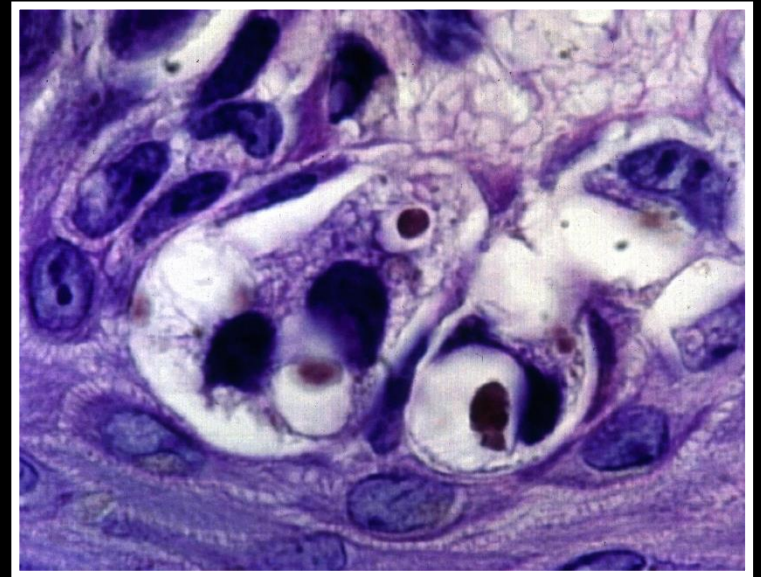


Progresivní
změny.

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

- 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

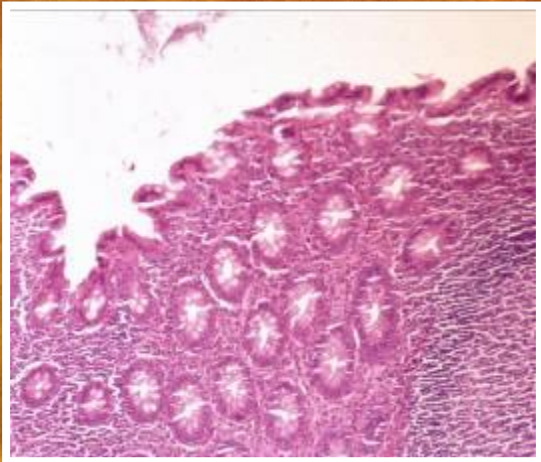
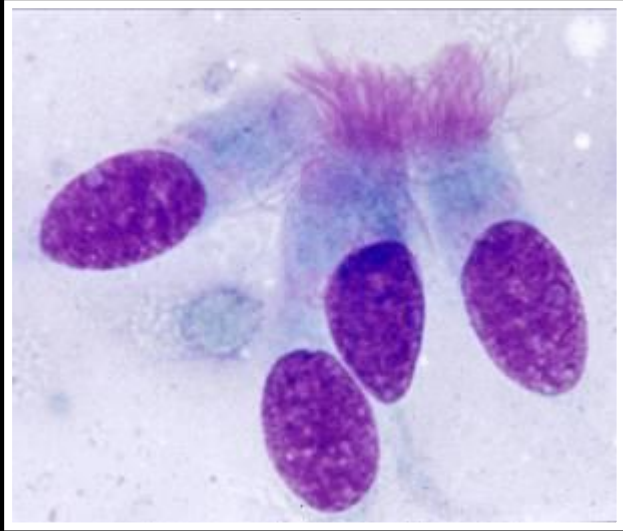
- **Regenerace** – obnovení původního stavu
- **Reparace** – náhrada méně hodnotnou tkání
- **Hypertrofie** – zbytnění orgánu zvětšením

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).



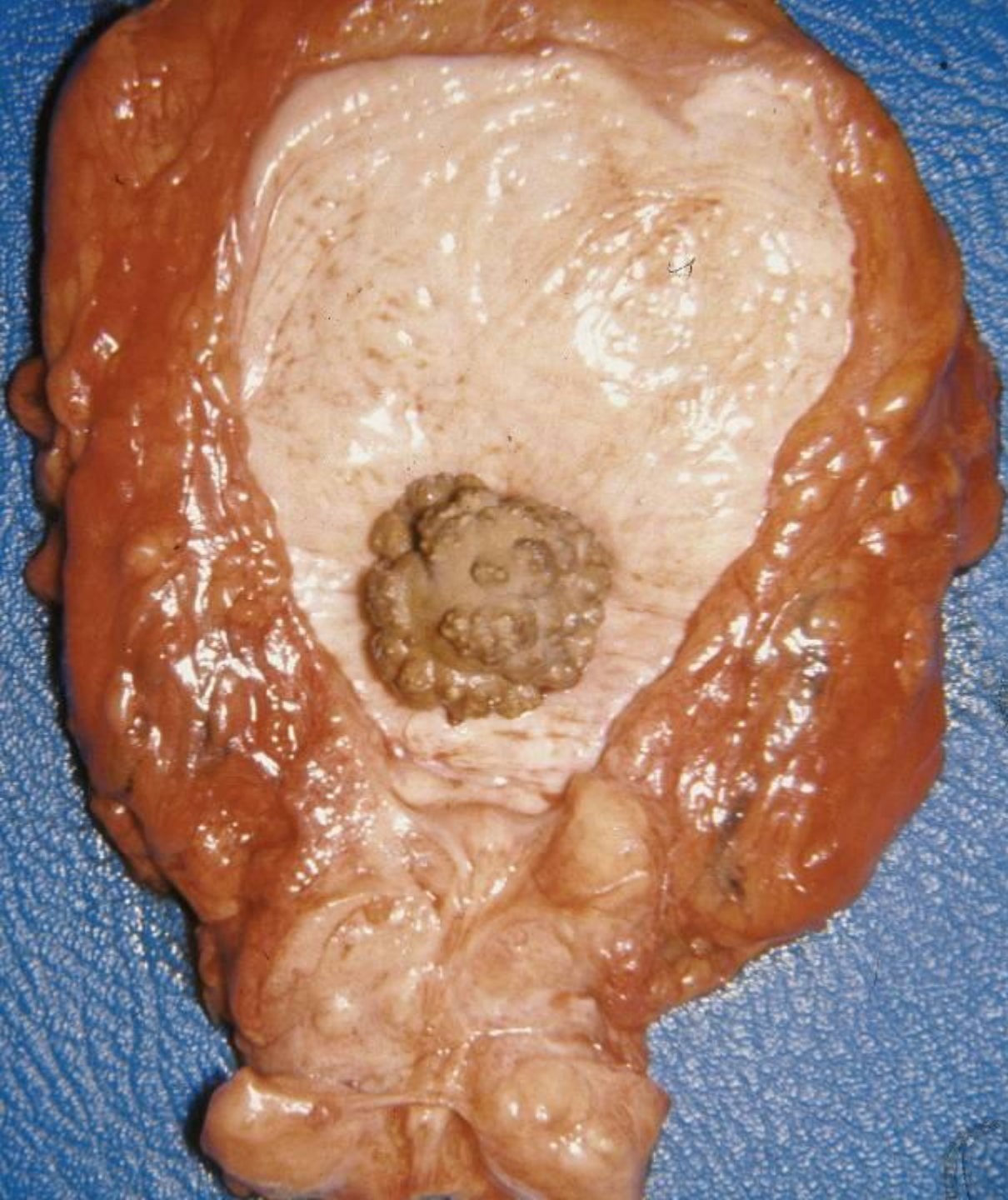
Regenerace
- epitely



Cicatrix myocardii post infarctum



Hypertrofie kosterních svalů



Urocystolithiasis

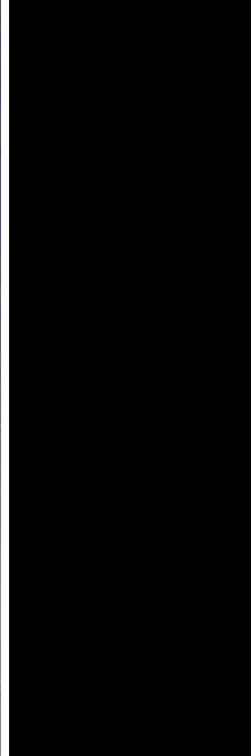
Hypertrophia
trabecularis
tunicae
muscularis
vesicae
urinariae

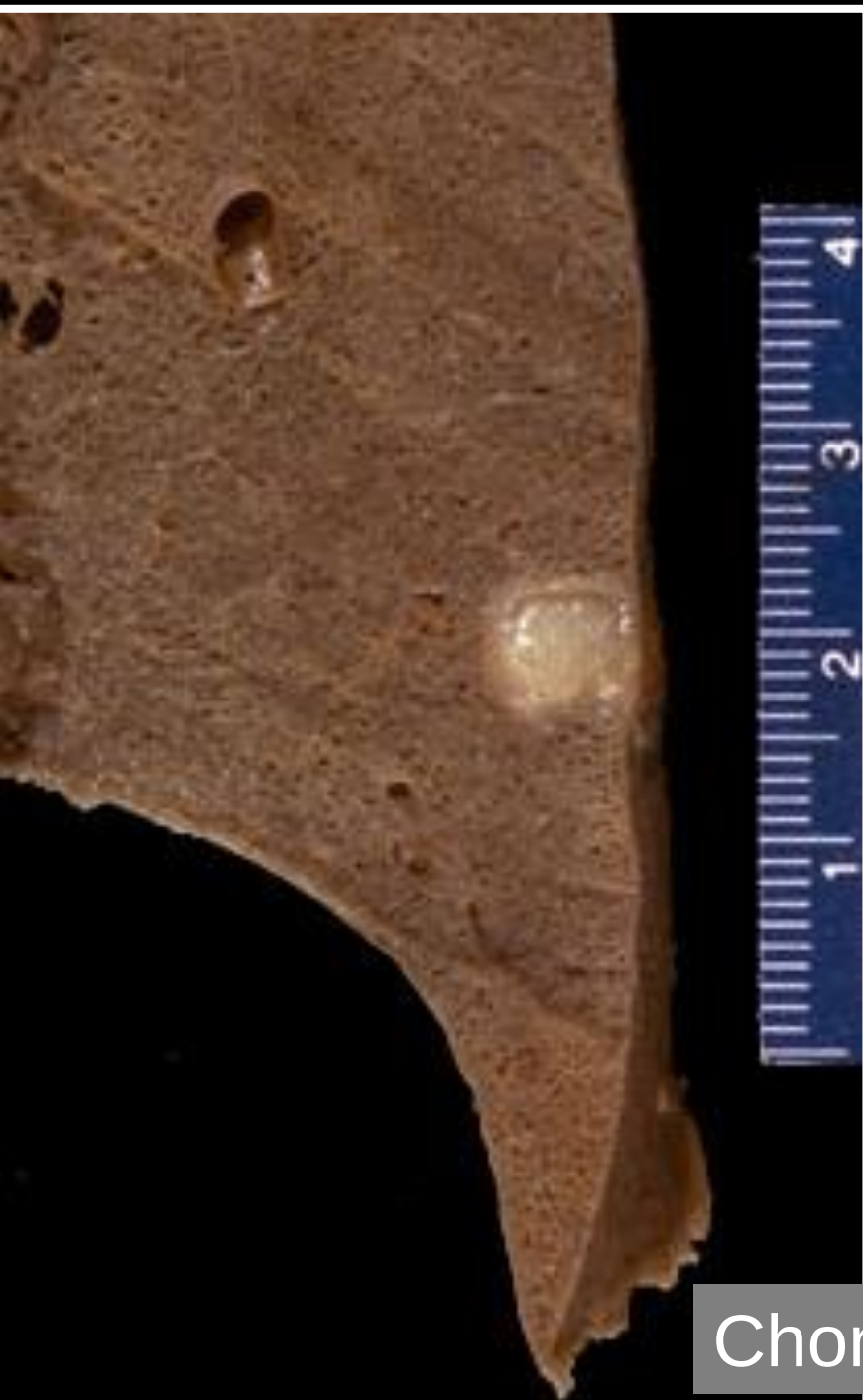
Hyperplasia
adenomyomatosa
prostatae

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.

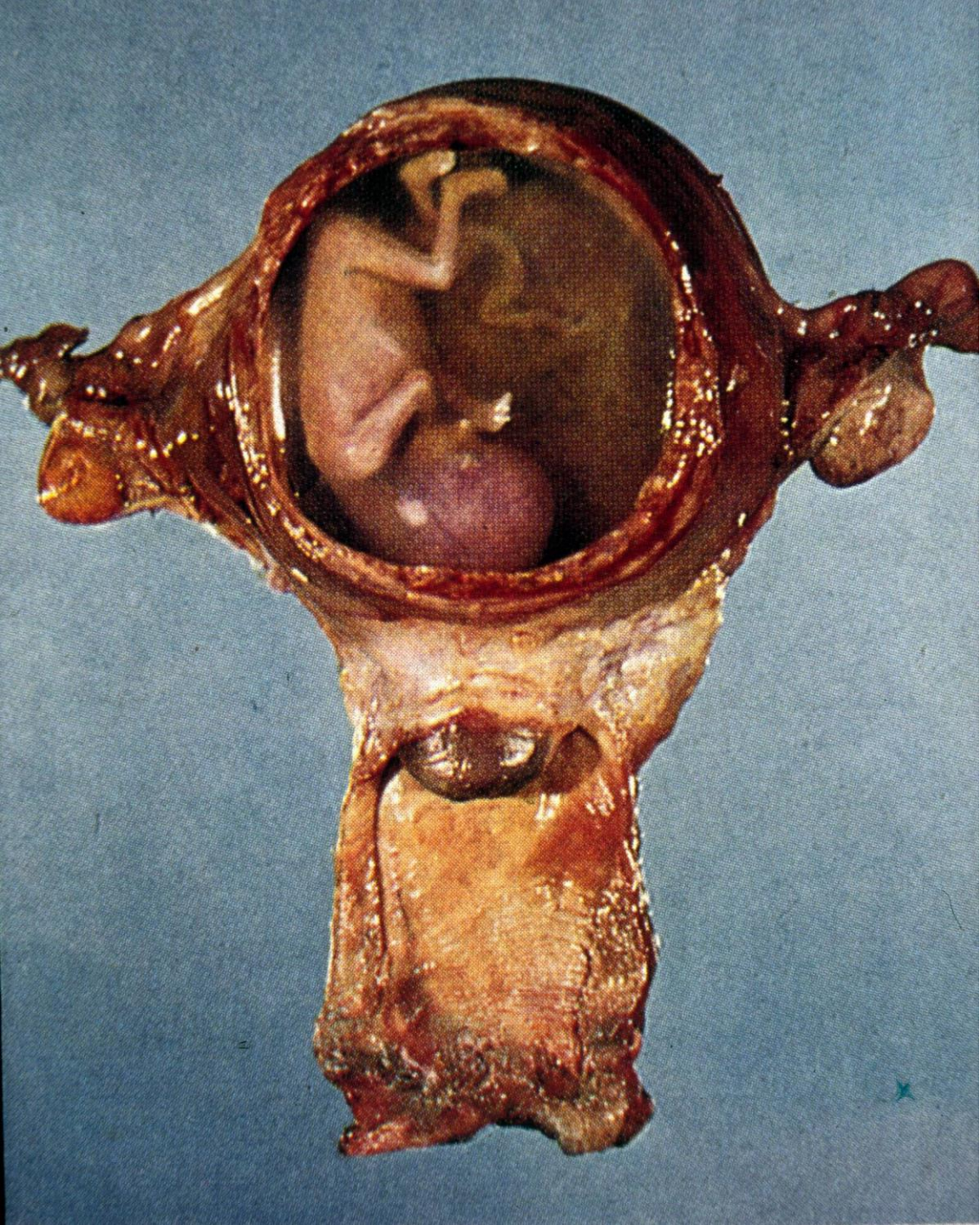
- *terapie chirurgická*
- *chemoterapie arsenovými
sloučeninami*

NÁDORY – *historie II.*

Galen – 131–201n.l.

TUMORY

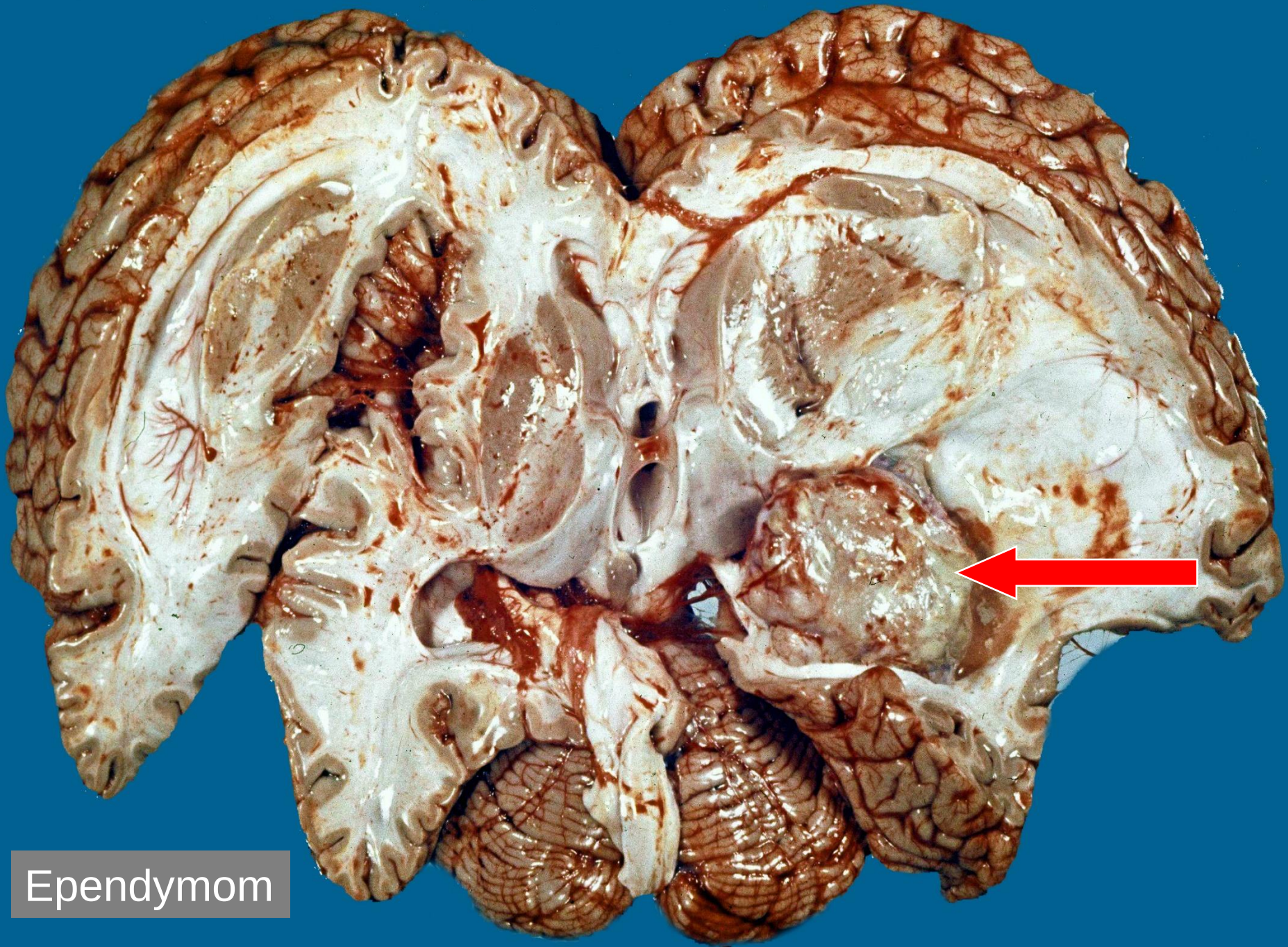
- **v souladu** s přírodou
gravidita
- **přesahující** přírodu
zánětlivé, reparativní, callus
- **proti** přírodě
pravé novotvary



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**, **fibronektin**)
- 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 – *růst*

benigní

expanzivní

hraniční – lokálně destruktivní

maligní

infiltrativní

METASTÁZY

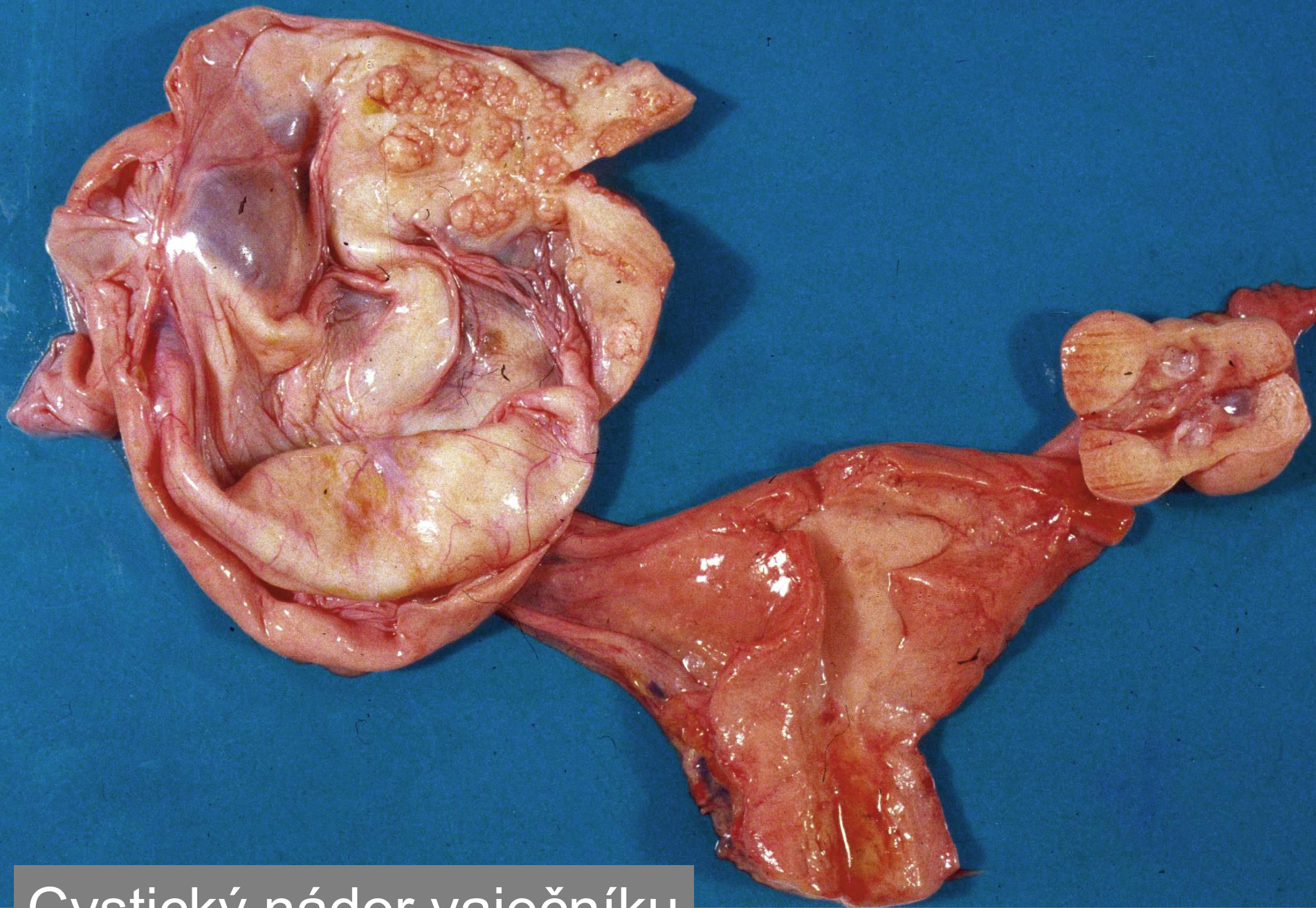
Metastáza

Def.:

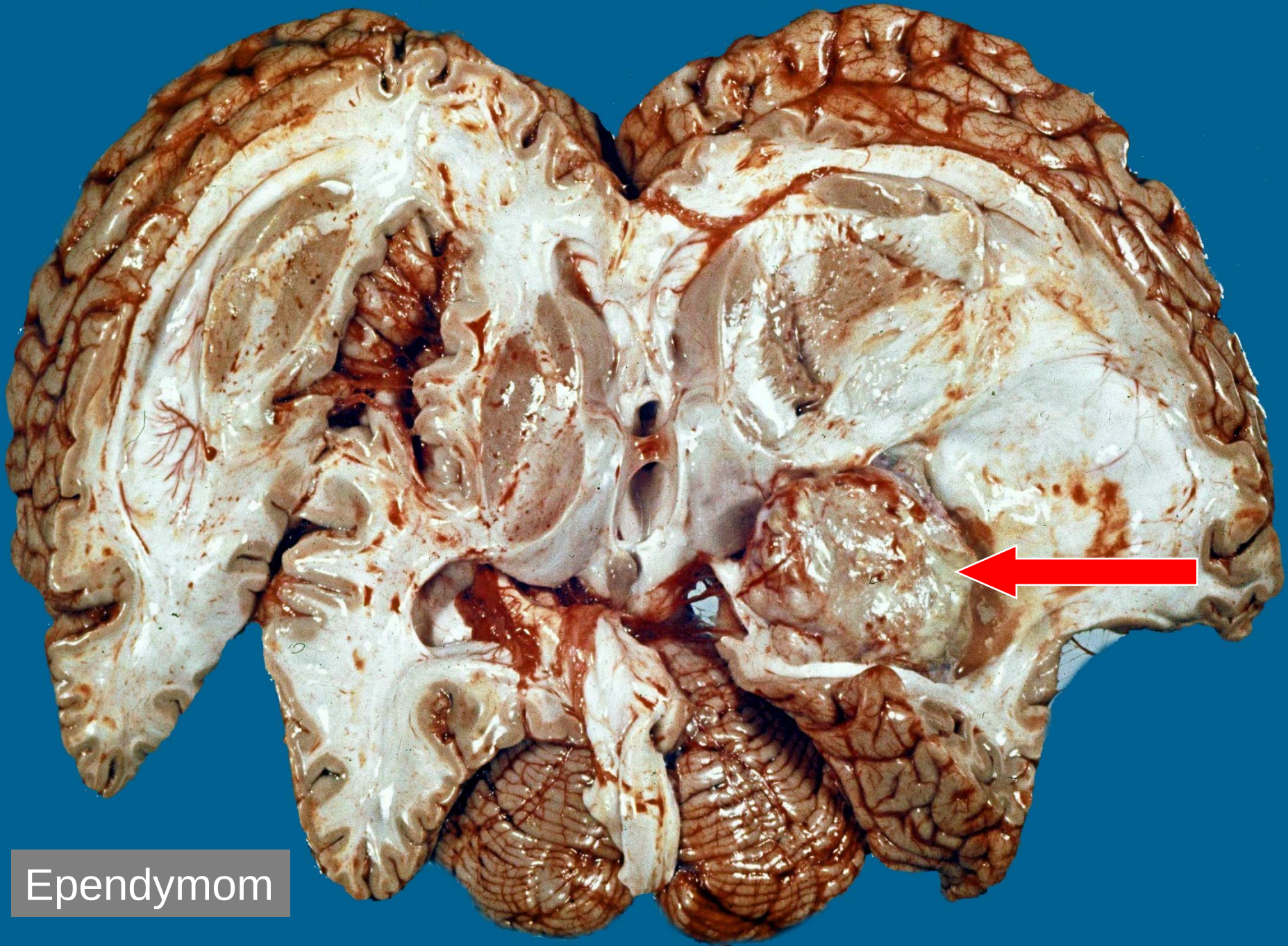
Vývoj druhotného nádorového
ložiska na vzdáleném místě

Cesty metastazování

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



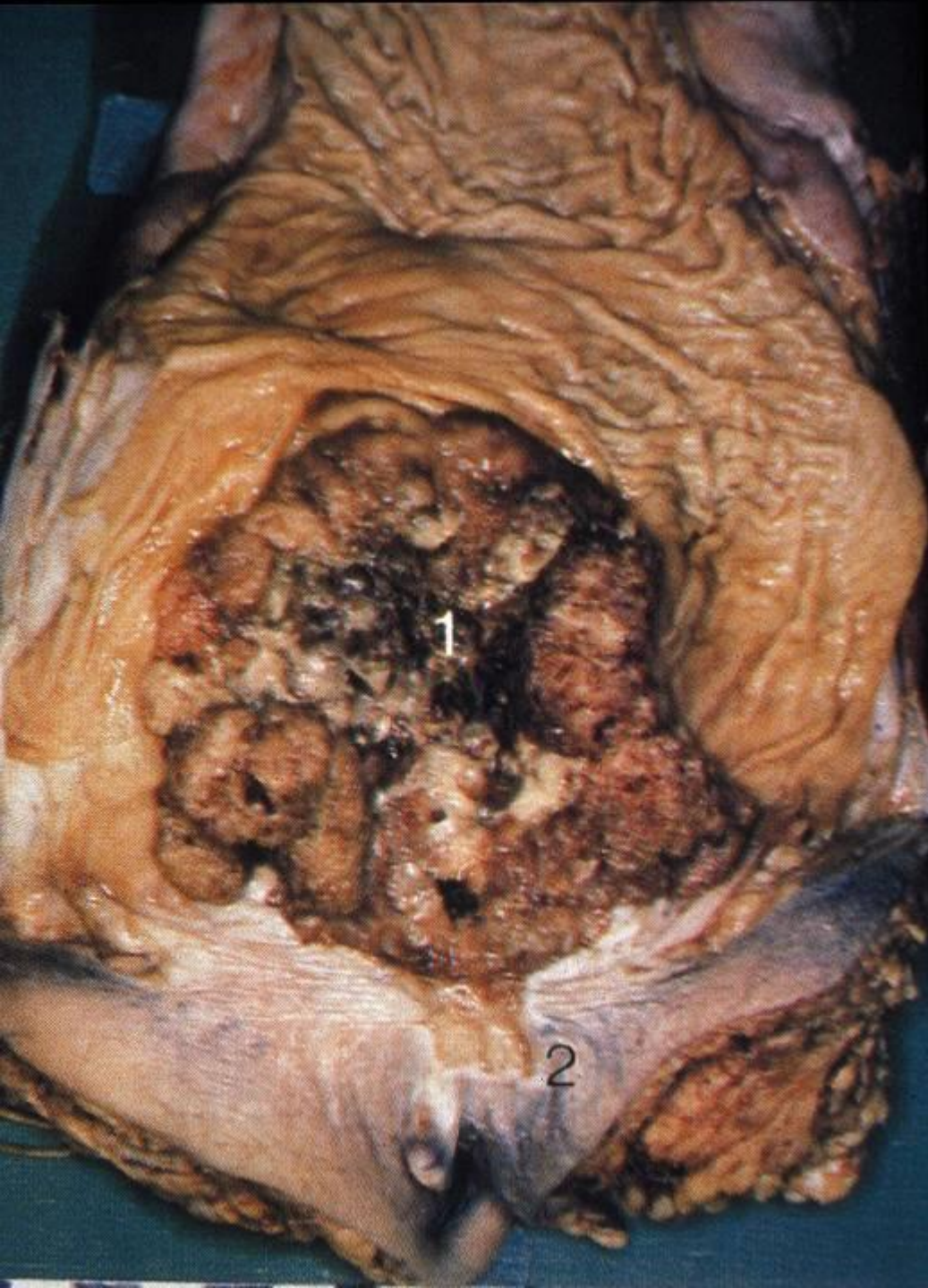
Cystický nádor vaječníku



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

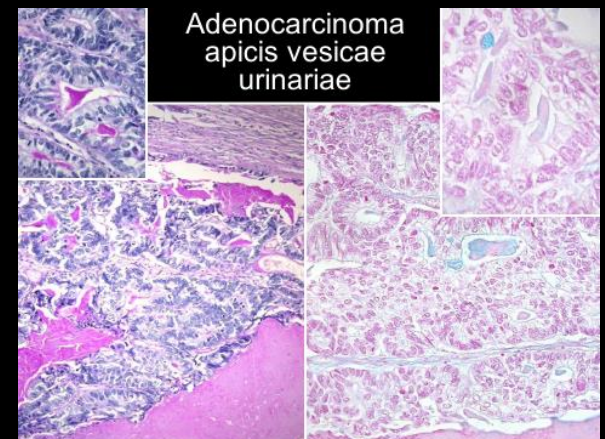
- mesenchymové
- epitelové
- neuroektodermové
- smíšené, teratom
- trofoblastické
- mezoteliom

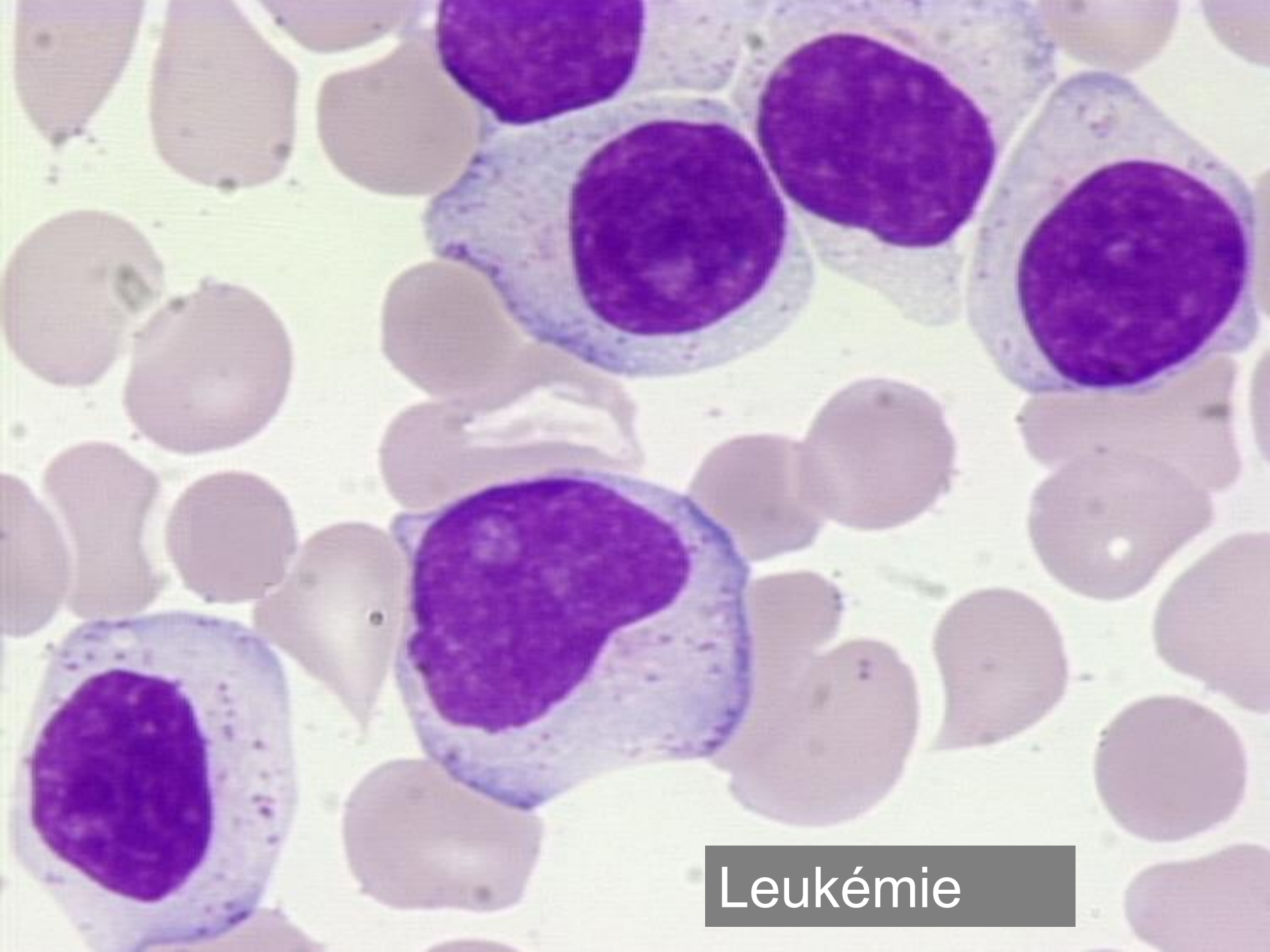
Adenokarcinom vrcholu močového měchýře



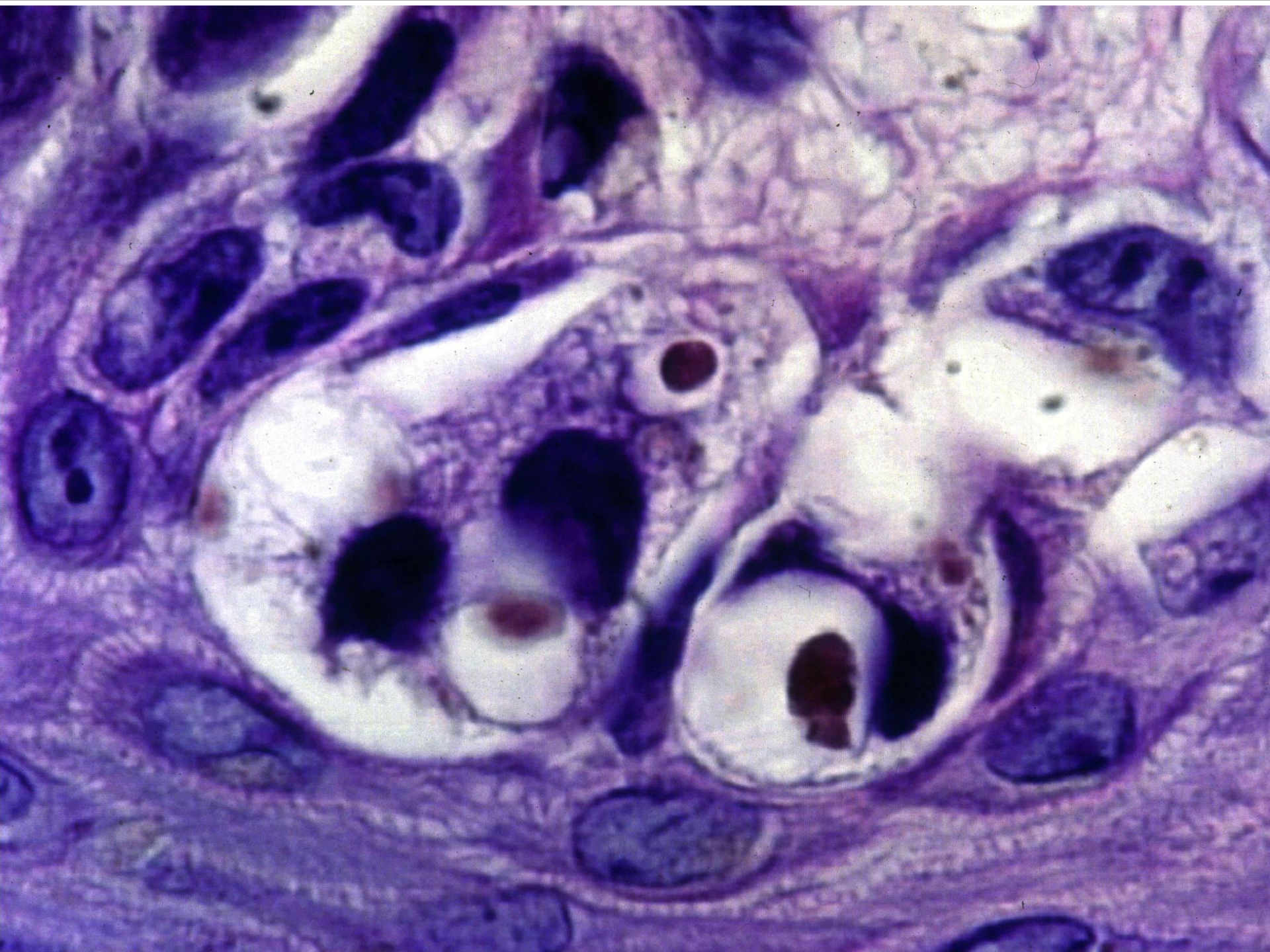
40 mm

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

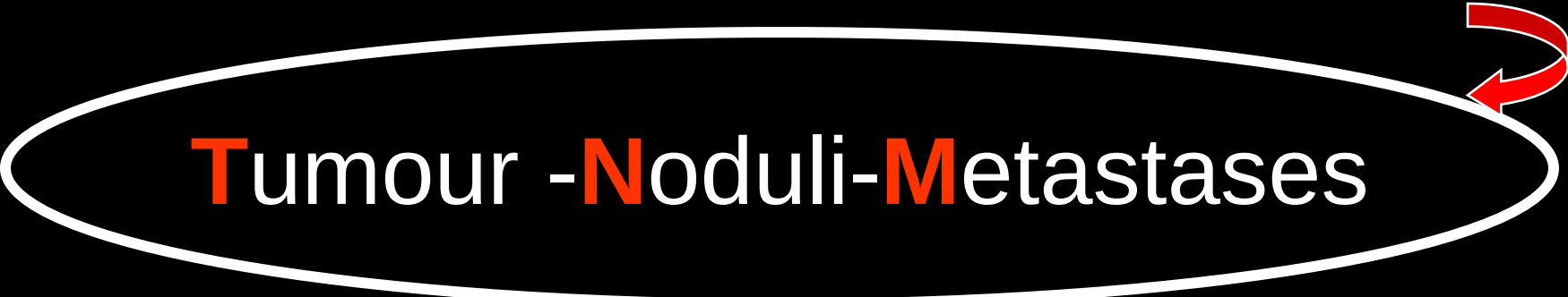
STAGING

pT

pN

pM

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



NÁDORY

produkty nádorových buněk

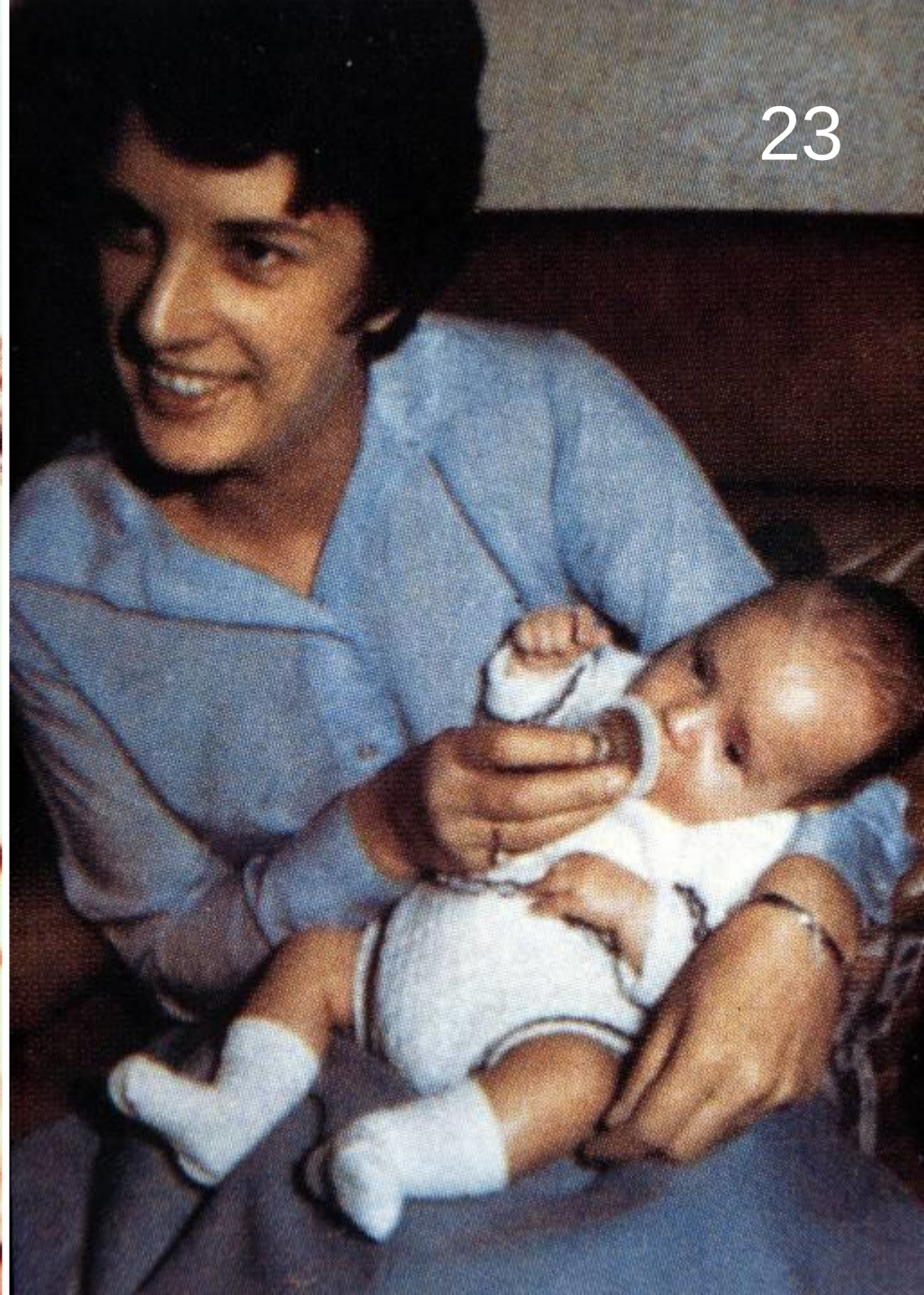
- immunoglobuliny
- osteiod
- keratin
- hlen
- melanin
- HORMONY

Akromegalie

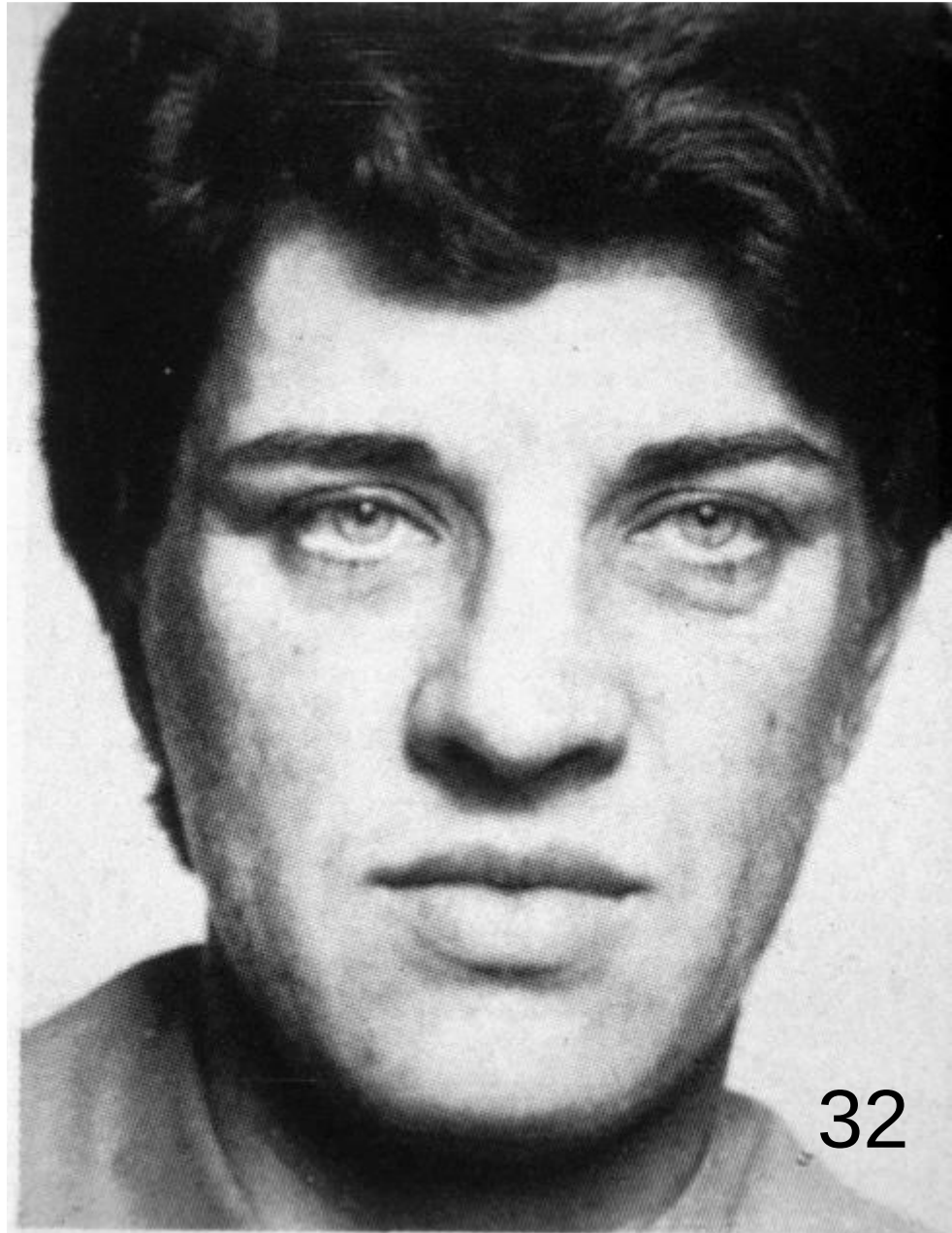
19



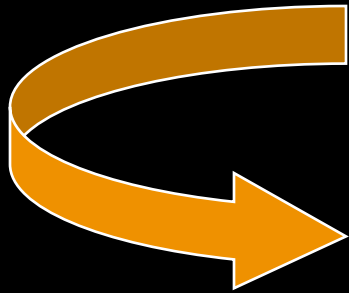
23



Acromegalie



Tumor

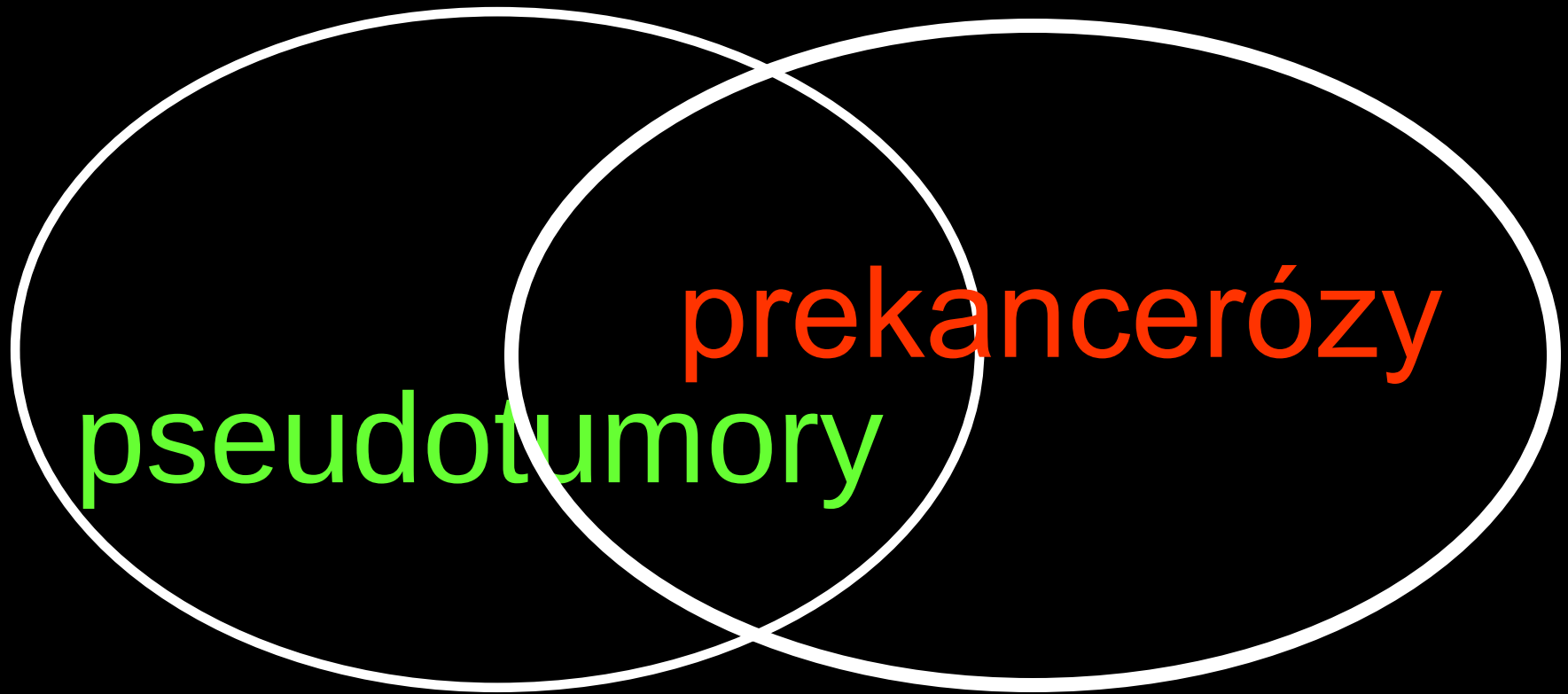


jakékoli zduření

NEOPLASIE



PSEUDOTUMORY a PREKANCERÓZY (preblastomatózy)



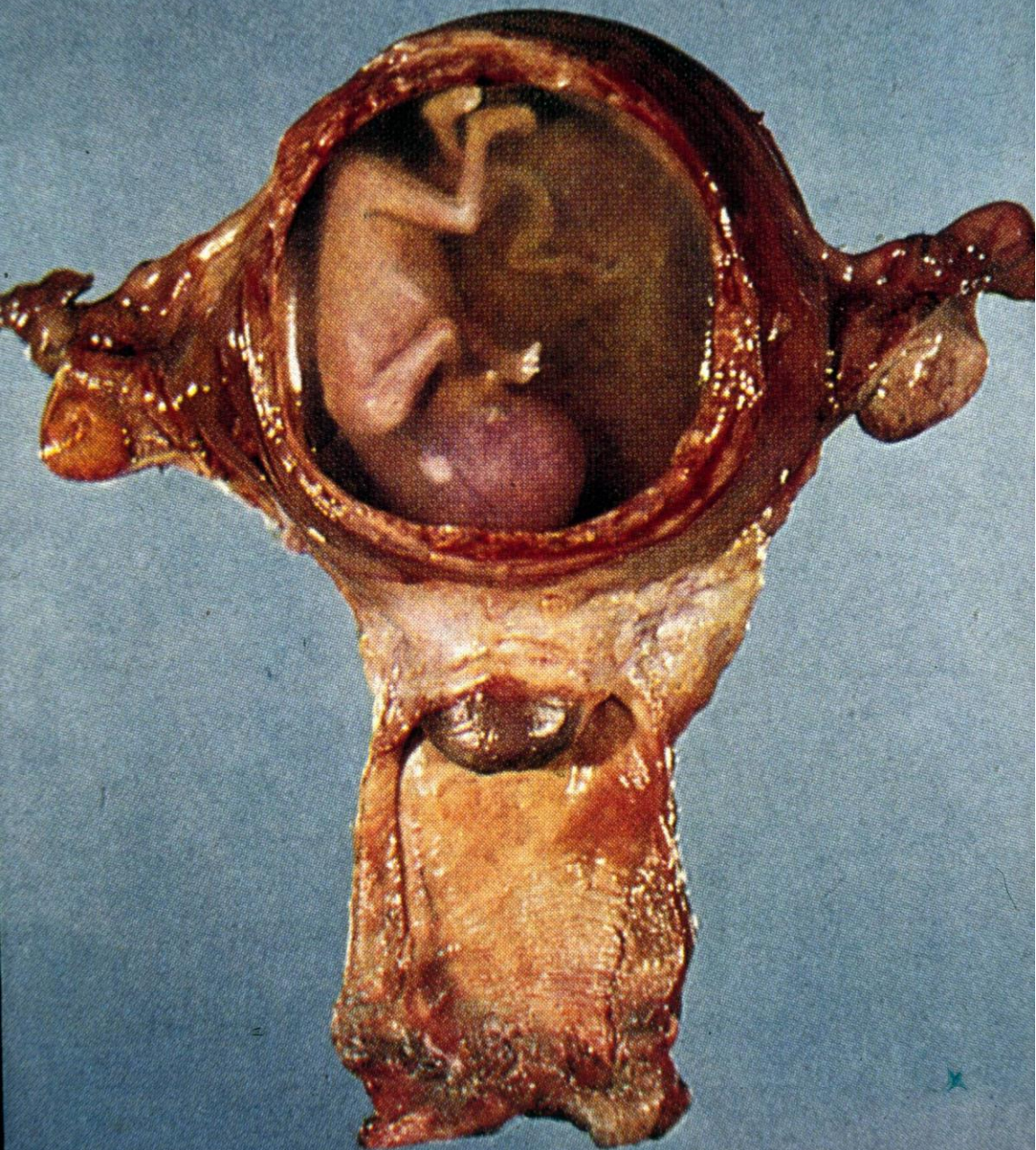
Pseudotumory

Definice:

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

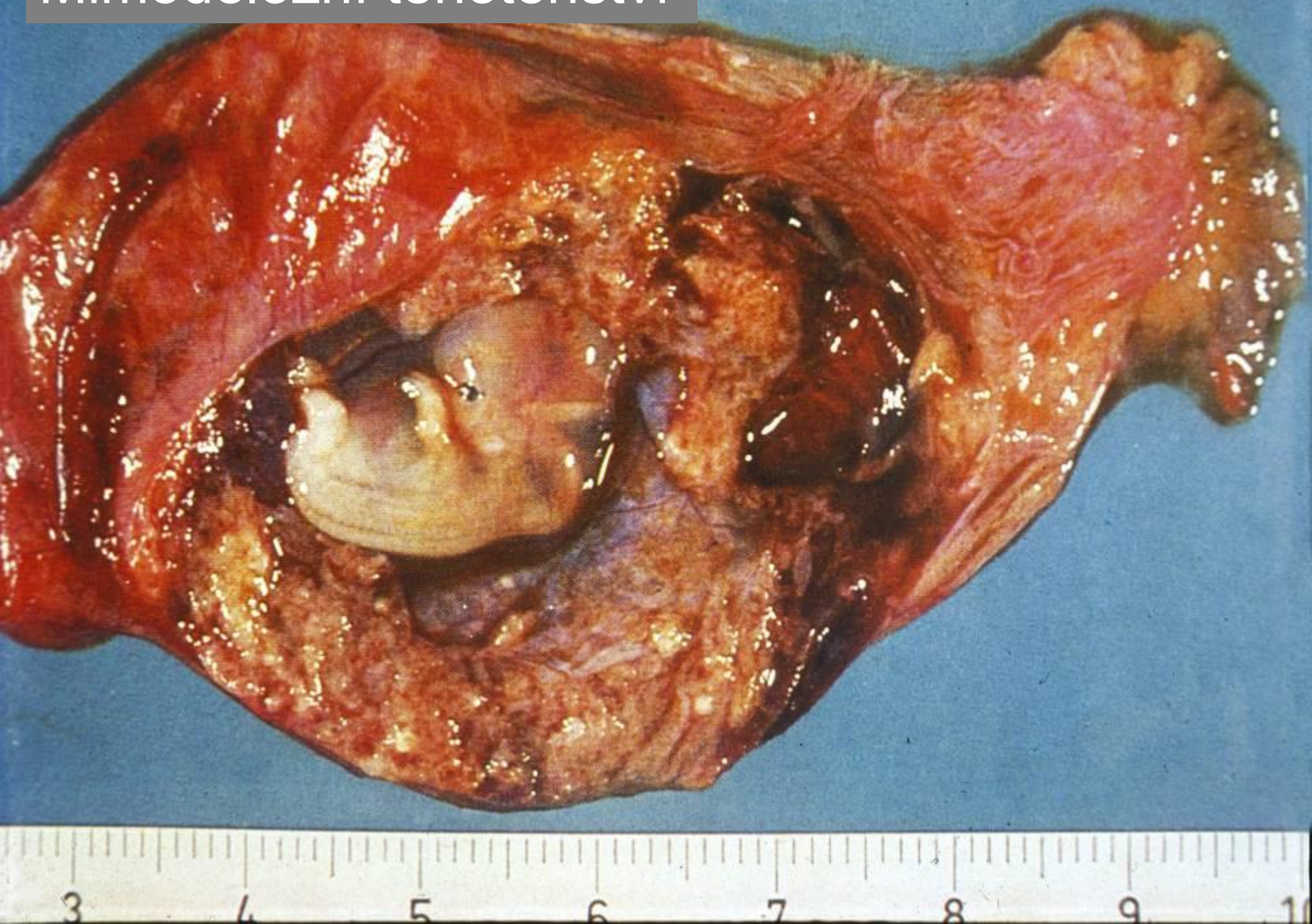
Pseudotumory

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



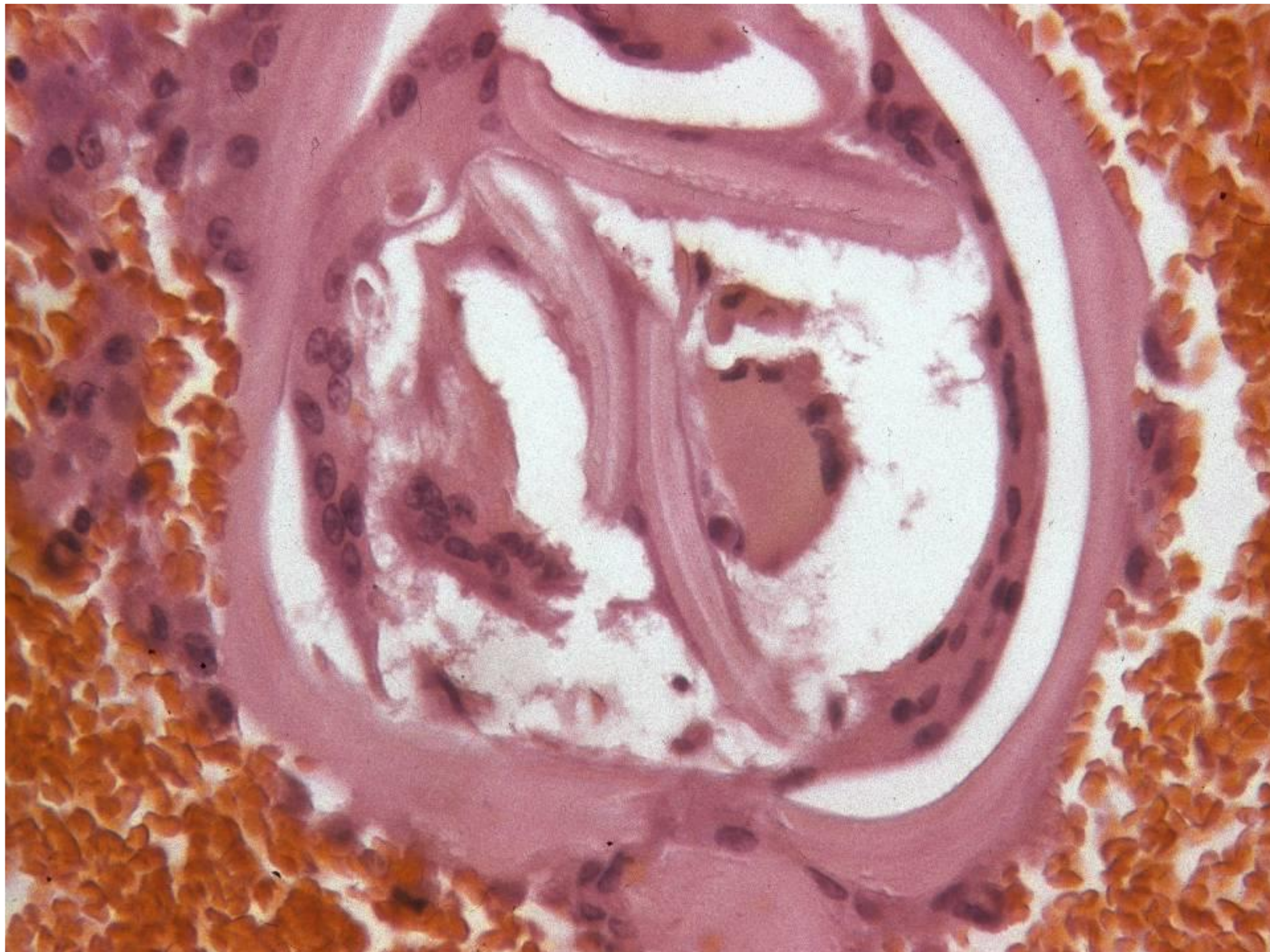
Normální
těhotenství

Mimoděložní těhotenství

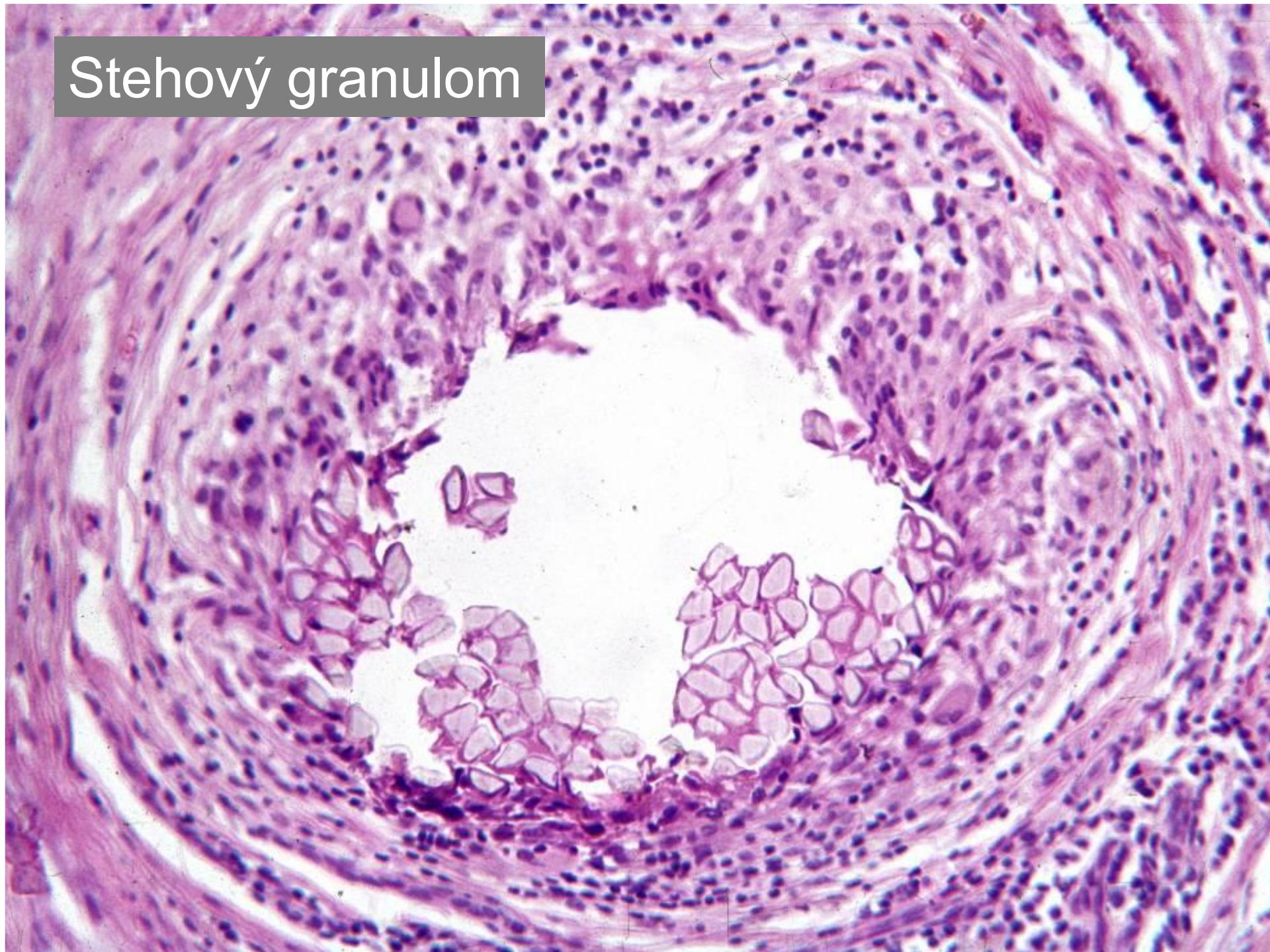


Přídatná bradavka prsní





Stehový granulom





Makrocystóza ledvin



Dna



Hyperplazie
nadledvin



Difuzní struma

Hydrosalpinx



Prekancerózy *(preblastomatózy)*

Definice:

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

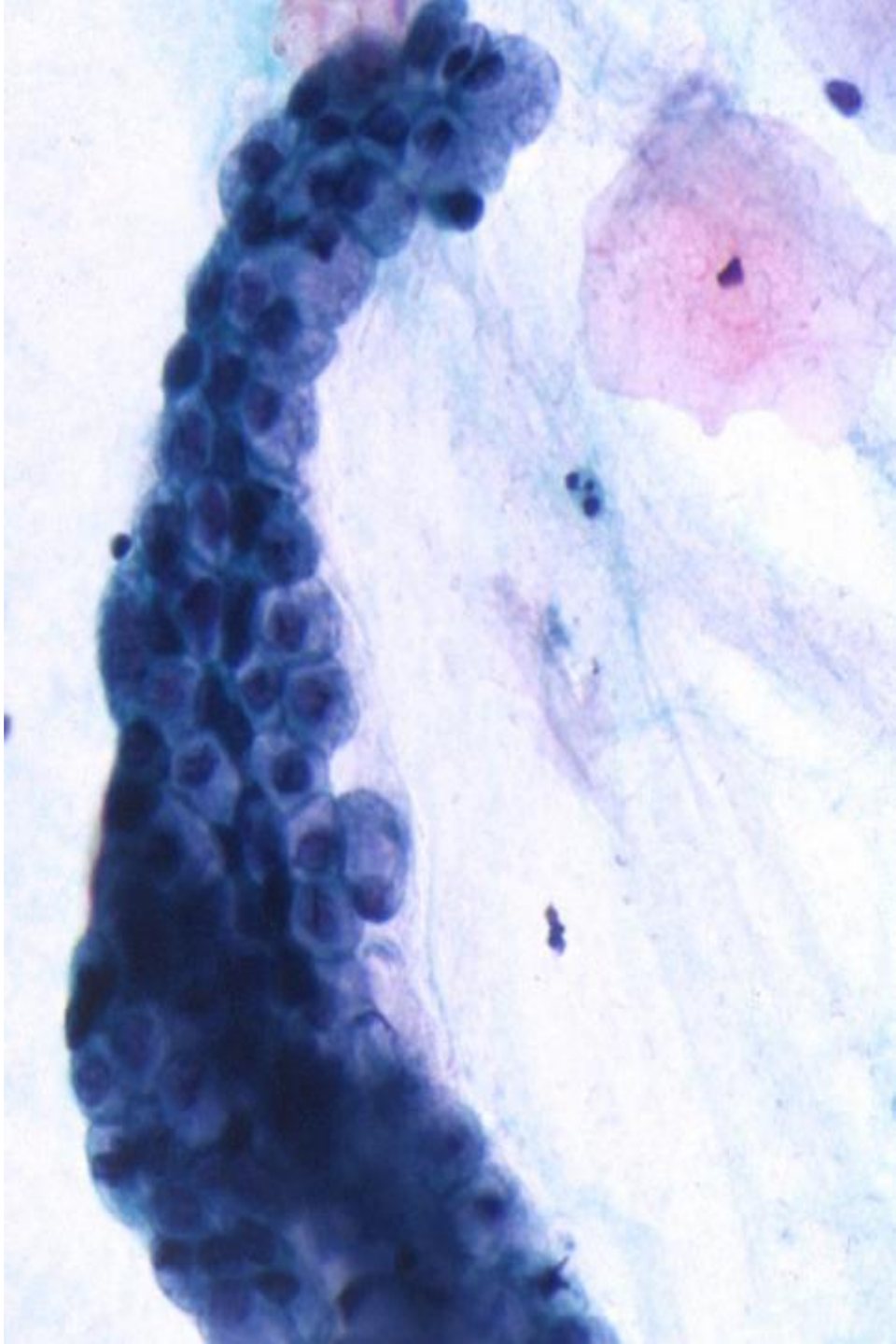
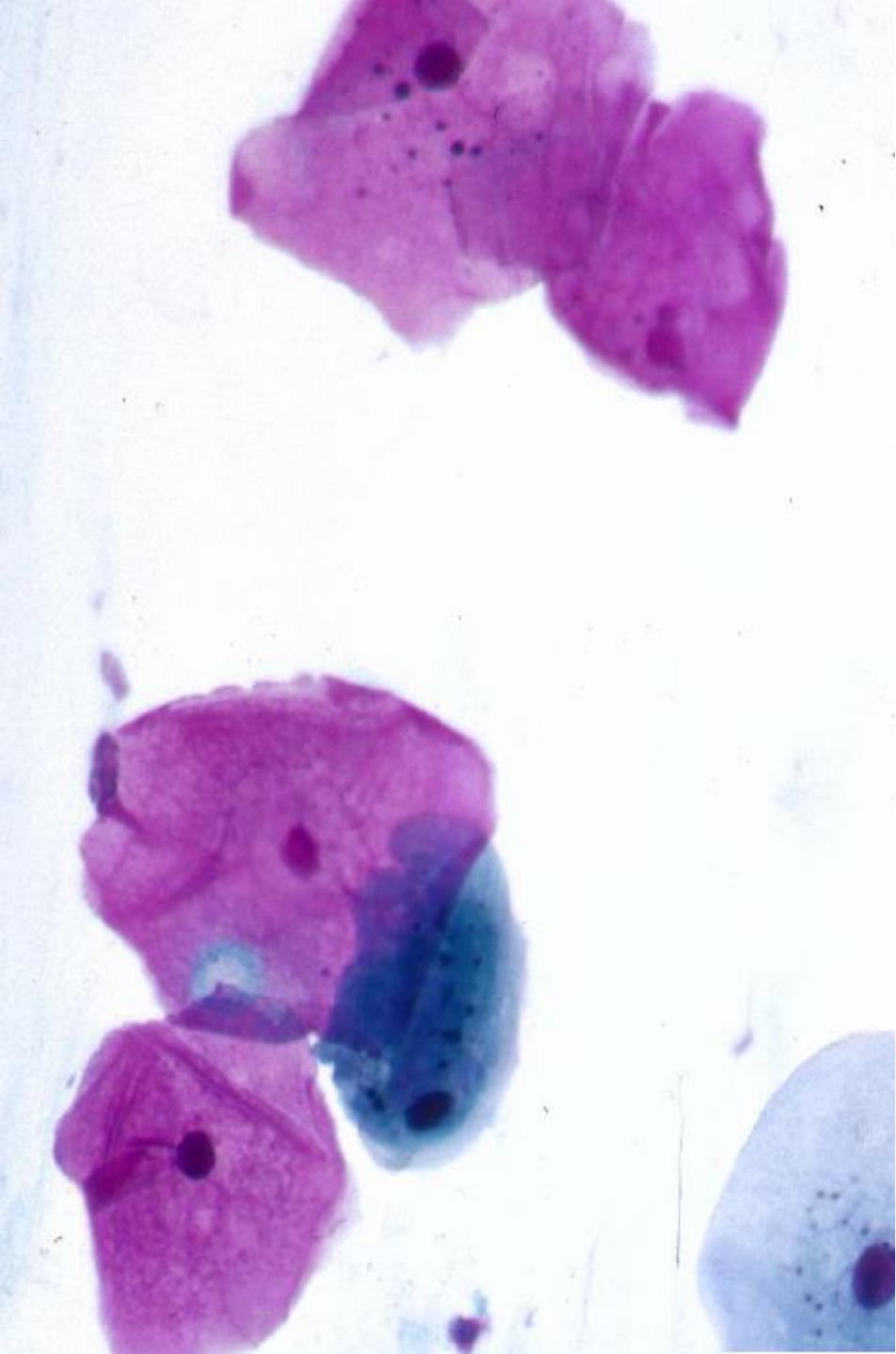
Prekancerózy *preblastomatózy*)

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

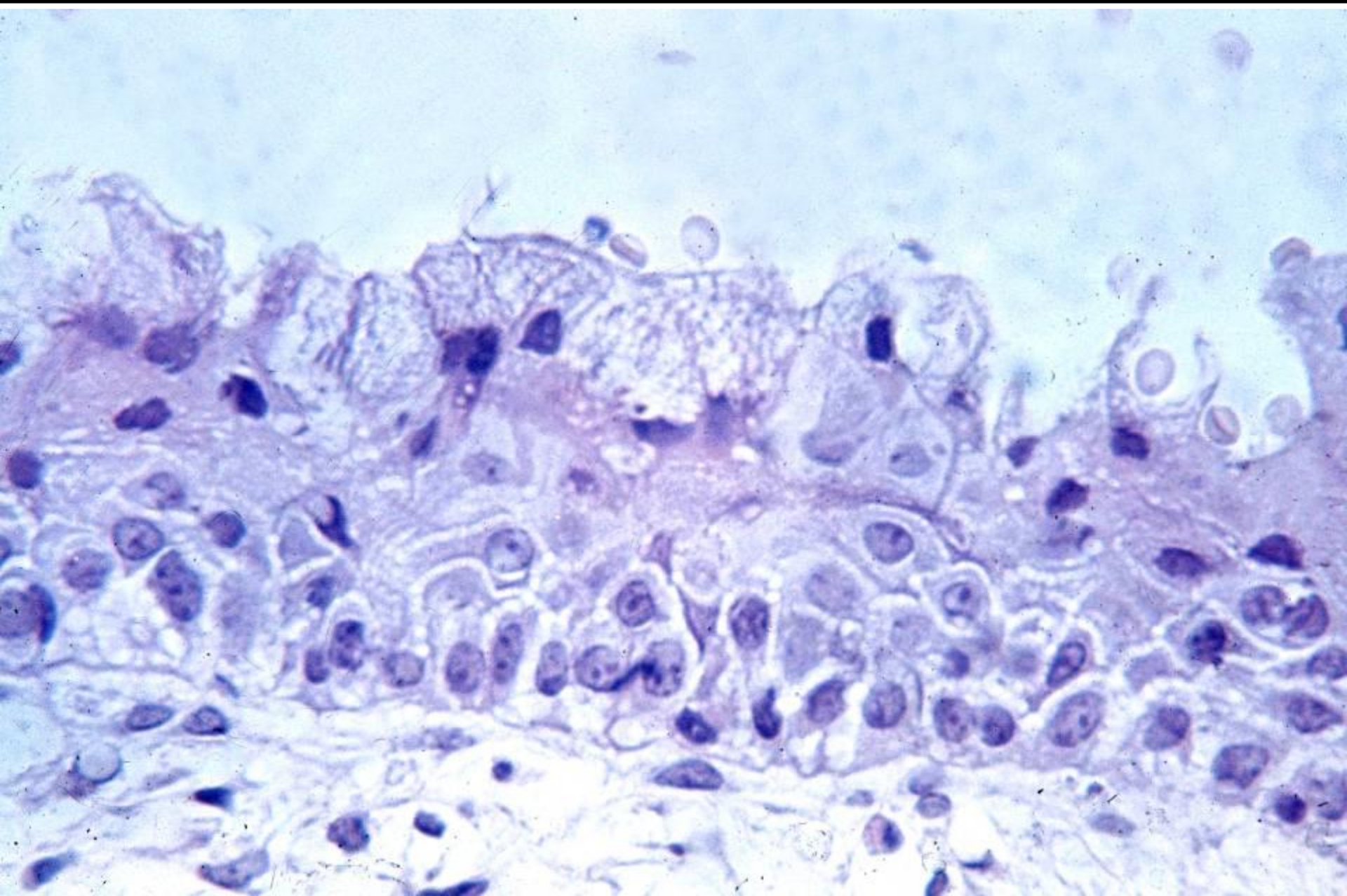
(SIL, intest. metaplazie)

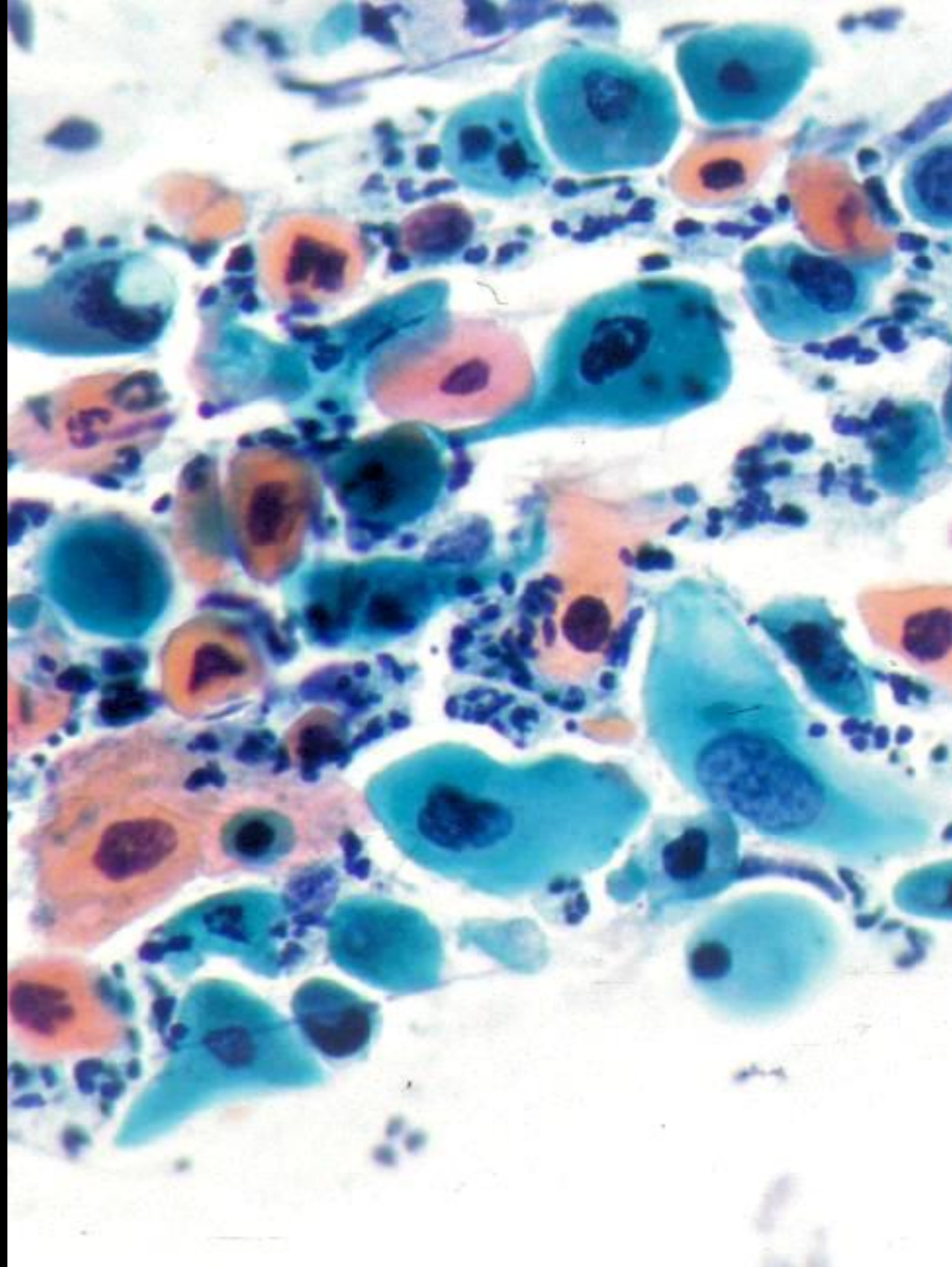
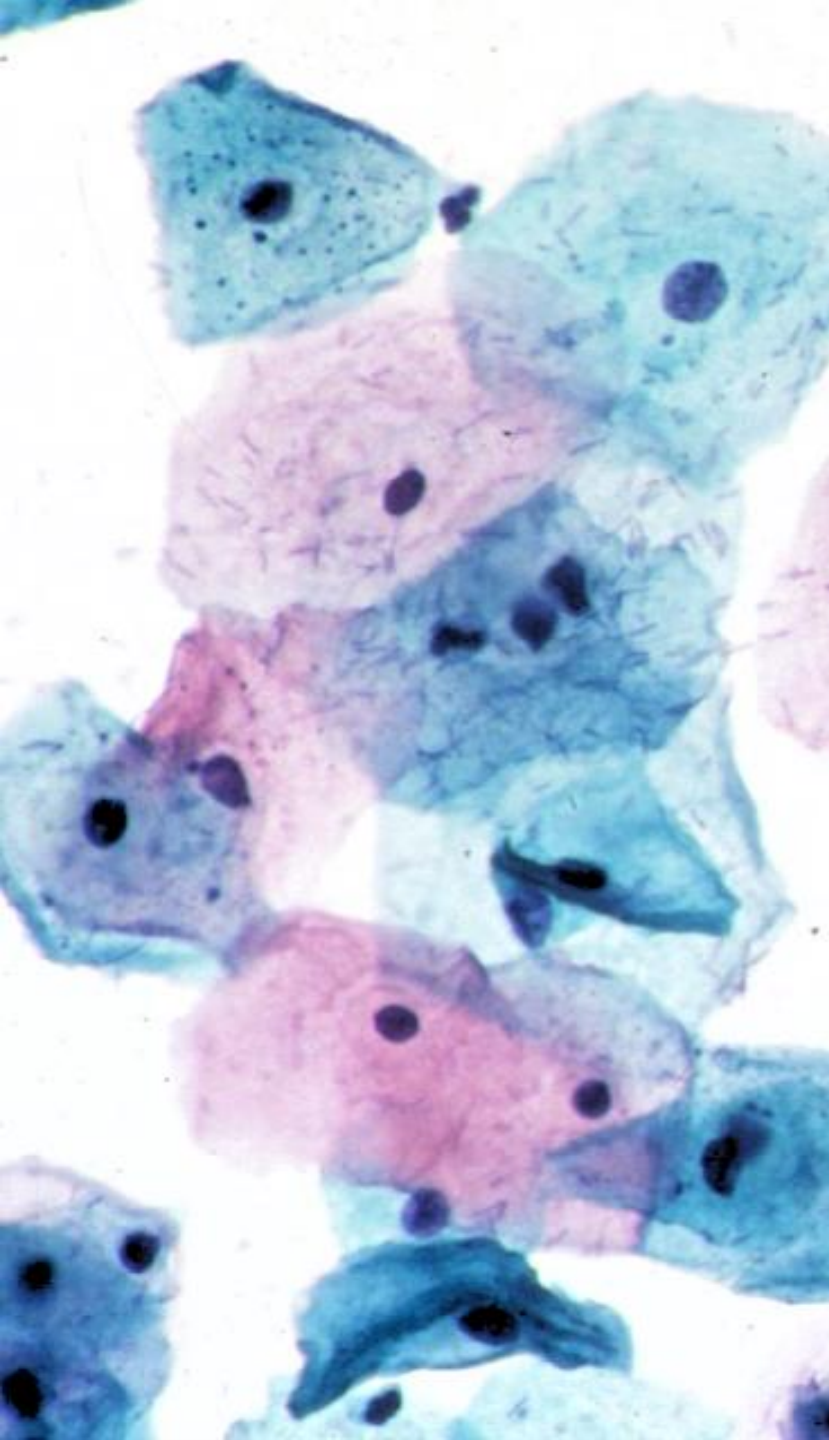
Nenádorové poruchy růstu – I

- reparace
- hypertrofie
- atrofie
- hyperplasie
- metaplasie
- dysplasie
- anaplasie (nediferencovanost)

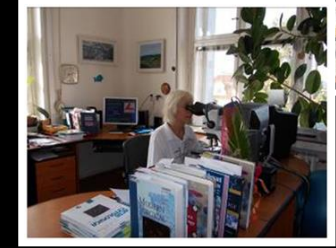


Metaplázia

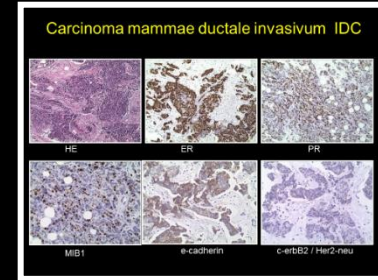
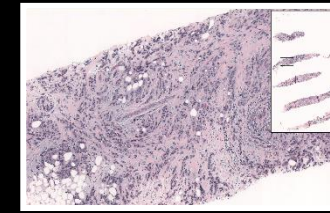




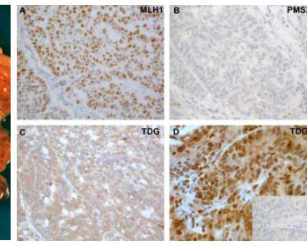
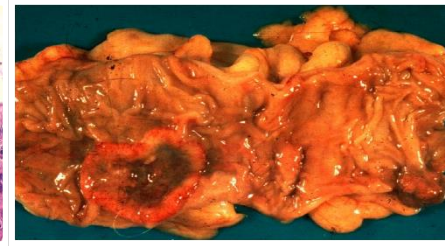
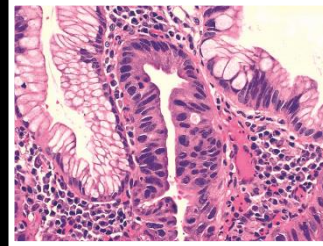
České programy screeningu a účast patologů v nich:



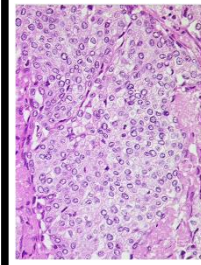
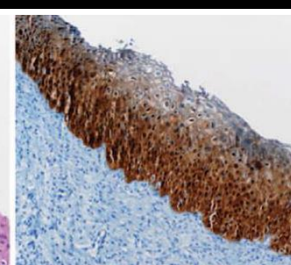
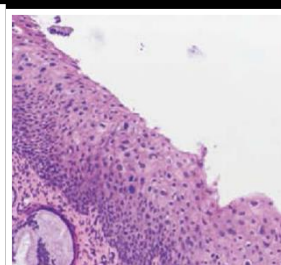
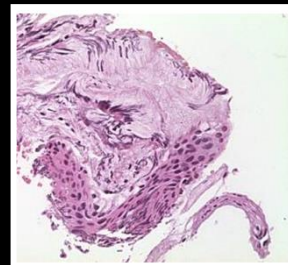
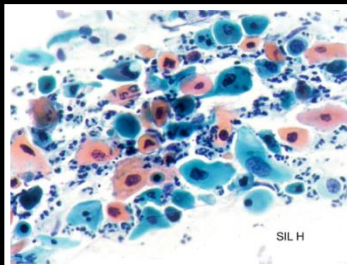
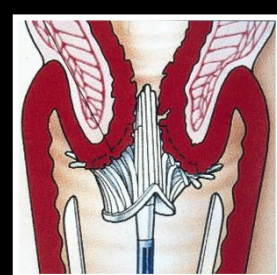
Karcinom prsu: mammografie – *jehlová biopsie* - *resekát*

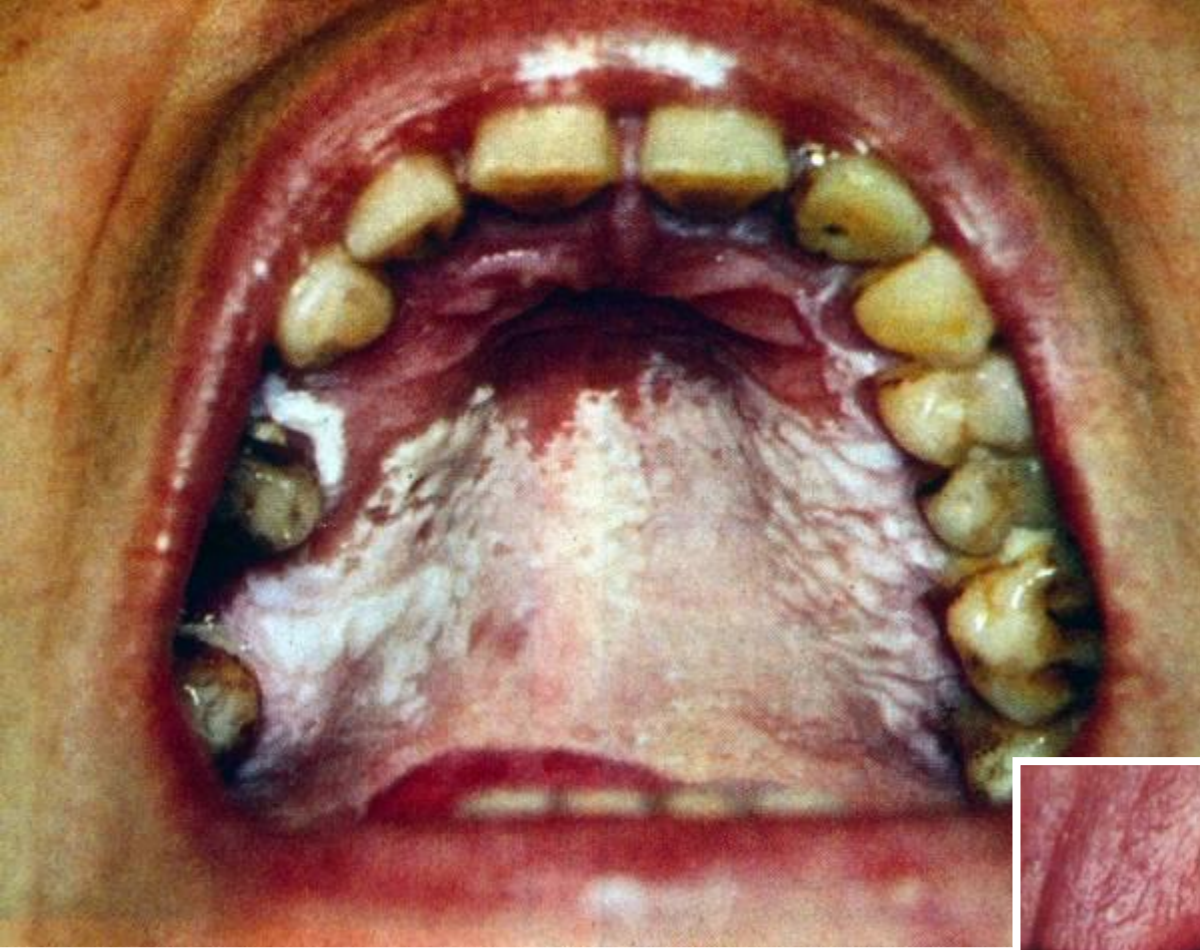


Karcinom tlustého střeva: test okultního krvácení – endoskopie
– *endoskopická biopsie* - *resekát*



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

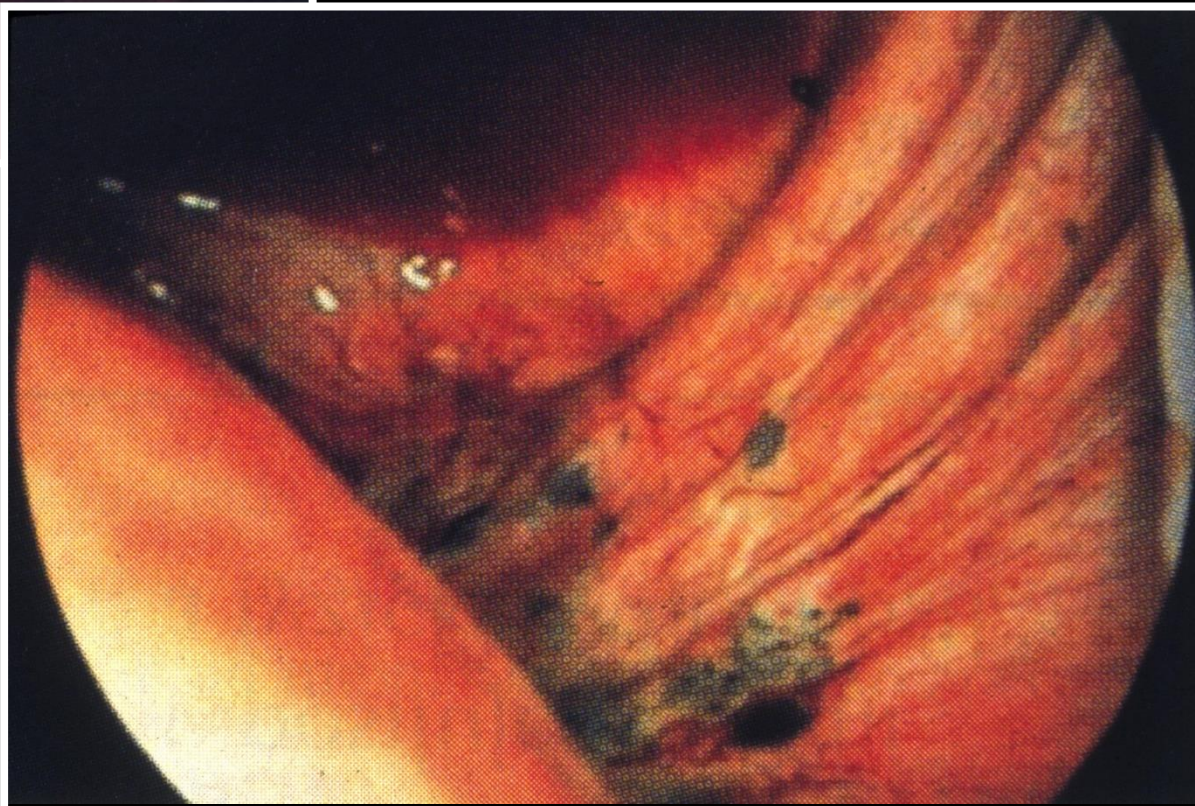
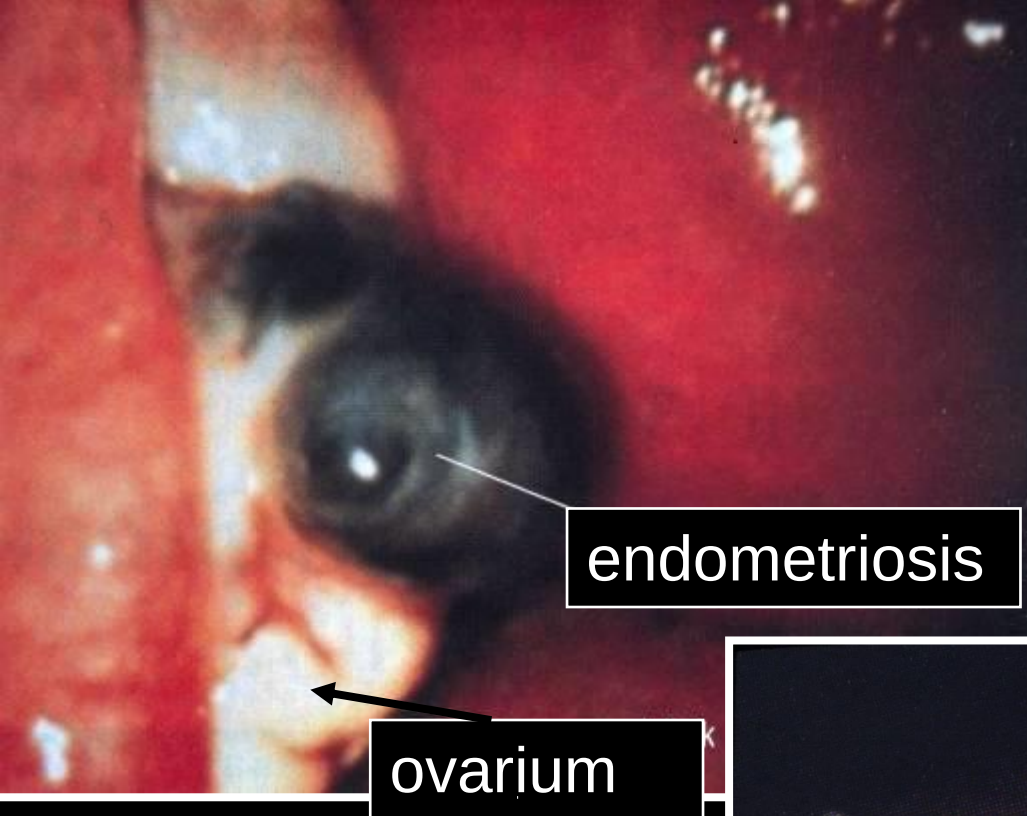




Leukoplakie



„čokoládová“
cysta na povrchu
ovariva



Diagnóza

časná → méně náročná léčba

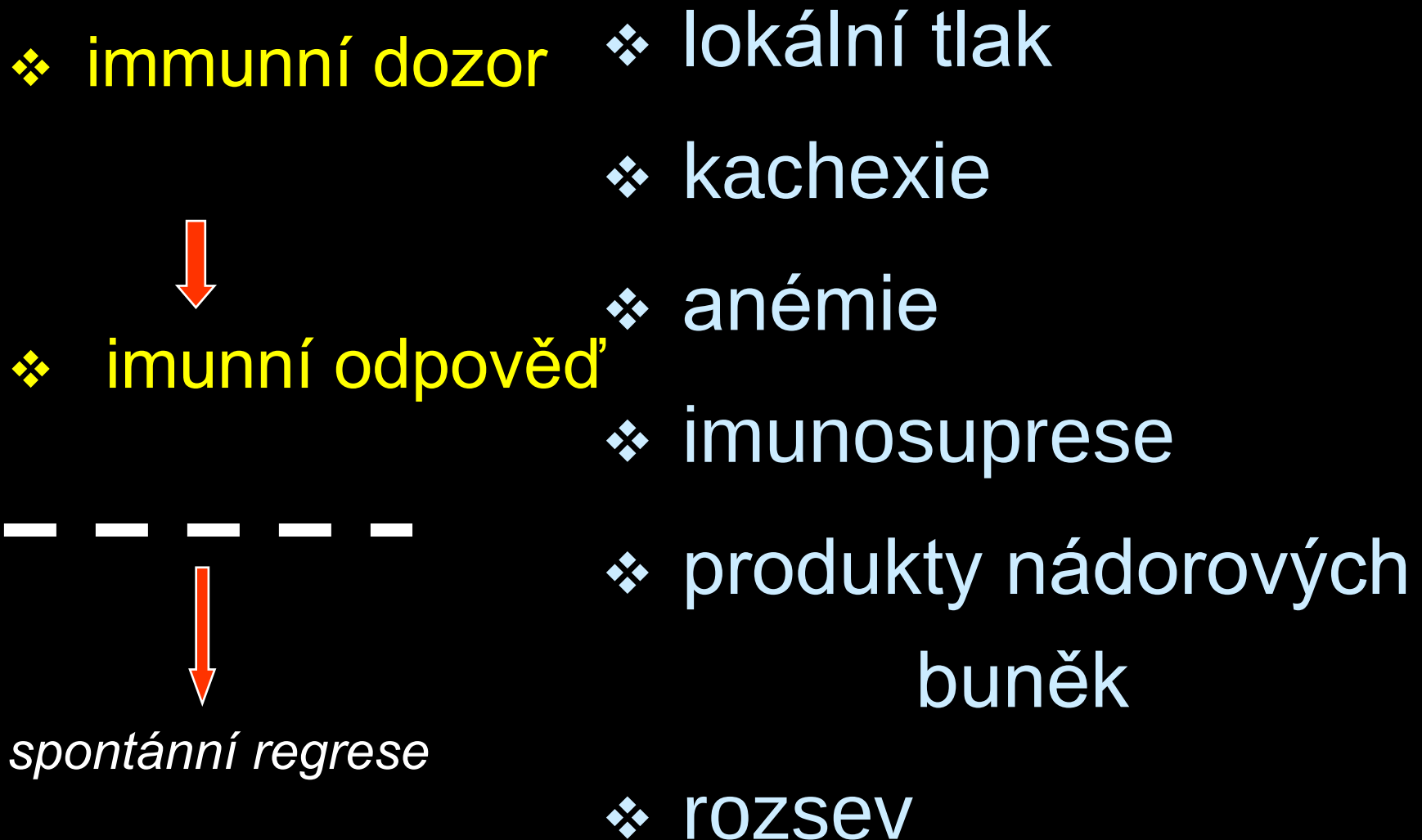
pseudotumorů

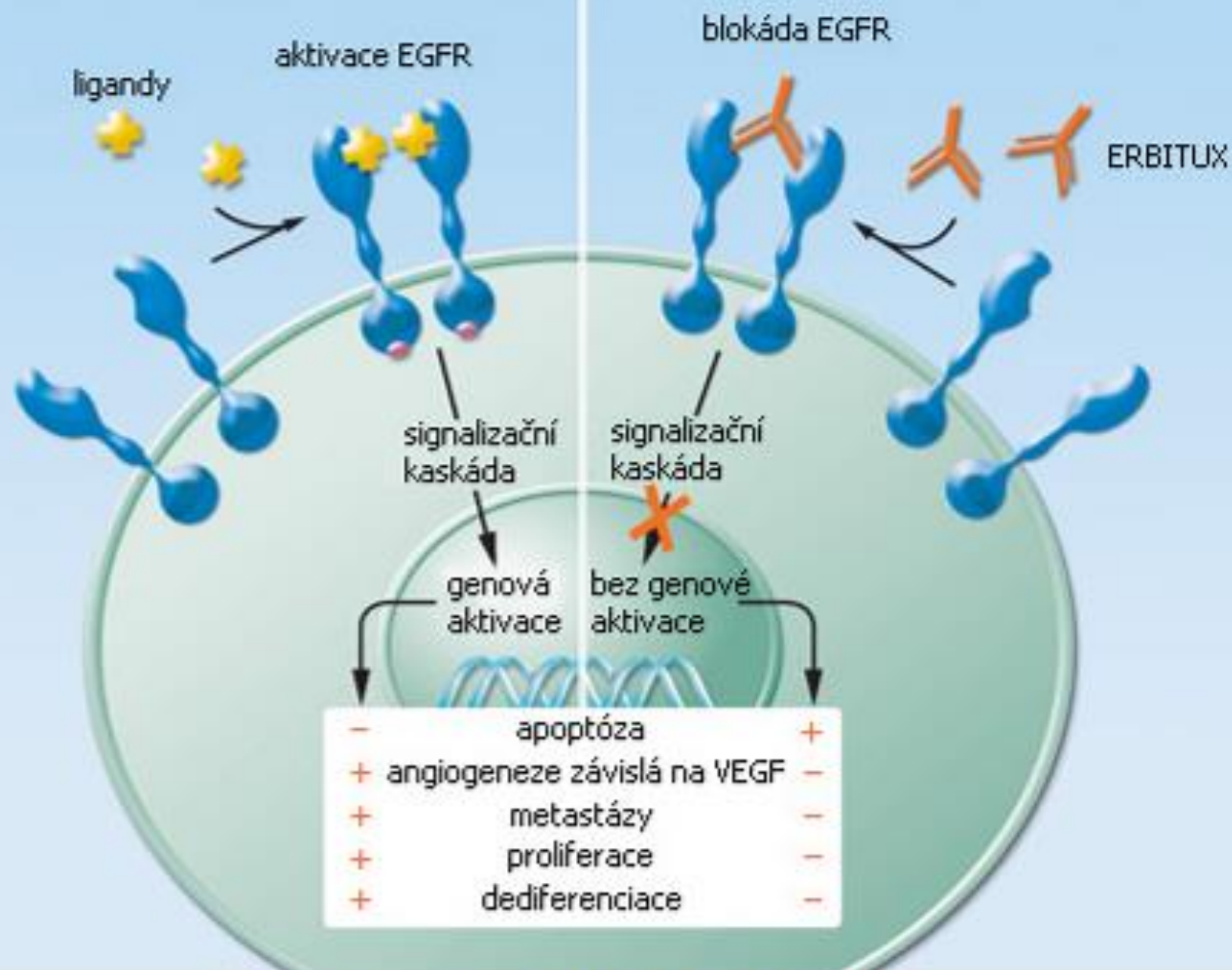
- klinická
- morfologická

prekanceróz

- screening
- morfologická

Interakce nádoru a hostitele





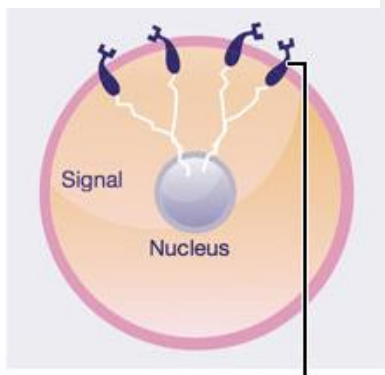
EGFR signální transdukce a její blokáda ERBITUXem

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

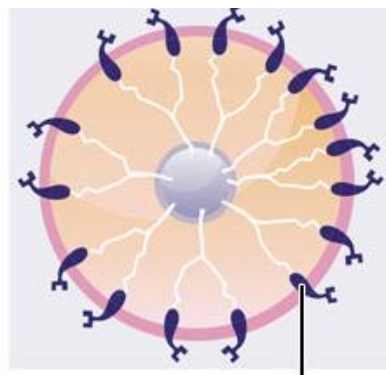
Invazivní duktální karcinom prsu se zmnožením signálů Her2-neu

buňka bez zmnožení EGFR

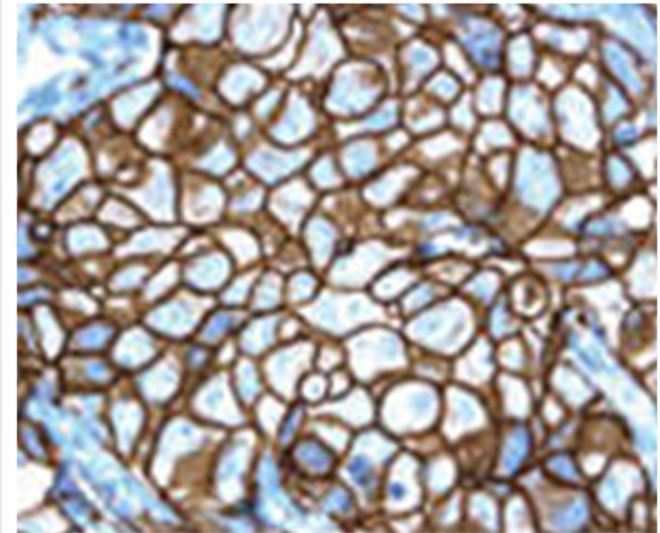


Normal amount of HER2 receptors send signals telling cells to grow and divide.¹

buňka se zmnožením EGFR

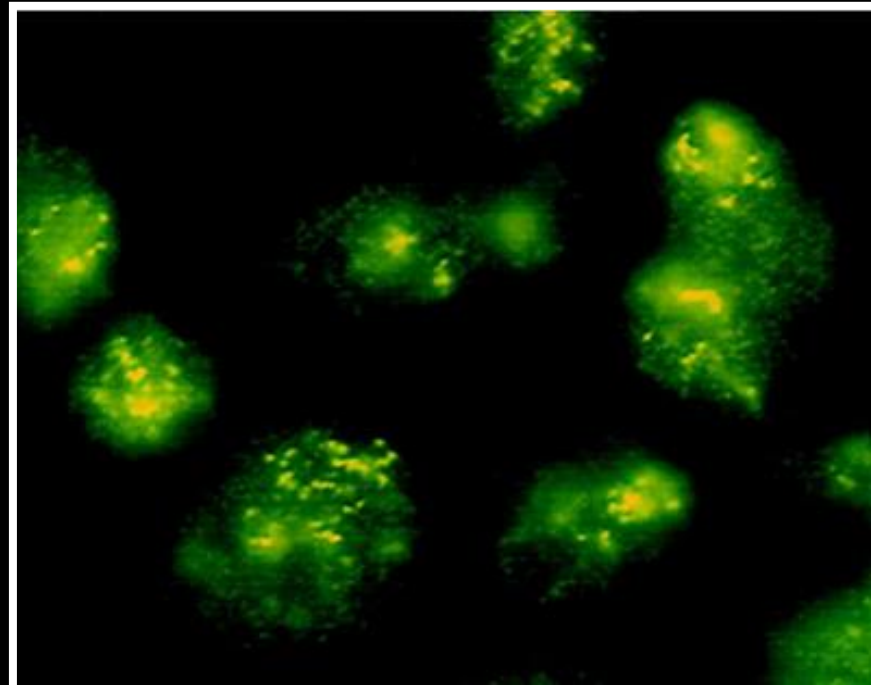
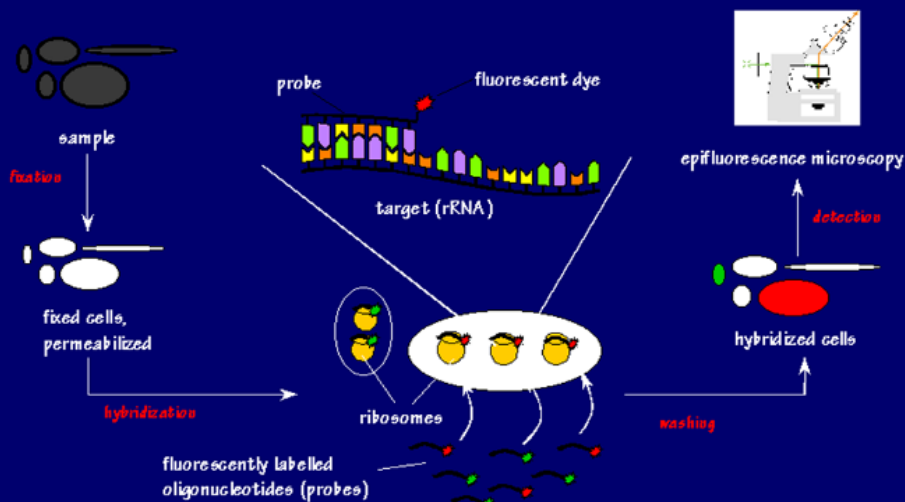


Too many HER2 receptors send more signals, causing cells to grow too quickly.¹



Her2/neu
3+

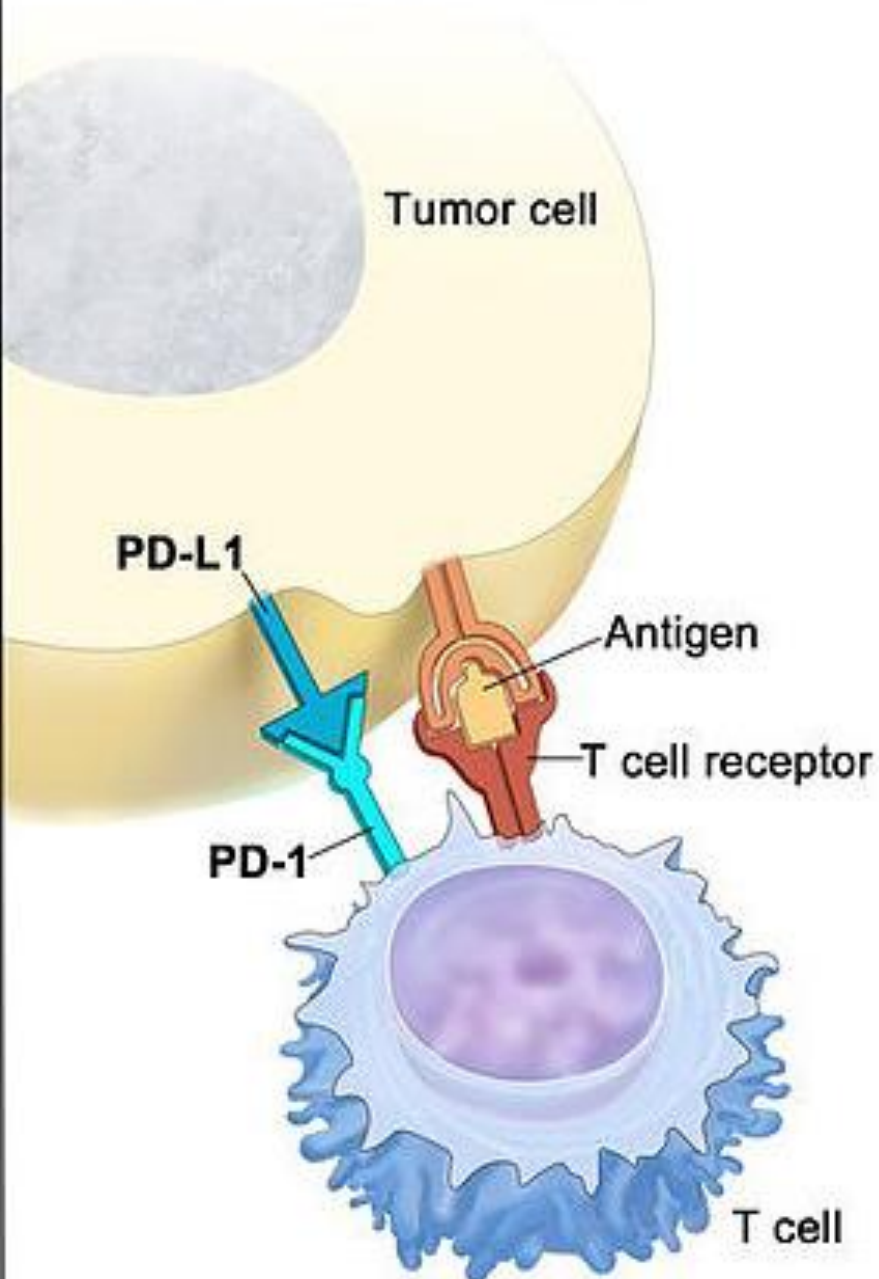
Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)



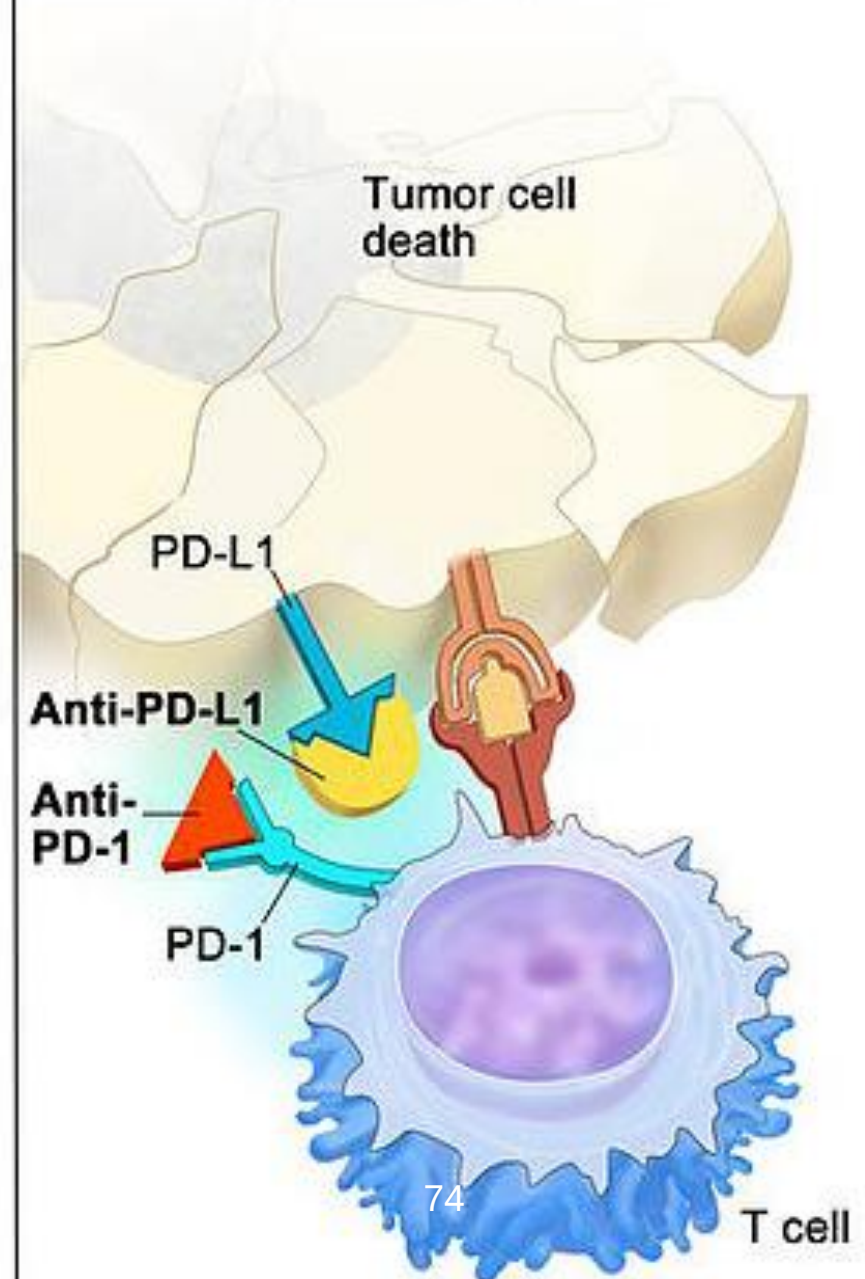
Nádorová imunoterapie a role patologa v imuno-onkologii

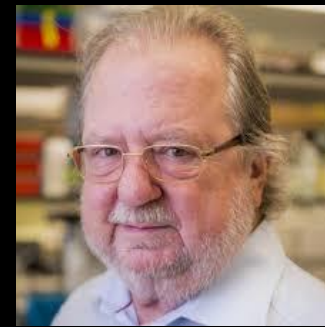
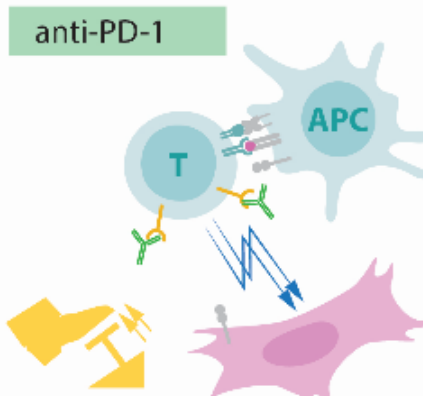
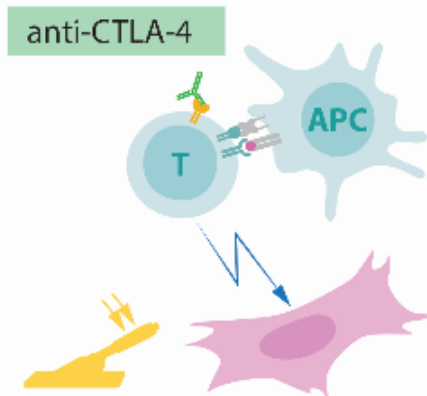
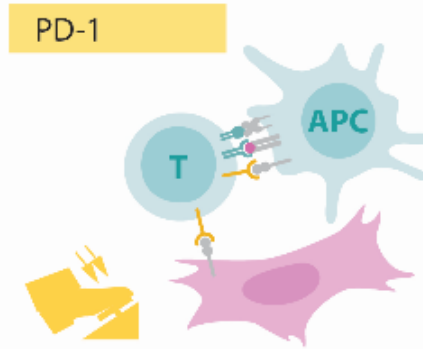
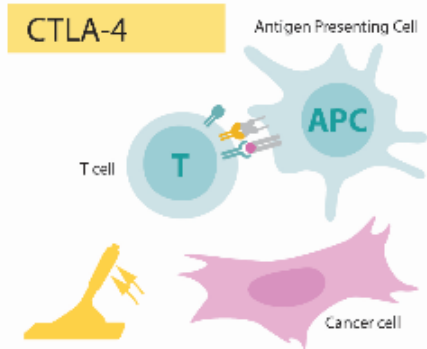
- Nádorové antigeny na buněčné membráně nádorových buněk jsou rozpoznávány imunitními buňkami.
- Na tomto principu založena řada terapeutických postupů.
- Imunitní kontrolní body mohou být stimulační nebo inhibiční.
- Nádory využívají tyto kontrolní body k sebeobraně proti imunitnímu systému.

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.

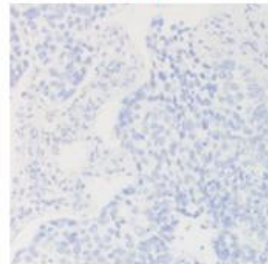
Role patologa v immuno-onkologii

Důvody pro testování PD-L1 exprese u pacientů

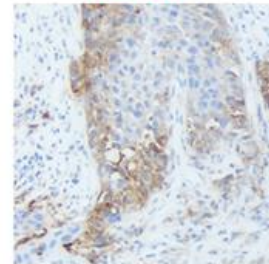
Stanovení exprese PD-L1 pomůže identifikovat pacienty, kteří odpoví na terapeutickou blokádu imunitních kontrolních bodů

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

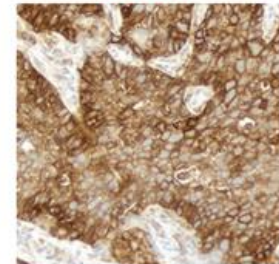
PS <1%



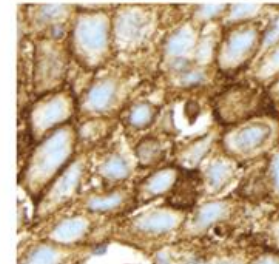
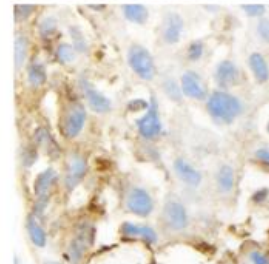
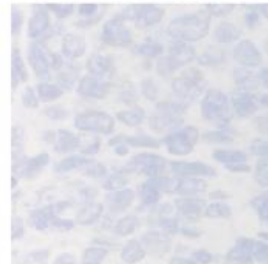
PS 1-49%



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