

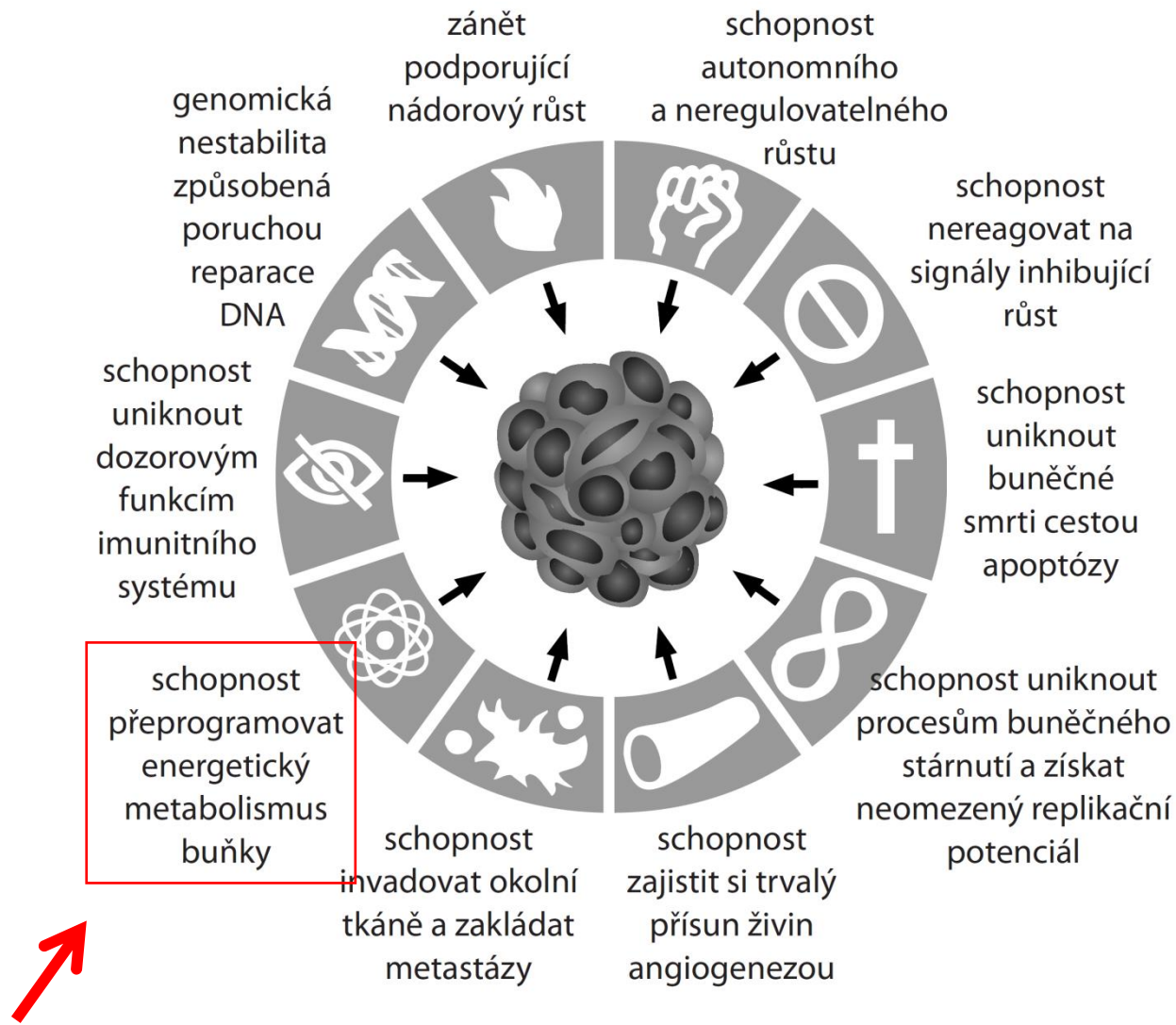
OBEČNÁ ONKOLOGIE

Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.
*Ústav patologie a molekulární medicíny
2. FL UK a FN Motol*

MOLEKULÁRNÍ KANCEROGENEZE

DOKONČENÍ

ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP

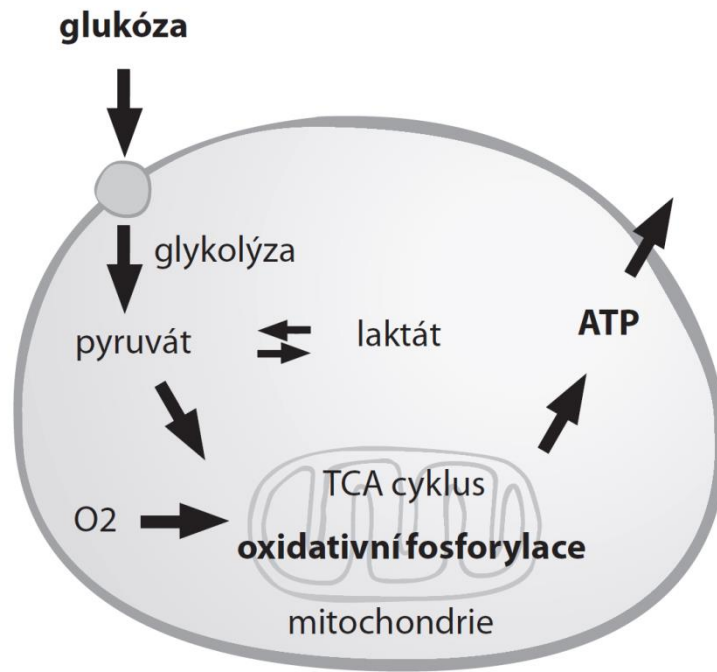


SCHOPNOST PŘEPROGRAMOVAT ENERGETICKÝ METABOLISMUS

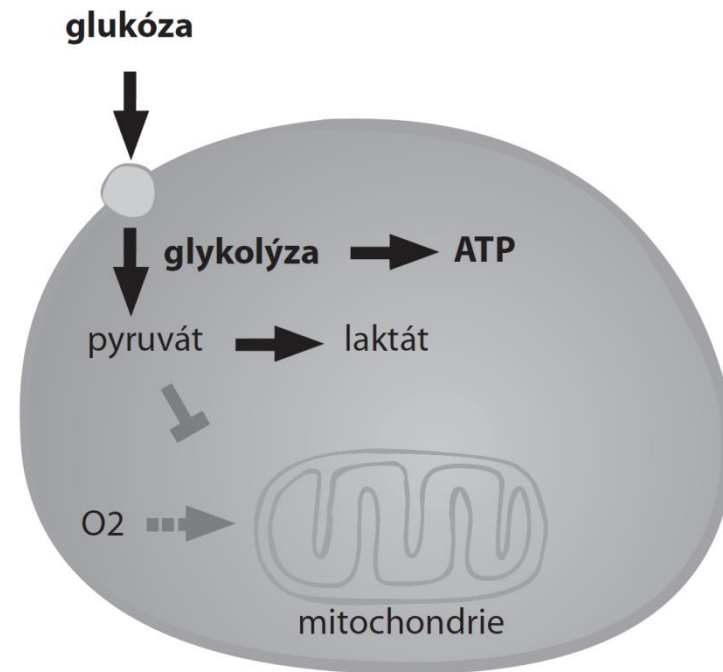
AEROBNÍ GLYKOLÝZA



Warburgův efekt



NORMÁLNÍ BUŇKA



NÁDOROVÁ BUŇKA

Glykolytický fenotyp nádorových buněk

- glykolýza je až 100x rychlejší
- plní požadavky na stavební materiál pro buněčné dělení
- potlačení respiračního řetězce mitochondrií (ROS)
- laktát - snížení pH v okolí - inhibice T lymfocytů a oslabení IC adhezí

- mechanismy zvýšení přísunu glukózy
- nezávislost na kyslíku
= energetický parazitismus

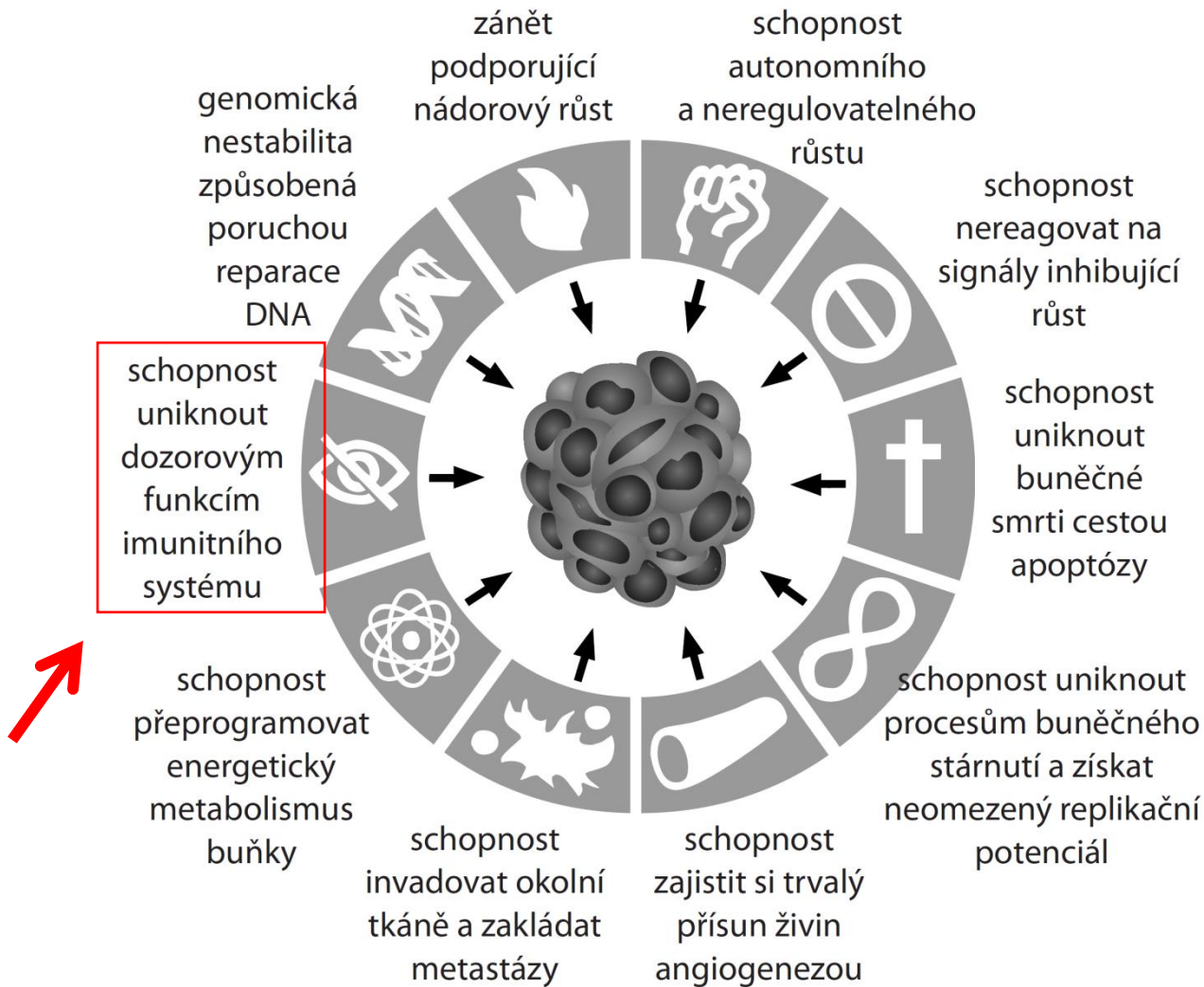
využití:

- PET - fluoro-2-deoxy-D-glukóza – FDG
- experimentální léčba

Mutace v enzymech Krebsova cyklu:

IDH, SDH, fumarát hydratáza ...

ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP



"Editace nádoru" imunitním systémem

Teorie 3E (elimination – equilibrium – escape)

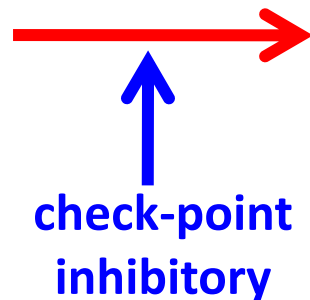
ESCAPE:

- ztráta exprese nádorových antigenů
- exprese inhibičních molekul
 - Fas ligand nebo PD-L1 - indukce apoptózy v T ly
- aktivní inhibice protinádorové imunity pomocí **Treg**

CTLA-4

PD-1

PD-L1/2



**anergizace
efektorových
T lymfocytů**

v nenádorových situacích
brání rozvoji autoimunit

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)

PD-1 (programmed cell death-1)

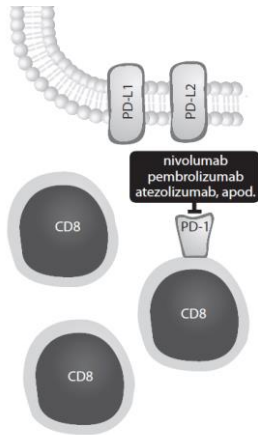
PD-L1/2 (programmed cell death ligand 1/2)

IMUNOTERAPIE nádorových onemocnění

Monoklonální protilátky - proti nádorovým antigenům

- zablokování patologicky aktivované signální dráhy
- indukci cytotoxické odpovědi závislé na protilátkách (ADCC)

Blokáda inhibičních molekul – tzv. „check-point“ inhibitory

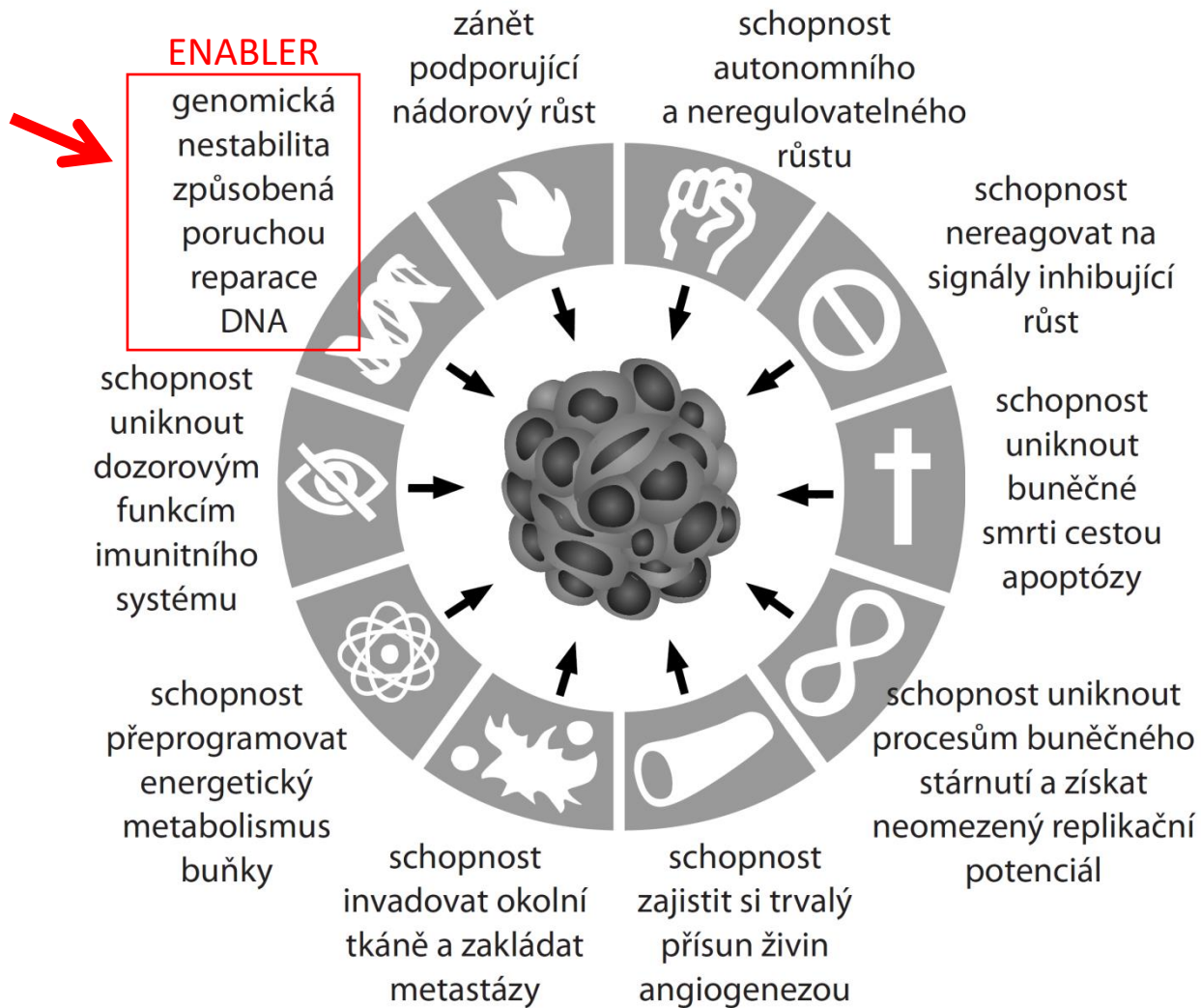


- anti-CTLA-4 (např. ipilimumab)
- anti-PD-1 (např. nivolumab či pembrolizumab)
- anti-PD-L1 (např. atezolizumab)

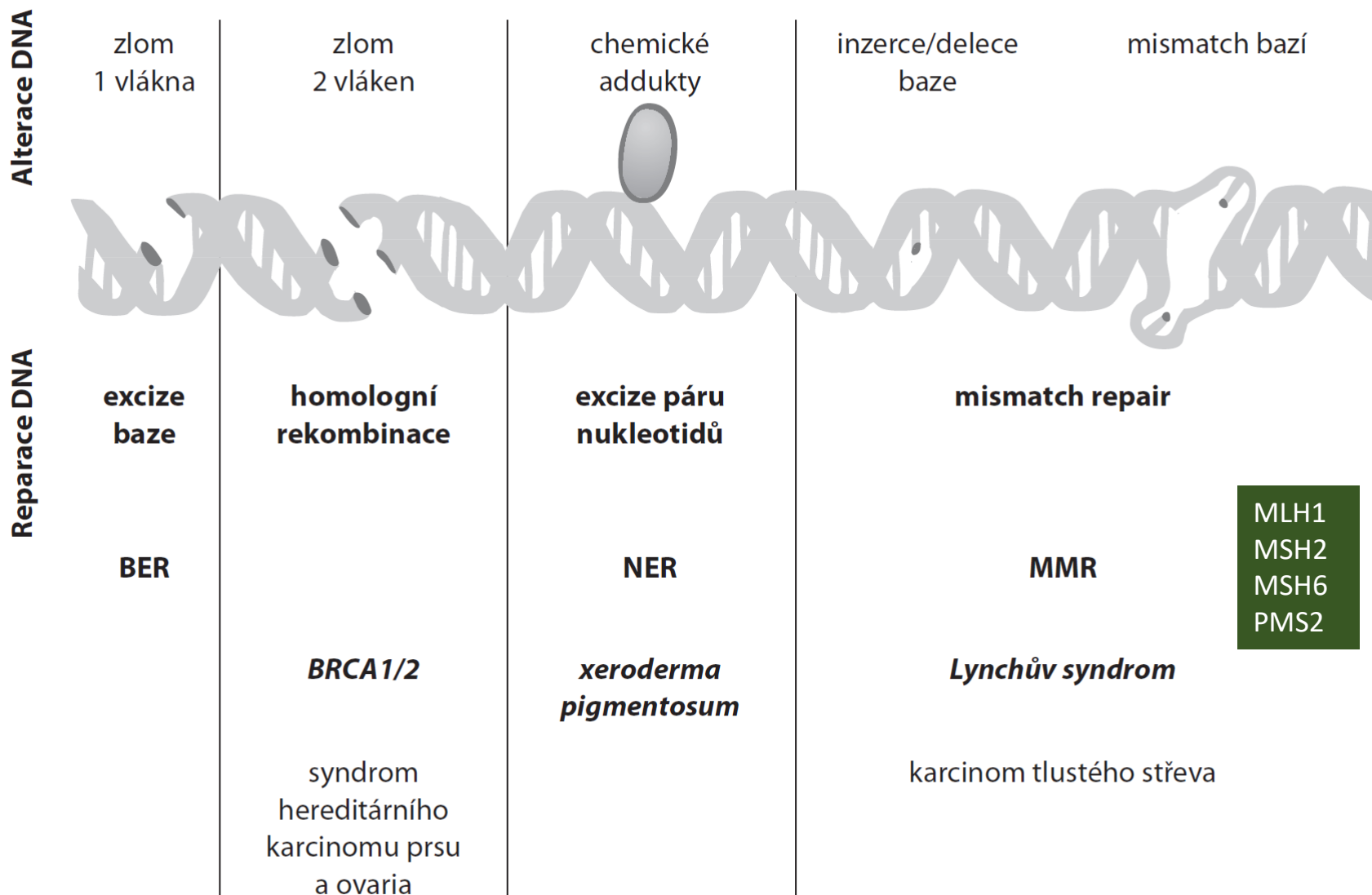
- v terapii melanomu, ca plic, močových cest či ledviny
- u nádorů s vysokým počtem neoantigenů (např. nádory s poruchou MMR)

Vakcína z dendritických buněk

ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP



Mechanismy reparace DNA a nádorová onemocnění



Lynchův syndrom

hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – HNPCC

AD – mutace MMR genů

+ epigen. *MLH1* (metylace promotoru)

porucha MMR – MSI (microsatellite instability)

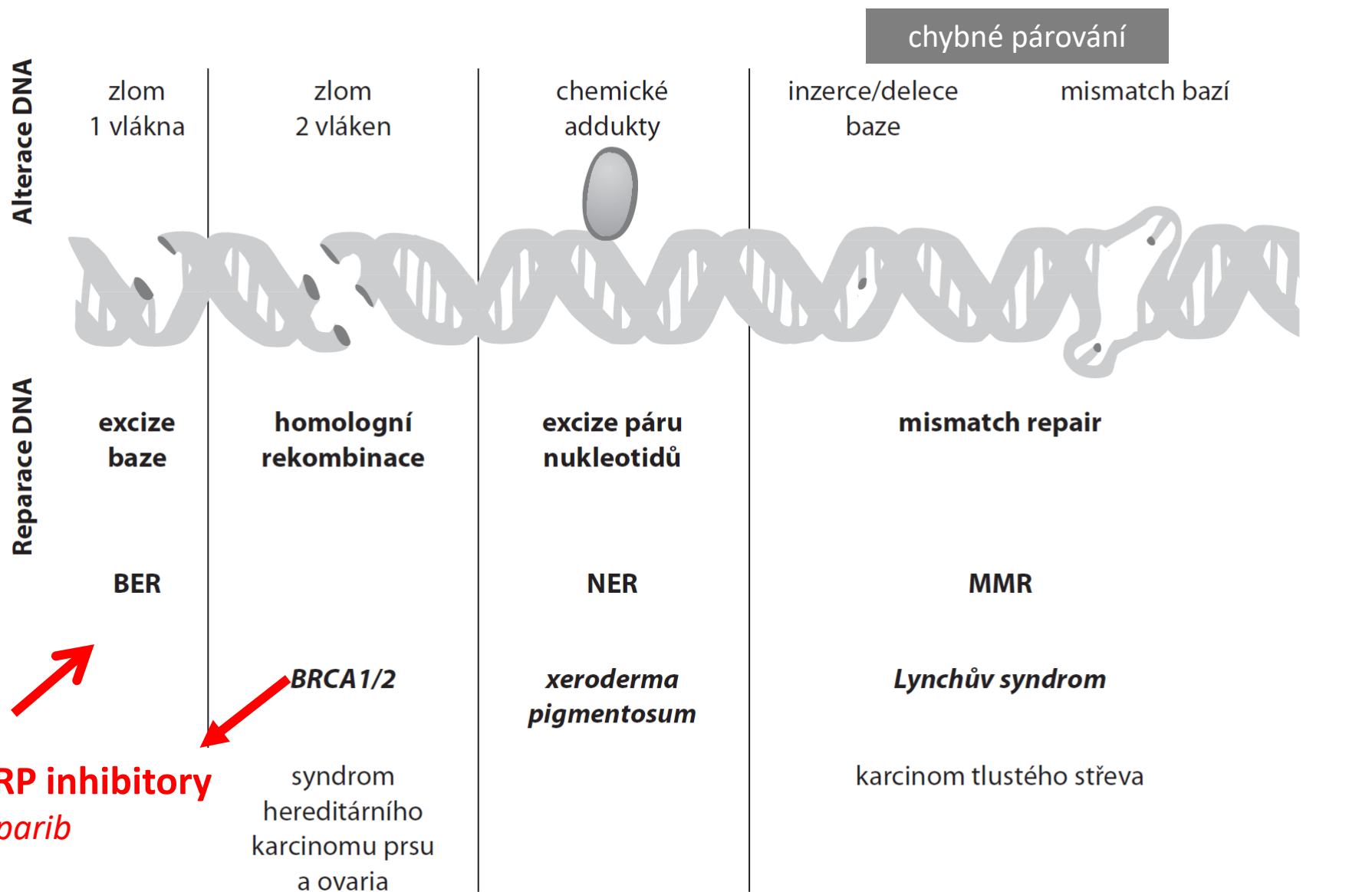
kolorektální karcinom (3 % všech)

+ ca endometria, žaludku, tenkého střeva, ovaria, ledvinné pánvičky a močovodu, nádorů CNS a kůže

- absence prekancerózních změn

dg až při nálezu ca + genetika příbuzných

Mechanismy reparace DNA a nádorová onemocnění



PARP inhibitory
olaparib

BRCA1/2

„syntetická letalita“

PARP = poly(ADP-ribose) polymeráza

Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria

BRCA1/2

Ž - ca prsu a ovaria

M - ca prostaty a prsu

M+Ž - ca pankreatu + melanom

germinální mutace + 2. alela somatická mutace/ metylace

- LOH

nepříznivý histologický typ x lepší prognóza

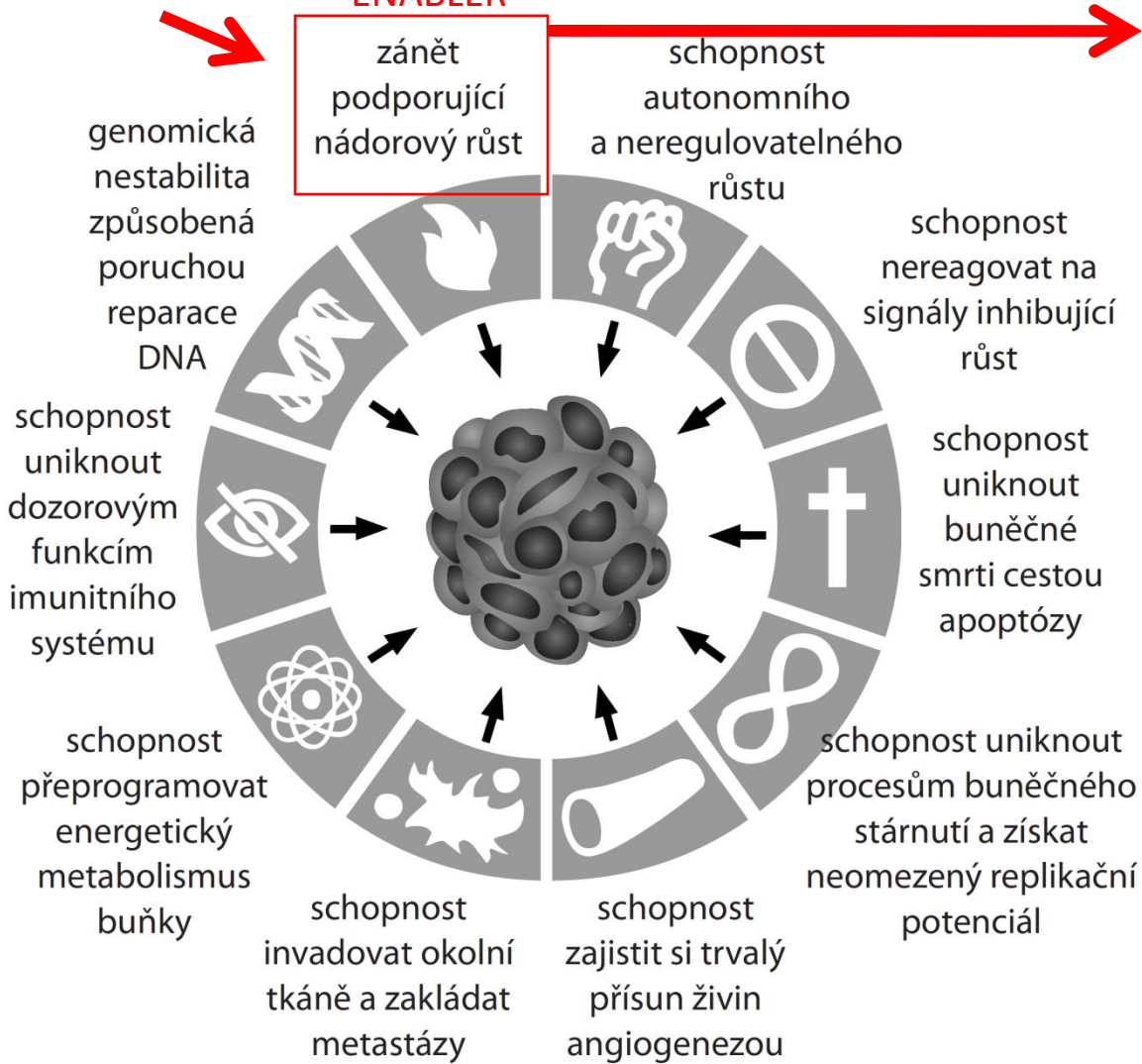
chemosenzitivita na CHT (cisplatina, karboplatina)

+ PARP inhibitory

ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP

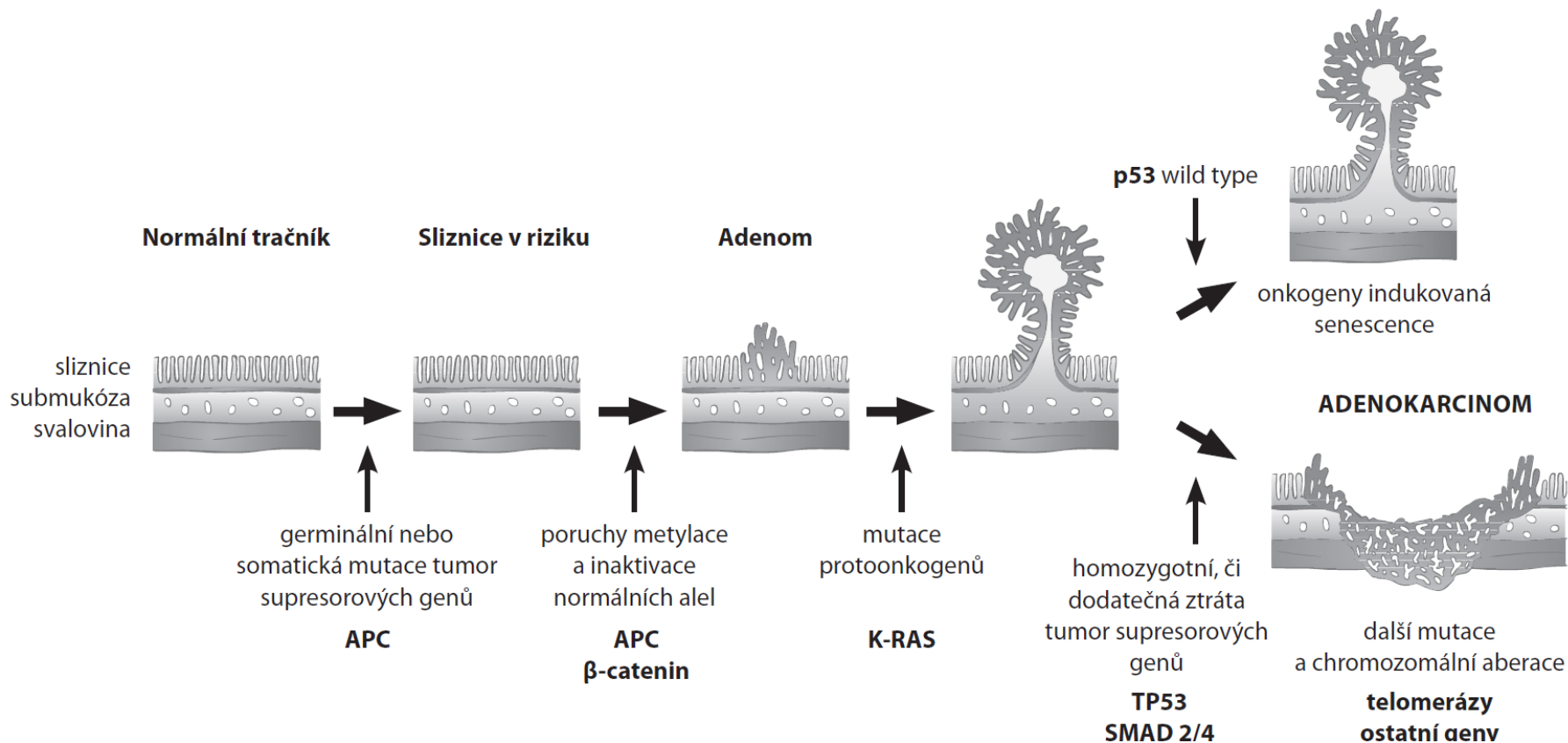
ENABLER

zánět
podporující
nádorový růst

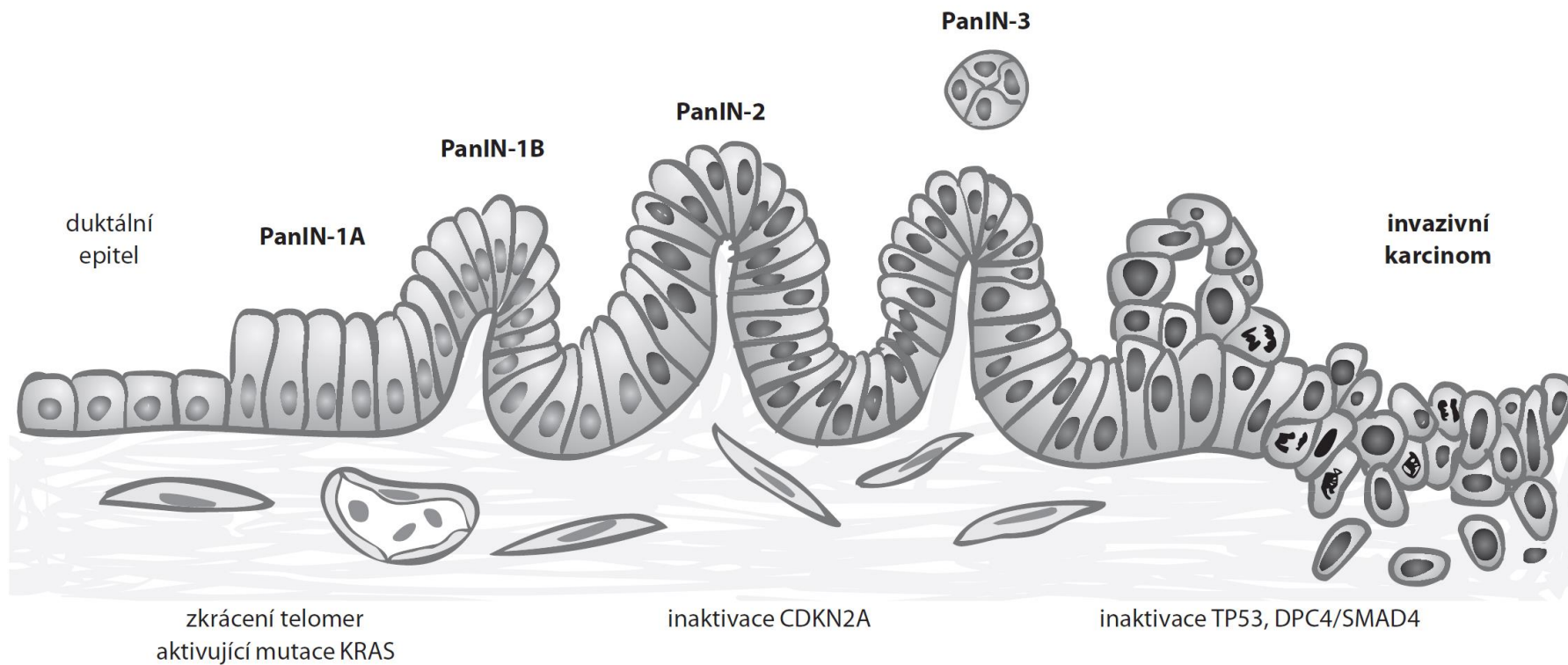


- **permanentní regenerace**
- **ROS**
- **IL a chemokiny - proliferace**
- **remodelace ECM**

KANCEROGENEZE JE MNOHAKROKOVÝ PROCES



KANCEROGENEZE JE MNOHAKROKOVÝ PROCES



Obr. 31-4. Model progresu karcinomu pankreatu. Karcinom pankreatu vzniká postupnou progresí z neinvazivních prekurzorových lézí. Nejčastější prekurzor duktálního adenokarcinomu pankreatu je pankreatická intraepitelová neoplázie (**PanIN**).

Mezenchymální nádory



Mezechymální nádory

SOFT TISSUE TUMORS

(„nádory měkkých tkání“)

- tuk
- vazivo
- sval
- cévy

CHRUPAVKA + KOST

Neznámá histogeneze

BENIGNÍ

- **om** lipom, leiomyom, hemangiom...

- napodobuje výchozí tkáň
- pomalý růst
- ohraničený (někdy vazivové pouzdro)
- „mass efect“

LOK: často povrchová

MALIGNÍ

SARKOM - liposarkom, angiosarkom...

LOK: spíše hluboko – retroperitoneum, DK, HK

- **low-grade**

- lok. agresivní, recidivuje
- připomíná výchozí tkáň x atypie, mitózy

- **high-grade**

- **infiltrativní růst + METASTÁZY** (hl. krevní cestou do **PLIC**)
- nediferencovaný vzhled

→ *nutný průkaz histogeneze*

SPOLEČNÉ VLASTNOSTI (s mnoha výjimkami):

- **Povrchové** (tj. podkožní) - spíše benigní povahy
- **Hluboké** – spíše maligní

- ***hluboké kompartmenty dolních končetin*** (40 %, hl. stehno)
- ***retroperitoneum*** a trup (30 %)
- horní končetiny (20 %)
- oblast hlavy a krku (10 %)

generalizují ***hematogenně*** - *plíce*, méně často kosti

Soft tissue tumors

EPIDEMIOLOGIE

Benigní : Maligní

100 : 1

1 % maligních nádorů dospělých

2 % z celkové úmrtnosti na ZN

Benigní (soft tissue tumors)

incidenci nelze odhadnout – v ČR ročně **x10000**

SARKOMY (soft tissue sarcomas)

incidence – nových ročně 6-8 / 100.000 – ČR 2015 – **723**

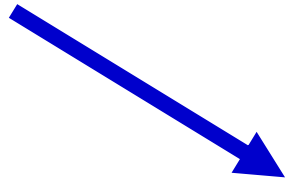
Dříve

– vřetenobuněčný / kulatobuněčný / pleomorfní sarkom

Dnes

určení histogeneze (= přesné diagnózy)

imunohistochemicky nebo molekulární analýzou



přesnější diagnóza = přesnější léčba = lepší prognóza

do budoucna: cílená léčba

Průkaz histogeneze mezenchymálních nádorů

1. MORFOLOGIE

2. IMUNOHISTOCHEMIE

NE: lipo-, chondro-, osteo-

3. MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE – FISH, RT-PCR, cytogenetika

- typické **translokace**:

- **liposarkom**
- **rhabdomyosarkom**
- **synoviální sarkom**
- ...

Obecná morfologie sarkomů

vřetenobuněčný fascikulární
storiformní

kulatobuněčný

epiteloidní

myxoidní

pleomorfní

ETIOPATOGENEZE



naprostá většina
sporadické případy

angiosarkom - výroba PVC

Kaposiho sarkom - HHV8

- **sekundární nádory** (po RT léčbě jiného nádoru)
- **familiární syndromy** (Gardnerův sy, Li Fraumeni)

MOLEKULÁRNÍ GENETIKA



translokace genů

Nádory s adipocytární diferenciací

Nádory z tukové tkáně

- **lipom**
- **liposarkom**
- hibernom

LIPOM

- epid** časté, 40-60 let
- lok** podkoží + kdekoli
- intramuskulární lipom
- klin** 0 x traumatizace, estetika...

LIPOM

varianty

+ další složky

- *fibrolipom*
- *myolipom*
- *myelolipom*
- *angiolipom*

- **angiomyolipom** – tuberózní skleróza

x **PECom** (SM aktin+ HMB45+)

DIFÚZNÍ LIPOMATÓZA

– např. Madelungova choroba

ET: porucha mitochondrií

- alkoholismus
- HIV
- hormonální terapie

LIPOSARKOM

LIPOSARKOM

- dospělí

lokalizace

- retroperitoneum
- hluboké komp. končetin

LIPOSARKOM

- **low-grade varianty** - lokálně agresivní
 - *dobře diferencovaný LS / atypický lipom*
 - *myxoidní LS*

- **high-grade varianty** - metastazují krevní cestou
 - *kulatobuněčný LS*
 - *dediferencovaný LS*
 - *pleomorfní LS*

LIPOSARKOM

- *dobře diferencovaný LS / atypický lipom*

- *myxoidní LS*

- *kulatobuněčný LS*

- *dediferencovaný LS*

- *pleomorfní LS*

WD LS (dobře diferencovaný LS)

+

Dediferencovaný LS

amplifikace MDM2



Myxoidní / kulatobuněčný LS

diagnostická detekce: FISH, RT-PCR

t(12;16)

