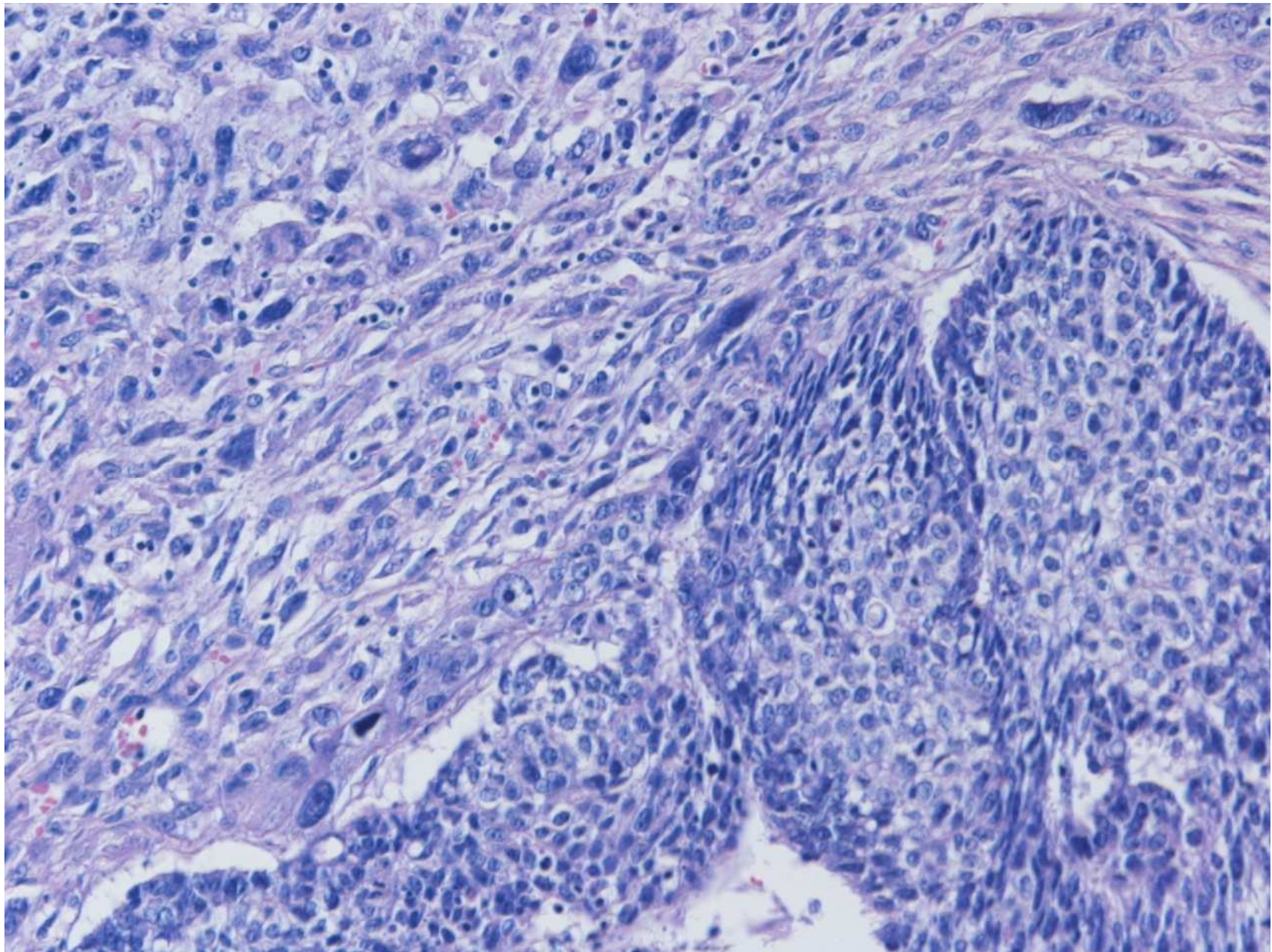


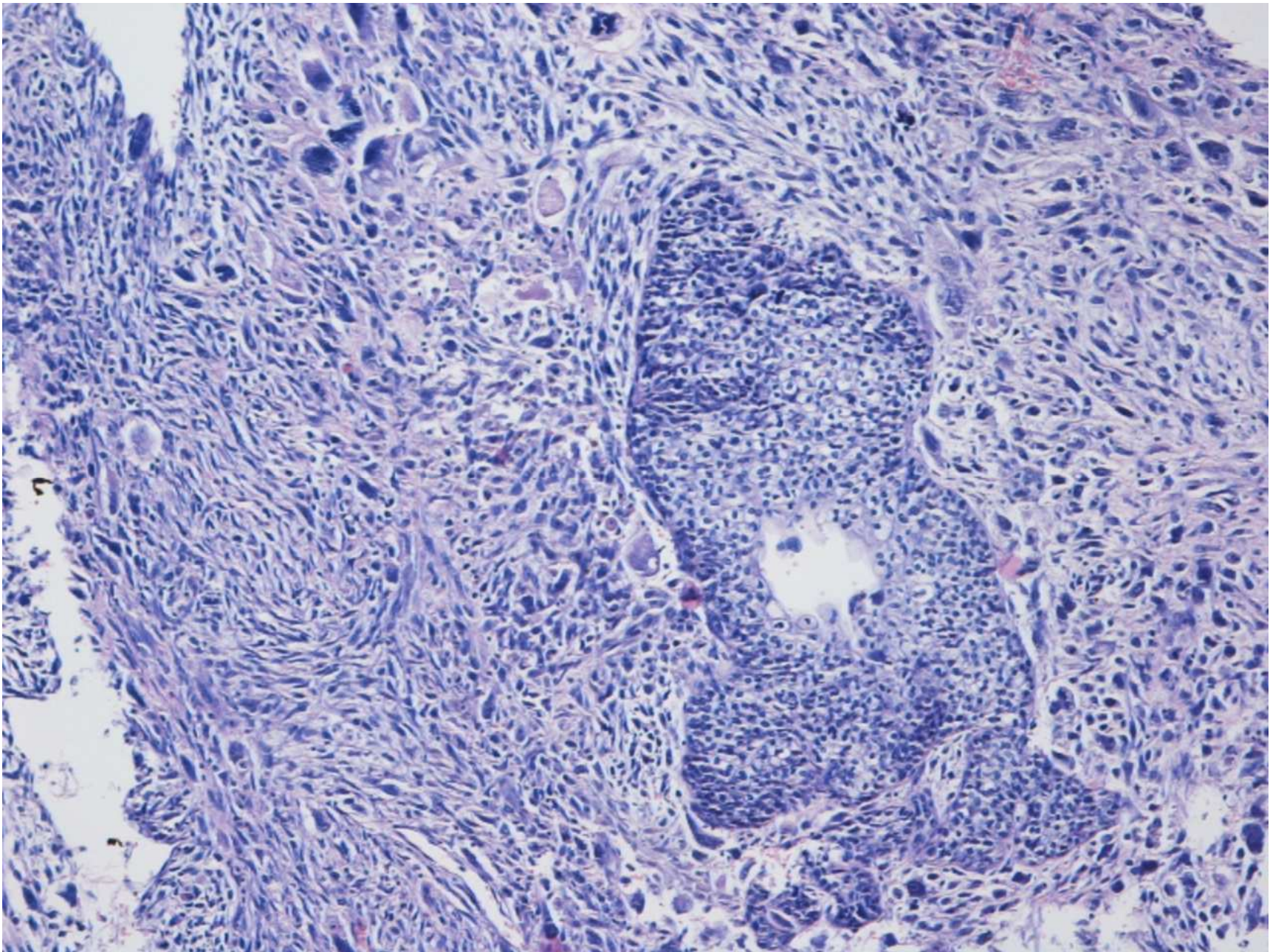
Histogenetická klasifikace

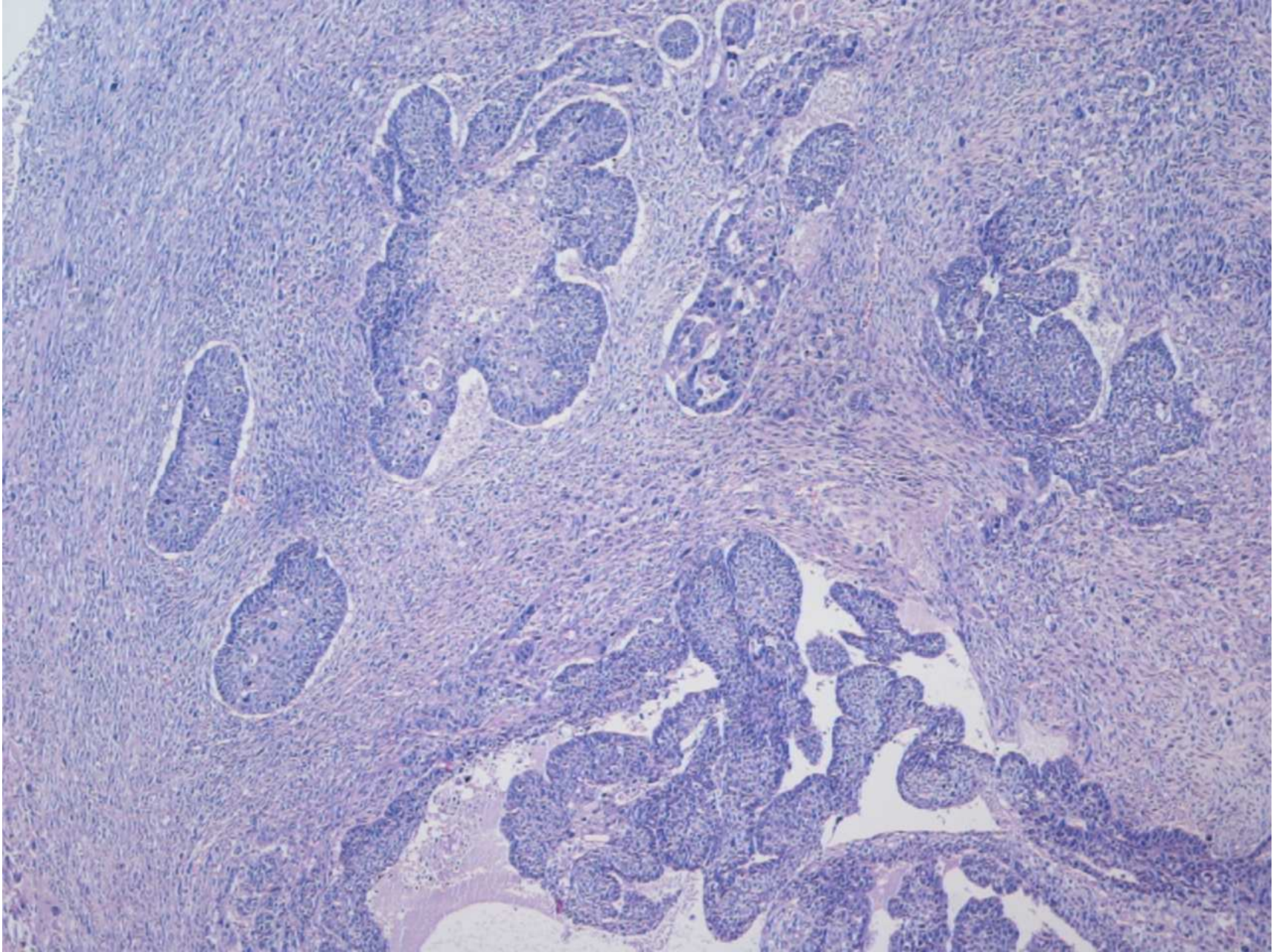
- 5. Smíšené (kombinují buněčné typy dvou nebo více diferenciačních linií).
Nejde ale o pravou „kolizní“, simultánní nádorovou transformaci dvou buněčných typů, ale o monoklonální proces, jehož buňky jsou nadány schopností diferenciací ve více typů.
- 6. Nezařaditelné - gestační choriokarcinom a mesotheliom.

Smíšené nádory









Nomenklatura nádorů

- Mesenchymální nádory (prototyp)
- K názvu, jenž charakterizuje výchozí tkáň, se připojí koncovka -om (-oma) .
- Benigní varianty: fibrom, lipom, chondrom, osteom....
- Maligní varianty: fibrosarkom, liposarkom, chondrosarkom, osteosarkom....

Nomenklatura nádorů

- Epitelové nádory
 - Obvykle název tvořen i označením výchozího orgánu
 - Benigní - papilom (urotheliální) nebo adenom (nadledviny, hepatocelulární, cholangiocelulární)
 - Maligní - (adeno x papilo)karcinom (papilární karcinom, adenokarcinom nadledviny, hepatocelulární karcinom atd.

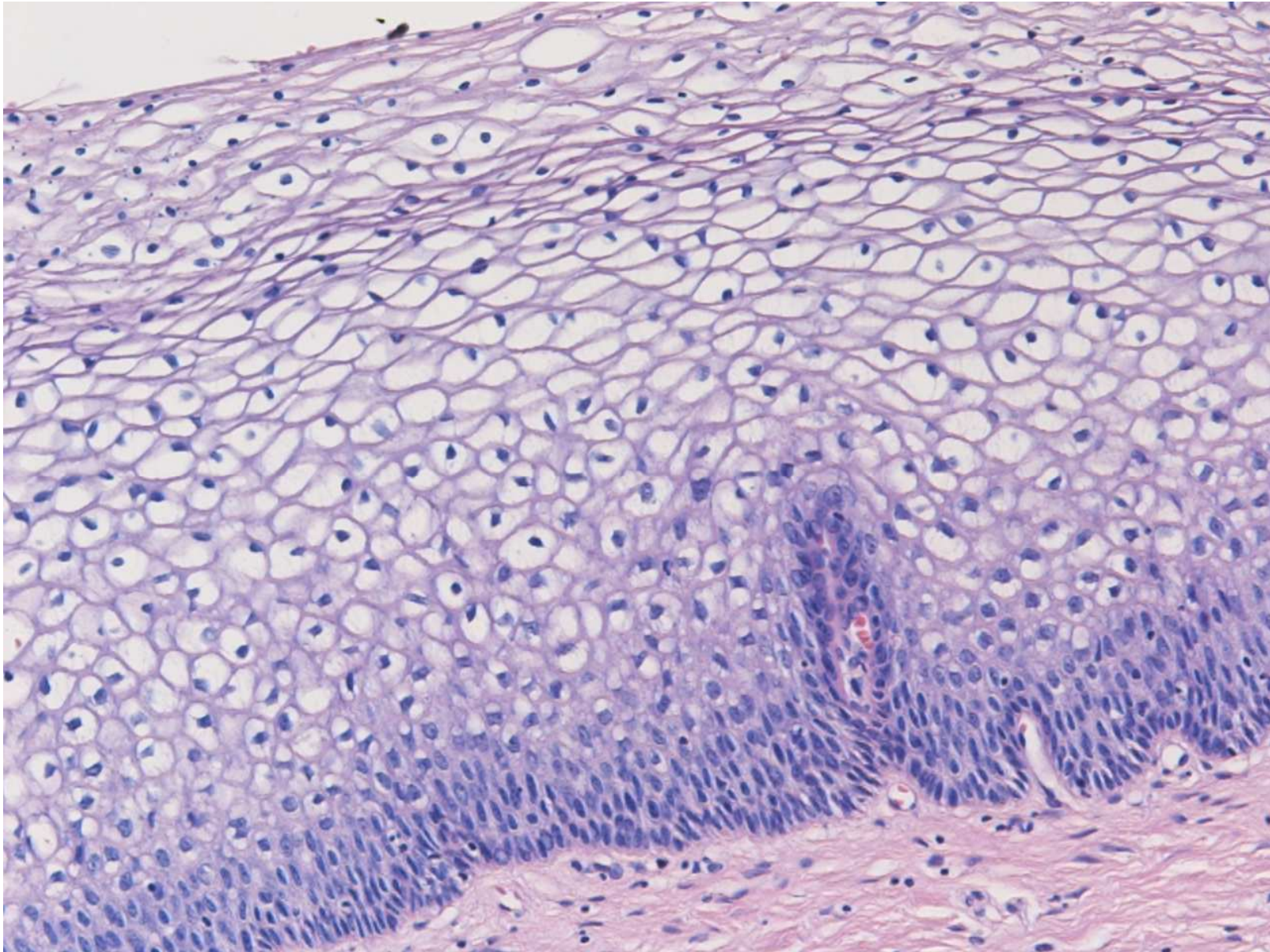
Nomenklatura nádorů

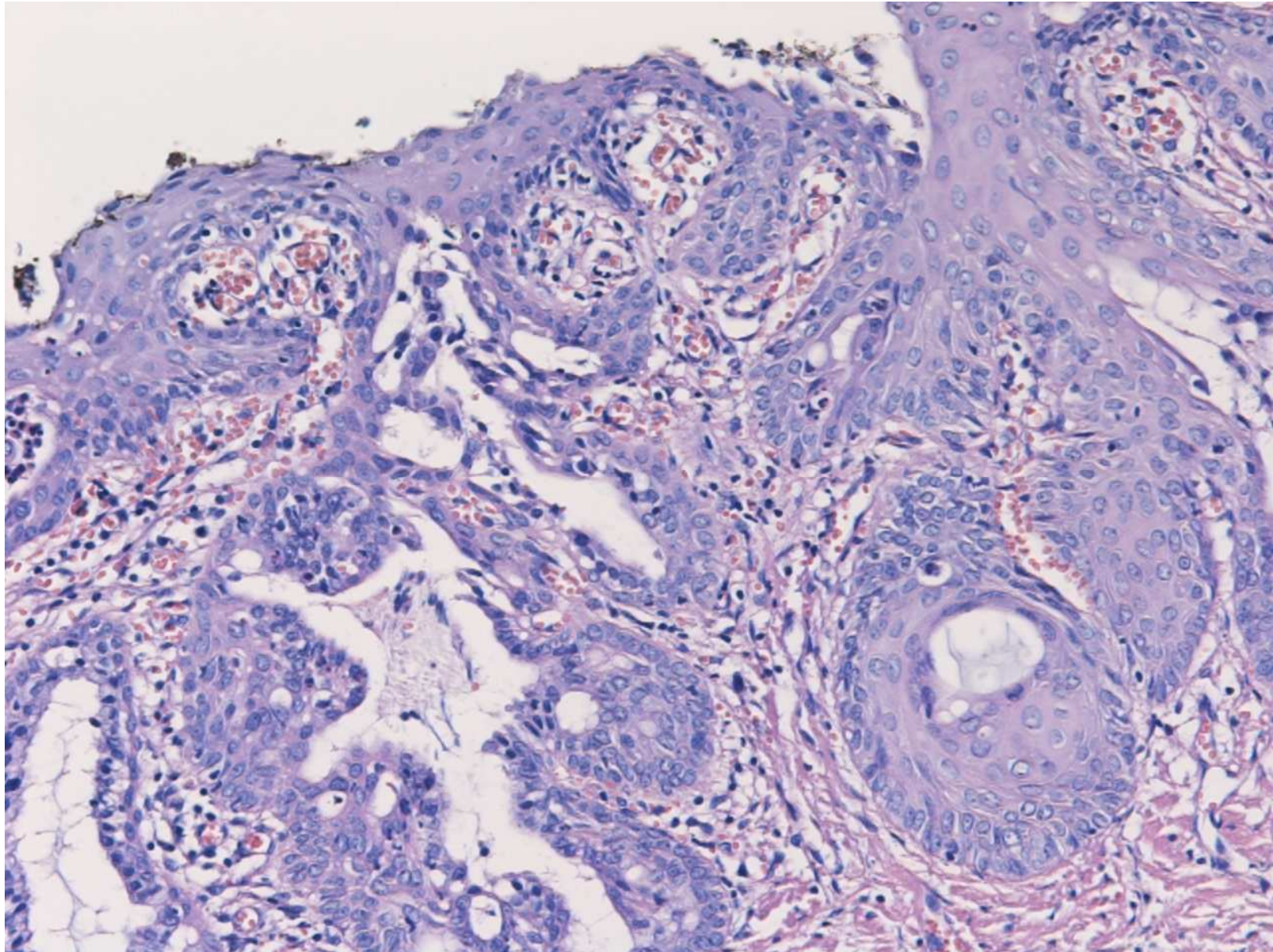
- Neuroektodermální nádory
- Benigní - neurinom, neurofibrom, melanocytární névus
- Maligní: MPNST, mozkové (astrocytom, mikroglom, ganglioneurom, glioblastom), melanom (=melanoblastom)

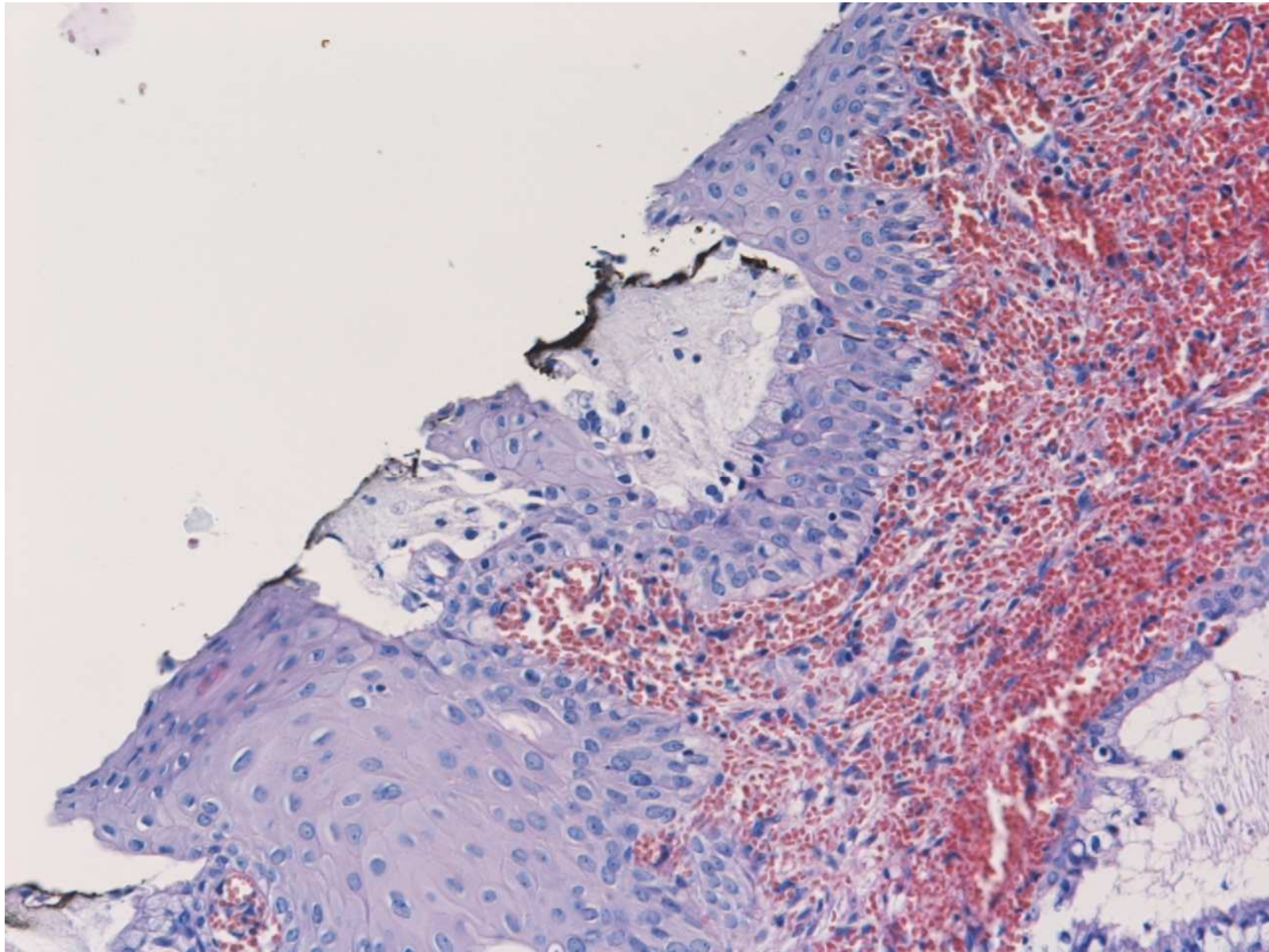
Některé pojmy

- Metaplázie
 - Změna jednoho buněčného typu v jiný jako reakce na změněné podmínky
- Dysplázie / carcinoma in situ
 - Transformující buňky, neinvazivní

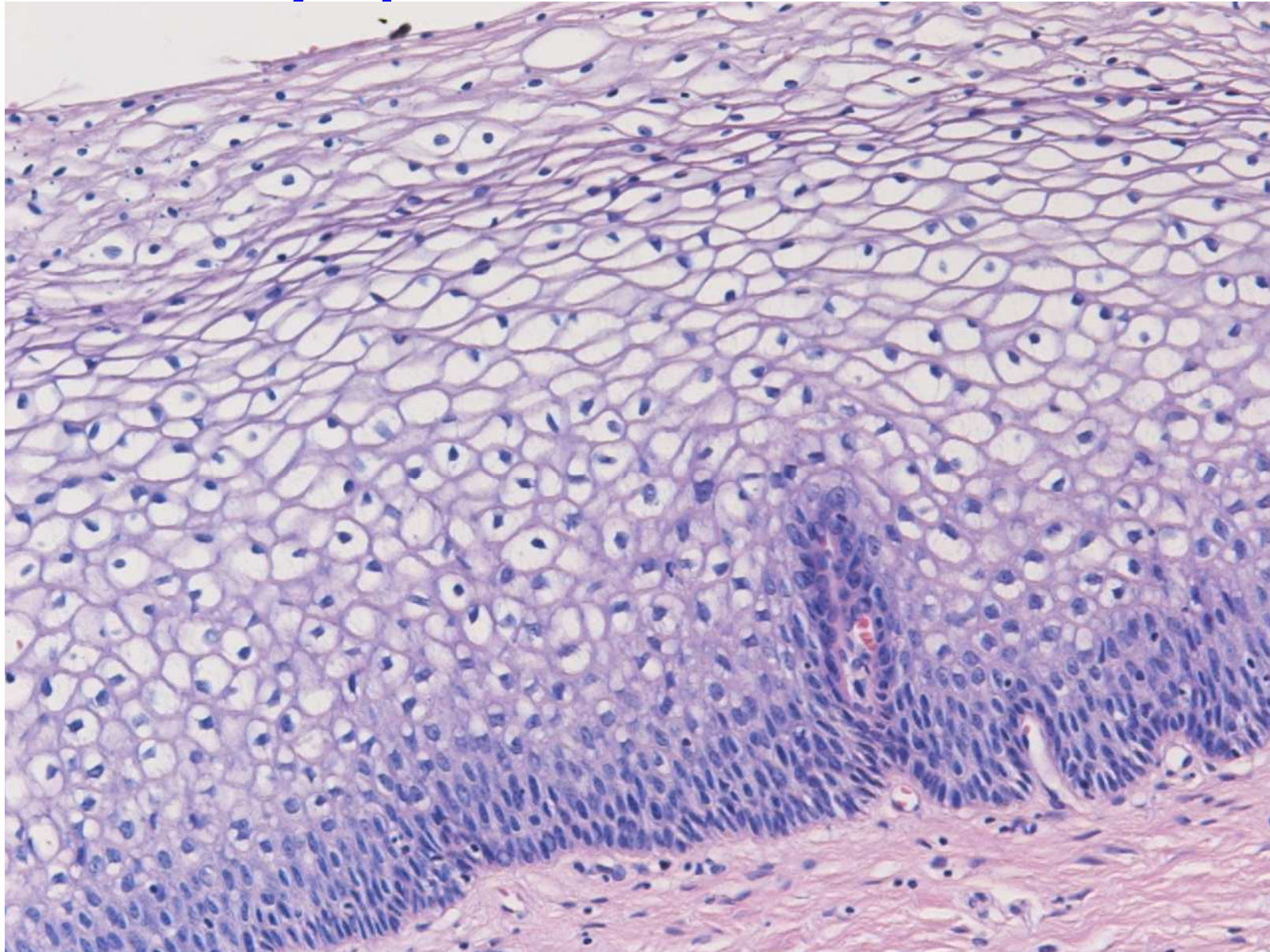
Metaplázie

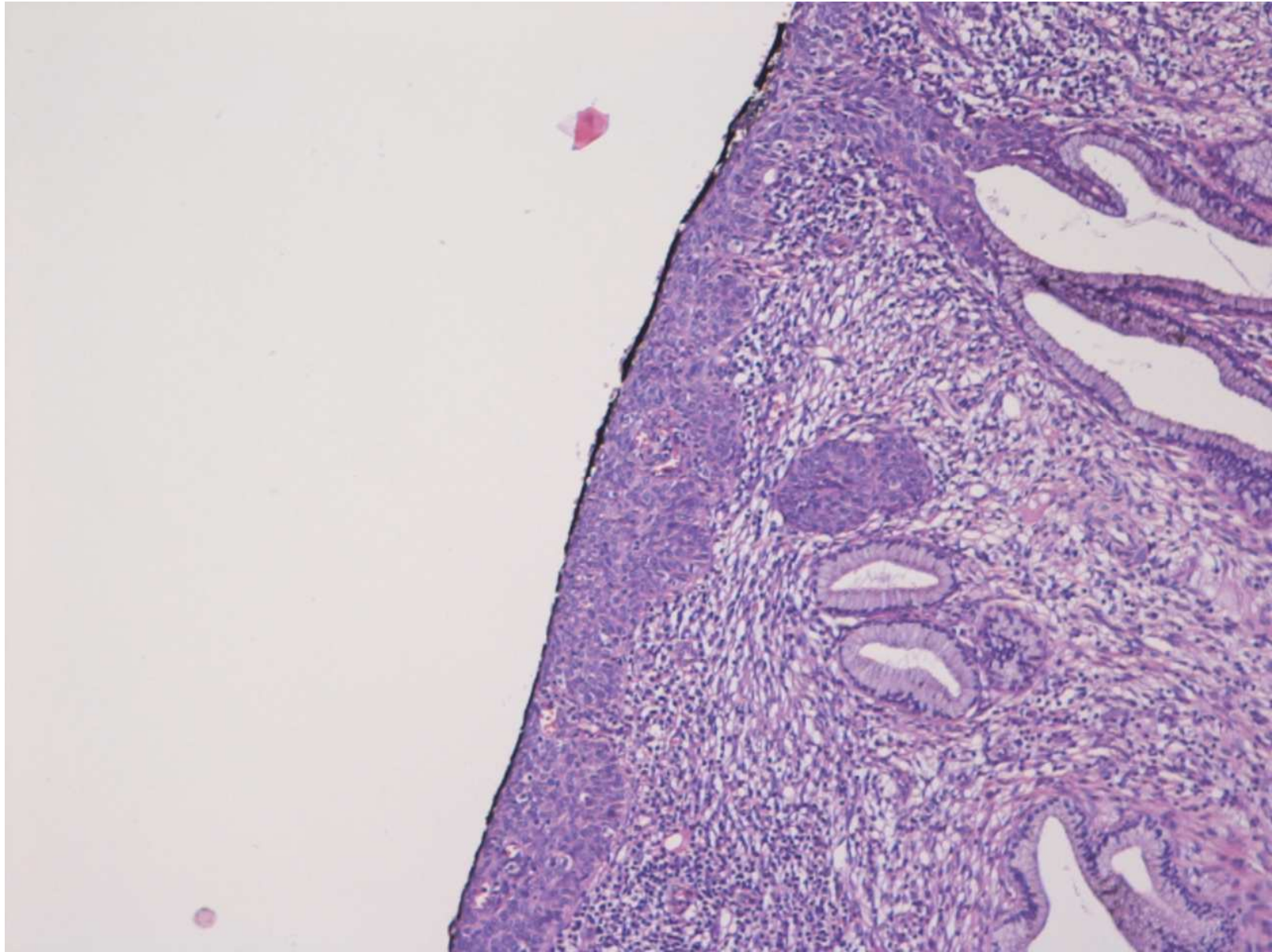


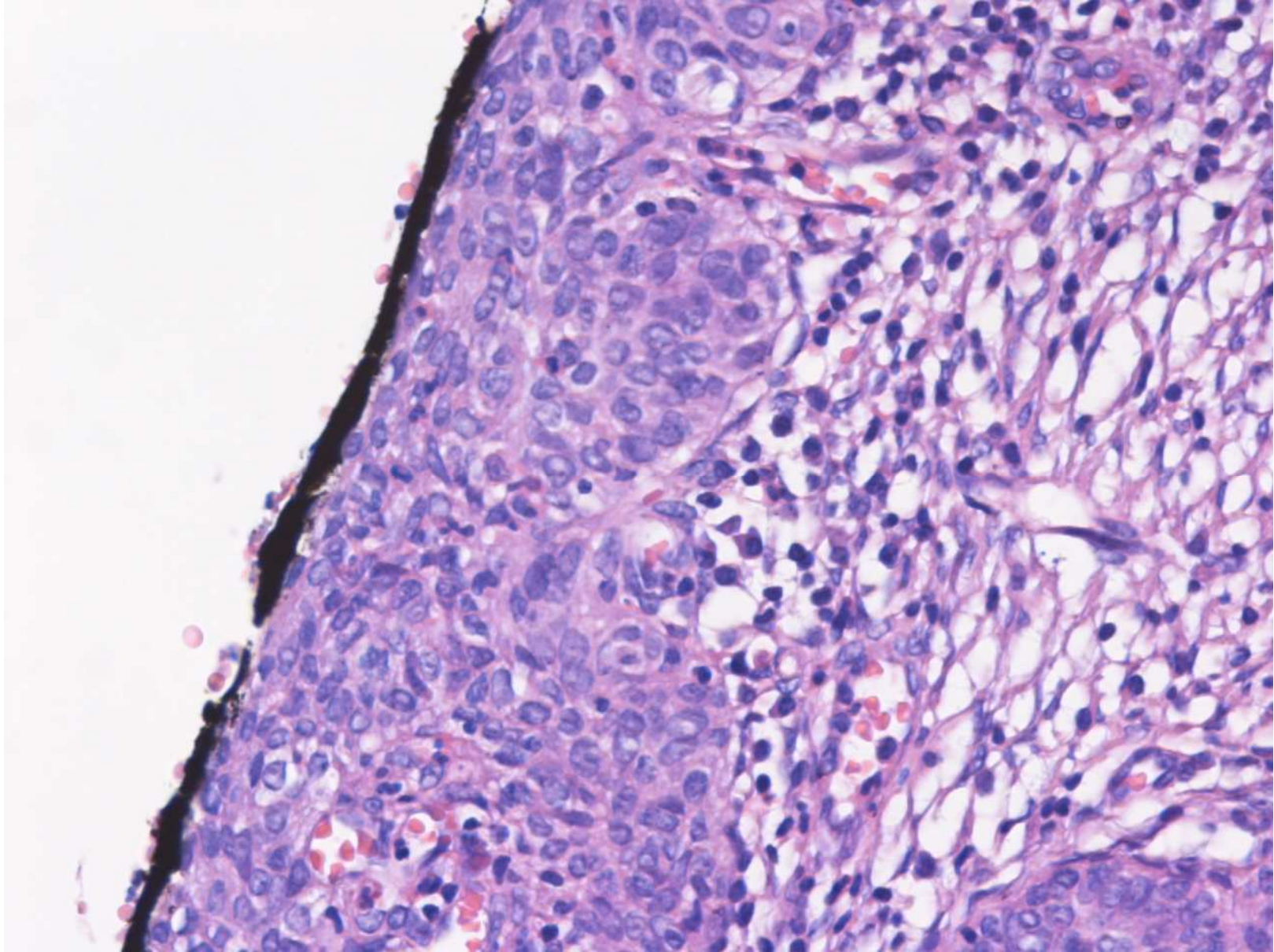




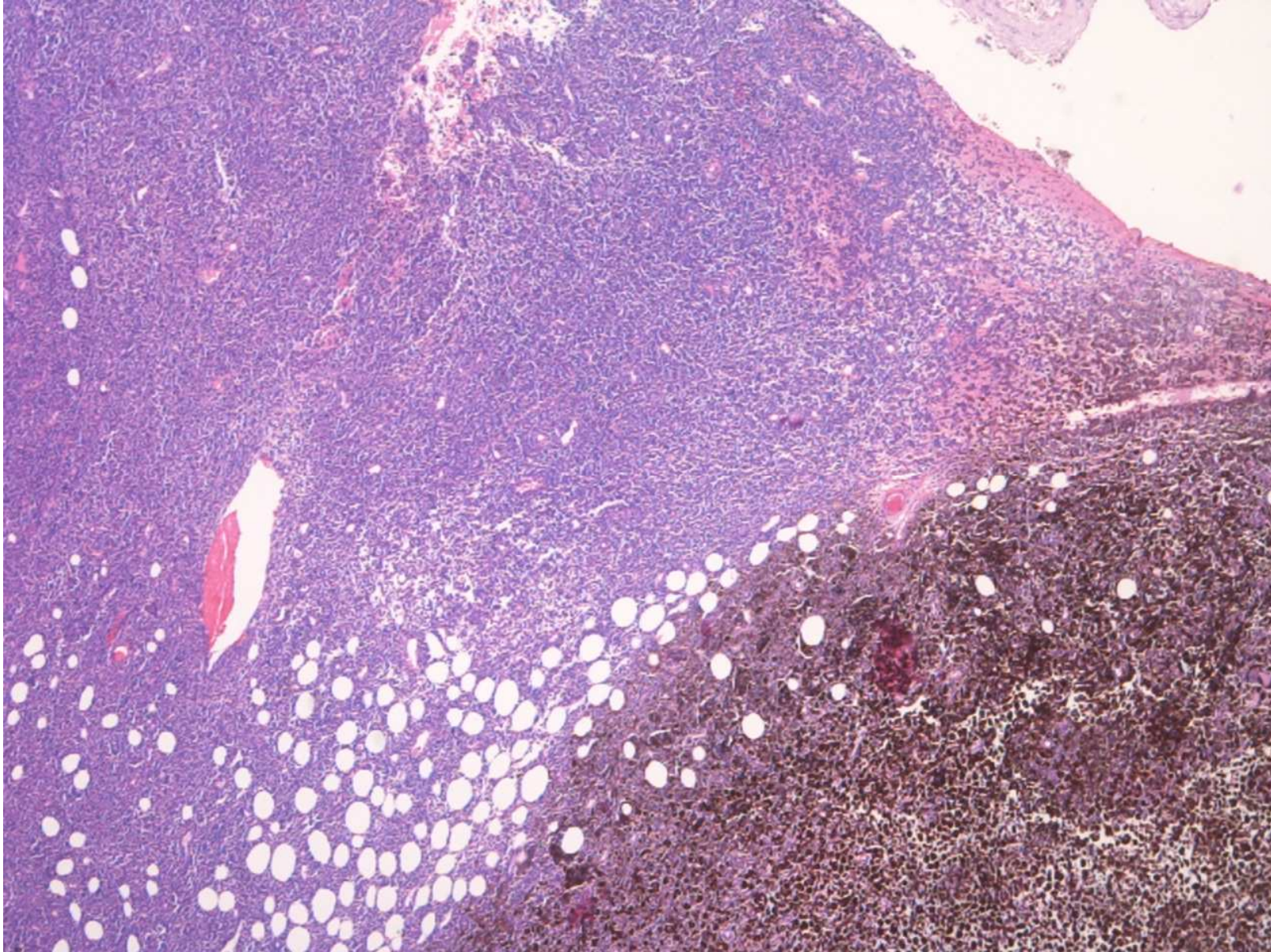
Dysplázia - ca in situ

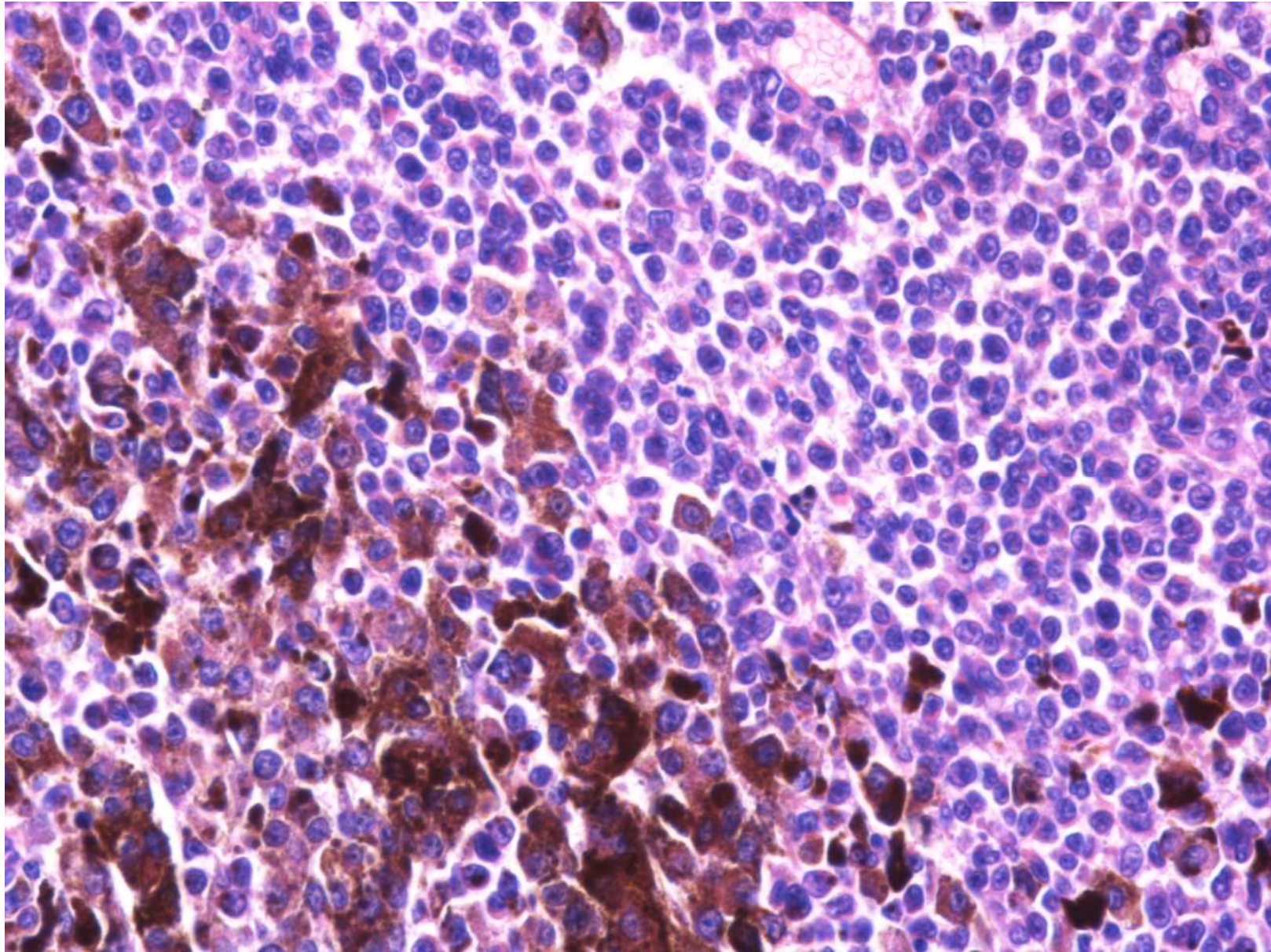




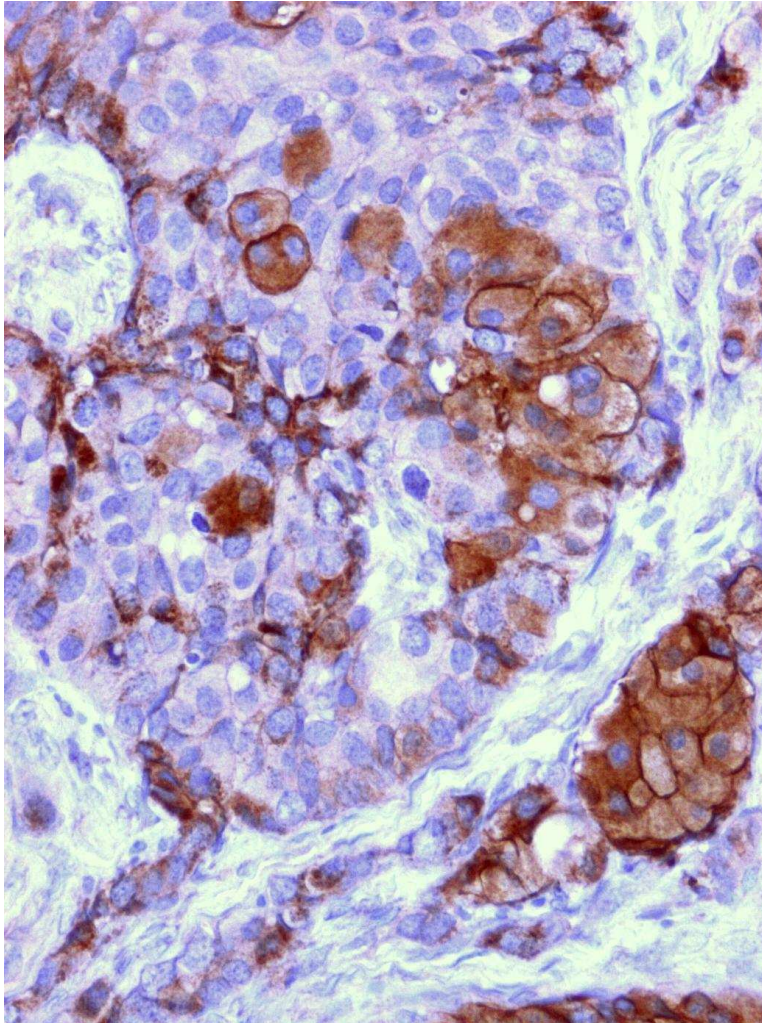


Nádorová heterogenita

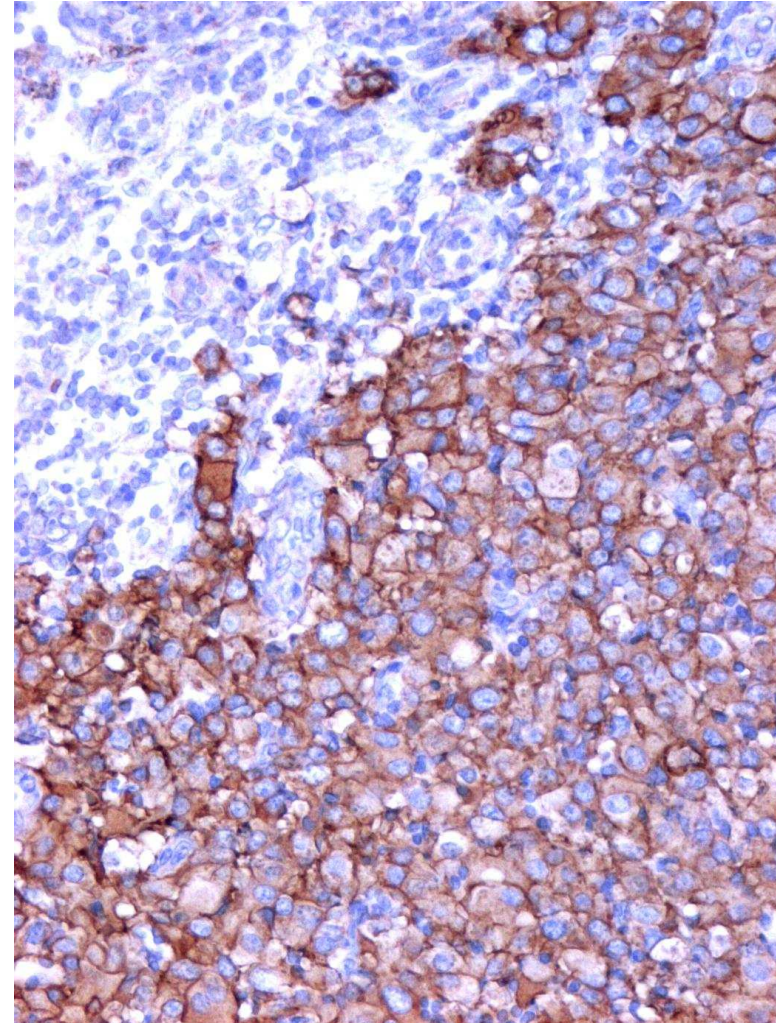




Heterogenita nádoru a metastazující klon - Her-2

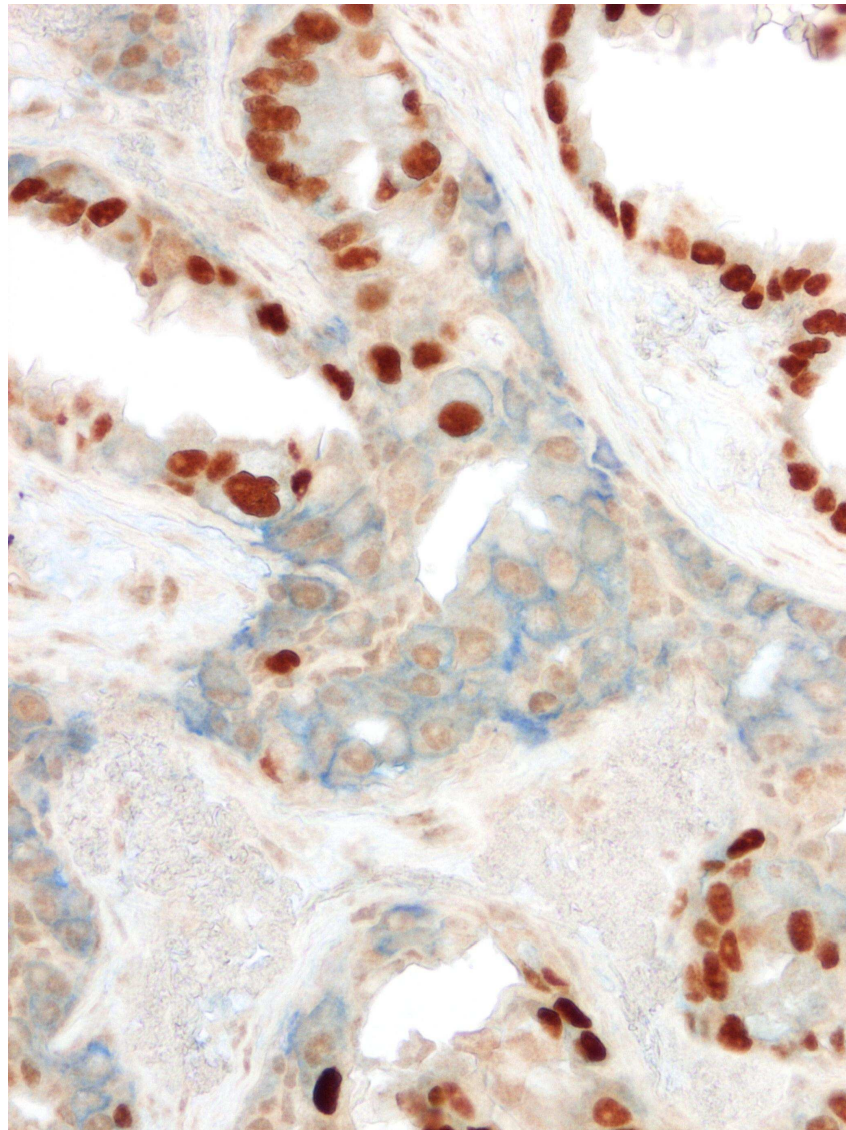


Primum

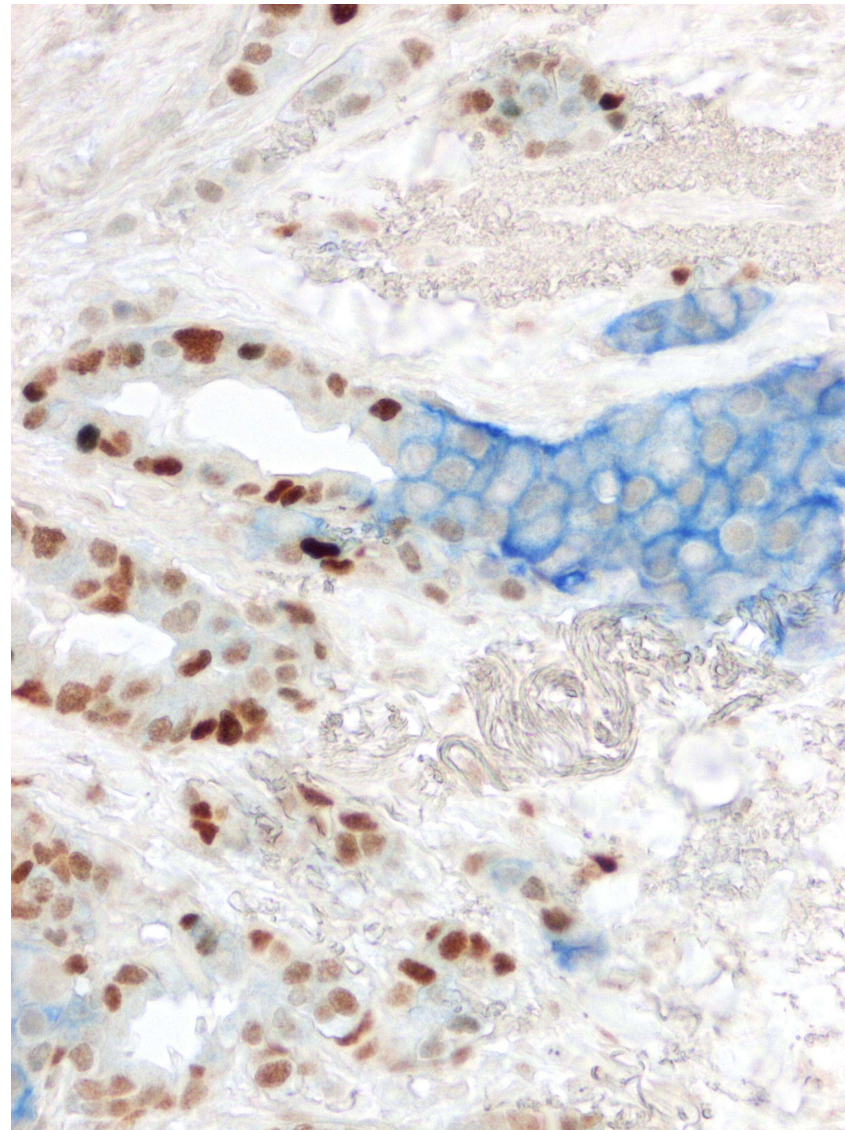


Metastáza

Klonální heterogenita v nádoru



Her-2 a ER



Her-2 a PR

Biologická klasifikace

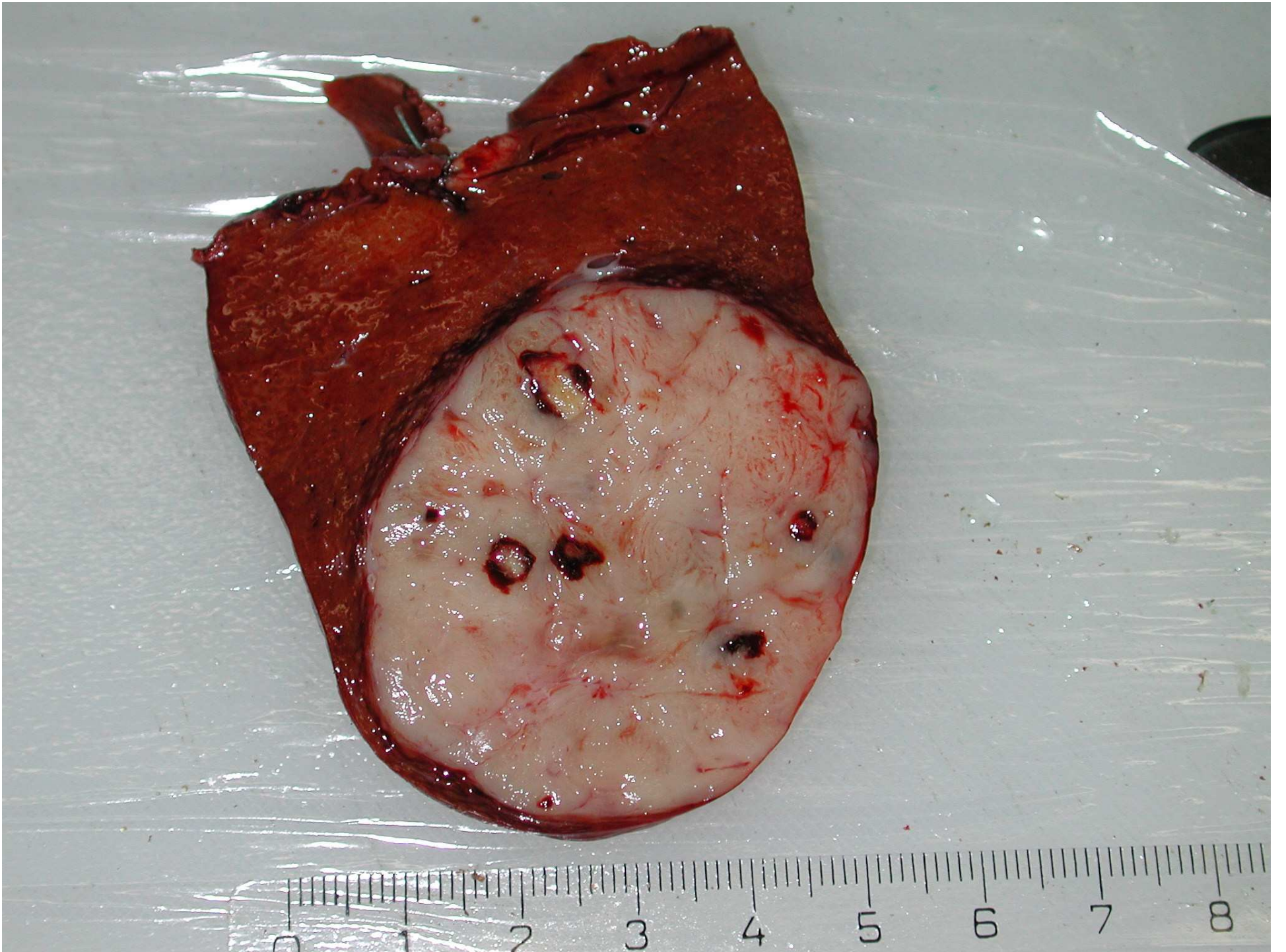
	Benigní	Maligní
Ohraničení	+	-/+
Invazivita	-	+
Diferenciace	+++	+++ /+ /-
Rychlost růstu	-	+/-
Metastázování	-	+/-

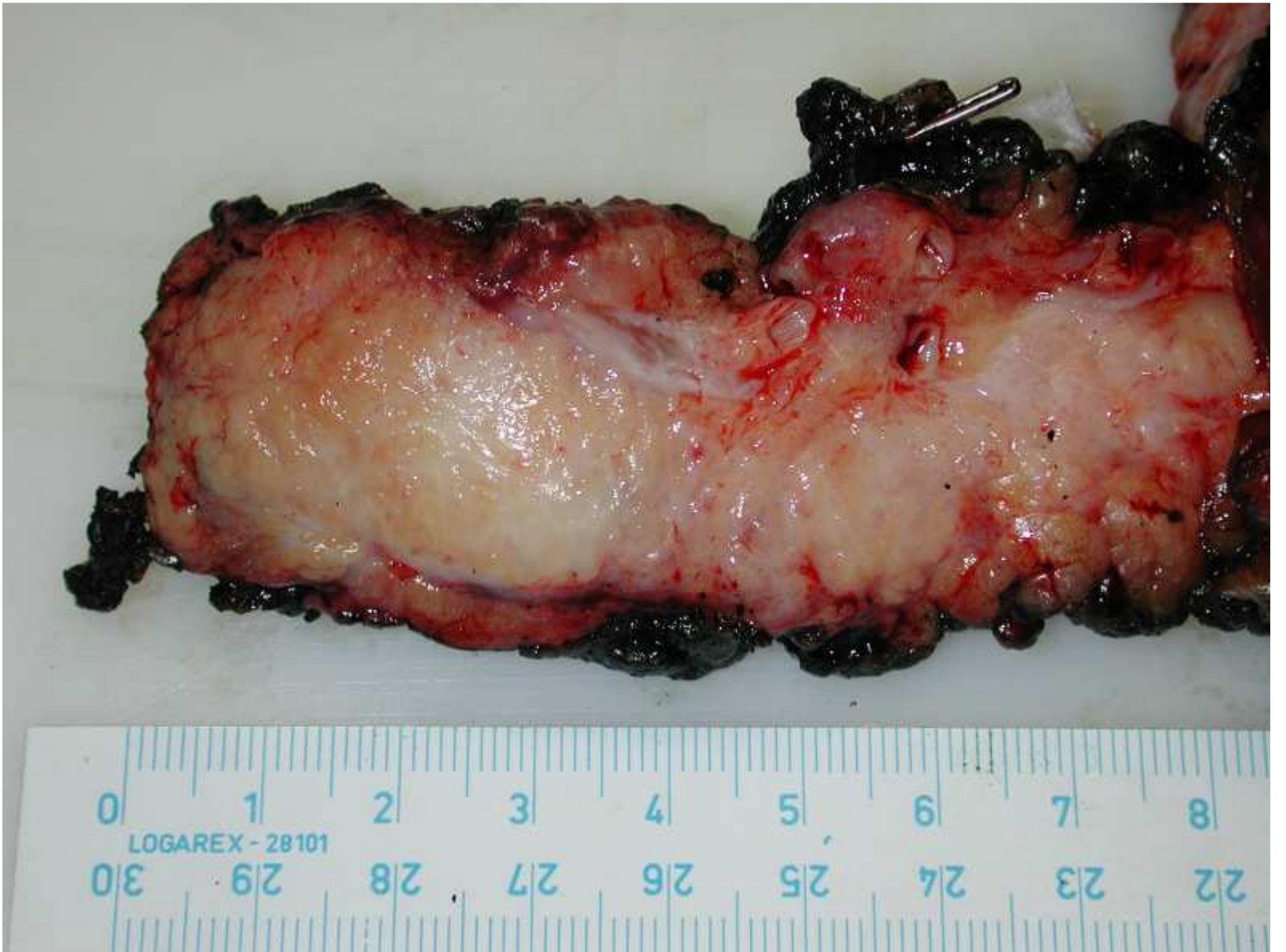
Vztah k okolním tkáním - ohraničení a invazivita

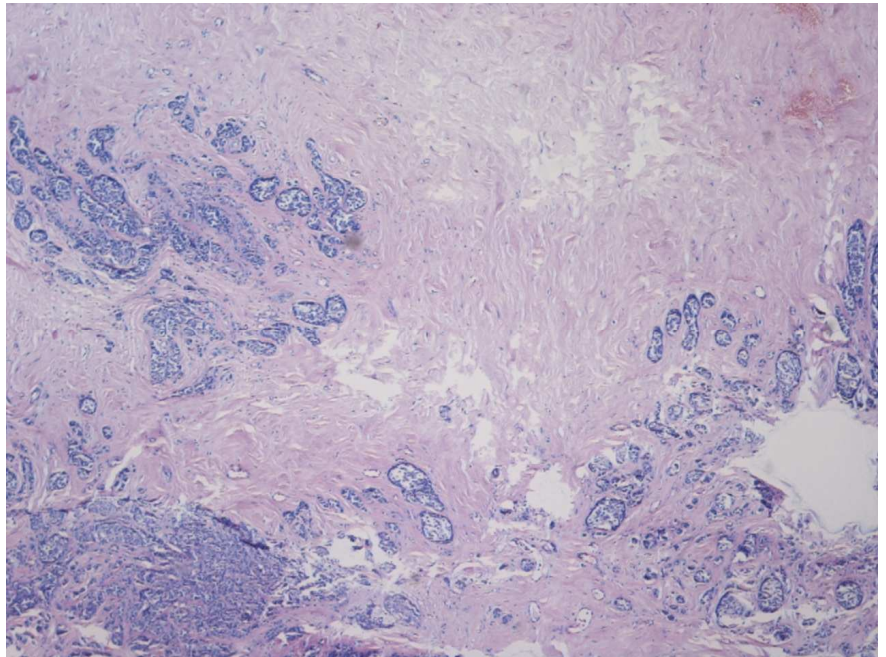
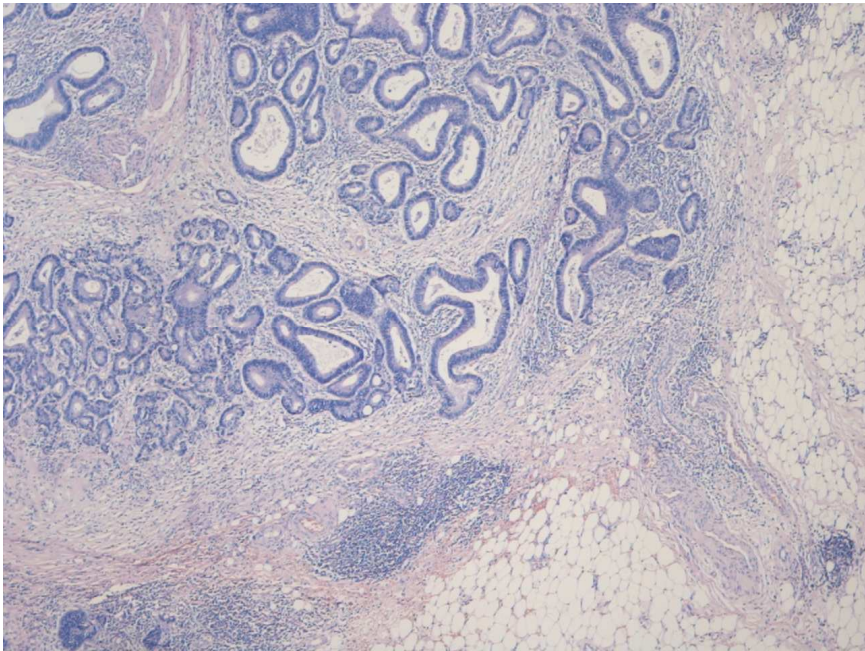
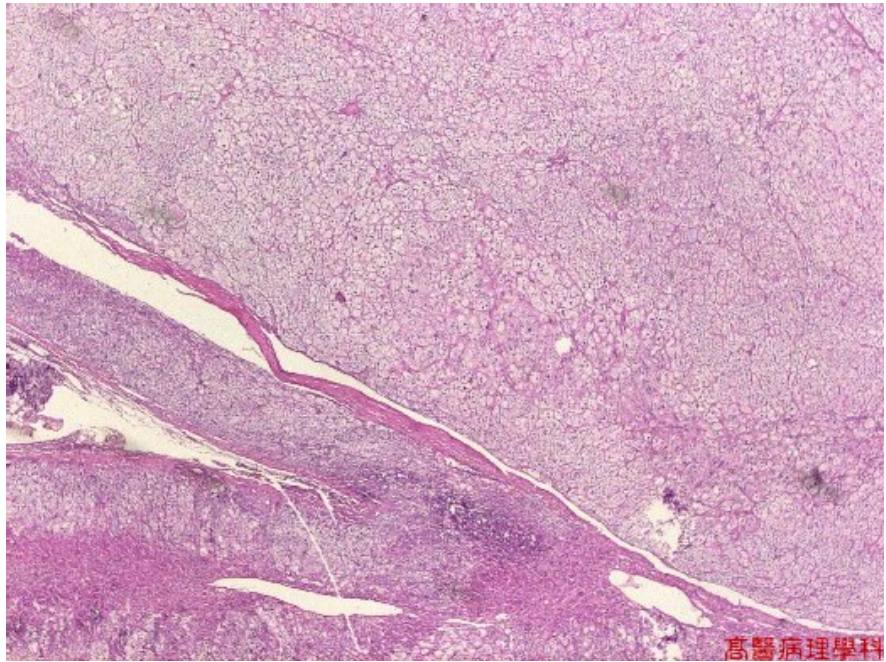
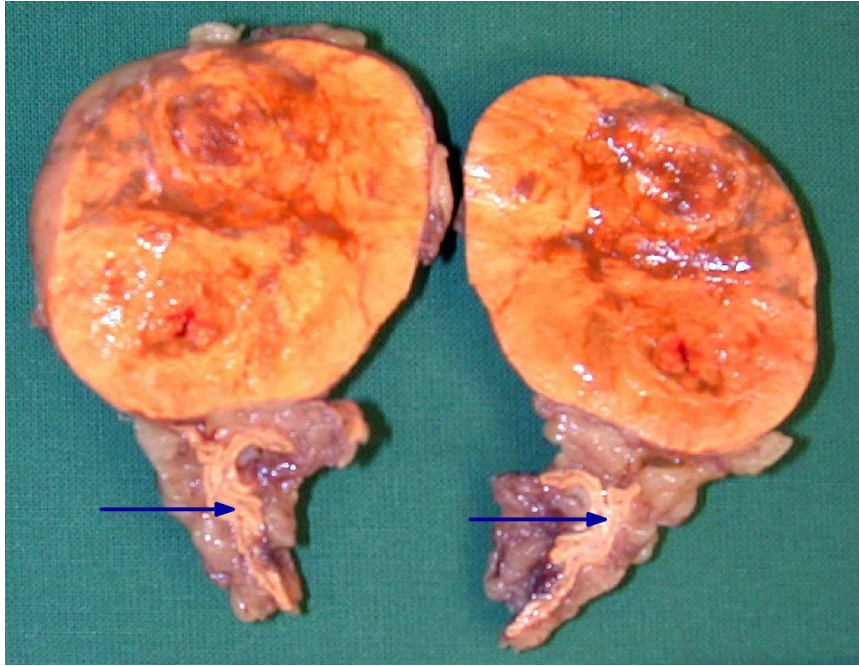
- Benigní nádory rostou expanzivně
- okolní tkáně jim „uhýbají“ a atrofují, z pojivových tkání v okolí se vytváří pouzdro (capsula). Jsou tedy ohraničené
- Maligní nádory rostou:
 - Destruktivně
 - Invazivně
 - Infiltrativně

Jsou tedy neohraničené.

Shora uvedené do značné míry souvisí i s rychlostí růstu.







Rychlost růstu

- Dána poměrem mezi přírůstkem nádorových buněk (proliferace, mitotická aktivita) a úbytkem buněk (apoptóza). /zdvojovací čas - doubling time/
- Rychlost růstu není konstantní, závisí na vnitřních (genetické změny) i vnějších (hormony, cévní zásobení...) faktorech.
- Mnohé normální tkáně (kostní dřeň, střevní epitel) mají mnohem vyšší proliferační aktivitu, než leckteré zhoubné nádory.
- Benigní nádory rostou velmi pomalu, často limitovaně (samy se zastaví v růstu)
- Maligní nádory rostou (různě) rychle. Autolimitace není vyjádřena.

Diferenciace

- Míra morfologické a funkční podobnosti s výchozí (mateřskou) tkání.
- Stupnice:
 - Dobře diferencovaný
 - Středně diferencovaný
 - Nízce (málo) diferencovaný
 - Nediferencované (anaplastické)
- Benigní nádory jsou vždy dobře diferencované

Diferenciace

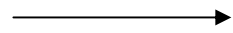
- Morfologické znaky diferenciace:
 - Tvar a velikost buňky
 - Tvarová a velikostní variabilita
 - Velikost jádra a nukleo-cytoplasmatický (N/C) poměr.
 - Architektura nádorové tkáně (uspořádání nádorových buněk vzájemně mezi sebou, ale též vztah s podpůrným stromatem)

Diferenciace

- Funkční znaky diferenciace - zachování funkce, typické pro mateřskou buněčnou populaci
 - Polarizace buněk (prostorová orientace ve vztahu k nějaké - zejména sekreční - funkci)
 - Znaky materiálové produkce (keratin, hlen, žluč, hormony)
 - Některé nádory mohou produkovat jinou materii, než přísluší mateřské tkáni (embryonální proteiny, jiné hormony...)

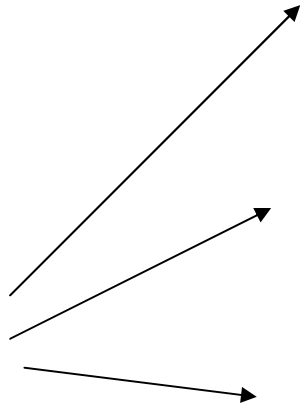
Morfologická korelace projevů nádorové buňky

Porucha stability
genomu



Jaderné atypie

Porucha regulace
proliferace a
diferenciace



Atypie cytoplazmy

Strukturální atypie

Schopnost invaze a
migrace

Porucha tkáňového
kontextu

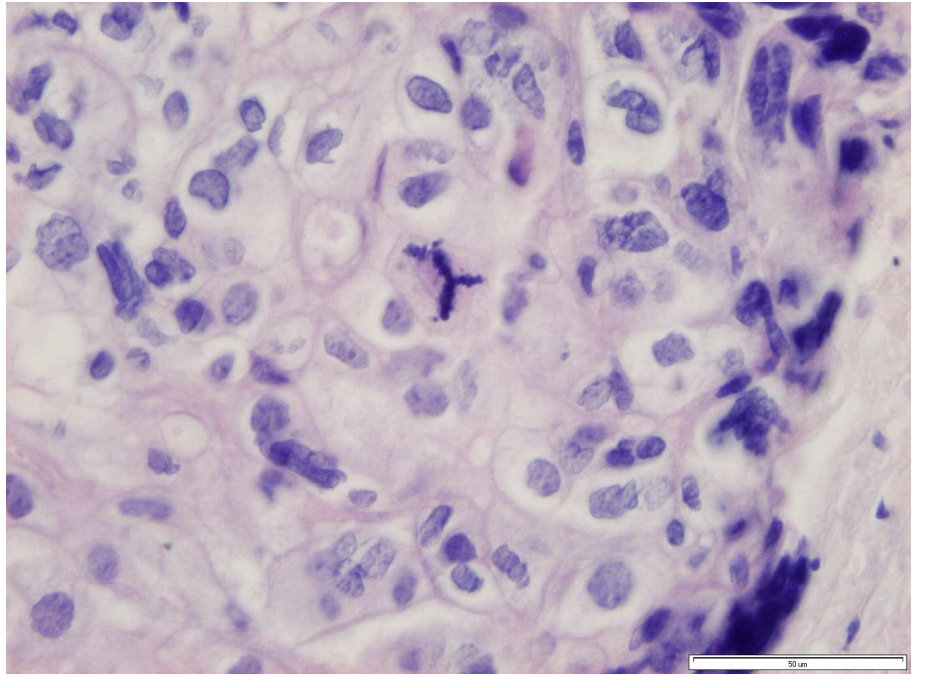
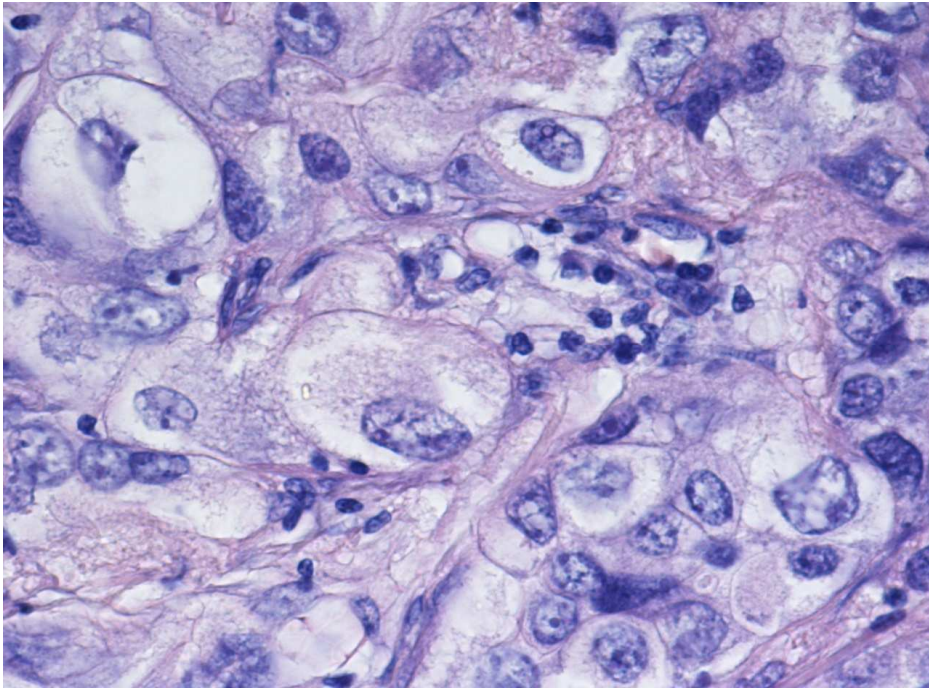
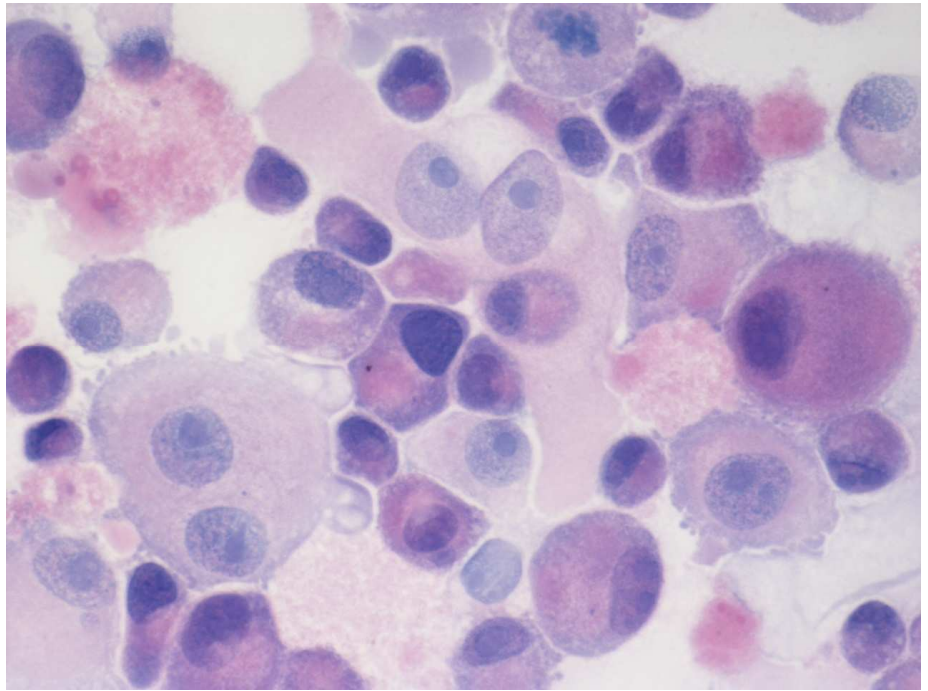
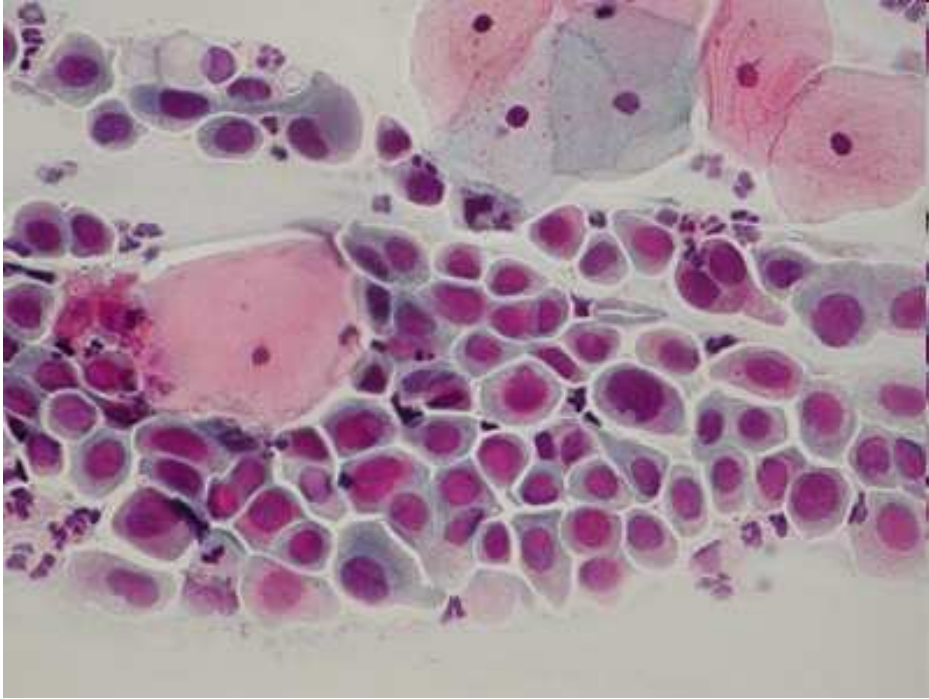
Jaderná atypie a její detekce

- absolutní zvětšení jádra
 - změna nukleoplazmového poměru
 - hyperchromázie jádra se zvýšeným množstvím a změnou konformace DNA
 - zmnožení a zvětšení jadérek
 - mnohojaderné buňky
 - změny jaderné membrány a struktury chromatinu
 - atypické mitózy
-
- Klasická cytologie a histologie v panoptickém barvení
 - Nukleolární indexy
 - Karyotypie a karyometrie v bazickém barvení a fluorescenci

Atypie mitóz a jejich detekce

- počtem chromozomů abnormální mitózy
- tvarem abnormální (asymetrické) mitózy
- atypii chromozomů
 - a) náhodné - nespecifické
 - b) stabilní - specifické (diagnostické)
- zvýšený počet mitóz - jen ukazatel míry proliferace !!!

-
- Klasická cytologie a histologie v panoptickém barvení
 - Cytogenetická analýza
 - * proužkovací metody + FISH metafází
 - * I-FISH (I-CISH)
 - Jaderná imunohistologie a ISH



Atypie cytoplazmy a membrán a jejich detekce

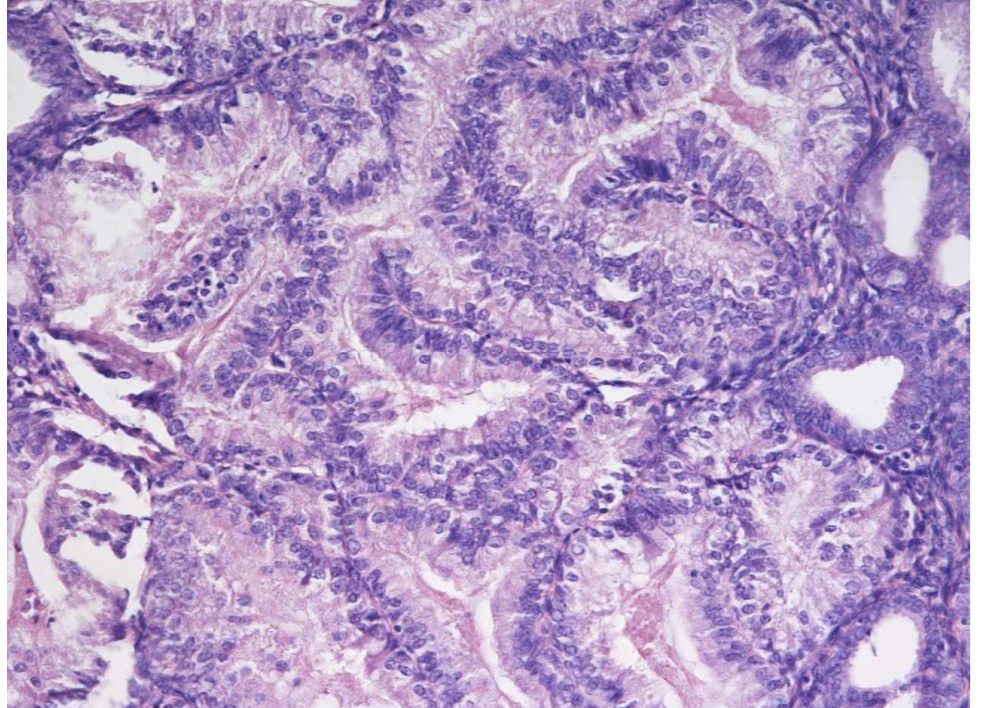
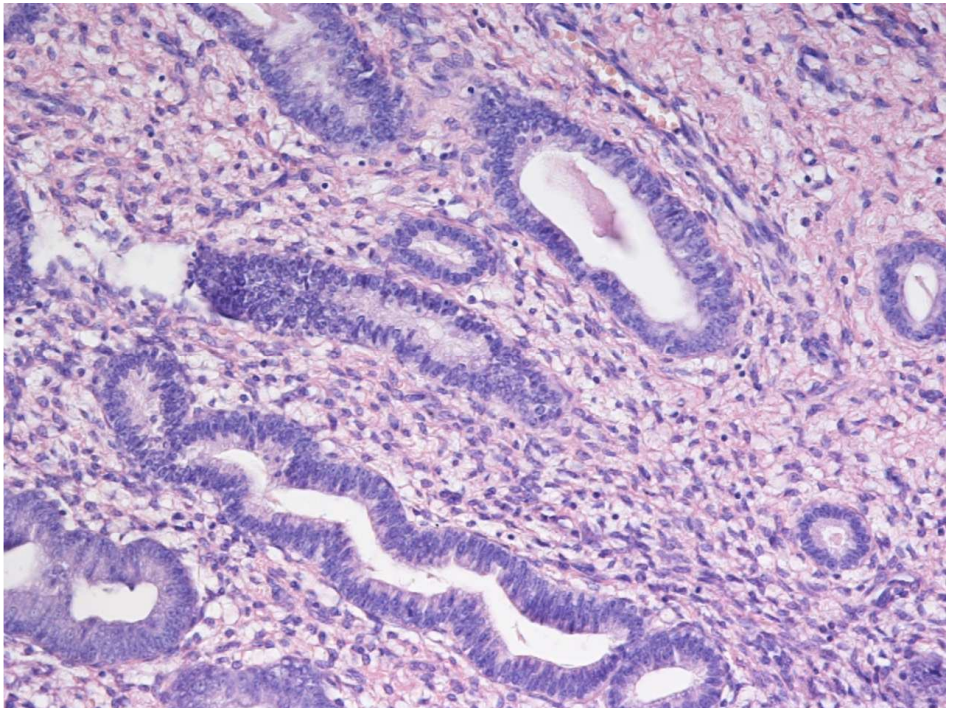
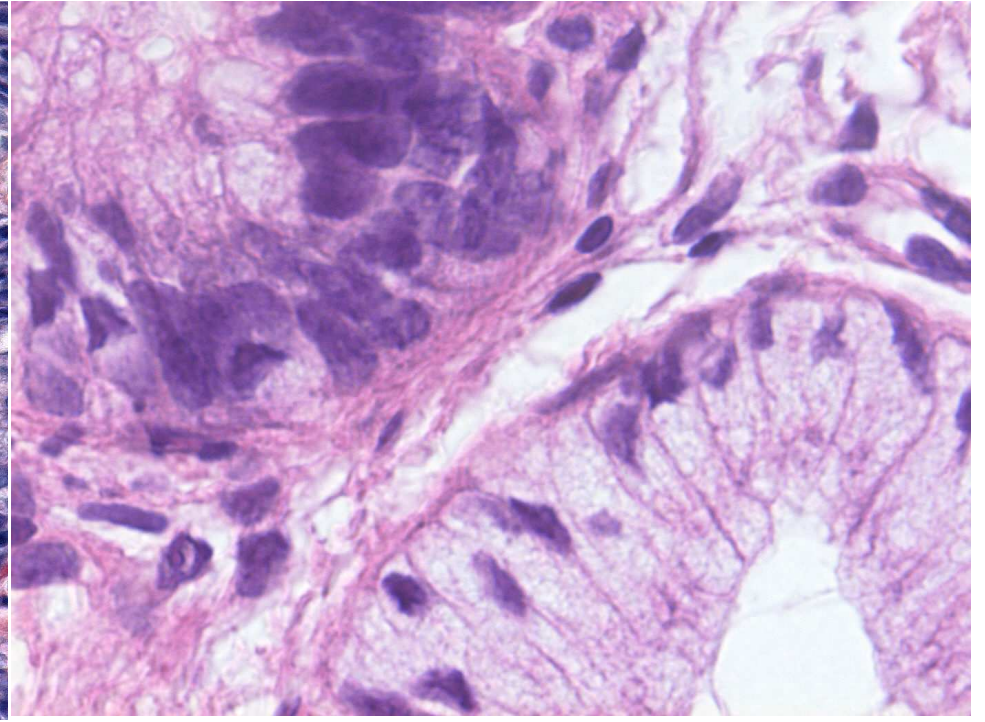
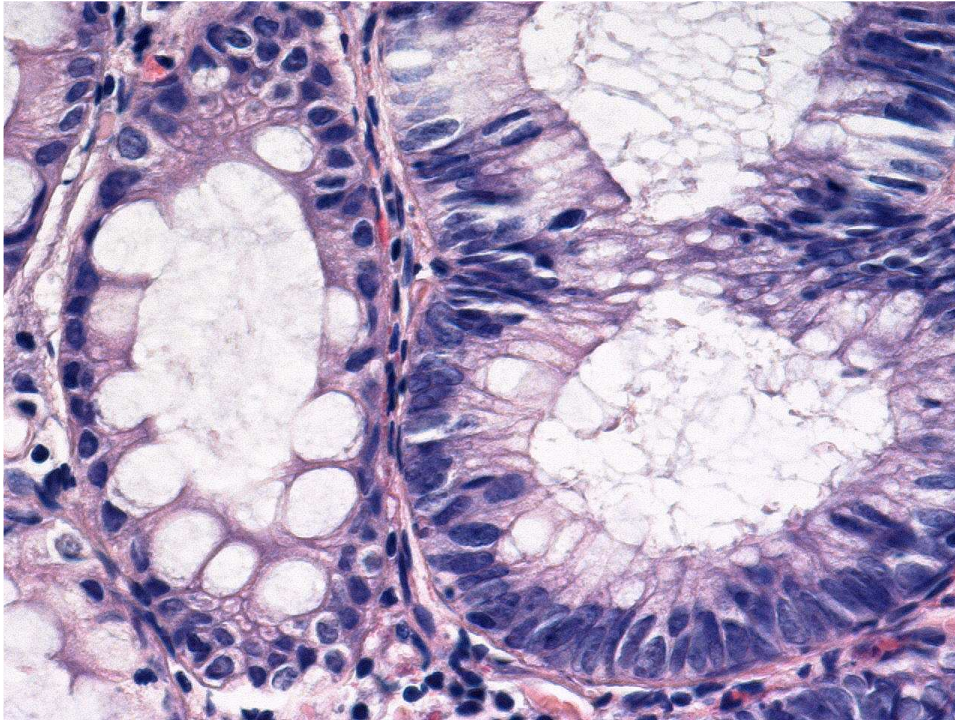
- zvětšení či zmenšení buněk
- ztráta specializovaných struktur (řasinky atd.) a změna specifické sekrece
- změna formy buněk až po tvary podmíněné pouze vzájemným tlakem
- změna barvitelnosti (bazofilie cytoplazmy)
- kanibalismus buněk

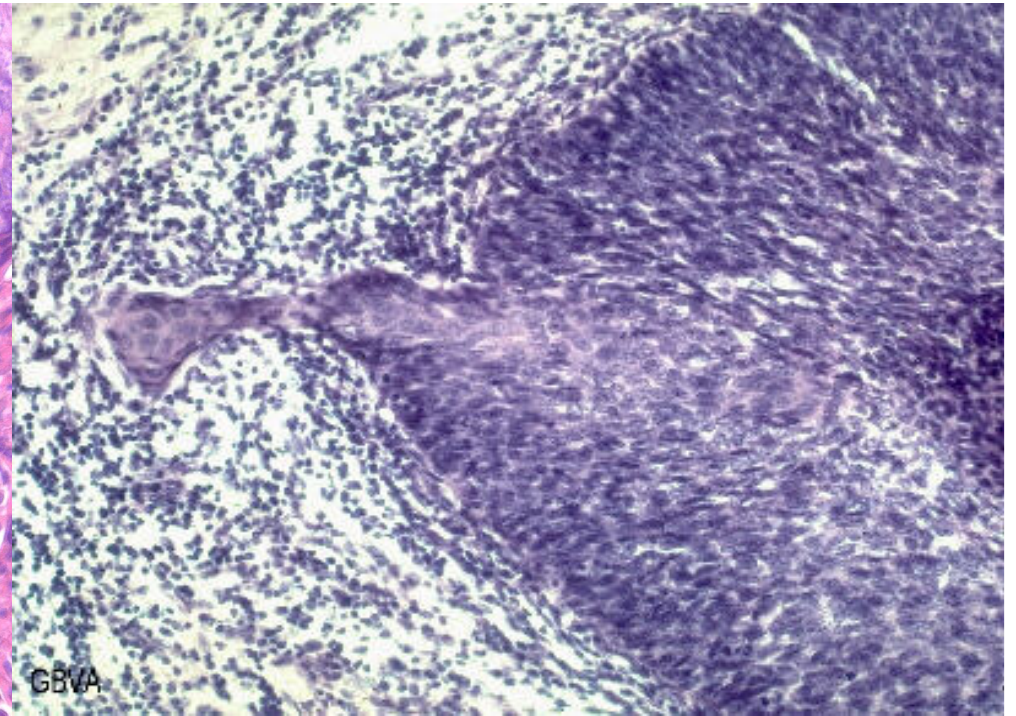
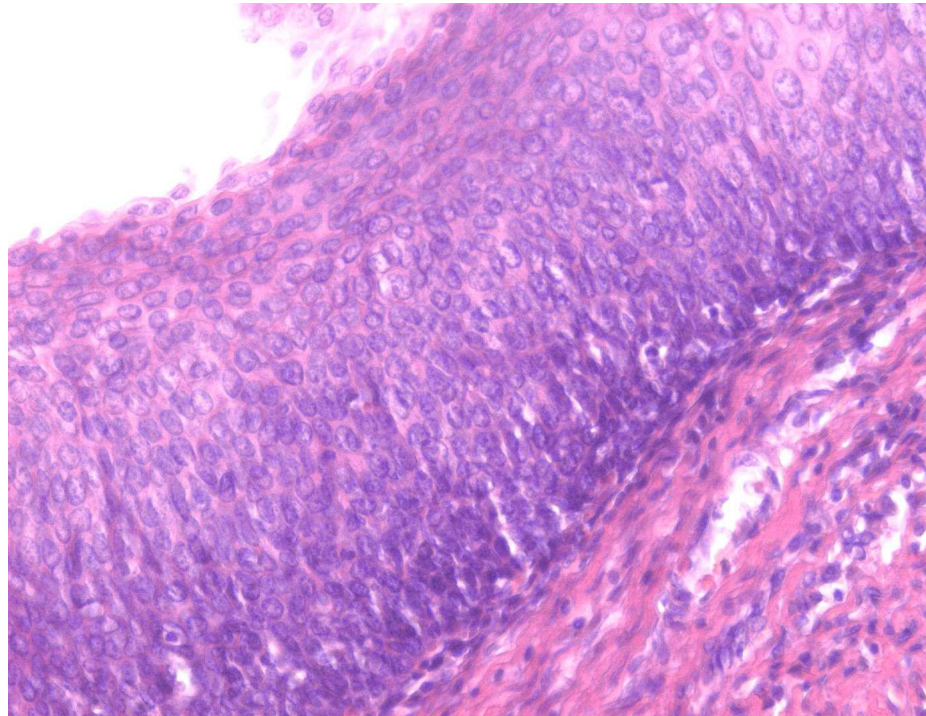
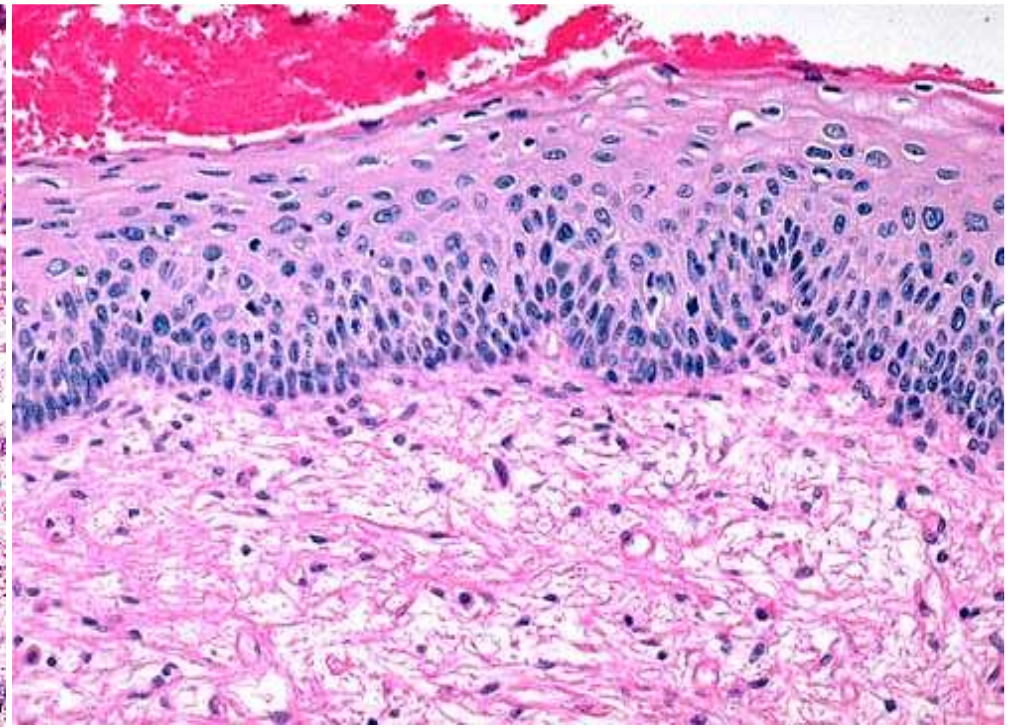
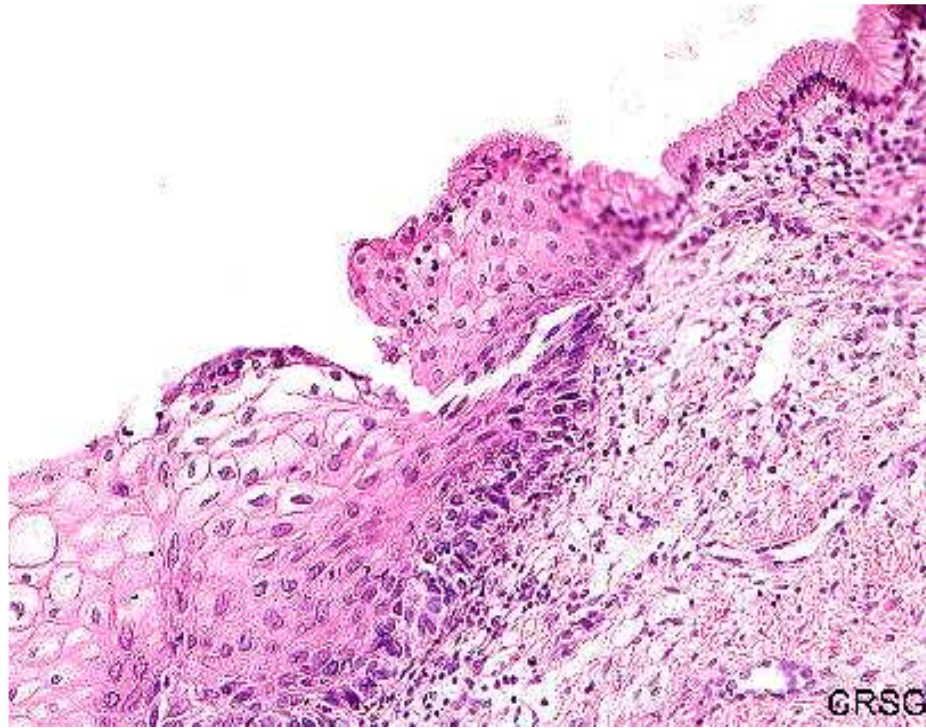
-
- Klasická cytologie a histologie v panoptickém barvení
 - Histochemie sekretu (hlenu)
 - Imunohistologie - fenotypizace strukturálních i funkčních proteinů

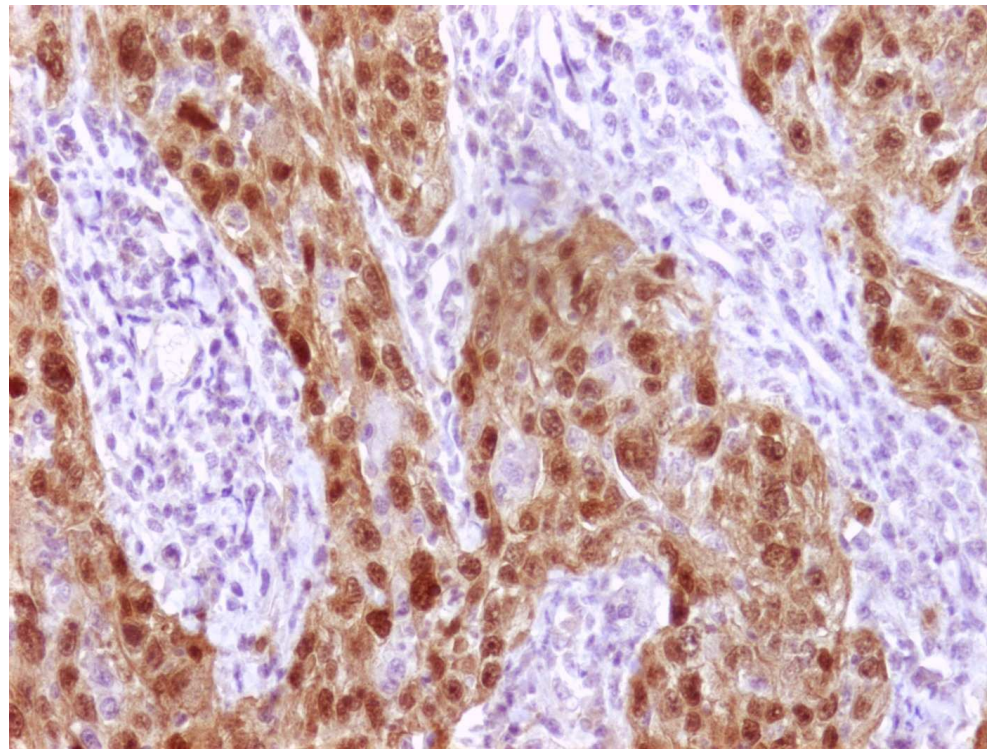
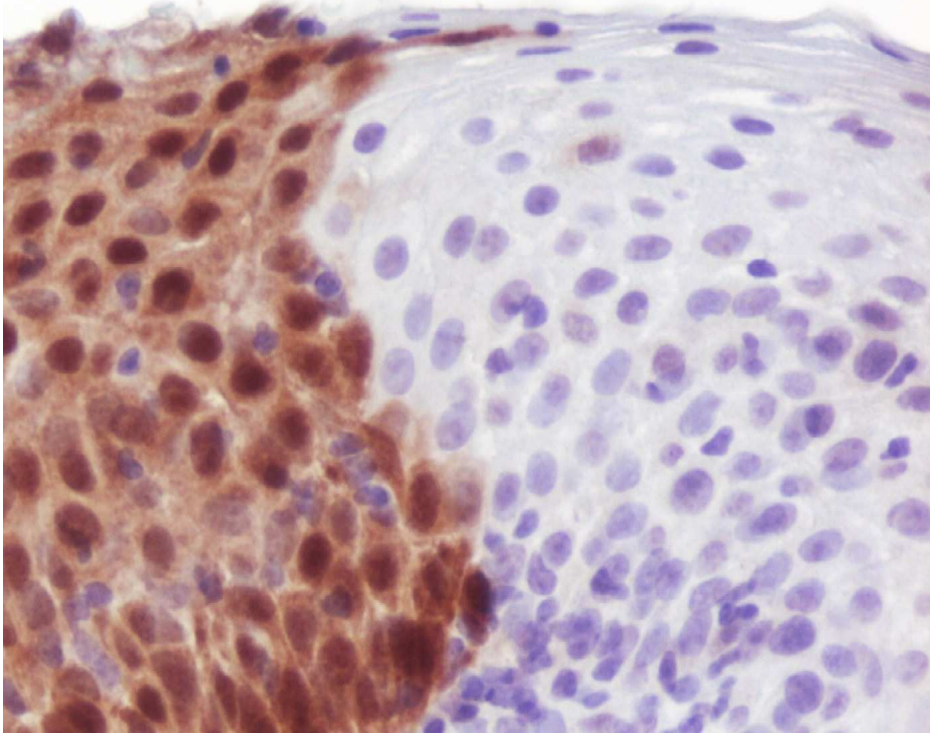
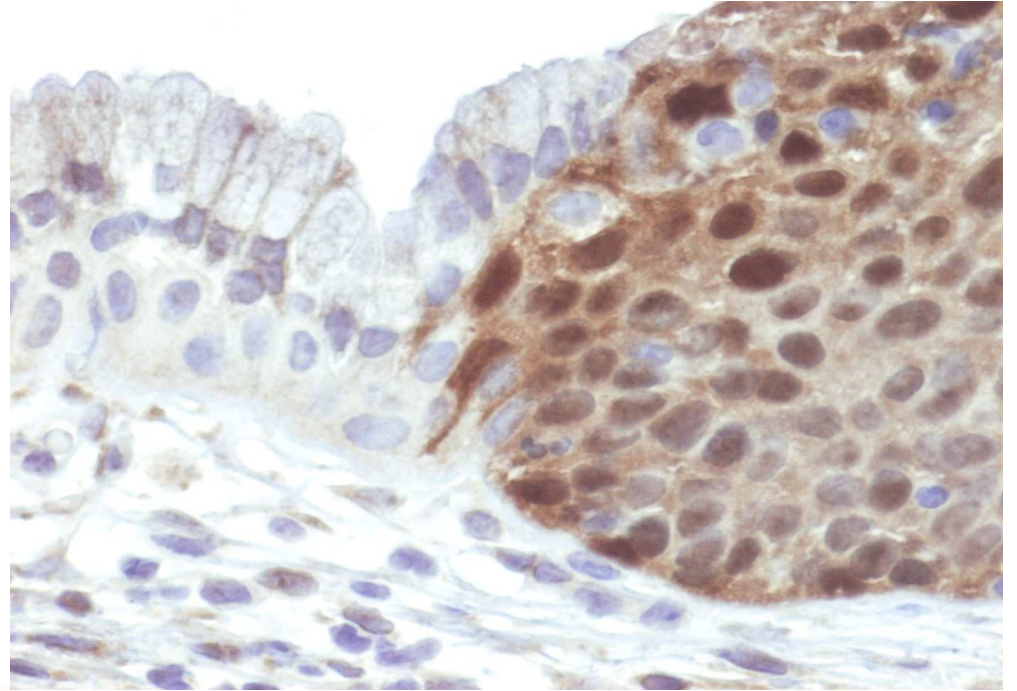
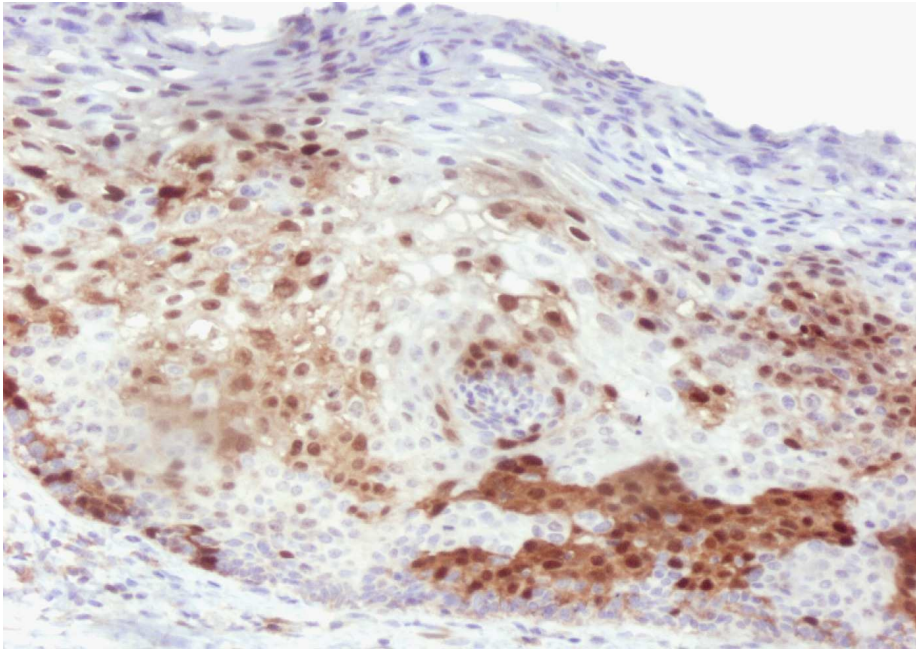
Strukturální atypie a jejich detekce

- porucha stratifikace epitelu
- zvýšená buněčná denzita, ztráta kontaktní inhibice
- invaze okolních struktur

-
- Klasická cytologie a histologie v panoptickém barvení
 - Imunohistologie - fenotypizace strukturálních i funkčních proteinů



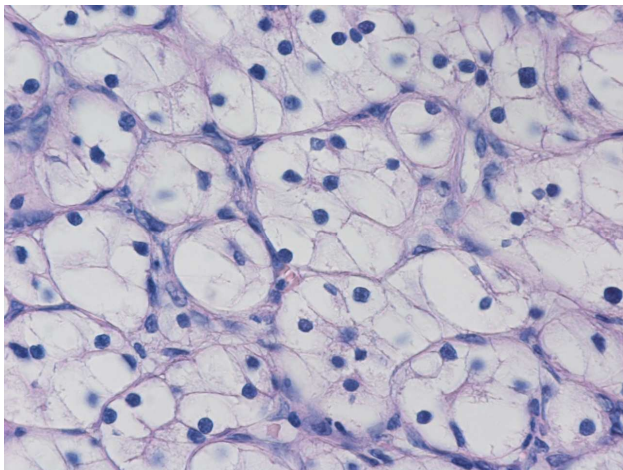




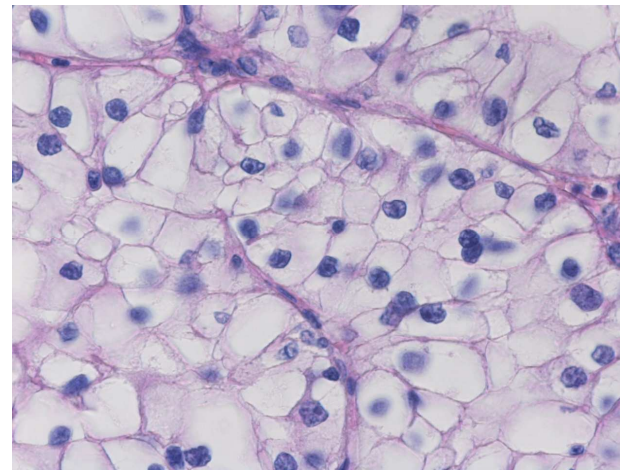
Grading

- Diferenciace úzce souvisí s gradingem – určením stupně biologické malignity. Grading probíhá podle mezinárodně uznaných systémů s prokazatelným vztahem k chování tumorů.
- U některých maligních nádorů není použití gradingu relevantní.

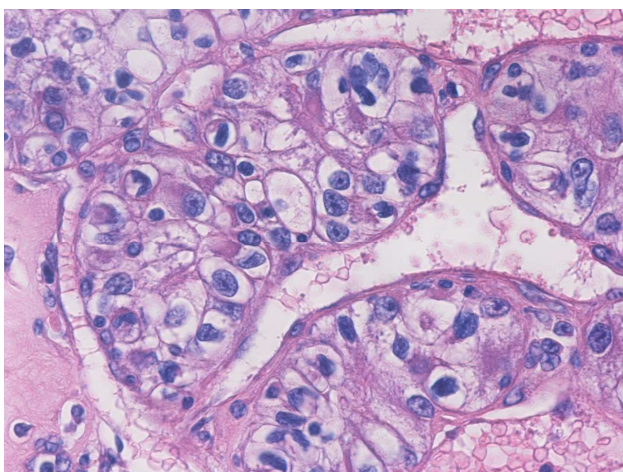
Histologický grading karcinomů ledviny - dle velikosti a polymorfie buněčných jader



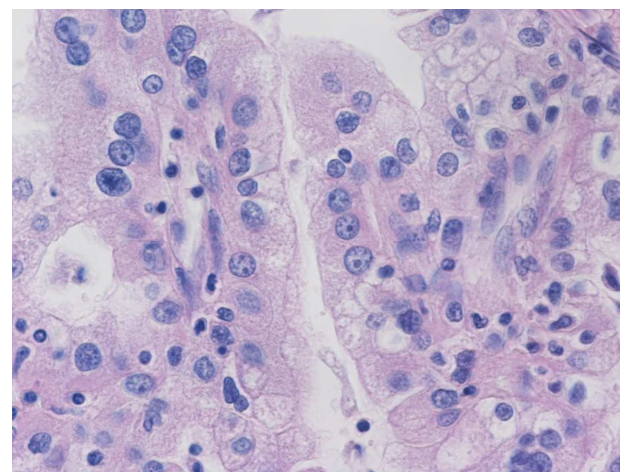
G1



G2



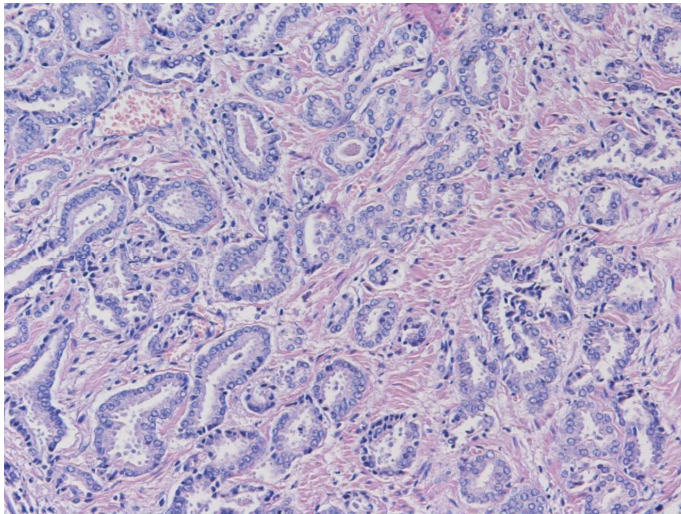
G3



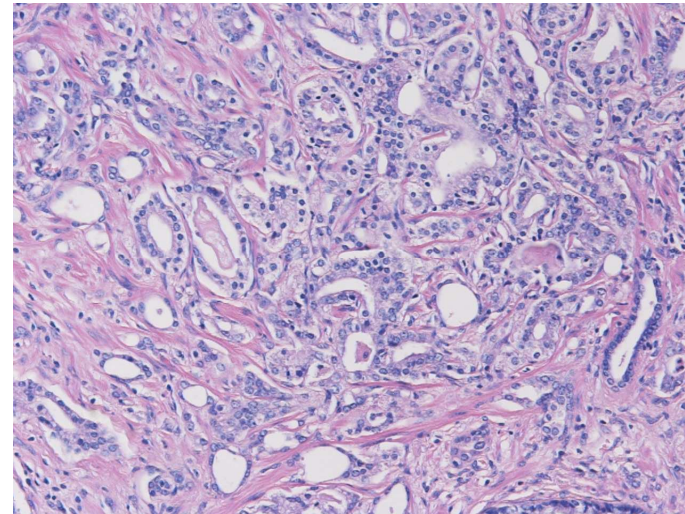
G3

Histologický grading karcinomu prostaty dle zastoupení tubulárních formací

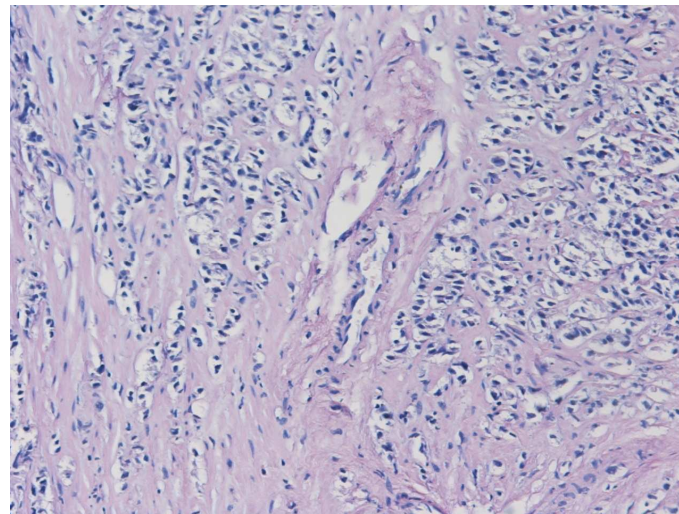
Gleason pattern 3 – jen tubulární formace



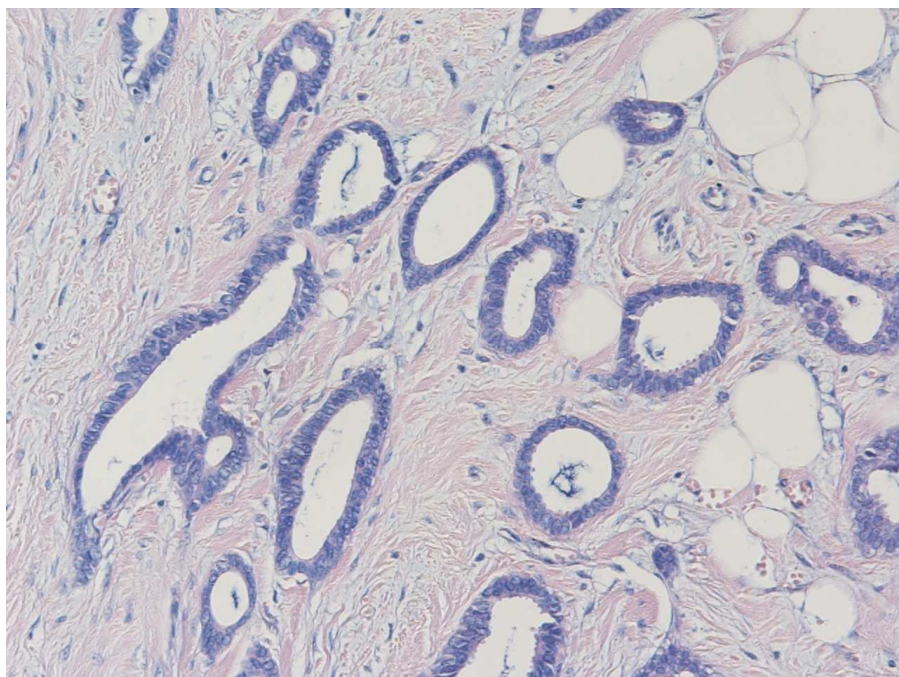
Gleason pattern 4 – splývající tubulární +
kribriformní formace



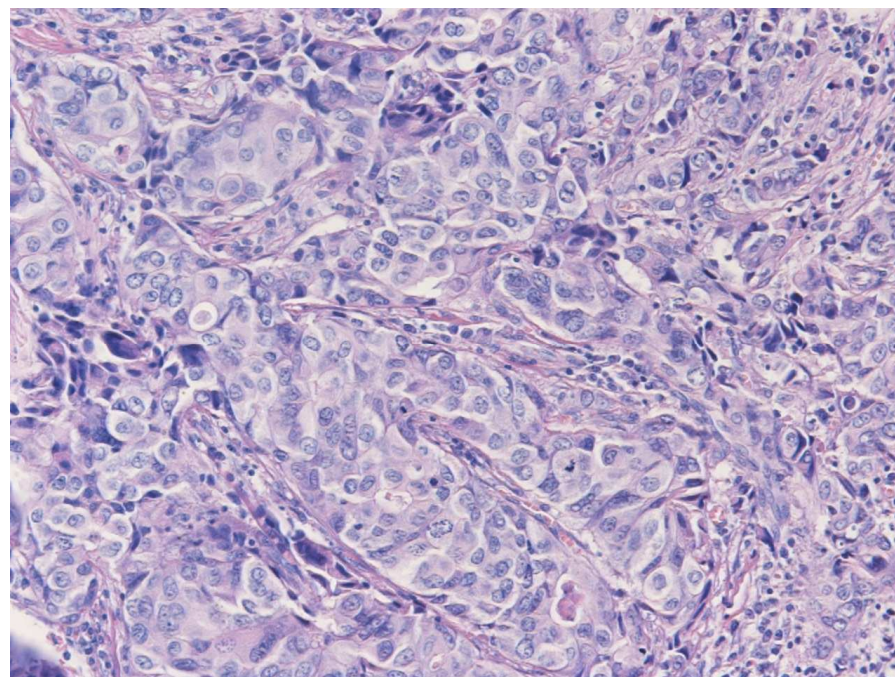
Gleason pattern 5 – solidní
růst a dissociované nádorové
buňky



Histologický grading karcinomu prsu podle skórovacího (Nottinghamského) systému



G1

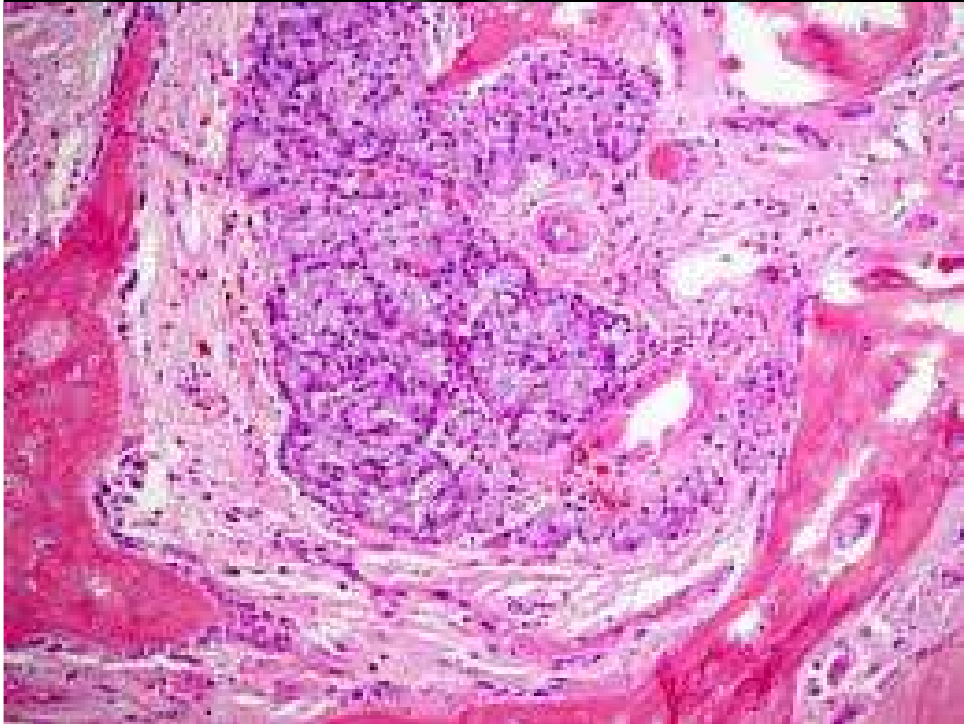
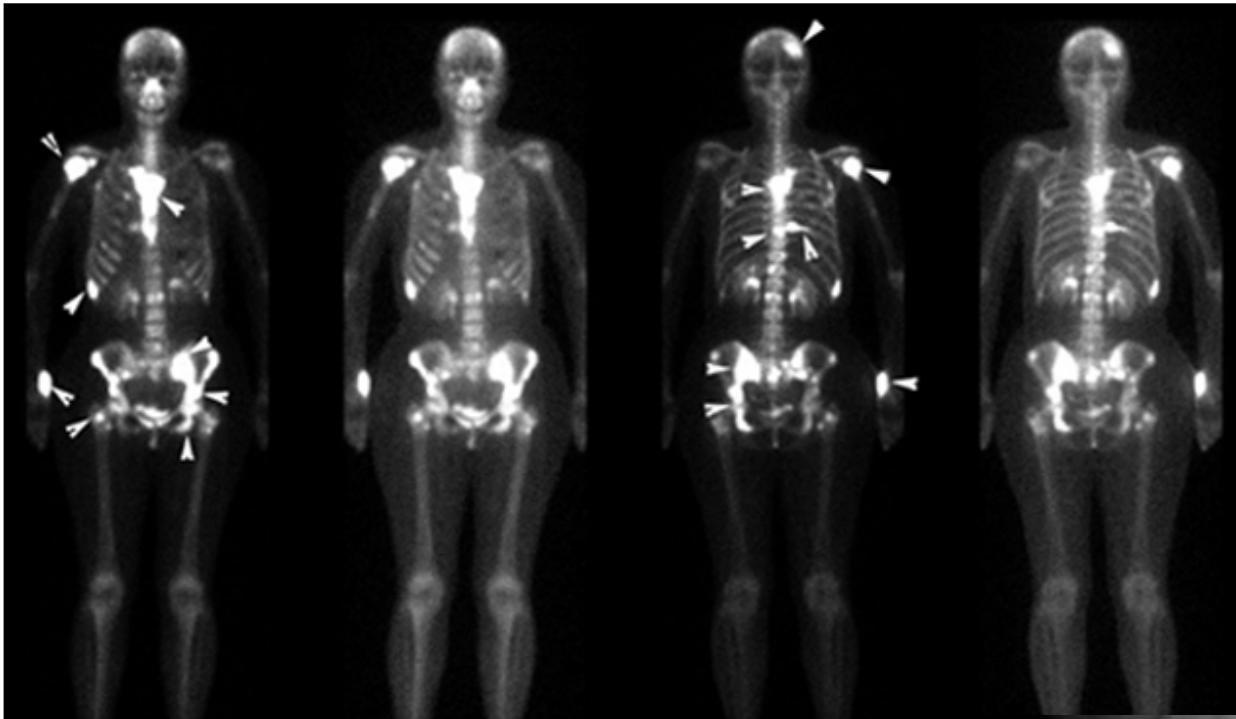


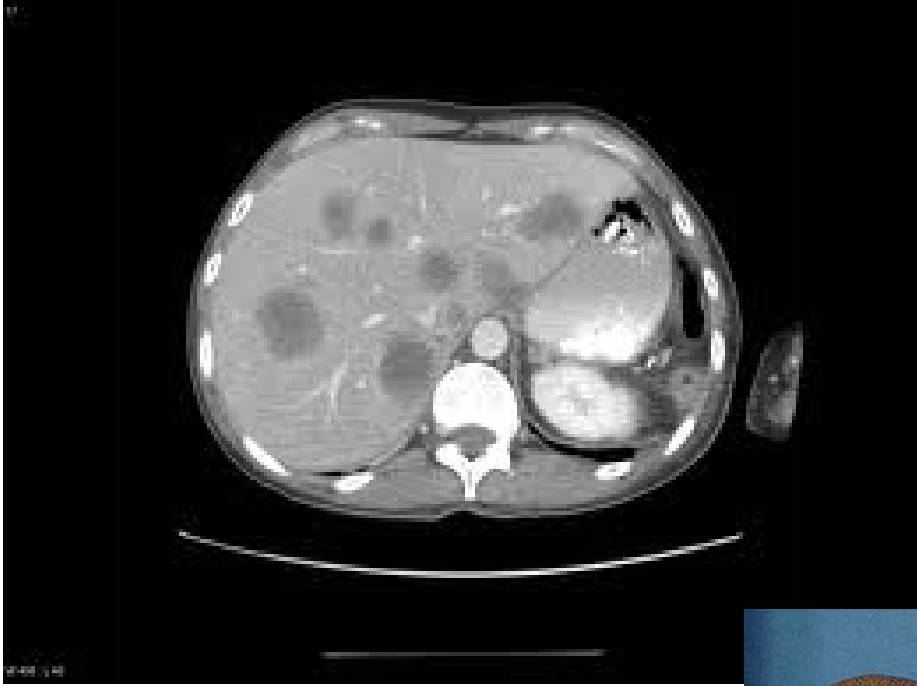
G3

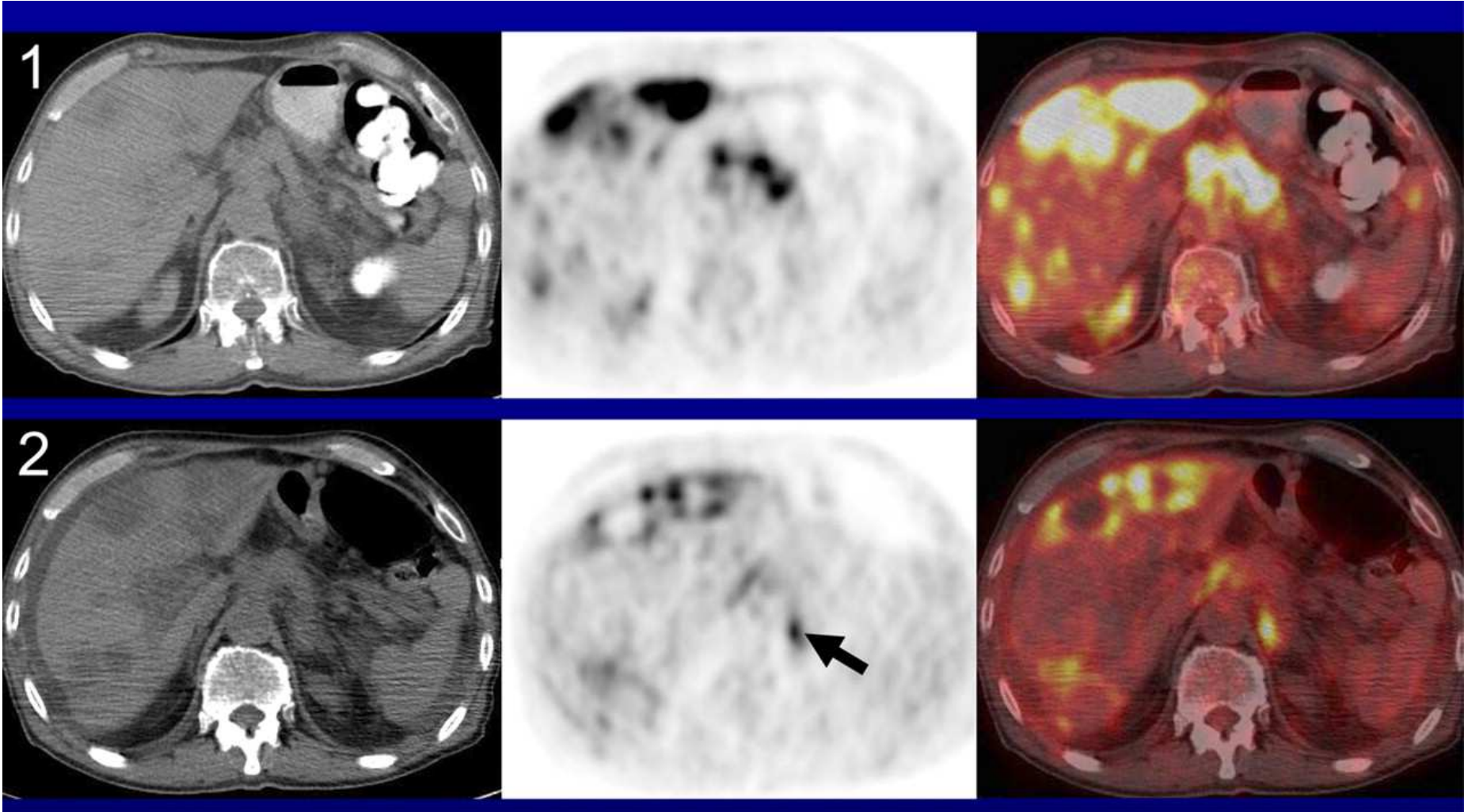
Hodnotí se zastoupení tubulární formací, jaderná variabilita a mitotická aktivita

Metastázování

- Schopnost zakládat dceřinná ložiska, bez kontinuity s výchozím nádorem.
- Cesty metastázování:
 - Lymfogenní (mízními cévami do mízních uzlin) - lokální, vzdálené
 - Hematogenní (krevními cévami, do jater, plic a kamkoliv jinam) (portální typ, systémový typ)
 - Porogenní (šíření v preformovaných dutinách, např. po pobřišnici či pohrudnici)







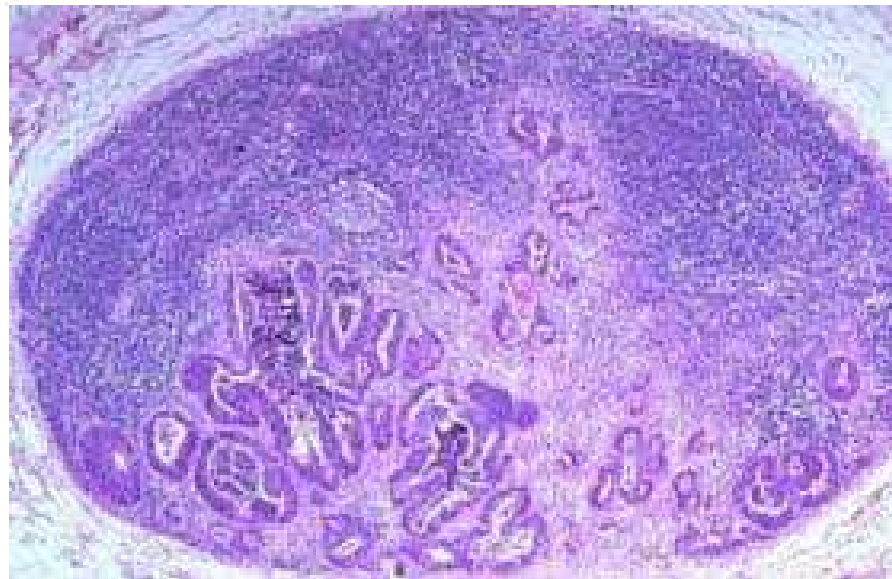


Lymph nodes

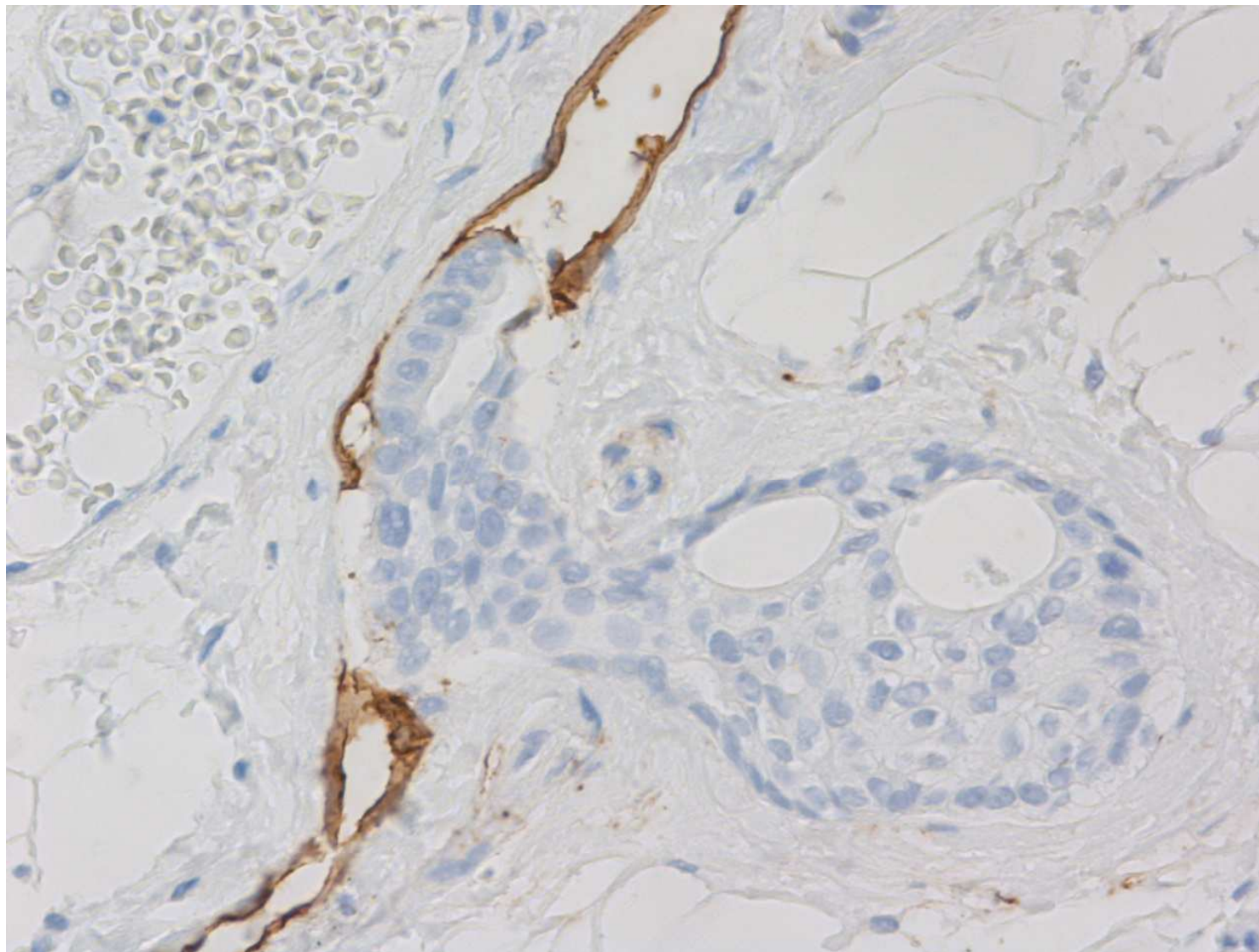
Breast

Mammary gland

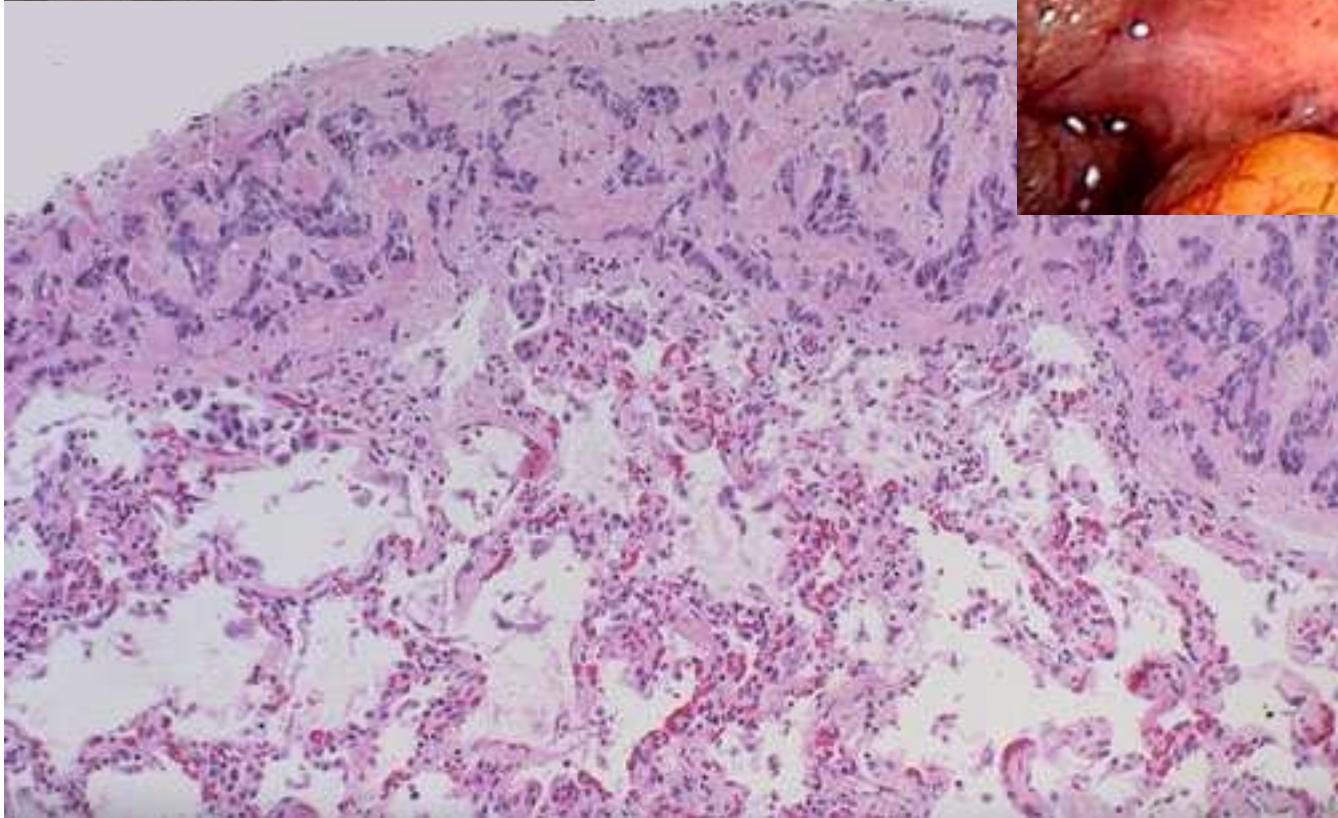
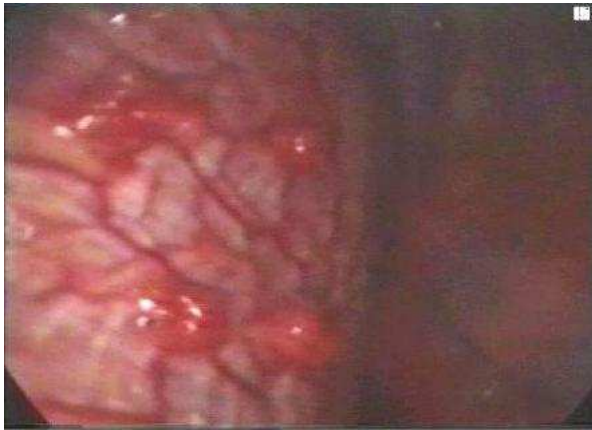
Nipple



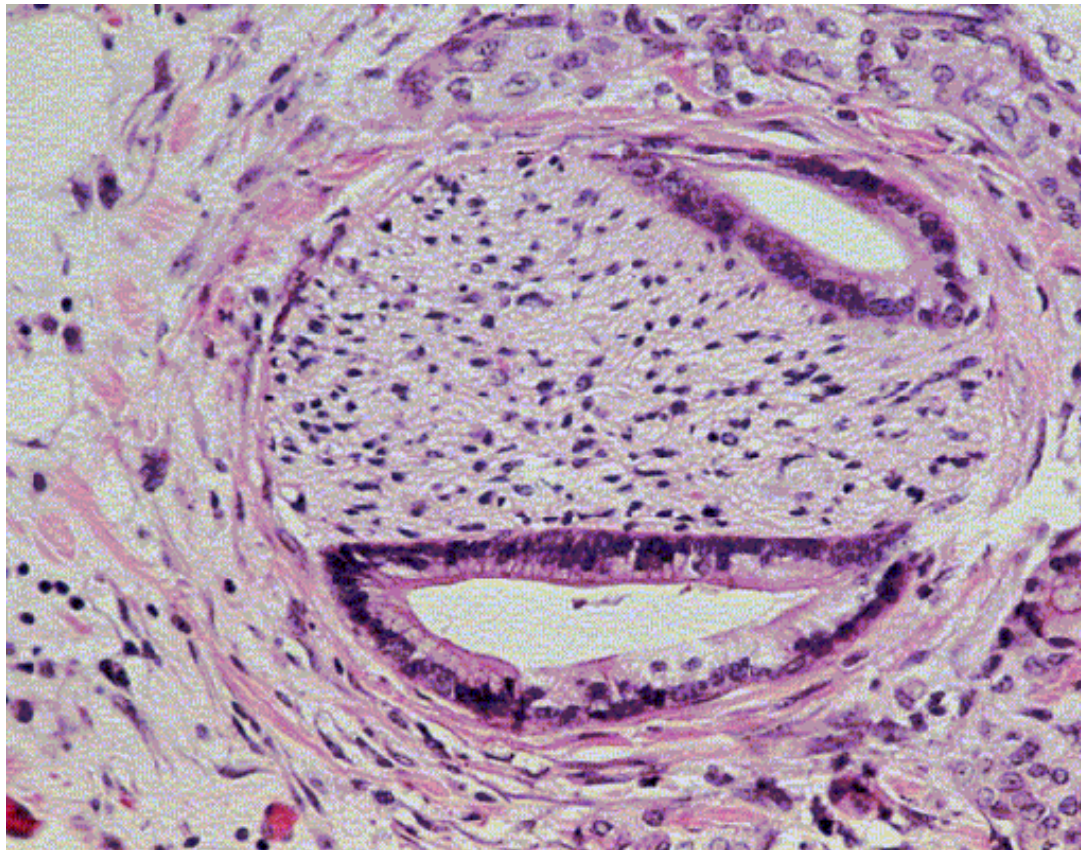
Angioinvaze — nádorový čep invaduje stěnu lymfatické kapiláry a šíří se v jejím lumen (immunohistochemicky znázorněny endothelie lymfatické cévy, protilátka D2.40)



Metastázování porogenní - implantační



Perineurální šíření adenokarcinomu pankreatu



Klasifikace solidních nádorů v praxi

Co všechno stanovuje patolog?

- Typing
- Grading
- Staging
- Rating
- Resekční okraje
- Vaskulární/perineurální invazi

„Typing“

Přesný typ nádorového procesu. Vychází ze závazných klasifikací, obvykle doporučených WHO. Každá jednotka má přidělen svůj unikátní číselný kód **ICDO** (International Classification of Diseases for Oncology)

Např. kód 8850/0 je lipom.

První číslo za lomítkem označuje biologické vlastnosti:

0: benigní

1: nejisté chování

2: carcinoma in situ

3: maligní

6: metastáza

Např. kód 8850/3 je liposarkom.

„Grading“

Stupeň diferenciace (jak moc se nádorové buňky podobají normálním buňkám)

G1: dobře diferencovaný nádor s dobrou prognózou

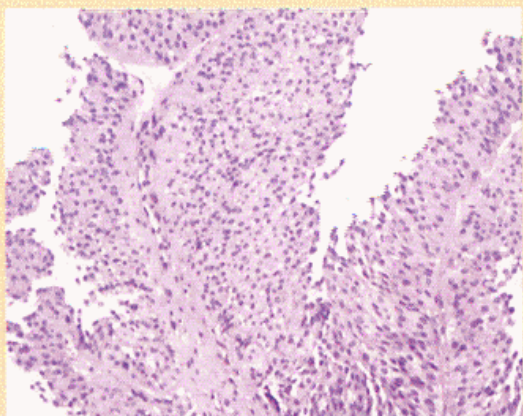
G2: středně diferencovaný nádor s prostřední prognózou

G3: málo diferencovaný nádor se špatnou prognózou

Příklad: karcinom močového měchýře

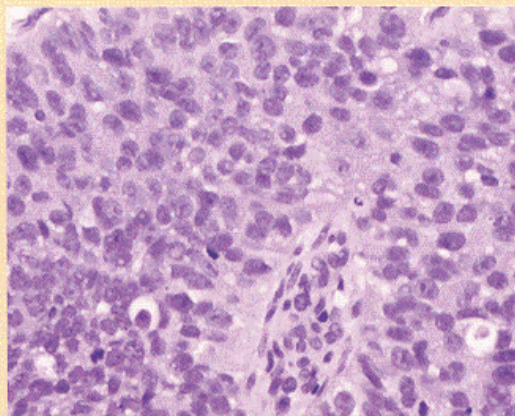
Grade 1

dobře diferencované



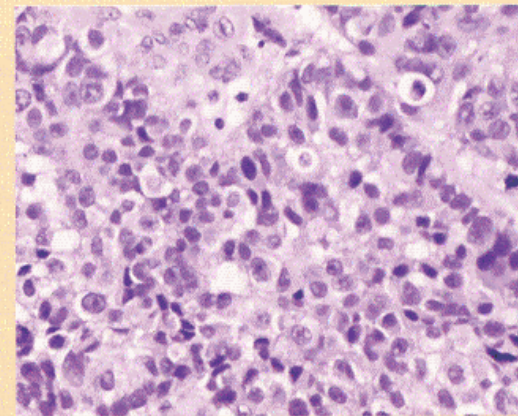
Grade 2

středně diferencované



Grade 3

málo diferencované



„Staging“

Anatomický rozsah choroby (jak dalece je nádor rozšířen) podle světově unifikovaných systémů. Každá topika má svůj vlastní systém. Kategorizace podle velikosti a anatomických bariér, které nádor svým růstem překonal.

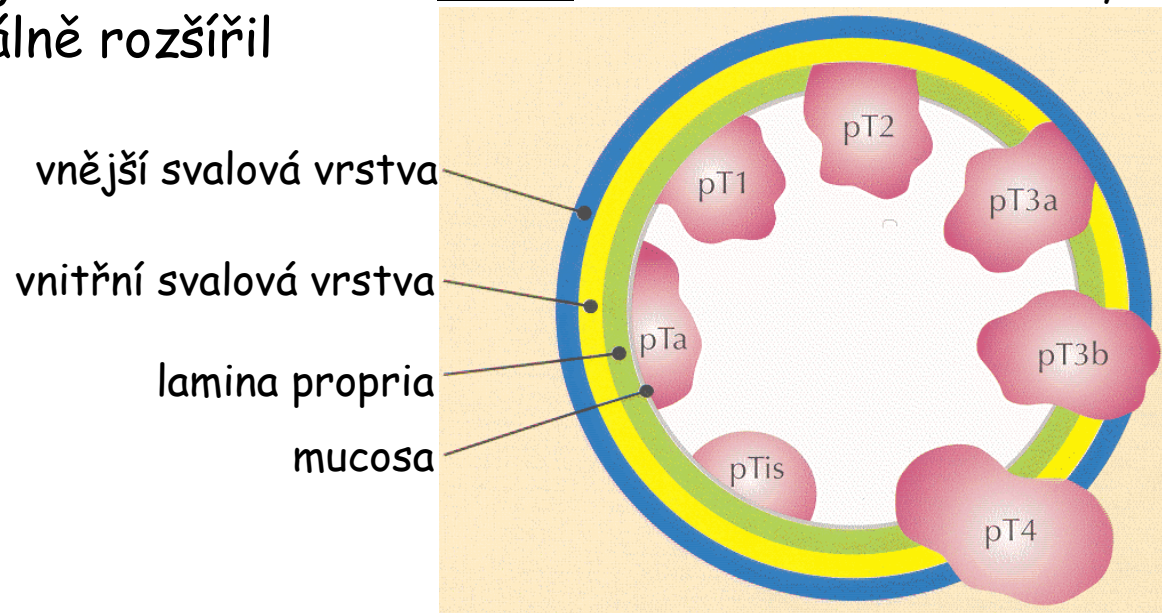
T1: malý lokalizovaný nádor

T2: větší, ale ohraničený uvnitř orgánu

T3: nádor na hranici orgánu

T4: nádor, který se lokálně rozšířil do dalších orgánů

Příklad: karcinom močového měchýře



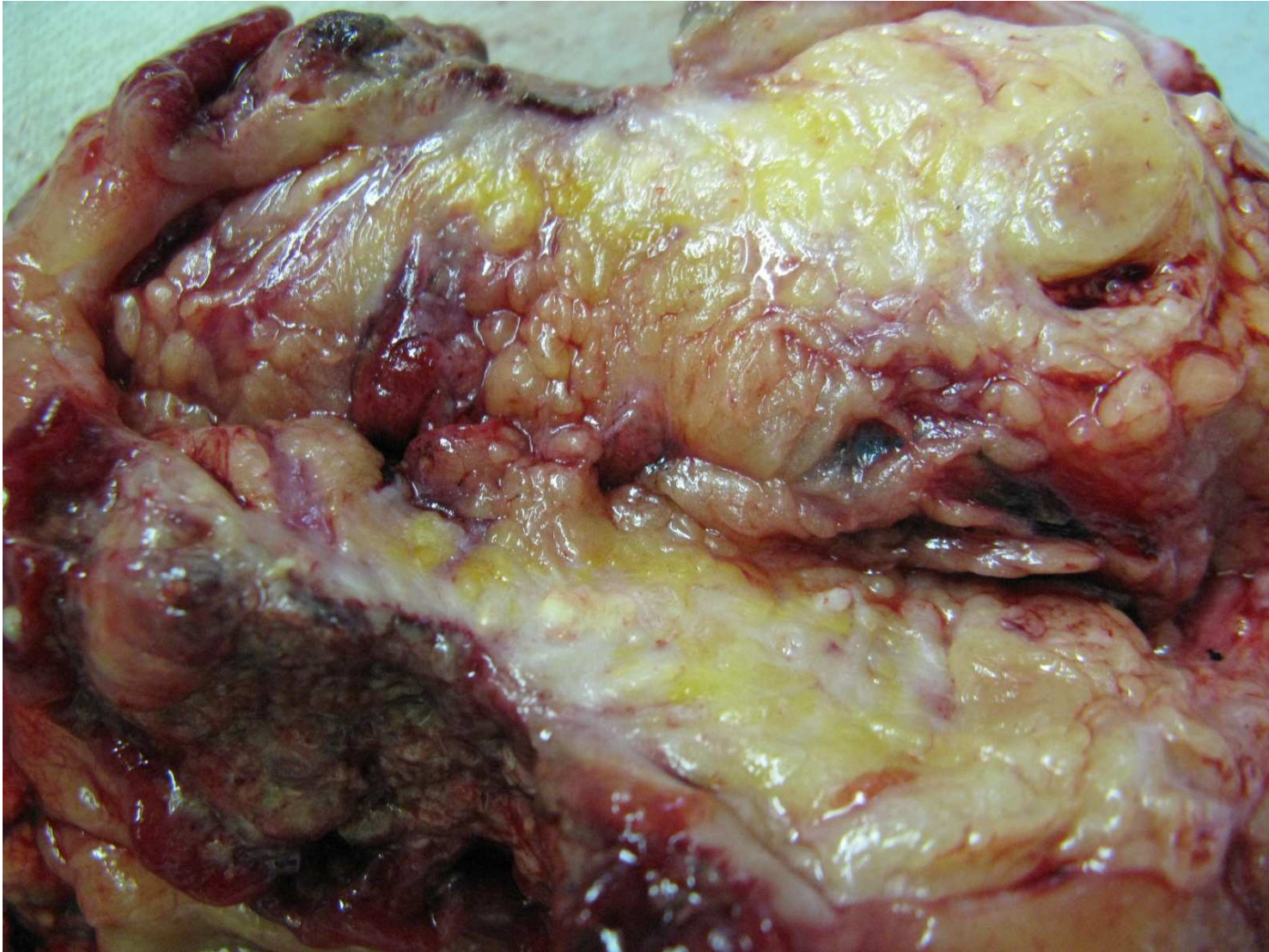
„Rating“

Změny detekovatelné na molekulární úrovni.

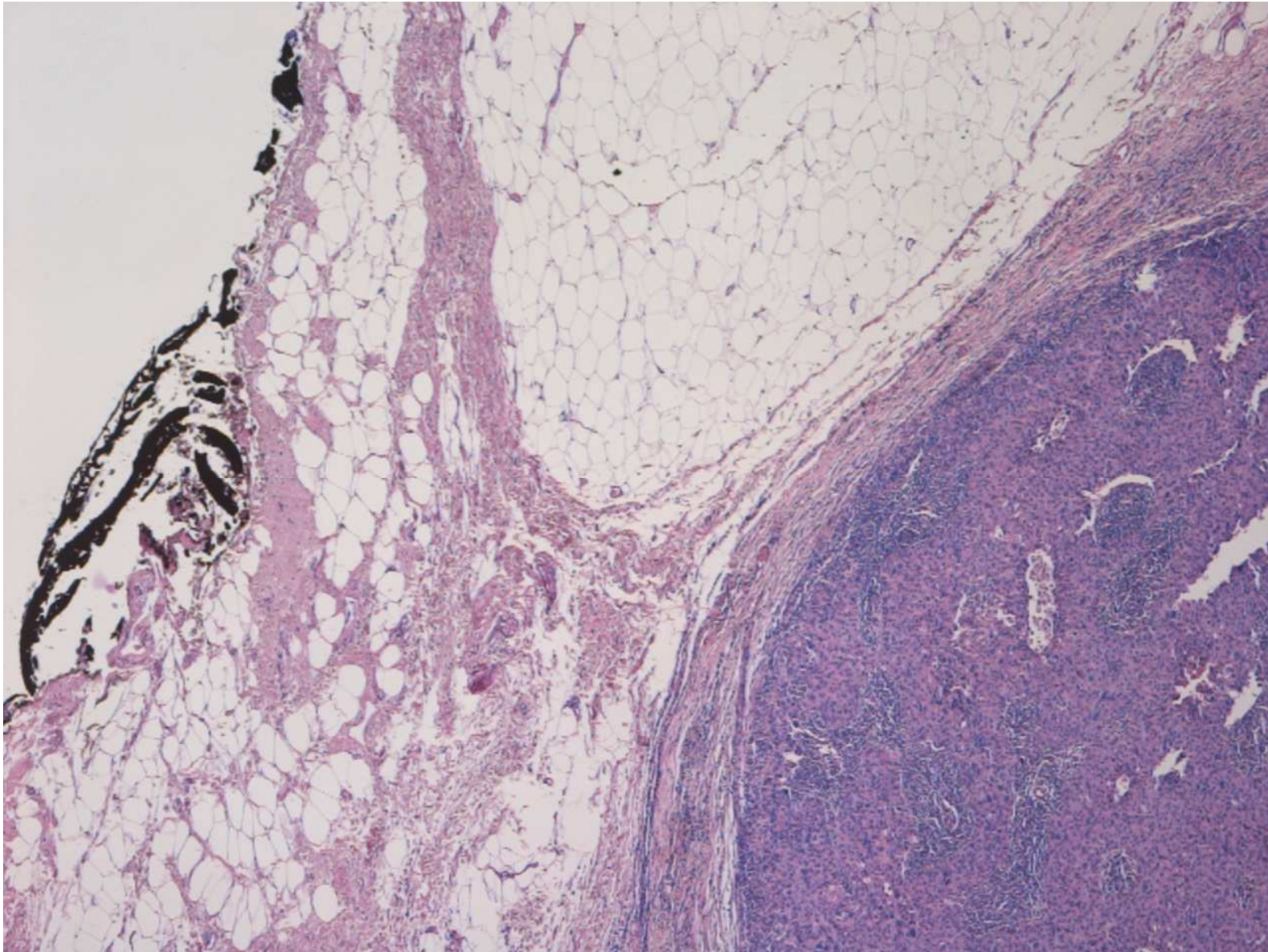
- Některé jsou přímo **diagnostické** pro danou nosologickou jednotku (např. specifické chromozomální translokace u lymfomů či některých sarkomů, specifický imunofenotyp u lymfomů či leukémií).
- Jiné mají vysokou **prognostickou** váhu a tím bezprostřední vliv na volbu terapie (např. amplifikace genu *N-myc* u neuroblastomu, amplifikace HER2/neu u karcinomu prsu).
- Další molekuly jsou cílem protinádorových léčiv a jejich přítomnost/stav v buňce **predikují** účinnost této léčby (např. Herceptin, Rituximab, Glivek,..).

Resekční okraje





Černou tuší značený okraj v mikroskopickém obraze (vlevo), nádorový infiltrát (vpravo) vzdálen od okraje 2mm.



Děkujeme za pozornost

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ