

Nádory střeva – molekulární patologie

- *postupná akumulace genetických poruch* → *maligní transformace epitelu slizničních žlázek*

- *genetické změny:* *vrozené - hereditární forma*
 získané - sporadický karcinom

- *genetické změny:* *inaktivace tumor supresorových genů*
 (APC, β -katenin, DCC, p53)
 aktivace protoonkogenů (K-ras, N-ras)
 mutace genů mismatch repair systému – MMR

- *epigenetické změny* *metylace CpG (C Island Methylation Phenotype)*

Kolorektální karcinom (CC)

Sporadický CC

- předpoklad alelické predispozice cca 20%

Familiární CC

- vrožené syndromy spojené s rozvojem CC

Dvě základní patogenetické cesty

formy polypózní

chromozomální nestabilita

formy nepolypózní

*mikrosatelitní nestabilita, MSI
Lynchův syndrom*

formy nepolypózní

- NHPCC 3-5% CC a jiných karcinomů (zvl. endometrium, pankr, ovar)
rychlý přechod sekvence adenom - CC

Genetické a epigenetické změny u kolorektálních karcinomů (CRC)

1. Chromozomální nestabilita (CIN) - 80% CRC

(mutace tumor supresorových genů, protoonkogenů)

2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI) – 15% CRC (sporad. i heredit.)

(mutace MMR genů)

3. Dráha genu MYH – malé % CRC

(mutace genů účastnících se excizní reparační DNA)

4. Metylace CpG ostrovů (CIMP) – 30 % CRC

1. Chromozomální nestabilita (CIN) **80 % CRC**

progrese adenom



adenokarcinom

strukturální
chromozomální změny



aneuploidie



časté chromozomální delece

1. Chromozomální nestabilita (CIN)

- **Familiární adenomatózní polypóza – FAP**
 - 1% kolorektálních nádorů
 - autozomálně dominantní
 - mutace v genu APC (5q21)
 - častá i ve sporadických nádorech (~80% CRC)
- stovky až tisíce adenomatózních polypů (heterozygoti)
část → progrese do karcinomu
- věk při dg ca: do 40 let
- polypy u pacientů s FAP jsou totožné se sporadickými polypy
- pacienti s FAP mají zvýšené riziko vývoje maligních nádorů
štítné žlázy, pankreatu, žaludku a mozku

1. Chromozomální nestabilita (CIN)

- Molekulární podstata FAP

Vrozené *mutace genu APC (Adenomatous Polyposis Coli)*

Somatické *mutace genu APC – nejčastější a nejranější mutace kolorektálních adenomů / karcinomů*

95 % mutací APC vede ke zkráceným proteinům

existuje relativní vztah mezi typem mutace (> 800 mutací) a průběhem onemocnění

1. Chromozomální nestabilita (CIN)

Funkce APC proteinu

membrány epitelu, laterobazálně

- regulace adheze a migrace
- regulace apoptózy buněk v kryptách

APC váže i reguluje β -katenin (obě funkce porušeny u adenomů a CC)

trunkovaný APC protein – vazebné místo pro β -katenin chybí

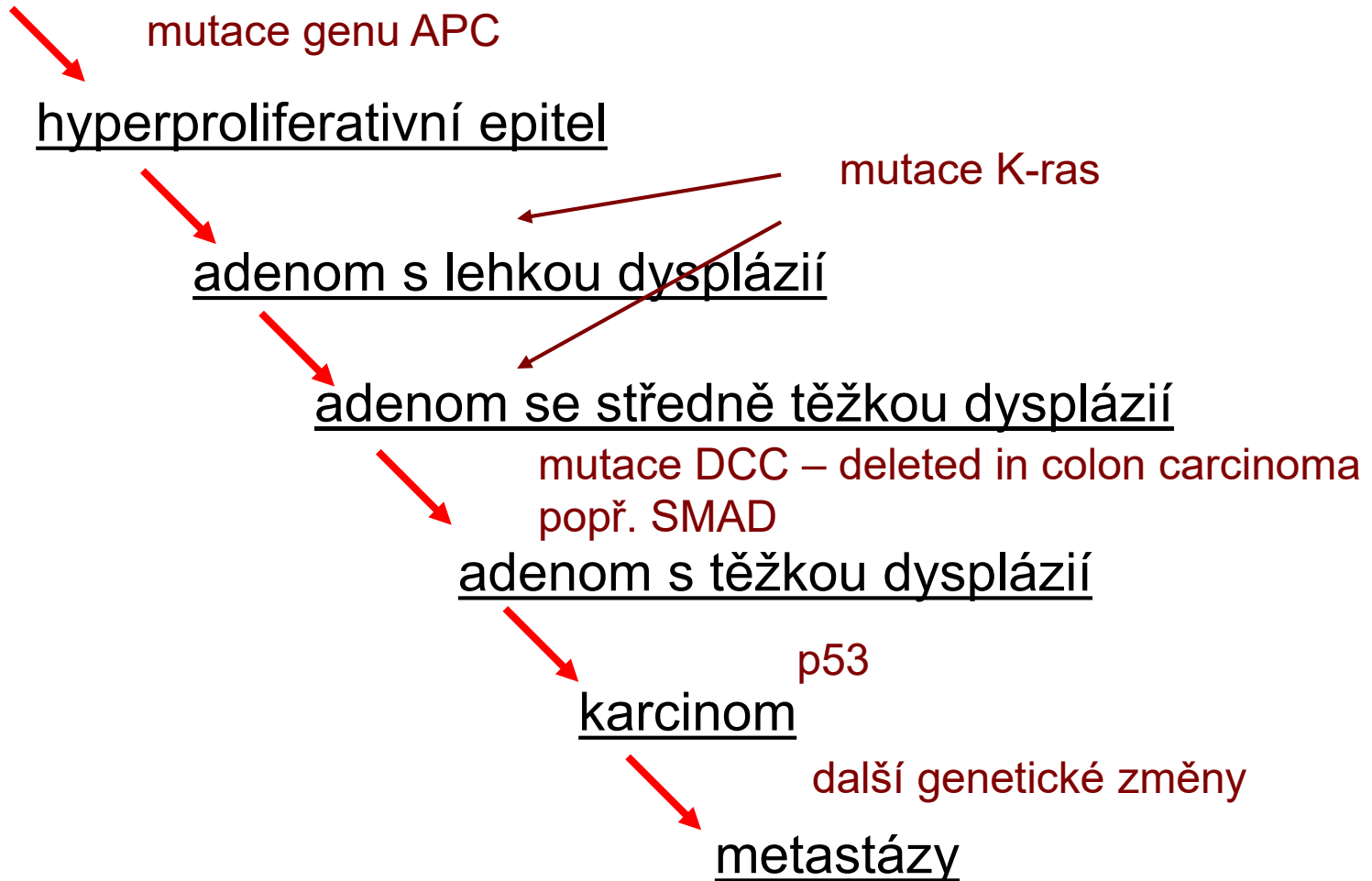
β -katenin

v cytoplasmě se akumuluje, komplexy s TF (T cell factor 4) →
v jádře → transkripční koaktivátor, geny nejsou identifikovány

subset CC – somatické mutace v genu pro β -katenin
– resistance k regulaci proteinem APC

1. Chromozomální nestabilita (CIN) geneze kolorektálních karcinomů (Vogelstein) mutace vedoucí ke vzniku sporadického CRC

normální epitel



1. Chromozomální nestabilita (CIN)

- varianty FAP

Gardnerův syndrom

= AP + nádory měkkých tkání, osteomy, cysty epid.

Turcotův syndrom 2

= AP + sarkomy, mozkové nádory, karcinom gl th

Atenuovaná FAP

do 100 adenomatózní polypů (obvykle kolem 30)

2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

- Dědičný nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC)
- **Lynchův syndrom**

2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

Normální karyotyp !

Inaktivace obou alel mutátorových (mismatch repair) genů

zárodečné mutace

MSH2 ~ 30%

MLH1 ~ 35%

ojediněle

PMS1

PMS2

MSH6

MLH3

neznámé ?? ~ 25 – 30%

občas transkripční umlčení - metylací promotorové oblasti MLH1
(CIMP) – horší prognóza

2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

- nukleotidové substituce a mutace - inserce/delece v repetitivních sekvencích: (dA)_n, mikrosatelitní DNA (RER+fenotyp)

15 % CRC

2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

- Charakteristické klinicko-patologické rysy:
 - pravostranná lokalizace
 - nízký stupeň diferenciacce
 - méně obvyklé histologické typy (mucinózní, difúzní, medulární ca)
 - expanzivní růst
 - zvýšené množství tumor-infiltrujících lymfocytů

2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

- 2-3% **kolorektálních nádorů** v západních zemích
- autozomálně dominantní
- věk manifestace 40 let
- není zvýšený počet prekurzorových adenomů
- pacienti ohroženi dále nádory endometria, vaječnicků, žaludku, pankreatu, mozku...
- mutace genů MMR (MSH2, MSH6, MLH1, MLH3, PMS1, PMS2), nádory geneticky nestabilní a progredují rychle, méně agresivní než FAP

2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

Amsterodamská kritéria (1990) Lynchova syndromu

- vyloučení FAP
- 3 a více příbuzných s CRC, histologicky ověřen
- 1 a více musí být příbuzní 1. stupně
- postiženy jsou alespoň 2 generace
- 1 a více má dg CRC před 50. rokem

nemá presymptomatické znaky !!!

rychlá progresse z normy do CRC za 2 - 3 roky

- syndrom Turcot 1 – Lynchův sy s CRC + gliomy CNS
- syndrom Muir-Torre – premorbidní fenotyp CRC + nádory kožních mazových žláz

nositelé mutací MMR - 70-80% celoživotní riziko vzniku CRC

Genetické a epigenetické změny u kolorektálních karcinomů (CRC)

1. Chromozomální nestabilita (CIN) - 80% CRC

(mutace tumor supresorových genů, protoonkogenů)

2. Mikrosatelitní nestabilita (MSI) – 15% CRC (sporad. i heredit.)

(mutace MMR genů)

3. Dráha genu MUTYH – malé % CRC

(mutace genů účastnících se excizní reparační DNA)

4. Metylace CpG ostrovů (CIMP) – 30 % CRC

3. MUTYH gen (hMYH)

- nedávno popsaná skupina CRC – **MAP karcinomy**

gen MUTYH kóduje protein
adenin DNA glykosyláza

– působí v opravách **oxidativního poškození** zvl. guaninu
excizní reparače = buněčný protektivní faktor

- **zárodečná mutace** genu MUTYH
recesivní gen = mutace obou kopií MUTYH genu

vysoká frekvence G-T mutací

- rozvíjí se forma adenomatózní polypózy
(MAP – MUTYH associated polyposis)
a následně karcinomu

tyto CRC se nevyznačují CIS ani MSI

4. CIMP *CpG island methylator phenotype*

- metylace CpG ostrovů snížení exprese genů

A

metylace genu hMLH1

- podobné klinicko-patologické rysy jako MSI CRC
- progrese přes *přisedlé pilovité adenomy + BRAF mutace*
- klinicko-patologické rysy CIMP (bez MSI):
 - pravostranná lokalizace
 - nízký stupeň diferenciacce
 - kribriformní žlázové struktury

B

- může se vyvinout i u CRC se stabilními mikrosatelity
- progrese přes *tradiční pilovité adenomy + RAS mutace*

C

CIMP + MSI

CRC a „biologická léčba“

- **ERBITUX** (Cetuximab) – monoklonální protilátka váže se na EGFR
 - » inhibice proliferace, angiogeneze, dediferenciace, stimulace apoptózy
- výběr pacientů:
 - imunohistochemická pozitivita proteinu EGFR +/-
 - vyšetření mutací KRAS, NRAS (nutný wild type)
nutné testování RAS mutačního statusu
(mCRC ~ 50% RAS wild type)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) c-kit

30 – 50 % GIST - mutace v genu c-kit

4 q11-12

kóduje transmembránovou receptor tyrozin kinázu, homologní s PDGFR

role ve vývoji mastocytů, melanocytů, kmenových buněk bílé i červené krevní řady, germinálních buněk a ***Cajalových buněk***

nejčastěji bodové mutace – delece, inserce

- pokrývá celou řadu exonů genu c-kit

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) PDGFR α

35 % GIST - mutace v genu PDGFR α

4q12

kóduje alfa podjednotku receptor tyrozin kinázy PDGF

Hlavní funkcí proteinu PDGFR α je zprostředkování proliferace a diferenciaci gliových a mesenchymálních buněk.

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) c-kit a PDGFR α biologická léčba

GISTy s „regulačním typem“ mutace (např. exon 9,11 c-kit, exon 12 PDGFR α)

→ responzivní na léčbu imatinib mesylátem (Glivec)

GISTy s „enzymatickým typem“ mutace (např. exon 17 c-kit, exon 18 PDGFR α)

→ primárně rezistentní na léčbu imatinib mesylátem (Glivec)

NÁDORY STŘEV

kolorektální adenom – karcinom

další epiteliální nádory

anální kanál / anus

appendix

tenké střevo

Vaterská papila

mesenchymální nádory střeva / mesenteria

nádory sekundární

prorůstání

metastázy

Polypózní útvary ve střevě

nenádorové

hyperplastické polypy epitelové, zánětlivé polypy
lymfoidní polypy, zánětlivý fibroidní polyp a další

hamartogenní

juvenilní polypy
Peutz-Jeghersův syndrom

benigní nádory

mesenchymové	- lipom, leiomyom muscularis mucosae GN, Schwannom, neurofibrom, GIST cévní nádory
epitelové	- adenomy

zhoubné nádory

mesenchymové	- MCL, GIST
epitelové	- adenokarcinom

NÁDORY STŘEV

kolorektální adenom – karcinom

Adenomy – stopkaté x přisedlé

polypózní

tubulární

tubulovilózní

vilózní

konvenční

pilovité

tradiční

sesilní

Adenom polypózní - tubulární

dysplázie

nízkého stupně – Vienna 3

vysokého stupně – Vienna 4.1

Adenom polypózní – tubulární, adenomatóza

Adenom polypózní - tubulovilózní

vilózní komponenta $\geq 20\%$

Adenom tubulární, polypózní

modifikovaná Vídeňská klasifikace pro hodnocení polypektomií

Vienna 1 bez nádoru

Vienna 2 nejistá léze, dop. neužívat, nemá klinickou relevanci

Vienna 3 slizniční nízkostupňový adenom – low grade adenom

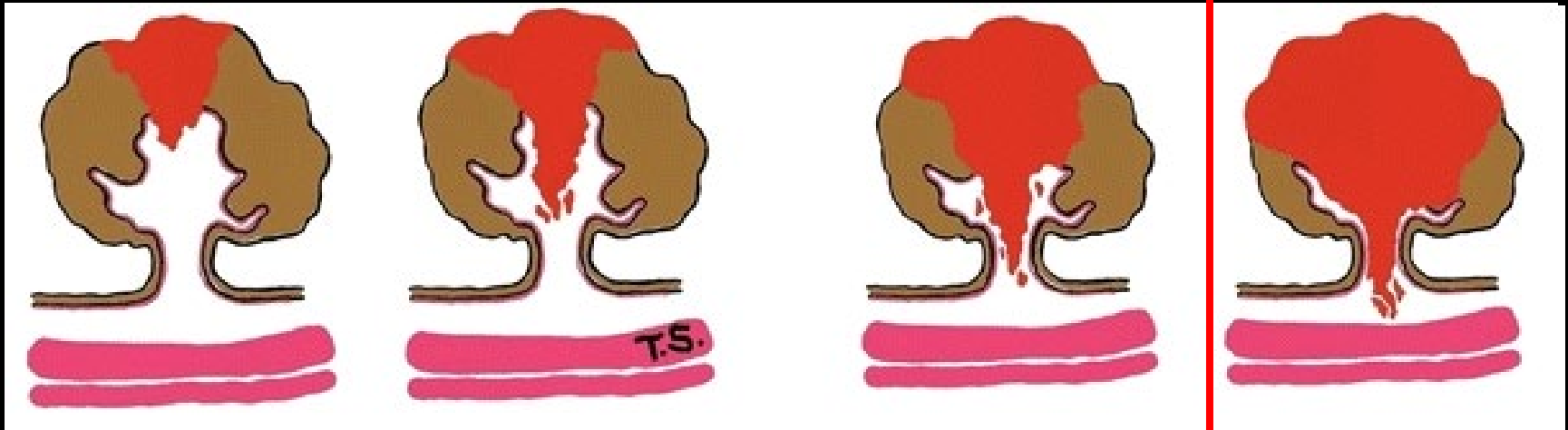
Vienna 4 slizniční vysokostupňový adenom – high grade adenom
karcinom in situ, HG IN, TNM: pTis

Karcinom invadující do submukózy nebo hlouběji

- **Vienna 5** – karcinom invadující do submukózy, **TNM: pT1**

- karcinom invadující za hranici submukózy, **TNM: pT2-T4**

Adenom polypózní a stupeň invaze při malignizaci



úroveň 1
- hlava

úroveň 2
- krček

úroveň 3
- stopka

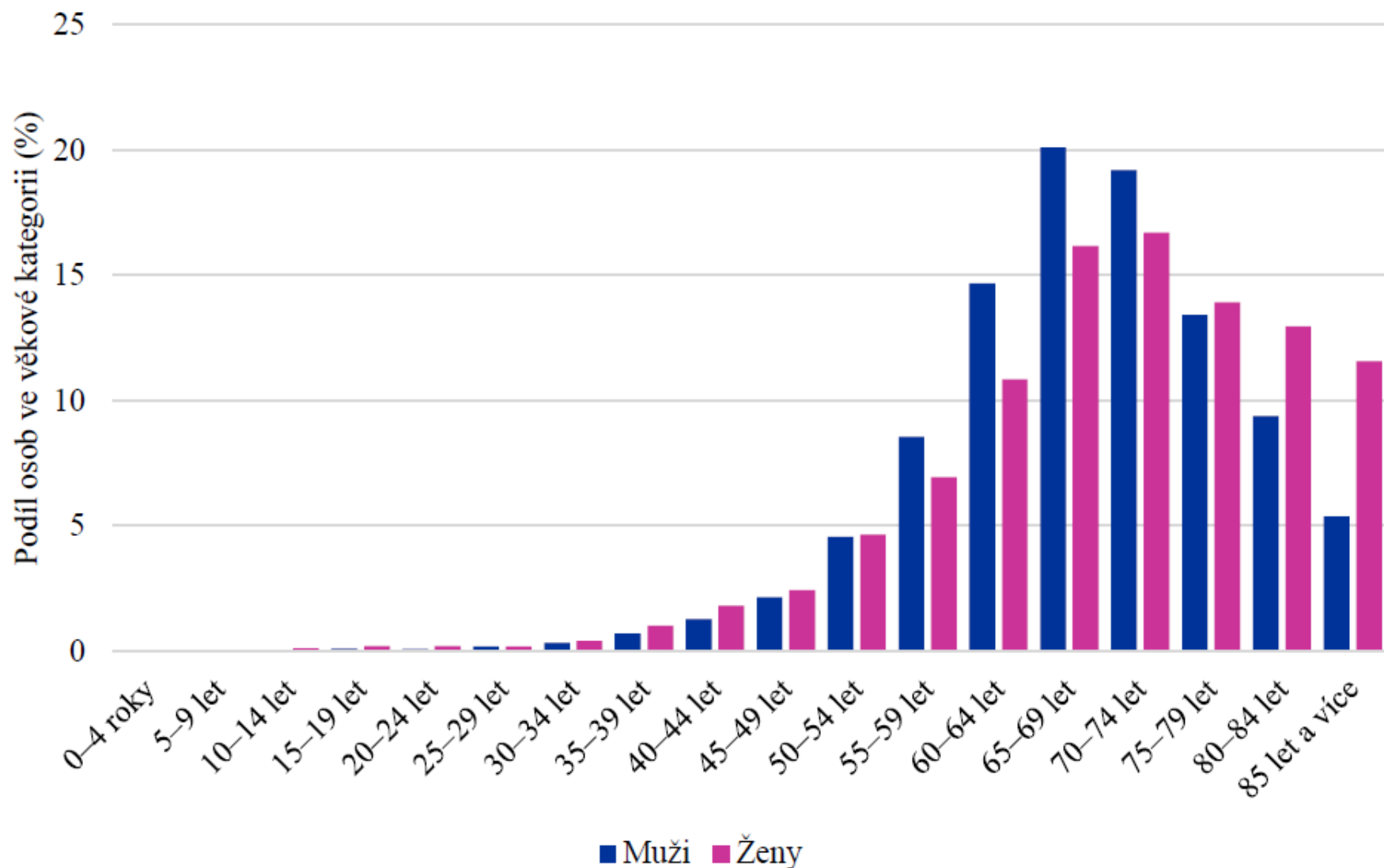
úroveň 4
- za hranicí stopky
- ne do m. propria

Adenom vilózní

Adenomy pilovité - sesilní

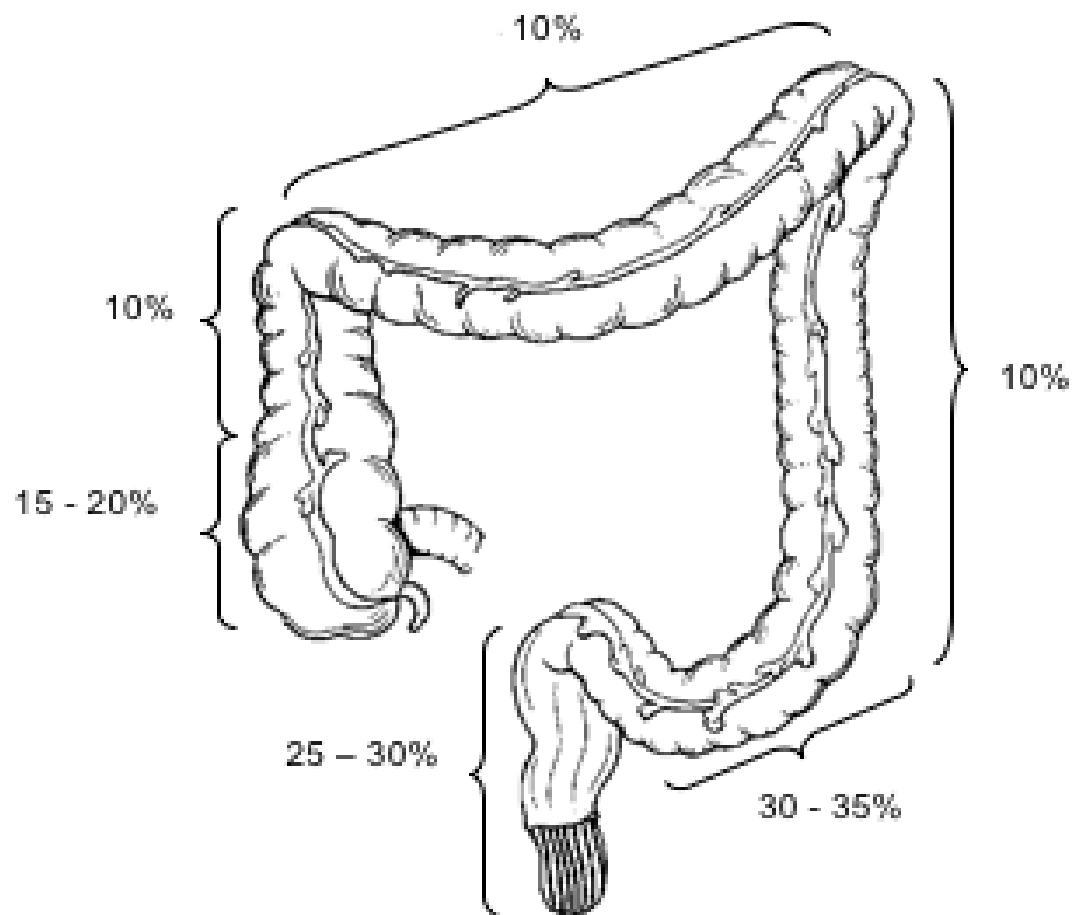
Adenomy pilovité - tradiční

Adenokarcinom – věková struktura



Graf 3.8.9: Věková struktura C18–C20 dle pohlaví, období 2013–2017

Adenokarcinom – distribuce v tlustém střevu a konečníku



Adenokarcinom a další typy epitelových nádorů tlustého střeva

- adenokarcinom b.n.
- adenokarcinom z pilovitých žlázek
- mucinózní adenokarcinom
- karcinom z prsténčitých buněk
- medulární adenokarcinom

- adenoskvamózní
- dlaždicobuněčný

- neuroendokrinní karcinom

- nediferencovaný karcinom

TNM klasifikace kolorektálního karcinomu

- Tis ca in situ (dysplázie vysokého st. / intramukózní karcinom)
- T1 invaze do submukózy
- T2 invaze do muscularis propria, ale ne za její hranici
- T3 invaze subserózní lokalizace
- T4 přímá invaze do přilehlých orgánů nebo struktur

TNM klasifikace kolorektálního karcinomu

Tis	ca in situ (dysplázie vysokého st. / intramukózní karcinom)
T1	invaze do submukózy
T2	invaze do muscularis propria, ale ne za její hranici
T3	invaze subserózní lokalizace
T4	přímá invaze do přilehlých orgánů nebo struktur
Nx	regionální uzliny nelze posoudit
N0	bez metastáz do regionálních LU
N1	metastázy do 1 – 3 LU
N2	metastázy do 4 a více LU

TNM klasifikace kolorektálního karcinomu

Tis	ca in situ (dysplázie vysokého st. / intramukózní karcinom)
T1	invaze do submukózy
T2	invaze do muscularis propria, ale ne za její hranici
T3	invaze subserózní lokalizace
T4	přímá invaze do přilehlých orgánů nebo struktur
Nx	regionální uzliny nelze posoudit
N0	bez metastáz do regionálních LU
N1	metastázy do 1 – 3 LU
N2	metastázy do 4 a více LU
Mx	vzdálené metastázy nelze posoudit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

TNM klasifikace kolorektálního karcinomu – vztah k 5r přežití

T1	invaze do submukózy +	
T2	invaze do muscularis propria, ale ne za její hranici	93%
T3	invaze subserózní lokalizace	85%
T4	přímá invaze do přilehlých orgánů nebo struktur	72%
T1,2 + N1		83%
T3,4 + N1		64%
T jakékoliv + N2		44%
T jakékoliv + N jakékoliv + M1		8%

NÁDORY STŘEV

kolorektální adenom – karcinom

další epiteliální nádory

anální kanál / anus

appendix

tenké střevo

Vaterská papila

nádory střeva / mesenteria mesenchymální

nádory sekundární

prorůstání

metastázy

Appendikální epiteliální nádory

adenokarcinomy – konvenční typ

nízkostupňová mucinózní appendikální neoplázie

low grade mucinous appendical neoplasia LAMN

+ *pseudomyxoma peritonei*

neuroendokrinní nádory – NET

Adenokarcinom Vaterské papily

NÁDORY STŘEV

kolorektální adenom – karcinom

další epiteliální nádory

anální kanál / anus

appendix

tenké střevo

Vaterská papila

nádory střeva / mesenteria mesenchymální

nádory sekundární

prorůstání

metastázy

GIST

Chylangiom

Hemangiom

Lymfomy střeva – Burkittův lymfom

Lymfomy střeva – MCL (tzv. *lymfomatoidní polypóza*)

Lymfomy střeva – MALT lymfom

Celiakální sprue – T lymfom střeva (enteropathy type T cell lymphoma)

Polypózní útvary ve střevě

nenádorové

hyperplastické polypy,

zánětlivé polypy

lymfoidní polypy, zánětlivý fibroidní polyp a další

hamartogenní

juvenilní polypy – sporadické x vrožené

Peutz-Jeghersův syndrom

syndromy mutace genu PTEN (phosphatase and tensin homolog)

benigní nádory

mesenchymové

- lipom

epitelové

- adenomy

zhoubné nádory

mesenchymové

- MCL

epitelové

- adenokarcinomy

Hamartomatózní polypy / Peutz - Jeghers

Lymfoidní polyp – lymfomatoidní polypóza