

Progresivní
změny.



Nádory a
prekancerózy



Jaroslava Dušková

Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha

Progresivní změny.

□ Progresivní změny

– definice

– **typy** (regenerace-restituce, reparace-substituce, hypertrofie, hyperplazie, metaplazie, metalaxie)

□ Poruchy růstu

– vrožené - malformace

□ aplazie, hypoplazie, (ektopická tkáň), nadměrný vývin (mega-), asymetrie

– získané - nenádorové

□ reparace-substituce, hypertrofie, hyperplazie, metaplazie

□ atrofie,

– potenciálně přednádorové (vrožené i získané)

□ dysplazie, anaplazie

Nádory a přednádorové stavy (prekancerózy)

- Tumor versus neoplazie
- Definice nádoru
- Dvojí podstata nádorového procesu
 - nemoc DNA
 - imunita
- Kancerogeny (fyzikální, chemické, biologické)
- Klasifikace nádorů podle biologického chování
- Růst nádorů
- Metastázy: definice, typy
- Klasifikace nádorů histogenetická
- Popisné kategorie maligních nádorů
 - typing (MKN-O)
 - grading
 - staging (TNM)
 - rating
- Pseudotumory : definice, vztah k nádorovým procesům a prekancerózám
- Prekancerózy: definice, vztah k nádorovým procesům a pseudotumorům

Progresivní změny

Def.:

děje vedoucí k náhradě
poškozených tkání,
popř. přizpůsobení organismu
podmínkám zevního či vnitřního
prostředí

Progresivní změny 1/2

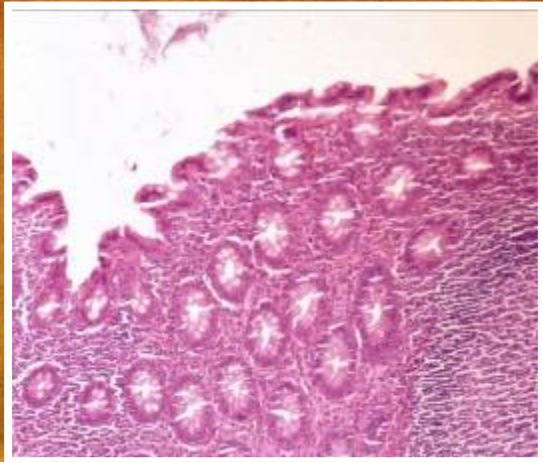
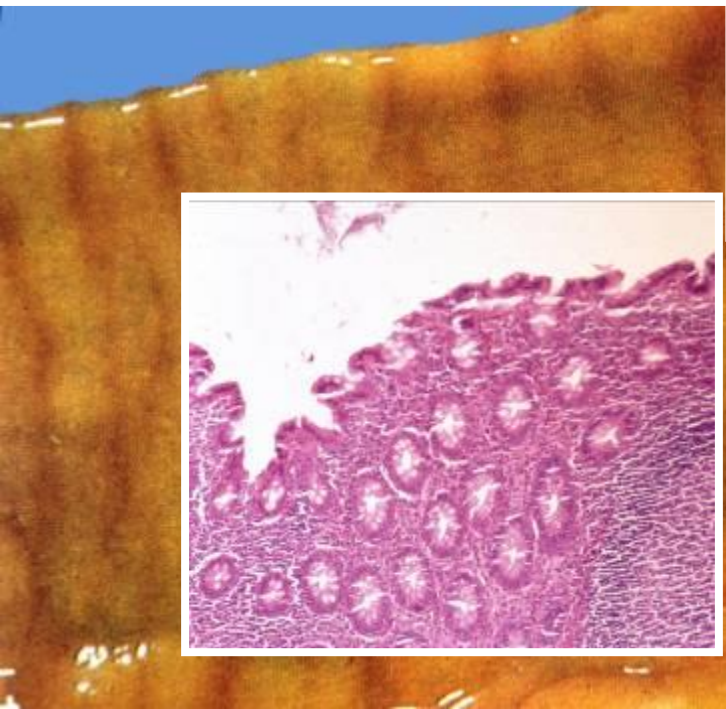
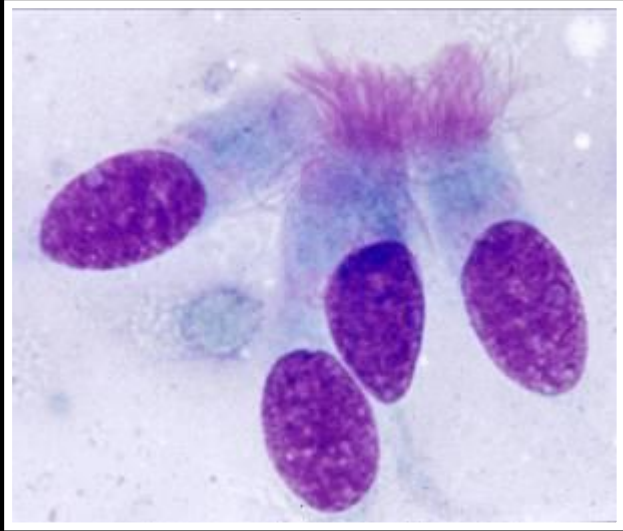
- **Regenerace** - obnovení původního stavu
- **Reparace** – náhrada méně hodnotnou tkání
- **Hypertrofie** – zbytnění orgánu zvětšením

buněk

Progresivní změny 2/2

- **Hyperplazie** – zbytnění orgánu množením buněk
- **Metaplazie** – přeměna jedné diferencované tkáně v jinou diferencovanou tkáň
- **Adaptace** - přizpůsobení (funkční)

Děje se metaplazií, hypertrofií, hyperplazií, metaplazií (přestavbou).



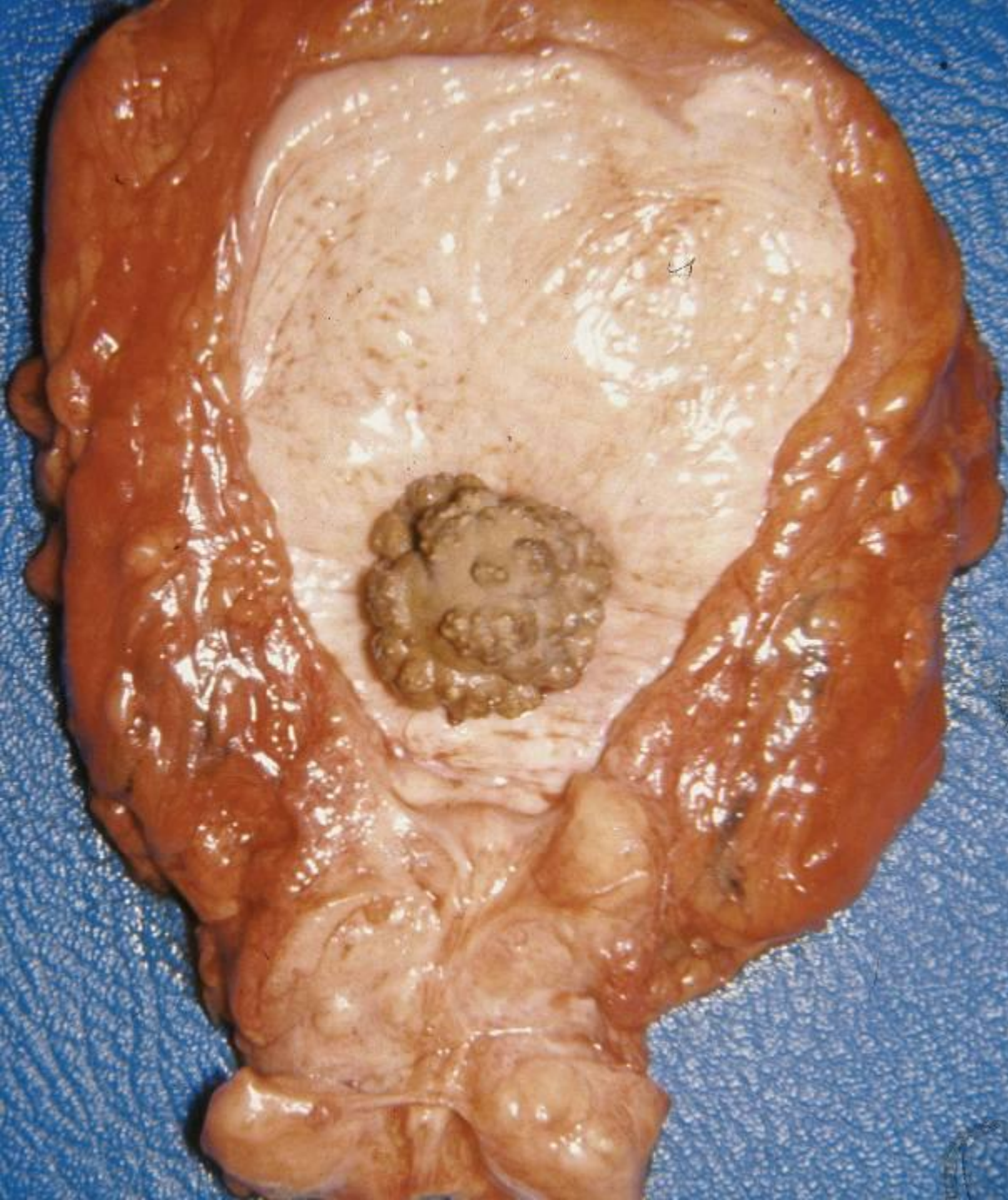
Regenerace
- epitely



Cicatrix myocardii post infarctum



Hypertrofie kosterních svalů



Urocystolithiasis

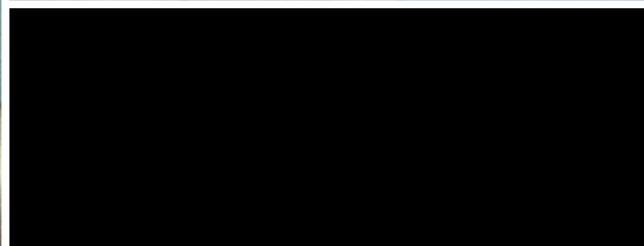
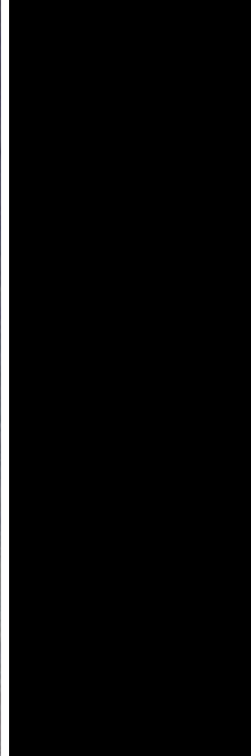
Hypertrophia
trabecularis
tunicae
muscularis
vesicae
urinariae

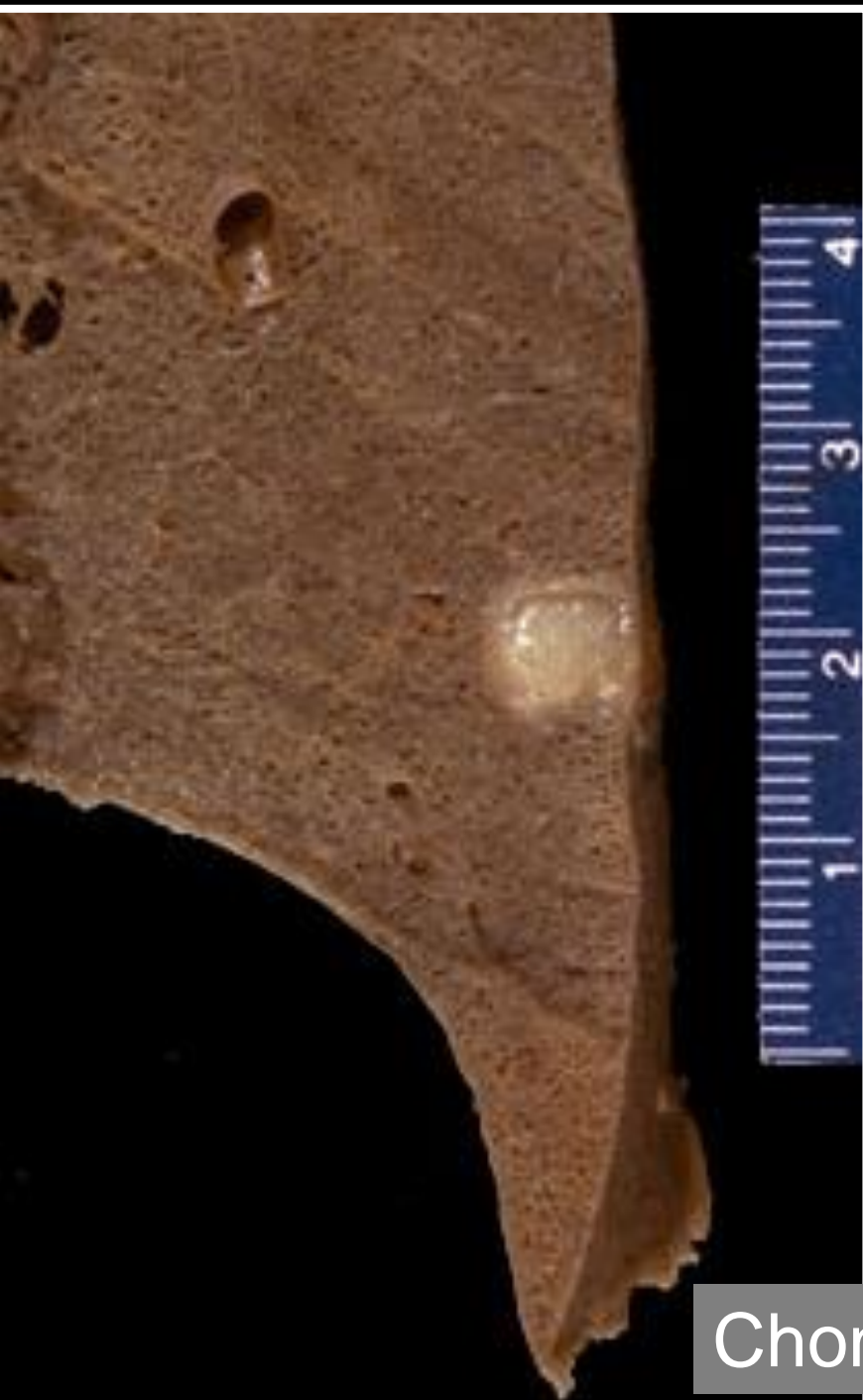
Hyperplasia
adenomyomatosa
prostatae

Nenádorové (a přednádorové) poruchy růstu – II

MALFORMACE

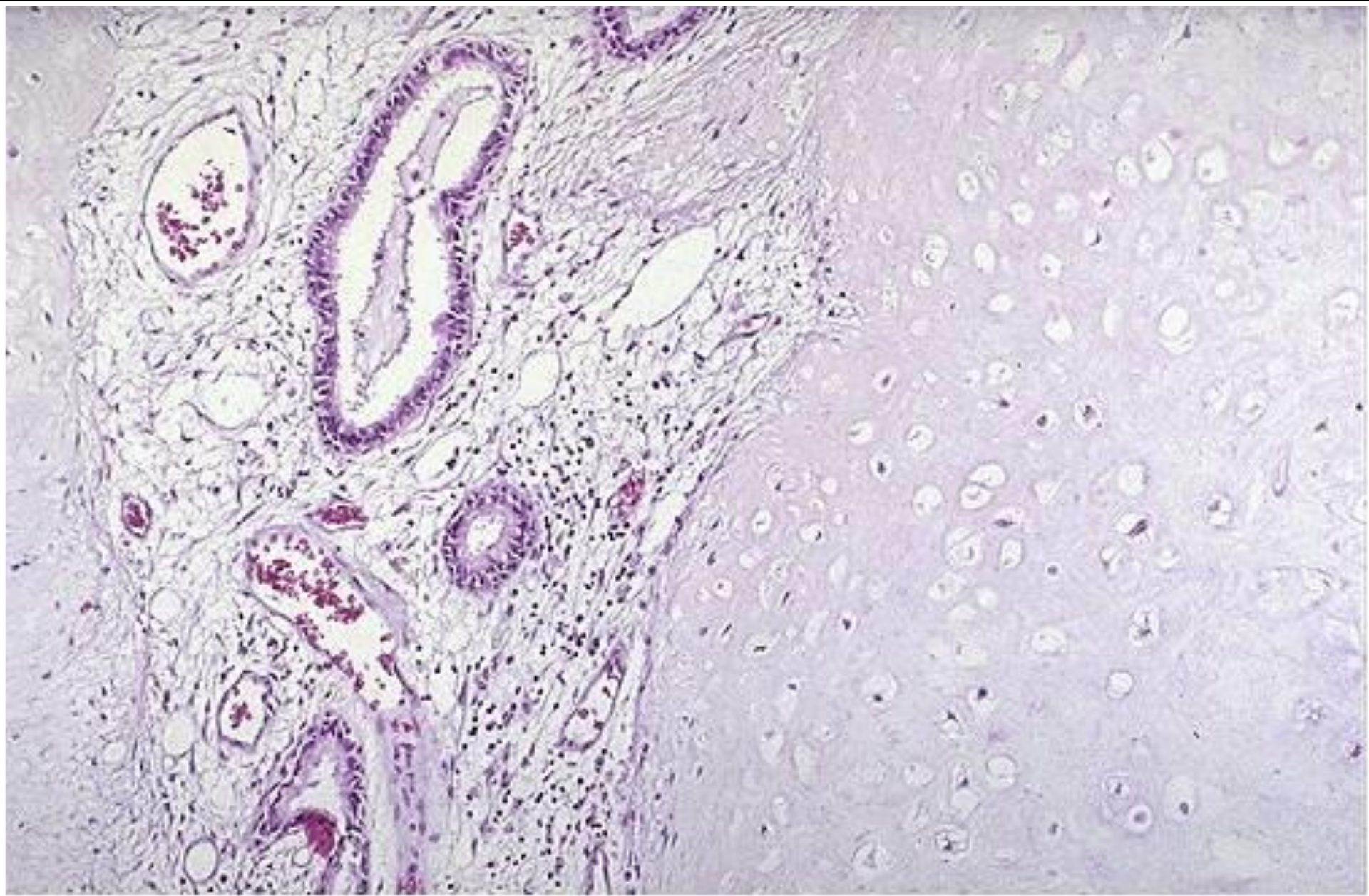
- úplný či částečný nevývin
(aplasia, hypoplasia)
- asymetrie
- nadměrný vývin (mega–)
- hamarcie
- choristie
- ektopická tkáň





Chondrohamartom

Chondrohamartom



Tumor



jakékoli ZDUŘENÍ

NEOPLASIE



NÁDOR

Definice historická:

trvalá

abnormální

relativně autonomní

proliferace buněk

NÁDORY – *historie I.*

Ramayana – 2000 př.n.l.

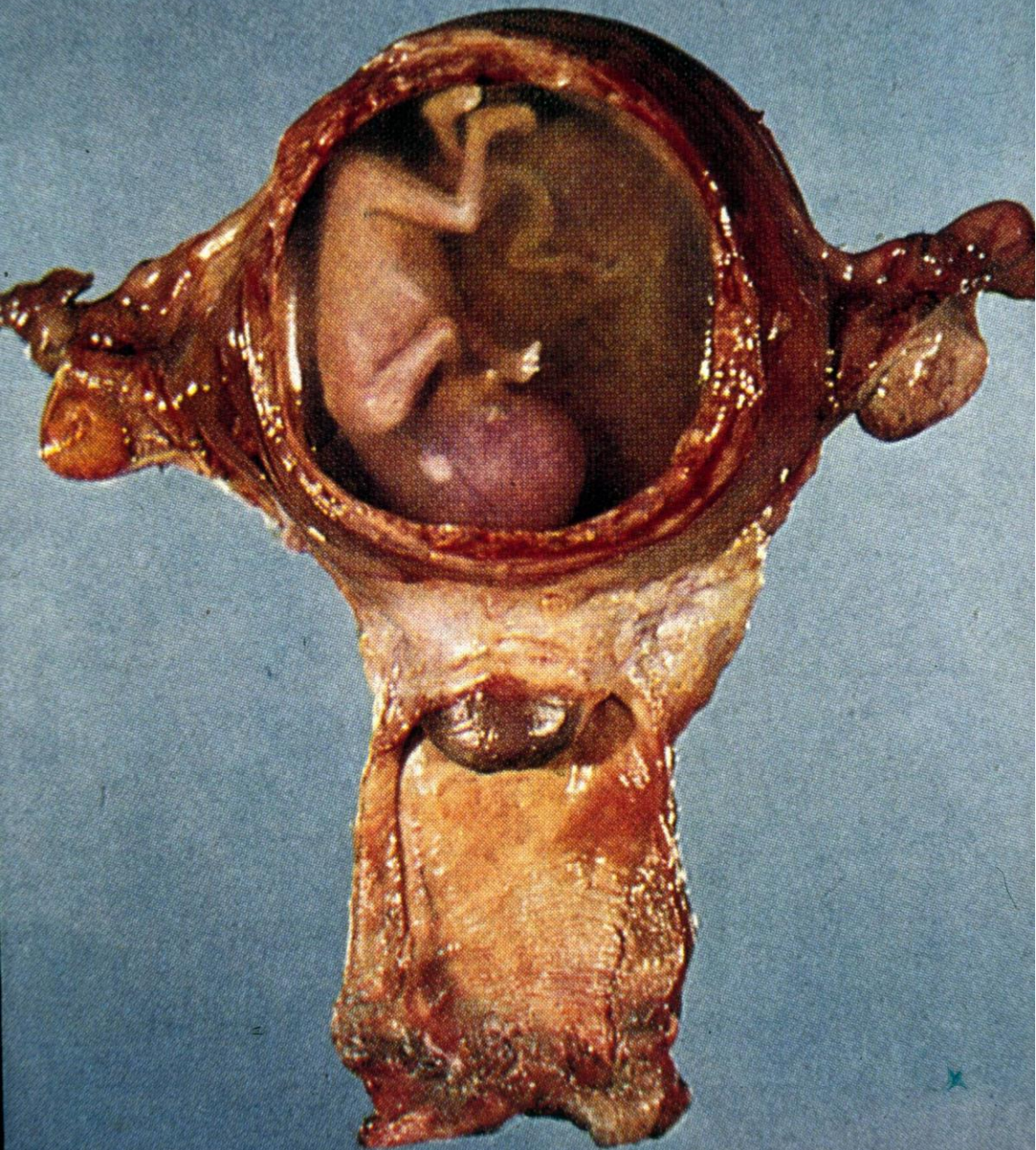
- *terapie chirurgická*
- *chemoterapie arsenovými
sloučeninami*

NÁDORY – *historie II.*

Galen – 131–201n.l.

TUMORY

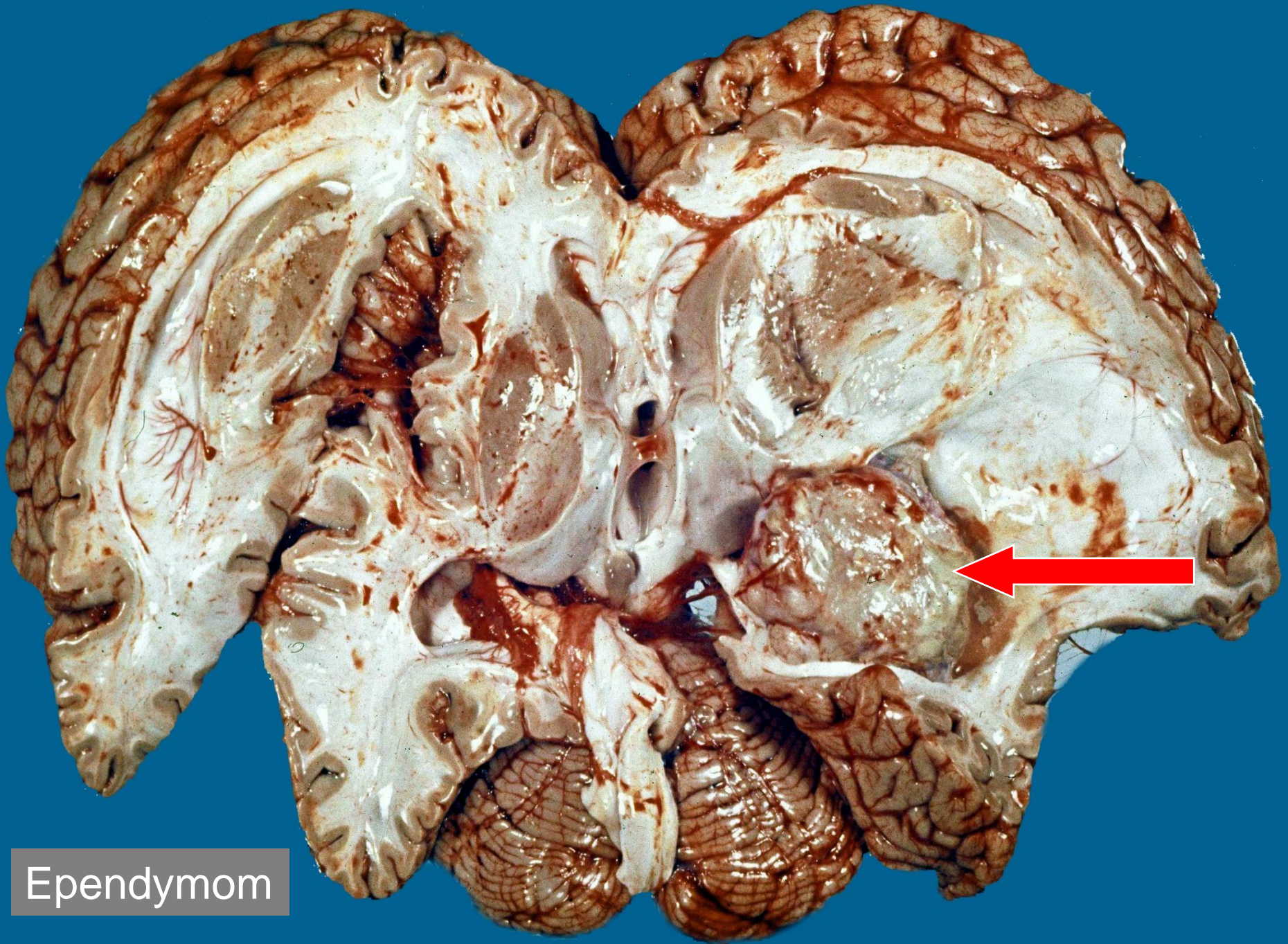
- **v souladu** s přírodou
gravidita
- **přesahující** přírodu
zánětlivé, reparativní, callus
- **proti** přírodě
pravé novotvary



Normální
těhotenství



Makrocystóza ledvin



Ependymom

NÁDOR

Definice současná:

- onemocnění DNA
- postupná akumulace
genetických abnormalit
- únik z imunologického dozoru

Regulátory buněčného cyklu

– řízení buněčné proliferace

- cykliny a cyklin dependentní kinázy **cdk**
- **cdk** sdružené inhibitory **cki**
- růstové faktory **TGF**
- adherence buněk (kolagen, fibronectin)
- retinoblastomový protein **pRb**
- **E2F** transkripční faktory

Molekulárněbiologická a morfologická nádorová progrese

Norm.buňka

ztráta
kontroly
růstu

ztráta
kontroly
apoptózy

ztráta kontroly
stárnutí

genomová nestabilita

aktivace proteáz

Metastazující tu. buňka

dysplasia

adenoma

infiltrating

carcinoma

Molekulárněbiologická

Morfologická

progrese nádoru

Kancerogeny – vlivy schopné zvýšit riziko nádorového procesu

- fyzikální - záření, teplo...
- chemické – PCB, součásti dehtu,
- biologické
 - bakterie (H. pylori)
 - viry
 - paraziti (schistosoma haematobium)

Onkogenní viry

DNA

- HPV
- SV 40 – polyoma
- Adenoviry
- Herpesviry
 - Epstein– Barr
- Hepatitis B

RNA

- Rousova sarkomu
- Leukemie
- HIV

NÁDORY – *růst*

benigní

expanzivní

hraniční – lokálně destruktivní

maligní

infiltrativní

METASTÁZY

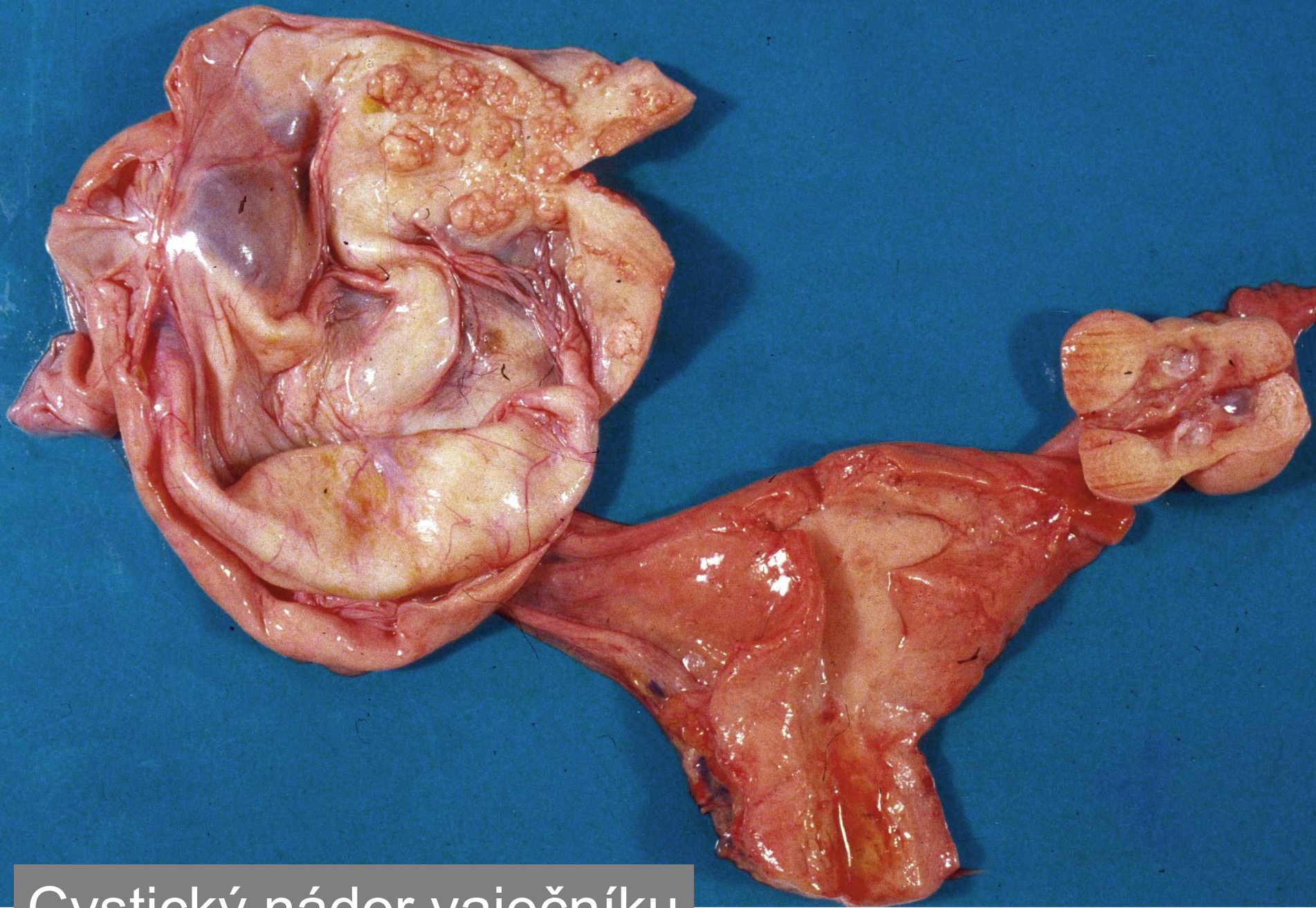
Metastáza

Def.:

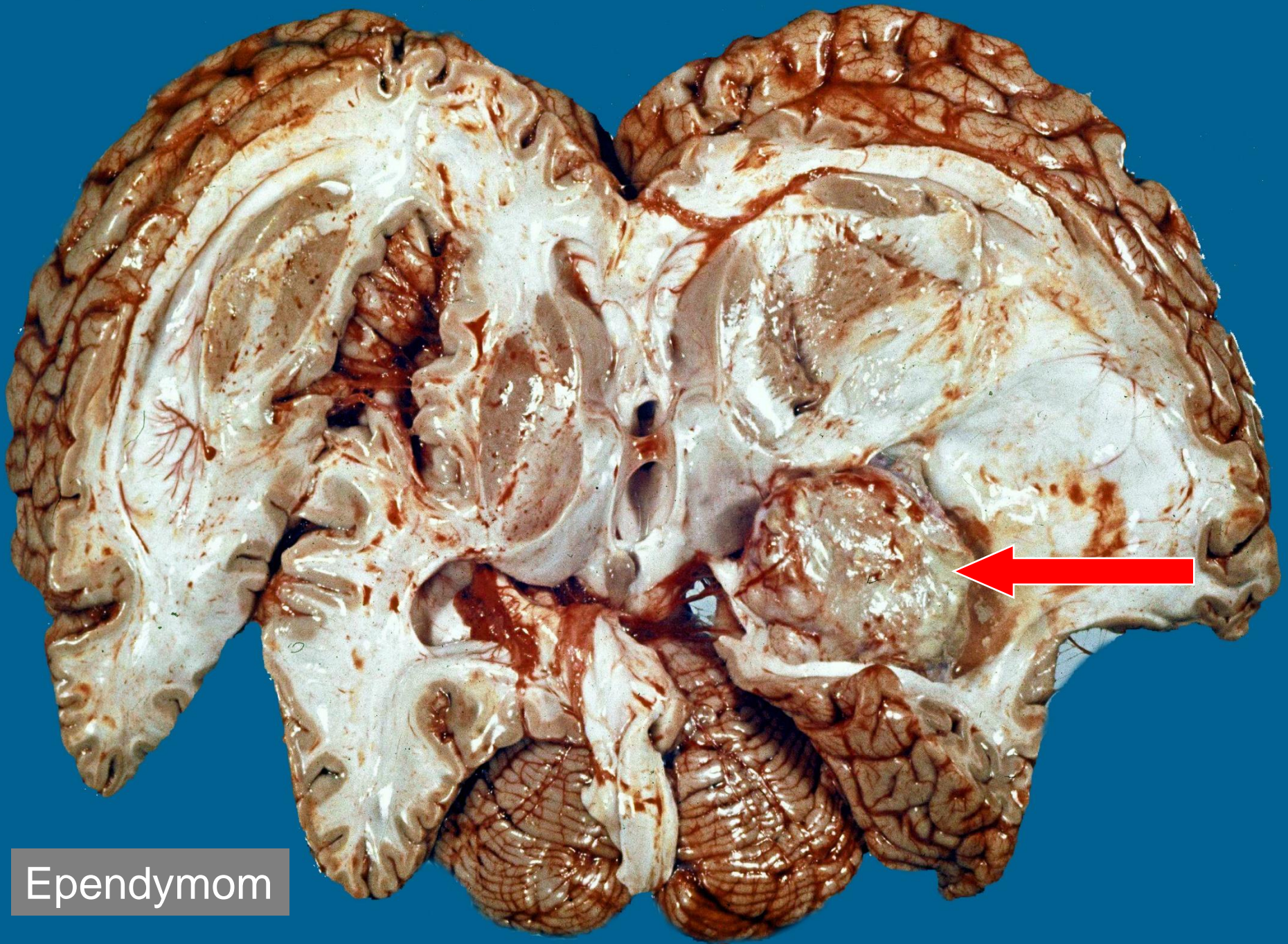
Vývoj druhotného nádorového ložiska na vzdáleném místě

Cesty metastazování

- *implantace – v tělesných dutinách*
- *lymfatickou cestou do uzlin*
- *krevní cestou*



Cystický nádor vaječníku

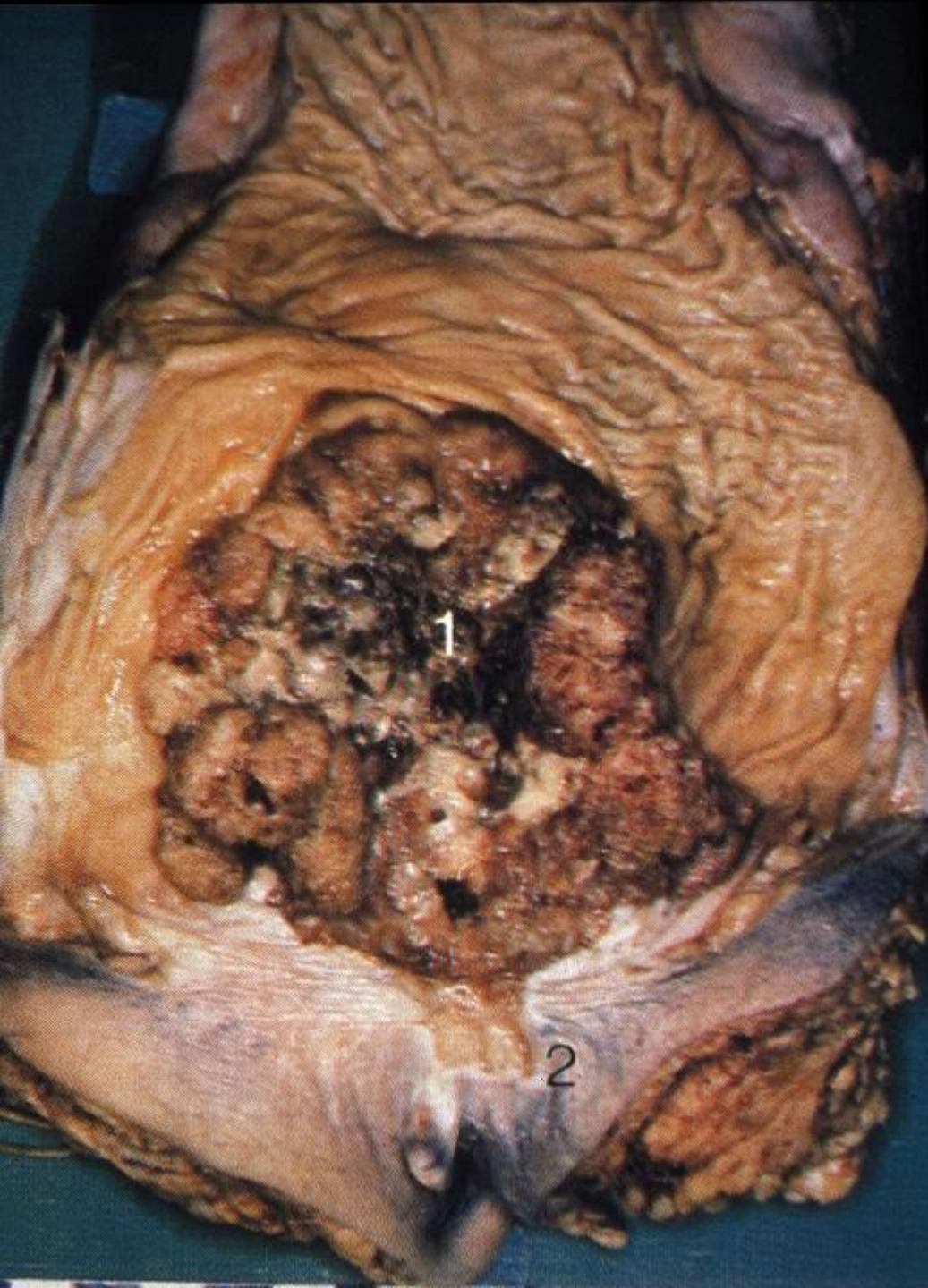


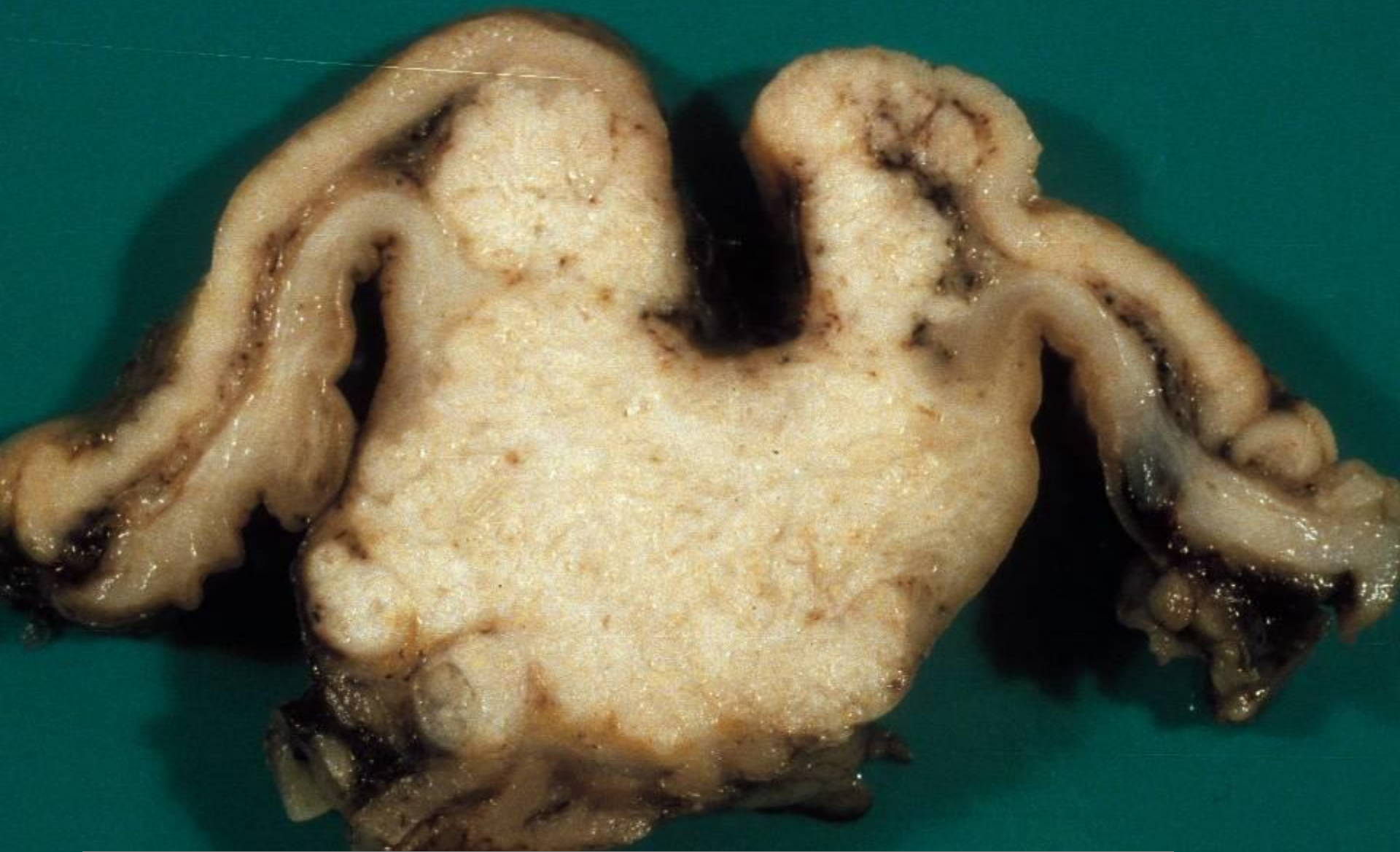
Ependymom



Karcinom ledviny

Karcinom rekta
– exofytický růst





Karcinom žaludku– endofytický růst

Metastázy v játrech – karcinom slinivky





lymphangiopathia
carcinomatosa

Karcinom plic

Metastasis Inn.
tracheobronchialium



meta gl. suprarenalis

NÁDORY – *klasifikace*

HISTOGENETICKÁ

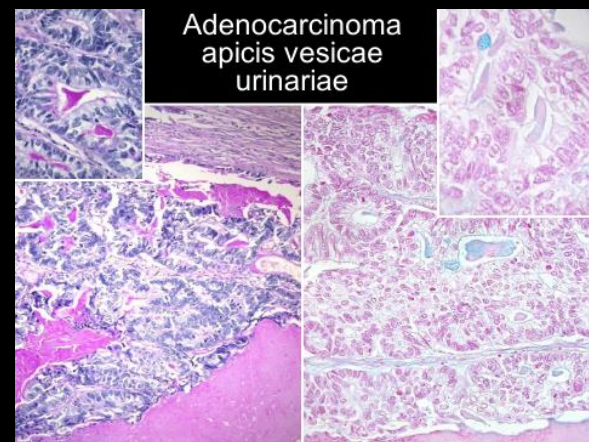
- mesenchymové
- epitelové
- neuroektodermové
- smíšené, teratom
- trofoblastické
- mezoteliom

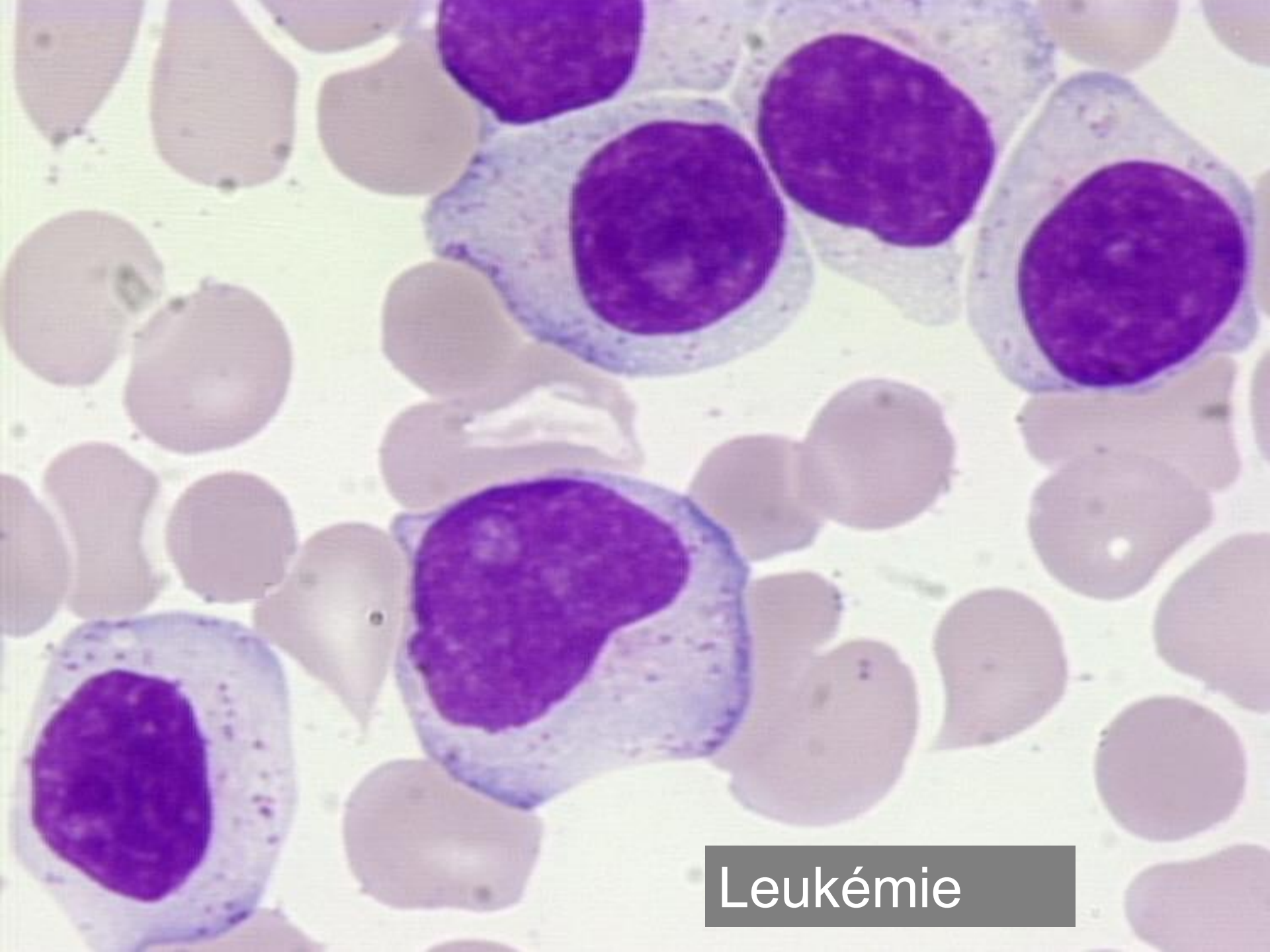
Adenokarcinom vrcholu močového měchýře



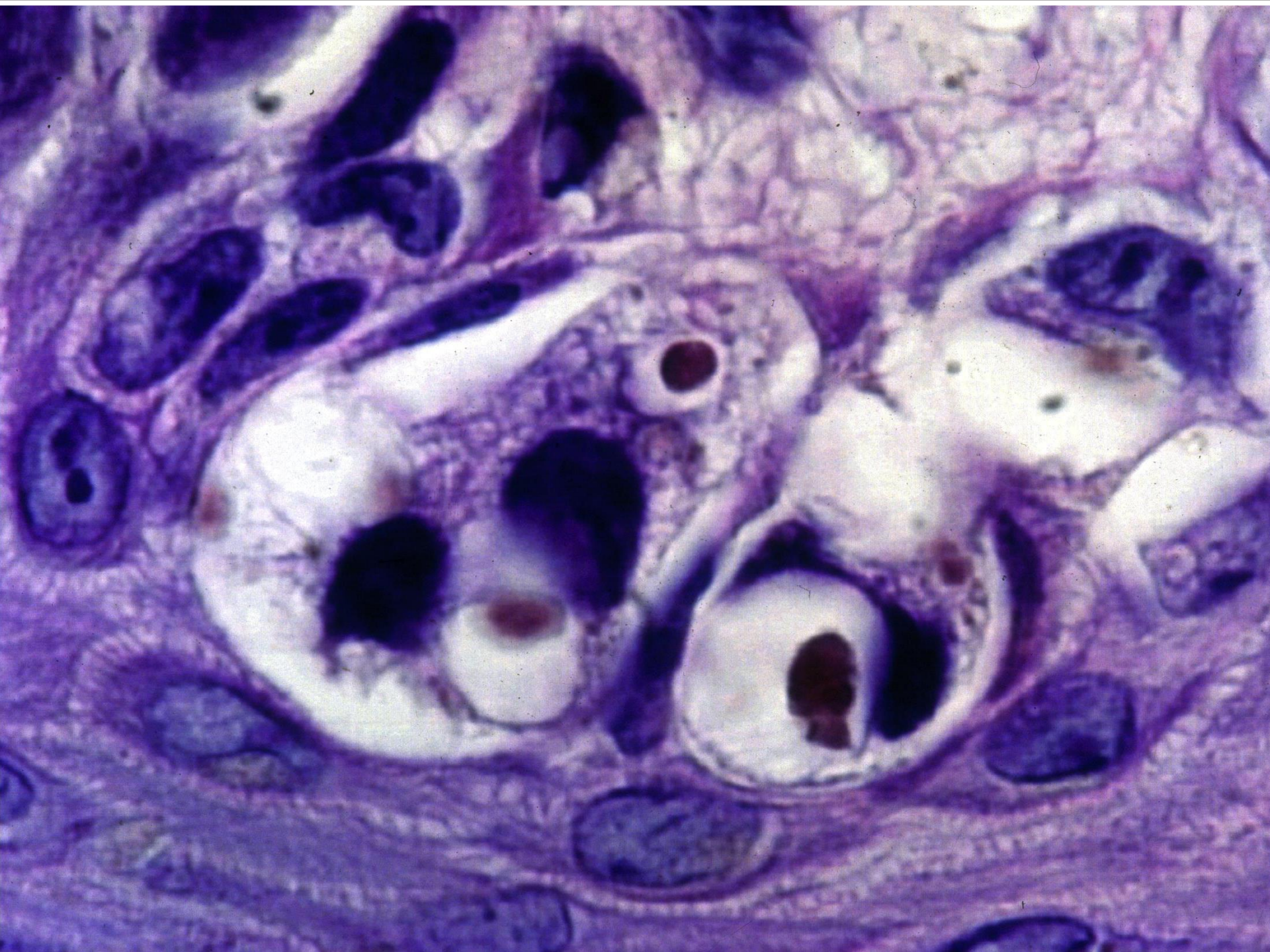
40 mm

ÚP I.LF UK a VFN, Praha





Leukémie



NÁDORY – *cytologie*

Benigní podobné nenádorovým

Maligní buněčná pleomorfie

JADERNÉ RYSY:

hyperchromasie

(polyploidie, aneuploidie)

hrubá struktura chromatinu

irregular jaderná membrána

velká a/nebo mnohočetná jádérka

MALIGNÍ NÁDOR

TYPING MKN-O

GRADING G1 G2 G3

STAGING pT pN pM



Tumour -**N**oduli-**M**etastases

NÁDORY

produkty nádorových buněk

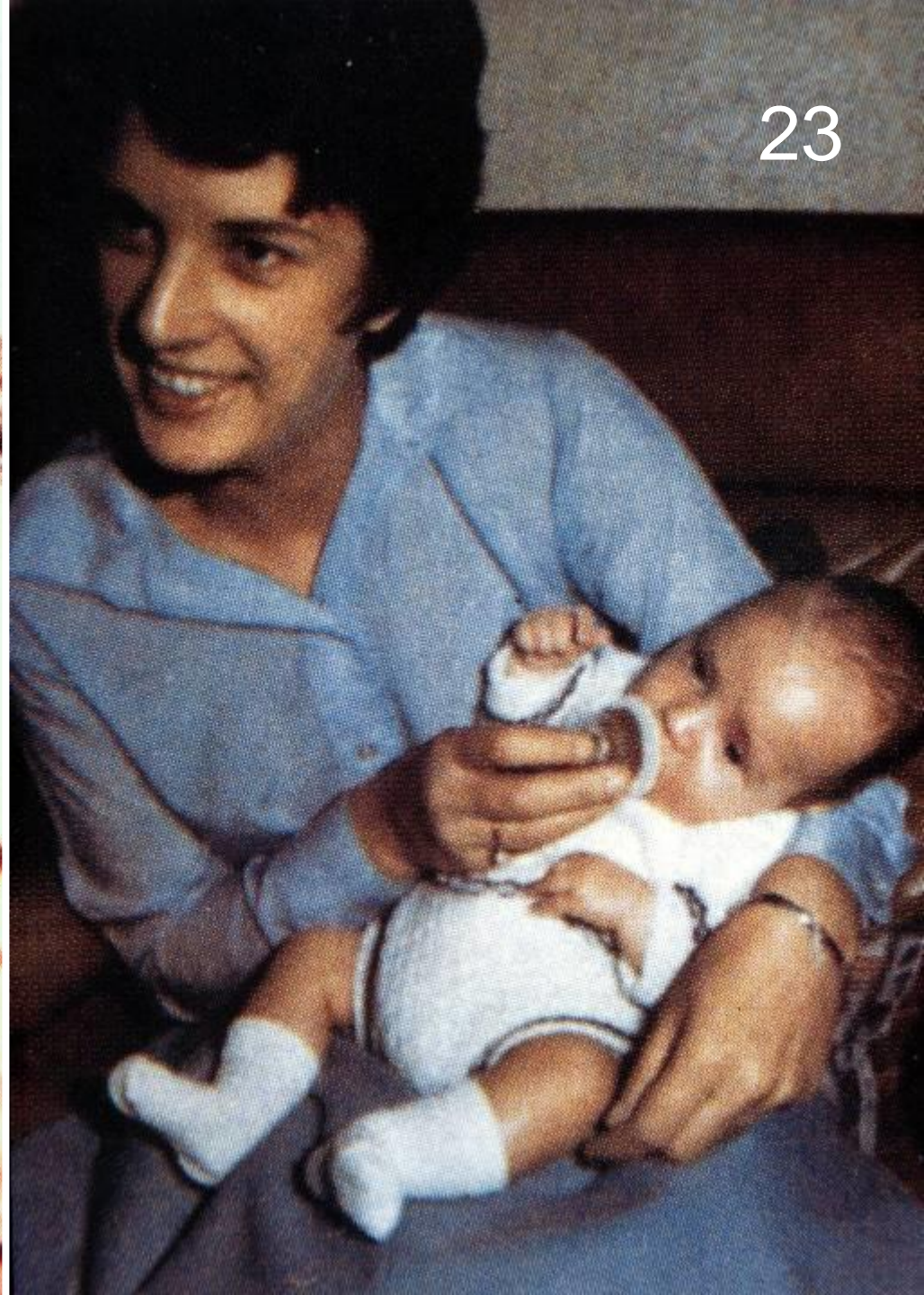
- immunoglobuliny
- osteiod
- keratin
- hlen
- melanin
- HORMONY

Akromegalie

19



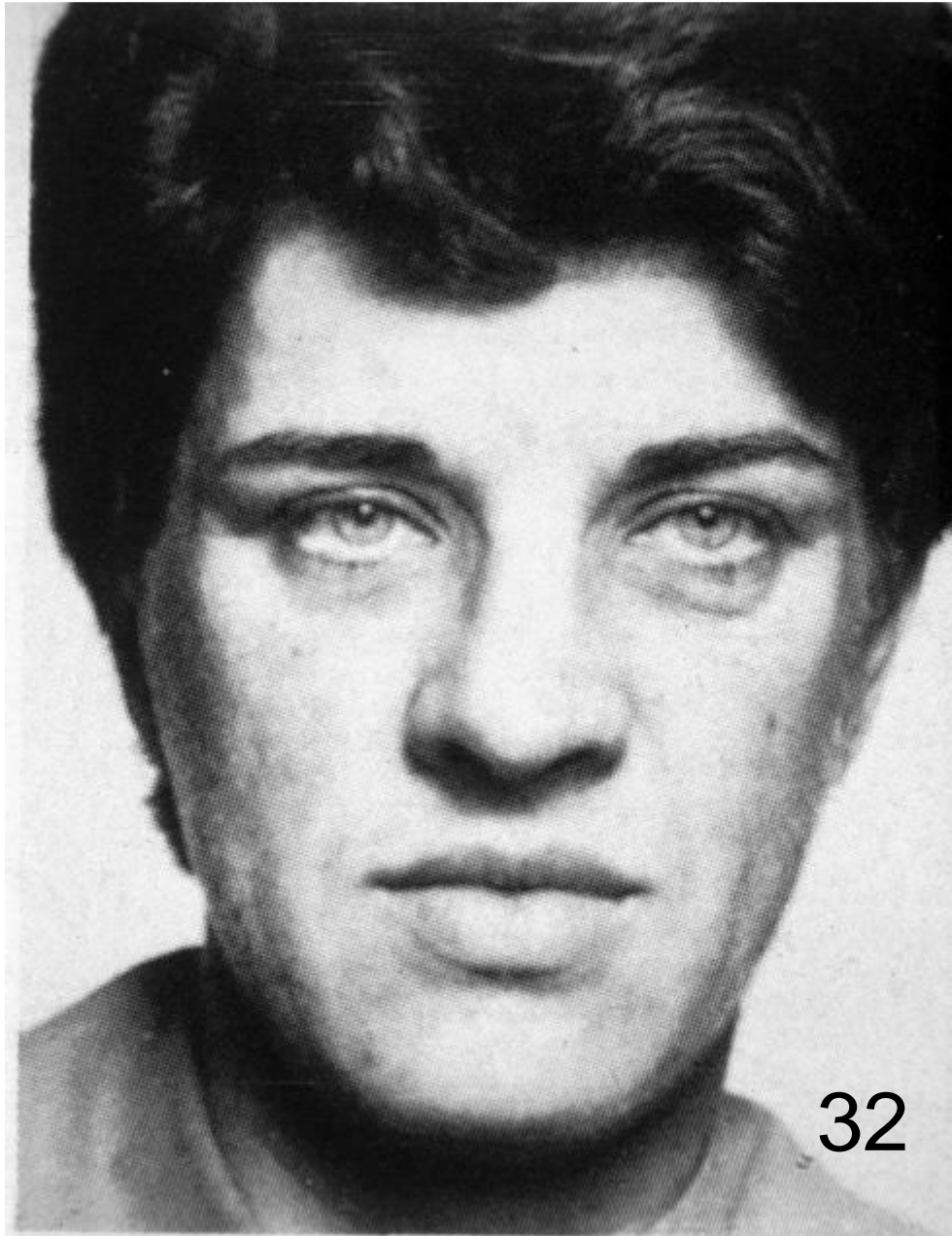
23



Acromegalie

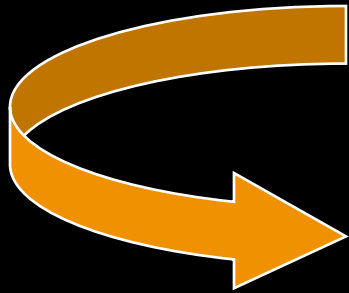


28



32

Tumor

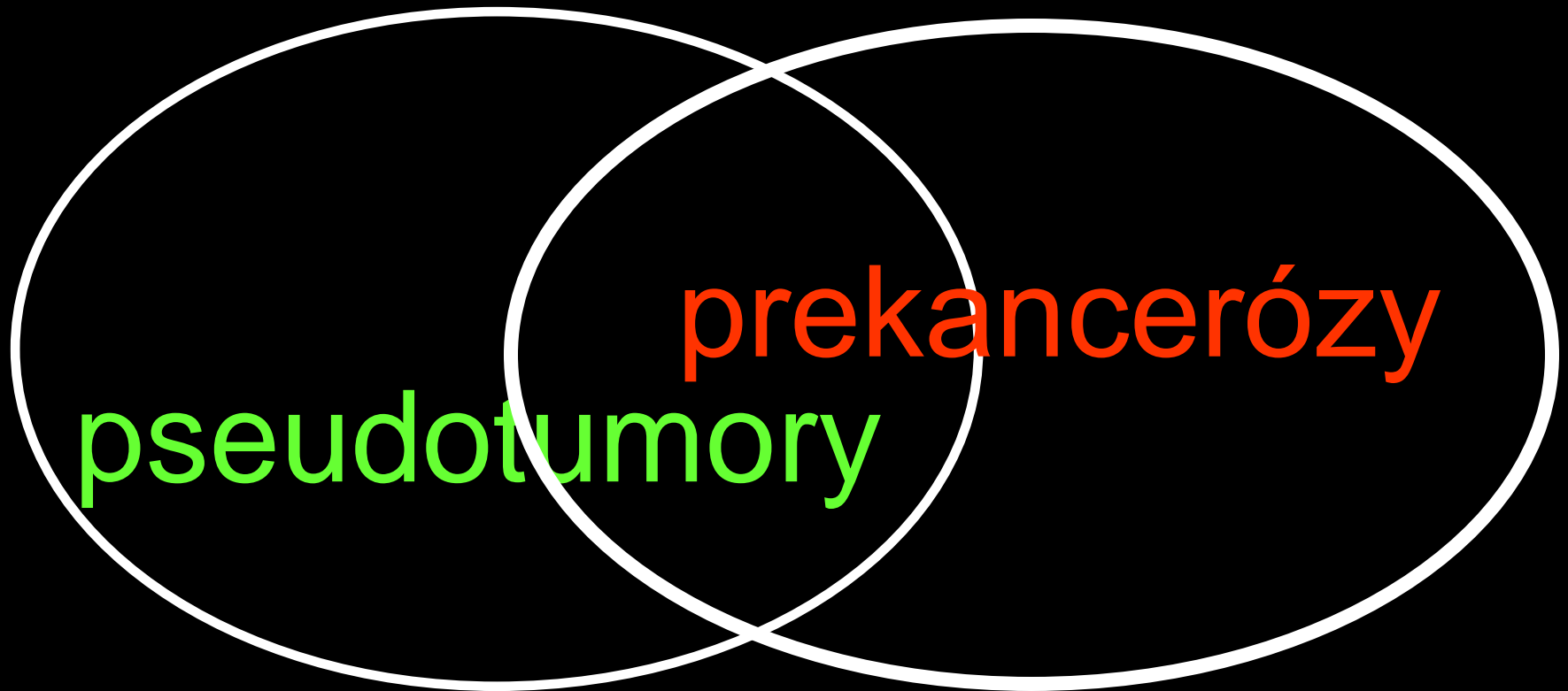


jakékoli zduření

NEOPLASIE



PSEUDOTUMORY a PREKANCERÓZY (preblastomatózy)



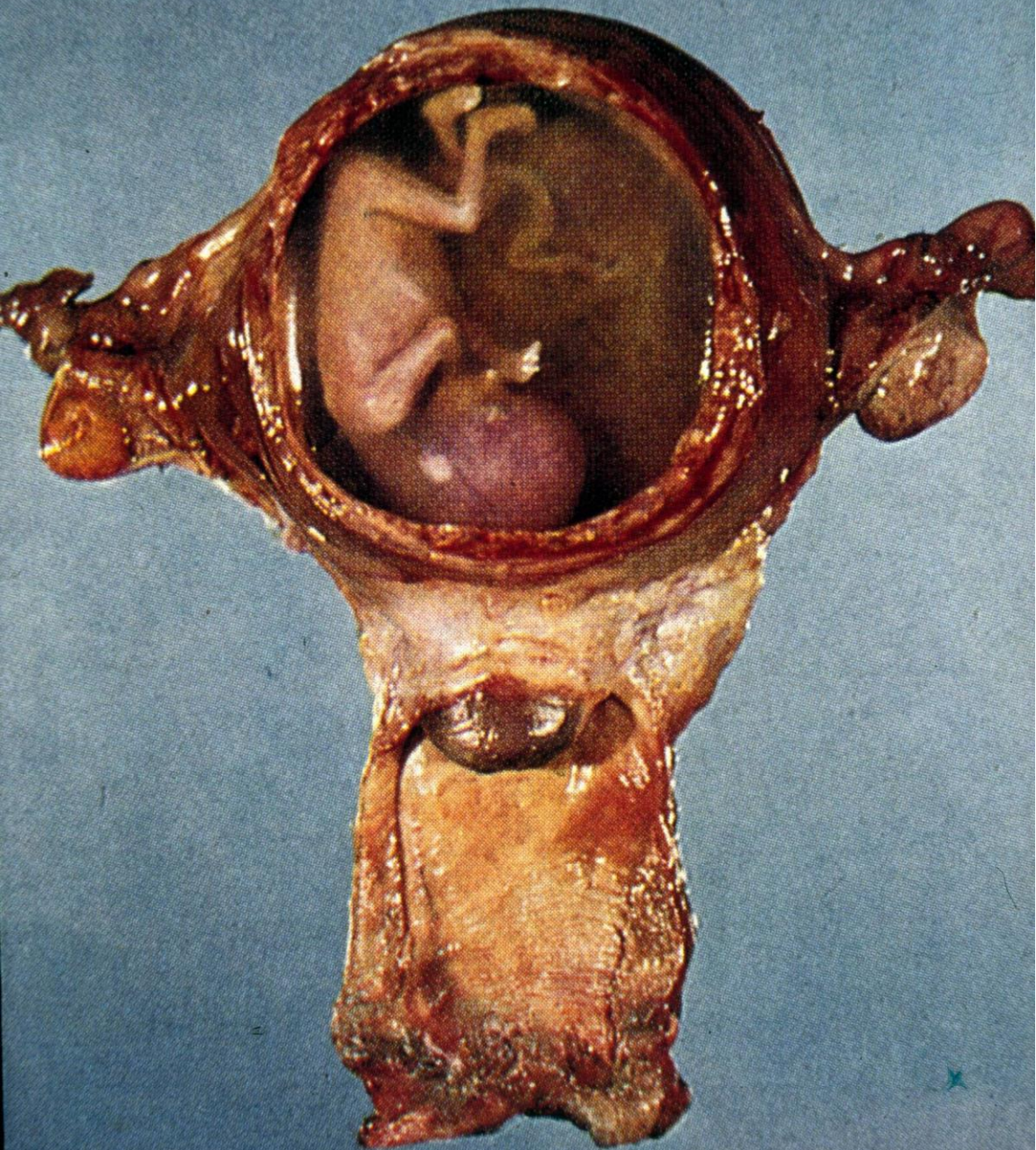
Pseudotumory

Definice:

*- patologické stavy různé etiologie **napodobující** stavy skutečně nádorové*

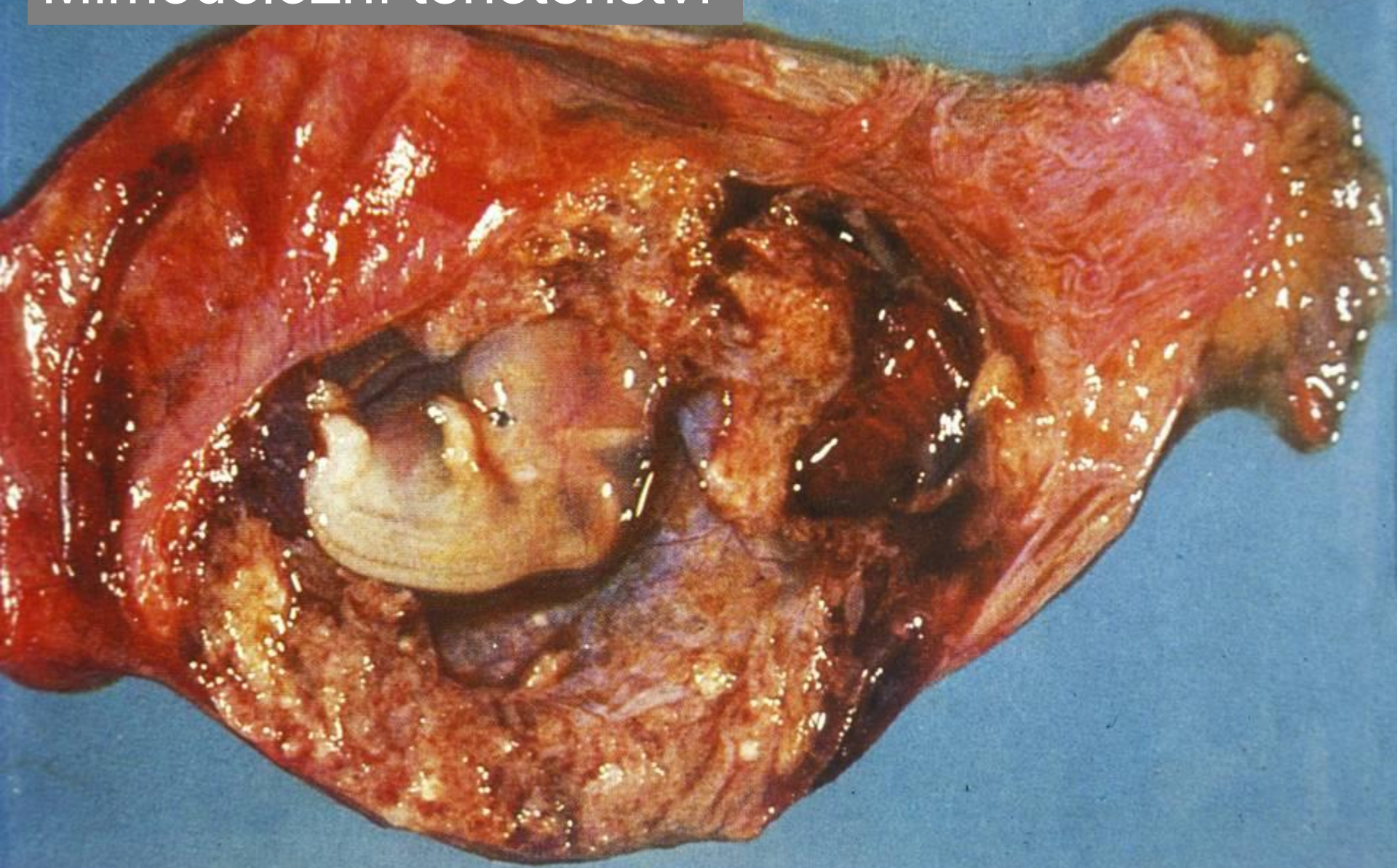
Pseudotumory

- cysty
- pseudocysty
- ukládání patol. materiálu
(*dna, ganglion, amyloid*)
- zánětlivé pseudotumory (*tuberkulom*)
- poruchy embryonálního vývoje
(*choristie, hamarcie*)



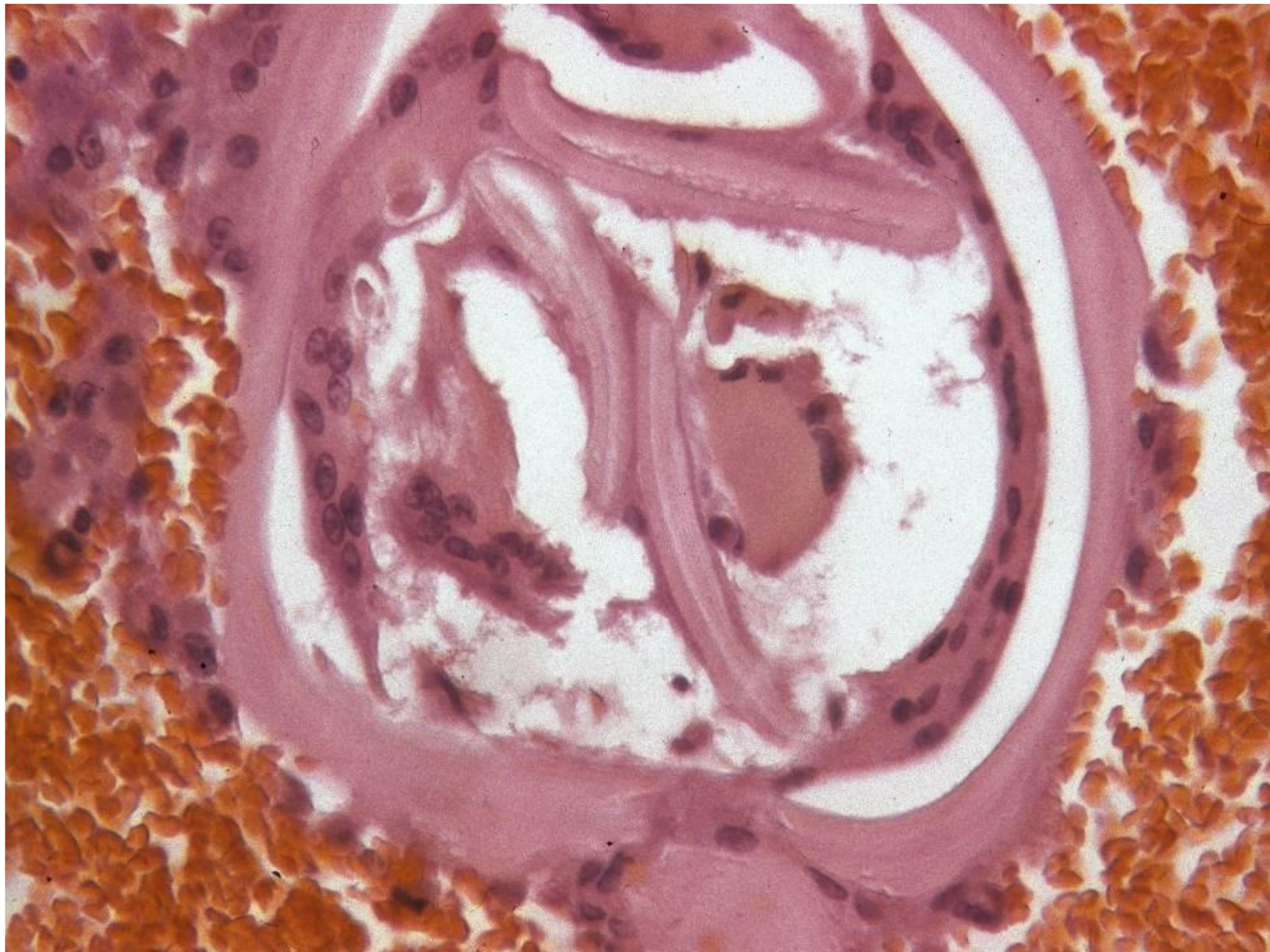
Normální
těhotenství

Mimoděložní těhotenství

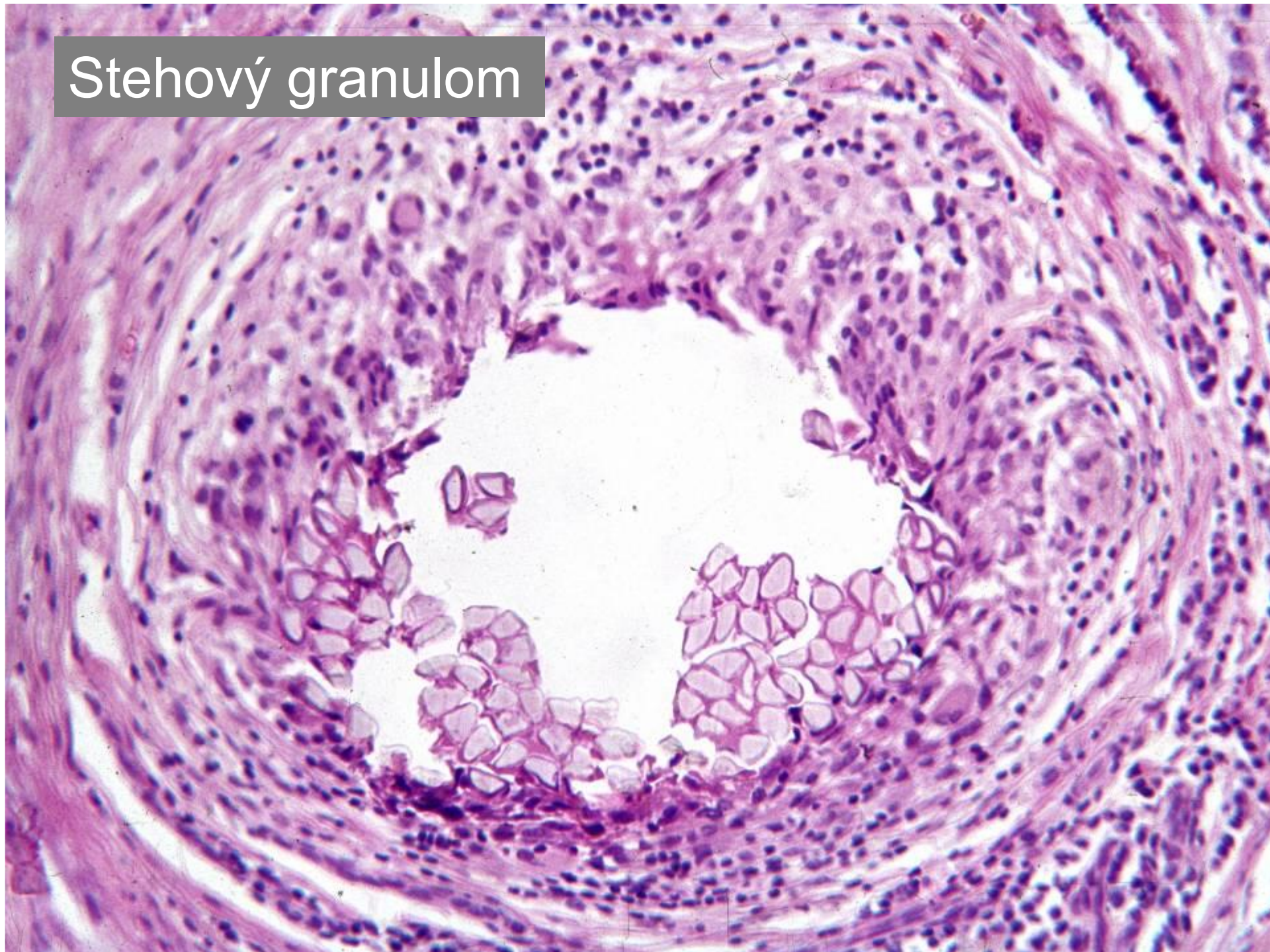


Přídatná bradavka prsní





Stehový granulom





Makrocystóza ledvin



Dna



Hyperplazie
nadledvin



Difuzní struma

Hydrosalpinx



Prekancerózy *(preblastomatózy)*

Definice:

*- patologické stavy různé
etiologie nesoucí zvýšené
riziko maligního nádorového
onemocnění*

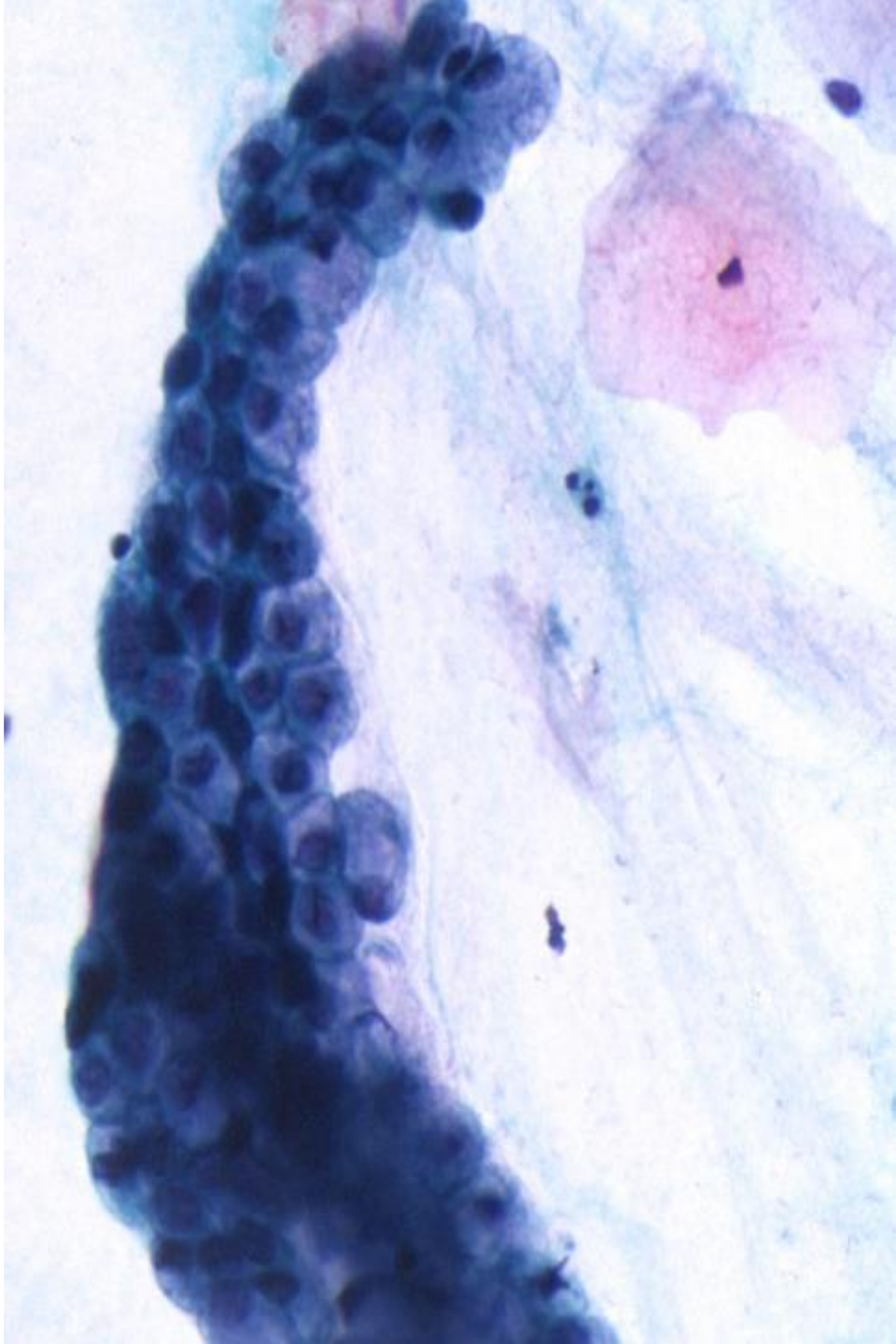
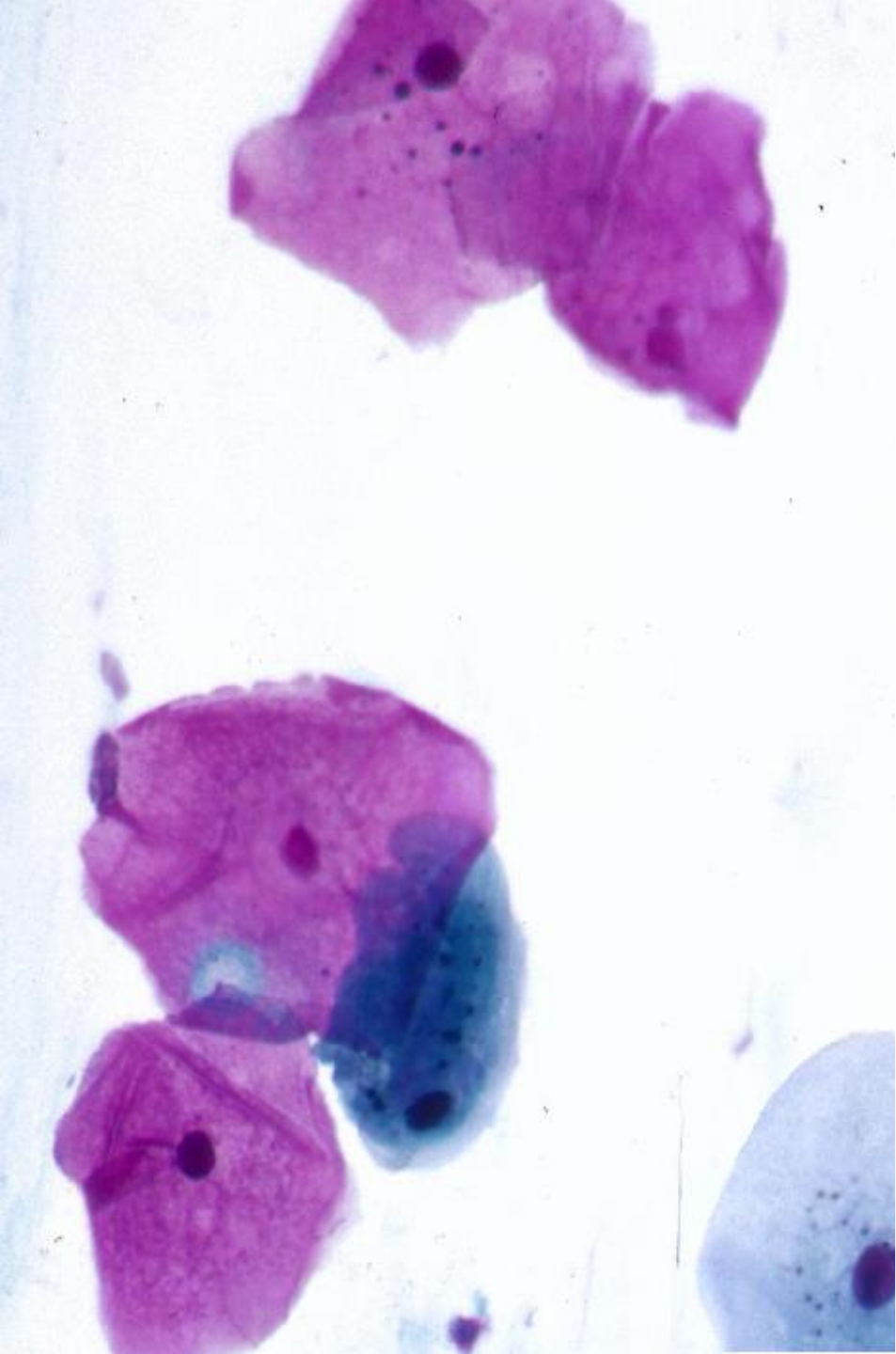
Prekancerózy *preblastomatózy*)

- většina pseudotumorózních procesů s projevy dysplazie
- dysplastické a metaplastické projevy **neimponující** jako tumory

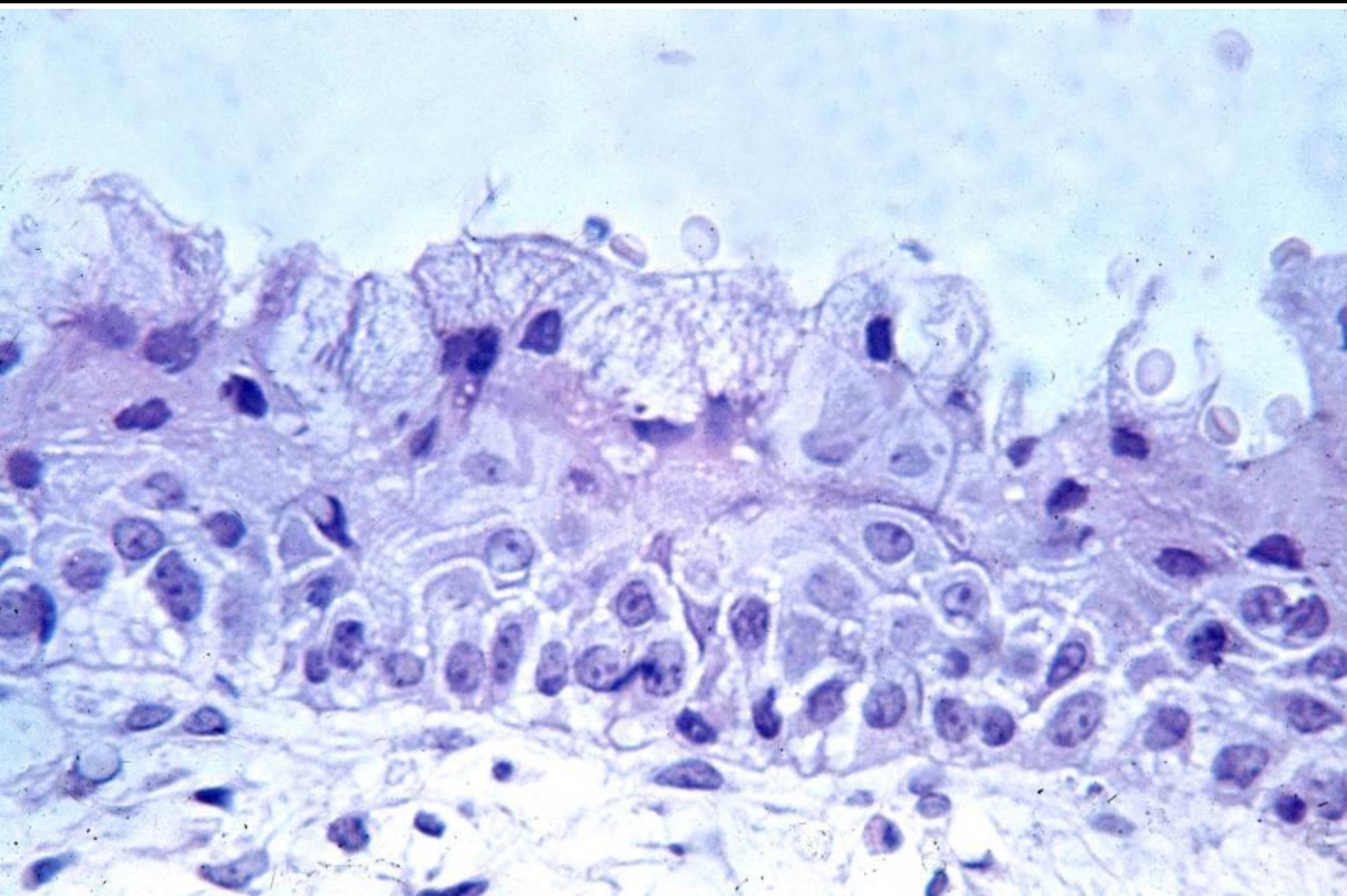
(SIL, intest. metaplazie)

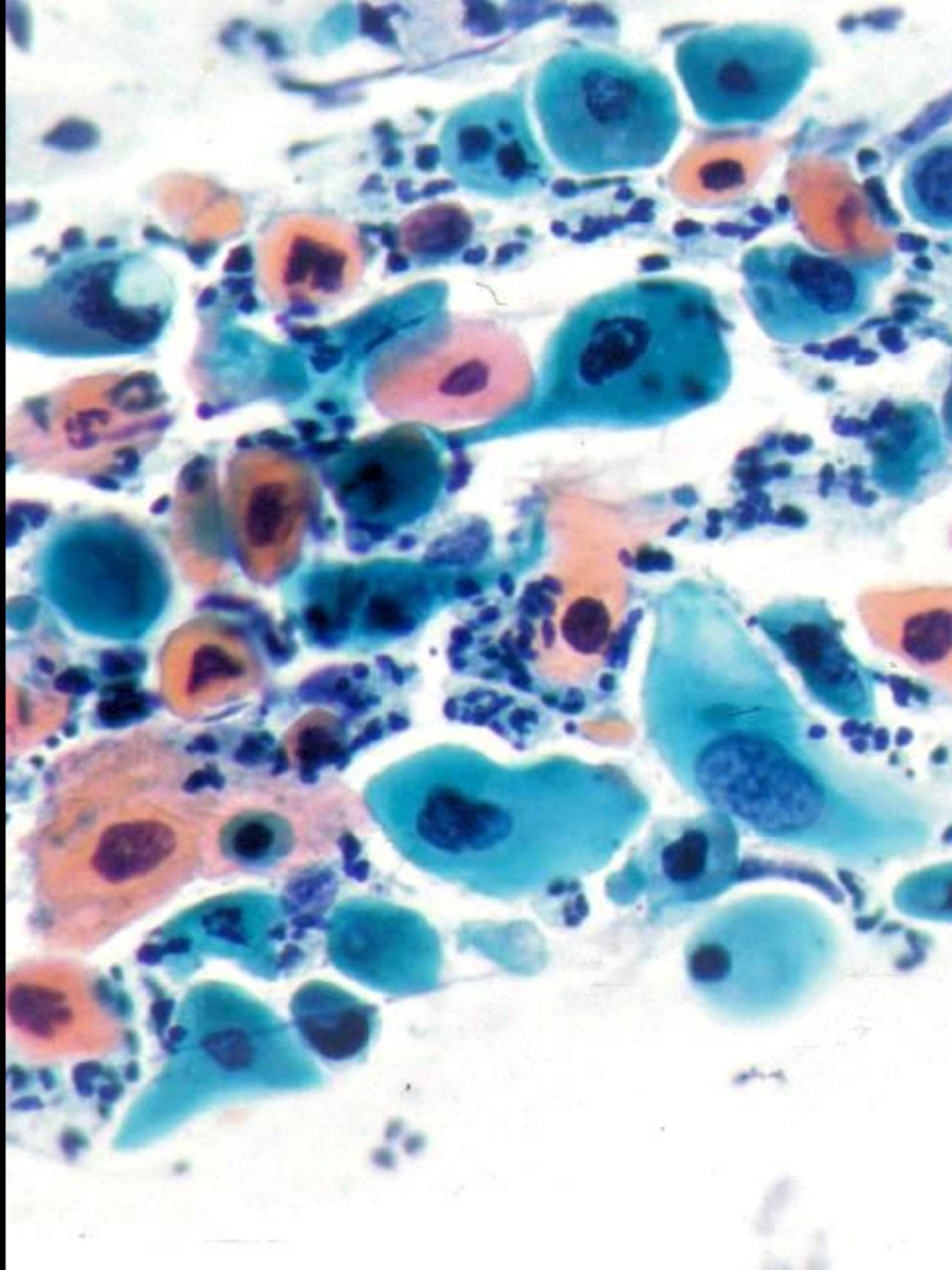
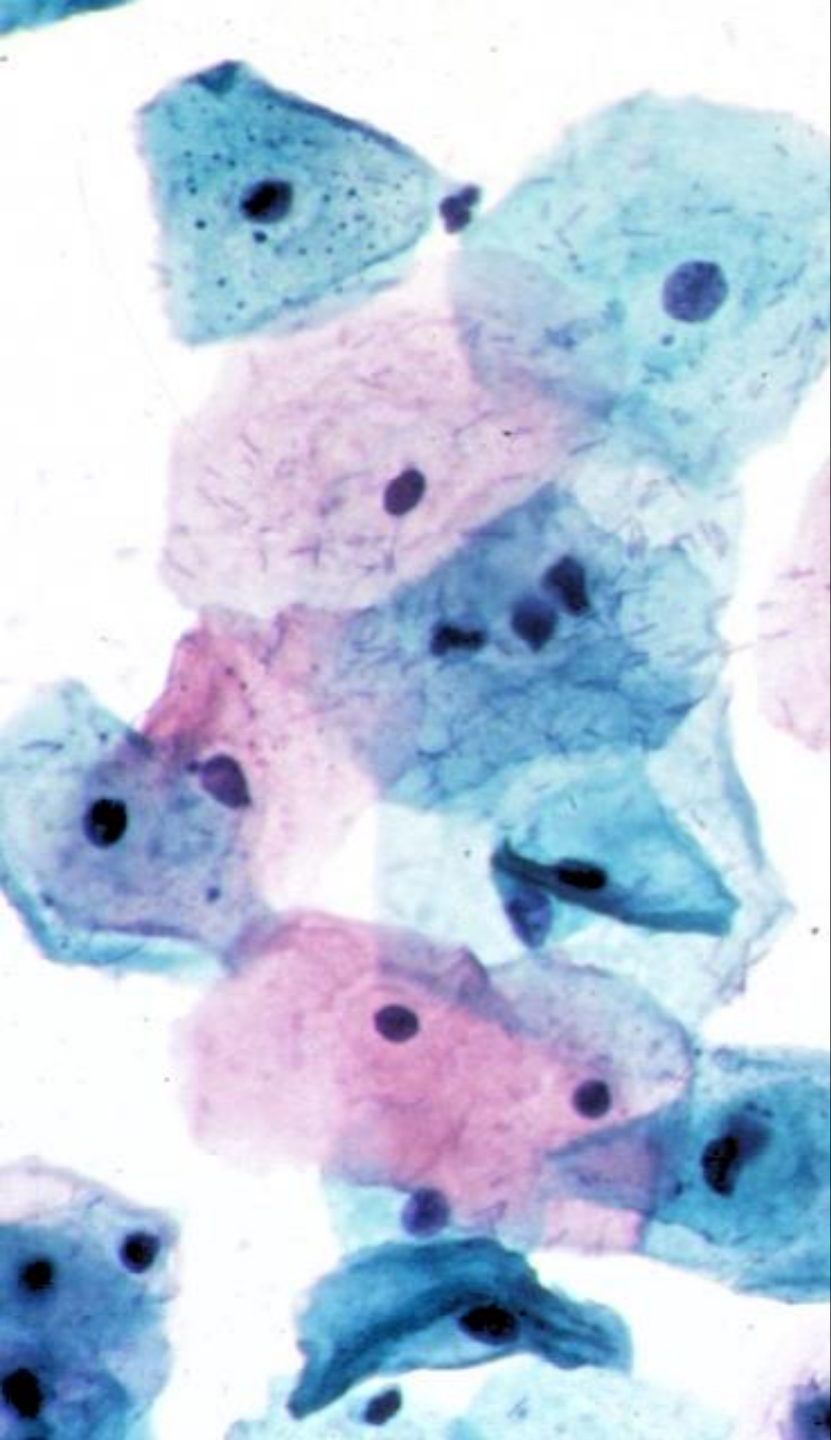
Nenádorové poruchy růstu – I

- reparace
- hypertrofie
- atrofie
- hyperplazie
- metaplazie
- dysplazie
- anaplazie (nediferencovanost)

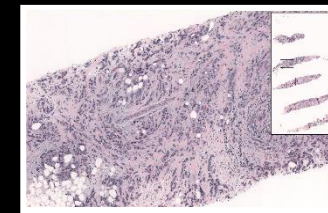
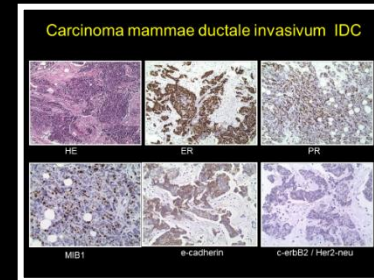


Metaplázie



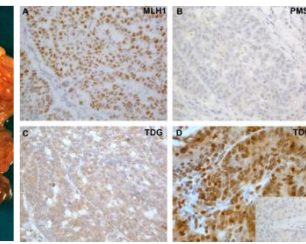
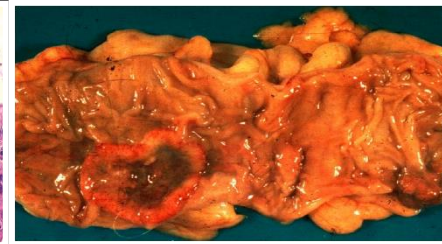
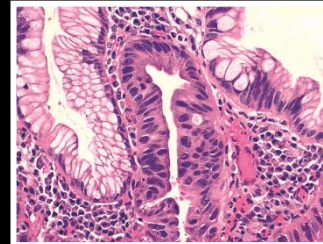


České programy screeningu a účast patologů v nich:

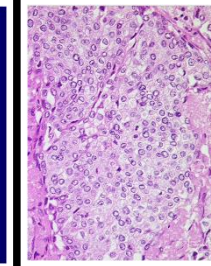
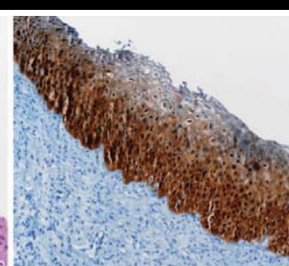
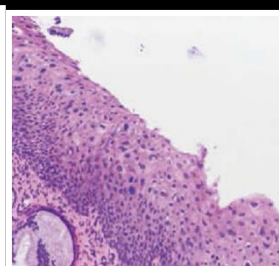
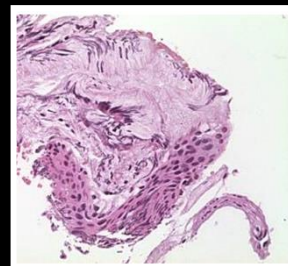
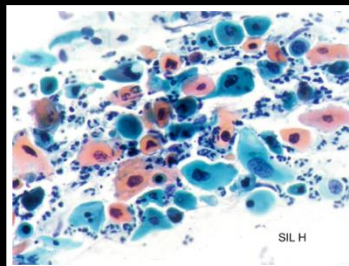
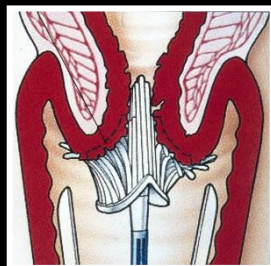


Karcinom prsu: mammografie – **jehlová biopsie - resekát**

Karcinom tlustého střeva: test okultního krvácení – endoskopie
– **endoskopická biopsie - resekát**



Karcinom děložního hrdla: **Pap test** – kolposkopie - **punch biopsie - resekát**

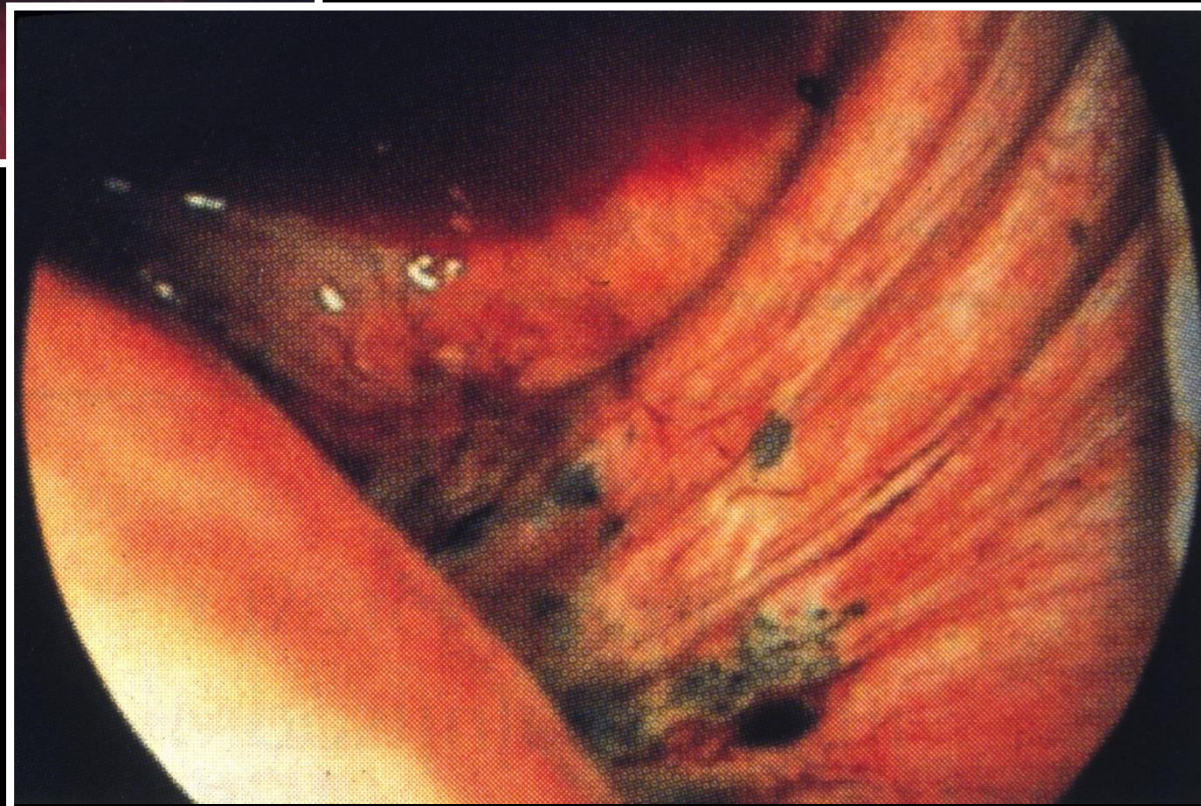
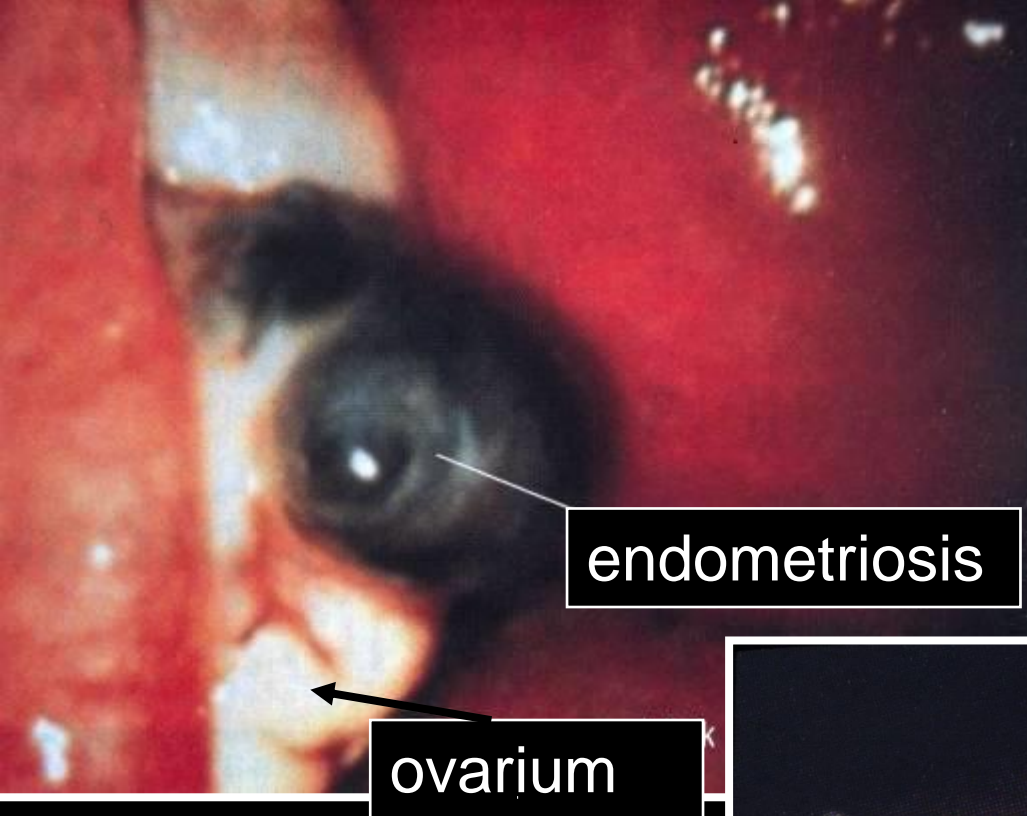




Leukoplakie



„čokoládová“
cysta na povrchu
ovariva



Diagnóza

časná



méně náročná léčba

pseudotumorů

- klinická
- morfologická

prekanceróz

- screening
- morfologická

Interakce nádoru a hostitele

❖ **imunní dozor**



❖ **imunní odpověď**



spontánní regrese

❖ lokální tlak

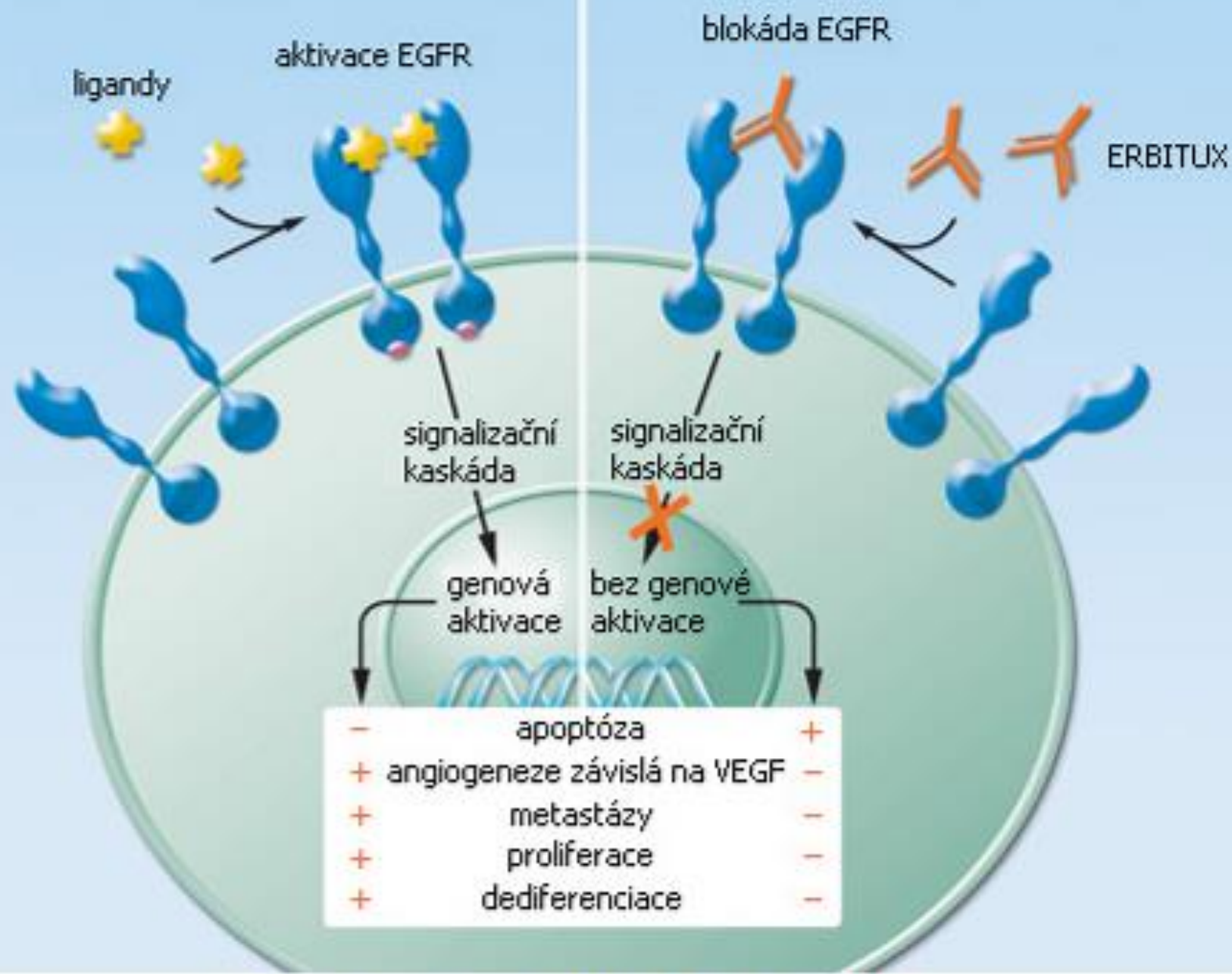
❖ kachexie

❖ anémie

❖ imunosuprese

❖ produkty nádorových
buněk

❖ rozsev

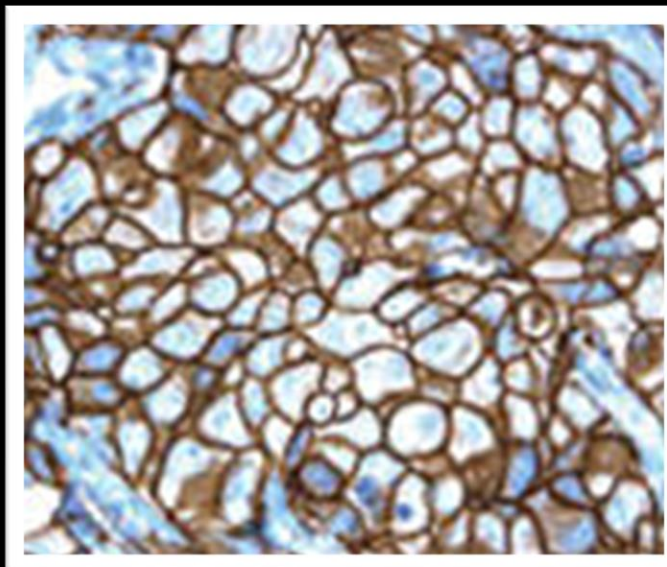
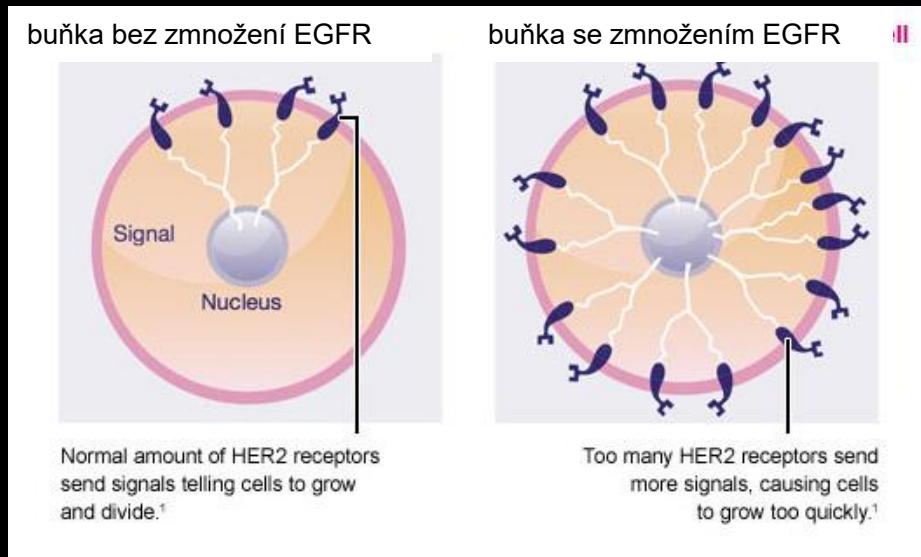


EGFR signální transdukce a její blokáda ERBITUXem

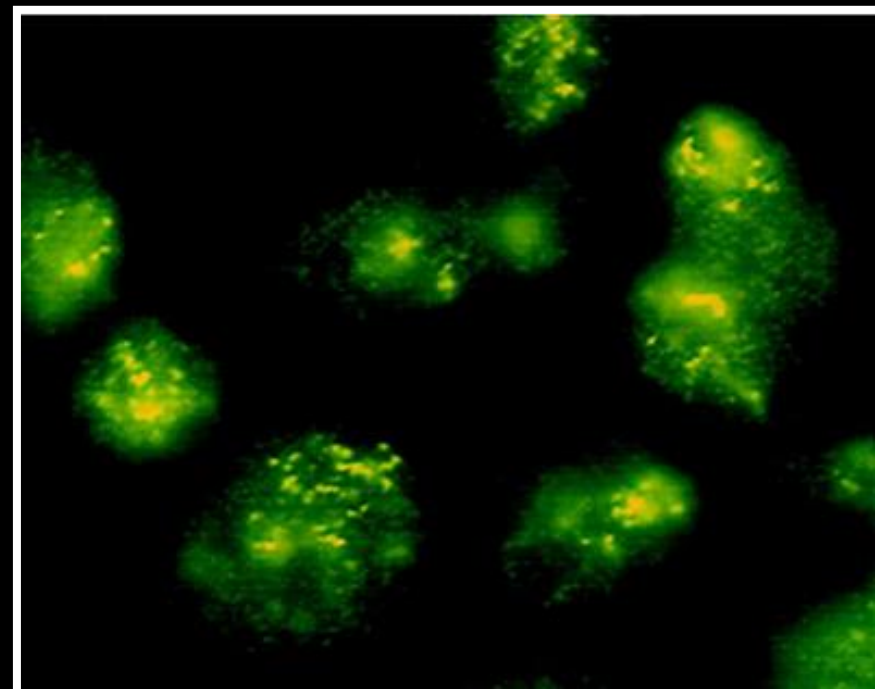
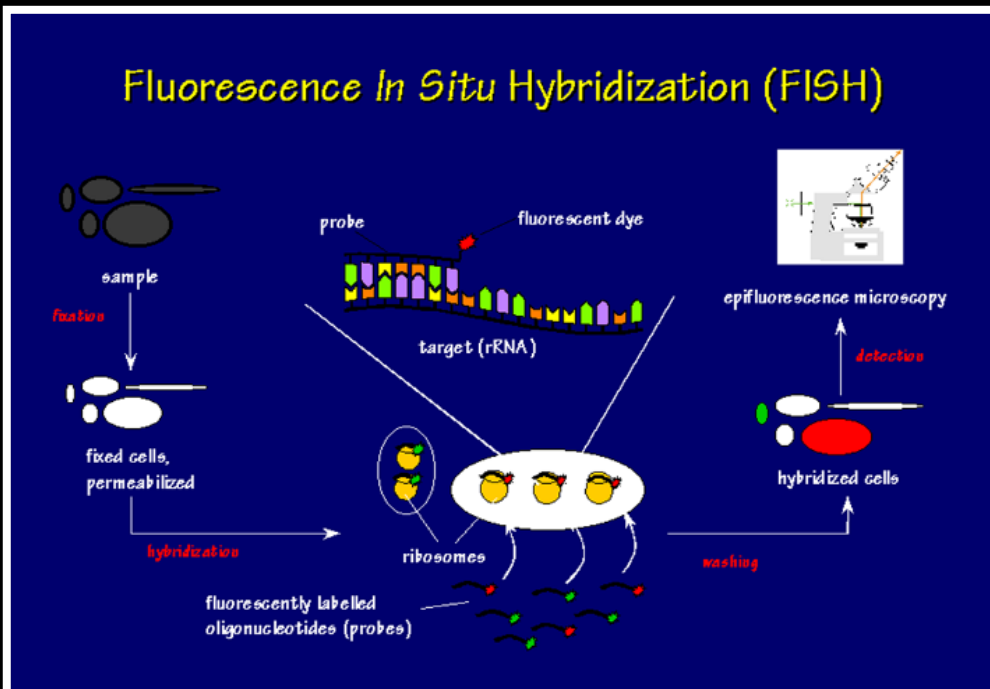
Molekulárně genetické metody

- PCR, FISH, CGH, Hybrid capture...
- exponenciální nárůst užití:
 - v diagnostice
 - prognózování nádorů – odhad průběhu onemocnění
 - predikci odpovědi na léčbu – EGFR, VEGF, k-ras....
- histopatologický i cytopatologický vzorek

Invazivní duktální karcinom prsu se zmnožením signálů Her2-neu



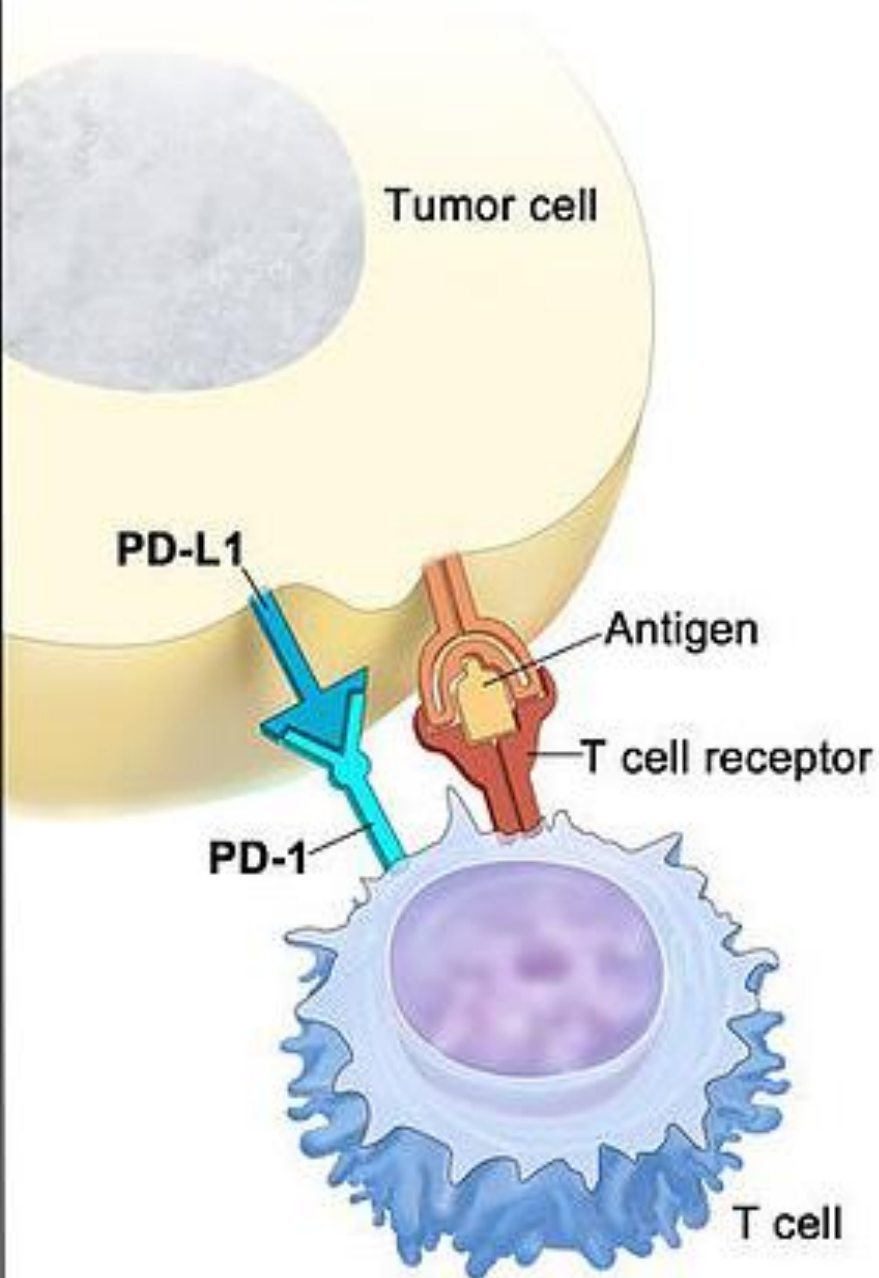
Her2/neu
3+



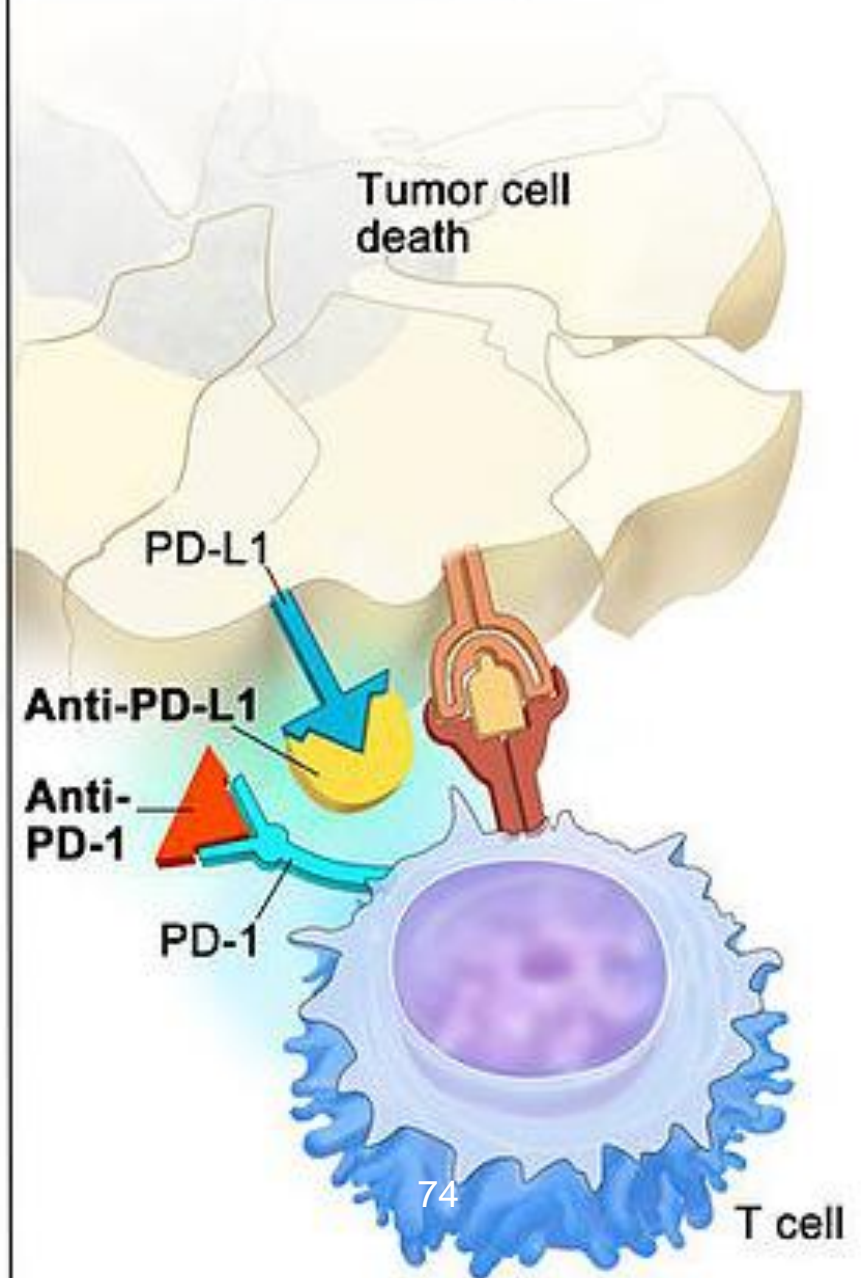
Nádorová imunoterapie a role patologa v imuno-onkologii

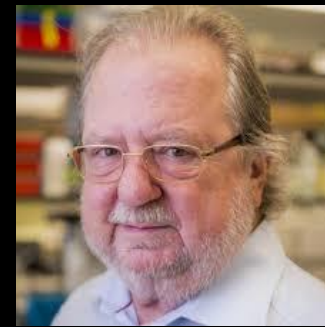
- Nádorové antigeny na buněčné membráně nádorových buněk jsou rozpoznávány imunitními buňkami.
- Na tomto principu založena řada terapeutických postupů.
- Imunitní kontrolní body mohou být stimulační nebo inhibiční.
- Nádory využívají tyto kontrolní body k sebeobraně proti imunitnímu systému.

PD-L1 binds to PD-1 and inhibits T cell killing of tumor cell



Blocking PD-L1 or PD-1 allows T cell killing of tumor cell



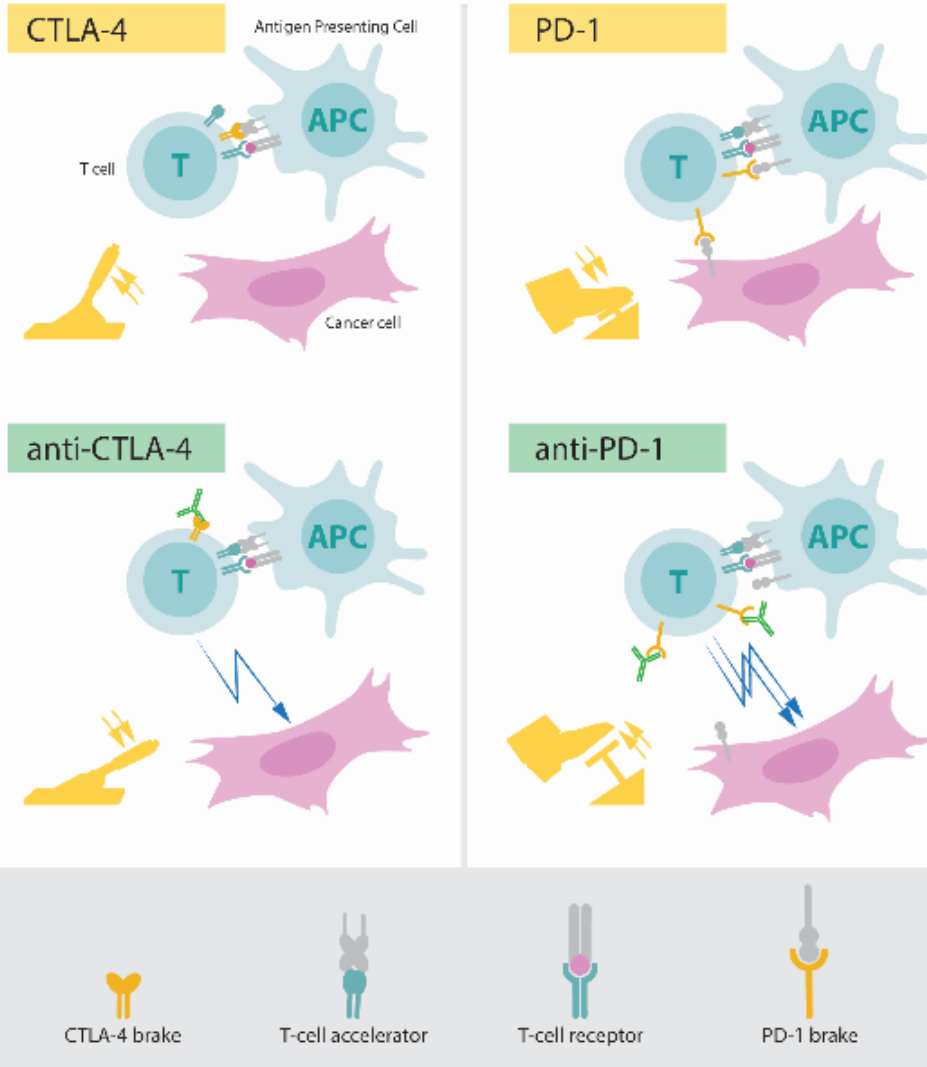


J.P. Allison



Tasuku Honjo

Nobel Prize 2018



Protilátky blokující molekuly CTLA-4 a PD-1 zvyšují imunitní odpověď na nádorové buňky

Testování karcinomů plic

na PD-L1 (*Programmed Death-1 Ligand*)

- Interakce PD-L1 na nádorových buňkách s PD-1 na T-lymfocytech blokuje T-lymfocytární signály a brání imunitnímu systému napadat nádorové buňky
- PD-1 inhibitory (*Nivolumab, Pembrolizumab*) a PD-L1 inhibitory zvyšují T-lymfocytární schopnost ničit nádorové buňky.

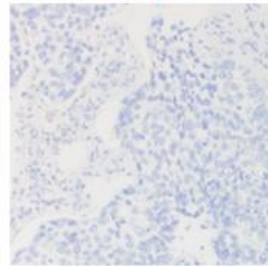
Role patologa v immuno-onkologii

Důvody pro testování PD-L1 exprese u pacientů

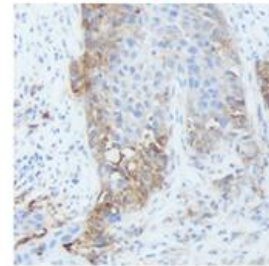
Stanovení exprese PD-L1 pomůže identifikovat pacienty, kteří odpoví na terapeutickou blokádu imunitních kontrolních bodů

Examples of PD-L1 IHC Staining of NSCLC Samples Using the Clinical Trial Assay

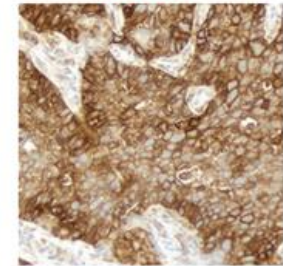
PS <1%



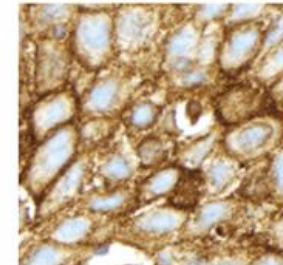
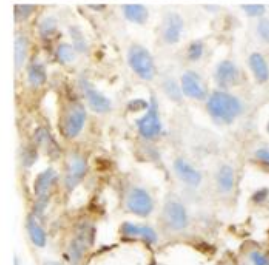
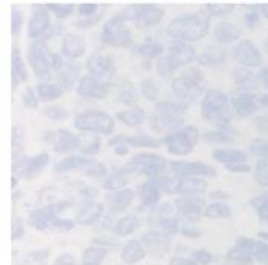
PS 1-49%



PS ≥50%



5x magnification



40x magnification

Brown chromogen: PD-L1 staining.
Blue color: hematoxylin counterstain.

Garon_AACR 2015_19Apr15

Spolupráce molekulárního genetika a patologa

- Patolog diagnostikuje tumor, vybírá vhodnou část vzorku pro genetické vyšetření, příp. makro- a mikrodisekci
- Genetik provádí a vyhodnocuje specializovaná molekulárně biologická vyšetření
- Patolog interpretuje výsledky vyšetření s ohledem na veškeré aspekty onemocnění



Děkuji za pozornost