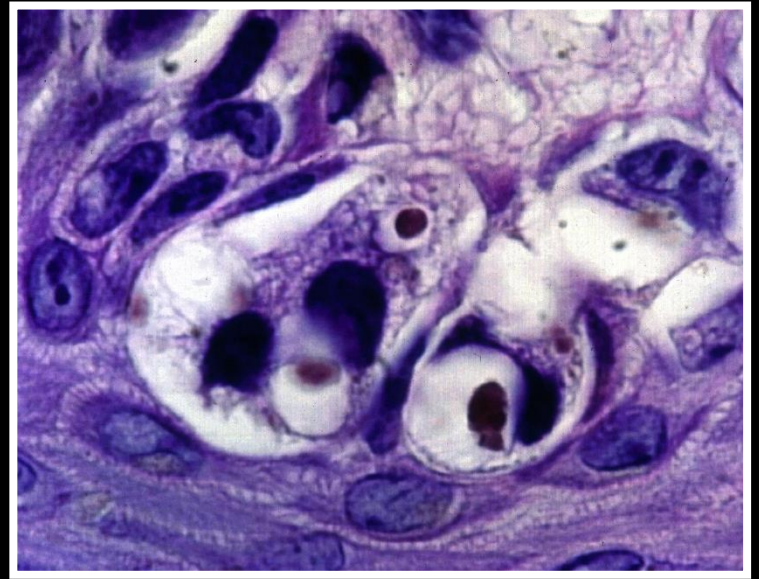


Progresivní
změny.



Nádory a
prekancerózy.



Jaroslava Dušková

Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha

Progresivní změny – adaptace

□ Progresivní změny

– definice

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

□ Poruchy růstu

– vrozené - malformace

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

– získané - nenádorové

□ reparace-substituce, hypertrofie, hyperplazie, metaplazie

□ atrofie,

– potenciálně přednádorové (vrozené 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

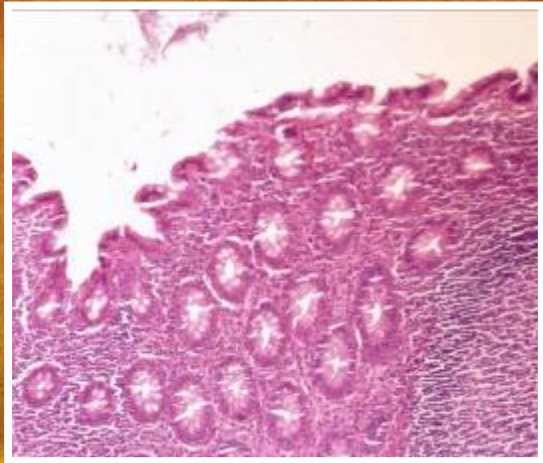
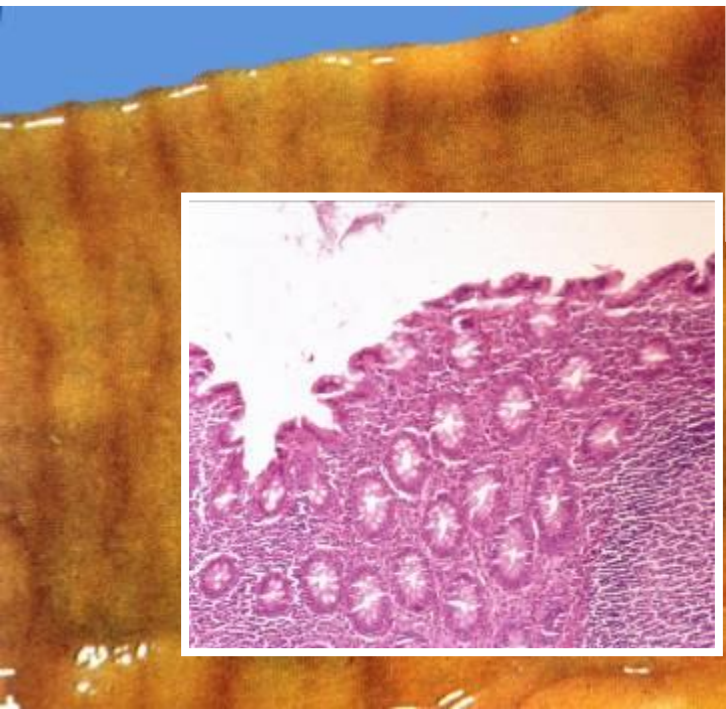
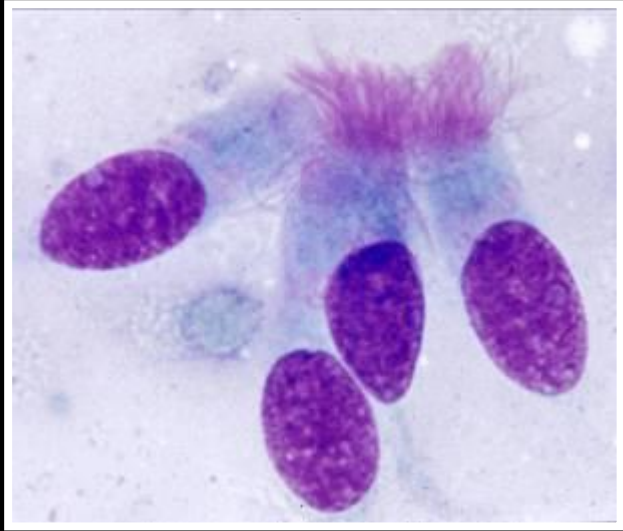
- **Regenerace** - obnovení původního stavu
- **Reparace** – náhrada méně hodnotnou tkání
- **Hypertrofie** – zbytnění orgánu zvětšením

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).



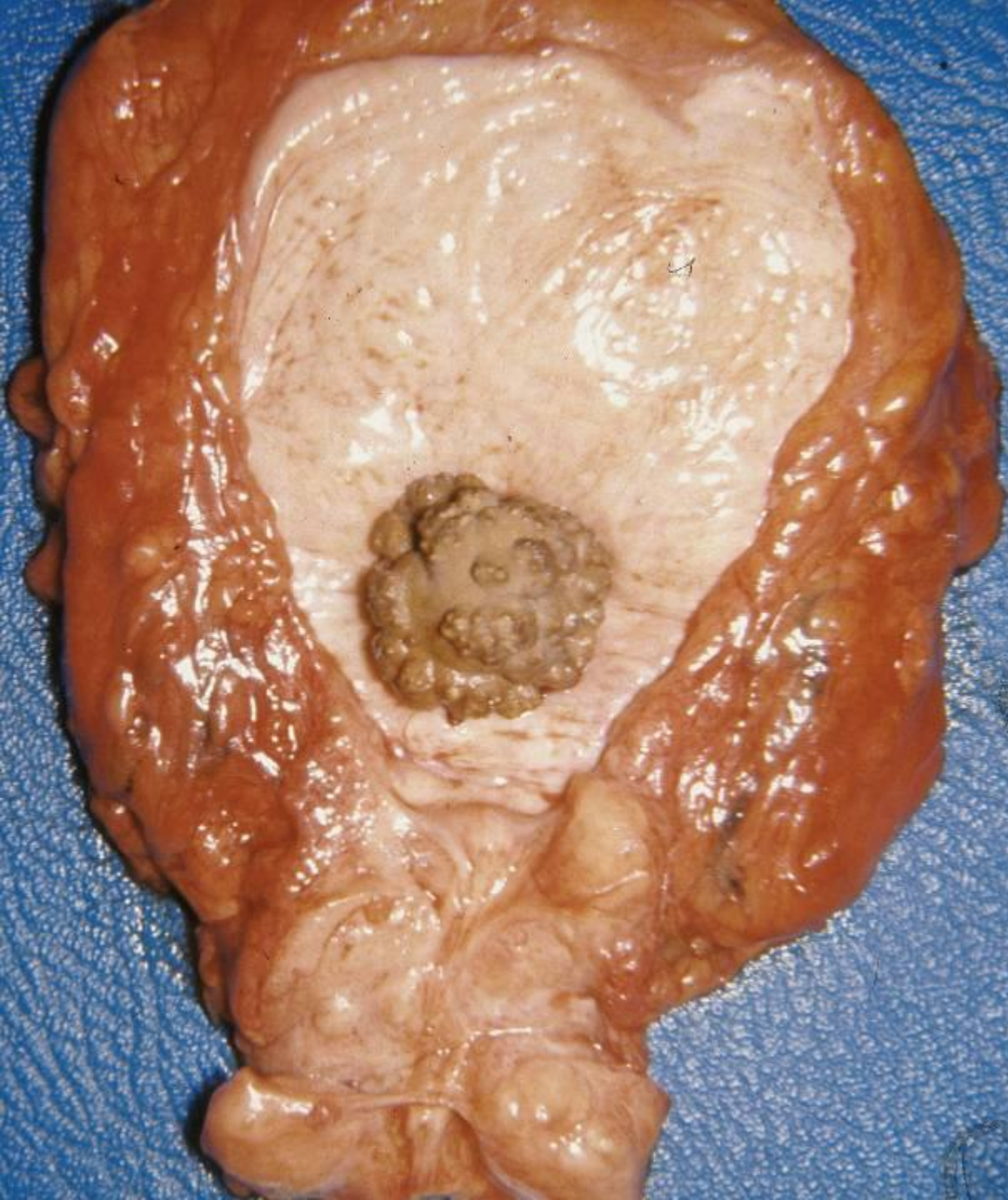
Regenerace
- epitely



Cicatrix myocardii post infarctum



Hypertrofie kosterních svalů



Urocystolithiasis

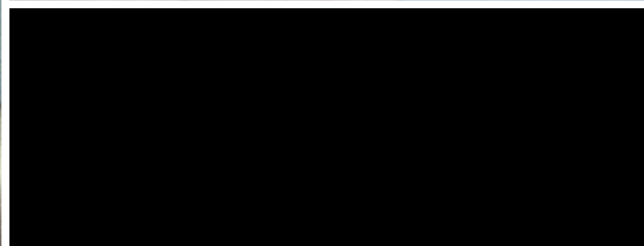
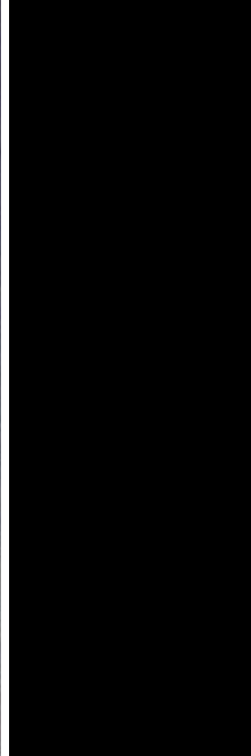
Hypertrophia
trabecularis
tunicae
muscularis
vesicae
urinariae

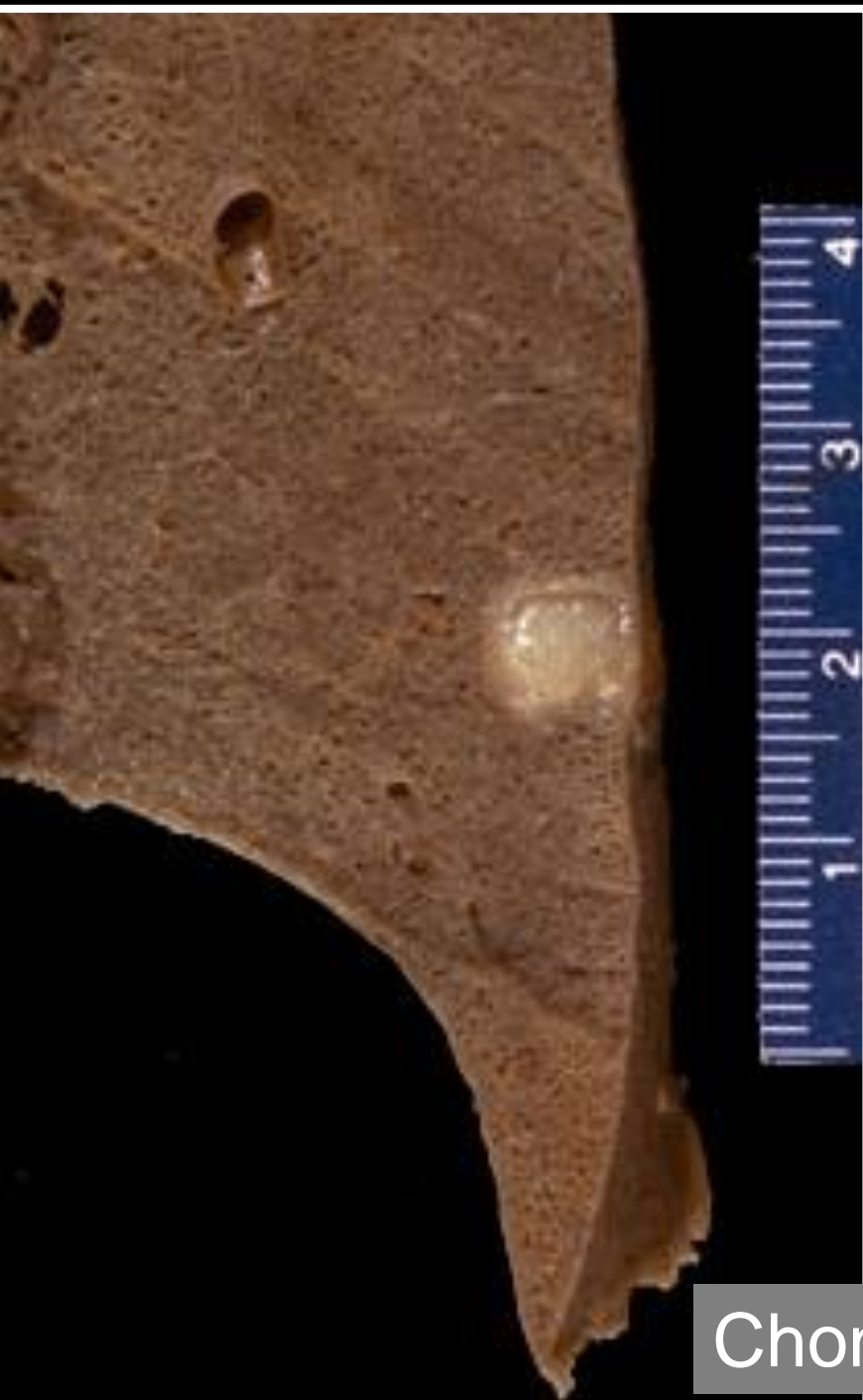
Hyperplasia
adenomyomatosa
prostatae

Nenádorové (a přednádorové) poruchy růstu – II

MALFORMACE

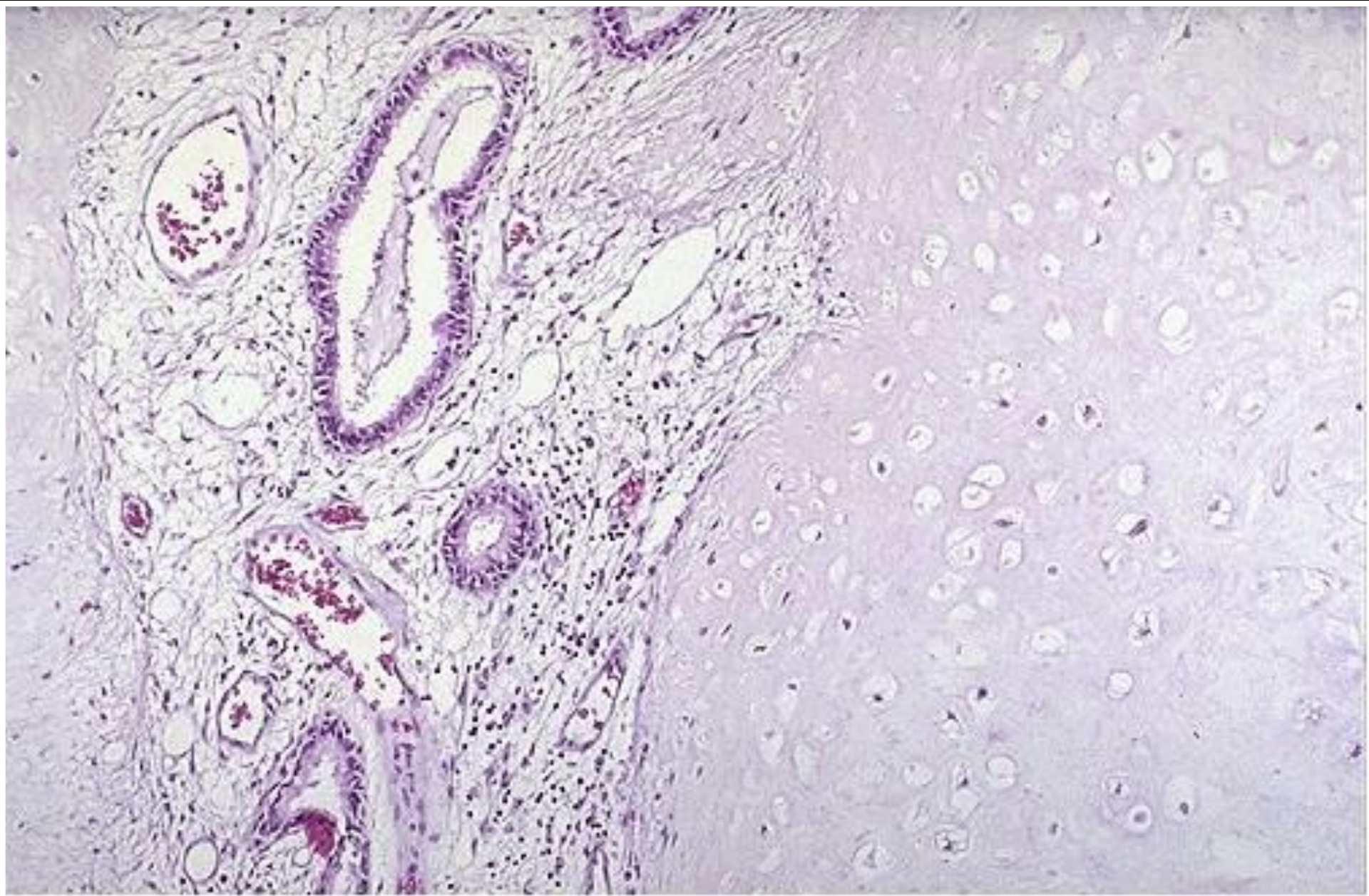
- ▣ úplný či částečný nevývin
(aplasia, hypoplasia)
- ▣ asymetrie
- ▣ nadměrný vývin (mega–)
- ▣ hamarcie
- ▣ choristie
- ▣ ektopická tkáň





Chondrohamartom

Chondrohamartom



Tumor



jakékoli ZDUŘENÍ

NEOPLASIE



NÁDOR

Definice historická:

trvalá

abnormální

relativně autonomní

proliferace buněk

NÁDORY – *historie I.*

Ramayana – 2000 př.n.l.

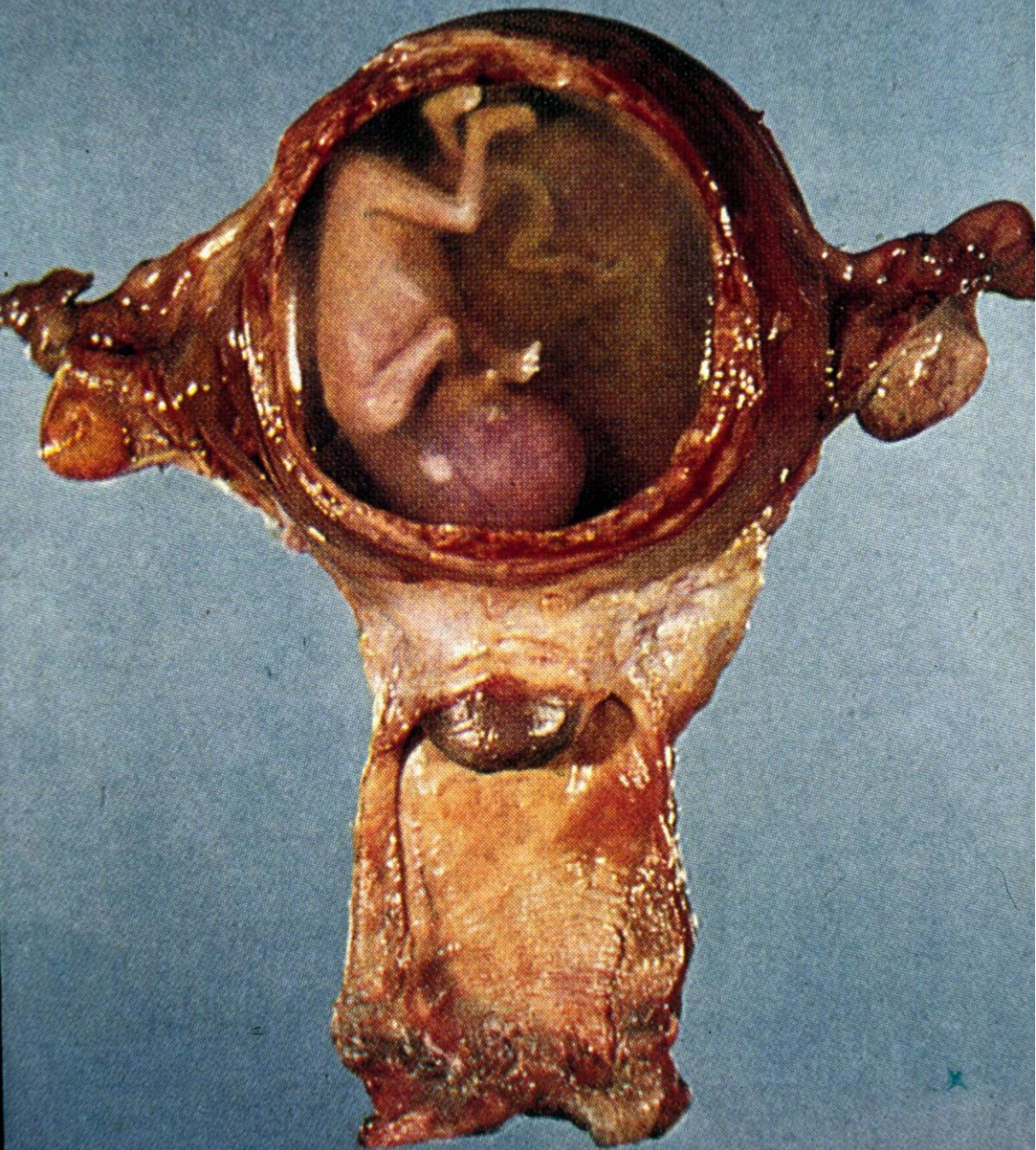
- *terapie chirurgická*
- *chemoterapie arsenovými
sloučeninami*

NÁDORY – *historie II.*

Galen – 131–201n.l.

TUMORY

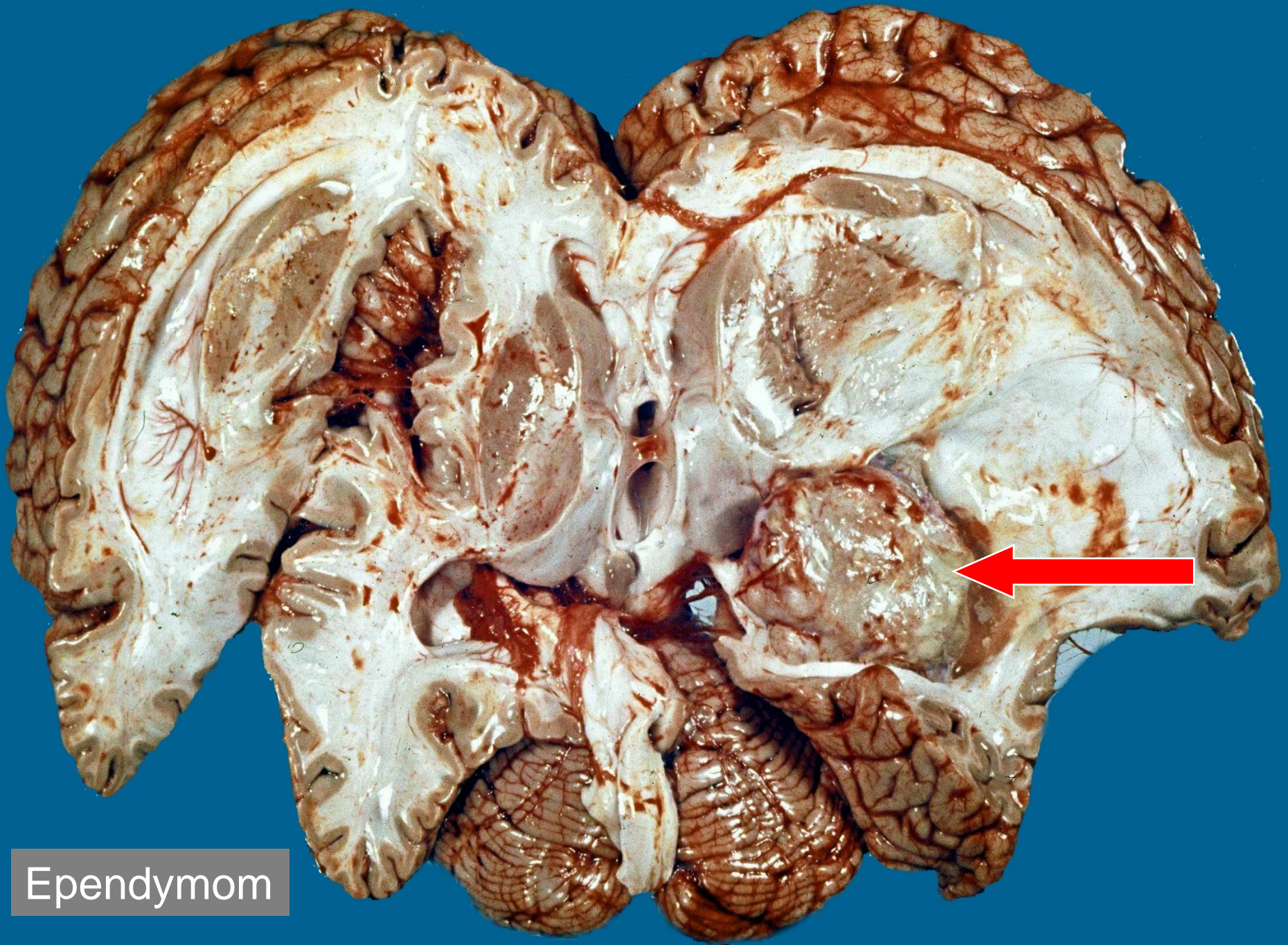
- **v souladu** s přírodou
gravidita
- **přesahující** přírodu
zánětlivé, reparativní, callus
- **proti** přírodě
pravé novotvary



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

Normální buňka

ztráta kontroly růstu

ztráta kontroly apoptózy

ztráta kontroly stárnutí

genomová nestabilita

aktivace proteáz

Metastazující tu. buňka

dysplázie

adenom

infiltrativní karcinom

Molekulárně biologická progrese nádoru

Morfologická

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 – *klasifikace*

PODLE BIOLOGICKÉHO CHOVÁNÍ

- Benigní
- Hraniční (nejistá biologická povaha)
- Maligní

HISTOGENETICKÁ

- mesenchymové
- epitelové
- neuroektodermové
- smíšené
- germinální (ze zárodečných buněk) teratom,
trofoblastické
- mezoteliom

NÁDORY – *růst*

benigní

expanzivní

hraniční – lokálně destruktivní

maligní

infiltrativní

METASTÁZY

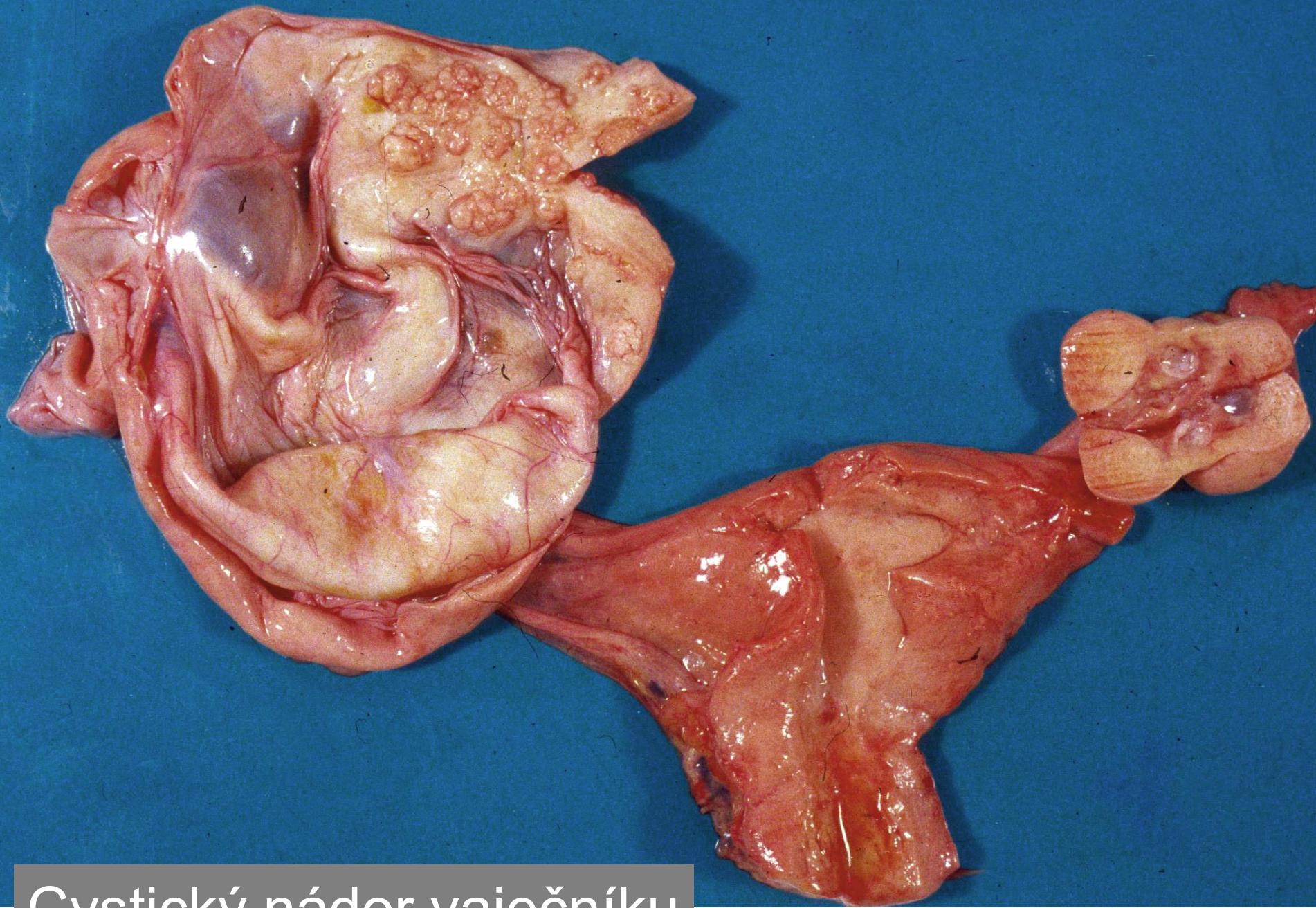
Metastáza

Def.:

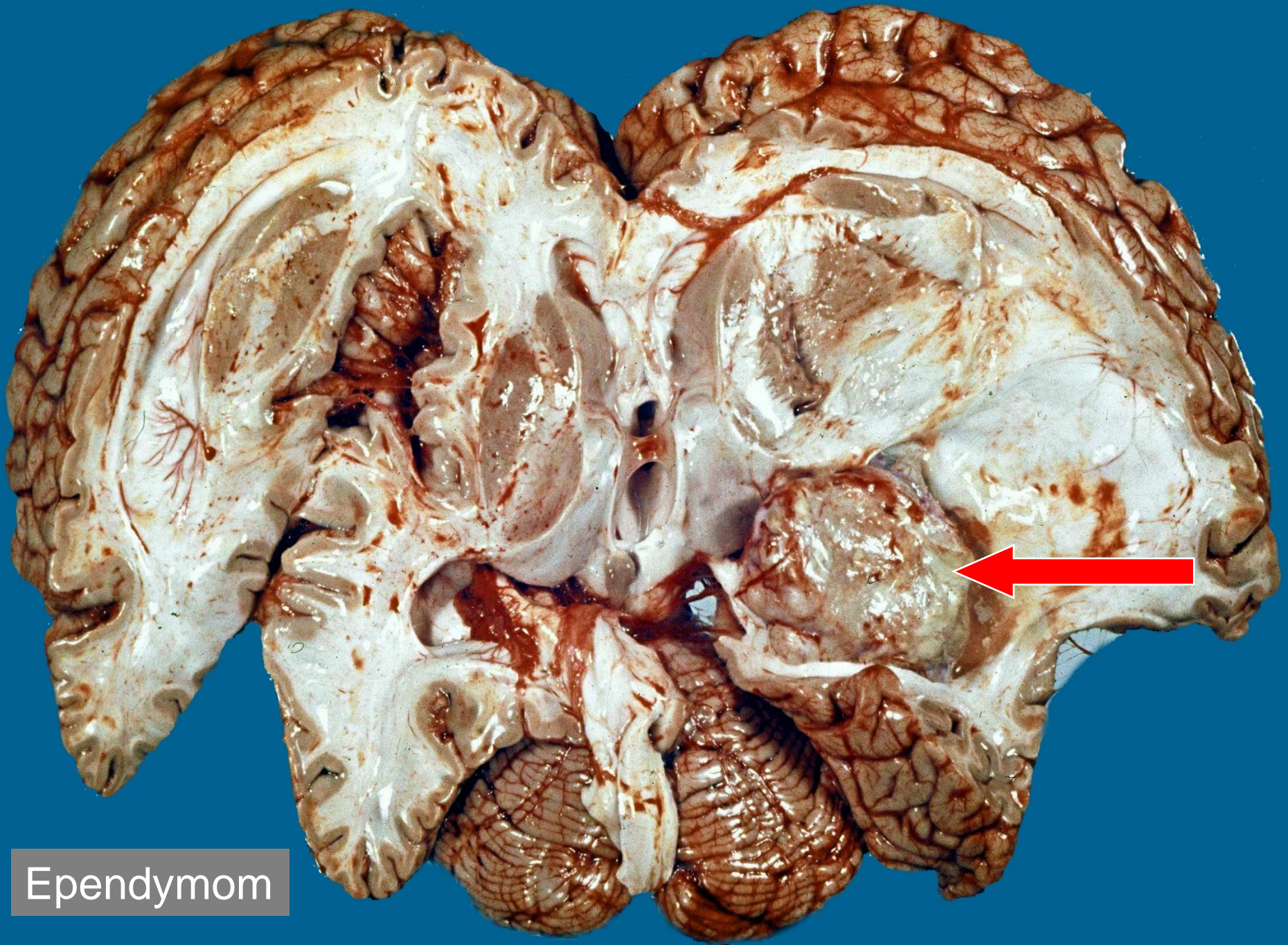
Vývoj druhotného nádorového ložiska na vzdáleném místě

Cesty metastazování

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



Cystický nádor vaječníku

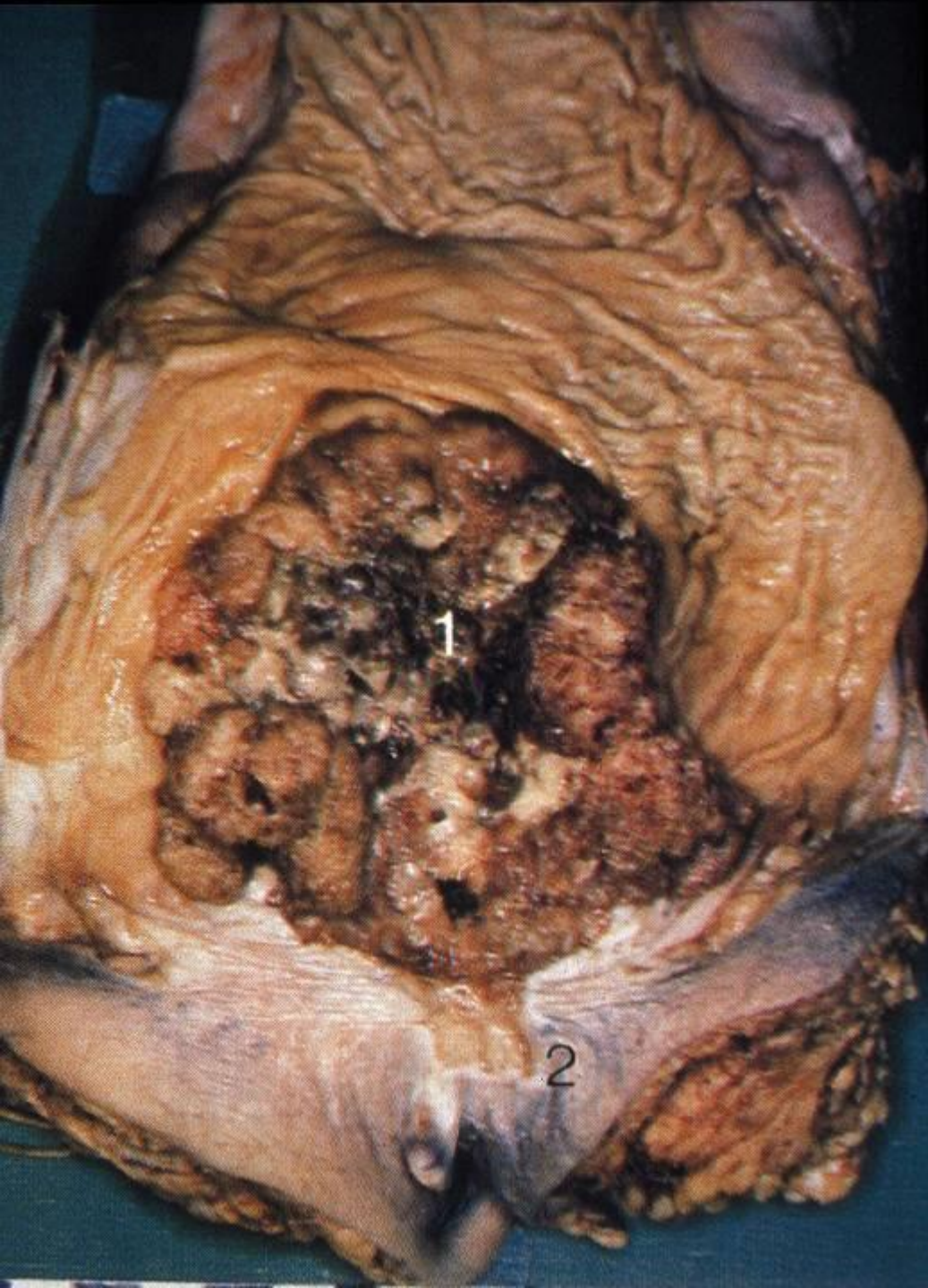


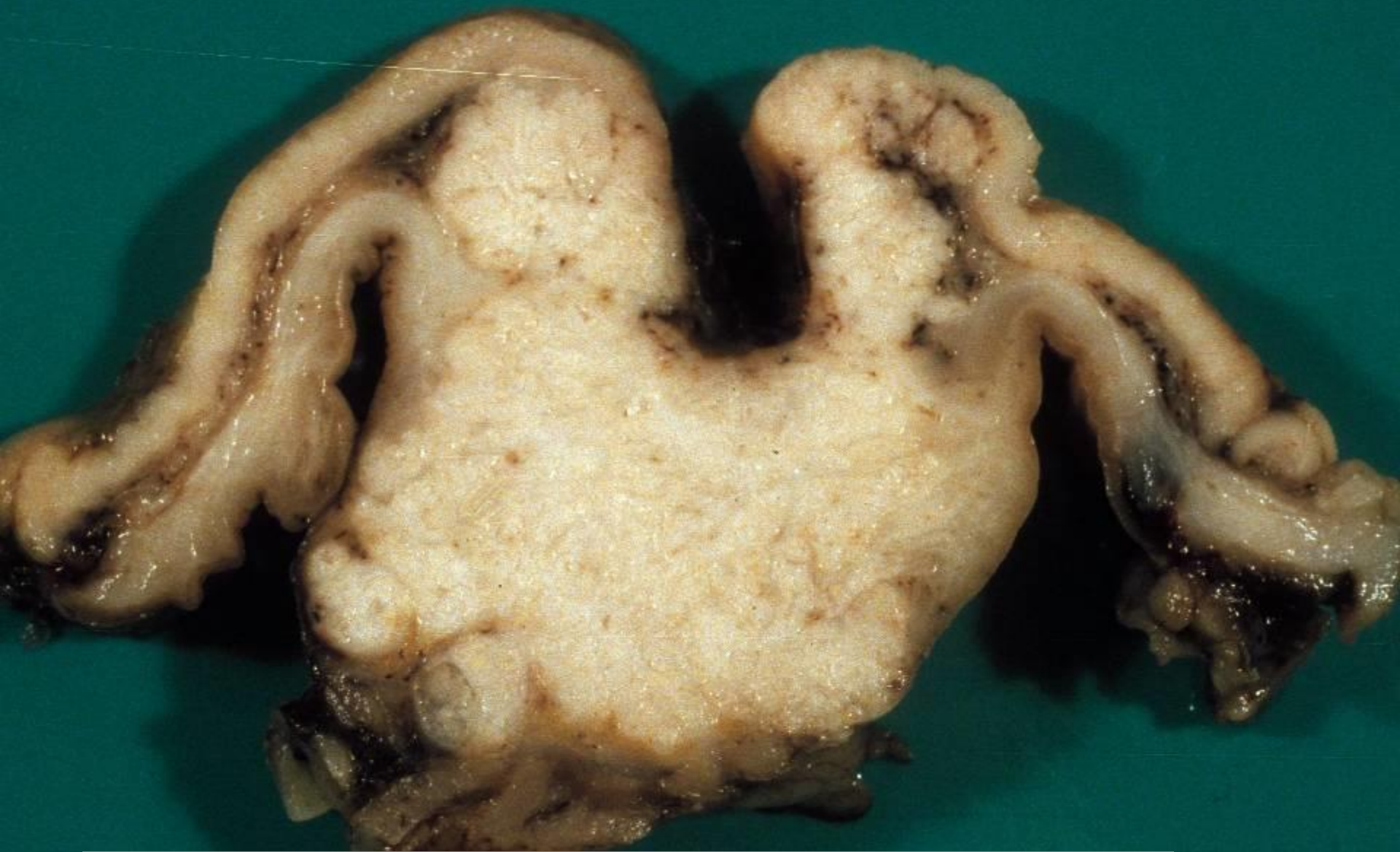
Ependymom



Karcinom ledviny

Karcinom rekta
– exofytický růst





Karcinom žaludku– endofytický růst

Metastázy v játrech – karcinom slinivky





lymphangiopathia
carcinomatosa

Karcinom plic

Metastasis Inn.
tracheobronchialium



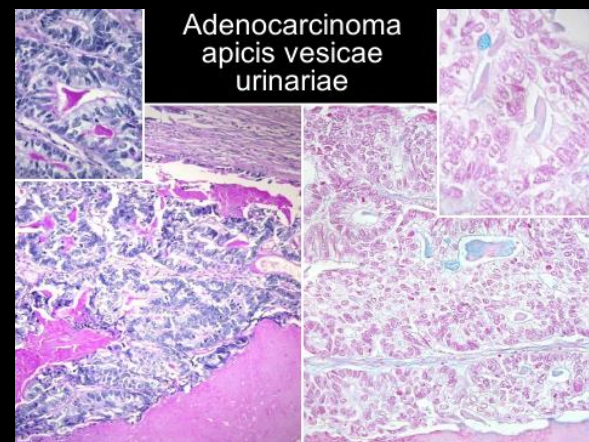
meta gl. suprarenalis

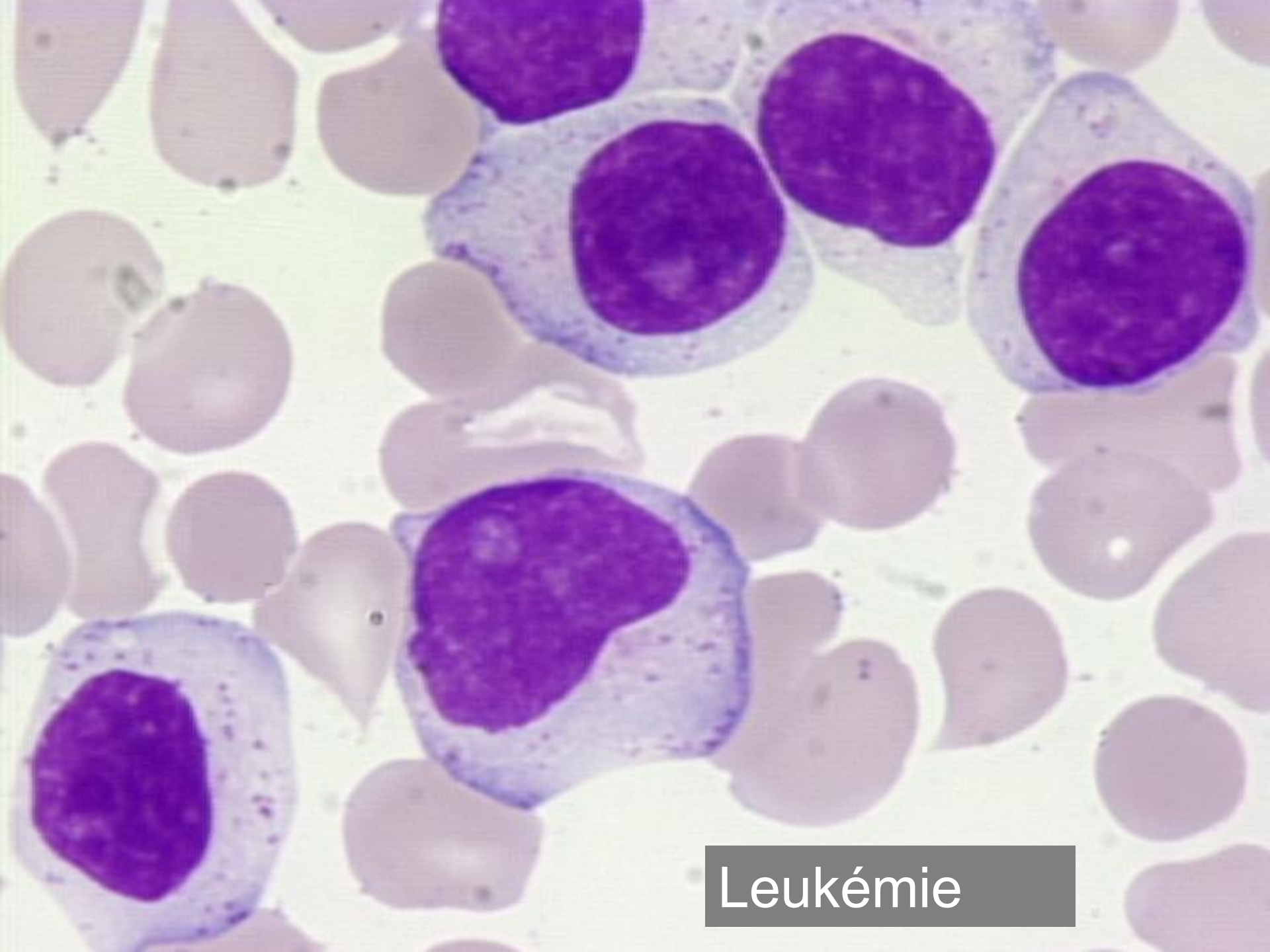
Adenokarcinom vrcholu močového měchýře



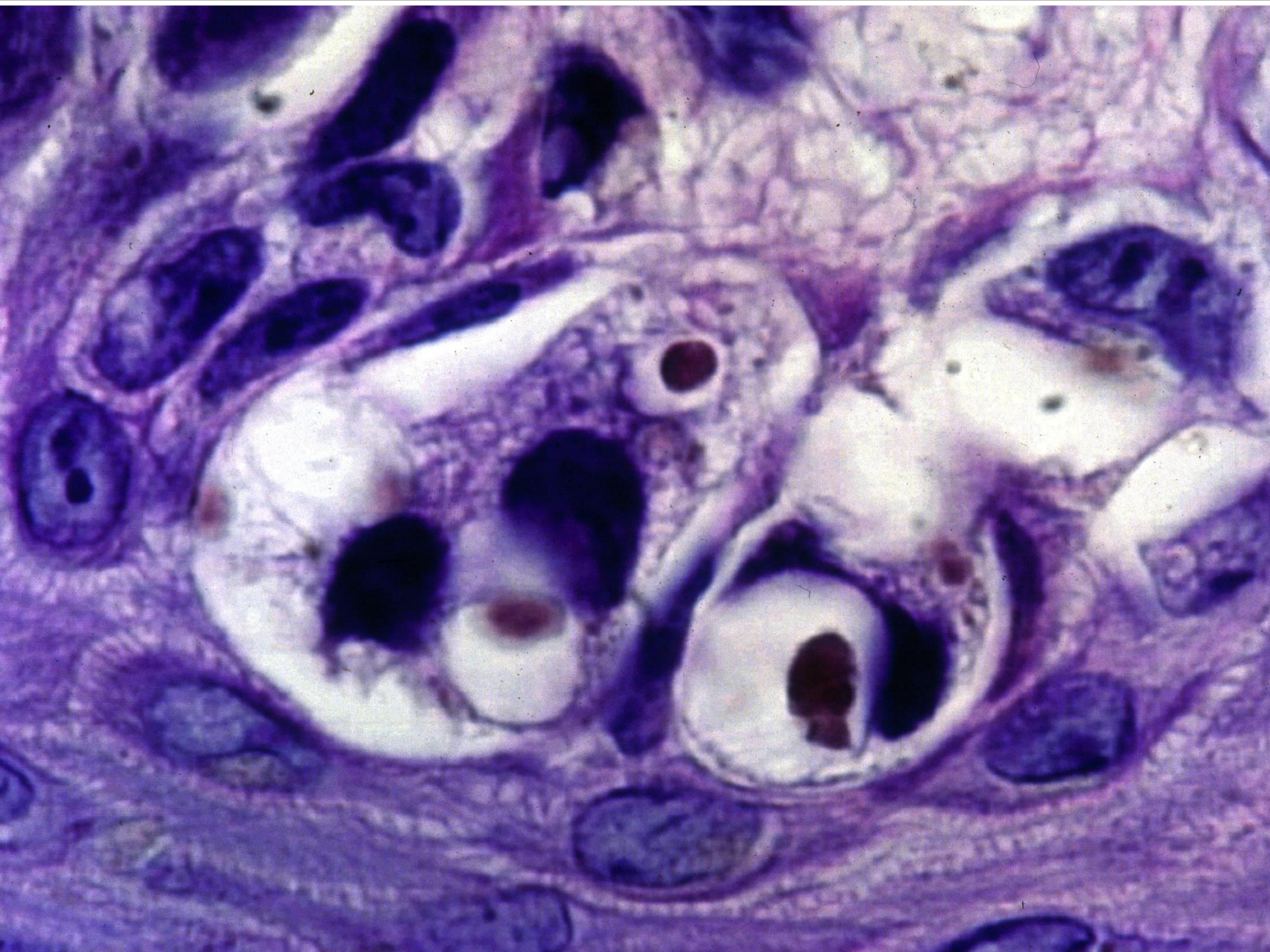
40 mm

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

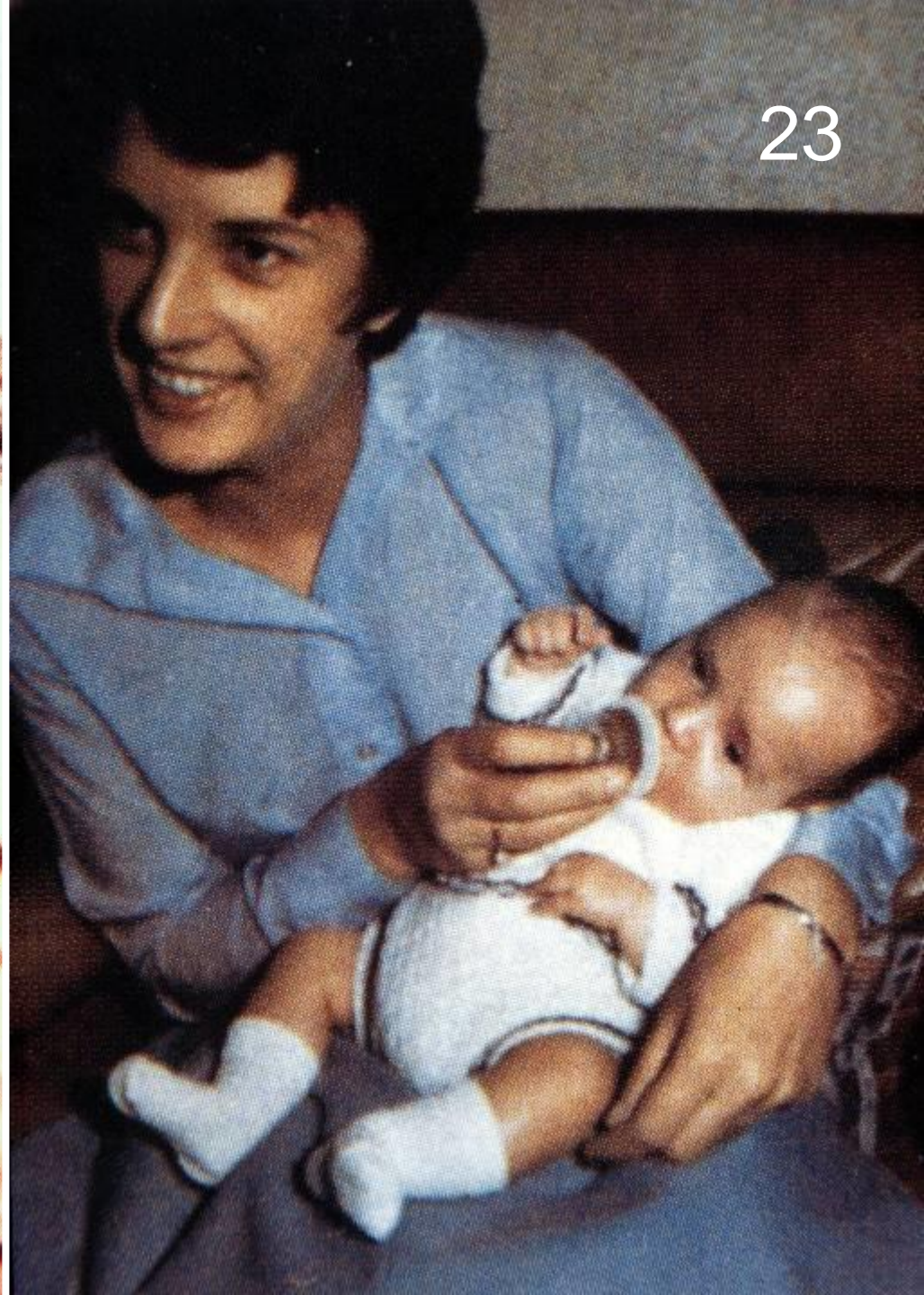
- immunoglobuliny
- osteiod
- keratin
- hlen
- melanin
- HORMONY

Akromegalie

19



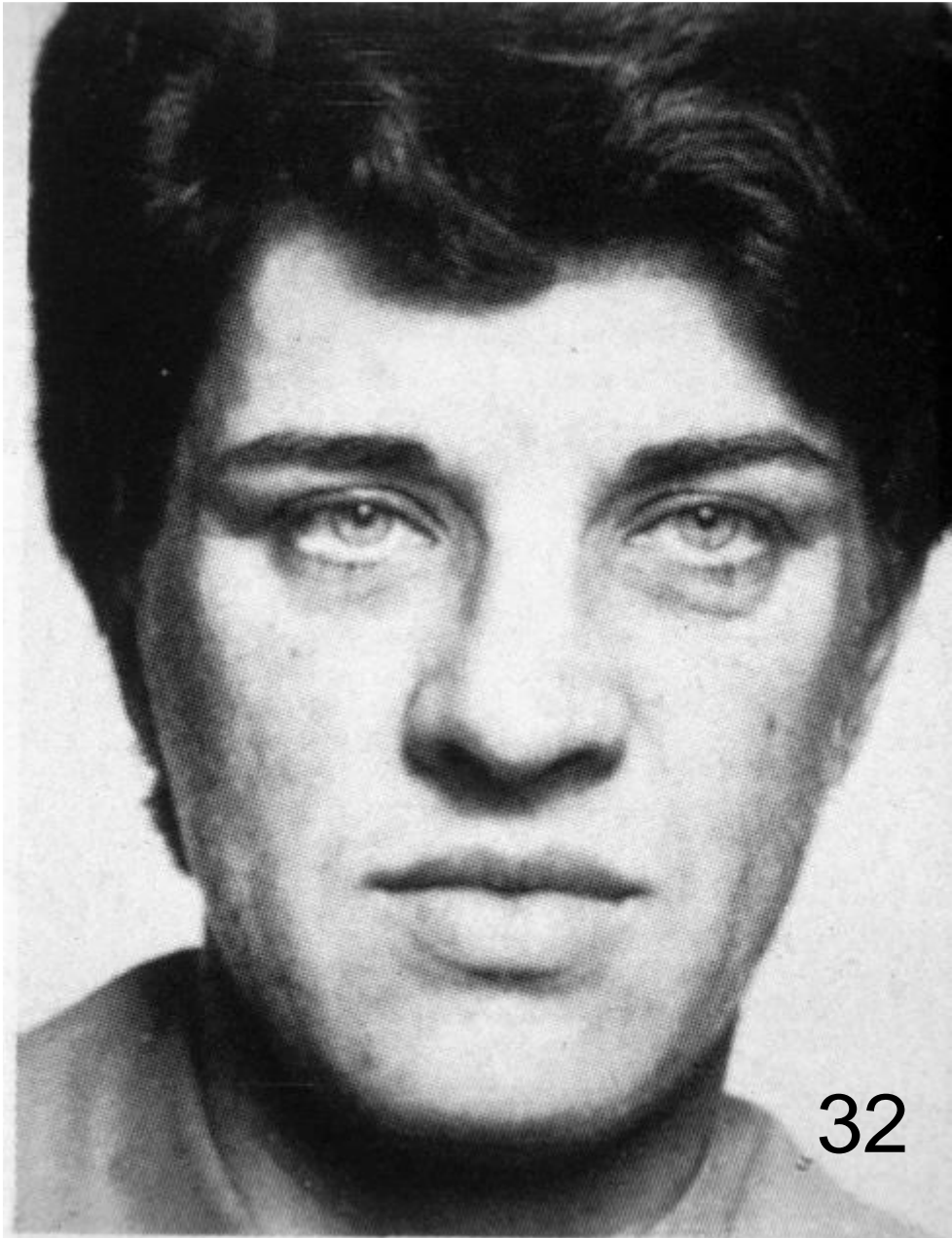
23



Acromegalie

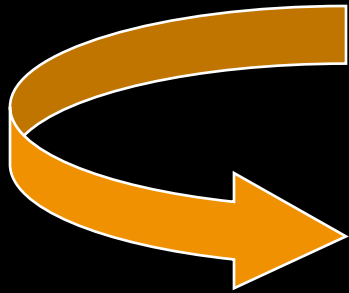


28



32

Tumor



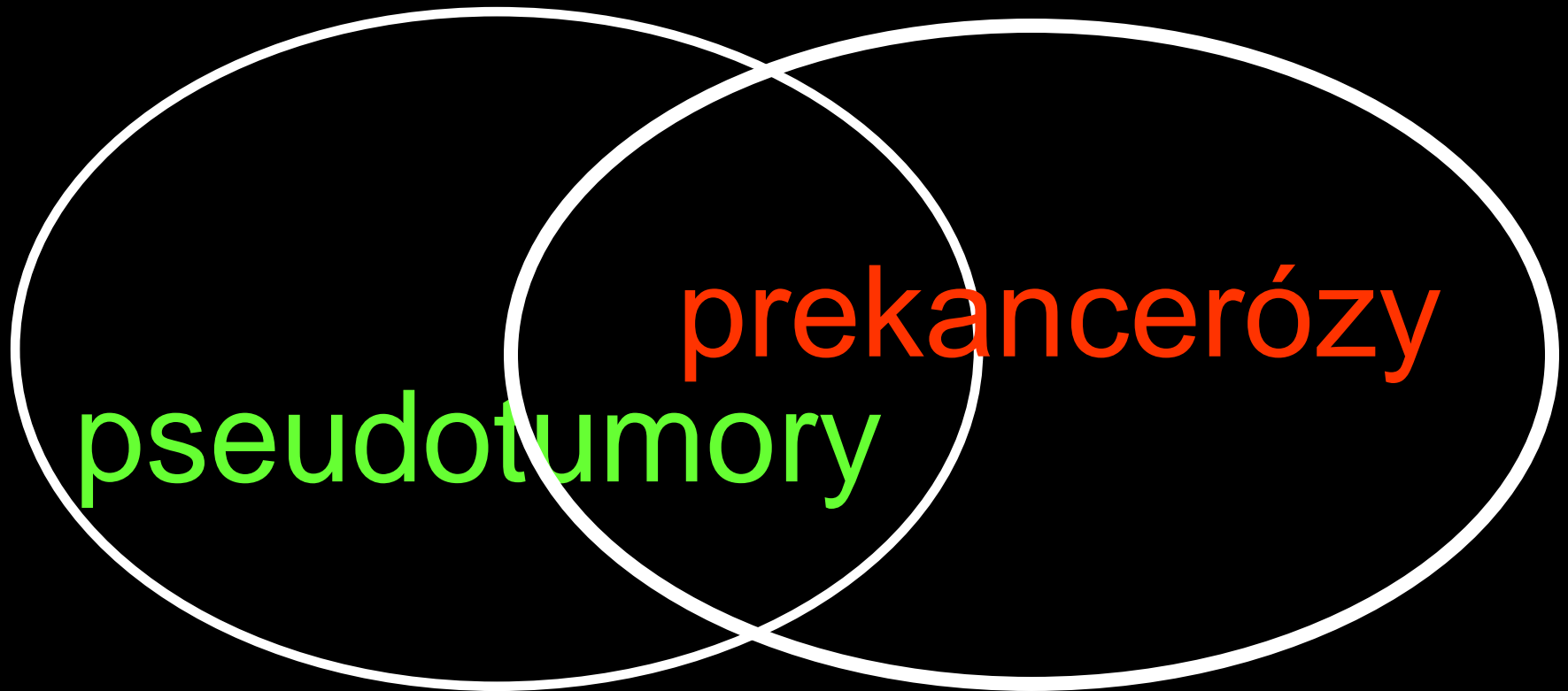
jakékoli zduření

NEOPLASIE



PSEUDOTUMORY a PREKANCERÓZY

(preblastomatózy)



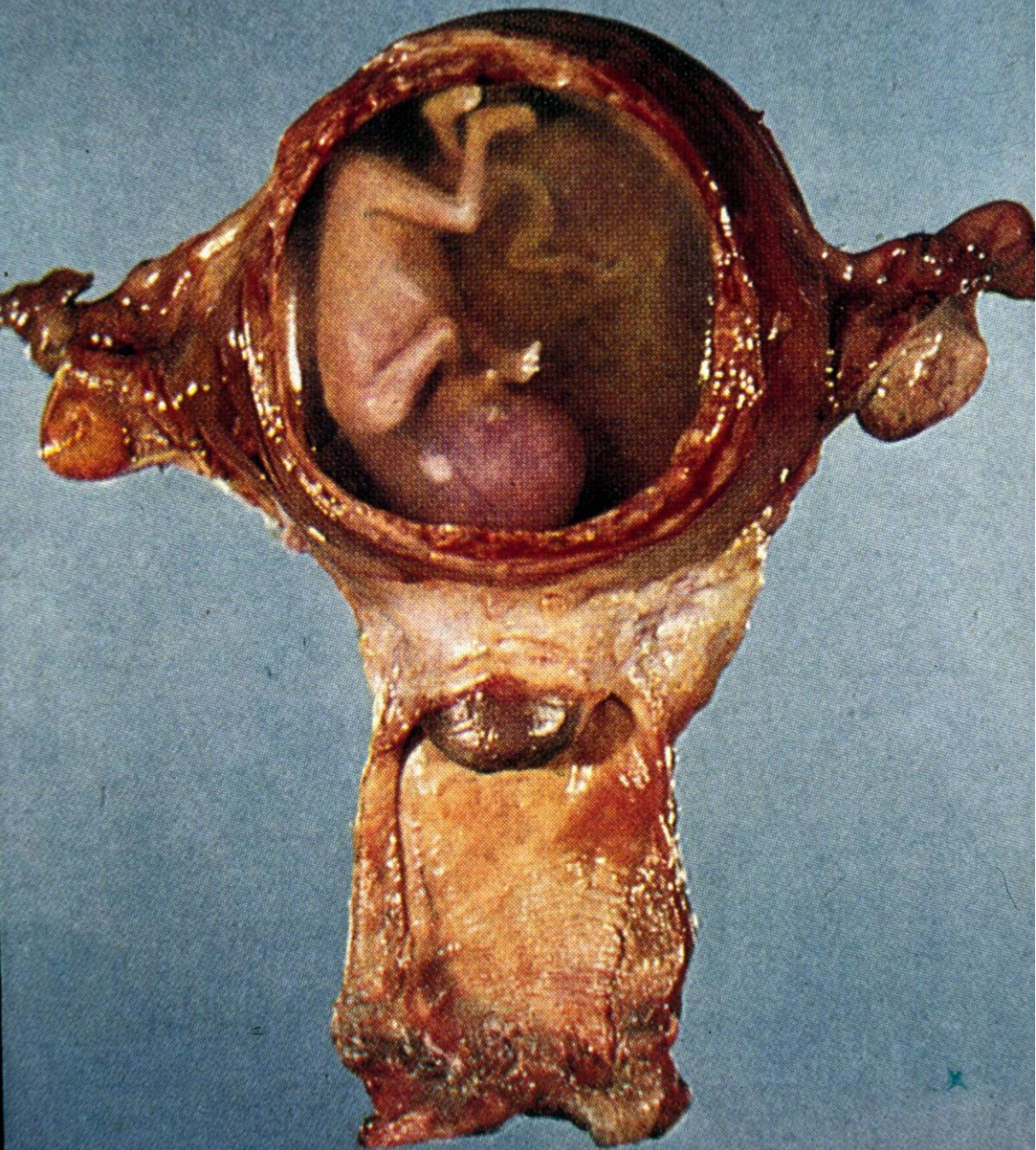
Pseudotumory

Definice:

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

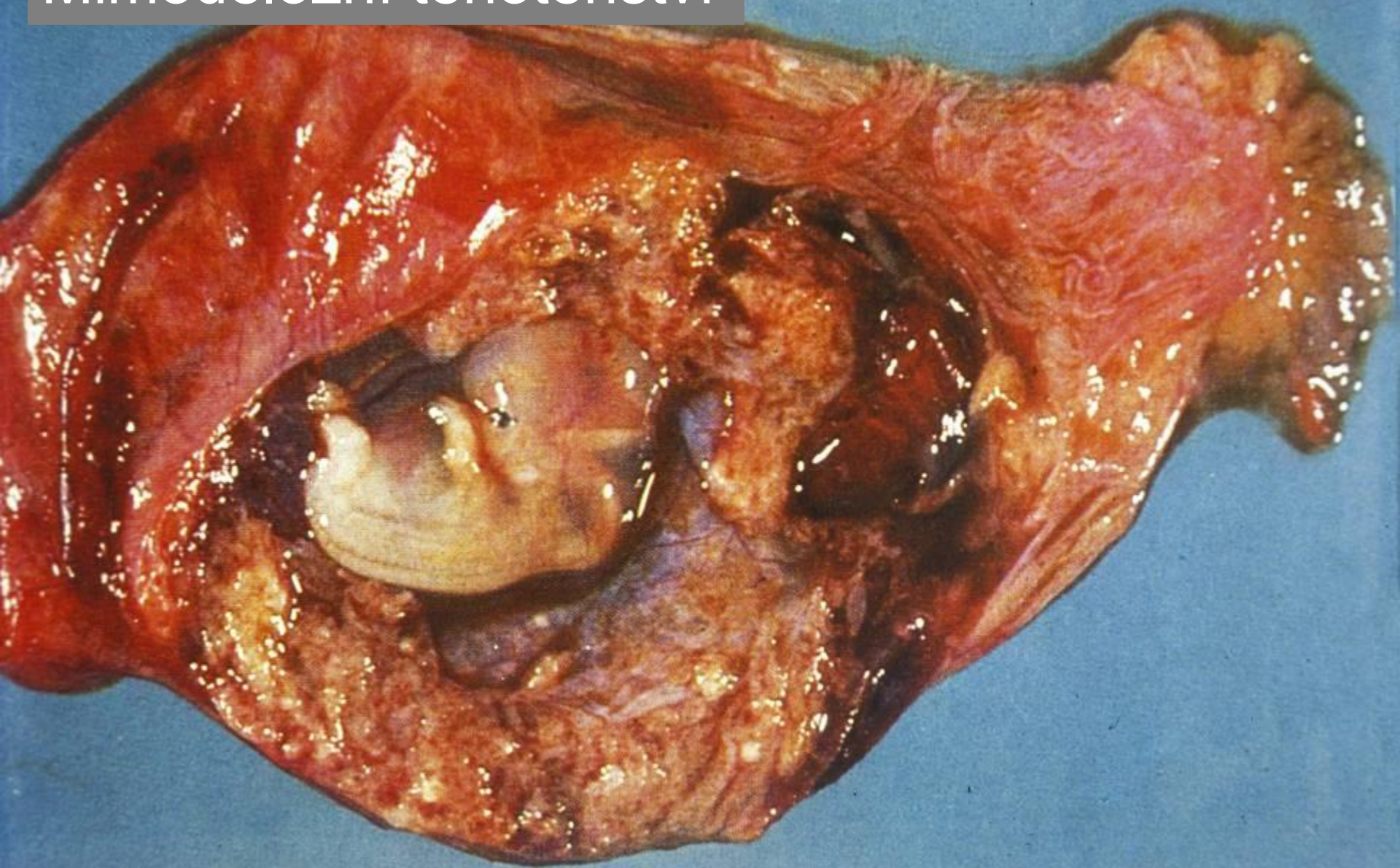
Pseudotumory

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



Normální
těhotenství

Mimoděložní těhotenství



3

4

5

6

7

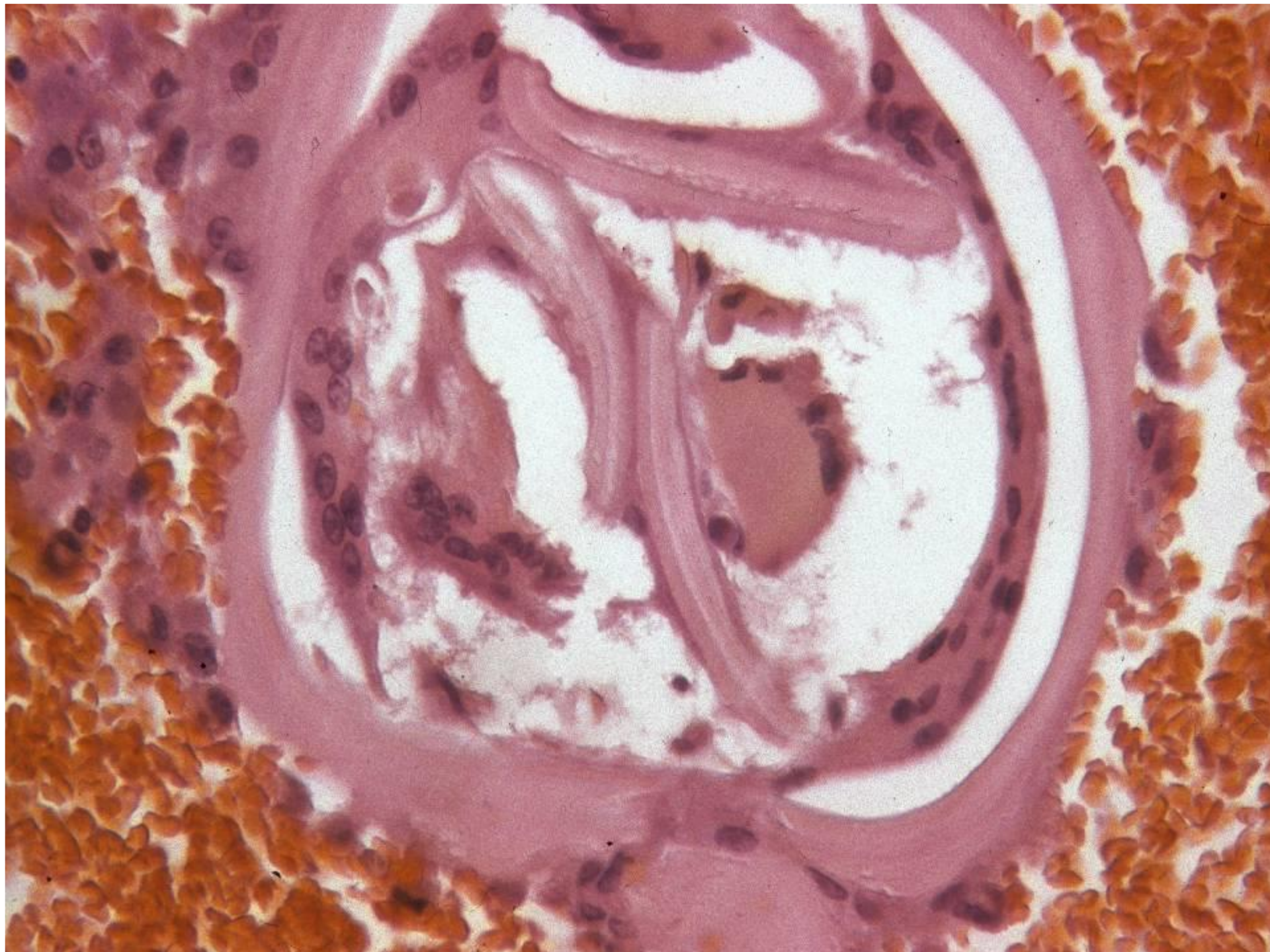
8

9

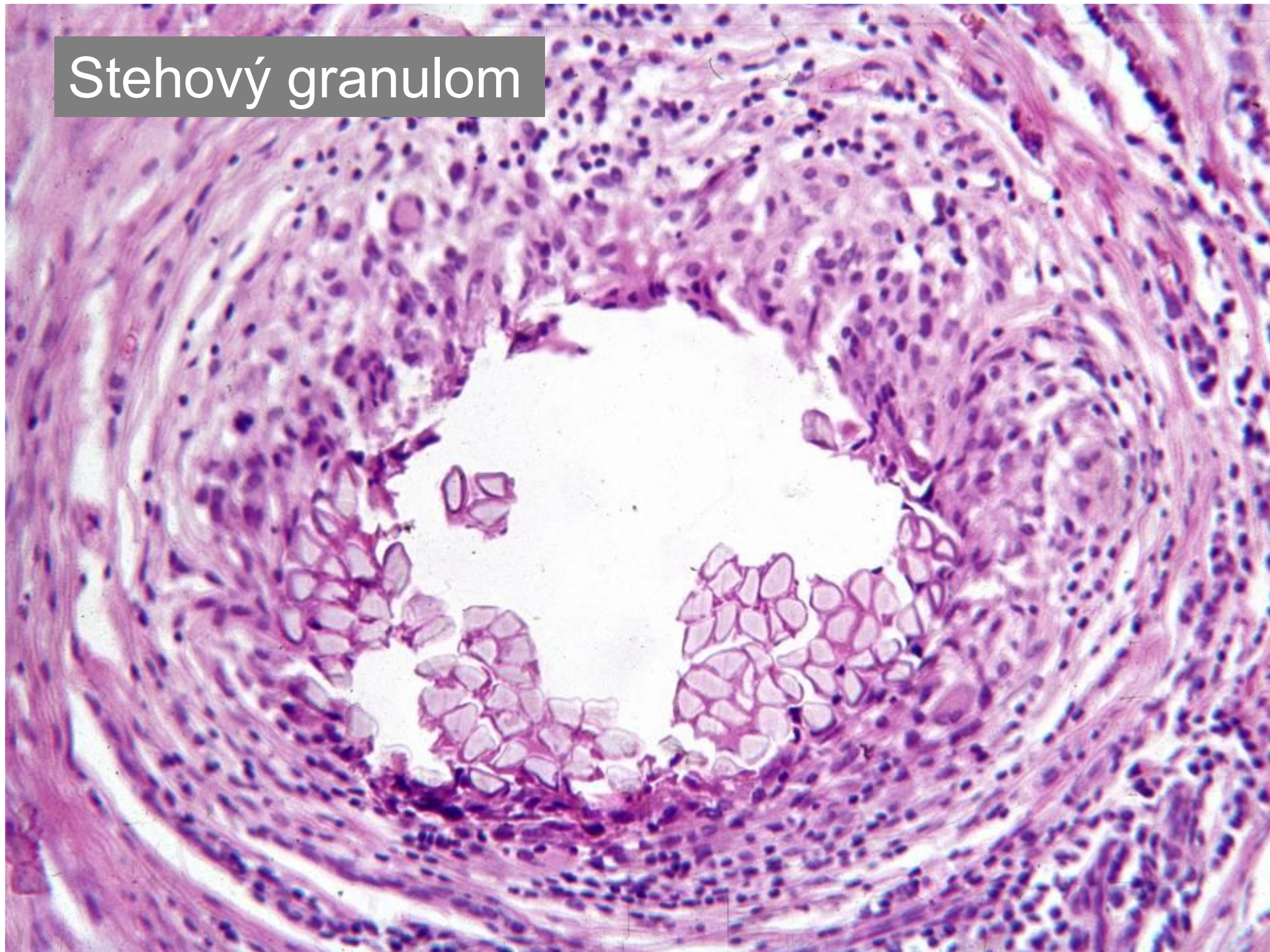
10

Přídatná bradavka prsní





Stehový granulom





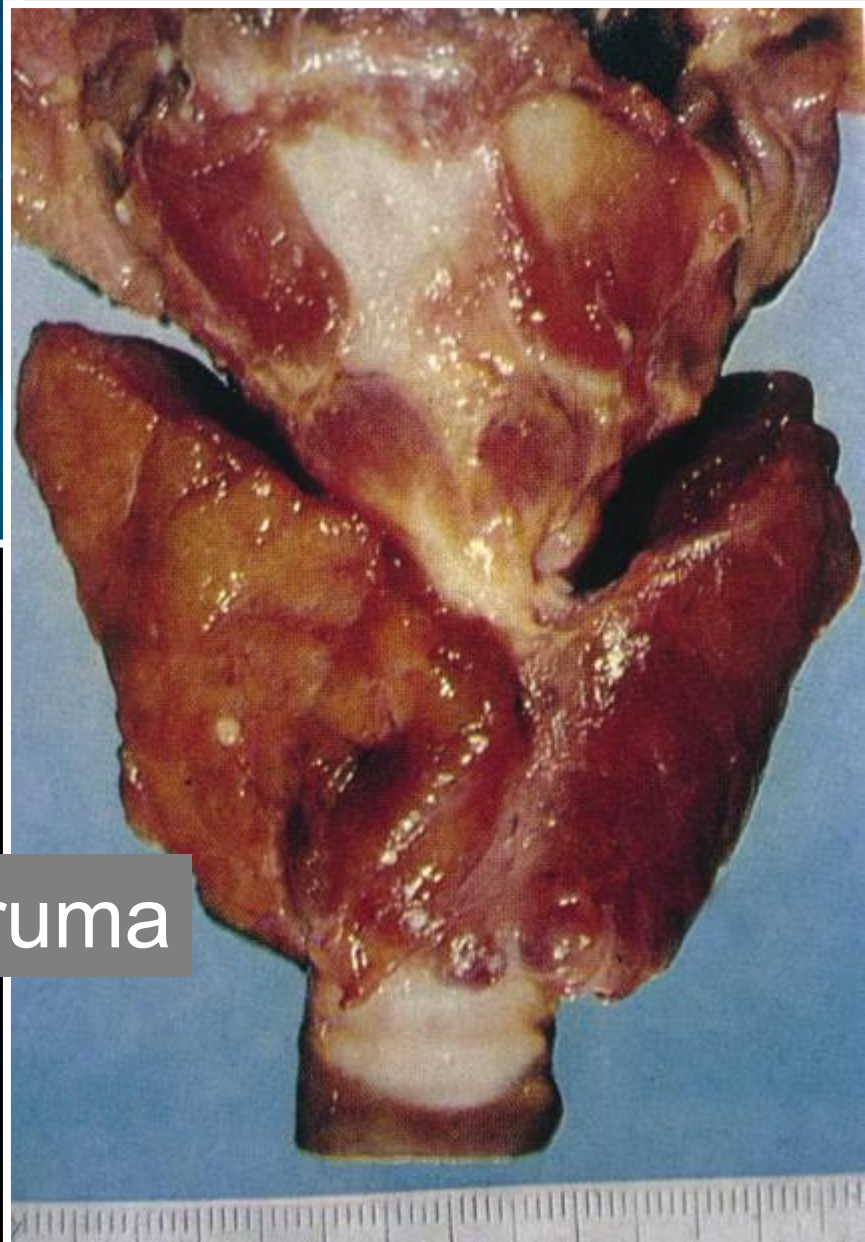
Makrocystóza ledvin



Dna



Hyperplazie
nadledvin



Difuzní struma

Hydrosalpinx



Prekancerózy *(preblastomatózy)*

Definice:

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

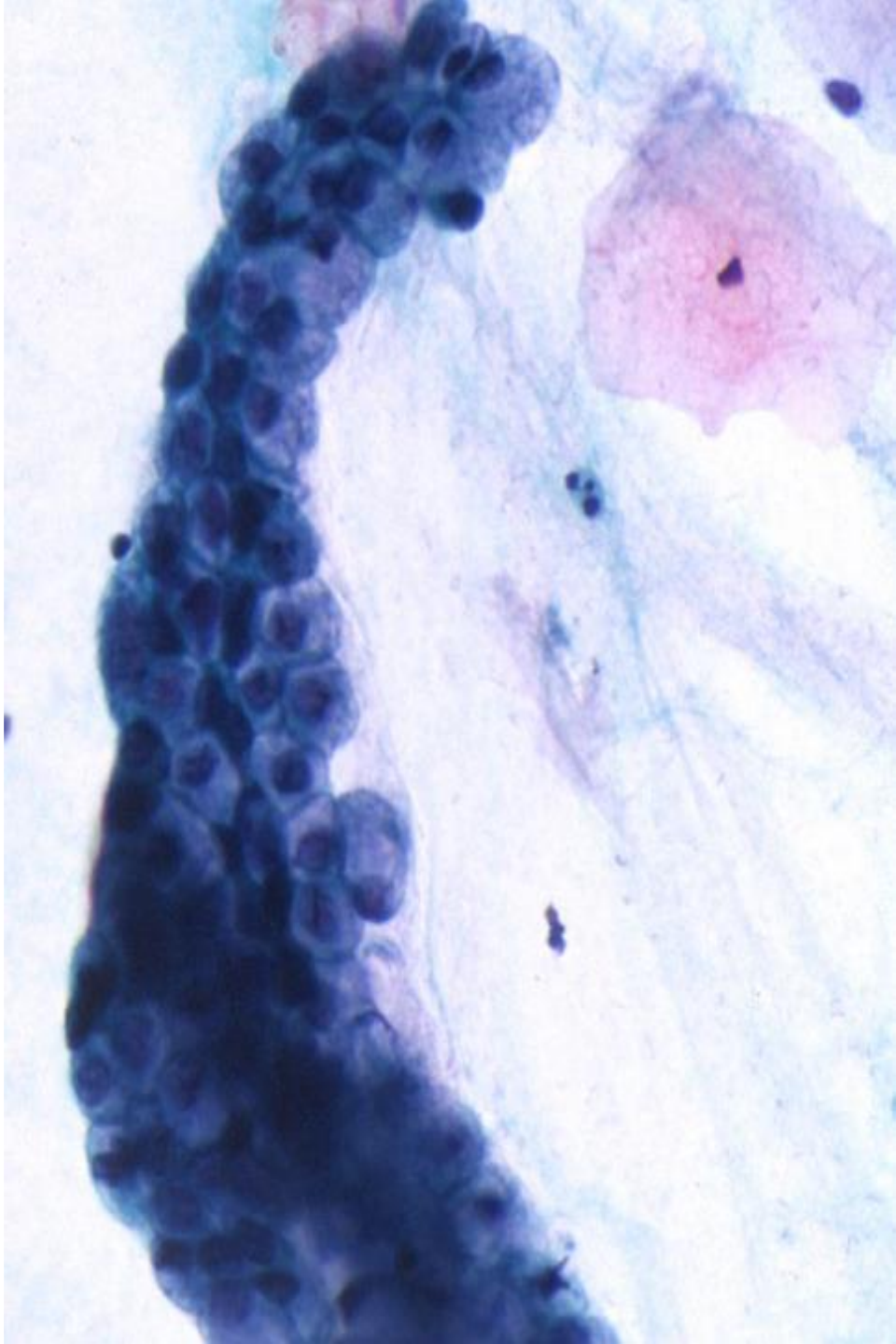
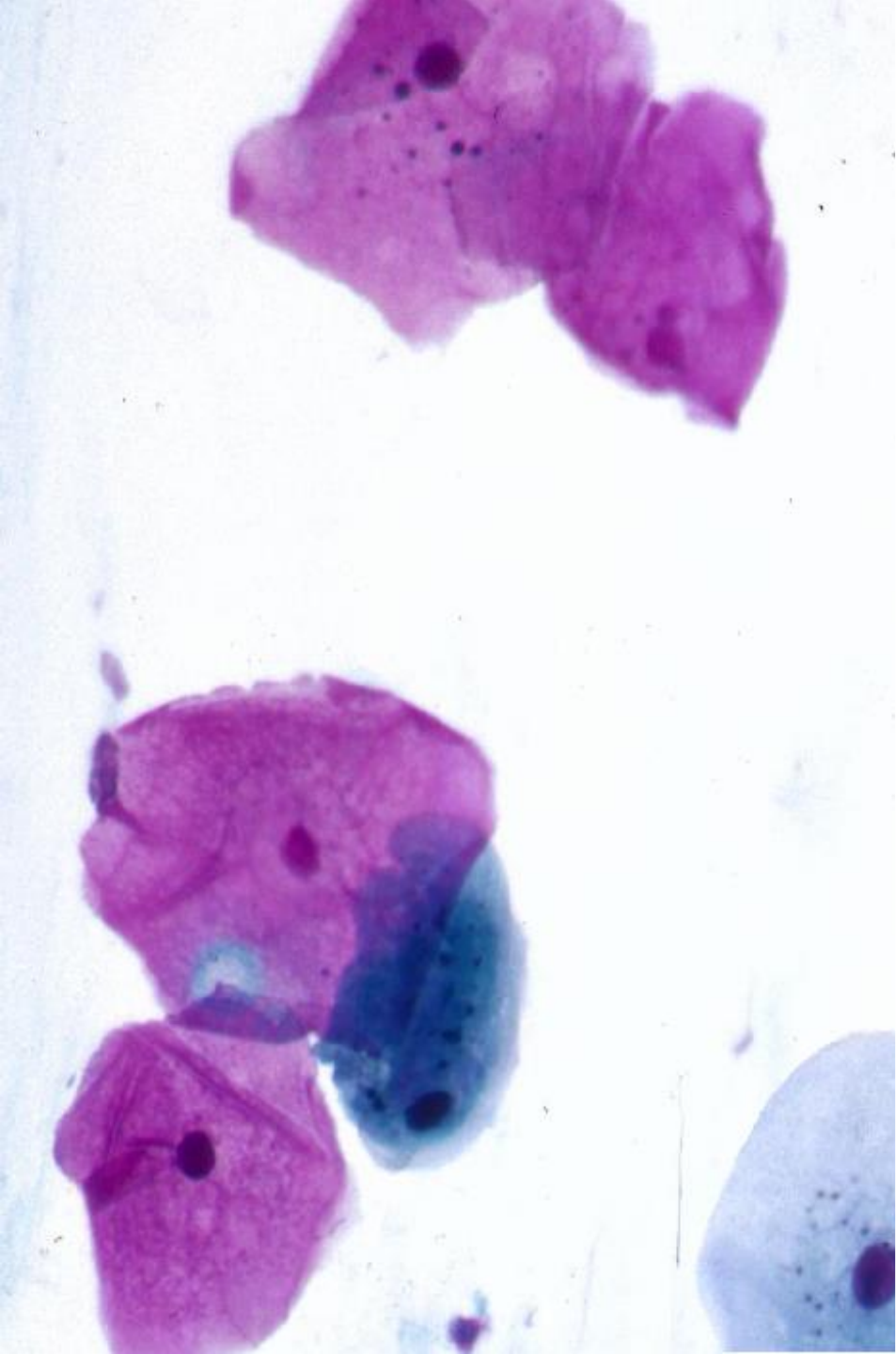
Prekancerózy *preblastomatózy*)

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

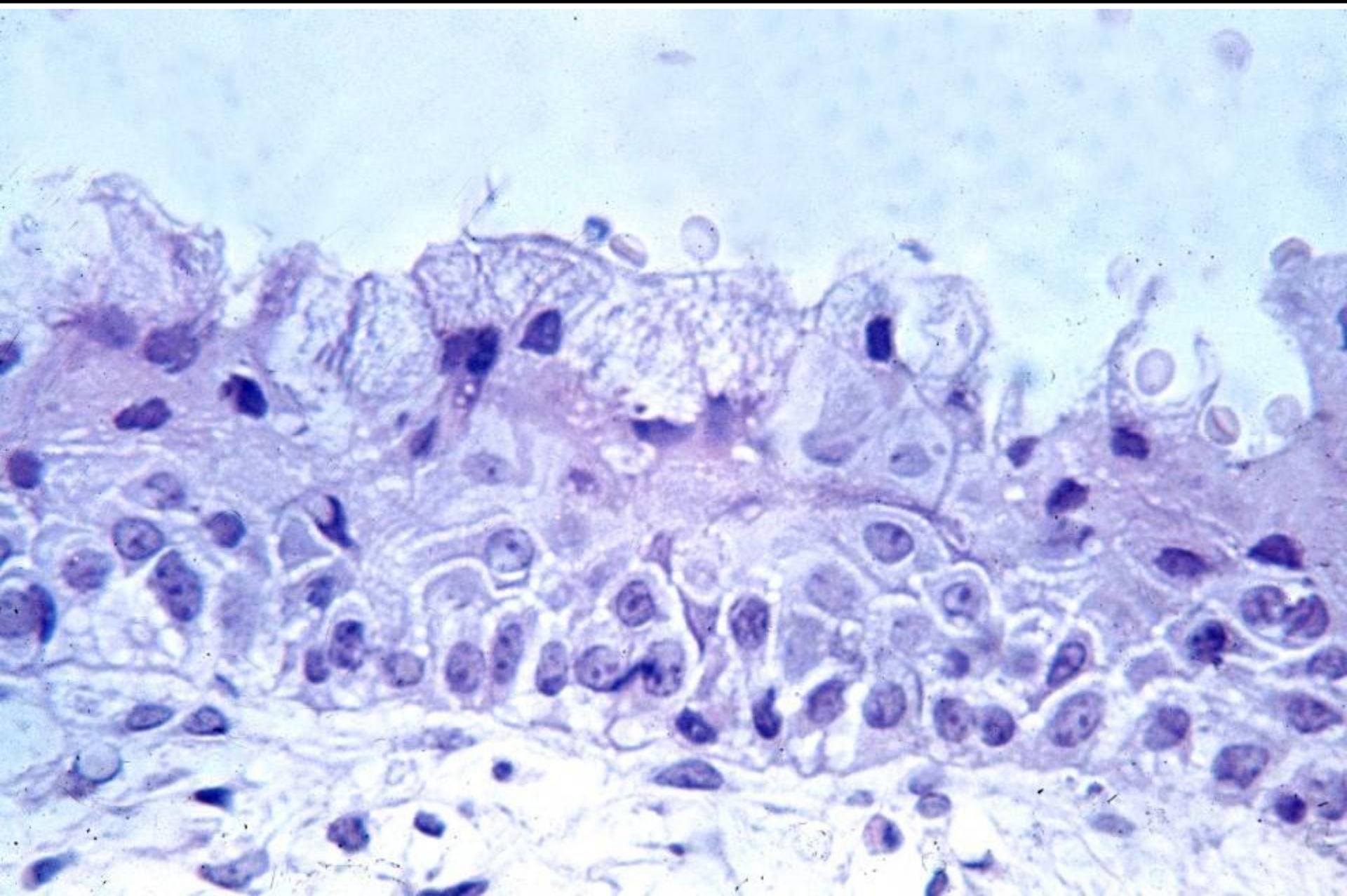
(SIL, intest. metaplazie)

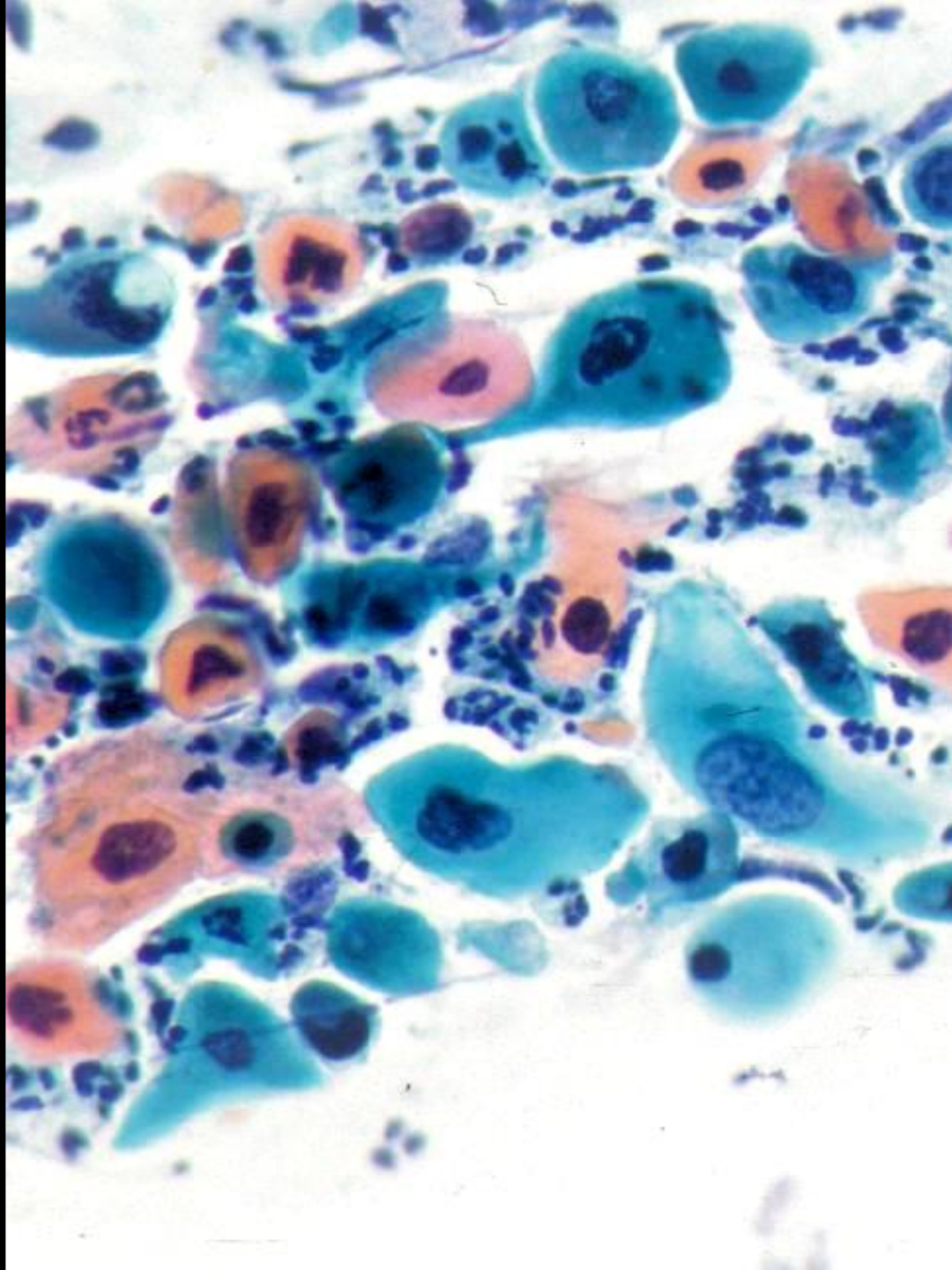
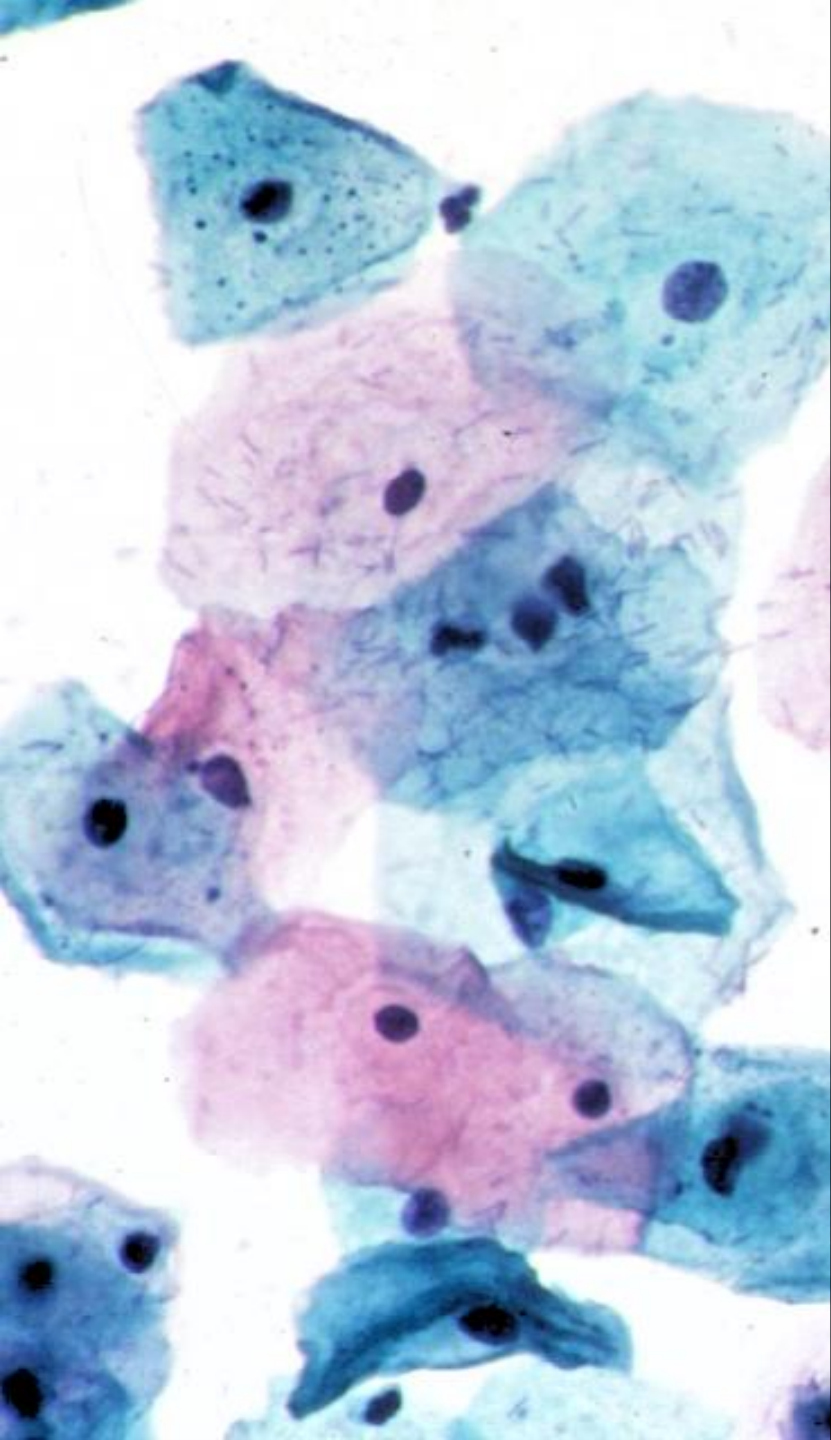
Nenádorové poruchy růstu – I

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

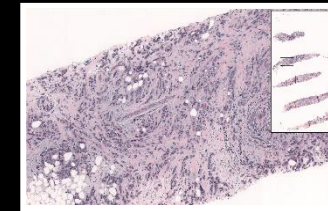
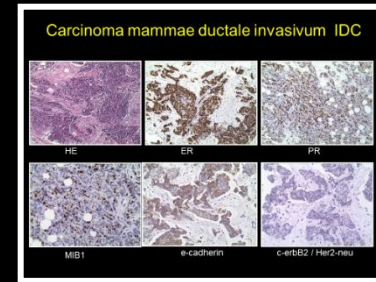


Metaplázie



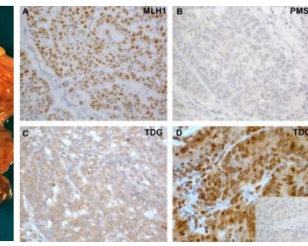
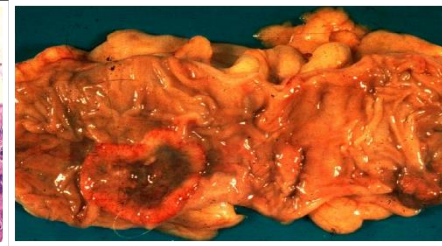
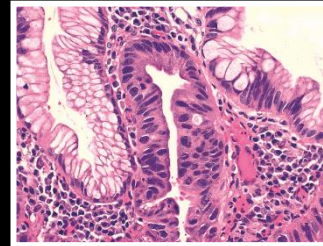


České programy screeningu a účast patologů v nich:

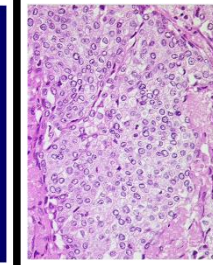
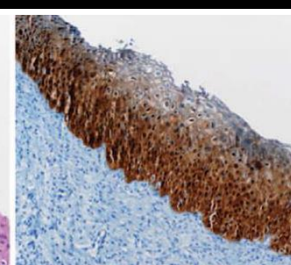
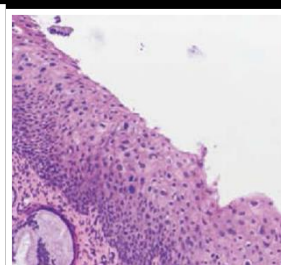
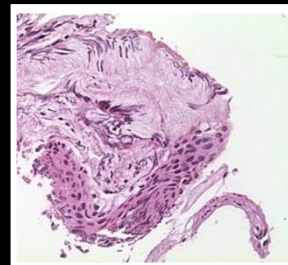
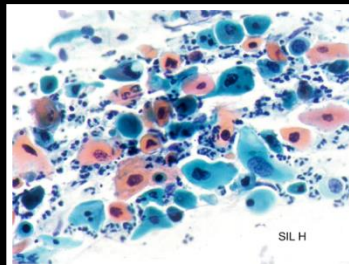
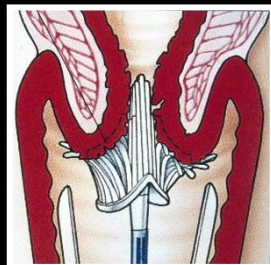


Karcinom prsu: mammografie – **jehlová biopsie - resekát**

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



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

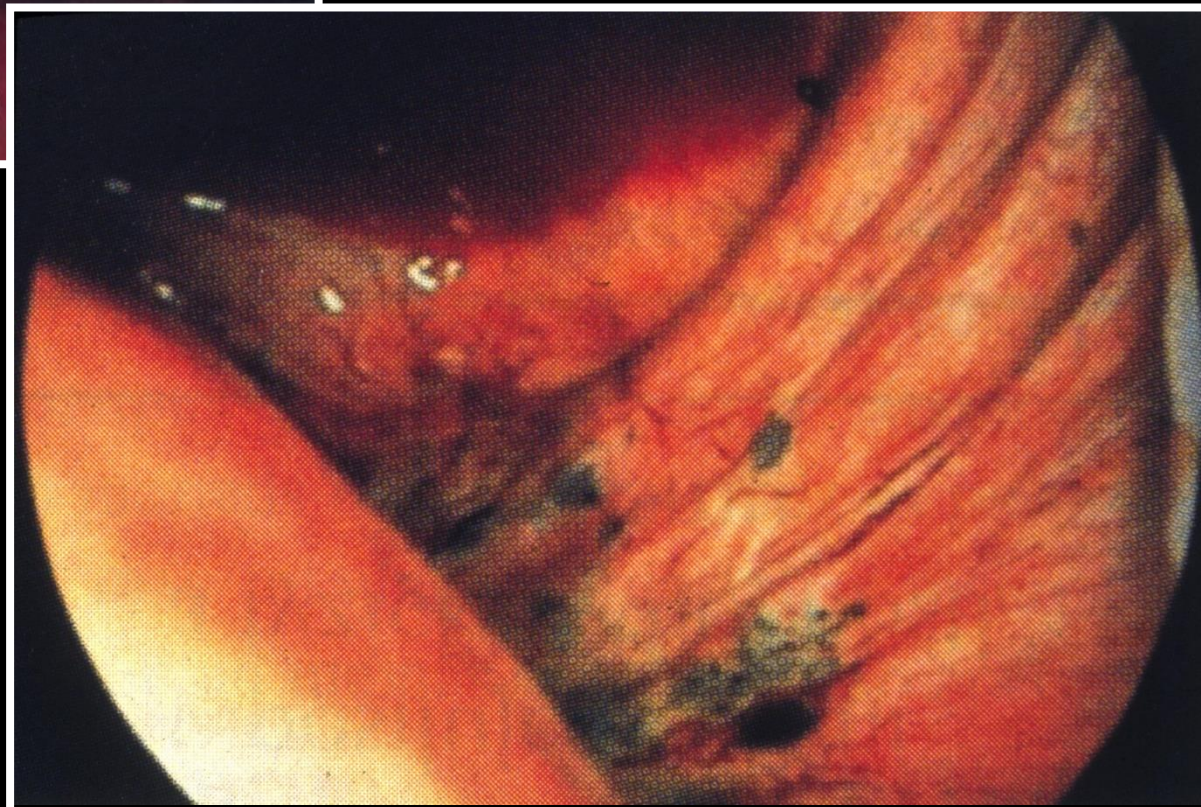
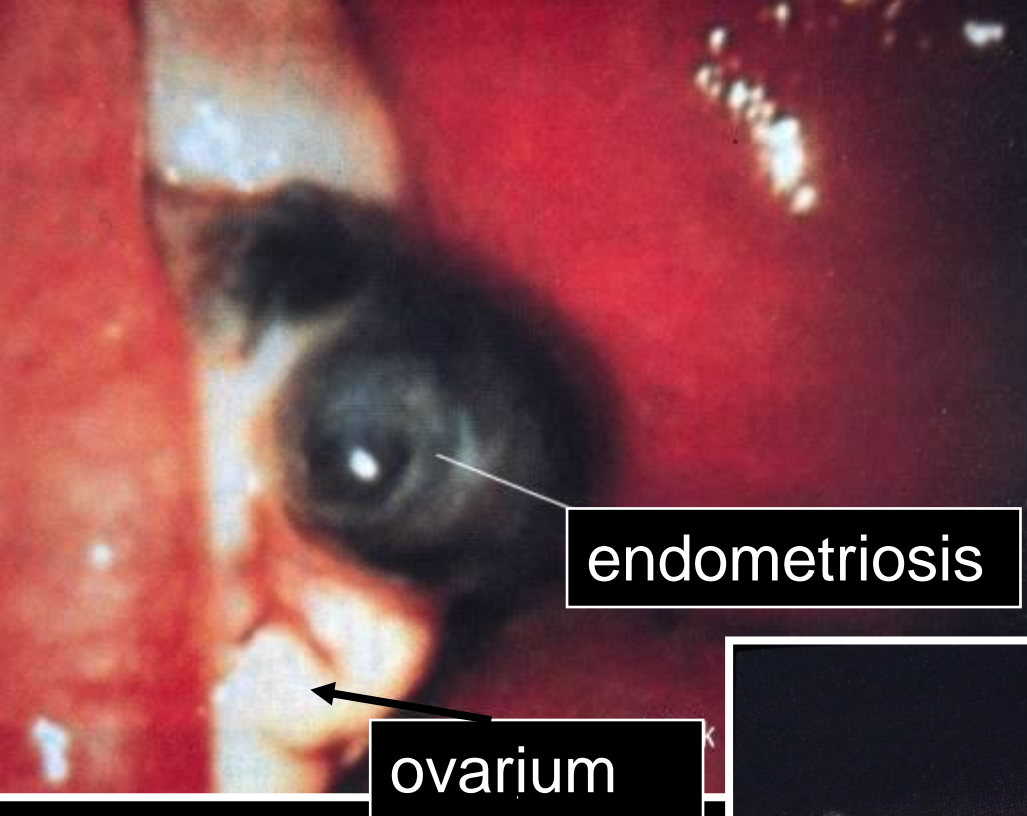




Leukoplakie



„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

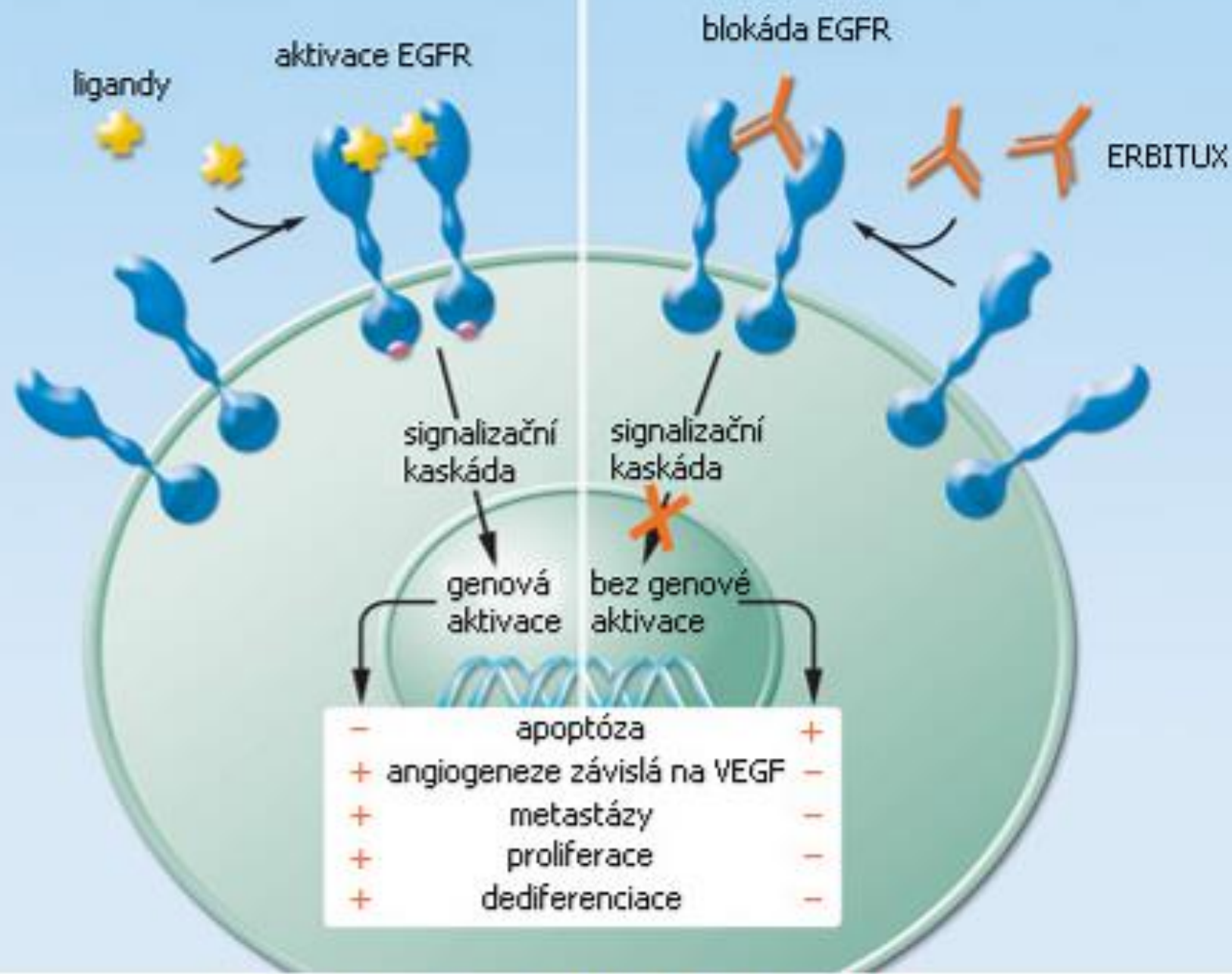
❖ kachexie

❖ anémie

❖ imunosuprese

❖ produkty nádorových
buněk

❖ rozsev

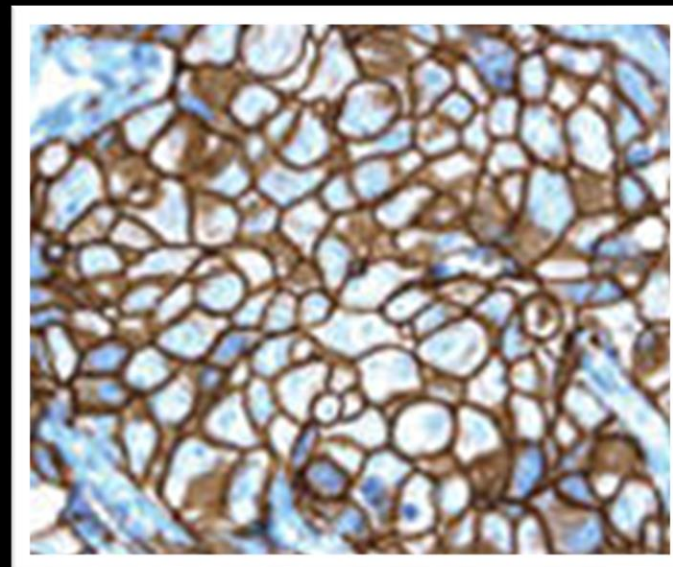
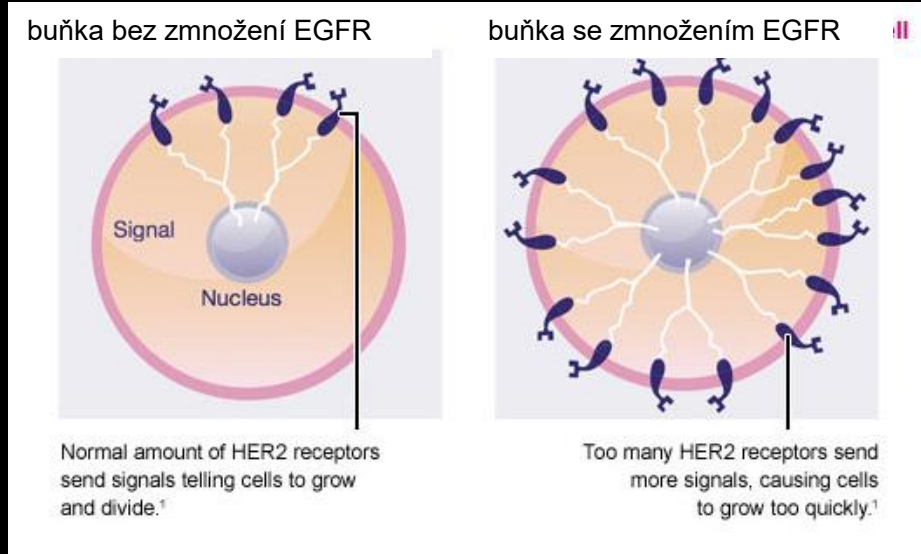


EGFR signální transdukce a její blokáda ERBITUXem

Molekulárně genetické metody

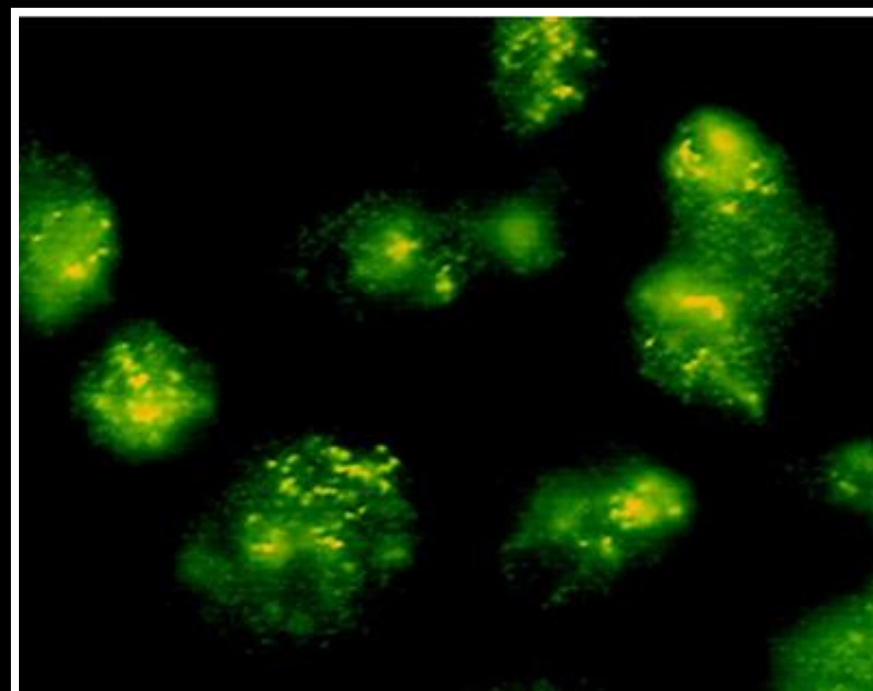
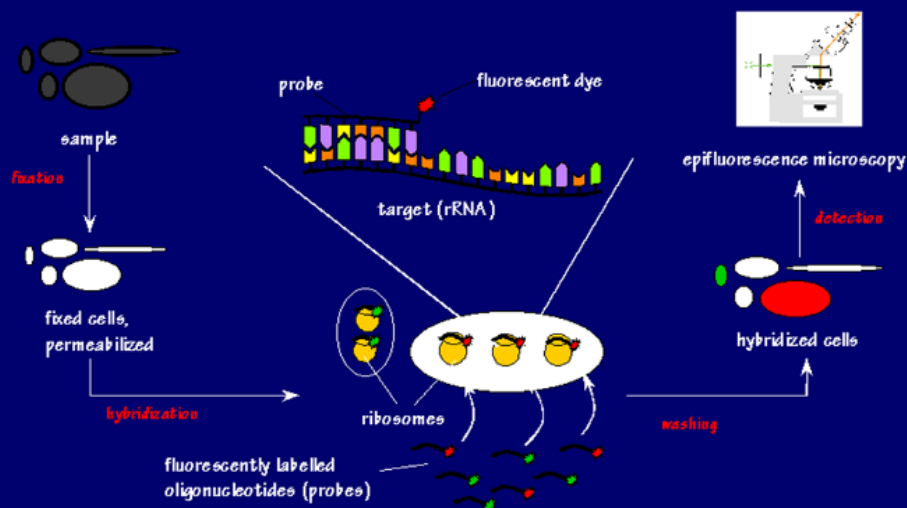
- PCR, FISH, CGH, Hybrid capture...
- exponenciální nárůst užití:
 - v diagnostice
 - prognózování nádorů – odhad průběhu onemocnění
 - predikci odpovědi na léčbu – EGFR, VEGF, k-ras....
- histopatologický i cytopatologický vzorek

Invazivní duktální karcinom prsu se zmnožením signálů Her2-neu



Her2/neu
3+

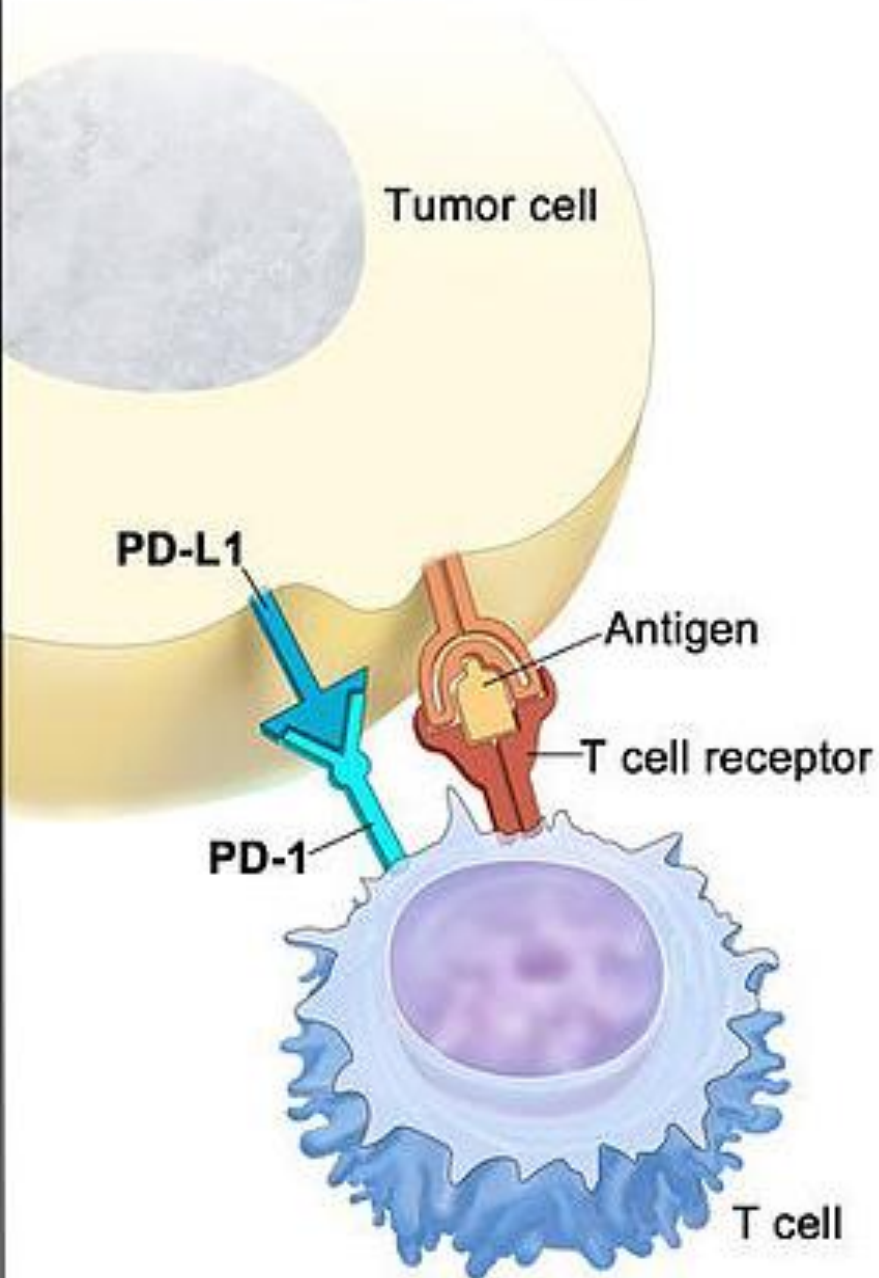
Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)



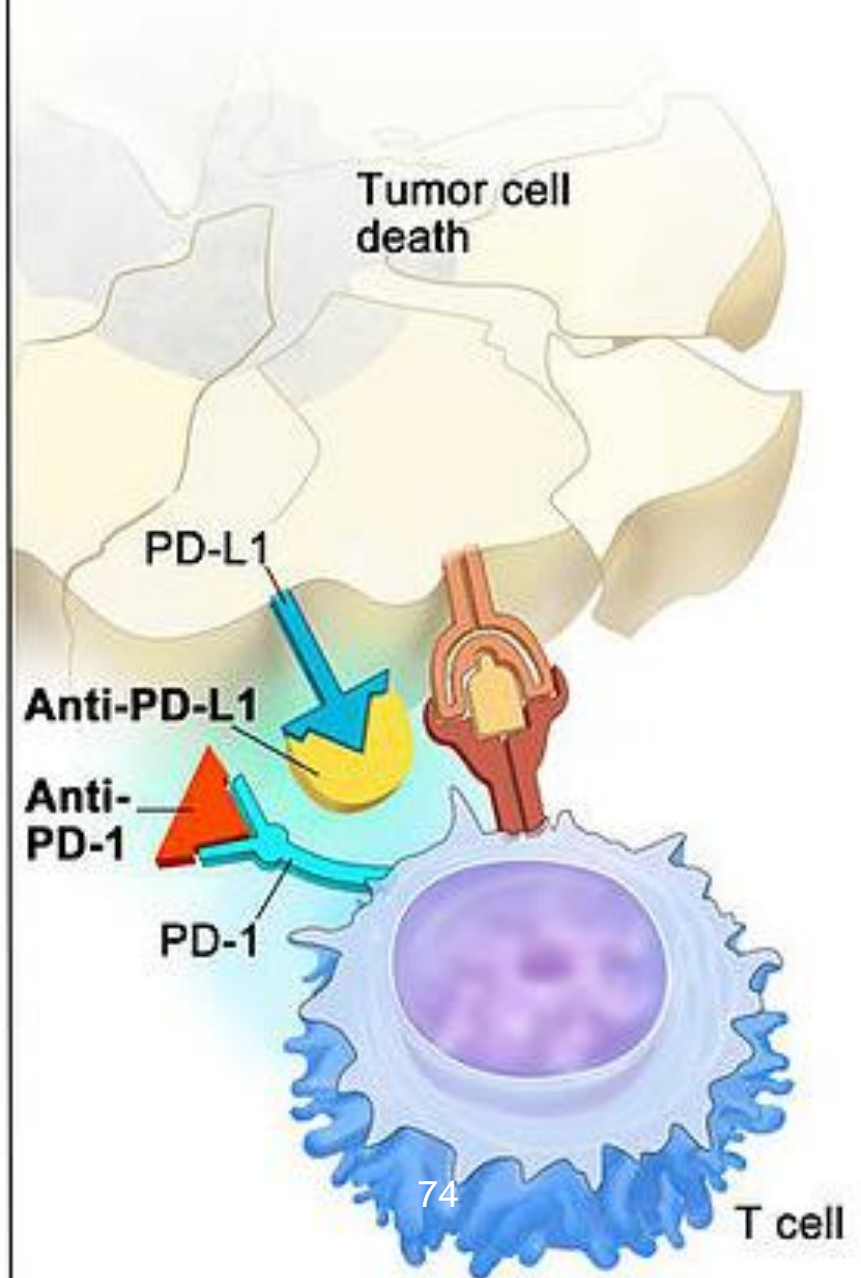
Nádorová imunoterapie a role patologa v imunoonkologii

- 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



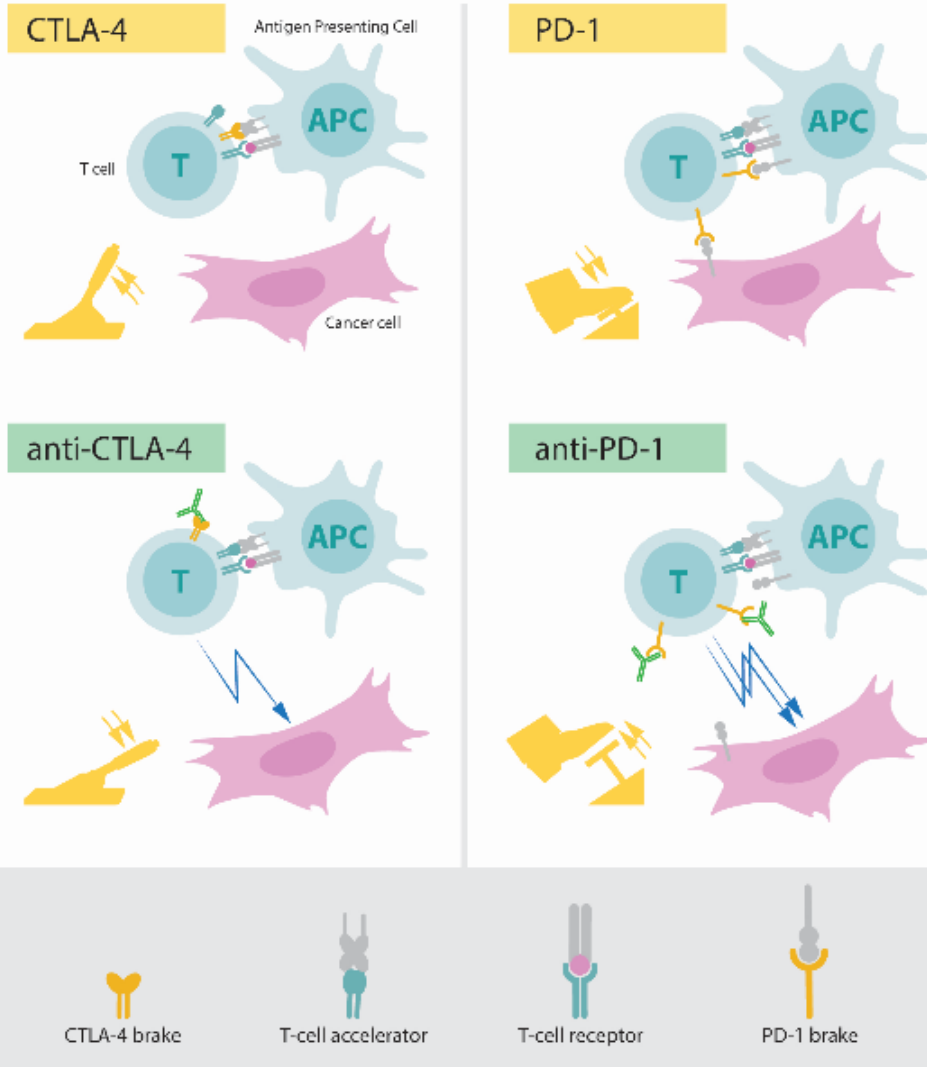


J.P. Allison



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.

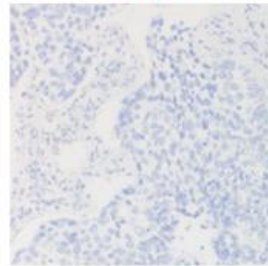
Role patologa v immuno-onkologii

Důvody pro testování PD-L1 exprese u pacientů

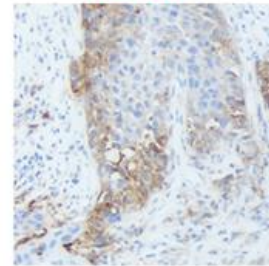
Stanovení exprese PD-L1 pomůže identifikovat pacienty, kteří odpoví na terapeutickou blokádu imunitních kontrolních bodů

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

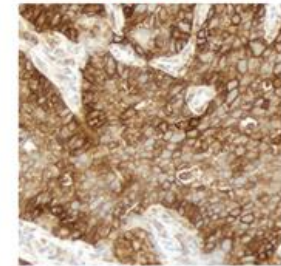
PS <1%



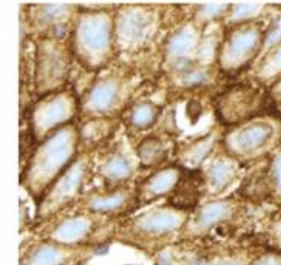
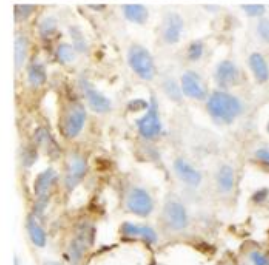
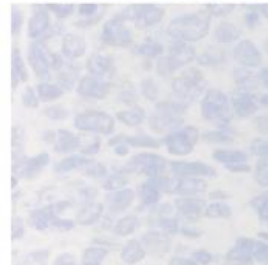
PS 1-49%



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