

Vypracované otázky z

# **PATOLOGIE 2020**

---

## **3. Onkologie**

# 1. Nádory pravé a nepravé. Definice, příklady, třídění nádorů dle histogeneze

- tumor - jakékoliv lokalizované zvětšení nebo zduření orgánu či tkáně
- často se používá pro označení ložiska skutečného nádoru
- lokální zduření tkáně však může být způsobeno i řadou různých nenádorových procesů - např. zánětem či hyperplázií („nenádorové tumory“ – pseudotumory)

## Pravé nádory

- nádor (novotvar, neoplazma) je de novo vytvořená masa tkáně, vzniká v důsledku excesivní, nekoordinované a autonomní proliferace transformovaných buněk.
- nádorová tkáň postrádá diferencované mikroskopické i makroskopické uspořádání normální tkáně a po funkční stránce se nepodílí na fyziologické činnosti buněk.
- růst pokračuje i poté, co příčiny vyvolávající nádorové bujení přestaly působit

## **Teorie vzniku nádorů**

- nádory jsou výsledkem vrozeného nebo získaného genetického poškození (genetická teorie) ○ genetická somatická teorie kancerogeneze
  - vznik nádorů souvisí s akumulací genetických chyb v jedné somatické buňce
  - výsledná genová dysregulace vede ke vzniku buněčného klonu s nekontrolovanou proliferací (tzv. klonální selekce a expanze)
  - tato teorie v sobě skrývá premisu, že všechny buňky nádoru jsou ireverzibilně poškozeny, a proto při správně vedené terapii musí být každá nádorová buňka zničena. Tento přístup je však v poslední době podrobován určité kritice
- genetická regulační teorie kancerogeneze
  - podle této teorie jsou nádory považovány za výsledek aberantního regulačního procesu vzniklého na podkladě genetického defektu jedné nebo několika buněk
  - vlastností takto poškozených buněk je genetická nestabilita
  - tato koncepce předpokládá, že všechny buněčné defekty, stejně jako klinický průběh nemoci, jsou reverzibilní
  - terapeutickým zásahem je možné obnovit rovnováhu mezi počtem buněk vstupujících do buněčného cyklu a počtem buněk přirozeně zanikajících. Není naprosto nezbytné zničit každou buňku nádorové populace
- většina nádorů je na počátku svého vývoje monoklonální = celá populace nádorových buněk vznikla původně z jediné buňky, ve které nastala iniciační neletální genetická porucha, která je pak přenášena i do dceřiných buněk
- tento klon kvůli nekontrolované proliferaci postupně expanduje během čehož dochází k akumulaci dalších genetických změn a nádor získává agresivnější fenotyp (tzv. progresse nádoru). A ačkoliv byl nádor původně tvořen jen jedním klonem, populace nádorových buněk se časem stává heterogenní - tento proces se nazývá klonální evoluce a je podkladem nádorové heterogenity

## Faktory indukující tvorbu nádorů

- *chemické karcinogeny* ○ alkylační látky, aromatické aminy, nitrosaminy, ionty kovů (nikl, olovo, kobalt) ○ substituují nebo poškozují báze DNA, poškozují funkci reparačních enzymů ○ většina těchto poruch genomu je opravena reparačními mechanismy, nebo nemá na organismus podstatný vliv.  
Pouze nepatrná část těchto změn může být signálem pro zahájení vývoje nádoru
  - některé chemické látky nejsou karcinogenní přímo, schopnosti interagovat s DNA získají až biotransformací (metabolickou aktivací); např. aflatoxin B1, který do aktivního stavu (aflatoxin-2,3 epoxidu) musí být přiveden působením cytochromu P-450 v játrech
  - proces chemické karcinogeneze má zpravidla dvě fáze
    - 1. iniciaci (proces vedoucí k mutaci, který je rychlý a ireverzibilní, ale sám o sobě obvykle nestačí k vývoji nádoru)
    - 2. promoci (iniciovaná buňka je vystavena působení další látky označované obecně jako promotor, která teprve umožní nádorovou transformaci, aniž je toho sama schopna bez předchozí iniciace)
- *fyzikální karcinogeny* ○ ionizující záření
  - částice záření  $\alpha$  a  $\beta$  mohou reagovat s DNA přímo
  - záření typu  $\gamma$  nebo X působí nepřímo - po absorpci záření DNA nebo vodou se generují volné radikály, které reagují s DNA (záměna bází, překřížení (cross linking), zlomy chromozomů)
  - riziko vzniku nádorů stoupá lineárně se zvyšující se dávkou záření (jedná se tedy o bezprahový efekt, kdy neexistuje nic jako „neškodná dávka“)
  - např. horníci z uranových dolů měli 10× vyšší výskyt karcinomů plic a několikanásobně vyšší výskyt leukémií i jiných typů nádorů, než ostatní populace
  - podobně vyšší incidenci nádorů měly osoby, které přežily výbuchy atomových pum v Hiroshimě a Nagasaki, nebo katastrofu atomové elektrárny v Černobylu
- ultrafialové (UV) záření
  - proniká tkáněmi na vzdálenosti v milimetrech, škodlivý efekt je tedy omezen na epidermis
  - vznik různých nádorů kůže (spinocelulárních a bazocelulárních karcinomů, melanoblastomů)
  - energie UV záření není dostačující k tomu, aby ionizovala buněčné molekuly, avšak je schopna tyto molekuly excitovat přechodně a zvýšit tím jejich chemickou reaktivitu
  - UV paprsky například excitují pyrimidinové báze DNA, které pak reagují navzájem a vytváří pyrimidinové dimery
- azbest
  - po dlouhodobé expozici vdechováním vede k rozvoji pleurálního mezoteliomu a adenokarcinomu plic
- *biologické karcinogeny* ○ některé infekce mají vztah k rozvoji nádorů ○ bakteriální infekce: H. pylori - způsobuje chronickou gastritidu a predisponuje ke vzniku MALT lymfomů žaludku, nebo adenokarcinomu žaludku
  - virové infekce: HPV, EBV, viry hepatitidy, HHV-8, HTLV-1,2 ○ plísňe: rod Aspergillus produkující aflatoxin

## Onkogeny a nádorové supresory

- onkogeny – geny, které mohou iniciovat nádorový růst, nebo jej podporují svou nadměrnou expresí (tj. aktivací)
  - o protoonkogeny, geny inhibující apoptózu, geny umožňující angiogenezi, geny usnadňující invazivní růst a metastazování
- supresorové geny – na nádorovém bujení se podílí svou sníženou nebo nulovou expresí (tj. inaktivací) o tumor supresorové geny, proapoptické geny, geny zodpovědné za reparaci DNA a další

## Vlastnosti nádorových buněk

- nádorové buňky postupně nabývají řadu charakteristických vlastností:
  - o autonomie nádorového růstu - jsou rezistentní k fyziologickým regulátorům buněčného cyklu a apoptózy
  - o nesmrtelnost nádorové populace - mají neomezený replikační potenciál, zatímco buňky zdravých tkání stárnou a po určitém počtu buněčných cyklů dochází k jejich zániku.
  - o schopnost unikat dohledu imunitního systému, který by za normálních okolností vedl k jejich eliminaci.
  - o angiogeneze - dokáží indukovat proliferaci endotelií a vznik nových cév, které vrůstají z okolí do nádorové masy a zajistí tak pro nádor dostatek živin i kyslíku. o schopnost migrace a infiltrace okolní tkáně; schopnost opustit prostor primárního vzniku a zakládat ložiska ve vzdálených tkáních (metastazování)

## Stavba nádoru

- téměř každý nádor má dvě základní komponenty:
  - o nádorový parenchym
    - tvořený proliferujícími nádorovými buňkami
    - jejich charakter určuje histopatologický typ nádoru i jeho biologické chování; o stroma nádoru
    - z vaziva a novotvořených cév, které tvoří nejen oporu pro růst buněk nádorového parenchymu, ale poskytuje také cestu pro zásobování nádorových buněk kyslíkem a živinami.
- molekulární interakce mezi buňkami parenchymu a stromatu významně ovlivňují nádorový růst, a to jak pozitivně (mohou jej urychlit), tak negativně (imunitní reakce zprostředkovaná nádorovým stromatem může růst nádoru brzdit či zcela zastavit).

## Klasifikace nádorů

- pravé nádory se nejčastěji dělí na základě histogeneze (tzv. histogenetické hledisko):
  1. mezenchymové (nádory měkkých tkání a kostí, nádory hemopoetické - lymfomy, leukémie)
  2. epitelové (z povrchového epitelu, ze žlázového epitelu)
  3. neuroektodermové
  4. smíšené
  5. mezotelové
  6. germinální
  7. trofoblastické

## Pseudotumory

- řada procesů mohou nádor makroskopicky připomínat (tzv. pseudotumory nebo též „tumoriformní léze“)
- většinou se jedná o viditelnou či hmatatelnou tkáňovou masu, která však vlastnosti skutečného nádoru nemá - pseudotumory nevykazují známky autonomního růstu.
- nenádorový charakter mají i některé polypy (polyp je makroskopicky viditelná masa vyklenující se do lumen dutého orgánu).
- **Zánětlivé procesy** o v průběhu zejména chronických zánětů vzniká kromě zánětlivého edému ve tkáni i regenerace s fibrotizací stromatu, což může někdy klinicky imponovat jako tumoriformní ložisko.
  - o jako tzv. zánětlivý pseudotumor se donedávna označoval proces tvořený proliferací myofibroblastů na pozadí intenzivní smíšené zánětlivé infiltrace v různých orgánech (např. v plicích nebo v GIT).
  - o tento proces byl však nedávno překlasifikován do skupiny nádorů s charakteristickou translokací ALK genu a je nově nazýván inflamatorní myofibroblastický tumor.
- **Hyperplastické procesy**
  - o hyperplastické procesy jsou někdy natolik vystupňované, že je obtížné je makroskopicky a někdy i mikroskopicky odlišit od pravého nádoru.
    - o např. chronický zánět tlustého střeva, ulcerózní kolitida s pseudopolypózní hyperplazií sliznice
    - o uzlovitá hyperplazie:
      - pseudotumor vznikající nadměrným růstem diferencované tkáně v závislosti na zvýšení trofických vlivů regulujících růst příslušné tkáně nebo jejích částí.
      - patří sem hormonálně podmíněné uzlovité hyperplazie typu nodózní strumy podmíněné různou reaktivitou tkáně štítné žlázy na růstové stimuly.
      - další častou hyperplazií je uzlovitá hyperplazie prostaty, která vzniká u starších mužů hormonální nerovnováhou.
      - za uzlovitou hyperplazii postihující celý orgán může být považována jaterní cirhóza.
      - některé typy těchto hyperplazií představují riziko transformace do autonomního nádorového procesu (některé typy jaterních cirhóz), jiné toto riziko nepředstavují (uzlovitá hyperplazie prostaty).
  - o tzv. pseudoepiteliomatózní hyperplazie
    - některé epitelie mohou při chronickém zánětu proliferovat do té míry, že je problematické je odlišit od pravého nádoru.
    - pseudoepiteliomatózní hyperplazie dlaždicového epitelu v okrajích kožního vředu, nejčastěji bércového. Při přetrvávajícím zánětu lze u dlouhodobě probíhajících hyperplazií epitelu pozorovat cytologické změny buněk a poruchy architektury epitelu, které se vyznačují odklonem od fyziologické diferenciace buněk a tkáně. Tyto procesy pak označujeme jako dysplastické pochody, dysplazie. S jejich přetrváváním může postupně nastat deregulace růstu a přechod v jasný autonomní proces.

## - **Hamartom**

- je ložisko místně příslušné zralé tkáně, která je ale chybně zapojená do architektiky orgánu - jedná se o poruchu embryonálního vývoje.
- příkladem je např. chondrohamartom plic, což je kulaté pseudotumorózní ložisko v plicním parenchymu tvořené zralou chrupavkou, vzniklé pravděpodobně vývojovým odštěpkem z bronchiální chrupavky. Na zobrazovacích vyšetřeních však takové ložisko může imponovat jako plicní nádor.
- v některých případech je mnohočetný výskyt hamartomů spojen s určitými geneticky podmíněnými syndromy (např. Cowdenův syndrom, Peutz-Jeghersův syndrom, tuberózní skleróza).
- hamartomy většinou rostou současně s okolní tkání, mohou se tedy zvětšovat; ustane-li růst tkáně, neroste ani hamartom.
- hamartomy mohou působit viditelné deformace tkáně a mohou být důležité v diferenciální diagnóze ložiskových lézí při zobrazovacích vyšetřeních.
- poznámka: V některých případech je dnes hranice mezi hamartomem a skutečným benigním nádorem neostrá (např. v případě hemangiomů a lymfangiomů nebo u rhabdomyomu srdce). U některých lézí klasifikovaných jako hamartomy byla prokázána klonalita, tedy se možná jedná o skutečné benigní nádory. Vzhledem k příznivému biologickému chování jak benigních nádorů, tak hamartomů, ale nemá poněkud akademický problém s přesným biologickým zařazením těchto lézí vliv na léčbu ani na prognózu pacienta.

## - **Heterotopie (choristomy)**

- ložiskové agregáty normální tkáně, avšak v aberantní lokalizaci - např. heterotopie pankreatické tkáně ve stěně žaludku, nebo drobné okrsky tkáně kůry nadledvin v ledvině, v plicích nebo v ovariích.
- většinou nemají větší klinický význam; extrémně vzácně ale mohou být místem vzniku skutečného nádoru v paradoxní lokalizaci - např. karcinomu kůry nadledviny v ovariu.

## - **Patologické ukládání cizorodého materiálu**

- makroskopicky může budit dojem nádoru např. ložisko depozice amyloidu, urátových krystalů (dnave tofy při dně), mukopolysacharidů (ganglion) nebo tuků (xantelasma).

## - **Cysty**

- cysta je dutina s vlastní epitelovou výstelkou
- podle obsahu - serózní, mucinózní, mazové, rohové, hlenové
- podle četnosti - solitární cysta, mnohočetné cysty - cystóza; při prostoupení orgánu cystami hovoříme o polycystóze
- Retenční cysty
  - vznikají uzávěrem vývodu žlázy, sekret žlázy se hromadí před překážkou a dilatuje vývod; výstelka cysty pak propadá tlakové atrofii.
  - aterom - retenční cysta mazové žlázy. Kulovitý, až několik centimetrů velký uzel v kůži. Stěnu tvoří tlakově atrofický dlaždicový epitel, obsahem jsou šupiny epidermis a maz
  - mukokéla - retenční cysta malé slinné žlázy, často na sliznici tváře, na dolním rtu, na měkkém patře nebo na spodině dutiny ústní. Pokud dojde tlakem k ruptuře mukokély, vzniká v okolních měkkých tkáních zánět s resorpcí uvolněného hlenu makrofágy - tzv. mukofagický granulom.

- ranula - retenční cysta podjazykové slinné žlázy se serózním obsahem
- comedo – drobná retenční cysta, která vzniká retencí rohových šupin a zahoustlého sekretu mazové žlázy v ústí vlasového folikulu, makroskopicky bývá na povrchu viditelná černá čepička".

#### ○ Implantační cysty

- vznikají zavlečením epitelu do vazivového stromatu, kde se normálně epitelové struktury nevyskytují. Vznikají při traumatech nebo při zánětu
- epidermoidní cysta - cysta vystlaná dlaždicovým epitelem většinou na dlaních, vzniká po menších traumatech rukou. Má vzhled drobného tuhého uzlíku.

#### ○ Hyperplastické cysty

- mívají hormonálně podmíněný původ v hormonálně dependentních orgánech (mléčná žláza, ovaria a prostata)
- hormonálně indukovaná hyperplazie výstelky vede k dilataci žlázy nebo jejího vývodu.
- takto vznikají například cysty v rámci tzv. cystické mastopatie při fibrocystických změnách mléčné žlázy.

#### ○ Fetální cysty

- vznikají z poruch vývoje orgánů
- příkladem je cystóza ledvin - polycystické ledviny
- dále vznikají nedokonalým uzavěrem embryonálních štěrbin
  - v případě neuzavření ductus thyreoglossus vznikají tzv. mediální krční cysty
  - v případě neuzavření žaberních výchlipek vznikají laterální krční cysty (též zvané branchiogenní cysty)
  - ze zbytků epitelu při uzavírání embryonálních štěrbin a splývání výběžků tvořících obličej vznikají v čelistech tzv. fisurální cysty

#### ○ Parazitární cysty

- někteří parazité mohou přežívat v lidském organismu ve formě parazitárních cyst (boubelů) a to v různých orgánech (např. svaly, játra, CNS).
- nejčastěji se jedná o parazitární cysty tasemnic - Taenia solium (cysticerkóza), Echinococcus granulosus (cystická echinokokóza) a Echinococcus multilocularis (alveolární echinokokóza)

#### ○ Pseudocysta

- dutina bez vlastní výstelky
- vznikají v důsledku rozpadu tkáně po nekróze (postnekrotické pseudocysty) nebo po zhojení krvácení (posthemoragické pseudocysty)
- Dalším příkladem pseudocysty je absces (dutina vyplněná hnisem)

## 2. Kritéria benignity a malignity nádorů, prediktivní a prognostické znaky, TNM klasifikace

### Nádory benigní a maligní

- podle charakteru biologického chování se nádory rozdělují na benigní (nezhoubné) a maligní (zhoubné)
- existuje však skupina nádorů v zóně mezi těmito dvěma extrémy - tzv. potenciálně maligní nádory ○ nazývané též nádory hraniční malignity (angl. „borderline tumors“) nebo nádory nejistého biologického chování.
  - tyto nádory se většinou chovají benigně, ale mají v některých případech schopnost rozvinout vlastnosti maligního nádoru.

|                | BENIGNÍ             | MALIGNÍ                                  |
|----------------|---------------------|------------------------------------------|
| STRUKTURA      | diferencovaná       | ztráta diferenciac, různorodost          |
| CYTOLOGIE      | bez atypií          | atypie – polymorfismus                   |
| RŮST / HRANICE | expanzivní / přesné | infiltrativní / invazivní a destruktivní |
| OPOUZDŘENÍ     | časté               | zpravidla není                           |
| RŮST           | pomalý, periody     | trvalý, rychlý růst                      |
| METASTÁZY      | žádné               | ano, četnost a množství různé            |

### Rychlost nádorového růstu

- **Benigní nádory**
  - rostou obvykle pomalu, po dobu měsíců až let
  - pomalý růst však může být dočasně povzbuzen - např. růst benigního leiomyomu dělohy může akcelarovat během těhotenství
    - limit expanze – růst v omezeném prostoru. Adenom hypofýzy může v oblasti sella turcica sice lokální prostor zvětšovat tlakovou atrofií okolních struktur, včetně kostí, ale zároveň může stlačením cévního zásobení v omezeném prostoru nekrotizovat.
- **Maligní nádory**
  - vyšší růstová aktivita
  - některé zpočátku rostou pomalu a až později (odstup měsíců až let) dochází k růstové akceleraci, což většinou svědčí o tom, že se v nádoru vyseletoval agresivní subklon nádorových buněk
    - rychlost růstu souvisí s úrovní diferenciac. Rychle rostoucí nádory bývají níže diferencované, protože veškerá energie a proteosyntéza v buňce se vyčerpají na podporu rychlosti růstu, a nemohou tedy přispět k vyžrávání vznikající populace buněk.
    - dále růst závisí od krevního zásobení a schopnosti indukce novotvorby cév.

- výjimečně mohou některé zhoubné nádory regredovat až téměř vymizet (imunitní mechanismy, nekrotizace), zatímco jejich metastázy rostou trvale a vedou ke smrti nemocného (melanom, choriokarcinom). Paradoxně se tak může stát, že v době diagnózy onemocnění (v pokročilém stavu) již není možné primární nádor najít.
- ačkoli je růst maligních nádorů rychlejší než u benigních nádorů, prakticky nikdy nedochází k tomu, že by nádor „rostl před očima“.
  - maligní nádory většinou rostou několik měsíců (ale spíše roky) před svou klinickou prezentací.
  - dojde-li k náhlému zvětšení objemu nádorové tkáně, je tomu většinou kvůli sekundárním cirkulačním změnám v centru nádoru (prokrvácení, edém nebo nekróza).
- příkladem extrémně rychlého růstu je Burkittův lymfom. Jde o nádor z B-lymfoidních buněk, u kterého je v určité fázi vývoje celá buněčná populace nádoru schopna se zdvojnásobit přibližně za 24h

### Stupeň diferenciaci a anaplázie

- nádorové buňky mají většinou schopnost alespoň částečně se diferencovat v buňky morfologicky i funkčně podobné buňkám výchozí tkáně
- anaplázie je označení pro opačnou vlastnost, tedy pro stupeň dediferenciaci – jako anaplastické bývají označovány nádory s nejnižším stupněm diferenciaci.
- **Benigní nádory**
  - skládají se z vysoce diferencovaných nádorových buněk
  - někdy až do té míry, že jsou obtížně odlišitelné od svých nenádorových protějšků.
    - např. leiomyom dělohy je tvořen pruhy hladkosvalových buněk prakticky stejné morfologie jako hladkosvalové buňky myometria. Nádorové buňky jsou bez morfologických atypií a mitotická aktivita nádorových buněk je minimální.
  - strukturálně však tkáň benigního nádoru vždy vybočuje z normy, zvláště není schopna napodobit mikroanatomické uspořádání v normální tkáni
    - např. hepatocelulární adenom - může být cytologicky vysoce diferencovaný, ale strukturálně nedokáže vytvořit lobulární stavbu jaterní tkáně s portálními poli a centrálními žilami
  - jejich diferenciaci je uniformně sfázovaná – tj. nevyskytují se v nich buňky nediferencované, nebo různá stadia diferenciaci současně
  - většinou mají zachovalou funkční výbavu.
    - např. benigní nádory endokrinních žláz mají zachovalou schopnost hormonální funkce, což vede k charakteristickým klinickým příznakům vyvolaným zvýšenými hladinami příslušných hormonů.
- **Maligní nádory**
  - zpravidla nižší stupeň diferenciaci než benigní nádory
    - charakteristické širokým spektrem diferenciaci buněk, od buněk cytologicky i funkčně zralých po zcela nediferencované (=anaplastický nádor)
    - stupeň dediferenciaci koreluje u maligních nádorů s jejich vyšší proliferací aktivitou, agresivitou, ale také s nižší funkční výbavou nádorových buněk.

- dobře diferencované dlaždicobuněčné karcinomy mají schopnost produkovat keratin (vykazují rohovění - keratinizaci), níže diferencované dlaždicobuněčné karcinomy nerohoví.
- podobně se s rostoucím stupněm anaplázie u maligních nádorů ze žláзовého epitelu (adenokarcinomů) snižuje schopnost hlenotvorby.
- dobře diferencované nádory z fibroblastů produkují do svého intersticia velké množství kolagenu, jehož množství se snižuje u nádorů hůře diferencovaných
- stupeň organoidního uspořádání tkáně - dobře diferencované maligní nádory dokážou rekapitulovat uspořádání výchozí tkáně
  - např adenokarcinomy tubulárních žláz (např. v GIT) mají ve svých dobře diferencovaných formách tubulární uspořádání, s rostoucí anaplázií však dochází k solidifikaci (nádorové buňky rostou v solidních pruzích nebo čepech) či disociaci (nádorové buňky rostou jednotlivě, bez koheze k okolním buňkám).
- cytologické známky anaplázie (tzv. atypie):
  - pleomorfie (polymorfie, anizocytóza) - kolísající velikost a tvar buněk.
    - vysoký stupeň buněčných atypií, kterými se nádor cytologicky i strukturálně zcela vymyká jakékoli normální tkáni
    - čím větší je pleomorfie nádorových buněk, tím nižší je stupeň jejich diferenciace.
    - s rostoucí pleomorfií se v nádoru mohou objevovat buňky až bizarních tvarů a velikostí, někdy i vícejaderné.
  - zvětšená velikost jader
  - zvýšený nukleocytoplazmatický index - disproporčně velké jádro v poměru k cytoplazmě
  - tvar jader je nepravidelný, jádra jsou často laločnatá
    - někdy dochází k precipitaci chromatinu podél jaderné membrány a jádra pak nabývají tzv. vezikulární vzhled.
  - hyperchromazie jader - chromatin bývá zmnožený a hrubě uspořádaný
  - změny jadérek - buňky mají někdy v jádře výrazné (prominentní) jadérko, což odráží zvýšenou produkci nukleoproteinů.
  - ztráta polarity - například jádra epitelových buněk bývají fyziologicky lokalizovaná blízko bazální membrány, v nádorových buňkách jsou pak lokalizovaná v cytoplazmě nahodile, tj. bez bazální polarity.
  - mitotická aktivita – je tím vyšší, čím nižší je diferenciace nádoru
    - morfologicky se projeví přítomností mitotických figur, a to buď typických, nebo atypických
    - atypické mitózy se projevují tvorbou atypických mitotických vřeten, tripolárních nebo multipolárních

## Biologické chování a makroskopická morfologie

### - Benigní nádory

- bývají často oválné nebo kulaté
- rostou expanzivně, bývají dobře ohraničené
- nádor neinfiltruje okolní tkáň, spíše je roztlačuje
- v okolním nenádorovém parenchymu lze sledovat známky tlakové atrofie.

- mohou být ohraničeny vazivovým pouzdrém, které vzniká ze stromatu okolní nenádorové tkáně fibroprodukcí v reakci na pomalu se rozpínající nádorovou masu.
- někdy (např. u hemangiomů) nemusí být hranice ostrá, takže napodobují infiltrativní růst zhoubných nádorů. Benigní nádory však v místě svého vzniku zpravidla do okolí neprorůstají a okolní tkáně neničí jinak než tlakovou atrofií.
- jsou často volně pohyblivé vůči okolní tkáni a většinou homogenní ve svém složení
- nikdy nemetastazují.

#### - **Maligní nádory**

- mají nepravidelný tvar, jsou většinou neohraničené
- mají tendenci k prorůstání do okolí.
  - tento lokální růst může mít dvě podoby
    - invazivní - nádorová tkáň ničí a nahrazuje normální tkáň v okolí nádorem
    - infiltrativní - do okolní tkáně prorůstají (infiltrují) jednotlivé nádorové buňky, ale původní struktura tkáně může zůstat víceméně zachována. Je podstatně hůře patrná hranice mezi nádorem a okolní zdravou tkání
- některé pomaleji rostoucí maligní nádory mohou být opouzdřené, avšak pouzdro je přerušováno invazí nádorových čepů do bezprostředního okolí. Příkladem je folikulární karcinom štítné žlázy, který lze odlišit od folikulárního adenomu právě invazí přes pouzdro nádoru (a také podle angioinvaze)
- regresivní změny (prokrvácení, ischemické nekrózy) bývají kvůli jejich překotnému růstu častějším jevem než u benigních nádorů
- většina má schopnost zakládat metastázy ve vzdálených lokalizacích, přítomnost metastáz ale není podmínkou klasifikace nádoru jako maligního

#### **Klinické projevy**

- maligní nádory ohrožují život každého postiženého jedince.
- i benigní nádory mohou svou lokalizací, útlakem okolních struktur, oběhovými poruchami, hormonální aktivitou, infekcí nebo ulcerací a krvácením způsobit závažné komplikace nebo přímo úmrtí.
- lokalizace – je významná u všech nádorů
  - nádory vyskytující se blízko povrchu těla nebo tubicovitých orgánů mohou zvrhovat, s ulcerací hrozí infekce a krvácení.
    - nádory rostoucí v uzavřených a nepoddajných prostorech (nitrolebí, míšní kanál) vyvolávají závažné komplikace.
      - i benigní nádor (adenom) v oblasti Vaterské papily může způsobit obstrukci žlučových cest s cholestázou a ascendentními infekcemi žlučových cest
    - nádory rostoucí v CNS - i zcela benigní nádor může útlakem vitálních struktur způsobit závažné problémy a nezřídka i smrt
    - stopkatý nádor ve střevě může vést k obstrukci trávicí trubice a vtažením do distální části střeva spolu s částí střevní stěny přivodit tzv. intususcepci střeva. Následují oběhové poruchy a hemoragická infarzace střeva.
    - maligní nádory mohou infiltrovat přilehlé tkáně a poškozovat jejich funkci - mohou destruovat nervové pleteně, čímž způsobují bolest, nebo porušit stěnu cév s následným krvácením

- hormonálně aktivní nádory - mohou vyvolávat příslušné syndromy z neřízené tvorby hormonů.
- ○ častější u nádorů benigních, diferencovaných než u maligních protějšků, které bývají endokrinně němé
  - např. benigní nádor z juxtaglomerulárních buněk ledviny produkující renin může způsobit těžkou, život ohrožující hypertenzi s možným krvácením do CNS.
- nádorová kachexie
  - celkový stav nemocného spojený s hubnutím, zejm. u maligních nádorů
  - vyvíjí se celková slabost, nechutenství, anemizace, nastává váhový úbytek
  - u nemocných s maligními nádory zůstává energetický výdej přiměřeně vysoký a bývá zvýšený bazální metabolismus (při hladovění z jiných příčin je celkový metabolismus snížen).
    - kachexie není způsobena nutričními potřebami nádoru. Kachexie vzniká následkem působení faktorů, mezi něž patří zejména cytokiny produkované nádorem a buňkami imunitního systému.
    - na vzniku kachexie se významně podílí TNF produkovaný makrofágy reagujícími na nádorovou tkáň nebo nádorovými buňkami samotnými. Tento faktor potlačuje chuť k jídlu, vzniká nechutenství, a z metabolického hlediska přímo inhibuje působení lipoproteinové lipázy. Tím brání uvolňování mastných kyselin z lipoproteinů.
    - tzv. faktor mobilizující proteiny (proteolysis inducing factor) způsobuje degradaci proteinů kosterní svaloviny. U nemocných s nádory je jeho aktivita zvýšena.
    - kromě odstranění nádoru (chirurgicky, zářením, chemoterapií) lze rozvoj kachexie ovlivnit jen obtížně.
- paraneoplastické syndromy
  - v některých případech může jejich symptomatologie představovat časnou manifestaci dosud skrytého nádoru
    - mohou být natolik klinicky závažné, že samy o sobě způsobí úmrtí (například vznikem tromboembolické příhody)
    - nejčastěji Cushingův syndrom, hyperkalcémie, trombózy a nebakteriální endokarditida.
    - Cushingův syndrom vzniká na základě ektopické tvorby ACTH nebo polypeptidu podobného ACTH nádorovými buňkami.
    - hyperkalcémie je u maligních nádorů způsobena syntézou proteinu s funkcí napodobující funkci PTHrP. Tento protein tvoří nádorové buňky de novo. Jde o polypeptid, který aktivuje osteoklasty. Spolupůsobí i další faktory, zejména TGF- $\alpha$ . Hyperkalcémii mohou způsobit rovněž osteolytické metastázy ve skeletu, ty ovšem mezi paraneoplastické syndromy nepatří.
    - jedním z paraneoplastických syndromů je také zvýšená krevní srážlivost se vznikem žilních trombóz a nebakteriální trombotické endokarditidy.

## **Prediktivní znaky**

- prediktivní marker – předpovídá (predikuje), která léčba bude pro daného pacienta nejvhodnější
- prognostický marker – poskytuje informaci o vyhlídkách (prognóze) nemocného, tedy jak se bude onemocnění u konkrétního pacienta pravděpodobně chovat
- prediktivní diagnostika
  - slouží ke zpřesňování a lepšímu cílení léčby nádorových onemocnění
  - spočívá v detekci znaků v nádorových buňkách, jejichž přítomnost je jedním ze zcela zásadních faktorů rozhodujících o tom, který typ systémové terapie je pro daného pacienta optimální
  - tyto prediktivní znaky mohou mít povahu abnormálně exprimovaných či naopak chybějících proteinů, přestaveb genů či bodových mutací
- cílená léčba (biologická léčba)
  - forma personalizované terapie – maximální klinický benefit a současně minimalizace nežádoucích účinků pro konkrétního pacienta
  - vychází z předpokladu, že v patogenezi nádorů hraje roli unikátní genetická změna, tzv. řídící mutace (driver mutation)
    - je zodpovědná za aktivaci některé ze signálních drah, která vyústí v nekontrolovaný buněčný růst, invazivitu apod.
    - pokud je možné některým lékem tuto signální dráhu zablokovat, je buněčná proliferace zpomalena či zcela zastavena
    - mutace, které lze takhle ovlivnit se označují jako „drugable mutations“ – lékem zasažitelné
- principy biologické léčby:
  - navázání monoklonální protilátky, které vede k označení nádorových buněk, čímž se stanou lépe rozpoznatelnými pro imunitní systém
  - odblokování některých kontrolních bodů imunitní reakce (tzv. checkpointy) a tím zvýšení schopnosti imunitního systému rozpoznat a ničit nádorové buňky
  - blokáda signální dráhy, na které je buňka závislá – oslabení růstových schopností nádorových buněk
- rezistence
  - v horizontu několika měsíců může u nemocného vzniknout rezistence, a léčba dříve či později selhává a dochází k recidivě
  - dochází k vyselektování rezistentního klonu nádorových buněk, které již nejsou na dané cílitelné řídící mutaci závislé
- metodika prediktivního testování
  - imunohistochemie
    - stanovení přítomnosti různých proteinů v histologických tkáňových řezech, či v cytologických nátěrech
    - může být používána jako kvalitativní marker (určitý marker je/není přítomen), nebo kvantitativní (intenzita barvení koreluje s množstvím detekovaného markeru)

- in situ hybridizace
  - metoda detekující signály jednotlivých genů v jádře buněk
  - může sloužit k detekci různých typů genových přestaveb, nebo k vyhodnocení kvantitativních změn
- PCR (polymerázová řetězová reakce)
  - principem je opakovaná replikace nukleových kyselin pomocí termostabilní polymerázy
  - detekce a analýza nasyntetizovaného produktu se provádí buď po skončení PCR (gelová elektroforéza), nebo pro kvantifikaci už v průběhu samotné PCR pomocí fluorescenčních barviv
- konkrétní příklady prediktivního testování
  - karcinom prsu
    - exprese hormonálních receptorů ER (estrogenové) a PR (progesteronové)
    - protein HER-2/neu
      - patří do rodiny receptorů pro epidermální růstový faktor (EGFR)
      - po dimerizaci receptoru je nastartována signální kaskáda vedoucí ke zvýšené proliferaci, zablokování apoptózy, zvýšené vaskularizaci nádoru a vyššímu metastatickému potenciálu
      - pokud je zvýšeně exprimován, místo desítek tisíc molekul na povrchu normálních buněk jsou jich stovky tisíc až miliony
      - pozitivita HER2 bývá častější u nádorů nízké diferencovanosti, častěji u karcinomů ductálních než lobulárních
      - se zavedením monoklonální protilátky proti HER2 se stal HER2 ze znaku čistě prognostického rovněž markerem prediktivním
  - kolorektální karcinom - mutace genu RAS
  - maligní melanom – BRAF, RAS, NF1, triple wild-type (=žádná z uvedených mutací)
  - karcinom plic – EGFR

### **Prognostické znaky, TNM klasifikace**

- pro odhad klinického chování nádoru, tedy prognózy onemocnění, je kromě vlastní diagnózy příslušné jednotky nutné posoudit:
  - stupeň její malignity, tzv. grading
  - rozsah onemocnění - stadium rozvoje nádorového onemocnění, tzv. staging.

#### **Grading nádorů**

- je kvalifikovaným odhadem stupně agresivity nádoru na základě:
  - cytologické a strukturální diferencovanosti nádorových buněk
  - podle proliferační aktivity nádoru
- stanovuje se u každé nozologické jednotky odlišně a jeho přesný popis je u každého zkoumaného nádoru uveden ve speciálních příručkách.

- většinou se hodnotí:
  - charakter růstu nádoru
  - stupeň diferenciacie nádorových buněk
  - jaderné atypie
  - mitotická aktivita
  - přítomnost nekróz
- grading maligních nádorů je nejčastěji třístupňový:
  - grade 1 - dobře diferencovaný maligní nádor
  - grade 2 - středně diferencovaný maligní nádor
  - grade 3 - nízce diferencovaný (nediferencovaný, anaplastický) maligní nádor -
 třístupňový systém se užívá u většiny karcinomů a u některých sarkomů.
- systém může být ale i čtyřstupňový (karcinomy ledviny, nádory CNS) nebo dokonce více stupňový (karcinomy prostaty - tzv. Gleasonovo skóre)
- v některých případech se zase uplatňuje dvoustupňové dělení na nádory „low grade“ a „high grade“ (např. u ovariálních karcinomů nebo některých sarkomů).

## Staging

- stanovení rozsahu onemocnění má u každé nozologické jednotky pravidla stanovená mezinárodně přijatými úmluvami – klasifikacemi.
- v onkologii se používá několik stagingových systémů.
- nejrozšířenější je systém TNM, který hodnotí tři kategorie rozsahu nádoru:
  - posouzení velikosti primárního nádoru (T – tumour)
  - postižení regionálních uzlin (N - nodes)
  - přítomnost vzdálených metastáz (M - metastasis)
- v praxi se dále rozlišuje:
  - cTNM - TNM klasifikace nádoru stanovená na základě klinického a zejména radiografického vyšetření (CT, MR)
  - pTNM – histopatologická klasifikace na základě vyšetření chirurgicky resekovaného nádoru
  - ypTNM - je-li nádor klasifikován patologem po chirurgické resekci, které předcházela onkologická terapie (tzv. neoadjuvantní léčba)
- TNM klasifikace však není jediným systémem pro stanovení rozsahu nádorového postižení.
  - např. pro gynekologické malignity (karcinomy vulvy, děložního hrdla a endometria) je používán také systém FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics).
  - ke klasifikaci maligního melanomu se používá klasifikace podle Clarka a Breslowa
  - ke klasifikaci klinického stadia lymfomů se používá klasifikace z Ann Arbor.

### 3. Nádory cév

#### Nádory krevních cév

- výskyt ve kterékoliv lokalizaci
- vznikají především z endotelové výstelky krevních cév, ale obsahují i ostatní komponenty krevních cév - bazální membrána, hladká svalovina nebo pericyty.
- benigní nádory se označují jako hemangiomy, nádory intermediální povahy jako hemangioendoteliomy a maligní léze jako hemanangiosarkomy.

#### Pseudotumory

##### Vaskulární ektázie

- termín označující lokální dilataci cévní struktury
- teleangiektáze – trvalá dilatace původně malých cév, které vytvářejí MA patrné červené ložisko
- **Naevus flammeus („oheň“)**
  - o vaskulární ektázie, které vytvářejí různé velké růžové až červené plochy na kůži končetin nebo hlavy a krku
  - o kosmetický problém, nejčastěji v pubertě spontánně regreduje

##### Benigní nádory - hemangiomy

- sestávají z nádorových cév charakteru kapilár, žil nebo tepen a podle toho rozlišujeme hemangiomy kapilární, venózní, kavernózní, arteriální nebo arteriovenózní.
- MA: červená plošná ložiska v kůži, nebo krevnaté uzlovité útvary snadno krvácející při poranění

##### Kapilární hemangiom

- **MI:** hustě nakupené drobné uzlovité formace, tvořené kapilárami. Nádorové kapiláry tvoří bazální membrána a endotelová výstelka. Z vnější strany kapilár ojedinělé buňky charakteru pericytů.
- **výskyt:** oblasti hlavy a krku, především po narození nebo v dětském věku, mohou spontánně regredovat procesem fibrotizace
- **Pyogenní granulom** – polypoidní útvary v kůži nebo na sliznici. Nádorový původ není prokázán, může se jednat o reaktivní hyperplazii cév v místě probíhajícího hojivého procesu po traumatu. Nápadně připomíná cévnatou granulační tkáň.

##### Kavernózní hemangiom

- název kvůli podobnosti s kavernózními tělesy genitálu
- **MI:** tvořen širokými krevními prostory, oddělenými vazivovými septy obsahujícími buňky hladké svaloviny
- **Výskyt:** kůže, játra – zdroj krvácení (punkce, trauma)

**Senilní angiom (cherry angioma)** – na rtech vznikají cévní ektázie

### **Arteriovenózní hemangiom**

- arteriovenózní malformace
- nenádorová vaskulární léze tvořená cévami typu arterii, vén a arteriovenózními spojkami
- útvar tvořený konvolutem tlustostěnných a tenkostěnných cév oddělených vazivovým stromatem
- tato léze vytváří zkrat, kterým proudí arteriální krev přímo do žilního řečiště
- **Výskyt:** kůže končetin, mozkové pleny
- vzhledem k přítomnosti arteriovenózních spojek může být onemocnění spojeno s hypertrofií končetiny, srdečním selháním, konzumpční koagulopatií

### **Angiomatóza**

- difúzní forma hemangiomu, postihuje rozsáhlé oblasti těla

## **Intermediární a maligní nádory**

### **Hemangioendoteliom**

- low grade maligní nádor, lokálně agresivní, velká tendence k vzniku recidiv, vzácně metastazují
- např. epiteloidní hemangioendoteliom
  - o obvykle postihuje měkké tkáně končetin, ale postihuje i orgány – plíce, játra, kosti
  - o lokálně agresivní recidivující nádor, může zakládat metastázy
  - o nádor typicky vázaný na cévu, jejíž stěna je prostoupena skupinami nebo jednotlivými endotelovými buňkami epiteloidního charakteru

### **Kaposiho sarkom**

- lokálně agresivní endotelový nádor vyskytující se v kůži, na sliznicích, ve vnitřních orgánech - odlišují se 4 varianty:
  - o klasická varianta – starší muži, středozemní oblast
  - o endemická forma – děti, Afrika
  - o iatrogenní forma – imunosuprimovaní, po transplantaci
  - o u pacientů s AIDS – nejagresivnější chování – nejčastěji oblast nosu
- etiologie: HHV-8
- **MA:** mnohočetné hyperpigmentované až sytě fialové léze na kůži a sliznicích dutiny ústní nebo GIT; ložiska přecházejí ze stadia makul do kožních papul a nakonec do stadia nodulů
- **MI:** u všech forem téměř identický - proliferace jemných cév a samostatných větvenitých nádorových endotelií.

### **Hemangiosarkom**

- maligní nádor z endotelií, napodobují primitivní cévní struktury.
- nádorové endotelové buňky mají všechny znaky maligního procesu – buněčné atypie, polymorfie jader a vysoká mitotická aktivita.
- kromě primitivních cévních formací obsahuje oblasti s epiteloidními a větvenitými nádorovými buňkami
- **MA:** poměrně rychle rostoucí tužší červenofialové uzly, u povrchových s tendencí k ulceracím

## Pericytické a perivaskulární nádory

### Myopericytom

- benigní cévnatý nádor, ve kterém dominují buňky hladké svaloviny koncentricky uspořádané kolem cévních struktur, většinou v několika vrstvách. Na rozdíl od glomového tumoru, není bolestivý.

### Glomus tumor

- benigní nádor
- napodobuje strukturu tzv. glomových tělísek, která jsou tvořena arteriovenózní anastomózou obklopenou modifikovanými buňkami hladké svaloviny. Vyskytují se v oblasti nehtů a uplatňují se při regulaci prokrvení distálních částí končetin
- **Výskyt:** v oblasti nehtů, vzácněji vnitřní orgány nebo kosti
- **MA:** do 1cm, provázeny bolestí – hlavně při expozici na chlad a dotek
- **MI:** cévy různého kalibru, v jejichž stěně se nacházejí glomové buňky – ty jsou obdány bazální laminou, mají okrouhlý tvar a eozinofilní cytoplazmu s aktinovými vlákny.

## Nádory z lymfatických cév

### Lymfangiom

- **Výskyt:** především kůže, ale i GIT, vnitřní orgány, kosti
- dvě formy:
  - o kapilární – drobná, někdy vyvýšená ložiska v podkoží
  - o kavernózní – bývá objemný (až 15 cm), vyskytuje se v oblasti krku u novorozenců (hygroma colli cysticum)
- někdy bez nádorového původu, někdy se vyvinou v místech poranění nebo drobného chirurgického výkonu
- **MI:** tenkostěnné cévní formace, ve kterých chybějí bazální membrány a v jejichž okolí bývají lymfocytární infiltráty. Na rozdíl hemangiomů cévní lumina obsahují proteinový bezbuněčný materiál nebo jsou zcela prázdná.

### Lymfangiosarkom

- histologicky značně podobný hemangiosarkomu. Spolehlivé odlišení je možné pouze při použití specifických markerů endotelií lymfatik.
- Většinou vznik v terénu dlouhotrvajícího lymfedému – např. po operaci karcinomu prsu

## 4. Nádory tukové tkáně

### Lipom

- benigní nádor ze zralých adipocytů, patří mezi nejčastější mezenchymové nádory
- **MA:** v podkoží kulovité nebo mírně laločnaté útvary měkké konzistence, žlutá barva na řezu; většinou víceméně zřetelné pouzdro
- vyskytuje se i v intermuskulární lokalizaci
- **MI:** téměř se neliší od zralých adipocytů
- **Varianty:**
  - o angiolipom – příměs cév
  - o myolipom – svazečky hl. svaloviny
  - o chondroidní lipom – příměs chondroidní matrix
  - o lipoblastom – připomínající fetální tukovou tkáň, vyskytují se v prvních letech života, mohou být přítomný již při narození. Na rozdíl od klasických lipomů je zde příměs nezralých adipocytů, které odpovídají lipoblastům, vyskytujícím se v tukové tkáni v embryonálním období.

### Hibernom

- relativně vzácný, z hnědé tukové tkáně
- **MI:** buňky s drobně vakuolizovanou cytoplazmou; v cytoplazmě drobné kapénky fosfolipidů.
- **Výskyt:** mladí jedinci v oblasti končetin, trupu a hlavy

### Liposarkom

- ve stejných lokalizacích jako lipom, typicky v retroperitoneu a hlubokých svalových lóžích končetin
- **MI:** přítomnost lipoblastů – maligní tukové buňky, větší, někdy zmnožená jádra obsahující více chromatinu, jedna nebo více drobných vakuol v cytoplazmě. Nádory jsou výrazně buněčnější, četnější mitózy
- **MA:** multinodulární léze žlutavé barvy s ložisky nekrózy
- rozlišují se 3 formy:
  - o dobře diferencovaný liposarkom:
    - tvořen poměrně zralými adipocyty + lipoblasty
    - patří mezi low grade sarkomy, nemá tendenci k metastázování, dobrá prognóza
    - v povrchových lokalizacích po resekci nemá tendenci k recidivám, hlouběji uložené recidivují a mají lokálně agresivní chování
  - o myxoidní liposarkom:
    - převážně v končetinách
    - tvořen drobnými univakuolárními buňkami, připomínajícími buňky pečetního prstenu (obsahují ale tuk, nikoli mucin)
    - low grade sarkom, avšak může dojít k maligní progresi – může se objevit komponenta z malých nezralých buněk, která změní biologické chování na high grade sarkom s tendencí k recidivám a metastazování
  - o pleomorfní liposarkom:
    - výskyt v končetinách, v pozdním dospělém věku
    - high grade sarkom, tvořen anaplastickými buňkami s bizarními jádry, lipoblasty mohou a nemusí být zastoupeny
    - agresivní biologické chování, metastazování, prognóza je nepříznivá

## 5. Nádory svaloviny

### Hladká svalovina

- **výskyt:** podkoží (z mm. erectores pillorum), GIT (nejč. jícen), vnitřní genitál, mezenterium, omentum

#### Leiomyom

- **MA:** dobře ohraničený bělavý útvar elastické konzistence
- **MI:** buňky s vřetenitými jádry a eozinofilní cytoplazmou vytvářejí nepravidelně se proplétající svazky.
- pozitivita především hladkosvalového aktinu, desminu a H caldesmonu
- především v oblasti ženského vnitřního genitálu se nádory nezřídka vyskytují ve více exemplářích - lokální excize dostatečným léčebným postupem

#### Angiomyom – nádor s četnými cévami

- **Leiomyomatóza peritonea** výskyt mnohotných leiomyomů diseminovaných na peritoneu. Typicky u gravidních žen a u žen užívajících orální kontraceptiva. Některé nádory spontánně regredují po ukončeném těhotenství.
- **Epiteloidní leiomyom** - především v GIT, na rozdíl od klasického leiomyomu je tvořen buňkami epiteloidního vzhledu s eozinofilní nebo světlou vakuolizovanou cytoplazmou. Častá přítomnost buněčných atypií, avšak je zcela benigní.

#### Leiomyosarkom

- **výskyt:** především vnitřní ženský genitál a měkké tkáně, nutno s nimi počítat i jinde – kůže, kosti
- **MI:** na rozdíl od benigního leiomyomu větší buněčnost, zvýšená mitotická aktivita, buněčné atypie, nekrózy
- kritérium malignity – určení mitotického indexu, nález zvýšené mitotické aktivity nad určitou mez; počet mitóz na 10 zorných polí při velkém zvětšení

### Příčně pruhovaná svalovina

#### Rhabdomyom

- **výskyt:** srdce (kardiální rhabdomyom), měkké tkáně – hlava, krk, ženský genitál
- zcela benigní, v případě kardiálního často s tuberózní sklerózou
- **MI:** polygonální nebo ovální buňky s eozinofilní cytoplazmou, která obsahuje velké množství glykogenu.
- buňky s vakuolizovanou cytoplazmou se označují jako pavoukovité elementy – centrálně uložené jádro je jakoby zavěšeno na zbytcích cytoplazmy

## Rhabdomyosarkom

- **výskyt:** hlava, krk, genitourinární ústrojí, měkké tkáně končetin
- **MA** měkká, infiltrativně rostoucí masa
- podle MI charakteru se rozlišuje několik variant:
  - **Embryonální rhabdomyosarkom**
    - převážně u dětí ve věku 3-12 let
    - **MI:** tvořen primitivními mezenchymovými buňkami diferencovanými na různou úroveň myogeneze
    - se stoupající diferenciací mají větší množství eozinofilní cytoplazmy a nabývají protáhlého tvaru. V cytoplazmě lze někdy zachytit příčné pruhování
    - Botryoidní varianta
    - především oblast močového měchýře a vnitřního genitálu; • vytváří polypoidní uzly na povrchu sliznice
  - **Alveolární rhabdomyosarkom**
    - děti a adolescenti (mezi 10 a 20. rokem), spíše v hlubokých svalech končetin
    - MA: infiltrativně rostoucí šedobílá masa, infiltruje měkké tkáně postižené končetiny
    - MI: buňky rostou v solidních čepích, oddělených vazivovými septy; v centru čepů dochází k diskohezi buněk, na periferii naopak pevně adherují k vazivovým septům (což připomíná strukturu plicních alveolů)
    - kulaté nádorové buňky, které pouze ložiskovitě vykazují známky diferenciaci k nezralým buňkám příčně pruhované svaloviny (k rhabdomyoblastům)
  - **Pleomorfní rhabdomyosarkom**
    - častější u dospělých nad 40 let věku, vysoce maligní forma nádoru
    - vyskytuje se na končetinách
    - bizarní polygonální, kulaté nebo vřetenité elementy s různým stupněm diferenciaci, až imunohistochemie dokáže rozlišit tento nádor od jiných níže diferencovaných sarkomů

## 6. Mezenchymové nádory

- klasifikovány na histogenetické bázi v souladu s podobností se zralou adultní tkání, kterou napodobují
- většina vznik de novo bez prokazatelného etiologického agens
  - o chemické kancerogeny – herbicidy obsahující dioxiny, chlorfenoly
  - o sarkomy v jizvách nebo v okolí implantátů s PVC
  - o radiace – vznik nádoru po radioterapii karcinomu prsu
  - o virová etiologie - HHV-8 (Kaposiho sarkom), EBV (leiomyom)
  - o familiární základ – hereditární mnohotné lipomy; mutace TP53,...
- dělení dle biologické povahy
  - o Benigní – 100x častější výskyt než sarkomy; vysoce diferencované, ohraničené, s expanzivním (nikoli infiltrativním) růstem, bez tendence k recidivám
  - o Intermediární (semimaligní tumory) – lokální recidivy, nebo infiltrativní a destruktivní růst; nutná široká excize; nemají metastatický potenciál, např.fibromatózy
  - o Maligní = sarkomy – metastazují (20-100%), v závislosti na typingu a gradingu
    - low grade sarkomy – riziko metastáz 2-10%
- z obecného pohledu mají některé společné vlastnosti (existují výjimky)
  - o povrchové (podkožní) léze bývají spíše benigní; maligní bývají hluboko lokalizované
  - o ačkoli se maligní (sarkomy) mohou vyskytnout kdekoliv, nejčastěji jsou to hluboké kompartmenty dolních končetin (40%), retroperitoneum a trup (30%), horní končetiny (20%), oblast hlavy a krku (10%)
    - o metastazují na prvním místě hematogeně – nejčastěji do plic, méně často kosti - názvosloví:
    - o benigní – kmen odvozený z jejich diferenciací a koncovka -om. (lipom, hemangiom, chondrom)
    - o maligní – koncovka -sarkom (liposarkom, angiosarkom, chondrosarkom, rhabdomyosarkom)
- histologická klasifikace – založena na jejich histologické typizaci vycházející z histogenetického podkladu:
  - o nádory měkkých tkání
    - fibroblastická a myofibroblastická diferenciací
    - adipocitární diferenciací
    - hladkosvalová diferenciací
    - rhabdomyocelulární diferenciací
    - vaskulární nádory
    - nádory kostí a chrupavky
    - nádory nejisté histogeneze
    - nediferencované sarkomy
  - o nádory krevních buněk (hemoblastomy, hemoblastózy) – pro zcela odlišné charakteristiky jsou klinicky uváděny zvlášť

- MI:
  - chybění vzájemné kohezivní buněk (jako u epitelových).
  - mezibuněčná hmota je produkováána nádorovými buňkami v takové míře, že většinou obklopuje jednotlivé nádorové elementy. Například tvorba osteoidu nebo mineralizované kostní tkáně či tkáně chrupavkové je rysem specifickým pouze pro kostní a chrupavkové nádory.
  - charakteristické mezenchymové struktury příslušné výchozí tkáně. Je však nutné počítat s tím, že mezenchymové nádorové buňky jsou navzájem spojeny primitivními mezibuněčnými spoji charakteru desmosomů.
  - V intercelulárních prostorech lze u mezenchymových nádorů identifikovat struktury bazální laminy (leiomyom) a kolagenní fibrily (fibrom, fibrosarkom).
- imunohistochemicky exprese **vimentinu** (všechny mezenchymové buňky) a současná exprese některého z intracytoplazmatických proteinů, charakteristických pro danou tkáň.
  - S-100 protein - tuková tkáň
  - aktin a desmin – svalové buňky, myofibroblasty
  - faktor VIII, CD31, CD34 – endotelové buňky
- dediferencované sarkomy - sestávají ze dvou komponent tkáně různého stupně diferenciací.
  - jedna komponenta je dobře diferencovaná a lze ji odvodit ze tkáně, ze které nádor vyšel.
  - druhá komponenta má charakter málo diferencovaného sarkomu vysokého stupně malignity.
    - prognóza nádorů této skupiny patří mezi nejhorší, neboť je určována nediferencovanou složkou nádorové tkáně.

## 7. Epitelové nádory

- epitelové nádory vznikají:
  - o z povrchového epitelu - dlaždicového nebo urotelu
  - o ze žláзовého epitelu - epitely žláz s vnější a vnitřní sekrecí
- názvosloví:
  - o povrchový epitel: benigní nádor – papilom; maligní nádor - karcinom
  - o žláзовý epitel: benigní nádor - adenom, maligní nádor - adenokarcinom
    - výjimky - v některých případech se sice jedná o adenokarcinom ze žláзовého epitelu, přesto se však běžně užívá název karcinom (hepatocelulární karcinom, světlobuněčný karcinom ledviny)
- Benigní nádory:
  - o u benigních nádorů je značná diferenciace, často těžko odlišitelné od normální struktury
  - o buňky si i po nádorové transformaci udržují fyziologické funkce, zejména sekreční aktivitu.
  - o epitelové buňky mají tendenci k soudržnosti – **kohezivitu**, pomocí mezibuněčných spojů (Ecadherin, integrin).
  - o také strukturální uspořádání nádorové tkáně napodobuje u diferencovaných nádorů výchozí tkáň. Nádorové buňky tvoří svazy (trámce, tubuly, folikuly, aciny apod.).
- Maligní nádory:
  - o u maligních nádorů mizí pravidelné uspořádání a nádorové buňky mohou tvořit jen fragmenty svazů
  - o skupiny buněk nebo individuálně prostupují stroma nebo plavou v extracelulárním hleny – tzv. disociace nádoru
- o karcinomy, které tvoří převážně jednotlivé buňky nazýváme karcinomy disociované

### Makroskopický vzhled

- je často ovlivněn lokalizací
- povrchová lokalizace (na kůži, sliznici)
  - o benigní nádory
    - rostou většinou exofyticky, jejich profil může být široce přisedlý nebo polypózní
    - polyp obecně označuje patologický slizniční výrůstek, popisuje pouze makroskopický vzhled, nikoli patologickou podstatu léze (kromě nádorových polypů existují rovněž polypy nenádorové – zánětlivý polyp v nosní sliznici, hyperplastický polyp v tlustém střevě)
  - o maligní nádory
    - u karcinomů může být růst zvláště zpočátku rovněž exofytický s polypózním charakterem nádoru, při další progresi však dochází k invazivnímu šíření do okolí, jak horizontálně, tak do hloubky
    - v centru karcinomů dochází běžně k nekróze, která se při povrchové lokalizaci odloučí a vede tak k ulceraci nádoru – nádor pak získává tvar kráteru s navality okraji, které se šíří do okolí a za nimi postupuje zóna ulcerace, takže výsledný profil nádoru je miskovitý  
(často u slizničních karcinomů GIT)

- v úsecích s užším průsvitem (rektum, sigmoideum) může nádor postupně postihnout celý obvod a původně kruhovitý kráterovitý vzhled se pásovitě rozšíří po celém obvodu trubice se vznikem stenózy
- v nitru orgánů (štítná žláza, prs, játra, pankreas, ledviny, prostata)
  - benigní epitelové nádory
    - jsou zastoupeny obvykle adenomy
    - nejčastěji mají okrouhlý tvar, rostou expanzivně – nádorové struktury drží pohromadě, nepronikají do okolních tkání, jenom je odtlačují – vznik tlakové atrofie a fibrotizace
    - důsledkem je u některých benigních nádorů vznik vazivového pouzdra, které nádor ostře ohraničuje a je nenádorového původu
  - maligní nádory
    - mají invazivní růst, pronikají do okolních tkání různě širokými prstovitými výběžky, nebo tkáň infiltrují
    - výsledný tvar karcinomů v nitru orgánů je proto nepravidelný - nepravidelně kulovitý, laločnatý nebo cípatý
    - pouzdro nemusí být přítomno nebo je neúplné, v některých případech (štítná žláza, thymus) je patrná invaze přes vazivové pouzdro původně benigního prekursoru
    - v centru karcinomů často regresivní změny - ischemického původu se změknutím (nekrotizace s rozpadem), prokrvácenými úseky a bělavým jizvením

#### Mikroskopický vzhled

- do různé míry si zachovává vlastnosti epitelu, ze kterého vzniká
- základní vlastností epitelu je vzájemná soudržnost (koheze)
- mikroskopicky je často na první pohled patrné nápadné ostré ohraničení mezi parenchymem (vlastní nádorový epitel) a okolním stromatem z nenádorových fibroblastů a cév
- epitelové nádorové buňky si v benigních strukturách často zachovávají polarizaci - část bazální je přikloněna ke stromatu, opačná strana epitelu je orientovaná k povrchu
- bazální membrána může být zachována, může být nádorem narušena, nebo může zcela chybět
- podle typu epitelu mohou nádorové buňky tvořit charakteristický produkt – hlen, rohovinu, který se může hromadit extracelulárně, nebo nad povrchem epitelu
- u karcinomu se při rostoucí dediferenciaci mohou tyto vlastnosti postupně ztrácet – nádorové buňky ztrácejí kohezivitu i polaritu (disociace nádoru)
  - jejich tvar je pak zakulacený, vrетенitý, nebo jinak pozměněný
  - některé karcinomy s výraznou ztrátou diference mohou nabývat až vzhledu vretenobuněčných nebo pleomorfních sarkomů = tzv. sarkomatoidní karcinomy

#### Šíření karcinomů

- lokálním růstem – per continuitatem; implantačním rozsevem v preformovaných dutinách (zejména na serózách); lymfogenně a hematogenně
- lymfogenní šíření
  - většinou předchází hematogennímu
  - první metastázy v regionálních lymf. uzlinách
    - největší riziko metastázy je v první spádové uzlině nad nádorem – tzv. sentinelová uzlina
    - pokud se v biopsii sentinelové uzliny neprokáže metastatické postižení, často se upouští od vyšetření dalších uzlin ve vyšších etážích

- někdy mohou být lymfogenní metastázy prvním příznakem malignity (např. krční uzliny při karcinomech kořene jazyka, dutiny ústní, faryngu)
- porogenní šíření
  - implantační rozsev po serózách, prognosticky velmi nepříznivý dopad
  - rozsev po seróze se nazývá karcinóza – MA drobné kulovité nebo zrnité splývající ložiska spojené s fibrotizací serózy
  - jde o chirurgicky neřešitelný stav - hematogenní metastázy:
  - záleží na typu a lokalizaci karcinomu
  - nejčastěji postiženy plíce (pravděpodobně proto, že plícemi protéká veškerá cirkulující krev a pravděpodobnost metastáz je nejvyšší)
  - dále játra (nádory povodí v. portae), kostní dřeň (osteolytický charakter – patologické fraktury)

### Vznik epitelových nádorů

- vznikají často na sliznicích a na kůži – v oblastech rozhraní se zevním prostředím, ze kterého přichází množství různých kancerogenních faktorů (sluneční záření, na kůži, cigaretový kouř v bronších..)
- často vznikají v terénu chronického zánětu (cholecystitidy, gastritidy, ezofagitidy, kolitidy..)
- prekancerózy:
  - molekulárně poškozená populace epitelu se postupně začne odlišovat od okolních buněk i na mikroskopické úrovni = dysplázie
  - obecně jde o zvětšování jádra a jadérka, zvyšování nukleocytoplazmatického poměru, mitotickou aktivitu, poruchy polarity..
  - dysplastické změny mohou být vyjádřeny v různé míře – vznikají lehké dysplázie s mírně zvýšeným rizikem vzniku karcinomu, nebo těžké dysplázie až charakteru carcinoma in situ, který již naplňuje mikroskopický obraz maligního epitelu, avšak nedokáže zatím rozrušit bazální membránu a nemá schopnost stromální invaze

### Klasifikace

- Nádory z povrchového epitelu
  - benigní – dařdicobuněčný papilom, uroteliální papilom
  - maligní – dlaždicobuněčný karcinom, bazocelulární karcinom
- Nádory žláзовého epitelu
  - benigní - adenomy
  - maligní – adenokarcinomy
- Nádory neuroendokrinných epitelových buněk (NET)
  - karcinoid
- Ostatní
  - podvojný karcinom, nediferencovaný karcinom

## **?? Benigní nádory z povrchového epitelu – papilomy ??**

- vycházejí z dlaždicového epitelu nebo z urotelu
- rostou převážně exofyticky – makroskopicky trásnitý, bradavičnatý vzhled - papilomy často vznikají na podkladě HPV infekce

### **1) Měkký papilom**

- tvořené prstovitými výběžky (papilami), které mají stroma tvořené jen malým množstvím kolagenu s cévami; na povrchu jsou kryté dlaždicovým epitelem
- např. dlaždicobuněčný papilom uvuly, měkkého patra, laryngu, urotelový v močovém měchýři
- u dětí v laryngu často papilomatóza = mnohočetný výskyt dlaždicobuněčného papilomu
- dlaždicobuněčný papilom je benigní, z urotelu prekancerózní – při recidivách nebo progresi transformace v papilokarcinom

### **2) Fibroepitelový papilom**

- větší množství stromatu, tužší, hrubší, květákovitý vzhled; např. verruca vulgaris
- mikro: na řezu má prstovitou strukturu, na povrchu výrazné rohování (hyperkeratóza, parakeratóza) a bohatší papilárně vybíhající vazivo škáry

### **3) Invertovaný papilom**

- zrcadlový protějšek klasického exofyticky rostoucího papilomu; roste v čepích do hloubky, napodobuje invazivní růst karcinomu, vhodné vodítko pro diagnostiku je absence buněčných atypií
- nejčastěji ve vestibulum nasi, při neúplné exstirpaci recidivuje

## **Karcinom z přechodního epitelu**

- v diferencované formě se podobá urotelovému papilomu; oproti papilomu – na jednotlivých papilách je více vrstev nádorových buněk, objevují se mitózy, atypie
- existují plynulé přechody od: benigní urotelový papilom – epitelové urotelové neoplazie – carcinoma in situ – papilární epitelové nádory s nízkým maligním potenciálem – vysokostupňový papilární karcinom (má více než 6 vrstev buněk, je to nádor již zpočátku maligní)
- papilární členitost se s rostoucí malignitou stírá – jednotlivé papily splývají, vytváří se souvislejší masa nádorové tkáně
- lokálně invazivní, prorůstá do hlubších vrstev
- metastazuje lymfatickou cestou, pokročilá stadia i krevní cestou

## Další nádory epitelové

### **Podvojný karcinom**

- mají schopnost diferenciaci do dvou buněčných linií
- **Adenoskvamózní karcinom**
  - o jasně definovatelné žlázné i dlaždicobuněčné struktury
  - o vznikají pravděpodobně z rezervních buněk, které si na přechodové oblasti epitelů (např. exocervix/endocervix) udržují schopnost diferenciaci jak do nádorových dlaždicových, tak žláznových buněk
- **Adenoakantom**
  - o případ, kdy přítomnost dlaždicového epitelu v jinak jasném adenokarcinomu se jeví jako dlaždicová metaplazie
    - o vyskytuje se např. v děložním těle
- **Mukoepidermoidní karcinom**
  - o slinné, bronchiální žlázy o glandulární hlenotvorná složka (dobře diferencovaná) + dlaždicobuněčná složka (diferencující se)
  - o biologické chování nádoru je ovlivněno převažující komponentou - při převaze žláznových struktur nízkostupňový karcinom, při převaze dlaždicových epitelů je agresivnější

### **Nediferencovaný karcinom**

- v podstatě všechny karcinomy mají nediferencované (anaplastické) formy, většinou je lze zastihnout ve větší či menší míře vedle oblastí s různým stádiem diferenciaci
- existuje však samostatná **nozologická jednotka – Nediferencovaný karcinom**
  - o nejčastěji v oblasti nazofaryngu (nediferencovaný, nazofaryngeální, lymfoepitelový karcinom)
    - o nádorové čepy karcinomu jsou obklopeny lymfatickou tkání ve vazivovém stromatu, nebo jsou přímo prostoupeny hojnými lymfocyty
    - o lymfoidní tkáň se jeví jako součást nádoru a vzbuzuje představu, že se jedná o podvojný nádor z lymfoidní tkáně a epitelových buněk – jde však o nenádorovou stromální reakci, či o zbytky lymfatické tkáně nazofaryngu
    - o nádorové buňky – polygonální, s velkým jádrem, cytoplazma je hojná a neobsahuje žádné sekreční struktury ani nedochází k rohovění
    - o v jádrech nádorových buněk téměř vždy prokazujeme EBV virus
    - o velmi maligní, časně metastazuje do krčních lymfatických uzlin, poté krevní cestou do plic a kostí
    - o maligní ale ovlivnitelný terapií, u nás sporadický u mladších dospělých a dětí, v jihovýchodní Asii endemický
- **Sarkomatoidní karcinomy**
  - o dediferencované epitelové karcinomy, z původně zřetelných epitelových struktur přecházejí ve vřetenobuněčné formace připomínající vřetenobuněčný sarkom
    - o vedle keratinů se objevuje syntéza vimentinu, která může převažovat; nádorové buňky se tak podobají buňkám mezenchymovým
    - o mohou se vyvinout z dlaždicobuněčného karcinomu (např. v laryngu), z karcinomů štítné žlázy

## **Neuroendokrinní tumory (NET)**

- řadí se mezi epitelové nádory, mají znaky epitelových buněk, např. cytoskeletální intermediální filamenta, keratiny; jsou však charakterizovány tvorbou bioaminů nebo hormonů
- diferencovaná forma – méně agresivní; nediferencovaná forma – vysoce maligní
- nacházejí se v orgánech obsahující neuroendokrinní buňky – GIT, dýchací cesty, mléčná žláza, kůže,...

### **1) Dobře diferencovaný neuroendokrinní nádor = karcinoid**

- zejména GIT (nejčastěji apendix, ileum) a dýchací cesty (trachea, bronchy/plíce); vzácněji pankreas a žlučové cesty
- MI: středně velké polygonální buňky s uniformními kulatými jádry, typická přítomnost neurosekrečních granúl v cytoplazmě, průkaz stříbřením, imunohistochemicky
- nejčastěji produkce serotoninu a substance P, ale i polypeptidů hormonální povahy – gastrin, somatostatin, CCK, kalcitonin, adrenalin,...
- MA: infiltrativní růst, proniká do hlubších vrstev
- metastazuje krevní i lymfatickou cestou
- Prognóza: žaludek, duodenum, apendix – benigní (úmrtnost 3-6%), tenké střevo a další lokalizace nejisté chování (tenké střevo mortalita 20%), pokud prorůstá do svaloviny a na serózu, nebo má přes 1cm – lze očekávat metastázy
- Karcinoidový syndrom
  - o pokud metastazuje hematogenně do jater, nastává masivní tvorba biologicky aktivních látek, zejm. serotoninu
  - o klinicky – záchvatovité stavy s hypertenzí, zarudnutím kůže (tzv. flush), pocení, průjem, někdy astmatické projevy

### **2) Středně diferencovaný neuroendokrinní karcinom = atypický karcinoid**

- liší se zvýšenou mitotickou aktivitou, výraznější buněčné atypie, ložiskovou nekrotizací, nestejnou distribucí neurosekrečních granúl
- mají horší prognózu

### **3) Nízce diferencovaný neuroendokrinní karcinom**

- omezená tvorba aminů, nejčastěji plíce, vzácně GIT, larynx, kůže
- zvláštní formou je malobuněčný karcinom
  - o buňky jsou velikosti lymfocytů, okrouhlé a oválné, někdy se podobají zrnu ovsa – ovískový karcinom
  - o nejčastěji plíce, vzácně i jinde, např. prostata
- velkobuněčný karcinom – larynx
- karcinom z Merkelových buněk – kůže obličeje, končetin
- vysoce maligní, omezená terapie

## **8. Neuroektodermové nádory**

(viz otázku č. 38 – Neurogenní nádory; a otázku č. 39 – Nádory CNS)

## 9. Karcinomy z dlaždicového epitelu.

### 1) Dlaždicobuněčný karcinom (spinocelulární, skvamózní)

- jeho buňky mají schopnost diferenciaci do všech vrstev dlaždicového epitelu s převahou str.spinosum
- mezi buňkami dobře vyvinuté mezibuněčné spoje, patrné histologicky jako tzv. intercelulární můstky
- mohou rohovatět (úplně nebo částečně se zbytky jader – parakeratóza). Při invazi do stromatu nádor roste ve formě čepů, rohová vrstva se nedostává na povrch a rohové hmoty vznikají přímo uvnitř – rohové koule, kankroidové perly, připomínají vrstvy cibule
- u méně diferencovaných karcinomů rohovatění pouze v jednotlivých buňkách - monocelulární rohovatění; často se oba typy střídají v jednom nádoru
- vyskytuje se:
  - o v místech, kde dlaždicový epitel tvoří přirozený povrch - kůže, dutina ústní, larynx, farynx, jícen, anus, pochva, hrdlo děložní;
  - o v místech metaplazie – bronchiální sliznice - makroskopicky roste dvojím způsobem:
    - o exofytický
      - květákovitý útvar
      - verukózní karcinom – výhradně exofyticky rostoucí, dobře diferencovaný, těžko odlišit od dlaždicobuněčného papillomu
    - o endofytický
      - nádorová invaze do stromatu
      - na povrchu často nekrotizuje – vznik vředů, v hloubce nádorová invaze pokračuje
- u diferencovanějších forem s rohovatěním má na povrchu typicky suchý, zrnitý vzhled
- roste lokálně invazivně a destruktivně
- nejprve metastazuje lymfatickou cestou, později i hemotogenně
- vzniku často předchází prekancerózní léze – patologické epitelie vytěsňují přirozený nenádorový epitel, ale zatím nedestruuje bazální membránu – tzv. in situ transformace. Na sliznicích vývoji karcinomu předcházejí tzv. epitelové dysplazie (mírná, střední, těžká) a carcinoma in situ – odlišuje se od dysplazií ztrátou diferenciaci a polarizace buněk, přítomností atypií a atypických mitóz
- o nověji se užívá pojmu Intraepitelová neoplazie (IN) – CIN (cervix uteri), VIN (vulva), AIN (anus); hodnocena ve 3 stupních, podle vrstev, které obsahují transformované epitelie a podle atypií

### 2) Bazocelulární karcinom (bazaliom)

- vzniká z buněk podobných buňkám str.basale epidermis, nověji se soudí, že jde spíše o nádor z epitelů kožních adnex s blokem diferenciaci
- mikro: invazivní růst do dermis, tvoří nepravidelné nádorové čepy – buňky na jejich periferii tvoří palisády (buňky kolmo ke stromatu), vnitřek mozaikovitý; nádorové buňky menší, bazofilnější než u dlaždicobun. ca.; mezibuněčné spoje jsou vytvořeny, i když nejsou v běžném preparátu patrné
- Výskyt: kůže, v oblastech vystavených slunečnímu záření, nejčastěji obličej
- makro: papula, na povrchu s dilatovanými cévami, někdy pigmentovaný melaninem (může připomínat melanom)

- roste místně destruktivně
- zanedbané nádory exulcerují, rostou do šířky, destruují měkké tkáně, někdy i kosti (tzv. hlodající vřed = *ulcus rodens*; lat. *rodentia* = hlodavci)
- při nedokonalém odstranění recidivuje, ale metastazuje pouze výjimečně
  
- **Bazaloidní karcinomy = bazaliomu podobné karcinomy**
  - vznikají ve sliznicích – anus, horní část GIT, larynx, děložní hrdlo
  - jsou nejen lokálně agresivní, ale vysoce maligní, se schopností metastazovat
  - odvozeny z dlaždicového epitelu, některé se mohou diferencovat i do sekrečních buněk žláзовého charakteru
  - dříve se tyto karcinomy vyčleňovaly zvlášť jako karcinomy z přechodních buněk, ale tento pojem se už nepoužívá a navíc se snadno zaměňoval s pojmem „karcinom z průchodního epitelu“

## 10. Karcinomy žlázového epitelu, adenokarcinomy (nejčastější lokalizace, makro a mikro typy).

### Benigní nádory - adenomy

- napodobují strukturu žláz a tkání, ze kterých vycházejí – tubulární, acinózní, solidně alveolární, trabekulární, folikulární
- MA: jeví se jako kulovité uzly, zpravidla dobře ohraničené, mohou být opouzdřené, při expanzivním růstu v okolí známky tlaková atrofie
- cystadenomy – adenomy s kumulací sekretu v cystických dutinách

#### 1) Tubulární adenom

- nádorové tubuly odpovídají původním tubulárním žlázovým strukturám, žlázovým vývodům, kolickým kryptám apod.
- jeho prototypem je např. adenom tlustého střeva tvořený tubulárními formacemi
- roste většinou exofyticky, žlásky se nepravdělně aglomerují kolem fibrovaskulárního stromatu, které se s růstem adenomu prodlužuje až může tvořit stopkatý útvar vyklenující se do lumen střeva – polyp.
- polyp – obecné označení pro stopkatě exofyticky rostoucí patologická léze (je jich celá řada, např. nosní polypy nenádorového charakteru)
- v případě stopkatého adenomu - polypózní adenom
- MA: několik mm až 1 cm, méně často větší; mohou být ploché nebo vpáčené (zanořené v okolní nenádorové sliznici)
- větší tubulární adenomy mohou způsobit invaginaci střeva
- MI: výstelka méně diferencovaná než normální výstelka hrubého střeva, bazofilnější buňky, snížená sekreční činnost pohárkových buněk až úplná ztráta hlenotvorby, buňky cylindrické. Jádra oválného až protáhlého tvaru v podélné ose buněk, z bazální polohy se dostávají doprostřed nebo až apikálně
- podle diferencovanosti dělíme na adenomy s mírnou a těžkou dysplazií, jedná se o prekancerózní léze, v případě neošetření přechází v adenokarcinom

#### 2) Vilózní adenom (analog papilomu)

- méně často rostou adenomy tlustého střeva v ploše a jsou charakterizovány prstovitými výběžky - typicky v rektální sliznici
- cytologické změny podobné jako u tubulárních adenomů, vyšší riziko maligní transformace, často již diagnostikovány s invazí do submukózy
- častěji než čistý vilózní adenom se vyskytuje jako smíšená forma – adenom tubulovilózní; makroskopicky stopkatý
- mnohočetné tubulární adenomy tlustého střeva (stovky až tisíce) = adenomatózní polypóza

#### 3) Cystický adenom

- nejčastěji v ovariu – z povrchového epitelu, nebo z inkluzních epitelových struktur ve stromatu; vzácněji v pankreatu
- patogeneze: trvalá sekrece produktů nádorových buněk do lumen žlázek adenomu, sekret neodtéká, tím nastává pozvolná dilatace nádorových žlázek do makroskopicky patrných cyst.

- pokud se nádorový epitel v dilatující cystě rovnoměrně množí – jednořadá výstelka cysty, makroskopicky hladká a plochá; pokud rychleji – vznikají papilární proliferace vyklenující se do lumina cysty - papilární cystadenom (cystadenoma papilliferum)
- u těchto nádorů existují přechodné formy s nejistým biologickým chováním, označují se jako borderline cystadenomy, a jejich maligní protějšky cystadenokarcinomy
- obsah cysty:
  - o serózní – serózní cystadenom
  - o hlenovitý – mucinózní cystadenom
  - o hemoragický
- jedna cysta – unilokulární; několik cyst – multilokulární

#### 4) Folikulární adenom

- vychází z folikulů štítné žlázy, vazivově opouzdřený

#### 5) Solidní adenom

- kompaktní uspořádání nádorových buněk
- solidně trabekulární – nádorové buňky rostou v trámčích (hepatocelulární adenom)
- solidně alveolární (hypofýza)
- adenomy nadledviny mohou mít alveolární i trabekulární uspořádání
- adenomy z endokrinních žláz si často podržují endokrinní aktivitu

### Maligní nádory - adenokarcinomy

- podobně jako adenomy do jisté míry napodobují výchozí strukturu, ale většinou ztrácí schopnost terminální diferenciacie
- na makro i mikro vzhledu se významně podílí poměr stromatu nádoru
  - o carcinoma simplex – stroma a parenchym 1:1
  - o medulární karcinom – stromatu málo, tvoří jej převážně tenkostěnné cévy, nádor měkký až polotekutý
    - o skirhotický karcinom – převažuje fibrovaskulární stroma nad nádorovým parenchymem, nádor tuhý až kamenný
- většinou neopouzdrené, rostou invazivně a destruktivně do okolí

#### 1) Tubulární adenokarcinom

- v tlustém střevě ho rozeznáme od adenomu invazí do submukózy (jinak často nepoznatelné)
- růstově aktivní, četné mitózy, žlásky ztrácí pravidelný okrouhlý tvar a velikost, mohou hromadit hlen a cysticky se dilatovat
- s překotným množením nádorových buněk a postupnou invazí do střeva se postupně přestávají tvořit tubulární formace. Vznikají trámce, nepravidelné skupiny nádorových buněk, mnohdy nacházíme ve stromatu jednotlivé buňky (disociace nádorových buněk)
- některé mají tendenci k výrazné disociaci, typické tubulární nebo trabekulární formace téměř nenajdeme = difúzní karcinom

- ○ adenokarcinom žaludku; udržena schopnost tvorby hlenu, hromadění v hlenu v cytoplazmě, odtlačení jádra na periferii – buňka připomíná pečetní prsten
  - skirhotický karcinom (např. žaludek) – disociovaný karcinom spojený s výraznou tvorbou fibrózního stromatu, extracelulární tvorba hlenu je minimální; stěna žaludku tuhá, lumen zúžený; pokud tento nádor vznikne v rektu/sigmoideu, může významně stenózovat střevní lumen
  - gelatinózní karcinom – velká tvorba hlenu extra i intracelulárně; stromální komponenta je omezena převážně na tenkostěnné cévy. Výskyt opět v žaludku, méně často v tlust. střevě, mléčné žláze
- vzhledem k tomu, že koheze nádorových buněk je slabá, jsou disociované karcinomy silně infiltrativní, snadno diseminují
- metastazují všemi cestami
  - krevní – orgánové (játra, plíce), infiltrace kostní dřeně
  - po peritoneální dutině – carcinosis peritonei; u žen může postihnout ovaria (tzv. Krukenbergův nádor)

## **2) Acinární karcinom**

- typicky v prostatě
- stupeň diferenciacie je klinicky významný pro odhad prognózy a k přístupu k léčbě

## **3) Trabekulární karcinom**

- napodobuje výchozí tkáň
- hepatocelulární karcinom – napodobuje trabekulární uspořádání jaterní tkáně, ovšem bez organoidního uspořádání lalůčků
- solidní, solidně trabekulární, alveolární – karcinomy ledviny, nadledvin, plic, mléčné žlázy,...

## **4) Cystadenokarcinomy**

- podobně jako cystické adenomy nejčastěji v ováriích

## 11. Sarkomy

- = maligní mezenchymové nádory
- podle biologického chování se klasifikují jako:
  - o low grade sarkomy – maligní nádory pomalu rostoucí, ale s lokálně infiltrativním a destruktivním růstem. Mají tendenci k lokálním recidivám – nutná excize se širokým lemem. K zakládání vzdálených metastáz nedochází, nebo jen výjimečně.
  - o high grade sarkomy – maligní nádory lokálně agresivní, recidivující, mají tendenci k hematogennímu metastazování
- u benigních nádorů je vysoký stupeň diferenciaci, u maligních se postupně snižuje. U nejmalignějších už nádorové buňky nedodržují žádný vzorec uspořádání, ani známky diferenciaci na úrovni morfologické či imunofenotypické (= u nediferencovaného pleomorfního sarkomu)
- imunohistochemie – určuje směr diferenciaci. U mezenchymálních nádorů je vždy exprimován **vimentin**
  - o hladkosvalová diferenciaci – hladkosvalový aktin, desmin, h-caldesmon
  - o rhabdomyocelulární diferenciaci – desmin, sarkomerický aktin
  - o vaskulární diferenciaci – CD31, CD34, faktor VIII
  - o neuroektodermální diferenciaci – S100 protein

### Konkrétní příklady sarkomů

#### **Sarkomy cév** (viz otázka 3 – Nádory cév)

**Hemangioendoteliom**

**Kaposiho sarkom**

**Hemangiosarkom**

**Lymfangiosarkom**

#### **Sarkomy tukové tkáně** (viz otázka 4 – Nádory tukové tkáně)

**Liposarkom**

- dobře diferencovaný liposarkom
- myxoidní liposarkom
- pleomorfní liposarkom

#### **Sarkomy svalové tkáně** (viz otázka 5 – Nádory svaloviny)

**Leiomyosarkom**

**Rhabdomyosarkom**

- Embryonální rhabdomyosarkom
- Alveolární rhabdomyosarkom
- Pleomorfní rhabdomyosarkom

## Sarkomy fibroblastické a myofibroblastické (viz otázka 9 – Fibrom a jeho varianty)

### Fibrosarkom

- Myxofibrosarkom
- Fibromyxoidní sarkom

### Dermatofibrosarcoma protuberans

### Myxoidní sarkom

## Fibrom a jeho varianty

- benigní nádor čistě z fibroblastů (fibrom) překvapivě nejspíš vůbec neexistuje a toto označení se historicky uplatnilo jen pro některé léze jiného typu – např. fibrom ovaria (což je ale regresivně změněný gonadostromální nádor z buněk theky – thekom)

## Fibroblastické a myofibroblastické nádorovité léze a nádory

- nádory této skupiny sestávají buď pouze z fibroblastů, myofibroblastů (fibroblasty s aktinem, event. desminem), nebo z obou.
- ve všech případech jde o vřetenobuněčné nádory velmi proměnlivé histologické struktury
- u některých lézí z této skupiny přitom nelze nádorový charakter spolehlivě prokázat, a proto se uvažuje o jejich reaktivním původu.
- 4 kategorie
  - 1. léze reaktivního původu, kde se v etiologii může uplatňovat trauma;
  - 2. fibromatózy lokálně recidivující, ale nemetastazující
  - 3. fibroblastické a myofibroblastické proliferace vyskytující se u dětí, především v prvních letech života
  - 4. sarkomy různé biologické povahy od nízké maligních až po vysoce maligní.

### 1. Reaktivní fibroblastické léze

- **MA:** uzlovité struktury připomínající nádory, jak z makro tak i mikro hlediska; jsou ale zcela benigní
- **Etiologie:** možné uplatnění traumatu
- nodulární fasciitida, proliferativní myozitida, elastofibrom (produkce vláken elastiky), osifikující myozitida (osifikovaná ložiska ve svalové tkáni), ischemická fasciitida (u imobilizovaných v oblasti kostních prominencí)
- **Nodulární fasciitida**
  - rychle rostoucí, ale zcela benigní proliferace z fibroblastů a myofibroblastů
  - typicky se vyskytuje jako solitární, dobře ohraničený uzel na povrchových fasciích horních končetin či trupu u mladých dospělých
  - chirurgická resekce je dostačující

## 2. Fibromatózy

- infiltrativní růst, velká tendence k vzniku recidiv, nikdy nemetastazují = benigní fibroblastové a myofibroblastové afekce
- **Povrchové (fasciální) fibromatózy** - vyskytující se v souvislosti s fasciemi nebo aponeurózami
- **palmární fibromatóza (Dupuytrenova kontraktura)** – v oblasti dlaně, uzlovitá ložiska myofibroblastů, které fibrotizují. Při kontrakci vazivových struktur jsou prsty fixovány ve flexním postavení.

**plantární fibromatóza (Ledderhoseho choroba)** – identická afekce v oblasti planty

**penilní fibromatóza (Peyronieho choroba)** – vede k deformacím penisu

- **Hluboké fibromatózy** – rychle rostoucí léze, chovají se agresivněji, v muskuloaponeurotických strukturách, v extraabdominální lokalizaci a i v abdominální lokalizaci
  - o **MI**: z vřetenitých fibroblastů a myofibroblastů, uspořádaných ve svazky, které mohou invazivně pronikat i do okolních příčně pruh. svalů
  - o **Abdominální fibromatóza** - vytváří uzlovité útvary v muskuloaponeurotických strukturách břišní stěny, hlavně u žen, v souvislosti s těhotenstvím, HI: stejné jako u předchozích lézí
  - o **Intraabdominální fibromatóza** - vázané na mezenterium nebo pelvické struktury, stejný HI obraz

## 3. Fibromatózní nádory dětí

- benigní léze, v dospělosti se nevyskytují
- charakteristický MI obraz, někdy do značné míry připomínající maligní procesy mezenchymových tkání
- fibrózní hamartom dětí, infantilní digitální fibromatóza, juvenilní hyalinní fibromatóza, gingivální fibromatóza, fibromatóza krku, kalcifikující fibrózní pseudotumor, kalcifikující aponeurotický fibrom

## 4. Fibrom šlachové pochvy

- fibrom byl původně považován za nádor, který se může vyskytnout kdekoli, kde se nachází vazivová tkáň. Po rozčlenění nádorů vazivové tkáně výše uvedeným způsobem se ukázalo, že klasický fibrom vzniká vlastně jen ve šlachových pochvách, a to ještě velice vzácně.
- většinou malý nádorový uzel vytvořený z vřetenitých fibroblastů, zavzatých v kolagenním vazivu. Především v oblasti šlach rukou, s příznivou prognózou.

## 5. Fibrosarkom

- **infantilní forma** – může být založena i kongenitálně, vzácně metastazuje
- **adultní forma** – metastazuje
- **MI**: tvořeny vřetenitými fibroblasty, vytvářejícími svazky kolagenních fibril - uspořádané ve fascikly podobné hejnům mořských ryb – herring bone pattern
- oproti benigním jsou výrazně buněčnější, nádorové buňky atypické, vysoká mitotická aktivita
- **Myxofibrosarkom** – maligní fibroblastický nádor, lze v něm zaznamenat oblasti s převahou myxoidního stromatu

- **Fibromyxoidní sarkom** – střídají se okrsky nádorové tkáně se silnou produkcí kolagenu s oblastmi s myxoidní úpravou.

## **CD34+ fibroblastické nádory**

### **Extrapleurální solitární fibrózní nádor**

- výskyt kdekoliv, benigní, v 10% nutné počítat s agresivním chováním, včetně metastáz

### **Dermatofibrosarcoma protuberans**

- povrchově rostoucí semimaligní či nízce maligní sarkom, vytváří uzlovité útvary především v dermis a v podkožní tkáni hrudníku
- velká tendence ke vzniku recidiv, při kompletní exstirpaci výborná prognóza; až v 1/3 případů transformuje v sarkom (nejčastěji fibrosarkom)
- **MI**: rohožkovité uspořádání vřetenitých buněk
- **Bednářův nádor** – pigmentovaná varianta tohoto nádoru, popsáný českým patologem prof. Bednářem

## **Fibrohistiocytární nádory**

- rozsáhlá skupina afekcí různé biologické povahy, jejichž buněčná populace sestává z fibroblastů, v bohaté míře se zde vyskytují histiocyty jako nenádorová zánětlivá příměs
- buňky uspořádané ve svazky vytváří rohožkovité formace (připomínají ručně tkané koberce)

### **Fibrózní histiocytom**

- častý benigní nádor kůže a měkkých tkání, event. kostí
- atypické fibrózní histiocytomy – recidivují, zakládají metastázy

- **Obrovskobuněčný nádor šlachové pochvy**

### **Maligní fibrózní histiocytom**

- diagnóza většinou per exclusionem; vysoký stupeň malignity a špatná prognóza

## **Myxomy a myxoidní sarkomy**

### **Myxom**

- benigní nádory, které mají makroskopicky nápadnou rosolovitou konzistenci
- **MI**: obsahují velké množství řídké mezibuněčné hmoty bohaté na kyselé mukopolysacharidy. Mezibuněčná hmota je chudá na kolagenní fibrily, v mezibun. hmotě jsou volně uloženy vřetenité a hvězdčicovité buňky podobné fibroblastům
- např. intramuskulární myxom, myxom podkoží v blízkosti kloubů, myxom levé síně

## Myxoidní sarkom

- myxoidní liposarkom, fibromyxosarkom – příznivější povaha než sarkomy bez myxoidní příměsi

## Myofibroblastické nádory

- **MI:** nádory tvořené vřetenitými myofibroblasty - podobné fibroblastům, které mají v cytoplazmě současně svazky myofilament (imunohistochemický průkaz na alfa-aktin, event. desmin)
- **Myofibroblastom prsní žlázy**
- **Zánětlivý myofibroblastický nádor** – je zde také příměs zánětlivého infiltrátu, etiologie nejspíše HHV-8, nutné pozorování, ve 25% recidivy
- **Nízce maligní myofibroblastický sarkom**

## Nediferencované sarkomy

### Nediferencované sarkomy

- do této kategorie patří všechny sarkomy, u kterých se žádnou dostupnou metodou nepodaří stanovit linii diferenciaci.
- na základě mikroskopického vzhledu nádorových buněk rozlišujeme čtyři základní podtypy nediferencovaného sarkomu:
  - o nediferencovaný vřetenobuněčný
  - o nediferencovaný kulatobuněčný
  - o nediferencovaný epiteloidní sarkom
  - o nediferencovaný pleomorfní sarkom
- přibližně čtvrtina nediferencovaných sarkomů vzniká v souvislosti s předchozí radioterapií na oblast jejich vzniku
- jedná se o velmi agresivně rostoucí sarkomy se schopností rychlé vzdálené diseminace, na systémovou léčbu mají obvykle malou odpověď
- prognóza je velmi nepříznivá

## 12. Nádory smíšené a teratomy

### Smíšené nádory

- jsou tvořeny dvěma nebo několika tkáňovými komponentami identické nebo odlišné histogenetické linie a identické nebo rozdílné biologické povahy.
- možnosti kombinace odlišných nádorových typů o rozdílných biologických vlastnostech jsou značné, lze tedy vyčlenit několik skupin smíšených nádorů.

#### - 1. Smíšené mezenchymové nádory

- o představují kombinaci dvou nebo více benigních mezenchymových nádorů:
  - fibrolipom – vazivo a tuková tkáň, v kůži
  - fibroleiomyom – vazivo a hladká svalovina, v děloze
  - angioleiomyom – z cév a hladké svaloviny, obvykle v kůži
  - angiomyolipom - v ledvině
  - angiofibrom, angioleiomyolipom...
- o při zastoupení většího počtu mezenchymových nádorových složek se někdy používá označení benigní mezenchymom.
  - o více typů maligních mezenchymových nádorových složek naopak tvoří maligní mezenchymomy.
  - o pokud je nádor tvořen konkrétní diferencovanou maligní mezenchymovou složkou a zároveň obsahuje nediferencovanou mezenchymovou komponentu, používá se označení dediferencovaný sarkom, jako je dediferencovaný chondrosarkom, dediferencovaný osteosarkom, dediferencovaný liposarkom ap.
  - o v případě kombinací smíšených mezenchymových nádorů lze předpokládat, že různé nádorové mezenchymové komponenty se vyvinuly z jedné kmenové buňky, která se divergentně diferencovala (teorie kombinace).

#### - 2. Smíšené mezenchymové/epitelové nádory

- o současně obsahují mezenchymovou a epitelovou složku, přičemž jsou možné různé kombinace podle jejich biologické povahy.
  - o adenofibromy - nádory s oběma benigními komponentami (fibroadenom v prsu)
  - o adenosarkom - kombinace adenomu s maligní mezenchymovou složkou (adenosarkom dělohy)
  - o karcinofibrom - v případě opačných biologických vlastností
  - o karcinosarkom - nádory, ve kterých se kombinují a navzájem prolínají obě maligní složky
    - lze prokázat existenci dvou odlišných komponent, které jsou v kolizním vzájemném stavu (teorie kolize).
    - čtenější jsou zřejmě případy označované jako metaplastické karcinomy, u kterých se předpokládá, že došlo ke konverzi karcinomové složky během vývoje nádoru ve složku s rysy sarkomu (teorie konverze).
    - v takovýchto případech se však v podstatě jedná o populaci monoklonálních nádorových buněk stejného imunofenotypu, avšak různé histologické struktury.
    - sarkomově vyhlížející část nádoru má spíše vlastnosti sarkomatoidních karcinomů, neboť podobně jako epitelová komponenta obsahuje cytokeratiny.

- terapie by měla být shodná s léčbou karcinomů, neboť se předpokládá nižší malignita sarkomové složky.
- **3. Smíšené maligní epitelové nádory**
  - jsou nádory tvořené dvěma rozdílnými typy epitelu.
  - adenoskvamózní karcinom - jsou-li oba typy maligní, tj. nádor současně obsahuje složku dlaždicového i žlázového karcinomu
  - adenoakantomy - adenokarcinomy se známkami dlaždicové metaplazie v nádorových žlázkách
    - v případě smíšených ovariálních karcinomů lze někdy v jednom nádoru pozorovat i více epitelových struktur, a to serózní, mucinózní, endometriální, světlobuněčný a Brennerův nádorový epitel.
- **4. Smíšené germinální nádory gonád**
  - jsou tvořeny dvěma i více histologickými typy germinálních nádorů zastoupených v různém poměru a v různých kombinacích, např. seminom, choriokarcinom a teratom v jednom nádoru.

### Teratom

- Teratomy jsou smíšené nádory z germinálních buněk, které mají schopnost terminální diferenciace do všech tří zárodečných listů
- lokalizován většinou ve vaječníku nebo ve varleti
- tvoří ho různé typy tkání, ale na rozdíl od smíšených nádorů se v dané oblasti tyto tkáně normálně nevyskytují
- Makroskopicky mají cystickou nebo solidní úpravu. Cystické jsou většinou benigní.
- Histologické složení je případ od případu velice proměnlivé.
  - Teratom může mít charakter epidermoidní nebo dermoidní cysty – bývají v ní úseky dermis i s adnexy (cysta obsahující kožní maz a chlupy)
  - Jindy obsahuje nejrozmanitější tkáň - tkáň mozkovou, zuby, epitelové struktury včetně žlázek, části endokrinních orgánů, struktury svalové tkáně, chrupavky i kosti.
  - Podle zastoupení jednotlivých struktur se označují jako monodermom, bidermom a tridermom.
  - Podle vyzrálosti struktur přítomných v nádoru rozlišujeme teratomy:
    - zralé, dobře diferencované
      - tvořen dobře diferencovanými vyzrálými tkáněmi
      - u žen je zcela benigní a prakticky nikdy nemalignizuje, u mužů je potenciálně maligní
    - nezralé nediferencované
      - maligní, málo častý nádor, tvořený zcela nebo částečně z nezralých složek, které se podobají embryonální tkáni
  - Navíc mezenchymová, neuroektodermová nebo epitelová komponenta se může maligně zvrhnout v sarkom nebo karcinom, a to i v teratomech původně zcela benigního charakteru.
- Názory na původ teratomů se liší a tato otázka zůstává dosud neobjasněna.
  - Podle jednoho z výkladů teratomy vznikají ze tkání rýhujícího se vejce, které se vymanily z vlivu organizátorů růstu.
  - Uvažuje se také o zavlečení těchto tkání do ektopických oblastí nebo o jejich zadržení na dráze jejich sestupu do místa určení.

### **13. Pigmentové névy a melanoblastom (=melanom)**

(viz otázku č. 42. Prekancerózy a nádory kůže)

## 14. Gestační trofoblastická nemoc

- gestační trofoblastická nemoc je definovaná jako patologická proliferace trofoblastu spojená s probíhajícím nebo ukončeným těhotenstvím. Ačkoliv se jedná o chorobný proces postihující matku a nikoliv plod, je patologická tkáň vždy fetálního původu.
- patří sem mola hydatidosa (kompletní a parciální), invazivní mola a léze vycházející z intermediárního trofoblastu.

### Mola hydatidosa

- označení pro nenádorové proliferace vilózního trofoblastu s rizikem maligní nádorové transformace.
- moly nejsou pravými nádory, spíše je lze definovat jako abnormálně utvářenou placentární tkáň.
- vznikají v důsledku poruch při fertilizaci vajíčka a jsou proto doprovázeny charakteristickými změnami karyotypu.
- menší část hydatidózních mol se může chovat lokálně invazivně a hematogenně se šířit a tím připomínají chování maligního nádoru.
- do této kategorie spadají tři jednotky:
  - o parciální hydatidózní mola
  - o kompletní hydatidózní mola
  - o invazivní hydatidózní mola

### Kompletní mola

- o je diploidní, vzniká oplodněním prázdného vajíčka buď dvěma spermii, nebo jednou spermií, u níž záhy dochází k duplikaci DNA.
  - o kompletní mola je androgenní – veškerý genetický materiál pochází od otce
  - o embryo umírá před vznikem placentární cirkulace, a proto jsou choriové klky avaskulární.
  - o MI: difúzní edém choriových klků, v jejichž stromatu chybí cévy. Trofoblast výrazněji proliferuje
  - o neobsahuje žádné, ani rudimentární embryonální tkáně
  - o MA je děloha výrazně zvětšená, děložní dutina dilatovaná a vyplněná edematózními hroznovitými útvary, které mohou prominovat do endocervikálního kanálu.
  - o incidence je 1–2 případy na 2000 těhotenství s typickým výskytem u žen mladších 20 let a starších 40 let.
  - o klinicky se projevuje vaginálním krvácením v 16.–17. týdnu těhotenství, neadekvátním zvětšením dělohy bez přítomnosti plodu a vysokými hladinami lidského choriového gonadotropinu (hCG).

### Parciální mola

- o je triploidní a vzniká fertilizací vajíčka dvěma spermii, nebo jednou diploidní, přičemž jádro vajíčka zůstává zachováno.
  - o embryo odumírá v 10. týdnu, klky jsou již vaskularizovány.
  - o vyznačuje edémem pouze některých choriových klků a proliferace trofoblastu bez výraznějších atypií postihuje pouze část povrchu některých klků. Ve stromatu choriových klků jsou patrné cévy s fetálními erytroblasty.
  - o součástí parciální hydatidózní moly je zpravidla i embryo, které však vždy vykazuje různý stupeň malformací.

- pokud proces dospěje až do fáze plodu, ten nebývá životaschopný.
- na rozdíl od kompletní moly není doprovázena zvětšením dělohy ani výraznou elevací hCG v séru, nebývá proto zpravidla odhalena ultrazvukovým ani biochemickým vyšetřením. Většinou probíhá nediagnostikovaná pod klinickým obrazem kompletního nebo nekompletního spontánního potratu na konci prvního trimestru, který je doprovázený krvácením z pochvy.
- pokud není obsah děložní dutiny vyšetřen histologicky, nemusí být molární těhotenství prokázáno.
- **Invazivní mola**
  - je kompletní nebo parciální hydatidózní molou, u které došlo k destruktivnímu infiltrativnímu růstu choriových klků do myometria a dalších okolních struktur
    - pravděpodobnost vzniku z kompletní moly je 15%, u parciální 5%
    - někdy může prorůst až na serózu nebo do ligamentum latum uteri a její růst má tedy zřetelně destruktivní charakter. Pravidelně dochází k angioinvazi, která může být spojena se vzdálenou hematogenní embolizací choriových klků zejména do pochvy, plic a mozku. Nejedná se ale o metastázy, neboť se ložiska ve vzdálených orgánech nechovají infiltrativně. Emboly spontánně regredují.
    - klinicky i histologicky je vždy nutno vyloučit choriokarcinom, od kterého se invazivní hydatidózní mola liší přítomností choriových klků.
    - komplikace se odvíjejí od infiltrativního růstu do myometria a do cév dělohy, případně od perforace do břišní dutiny a infiltrace přilehlých pánevních struktur.
    - důsledkem bývá krvácení z pochvy.
    - vzácnou příčinou komplikací může být intraperitoneální krvácení při destrukci stěny dělohy nebo hemoragie z hematogenních ložisek ve vzdálených orgánech, zejména v plicích.

### **Choriokarcinom**

- je vysoce agresivní maligní tumor vyrůstající z gestačního trofoblastu (méně často vychází z totipotentních buněk gonád).
- vyskytuje se v 1 případě na 30 000 těhotenství.
- v 50% vzniká na podkladě kompletní moly, 25 % případů je z parciální moly a zbytek souvisí s normálním nebo ektopickým těhotenstvím.
- koncentrace hCG jsou extrémně vysoké.
- MA: solidní tumor s četnými hemoragiemi a nekrózami. Choriové klky nejsou přítomny.
- MI: je složený z anaplastického cytotrofoblastu a syncytiotrofoblastu.
- nádor časně metastazuje a k diseminaci dochází krevní cestou především do plic (50%), vaginy (30–40 %), mozku, jater a ledvin.
- chemoterapie tohoto nádoru v současné době dosahuje významných výsledků v léčitelnosti i u metastazujících případů. Špatnou odpověď na chemoterapii však mají nádory vycházející z gonád.
- „Placental site“ trofoblastový tumor
  - je vzácná léze charakterizovaná difúzní proliferací intermediárního trofoblastu v děloze po potratu nebo porodu.
    - žádné choriové klky ani části plodu nejsou přítomny.
    - proliferující buňky podobné cytotrofoblastu vykazují cytologické abnormality.
    - je obvykle benigní, postačí kyretáž.

## 15. Nádory dětského věku

|                                                                                                                                                                                                                                                                       | Přibližné % zastoupení | Věková kategorie |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|
| <b>Leukémie</b>                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>23%</b>             | <b>5-6 roků</b>  |
| Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) – více než 80% <ul style="list-style-type: none"> <li>B-ALL - vrchol kolem 5 let</li> <li>T-ALL - u školních dětí</li> </ul>                                                                                                     |                        |                  |
| Akutní myeloidní leukémie (AML) – 15%                                                                                                                                                                                                                                 |                        |                  |
| Chronické myeloidní leukémie (CML), Myelodysplastické syndromy (MDS) – 5%                                                                                                                                                                                             |                        |                  |
| <b>Nádory CNS</b>                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>18%</b>             | <b>8 roků</b>    |
| Astrocytom <ul style="list-style-type: none"> <li>zejména pilocytární astrocytom</li> </ul>                                                                                                                                                                           |                        |                  |
| Meduloblastom                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |                  |
| Ependymom                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |                  |
| <b>Lymfomy</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>17%</b>             | <b>14-16 let</b> |
| Hodgkinův lymfom <ul style="list-style-type: none"> <li>vyskytuje se často, incidence narůstá v 2. dekadě, nejčastěji nodulárně sklerotická varianta</li> </ul>                                                                                                       |                        |                  |
| Non-Hodgkinovy lymfomy: <ul style="list-style-type: none"> <li>Burkittův lymfom – nejčastěji</li> <li>Anaplastický velkobuněčný lymfom ALK pozitivní – méně často</li> <li>Difúzní velkobuněčný B lymfom - vzácně</li> </ul>                                          |                        |                  |
| <b>Epitelové nádory a melanom</b>                                                                                                                                                                                                                                     | <b>12%</b>             | <b>16 let</b>    |
| Nazofaryngeální karcinom                                                                                                                                                                                                                                              |                        |                  |
| Papilární karcinom štítné žlázy                                                                                                                                                                                                                                       |                        |                  |
| <b>Germinální nádory</b>                                                                                                                                                                                                                                              | <b>6,6%</b>            | <b>14-18 let</b> |
| Embryonální karcinom                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |                  |
| Nádor ze žloutkového váčku (yolk sac tumor)                                                                                                                                                                                                                           |                        |                  |
| Teratomy (zralé i nezralé) <ul style="list-style-type: none"> <li>sakrokokcygeální teratomy – nejčastější vrozené nádory, lokalizovány zevně v měkkých tkáních nad kostrčí a křížovou kostí; jejich značná velikost může být překážkou v porodních cestách</li> </ul> |                        |                  |
| <b>Nádory měkkých tkání</b>                                                                                                                                                                                                                                           | <b>6,2%</b>            | <b>10-12 let</b> |
| Rhabdomyosarkomy – nejčastější; 2 vrcholy: 1-5 let a 15-19 let                                                                                                                                                                                                        |                        |                  |
| Rhabdomyom – vzácně <ul style="list-style-type: none"> <li>výskyt v srdci (kardiální rhabdomyom)</li> <li>v oblasti hlavy a krku (fetální rhabdomyom)</li> </ul>                                                                                                      |                        |                  |
| Kapilární hemangiom                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |                  |

|                                                                                                                                           |             |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|
| Infantilní fibrosarkom                                                                                                                    |             |                  |
| Fibromatózní nádory dětí                                                                                                                  |             |                  |
| Lipoblastom                                                                                                                               |             |                  |
| <b>Neuroblastické nádory</b>                                                                                                              | <b>5,5%</b> | <b>1 rok</b>     |
| Neuroblastom                                                                                                                              |             |                  |
| Ganglioneurom                                                                                                                             |             |                  |
| <b>Nádory kostí</b>                                                                                                                       | <b>5,1%</b> | <b>13-14 let</b> |
| Benigní: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kostní cysty, osteochondromy, osteoidní osteom, osteoblastom, chondroblastom</li> </ul> |             |                  |
| Ewingův sarkom                                                                                                                            |             |                  |
| Osteosarkom                                                                                                                               |             |                  |
| <b>Nádory ledvin</b>                                                                                                                      | <b>3,5%</b> | <b>3 roky</b>    |
| Nefroblastom (Wilmsův tumor)                                                                                                              |             |                  |
| <b>Nádory oka</b>                                                                                                                         | <b>2%</b>   | <b>1 rok</b>     |
| Retinoblastom                                                                                                                             |             |                  |
| <b>Nádory jater</b>                                                                                                                       | <b>1%</b>   | <b>1-2 roky</b>  |
| Hepatoblastom - typicky v dětství, avšak jeho frekvence je nízká, projeví se do věku 5 let                                                |             |                  |
| Kavernózní hemangiom jater – do 1 roku                                                                                                    |             |                  |
| <b>Ostatní nádory</b>                                                                                                                     | -           | -                |
| Nádory střev – juvenilní polyp                                                                                                            |             |                  |
| Pankreatoblastom                                                                                                                          |             |                  |
| Plicní blastom                                                                                                                            |             |                  |

## 16. Prekancerózy a nádorové metastázy (základní typy, makro a mikro srovnání).

### Prekancerózy

- prekancerózy (premaligní léze) - získané poruchy, které mohou zvyšovat riziko rozvoje maligního nádoru. Ve skutečnosti se z většiny prekanceróz maligní nádor nakonec nerozvine.
- mezi prekancerózy patří:
  - o dysplázie epitelu (intraepiteliální neoplazie a carcinoma in situ)
  - o chronické záněty
  - o hyperplastické léze
  - o některé benigní nádory

### **Dysplázie epitelu (intraepiteliální neoplázie)**

- dysplázie = mikroskopické nepravidelnosti v epitelu, které jsou morfologickým odrazem různého stupně nádorové transformace buněk.
- jedná se o změny na úrovni architektonické i cytologické
  - o ztráta uniformity buněk v epitelu
  - o větší nukleocytoplazmatický index buněk
  - o buněčné atypie
  - o četnější mitózy, mitoticky aktivní buňky jsou i v místech, kde normálně nejsou
- dysplastické změny v epitelu jsou ale vždy nad neporušenou bazální membránou epitelu (včetně jejich nejtěžší formy - karcinom in situ (CIS))
- dysplázie není makroskopicky zjevná jako tumor, spíše se jedná o drobné ložisko epitelu odlišných charakteristik, než má okolní epitel.
- podezření na dysplázii epitelu lze vyslovit už při makroskopickém vyšetření (např. při endoskopii nebo kolposkopii), jednoznačný průkaz ale může přinést až mikroskopické vyšetření.
- donedávna se pro jejich klasifikaci používal třístupňový systém (lehká, střední a těžká dysplázie).
- později se pro dysplázii epitelu začalo používat označení intraepiteliální neoplazie (IEN, -IN)
  - rozeznávají se -IN prvního, druhého a třetího stupně (-IN1, -IN2, -IN3)
  - o carcinoma in situ
    - nejtěžší stupeň dysplazie, řadí se pod -IN3
    - dysplazie přechází v lokalizovanou lézi charakteru nádoru, který však nemá znaky infiltrativního růstu a zůstává ohraničen bazální membránou
- terminologie se vztahuje ke konkrétní oblasti, a tak vznikl systém klasifikace prekanceróz:
  - o VIN (vulvární intraepiteliální neoplazie) - v oblasti vulvy
  - o VaIN (vaginální) - ve vagině
  - o CIN (cervikální) - na děložním čípku
  - o PeIN (penilní) - na penisu
  - o AIN (anální) - v oblasti anu
  - o PIN (prostatická) – v prostatě
  - o PaIN (pankreatická) - pankreas

- v některých lokalizacích (zejména v oblasti anogenitálního traktu) se dnes upřednostňuje klasifikace dysplázií epitelu do dvou kategorií tzv. skvamózní intraepiteliální léze (SIL):
  - o low grade skvamózní intraepiteliální léze (LSIL), zahrnující kategorii -IN1
  - o high grade skvamózní intraepiteliální léze (HSIL), zahrnující kategorie -IN2, -IN3 a CIS.
- na kůži je intraepitelovým nádorem tzv. solární keratóza
- karcinomy in situ mužského i ženského genitálu – Bowenova choroba
- karcinomy dutiny ústní (orální leukoplakie), karcinomy prsu (intraduktální a intralobulární karcinom)

### Chronické záněty

- mezi chronické záněty, které zvyšují riziko vzniku nádorového onemocnění, patří:
  - o chronické infekce:
    - chronická gastritida způsobená H. pylori (MALT lymfom, adenokarcinom žaludku)
    - virová hepatitida B (hepatocelulární karcinom)
      - o chronické autoimunitní záněty
    - autoimunitní tyreoiditida (papilární karcinom štítné žlázy, MALT lymfom)
    - ulcerózní kolitida (kolorektální karcinom)
      - o záněty vyvolané chronickým drážděním:
    - tabákový kouř (chronická bronchitida → bronchogenní karcinom)
    - alkohol (chronická pankreatitida → adenokarcinom pankreatu)
    - žaludeční kyseliny (chronická refluxní ezofagitida a Barrettův jícen → adenokarcinom jícnu)
    - mechanická iritace – např. zánět způsobený chronickým drážděním při nevhodně nasazené zubní protéze může zvyšovat riziko karcinomu sliznice dutiny ústní.
- při dlouhodobé zánětlivé iritaci sliznice často nejprve dochází v rámci adaptace sliznice ke vzniku metaplázie
  - o v dýchacích cestách se jedná o dlaždicobuněčnou metaplázii respiračního epitelu
  - o u refluxní ezofagitidy jde o intestinální metaplázii sliznice distálního jícnu - Barrettův jícen
- metaplázie sama o sobě prekancerózou není; v terénu metaplázie však vzniká další dlouhodobou zánětlivou iritací dysplázie, která již prekancerózou je.

### Hyperplastické léze

- některé hyperplastické léze, zejména pod vlivem dlouhodobé nepřiměřené hormonální stimulace, zvyšují riziko vzniku maligního nádoru.
- například hyperestrinismus vede u pacientek ke vzniku hyperplázie endometria, ve které pod setrvalou stimulací estrogeny dochází ke vzniku dysplastických změn (tzv. atypická hyperplázie endometria), což je prekanceróza některých typů karcinomu endometria.
- na druhou stranu, jiné běžné hyperplázie (např. myoadenomatózní hyperplazie prostaty) prekancerózami nejsou.

## Některé benigní nádory

- naprostá většina benigních nádorů nemá potenciál transformovat se do malignity - přesto existují benigní nádory, na podkladě kterých se malignita rozvinout může:
  - o benigní nádory sliznice tlustého střeva (polypózní adenomy, zejména vilózní) mohou jevit rostoucí stupeň epiteliální dysplázie a přecházet do invazivního adenokarcinomu.
  - o neurofibromy (hlavně u pacientů s neurofibromatózou 1. typu) se mohou časem transformovat do maligního nádoru z pochvy periferního nervu
  - o existuje přechod mezi benigním nádorem z folikulárních buněk štítné žlázy (folikulární adenom) a folikulárním karcinomem.

## Šíření maligních nádorů

- lokální invazivní růst a metastazování jsou dvě základní vlastnosti maligních nádorů.
- tyto vlastnosti jsou odpovědné za většinu úmrtí v důsledku nádorových onemocnění.

### Lokální invaze a infiltrativní růst

- na rozdíl od benigních nádorů, které rostou expanzivně a působí tlakovou atrofii okolní tkáně, maligní nádory mají schopnost invazivního růstu, což znamená schopnost svým růstem penetrovat a destruovat okolní nenádorové struktury.
- vazivové pouzdro se u maligních nádorů zpravidla netvoří a u některých maligních nádorů vzniklých na podkladě benigního nádoru, je právě invazivní růst do pouzdra (předchází benigní nebo prekancerózní léze) jedním z definujících znaků malignity (to platí například pro některé nádory štítné žlázy nebo thymu).
- vliv na chirurgické odstranění nádoru:
  - o benigní nádory jsou většinou chirurgicky snadno odstranitelné; i tenký lem nenádorové tkáně výrazně snižuje riziko recidivy.
  - o u infiltrativně rostoucích maligních nádorů může nádorová infiltrace ve tkáni mikroskopicky dosahovat i do velké vzdálenosti od makroskopicky viditelné hranice nádoru
  - o to může být důvodem nekompletního chirurgického odstranění a zdrojem pozdějších recidiv nádoru.
  - o úplné lokální odstranění maligního nádoru často vyžaduje odstranění i poměrně širokého lemu nenádorové tkáně, což může vést k lokálně devastujícím chirurgickým výkonům a komplikacím.
- lokální invazivní růst je podkladem klinické malignity i u těch nádorů, které vzdálené metastázy nezakládají. Lokální infiltrací může totiž dojít k poškození vitálně důležitých struktur (příklady takových nádorů najdeme zejména v retroperitoneu, mediastinu nebo v CNS).
- Intraepiteliální šíření nádoru
  - o zvláštní formou šíření některých nádorů
  - o nádorové buňky infiltrují mezi buňkami nenádorového epitelu bez toho, že by invadovaly přes bazální membránu epitelu do přilehlého stromatu (tj. intraepiteliální šíření
  - o tímto způsobem se například šíří in situ karcinomy prsu (jedná se o preinvazivní intraepiteliální lézi mammárních vývodů a lobulů). Pokud se nádorové buňky rozšíří hlavními mlékovody až do

epidermis v oblasti bradavky, vzniká zvláštní manifestace karcinomu prsu, která se označuje jako Pagetova choroba prsu.

- existují i případy tzv. extramammární Pagetovy choroby v oblasti vulvy nebo anorekta, kdy intraepidermální nádory vznikají z apokrinálních kožních žláz.
- intraepiteliálně (intraepidermálně) infiltruje i jedna z nejčastějších forem melanomu - tzv. superficiálně se šířící melanom.

## **Metastazování**

- metastazování = zakládání sekundárních nádorových ložisek v lokalizacích vzdálených od místa primárního vzniku nádoru
- ne všechny maligní nádory metastazují
  - některé nádory jsou maligní pouze svým lokálně agresivním invazivním růstem (např. bazocelulární karcinom kůže nebo některé sarkomy měkkých tkání).
- na druhé straně spektra jsou nádory, které mají často už v době diagnózy primárního nádoru metastázy ve vzdálených lokalizacích (např. u malobuněčných karcinomu plic či u osteosarkomů), nebo nádory, které se někdy klinicky projeví právě až metastázou (karcinomy oblasti hlavy a krku nebo karcinomy prostaty a ledviny).
- nádory mohou metastazovat několika cestami
  - lymfatickou cestou (lymfogenní metastázy)
  - krevní cestou (hematogenní metastázy)
  - šířením v přilehlých tělních dutinách (porogenní šíření)
- podle doby projevu jsou někdy metastázy označovány jako
  - synchronní (pokud jsou zjištěny současně s diagnózou primárního nádoru)
  - metachronní (vyskytnou-li se s časovým odstupem - i několika let - od diagnózy primárního nádoru).
- histohomologní metastazování - pokud dochází k rozsevu metastáz do obdobných tkání jako je tkáň, z níž primární nádor vychází (např. metastázy kostních sarkomů do jiných kostí)
- obecně platí, že:
  - většina maligních nádorů má tendenci k lymfatickému šíření (zejména epitelové nádory - karcinomy)
  - mezenchymální nádory (sarkomy) na prvním místě metastazují hematogenně
- při metastatickém rozsevu do jednoho orgánu někdy z těchto metastáz vznikají další metastázy v orgánech ležících po směru toku krve - metastazování z metastáz.

### Lymfogenní metastazování

- především maligní epitelové nádory
- stěna lymfatických cév je poměrně tenká, a proto je ve tkáních snadno invadována maligními nádory.
  - nádory pak mohou tyto cévy využít jako kanál, kterým jsou zaneseny do spádové lymfatické uzliny.
- většinou v lymfatické cévě dochází ke vzniku nádorového trombu, který je následně embolizován do spádové uzliny. Nádorové emboly zpravidla vstupují do uzlin v oblasti jejich konvexního povrchu a rostou v subkapsulárních sinusech. Později ale bývá nádorovým růstem postižena celá uzlina.
- charakter postižení lymfatických uzlin většinou odpovídá lokálnímu anatomickému uspořádání lymfatické drenáže.

- karcinomy plic metastazují na prvním místě do lokálních peribronchiálních uzlin, až po té do uzlin tracheobronchiálních a hilových.
- karcinomy štítné žlázy metastazují nejprve do laterálních krčních uzlin.
- karcinomy prsu
  - karcinomy v horním zevním kvadrantu, metastazují na prvním místě do axilárních lymfatických uzlin;
  - karcinomy v mediálních oblastech mohou být drénovány skrze hrudní stěnu a postihnout lymfatické uzliny v oblasti vnitřní mamární arterie (a. thoracica interna).
- vzácně dochází k masivnímu postižení lymfatických cév v okolí primárního nádoru, následná obstrukce lymfatických nádorovým růstem vede ke změně lokálního toku lymfy a nádorové buňky se pak šíří proti proudu tohoto toku do neobvyklých lokalizací (tzv. retrográdní metastázy).
  - takhle vznikají metastázy karcinomu prostaty v supraklavikulárních lymfatických uzlinách,
  - podobně může metastazovat karcinom plic do axilárních lymfatických uzlin.
- porucha lymfatické drenáže v oblasti nádoru může vést také ke vzniku lymfedému, případně k obrazu, který připomíná zánětlivé postižení tkáně (flegmónu) - k tomuto dochází např. u některých karcinomů prsu, které jsou pak označovány jako tzv. inflamatorní karcinomy
- první spádová uzlina v lymfatické drenáži primárního nádoru se nazývá sentinelová lymfatická uzlina (SLN, sentinel lymph node).
  - metastatické postižení sentinelové lymfatické uzliny má vysokou výpovědní hodnotu o stavu postižení lymfatických uzlin ve vyšších etážích
  - je-li SLN bez postižení, je téměř jisté, že ani dalších etáží lymfatických uzlin nebudou postiženy – tehdy je možné zvolit méně intenzivní a méně zatěžující léčebné postupy.
  - existují však ojedinělé případy, kdy nádorové buňky „přeskočí“ spádovou lymfatickou uzlinu a metastázu založí až ve výše lokalizované uzlině.
- na základě velikosti metastatického nádorového ložiska v SLN lze nález klasifikovat do tří skupin
  - makrometastáza (> 2 mm)
  - mikrometastáza (0,2-2 mm)
  - izolovaná skupina nádorových buněk (≤0,2 mm)

### Hematogenní metastazování

- k hematogenní diseminaci nádorů může dojít v zásadě dvěma způsoby:
  - některé nádorové buňky jsou schopny přímo infiltrovat krevní řečiště (prorůstají zpravidla přes stěnu krevních kapilár) - častější
    - původně lymfogenní metastázy se dostanou přes ductus thoracicus do krevního řečiště
- tento proces vede ke vzniku tzv. cirkulujících nádorových buněk, které jsou v krevním oběhu vystaveny mnoha nástrahám, zejména identifikaci elementy imunitního systému
  - z mnoha milionů cirkulujících nádorových buněk vede ke vzniku metastáz jen jejich zcela nepatrný zlomek.
- častěji pronikají do žilního, než do tepenného systému
- lokalizace hematogenních metastáz je často závislá na anatomické lokalizaci primárního nádoru
  - nádory vzniklé v oblasti drénované systémovými žilami, které přes dutou žílu vstupují do pravostranných srdečních oddílů, nejčastěji metastazují do plic

- nádory z viscerální oblasti drénované povodím portální žíly (střevo, žaludek, pankreas) metastazuje na prvním místě do jater
- nejsou to ale jen anatomické poměry v cévním řečišti, které rozhodují o distribuci metastáz nádoru v organismu.
  - např. karcinom prostaty preferenčně metastazuje do kostí
  - karcinomy plic často metastazují do nadledvin a do mozku
  - neuroblastom zase zakládá metastázy hlavně do jater a kostí.
  - = jedná se o tzv. selektivní metastazování, které není náhodným jevem a není vysvětlitelné anatomii cévního řečiště.
- naopak existují tkáně, které (ač bohatě vaskularizované) jsou místem metastáz solidních nádoru jen zcela výjimečně - například kosterní sval nebo slezina.
- hematogenní metastázy se nejčastěji projevují jako vícečetné okrouhlé uzly různé velikosti
  - některé nádory metastazují spíše ve formě drobných uzlíků
  - jiné vytvářejí objemné masy (např. karcinom tlustého střeva někdy vytváří metastázy v játrech tak objemné, že se jim dříve říkalo „metastázy dělových kouli“).
- u některých nádorů jsou první klinické příznaky podmíněny právě až metastázami.
- jsou-li metastázy nádoru neznámého primárního zdroje vyšetřovány histopatologicky v biopsii, může využití speciálních metod (zejména imunohistochemických markerů nádorových buněk) významně přispět k identifikaci lokalizace primárního nádoru.
- histologický charakter metastáz většinou kopíruje obraz nádorového růstu v primární lokalizaci.
- neplatí to ale vždy - metastazující klon může mít jiný (většinou nižší) stupeň diferenciaci a také změněný antigenní a molekulární fenotyp. Vyšetření těchto odlišností v metastázách může mít u některých nádorových onemocnění vliv na volbu optimálního léčebného přístupu, zejména co se týče indikace moderní cílené léčby.
- jen vzácně proniknou nádorové buňky do arteriálního systému (zejména kvůli silné stěně tepen, která navíc obsahuje elastická vlákna dlouho odolávající infiltraci nádorem) - důsledkem v takovém případě nebývá metastatický rozsev nádoru, ale spíše krvácení z poškozené cévy, které může mít i fatální důsledky.

#### Porogenní implantační šíření

- pokud maligní nádor dosáhne během svého infiltrativního růstu v orgánu jeho povrchu, může se šířit v přilehlých preformovaných dutinách - tzv. porogenní šíření.
- tímto procesem jsou při růstu nádorů v jejich blízkosti nejčastěji postiženy serózní dutiny - dutina peritoneální, pleurální a perikardiální.
- nádor se pak šíří na povrchu serózních dutin a zakládá různě velká ložiska - podle typu postižení hovoříme o tzv. karcinóze (nebo též karcinomatóze) příslušné dutiny (karcinóza peritonea, pleury nebo perikardu) a jednotlivá ložiska se označují jako nádorové implantáty.
- tímto způsobem metastazují zejména
  - epitelové nádory ovarií
  - karcinomy břišních orgánů (karcinomy žaludku, pankreatu, tlustého střeva a žlučníku),
  - karcinom prsu (karcinóza pleury)
  - karcinomy plic (karcinóza pleury a často i perikardu)
- karcinóza serózních dutin je zřetelná jako přítomnost početných bělavých ložisek na jejich povrchu.
- velikost ložisek může být od několika milimetrů až po několikacentimetrové masy

- serózní blána postižená karcinózou většinou reaguje exsudací tekutiny za vzniku výpotků (ascites, fluidothorax, fluidoperikard). Takový výpotek má často hemoragický charakter.
- u obtížně vysvětlitelných výpotků serózních dutin může pomoci k odhalení jejich příčiny cytologické vyšetření výpotku, neboť se do něj nádorové buňky při diseminaci v dutině uvolňují.
- porogenní šíření využívají pro své šíření i některé nádory CNS (zejména embryonální), které na druhou stranu téměř nikdy spontánně nemetastazují mimo dutiny centrálního nervstva.
- jakmile se nádorové buňky mozkových nádorů ocitnou v mozkových komorách nebo v subarachnoideálním prostoru, mohou využít likvorové cesty pro své šíření a zakládat vzdálené metastázy (implantáty) jak ve stěně mozkových komor, tak v měkkých plenách mozku i míchy. - v tomto případě se hovoří o tzv. leptomeningeálním šíření.

## 17. Leukémie

- **hemoblastózy (leukémie)** = postihují především kostní dřeň a leukemické elementy jsou vyplavovány do periferní krve. Proto infiltrují všechny orgány. Infiltrované orgány jsou zvětšené (u chronických forem), ale nejsou viditelná solidní nádorová ložiska
- **hemoblastomy (lymfomy)** = většinou vychází z lymfatických uzlin. Vytváří makroskopicky viditelná ložiska, ale jsou přítomny i v podobě izolovaných buněk v periferní krvi. Mezi oběma typy existují přechodné formy.
- **příčiny:** záření, léky (některá cytostatika), chem. látky (benzen), viry, gen. faktory (M.Down, Fanconiho anémie)

**Klasifikace:** 1) podle typu prolif. buněk – leukémie **myeloidní** x **lymfocytární**  
2) podle průběhu – **akutní** (neléčená smrt několik měsíců) x **chronické** (zpravidla několik let)

### Akutní leukémie

- 2 základní formy: **akutní myeloidní a lymfoblastová**
- **Incidence:** myeloidní všechny věkové kategorie, častěji starší dospělí, lymfoblastová – především malé děti, u starších zřídka
- **Klin. obraz:** anémie, krvácení, infekce – z potlačení normální krvetvorby
- příčiny smrti – může být mozkové krvácení, nekrotizující pneumonie, seps
- **MI:** kostní dřeň výrazně **hypercelulární**, masivní infiltrace leukemickými buňkami, chybí zdravé buňky, po cytostatické léčbě leukemické buňky vymizí, ale kostní dřeň zůstává hypocelulární
- **Extramedulární infiltrace menší** než u chronické, lokalizace v slezině, játrech, mízních uzlinách, méně meningy a ledviny
- **1) Akutní myeloidní leukémie (AML)** o incidence 2-4/100 000; zvyšuje se s věkem, tvoří 80% akutních leukemií u dospělých
  - o etiologie: radiace, běžné kancerogeny (benzen, pesticidy), cytostatika, zvýšené riziko u vrozených chorob spojených s vyšší fragilitou DNA (Fanconiho anémie, Wiscott-Aldrichův syndrom, ataxia telangiectasa, Downův syndrom)
  - o **4 skupiny:**
    - AML s charakteristickou cytogenetickou změnou – postihuje mladší jedince, dobrá prognóza, vysoký výskyt kompletní remise
    - AML s dysplastickými rysy,
    - sekundární AML (po chemoterapii)
    - ostatní, klasifikované podle FAB (klasifikace francouzských, amerických a britských hematologů)

- **Prognóza:** dobrá u první, velmi špatná u ostatních
  - diagnostika se opírá o cytologické vyšetření periferní krve a aspirátu kostní dřeně
- **Změny v perif. krvi a kostní dřeni:** vysoce zvýšený počet elementů bílé řady, u akutních forem v leukemické populaci chybějí zralé granulocyty; v kostní dřeni nejméně 30% blastů (často přesahuje i 80%); **hiatus leucemicus** – vedle nezralých buněk přítomny granulocyty – chybí mezistupně
- **Změny v ost. orgánech:** uzliny, játra i slezina mohou být infiltrované, ale zvětšení je malé; někdy infiltrace mening s násl. neurolog. příznaky
- klinický průběh: typický rychlý nástup z plného zdraví do těžkého stavu v průběhu dnů až několika málo týdnů, projevy souvisí zejména s utlačením fyziologické krvetvorby, příp. s hyperleukocytózou při výrazném vyplavování leukemických buněk do krve
  - anémie – malátnost, únava, bledost
  - granulocytopenie – rozvoj infekcí s agresivním průběhem a špatnou odpovědí na ATB, běžné jsou trvalé febrilie bez zjištěné příčiny (extrémem je tzv. febrilní neutropenie)
  - trombocytopenie – krvácivé projevy (petechie v kůži a na sliznicích)
  - leukocytóza – ohrožuje pacienta leukostázou a hyperviskózním syndromem, s postižením zejména CNS. Při nasazení terapie při rychlém rozpadu nádorové masy může vzniknout tzv. tumor lysis syndrome – život ohrožující hyperkalémie, hyperfosfatémie, hyperurikémie, hypokalcémie = akutní renální selhání a maligní arytmie

## – 2) Myeloidní sarkom

- tvořen extramedulárními nádorovými infiltráty myeloblastů, na řezu má zelenou, rychle se ztrácející barvu (dříve se kvůli tomu označoval jako tzv. chlorom)
  - většinou předchází rozvoji AML či CML, nebo je to relaps AML

## – 3) Akutní lymfoblastové leukémie (ALL - B ALL, T ALL)

- tzv. prekurzorová B- a T-lymfoblastová leukémie (viz. Lymfomy – Nádory z B a z T buněk)
- méně častá než AML, avšak! 80% akutní leukémie u dětí
- 85% způsobeno prekurzory B-lymfocytů, většina v dnešní době dobře léčitelná a lze i vyléčit, existují však i vysoce maligní typy
  - masivní postižení dřeně a vyplavování nádorových buněk do periferní krve, avšak část případů se projevuje tvorbou extramedulárních mas s malým či žádným postižením dřeně (označuje se jako lymfoblastický lymfom)
  - v obou případech se jedná morfologicky, fenotypicky, geneticky i biologicky o stejný typ nádorových buněk
  - pokud je méně než 25% blastů ve dřeni = lymfom; pokud více = leukémie
  - etiologie: obdobná jako u AML + část případů B-ALL souvisí s infekcí EBV či HIV
  - dg. vychází z cytologického obrazu v nátěru krve a kostní dřeně + imunofenotypizace a cytogenetické vyšetření
  - u leukemické formy je infiltrace dřeně obvykle masivní
  - lymfoblast – nezralá lymfoidní buňka větší velikosti než lymfocyt; oválné či nepravidelné jádro; úzký lem bazofilní cytoplazmy; morfologicky nelze rozlišit B- a T- řadu (rozlišení pomocí imunohistologie – B řada = CD19+, T řada = CD3+)

- klinický průběh: obdobný jako u AML (náhlý počátek, rychle progredující selhání kostní dřeně). Častěji než u AML je kromě dřevné infiltrace i extramedulární postižení se zvětšením uzlin, hepatosplenomegálii, postižení CNS, či nádorová infiltrace mediastina; typické jsou bolesti dlouhých kostí při expanzi nádoru ve dřeni
- Akutní B-lymfoblastická leukémie: masivní infiltrace kostní dřeně, často postihuje CNS, nitrobršní orgány, varlata, pleuru, perikard
- B-lymfoblastický lymfom: tvoří léze v kůži a měkkých tkáních, nebo uzlinách či kostech
- Akutní T-lymfoblastická leukémie: častěji postihuje chlapce a mladší muže. Vede k extrémní hyperleukocytóze. Kromě postižení dřevě běžné mediastinální tumory – kašel, dušnost, až syndrom horní duté žíly.
- T-lymfoblastický lymfom: typicky jako mediastinální tumor bez výraznější infiltrace kostní dřeně
- prognóza je závislá na věku a prognostických faktorech – dlouhodobé přežití u dětí a mladších > 60%. Mezi známky špatné prognózy patří přítomnost Filadelfského chromozomu, dlouhodobé přežití pak klesá pod 10%

### Chronické leukémie

- chronické myeloidní leukémie a chronické monocytární leukémie se řadí dnes do myeloproliferativních onemocnění
- **1) Chronická lymfocytární leukémie (CLL)** (viz. Lymfomy – nádory z B buněk) ○ nádorové onemocnění z malých diferencovaných B-lymfocytů, infiltrují kostní dřev, lymfatické uzliny, slezinu, játra a jsou také zmnoženy v periferní krvi
  - pokud převažuje lymfocytóza v perif. krvi = leukémie CLL, pokud je v popředí primárně postižení uzlin = lymfom z malých lymfocytů SLL
  - **Incidence**: starší dospělí kolem 65let, CLL relativně časté, tvoří 90% všech chron.lymf.leukemií
  - **Klin. obraz**: lymfocytóza, u části se vyvine autoimunitní hemolytická anémie, průběh je často asymptomatický a dg. je zachycena náhodně; někdy se projeví nespecifickými příznaky (subfebrilie, noční poty, úbytek hmotnosti), v pokročilém stavu se projevuje infekcemi
  - **MA**: lymfadenopatie, hepatosplenomegalie a infiltrace orgánů
  - **MI**: struktura lymf. uzlin a sleziny **difúzně setřelá** v důsledku infiltrace malými lymfocyty, často patrné **pseudofolikuly** tvořené prolymfocyty a paraimunoblasty, játra infiltrace **portálních polí**, kostní dřev – disperzní intersticiální či shlukující se nodulární intertrabekulární leukemická infiltrace (méně často difúzní splývající infiltrace s vytlačením krvevorb)
  - **Průběh**: pomalý, pacienti žijí i více než 20let, protože jde o starší pacienty, většinou umřou na něco jiného; **B-prolymfocytová varianta CLL** – agresivnější
  - někdy se může transformovat do lymfomu vyššího stupně malignity, obvykle do DLBCL – tato transformace se označuje jako **Richterův syndrom**

- **2) Tricholeukémie (leukémie z vlasatých buněk)** (viz. Lymfomy – nádory z B buněk)
  - **Incidence:** především starší dospělí muži, medián 55roků, méně častá, asi 2% lymfoidních leukémií
  - charakterizována buňkami s výběžky na povrchu v periferní krvi – vycházejí z B-lymfoidních buněk – oválná ledvinovitá jádra, vláskovité výběžky
    - **Klin. průběh:** výrazná splenomegalie, pacienti přicházejí s anémií nebo pancytopenií – časté oportunní infekce
    - **MI:** masivní infiltrace kostní dřeně a periferní krve leukemickými buňkami - vytlačení původní hematopoézy, **angiomatoidní transformace sleziny** = leukemické buňky tapetují stěny sinů v červené pulpě (slezina dosahuje i několik kg), v játrech **infiltrace sinusoid**, infiltrace lymfatických uzlin vzácnější
    - splenektomie často průběh zpomalí
  
- **3) Chronická myeloidní leukémie (CML)** (viz. Myeloprolif. choroby)

## 18. Maligní lymfomy

- primární nádory lymf. uzlin a extranodální lymf. tkáně (nejčastěji GIT - žaludek, střevo, slinné žlázy; také štítná žláza, méně často respirační trakt)
- dvě hlavní skupiny: **non- Hodgkinovy (NHL) a Hodgkinovy lymfomy (HL)**

### Non-Hodgkinovy lymfomy

- dělení podle typu nádorových buněk: **B-lymfomy, T-lymfomy, lymfomy z NK-buněk**
  - rozlišení protilátkami označenými **CD** (cluster designation), proti antigenům charakteristickým pro jednotlivé skupiny
- 85% všech případů nehodgkinských lymfomů tvoří **nádory ze zralých B-buněk**
  - nejčastěji dva typy: difúzní velkobuněčný, folikulární (50% ze všech nehodgkinů)
- lymfomy z T- a NK- buněk relativně málo časté, v Asii častější,
- etiologie: většina vzniká na podkladě získaných mutací
  - mechanismy mutace – zástava diferenciací lymfoidních buněk ve stadiu rychlého množení; blokáda apoptózy; posílení sebeobnovy nádorových buněk apod.
  - extranodální lymfomy často spojovány s EBV infekcí,
  - u leukémie/lymfomu dospělých z T-buněk spojitost s HTLV-1
  - chronický zánět – u některých nemocných s Hashimotovou tyreoiditidou rozvoj B-lymfomu; dále chronická gastritida vyvolaná H. pylori – rozvoj B-lymfomu
  - imunodeficience (HIV)
    - radiační léčba, chemoterapie – mutagenní poškození buněk hematopoézy
    - u většiny T-buněčných lymfomů a NK-lymfomů však příčina neznámá
- mohou se prezentovat ve formě nádorové masy – lymfomu, nebo ve formě leukémie, kdy iniciálně vzniká infiltrace kostní dřeně
- klinické projevy – 2/3 NHL vznikají primárně v lymf. uzlinách, kde se projeví nebolestivou lymfadenopatií (často nad 2cm), někdy uzliny splývají do skupin (=pakety uzlin, nejčastěji ale u HL); zvýšená náchylnost k infekcím, selhávání hematopoézy, u T-lymfomů produkce cytokinů se systémovými příznaky
- **Podle biol. chování**
  - **Nehodgkinské lymfomy s nízkým až intermediárním stupněm malignity** – pacienti s dobrou až střední prognózou – např. CLL/malobuněčný lymfocytární lymfom řady B, lymfoplazmocytární lymfom, folikulární lymfom grade I, extranodální lymfom z B- buněk marginální zóny lymfatické tkáně sliznic, mycosis fungoides, Sézaryho syndrom
  - **Lymfomy vysoce maligní** – difúzní velkobuněčný B-lymfom, lymfom z plášťových buněk, folikulární lymfom grade III, Burkittův lymfom/leukémie, některé T-lymfomy, agresivní leukémie z NK-buněk

□ klasifikace WHO:

- nádory z prekursorových B-buněk / B-lymfoblastická leukémie/lymfom
- nádory z prekursorových T-buněk / T-lymfoblastická leukémie/lymfom
- nádory ze zralých (periferních) B-buněk
- nádory ze zralých (periferních) T- a NK buněk
- Hodgkinův lymfom

## Nádory z B-buněk

□ **Prekursorová B-lymfoblastová leukémie/lymfoblastový lymfom (ALL – B ALL)**

- incidence: v 75% jde o děti do 6 roků
- **MI:** malé nebo středně velké buňky, pouze úzký proužek cytoplazmy kolem jader.  
Jaderná membrána může mít zářezy, které mohou vyvolat vzhled lobulizovaných jader
  - **Klin. obraz:** pokud převažuje infiltrace kostní dřeně a nádorové buňky v periferní krvi = **leukémie**; když nádorová masa bez významnějšího postižení kostní dřeně (<25%) nebo periferní krve = **lymfom**; existují i smíšené formy, pak se to pojmenuje podle libosti
  - **Prognóza:** poměrně velmi dobrá, remise u dětí 95%, u dospělých 70-85%

□ **Chronická lymfocytární leukémie/malobuněčný lymfocytární lymfom řady B (CLL)**

- v současné době užití obou názvů současně
  - **Incidence:** pacienti nad 50let
  - **Průběh:** obvykle pomalý, mnoho let
    - **Klin.obraz:** často asymptomatický, nebo únava, autoimunitní hemolytická anémie, hepatosplenomegalie, zvětšení lymfatických uzlin, infiltrace kostní dřeně
    - Účinná léčba dovede průběh zbrzdít, pacienti bývají dlouho v remisi, postupně však onemocnění může progredovat - infiltrace lymf. uzlin v celém těle, sleziny, jater a kostní dřeně
    - **MI:** struktura lymfatické uzliny setřelá monotónní infiltrací malých lymfoidních buněk, v játrech infiltrace portobiliárních prostorů; slezina výrazně zvětšená, na řezu viditelné uzlíky se zmnoženou bílou pulpou; kostní dřev hypercelulární s postupnou progresivní náhradou normálních krvetvorných elementů maligními  
(= anémie, trombocytopenie, granulocytopenie = pancytopenie)
  - Klinické hodnocení pokročilosti
    - I.stadium – zvětšené lymf. uzliny v několika lokalizacích
    - II.stadium – I. + hepatosplenomegalie
    - III.stadium – II. + anémie
    - IV.stadium – III. + trombocytopenie
- **Prolymfocytární varianta**
- CLL**
- Agresivnější, hůře reaguje na léčbu
  - Výrazná splenomegalie, leukemická infiltrace kůže
  - histologicky v infiltrátu převládají prolymfocyty

□ **Leukémie z vlasatých buněk (tricholeukémie, hairy-cell leukaemia)**

- **Incidence:** pacienti středního věku
- **MI:** buňky v periferní krvi s výběžky (vlásky), jádra ledvinovitého vzhledu
- **MA:** výrazná splenomegalie, primární infiltrace lymf. uzlin vzácná
  - **Klin.obraz:** pacienti přicházejí s anémií, pancytopenií, infekcemi, pocitem plnosti břicha
    - **V době diagnózy bývá u 90% nemocných kostní dřeň difúzně infiltrována leukemickými buňkami**
  - **Prognóza:** chronický průběh, pomáhá splenektomie, léčba Interferonem

## Lymfom z pláštěvých buněk

- **Incidence:** starší dospělí, převážně muži (7:1)
- **MA:** postiženy lymf. uzliny, Waldeyerův okruh, slezina, kostní dřeň, GIT
- **MI:** výrazná proliferace pláštěvých buněk lymf. folikulu, které se nachází kolem zárodečného centra. Později infiltrace zárodečných center folikulů, nakonec je původní struktura uzlin setřena difúzní infiltrací
  - **Průběh:** generalizovaná lymfadenopatie, postižení GIT se manifestuje jako střevní mnohočetné nádorové polypy – lymfomatoidní polypóza, u většiny pacientů se projevují poruchy orgánových funkcí způsobené infiltrativním růstem lymfomu
  - **Prognóza:** špatná, doba přežití 3-5roků

## Folikulární lymfom

- Vychází z buněk zárodečných center lymf. folikulů
- **Incidence:** většinou dospělí
- **Průběh:** často asymptomatický, nebolestivé zvětšení uzlin, pacienti přichází až v pokročilém stadiu při infiltraci lymf. uzlin, sleziny a kostní dřeni
  - **Prognóza:** průměrná doba přežití 6-8roků
  - **MI:** relativně zachována folikulární stavba nádoru. Nádorové buňky = směs buněk folikulárního centra - centrocytů, centroblastů a retikulárních dendritických buněk
  - podle množství centroblastů se rozlišuje grade I-III
  - cytogeneticky translokace t(14;18) – dochází k fúzi BCL-2/IGH – následkem této přestavby vzniká overexprese antiapoptotického proteinu BCL-2, proto se u tohoto lymfomu prakticky nevyskytují apoptózy, na rozdíl od buněk fyziologických zárodečných center

## Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

- patří k nejčastějším lymfomům – 45% všech NHL
- **Incidence:** vyšší věk – 7. decenium, ale i děti
- **Klin.:** rozvíjí se náhle = rychle se zvětšující nádorová masa, může vznikat v jedné uzlině, v 40% vznik mimo uzliny (žaludek, Waldeyerův okruh, kosti, štítná žláza, slezina, ledviny); infiltrace kostní dřeni spíše až ve fázi generalizace
  - **Etiologie:** většinou vzniká *de novo*, ale může i z nízké maligního B-buněčného lymfomu
  - **Prognóza:** bez terapie roste agresivně, potenciálně léčitelný (až 80% kompletní remise)
  - **MI:** uzlina má setřelou strukturu velkými buňkami se zřetelnými jádérkami (dvěma a více) vzhledu centroblastů, nebo jedním centrálně uloženým jádérkem (vzhledu imunoblastů)
    - dělení podle MI vzhledu – varianta centroblastová, imunoblastová, anaplastická (výraznější buněčné atypie)

## □ Mediastinální (thymický) velkobuněčný B-lymfom

- samostatný podtyp DLCBL, který vzniká v mediastinu z B-buněk thymu
- **Incidence:** 3.-5. Dekáda
  - **Klin:** šíří se na perikard, pleuru, do plic, někdy vznik **syndromu horní duté žíly**
  - **Prognóza:** i přes lokální agresivní růst dobře reaguje na léčbu, pacienti s rozšířením do okolních tkání mají horší prognóza než když je lymfom jen v mediastinu

## □ Monoklonální gamapatie

- lymfomy tvořené nádorovými plazmatickými buňkami, nádorová proliferace vycházející z jedné buňky B-řady
  - Tvoří jeden typ Ig nebo jeho fragmentů – lze prokázat v plazmě i moči
- **Plazmocytární myelom**
  - Maligní proliferace myelomových buněk – charakter zralých i nezralých plazmatických buněk
  - **Výskyt:** postihuje kostní dřeň – bolestivost kostí, patologické fraktury, anémie, hyperkalcémie, u dlouhotrvajícího selhání ledvin
  - **Incidence:** starší populace
  - **Klin.:** nález paraproteinu, Bence-Jonesova bílkovina v plazmě a v moči, **myelomová ledvina** (v pokročilých případech připomíná štítnou žlázu) – výše uvedené proteiny působí toxicky na epitel kanálků (výrazně dilatované kanálky jsou vystlané oploštělým epitelem a vyplněné masami eozinofilně se barvícího proteinu), pokročilé stavy – **pancytopenie**
  - většina plazm. myelomů tvoří IgG (κ nebo λ); také IgA; ostatní Ig méně
  - v kostní dřeni v počátečních stavech nutno odlišit od reaktivní plazmocytózy – v tomto případě se objevují skupinky 5-6 plazm. buněk v okolí cév, buňky jsou polyklonální; n rozdíl od nich myelomové buňky vytvářejí velká ložiska, noduly nebo pruhy
  - Masy myelomových buněk vedou k **resorpci kostí** – rtg.**patologické fraktury** ○ **Leukémie z plazmatických buněk**
  - proliferace plazm. buněk, které se vyplavují do periferní krve již od začátku onemocnění, kostní dřeň výrazná infiltrace
- „**Doutnající**“ myelom
  - Splňuje charakteristiky myelomu, ale v průběhu 5 roků nejsou známky progresu
- **Plazmocytom**
  - **dělí se na Solitární plazmocytom kostí a Nádor mimokostní** – nos, sinus maxilaris, nosohltan
  - Kostní typ může přejít do plazmocytárního myelomu, méně i ty ostatní
  - přítomno pouze jedno ložisko v kostech
  - nejsou přítomny ostatní symptomy běžné u myelomu
- **Monoklonální gamapatie nejistého významu**
  - Bez příznaků, onemocnění se zjistí náhodně při elektroforéze, kdy se najde monoklonální protein (M-protein), v kostní dřeni jen mírně zvýšené množství plazmatických buněk

- **Dif.dg:** od plazmocytního myelomu – nejsou přítomny klastry buněk
- **Klin.:** benigní průběh, bez lytických ložisek
- Nutné dlouhodobě sledovat pacienty – možná transformace do plazmocytního myelomu!!!
- **Vzácné**
  - nemoc těžkých řetězců – nádor tvoří pouze těžké řetězce - z IgG, IgA, IgM;
  - nemoc lehkých řetězců – tvořeny pouze lehké řetězce κ nebo λ

### **Lymfoplazmocytní lymfom (Waldenströмова makroglobulinémie)**

- lymfom z malých buněk s plazmocytní, či plazmocytní diferenciací a s produkcí monoklonálního IgM

**Výskyt:** kostní dřeň, lymfatické uzliny, slezina

**Incidence:** průměr 63let

**Klin.:**

- v séru IgM paraprotein, někdy hyperviskozita krve;
- IgM paraprotein se může chovat jako **kryoglobulin** – precipitace v kapilárách kůže akraálních částí ale i glomerulů
- postižení kostní dřeně vede k anemizaci
- **MI** základní struktura uzliny je setřelá difúzní nádorovou infiltrací; nádor tvoří malé lymfocyty, plazmocytní buňky a plazmatické buňky – v jejich jádrech se někdy najdou eozinofilní globule (Dutcherova tělíska) a v cytoplazmě Russellova tělíska

### **Netvoří osteolytická ložiska v kostech**

- v současnosti nevyléčitelné onemocnění, medián přežití kolem 4 let; někdy transformuje do velkobuněčného lymfomu

### **Burkittův lymfom**

- **Epidemiologie:** endemický výskyt v rovníkové Africe – děti, mladí lidé
- **Výskyt:** oblast dolní čelisti, původně byl považován za kostní sarkom (nádorové buňky avšak dovedou syntetizovat Ig)
  - nejspíše EBV a nejspíše i malárie u africké formy, i AIDS; translokace genu **c-myc**
  - **Prognóza:** vysoce maligní, dobře léčitelný, takže dobrá, závisí na staging
  - **Průběh:** roste difúzně, má vysokou proliferativní aktivitu (zdvojení nádorové populace během 24hod), zároveň jsou přítomny hojné apoptózy. Na apoptózy reagují makrofágy, které jsou zpravidla taky velmi hojné
  - **MI:** obraz „hvězdného nebe“ – nakupené lymfatické buňky a mezi nimi světlé makrofágy
  - **Endemický typ** – Afrika, 50% čelist a kosti obličeje; tenké a tlusté střevo, omentum, ovaria, ledviny, prs (často oboustranně)
  - **Sporadické formy** – častěji intrabdominální oblast – ileocekální, ledviny, ovaria

### **MALT lymfomy (extranodální lymfomy z B-buněk marginální zóny)**

- extranodální lymfomy v sliznicích nebo lymf. tkáních sliznic GIT (GALT), dýchací trakt (BALT)
- paradoxně nejčastěji v žaludku, i když zde normálně lymfatická tkáň není, u chronických zánětů se však objevuje, nejčastěji vyvolává *Helicobacter pylori*
- nízké maligní lymfom, roste lokálně, nešíří se do okolních orgánů
- někdy regreduje po ATB terapii → eradikace *H. pylori* → snížení počtu T-buněk a neutrofilů
  - během chronického zánětu totiž helikobakter stimuluje T pomocné lymfocyty, které poskytují nádorovému klonu růstové stimuly.
- **MI** nádor zpočátku roste kolem reaktivních lymfatických folikulů, ale postupně nenádorová lymfatická tkáň zaniká a lymfom roste difúzně. Buňky jsou podobné centrocytům; jsou epitelotropní – pronikají mezi epitel normální sliznice, kde vytvářejí ložiska několika buněk – tzv. lymfoepitelové léze, a destruuji epitel – tyto struktury jsou jakoby vykousané od molů

### **Nádory z T-buněk**

- **Prekurzorová T-lymfoblastová leukémie/lymfoblastový lymfom (ALL – T ALL)**
  - Mitotická aktivita vyšší než u B-typu
  - **MI**: buňky T-řady, úzký proužek cytoplazmy kolem jádra
    - pokud je infiltrována kostní dřev a periferní krev používáme název leukémie, pokud nalezneme nádorovou masu bez výraznější infiltrace kostní dřevě a periferní krve – lymfoblastový lymfom
    - **Tvoří 85-90% lymfoblastových lymfomů**
    - **Incidence**: dospívající chlapci
    - **Výskyt**: často mediastinum, postiženy bývají rovněž uzliny a slezina
    - **Prognóza**: nyní lepší – kompletní remise u 95% dětských a 60-85% dospělých pacientů
- **Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom**
  - **Mycosis fungoides** = nehodgkinský lymfom kůže
  - **Sézaryho syndrom** = kožní změny (exfoliativní erythrodermie) + vyplavování nádorových buněk do periferní krve
    - **Klin.**: na kůži různě velké nepravidelné červené skvrny
    - **Průběh**: dlouhodobé, roky trvající onemocnění kůže, v stage III rozšíření do lymf. uzlin, sleziny, plic a jater
    - **Sézaryho syndrom** asi varianta mycosis – **agresivnější**, kromě kůže jsou infiltráty také v lymf. uzlinách a krvi
    - **MI**: v horním koriu četné malé až střední lymfoidní buňky T-řady (tzv. epitelotropismus), někdy v ložiscích mezi epiteliemi – **Pautrierovy mikroabscesy**
    - **Cerebriformní jádra** = nepravidelně zprohýbaná
    - Ve svodných lymfatických uzlinách **dermatopatická lymfadenopatie**
    - Prognóza poměrně dobrá

- **Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)**
  - 10-30% dětských lymfomů s vrcholem mezi 10. a 14. rokem; , u dospělých relativně málo častý (3-5% nehodgkinských)
  - **MI:** struktura uzliny setřelá pouze zčásti, nádorová infiltrace většinou v interfolikulární oblasti v sinusech, lymf. folikuly jsou často zachovány; buňky připomínají Reedove-Sternbergovy buňky; MI celkově připomíná metastazující karcinom
  - rozdělení podle ALK positivity má prognostický význam
    - ALK+ = 5 let přežívá 80% pacientů, ALK- = přežívá pouze 40% pacientů
  
- **Angioimunoblastický T-buněčný lymfom (AITL)**
  - agresivní systémové onemocnění, vychází z folikulárních T pomocných lymfocytů
  - **incidence:** střední a vyšší věk, častěji muži
    - generalizované postižení lymf. uzlin, dále hepatosplenomegalie, infiltrace kostní dřeně
    - **klinické projevy:** narušená imunita, kožní projevy (svědění), hemolytická anémie
    - **MI:** struktura lymfatických uzlin je zejména v parakortexu prostoupena malými až středně velkými uniformními nádorovými buňkami bez atypie se světlou cytoplazmou. Zánětlivá příměs buněk = lymfocyty, plazmatické buňky, eozinofily, makrofágy. V parakortexu probíhá neovaskularizace s proliferací venul s vysokým endotelem.
    - **prognóza:** špatná, přežití většinou kratší než 3 roky
- Periferní T-buněčný lymfom nespecifikovaný**
  - skupina lymfomů bez zvláštní charakteristiky v imunoprofilu, genotypu a také v klinickém zasazení
    - **MI:** uzliny jsou nádorovou tkání často zcela nahrazeny. Nádorové buňky jsou velké, nepravidelné; typická je příměs reaktivních buněk (eozinofily, makrofágy). Často je v nádorovém infiltrátu patrná novotvorba cév
    - **klinický obraz:** tyto lymfomy postihují primárně lymfatické uzliny, projeví se jako generalizovaná lymfadenopatie; dále časté systémové příznaky – pruritus, ztráta hmotnosti, horečky
    - **prognóza:** nepříznivá
  
- **Enteropatický T-lymfom (EATL)**
  - vzácný nádor, je spojen s celiakií
  - **incidence:** nejčastěji po 60. roce
  - vzniká v tenkém střevu (90%), méně často v tlustém střevě nebo žaludku
  - **MA:** nádorová masa tvoří ve střevní stěně uzlíky, může až obturovat lumen. Častá je nekrotizace nádoru a následná ulcerace a perforace střevní stěny, někdy i vícenásobná
    - **MI:** středně velké až velké buňky infiltrují stěnu střevní difúzně, často perivaskulárně s angioinvasí; v nádoru bývá hojná příměs nenádorových buněk (makrofágy, eozinofily); ve střevní sliznici jsou morfologické znaky spojené s celiakií – atrofie klků, hyperplazie Lieberkuhnových krypt
    - onemocnění předchází příznaky spojené s celiakií, tedy zejména s malabsorpčním syndromem. Další znaky – bolesti břicha, ztráta hmotnosti, anorexie, únava, nauzea, zvracení pro obstrukci střeva. Téměř u poloviny pacientů perforace střeva nebo krvácení – rozvoj závažné peritonitidy
    - **prognóza:** nepříznivá, medián přežití kolem 7 měsíců

## Hodgkinův lymfom (Hodgkinova choroba)

- maligní lymfom z B-buněk (Hodgkinův lymfom), nejasné patogeneze, postihuje primárně lymfatické uzliny
- postihuje převážně mladé lidi
- Z celkového počtu lymfomů **asi 30%**
- **Patogeneze:** **1.infekce** (především EBV) – nejspíše spouštěcí mechanismus  
**2. porušená imunitní odpověď,**  
**3.genetické vlivy**
- **Výskyt:** všechny věkové kategorie, vrchol **2. a 3.dekáda**, druhý vrchol 5.dekáda
- **Klinické příznaky:**
  - nádorový proces v počátku lokalizován v jedné uzlině, je zvětšená a má setřelou strukturu; postupně se šíří na další uzliny a dále lymfogenně a hematogenně s infiltrací různých tkání (játra – infiltrace v periportálních prostorech, slezina, kostní dřeň, plíce)
  - význačnou vlastností nádorových buněk také je, že produkují velké množství cytokinů, které jsou odpovědné za některé příznaky i při nevelkém počtu nádorových bb
  - **1. lymfadenopatie**
    - nejčastěji začíná v krčních uzlinách, méně v inguinálních a axilárních, dále postihuje uzliny mediastinální
    - klinicky nebolestivé, tužší zvětšení uzlin, které později splývají v pakety, tendence k nekrotizaci a jizvení
  - **2. cytokiny způsobené příznaky**
    - neinfekční zvýšení teploty nad 38°C, horečky kolísavého (undulujícího) průběhu (tzv. Pell-Ebsteinův typ), noční pocení a ztráta hmotnosti, kromě těchto klasických příznaků může být svědění kůže bez patrných patologických změn na kůži a bolest v oblasti lymfadenopatie po požití alkoholu
  - **3. příznaky způsobené poškozením orgánů a tkání**
    - z rozsáhlé mediastinální lymfadenopatie může vzniknout syndrom horní duté žíly, vzácně uzlovitý infiltrát štítnice, bolesti kostí na podkladě osteolýzy a patologických fraktur, únava z anémie, hypersplenismu
- **MI:** ○ **Reedové-Sternbergovy buňky** (diagnostické buňky vzhledu sovích očí) – velká buňka (15 – 45 µm) s lehce acidofilní cytoplasmou a **dvěma (nebo více) zrcadlově postavenými jádry** s hutnými, acidofilními jádérky vzhledu inklusí, kolem jader **perinukleární projasnění**, jaderná membrána je dobře barvitelná
- **Hodgkinovy buňky** – velké jednojaderné buňky, centrálně uložené velké jádérko podobné RS-buňkám
- nádorové buňky tvoří 1 – 10 % buněčné populace v uzlině, zbylé buňky představují zánětlivé elementy
  - **lymfocyty, plazmocyt, eozinofily, epiteloidní histiocyty**, v některých případech se nacházejí i **lakunární buňky** (fixační artefakt, kdy se smrští cytoplazma buňky a kolem se objevuje prázdný prostor – lakuna)

- dále mohou být i atypické RS-buňky a lymfoidně-histiocytární buňky (LH-buňky – velké, mnohoaderné buňky s nepravidelnými, laločnatými jádry s malými nukleoly (tzv. popcorn cells)
- **pouze RS buňky a Hodgkinovy buňky jsou nádorového původu** (CD15+ a CD30+), ostatní elementy jsou nenádorové – to je rozdíl oproti non-Hodgkin lymfomům, u nichž většina buněk v nádorové mase patří k nádorovým buňkám

## Histologické typy Hodgkina lymfomu

### □ 1) Nodulární Hodgkinův lymfom s převahou lymfocytů

- asi 10% HL, nemá souvislost s EBV infekcí
  - většinou u dospívajících až mladých dospělých (35 let)
  - nejčastěji v nadklíčkových uzlinách, v dolních uzlinách krku, v axilárních uzlinách
  - uzlina má částečně nebo zcela setřelou strukturu; převažují zde malé lymfocyty, které tvoří různě zřetelné a někdy jen naznačené uzlíky (noduly) – jde o původní lymfatické folikuly, které infiltrují nádorové buňky - tzv. lymfoidně histiocytární buňky s nepravidelně laločnatými jádry (popcorn cells). Nejsou přítomny RS buňky
  - velmi dobrá prognóza; avšak u 3-5% se může transformovat do DLBCL

### 2) Klasický Hodgkinův lymfom ○

#### Nodulárně sklerotická varianta

- nejčastěji zastoupená varianta z klasických HL (kolem 70%)
- MI dominuje nodularita = různě velké uzly buněk obklopené silnou vrstvou vaziva, které hyalinizuje
- v uzlících jsou Hodgkinovy/RS buňky, často lakunární buňky (fixační artefakt, smrštění cytoplazmy)
- vazivově ztlučuje také vlastní pouzdro uzliny, které spojuje uzlinu s okolními tkáněmi – stává se tak pohmatově fixovaná vůči spodině (nepohyblivá)
- prognóza je velmi příznivá

#### ○ Smíšeně buněčná varianta

- 20-25% klasických HL
- difúzní infiltrace celé uzliny – RS buňky, Hodgkinovy bb, eiteloidní buňky, eozinofily, neutrofily, malé lymfocyty a plazmatické buňky
- často hromadění eozinofilů – ty tvoří až eozinofilní jezírka
- někdy přítomny nekrózy a intersticiální fibróza
- při pokročilém stagingu infiltrace sleziny, jater a kostní dřeně
- agresivní, ale léčitelné, horší prognóza než nodulárně sklerotická varianta

#### Varianta bohatá na lymfocyty

- asi 5% klasických HL
- struktura uzliny je setřená. Na zánětlivém pozadí velkého množství malých lymfocytů přítomny nečetné RS a Hodgk. bb Eosinofily a neutrofily zpravidla chybějí.

○ **Lymfocytárně depleční varianta**

- < 1% klasických HL
- rozvíjí se v uzlinách retroperitonea
- v nádorovém infiltrátu převažují nádorové buňky (Hodgkinovy a RS buňky), zánětlivé pozadí je chudé (málo lymfocytů)
- především u starších dospělých
- diagnóza je obvykle stanovena v pokročilém stadiu
- horší prognóza než u ostatních podtypů

## 19. Myeloproliferativní onemocnění a myelodysplastický syndrom

### Chronické myeloproliferativní choroby

- myeloproliferativní choroby – skupina klonálních nádorových onemocnění hematopoetické kmenové buňky, s neregulovanou proliferací jedné nebo více myeloidních řad (granulocytární, erytroidní, megakaryocytární) s nadměrným vyplavováním krevních elementů do periferní krve
- myeloproliferace často způsobují organomegalii, zejména splenomegalii, vyvolanou extramedulární hematopoézou anebo nádorovou infiltrací orgánů
- v průběhu onemocnění se jako komplikace v kostní dřeni obvykle vyvíjí myelofibróza s postupným selháním kostní dřene, nebo může terminálně dojít k transformaci do akutní leukémie
- MI: kostní dřeň je hypercelulární, dochází k proliferaci jedné nebo více řad, buněčná proliferace jeví relativně normální vyzrávání, nejsou přítomny dysplastické změny, snížená apoptóza.
- v kostní dřeni často bývá různý stupeň fibrotizace, od iniciální mírné retikulinové po pozdní denzní kolagenní fibrózu, obvykle spojenou i s kostními změnami – kostní trámce se zmnožují, nepravidelně rozšiřují a anastomozují, výsledný obraz se označuje osteomyeloskleróza.
- dřevná fibróza bývá vystupňovaná v případech výrazného zmnožení megakaryocytů, které pravděpodobně cytokiny stimulují proliferaci fibroblastů kostní dřene
- klinická symptomatologie:
  - o vychází z kombinace výrazného zmožení elementů v periferní krvi a jejich funkčním deficitem
  - o trombocytóza: může být komplikována rozvojem hlubokých žilních trombóz, které mohou být zdrojem embolizace a vzniku infarktů
    - o polyglobulie (zmnožení erytrocytů): projevuje se trombotizací či krvácením
    - o leukocytóza: nejčastěji neutrofilů, extrémní zvýšení leukocytů je příčinou hyperviskózního syndromu – krvácení ze sliznic, poruchy zraku (retinální krvácení), tinnitus, priapismus (dlouhodobá bolestivá erekce), neurologické symptomy při postižení CNS
    - o splenomegalie: může dosáhnout i několika kilogramů – tlak v podžebří, pocit plného břicha, riziko ruptury

### **Pravá polycytemie (polycythaemia vera)**

- myeloproliferativní choroba, projevující se nadměrnou tvorbou erytrocytů a jejich zmnožením v periferní krvi
- vzniká obraz polycytémie – zvýšení koncentrace hemoglobinu, hematokritu a počtu erytrocytů
- zvýšená erytropoéza není závislá na regulaci erytropoetinem, jehož hladina je nízká (u sekundárních polygloblií je hladina erytropoetinu vysoká)
- incidence 1-2,5/100 000; mírně převažují muži, okolo 60 let, příčina neznámá
- klinický obraz: potíže související s hyperviskozitou krve - sklony k trombózám; hypervolémie má tendenci ke zvýšení tlaku a krvácení (epistaxe, krvácení do GIT, prodloužené krvácení po poranění)

- má dvě fáze:

o Polycytemická fáze (proliferální)

- krvetvorná dřevina vyplňuje veškeré prostory, výrazně hypercelulární
- typicky proliferace všech tří řad (erytrocyty, granulocyty, trombocyty)  
v této fázi játra a slezina nejsou příliš zvětšené, extramedulární hematopoéza je minimální.
- zmnožená normoblastová erytropoéza a normálně vyvíjející granulopoéza, nápadně četné morfologicky pestré megakaryocyty často nahromaděné do skupin

o Postpolycytemická fáze (vyčerpání proliferální aktivity)

- dřevinová fibróza – zmnožení retikulárních a kolagenních vláken,
- někdy i osteoskleróza (ztluštění a zmnožení trámčů spongiózy)
- v důsledku vysoké extramedulární hematopoézy – výrazná hepatosplenomegalie
- v krvi leukoerytroblastový obraz s vyplavováním méně zralých elementů krvetvorby
- prognóza: spíše výjimečně zvrát do AML – výrazněji po chemoterapii; neléčení pacienti přežívají pouze několik měsíců (trombózy, krvácení); léčení přežijí i více než 10

## Esenciální trombocytémie

- klonální myeloproliferativní onemocnění postihující téměř výhradně megakaryocyty, v periferní krvi výrazné zmnožení trombocytů
- incidence: dva vrcholy výskytu – 50-60 let a okolo 30 roku; mírná převaha žen, příčina neznámá
- průběh: buď asymptomatický nebo přerušovaný epizodami trombotizace případně krvácením
- MI: dřev většinou hyper- nebo normocelulární, může být i hypocelulární; zmnožené většinou jen megakaryocyty – hyperlobulizovaná jádra
- v periferní krvi trombocytémie ( $>600 \times 10^9/l$ ); slezina a játra nezvětšeny, extramedulární hematopoéza minimální
- prognóza: průměrné přežití 10-15let; přechod do AML nebo MDS prakticky pouze po chemoterapii

## Chronická idiopatická myelofibróza

- klonální myeloproliferativní onemocnění charakterizované megakaryocytární a granulocytární proliferací, s postupnou fibrotizací dřev až do obrazu myelosklerózy;
- průvodní fenomén je výrazná extramedulární hematopoéza s hepatosplenomegalií
- výskyt: nejčastěji 7.dekáda, vzácná u dětí; příčina není známa
- KO: může být asymptomatická a na onemocnění upozorní až hepatosplenomegalie
- v krvi anémie, trombocytóza, mírná leukocytóza, později leukoerytroblastový obraz s „kapkovitými“ erytrocyty
- má dvě fáze:
  - o Prefibrotická fáze – kostní dřev hypercelulární, erytropoéza kvantitativně snižená, retikulární vlákna nejsou zmnožena, nebo jen minimálně
  - o Fibrotická fáze – retikulární a kolagenní fibróza, osteomyeloskleróza s výraznou redukcí dřevových prostorů. Většina pacientů diagnostikována až v této fázi (předtím totiž často asymptomatické)
- prognóza: průměrná délka přežití 3-5let; hlavní příčiny smrti – tromboembolie, krvácení, infekce, přechod do AML (30%)

## Chronická myeloidní leukémie (CML)

- myeloproliferativní onemocnění vznikající z abnormální pluripotentní kmenové buňky krvetvorby s charakteristickou cytogenetickou změnou  $t(9;22)$  – vznik **filadelfského chromozomu – fúze genů BCR/ABL**. Tato změna je přítomna ve všech buněčných liniích hematopoézy
- epidemiologie: představuje 15-20% všech leukémií, výskyt v každém věku, nejčastěji v 5. a 6. dekádě,
- kromě záření nejsou známy žádné predispozice
- průběh často asymptomatický, pozná se až náhodně při vyšetření krevního obrazu – výrazné zvýšení granulocytů; jinak úbytek na váze, noční poty, výrazná splenomegalie; v případě transformace do agresivnějšího stadia – těžká anémie, trombocytopenie - onemocnění má 2 nebo 3 fáze:
  - o Chronická fáze (CML-CP)
    - v periferní krvi výrazná leukocytóza – cca  $170 \times 10^9/l$ , běžné je zmnožení i bazofilů a eozinofilů
    - neutrofily jsou ve všech stádiích vyžrávané – nejvíce myelocyty a segmenty

- dif.dg.: na rozdíl od leukemoidní reakce zřetelně snížená leukocytární alkalická fosfatáza
- anémie zpravidla mírná; přítomnost blastů je malá (<2%)
- kostní dřeň - v chronické fázi masivní hypercelularita s převahou buněk granulopoézy ve všech stádiích vyzrání; erytropoéza bývá snížena; megakaryocyty bývají menší než normálně; častá dřeňová fibróza

#### o Akcelerovaná a blastová fáze (CML-AP, CML-BP)

- periferní krev – **výrazný vzestup blastů** - AP= 10-19% všech leukocytů; BP= >20%
  - přidružuje se těžká anémie a trombocytopenie
  - kostní dřeň – výrazně přibývá blastů myeloidní linie
  - vzniká akutní myeloidní leukémie, ale až 30% případů však může transformovat do akutní lymfoblastové leukémie
  - výrazné zvětšení jater, sleziny a často lymfatických uzlin je způsobeno leukemickou infiltrací
- prognóza: většinou progresse do akcelerované a blastové fáze; průměrné přežití léčených interferonem  $\alpha$  bylo 5-7 let; terapie inhibítorem blokujícím vliv fúzního proteinu BCR/ABL (imatinib) se medián dožití odhaduje až na 25 let
  - příčinou smrti infekční a hemoragické komplikace.
  - vyléčení pouze transplantací histokompatibilní dřeně

## Myelodysplastické syndromy

- skupina klonálních onemocnění kmenové buňky krvetvorby charakterizovaná
  - o dysplazií elementů hematopoézy (dyshematopoézou),
  - o neefektivní hematopoézou, periferní cytopenií (v důsledku zvýšené apoptózy) o přítomností nezralých elementů hematopoézy – blastů, se zvýšeným rizikem přechodu do akutní leukémie
- postihuje převážně starší dospělé – medián je 65-70 roků, u osob starších 70 let je incidence až 30-50/100 000
- z etiologického hlediska jsou rozlišovány dvě formy:
  - o primární MDS – vznik bez toxického poškození dřeně
  - o MDS navazující na chemoterapii a aktinoterapii (= radioterapie, ionizující záření)
- zvýšený výskyt MDS je u pracovníků v petrochemickém průmyslu (zejména benzen), u kuřáků, u některých dědičných hematologických poruch – Fanconiho anémie; přepokládá se i virová etiologie
- morfologie
  - kostní dřeň většinou hypercelulární, může však být i normo- a hypocelulární (zejm. u dětí)
  - dysplastické změny mohou postihovat jednu nebo všechny řady hematopoézy:
    - o dyserytropoéza – poškození erytropoézy
      - tendence ke zvětšování buněk – makroerytroblastová až megaloblastová erytropoéza
      - poškození jader erytroblastů - karyorexe, vícejadernost, přemosťování jader

- v cytoplazmě zrna železitého pigmentu kolem jádra – tzv. prstenčité sideroblasty
    - dysgranulopoéza
  - menší velikost buněk granulopoézy, hyposegmentace jader nebo naopak hypersegmentace
  - snížení množství cytoplazmatických granul
    - megakaryocytární dysplazie
  - zmnožení megakaryocytů
  - malé megakaryocyty, žádná nebo malá lobulizace jader
    - ALIP fenomén
  - abnormální lokalizace nezralých prekurzorů granulopoézy (především myeloblastů) v intertrabekulárních prostorech
  - výskyt blastů
    - výskyt nezralých buněk střední velikosti s jemným jaderným chromatinem s výrazným jadérkem a chyběním leukocytárních granul v cytoplazmě
    - jejich množství určuje prognózu se zvratem do akutní leukémie – především myeloidní
- klinické projevy: zpočátku se projevuje cytopenií v jedné či více řadách v perif. krvi, klinicky bývá zpočátku nenápadná, postupně se však rozvíjejí komplikace jednotlivých cytopenií:
- nejčastěji špatně léčitelná anémie.
  - méně běžná neutropenie (bakteriální a mykotické infekce) a trombocytopenie (hemoragické diatézy - snadná tvorba modřin, petechie, ekchymózy, epistaxe)
  - játra a slezina nejsou zvětšeny o transformace do AML vede k selhání kostní dřeně a k nádorové infiltraci orgánů
- prognóza: zhoršuje se především s rostoucím počtem blastů v kostní dřeni a periferní krvi - průměrné přežívání u MDS:
- s nízkým potenciálem transformace do AML – 5 - 9 roků
  - s vysokým potenciálem transformace do AML – 1 - 1,5 roků
  - postterapeutický MDS, jako komplikace onkologické léčby – pod 1 rok

## **Myelodysplastické/myeloproliferativní choroby**

- nově vytvořená skupina klonálních hematopoetických onemocnění, u kterých se různě kombinují znaky myelodysplazie a myeloproliferace
- **MI:** v kostní dřeni hypercelularita s efektivní proliferací jedné nebo více řad a zvýšeným počtem cirkulujících buněk s dysplastickou morfologií a funkčními defekty; současně bývá přítomna neefektivní hematopoéza jedné nebo více řad s periferní cytopenií
- přítomnost blastů v kostní dřeni a periferní krvi je nižší než 20%
- **KO:** běžná hepatosplenomegalie
- **Klasifikace**
  - **Chronická myelomonocytární leukémie**
    - nejčastěji 65-75 let
    - periferní monocytóza, dysplazie v jedné linii s přítomností blastů, leukemická infiltrace jater, sleziny uzlin a kůže.

- průměrné přežití 2-4 roky; do akutní leukémie přechází 15-30% ○

**Juvenilní myelomonocytární leukémie –**

- podobné projevy jako předešlé, ale postihuje malé děti.
- asi 10% pacientů trpí současně neurofibromatózou 1. typu ○ **Atypická**

**chronická myeloidní leukémie**

- nepřítomnost genu BCR/ABL
- dysplastické změny ve více liniích
- signifikantně horší prognóza než CML s filadelfským chromozomem

## 20. Nádory nosu, paranazálních dutin a laryngu (pravé i nepravé).

### Nádory nosu a paranazálních dutin

#### Nepravé nádory - pseudotumory

##### □ Nosní polypy

- nejčastěji na podkladě chronického hypertrofického zánětu (rhinitis et sinusitis, u alergického podkladu jsou eosinofily)
  - → při dlouhotrvajícím dráždění vzniká metaplazie ve vrstevnatý dlaždicový → prekanceróza
  -

#### Benigní nádory

##### □ Papilom

- vznikají v souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) 6,11
- **MA**: exofytická nebo invertovaná forma.
  - **exofytická** - papilární formace s osovým fibrovaskulárním stromatem pokrytým cylindrickým epitelem (nebo dlaždicovým – metaplazie)
  - **invertovaná** – imponuje jako nepravdělně zvrásněná sliznice, sestává z čepů slizničního epitelu obklopených bazální membránou a vnořujících se do submukózy
- **Prognóza**: většinou benigní, určitá část recidivuje, vzácně maligní zvrát

##### □ Juvenilní angiofibrom

- polypoidně uspořádaný útvar, výskyt v nasofaryngu
- **incidence**: téměř výlučně mladí muži (průměr 17 let), uvažuje se o etiologickém vlivu pohlavních hormonů
  - **MI**: tvořen cévami a fibrózním stromatem
  - projevuje se krvácením, nosní obstrukcí; je lokálně agresivní
  - **Prognóza**: většina v pubertě regreduje, někdy chirurgický zásah

##### □ Angiomy

- identická struktura jako v jiných oblastech
- většinou v přední části septa, projevuje se epistaxí

#### Maligní nádory

##### □ Dlaždicobuněčný karcinom

- typicky v dutině nosní a sinus maxilaris
- etiologie: kouření, dlouhodobá inhalace prachu v dřevozpracujícím a chemickém průmyslu, infekce high-risk HPV
- příznaky: nespecifické, pocit ucpaného nosu, příp. výtok; nádory v maxilárním sinusu se typicky projeví až v pokročilém stadiu (např. když prorostou do dutiny nosní nebo očníce)
- **MA**: polypoidní nebo exulcerovaná masa, někdy s krvácením a nekrózami
- **MI**: rohovějící a nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom
- spíše lokální destruktivní šíření, metastázování do krčních uzlin není příliš časté ○ 5 leté přežití – 50-60%

#### ☐ **Nazofaryngeální karcinom**

- **Etiologie:** **EBV, dietetické faktory** – slané ryby, fermentované jídlo (obsahují nitrosaminy); zevní prostředí
  - **Výskyt:** hlavně jih Číny a Afrika
  - 70% metastázy do krčních uzlin, 3 leté přežití je 50-70%
  - **MI:** skvamózní rohovějící, či nerohovějící karcinom nebo skvamózní karcinom bazaloidního charakteru. + nenádorová příměs (lymfocyty, plazmocyty, eozinofily)
  - **Projevy:** místní příznaky (obstrukce, krvácení), vzhledem k výrazné tendenci metastazovat může být prvním příznakem nebolestivé zduření na krku

#### ☐ **Olfaktorický neuroblastom**

- 4.-5. decenium
- maligní nádor neuroektodermálního původu, vzniká ve stropu nosní dutiny v oblasti čichového políčka

#### ☐ **Maligní melanom** – málo častý

## **Nádory hrtanu**

### **Nepravé nádory hrtanu – pseudotumory**

#### ☐ **Polyp hlasových vazů (zpěvácký uzlík)**

- přepínáním hlasu vznikají na sliznici kryjící hlasivkové vazy mikrotraumata s krvácením
- organizací hematomů granulační tkáně se zánětlivou reakcí vznikají na hlasivkách tzv. zpěvácké uzlíky
  - obvykle solitární, benigní, tumoru podobná léze polypoidního vzhledu vyskytující se na pravých hlasových vazech, s vazivovým stromatem, krytá rohovějícím vrstevnatým dlaždicovým epitelem

### **Benigní epitelové nádory**

#### ☐ **Papilom a papilomatóza**

- **Skvamózní papilom** - nejčastější benigní nádor v laryngu, jednotlivě, nebo více exemplářů = papilomatóza
  - **Etiologie:** HPV-6,11
  - **Juvenilní papilom** – ve formě multifokální (papilomatóza), s možností přechodu na tracheu a bronchy – hrozí obstrukce dýchacích cest
    - **Prognóza:** v pubertě většinou regreduje, vzácně maligní transformace
  - **Adultní papilom** – obvykle samostatná léze
    - Nutno počítat s malignizací, zvláště při kouření nebo ozařování
    - ○ MI klasická struktura jako v jiných lokalizacích
- ☐ **Ostatní nádory** – nutné počítat i s mezenchymovými nádory benigního, maligního charakteru

## Maligní epitelové nádory

### □ Prekurzorové léze – skvamózní intraepitelová neoplazie

**MA:** bělavé nebo červenavé ztlustění až verukózní léze s ulceracemi

**Klasifikace afekcí:** mírná dysplazie, střední, těžká, karcinoma in situ

Cytologické atypie ve výstelce, celkově vyšší epitel v oblasti dysplazie, bez známek invaze přes BM

- leukoplakie = různě rozsáhlé ploché či lehce vyvýšené okrsky bělavé barvy, podkladem může být jen hyperkeratóza
- erytroplakie = červené barvy, téměř vždy dysplastické změny
- erytroleukoplakie = kombinované barvy
- **Etiologie:** alkohol, kouření, průmyslové zaprášení pracovního, životního prostředí, vitaminová deficeience : vit.B12, kys.listová; vliv hormonů, HPV nejasný – někdy jo, někdy ne
- **Prognóza:** velmi různorodá – některé spontánně vyhojí, jiné perzistují nebo progredují

### □ Invazivní skvamózní (dlaždicobuněčný) karcinom laryngu

- Více než 90% maligních nádorů laryngu
- **Výskyt:** především > 50let, dlouhodobí kuřáci + současně alkoholici
- **MI:**
  - **Verukózní varianta (exofytická)** – nemetastazuje – příznivá prognóza, vzácné mitózy, chybí cytologické atypie – VZÁCNÁ!
  - **Hybridní forma**– obsahuje okrsky konvenční formy, prognóza mnohem horší
  - **Endofytická (konvenční)**– zřetelné atypie, vysoká mitotická aktivita, infiltrativní růst do spodiny
- **Prognóza:** závisí na histologickém typu, gradingu a stagingu, lze očekávat i podle anatomické lokalizace
  - **Supraglotický karcinom** –častější metastázy do LU, brzy prorůstá do okolí (může poškodit krční cévy -> krvácení a aspirace krve do plic; operativní řešení zachovávající hlasivky je možné
  - **Glottický karcinom** – nejčastější typ, nejlepší prognóza, poměrně pozdě metastázy do regionálních uzlin, do vzdálených orgánů vzácně, obvykle stačí extirpace nádoru, vazy hlasové zůstávají zachovány
  - **Subglottický karcinom** – horší prognóza, špatně se diagnostikuje, metastazuje v časnějších fázích, obvykle nutná totální laryngektomie
- klinický projev: chrapot, dušnost, později bolest, poruchy polykání, vykašlávání krve

### □ Neuroendokrinní tumory – typu karcinoidu či malobuněčného karcinomu

### □ Chondrosarkom, maligní lymfomy, vzácněji maligní melanom

## 21. Nádory plic

### Nepravé nádory

- léze různého původu, které imitují nádorový proces z hlediska klinického, makroskopicky i mikroskopicky

- **Zánětlivé myofibroblastové tumory (zánětlivé pseudotumory)**
  - o **Etiologie:** nejasná, pravděpodobně zánětlivé procesy nebo benigní či nízce maligní primární mezenchymové nádory plic, možná herpetický virus HSV-8
  - o Většinou benigní proces
  - o MI vřetenobuněčné léze, hlavní komponentou jsou fibroblasty a myofibroblasty
- **Tumorlety**
  - o hyperplastické léze buněk neuroendokrinního původu, které proliferují v patologicky změněných plicích – často emfyzém nebo plicní fibróza
  - o histogeneticky příbuzné karcinoidu

### Pravé nádory

#### Epitelové nádory

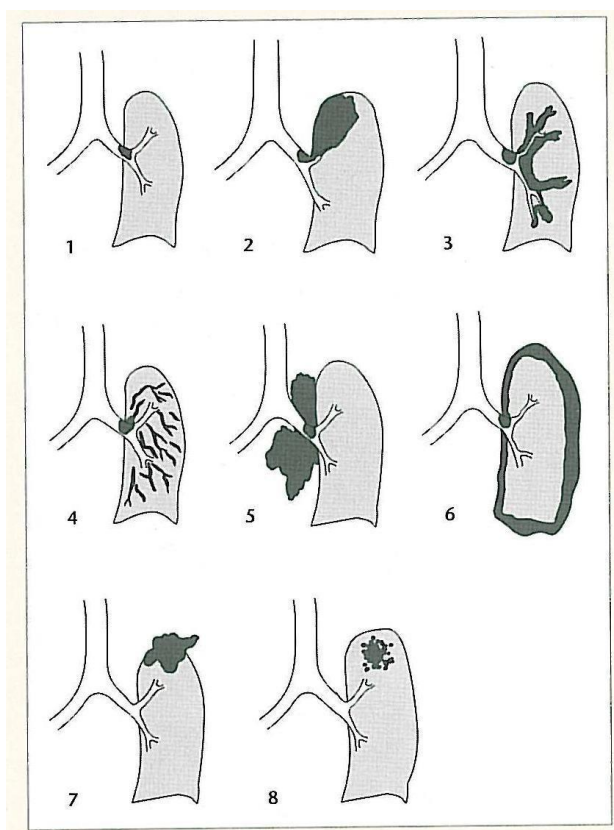
##### Benigní epitelové nádory

- Skupina benigních tumorů s nízkou incidencí – **skvamózní a glandulární papilom, adenomy**

##### Maligní epitelové nádory = plicní karcinomy

- většinou vychází z epitelu bronchů – **bronchogenní, bronchiální karcinomy**
- patří k nejčastějším zhoubným nádorům u lidí
- výskyt: především 55.-65. let, muži jsou postiženi 2x častěji,
- v době diagnózy jsou u 50% již metastázy v uzlinách či vzdálených orgánech -
- klinické a terapeutické rozdělení:
  - o malobuněčný karcinom - již v období diagnózy má vytvořené metastázy; chemoterapie + radioterapie
  - o nemalobuněčné karcinomy - chemoterapie nepříznivá, doporučuje se chirurgie
    - dlaždicobuněčný karcinom
    - adenokarcinom
    - velkobuněčný nediferencovaný karcinom
- rozdělení na malobuněčné a nemalobuněčné karcinomy je zásadní z pohledu optimální léčby. Nejdůležitějším terapeutickým zásahem z hlediska úspěšnosti léčby je radikální chirurgické odstranění nádorové tkáně, které u malobuněčného karcinomu často není možné (mají vícečetné metastázy v uzlinách či vzdálených orgánech)
- **Etiologie, patogeneze:** není zcela objasněna, sled genetických abnormalit – genetické změny
  - o **Genetické změny** – u malobuněčného mutace genu TP53 a genu RB, nemalobuněčné – inaktivace p16/CDKN2A, adenokarcinom – mutace onkogenu K-Ras
  - o **Kouření** – prokázán vznik dlaždicobuněčného a malobuněčného

- **Znečištěné prostředí, horníci a radioaktivní materiály (tzv. jáchymovský karcinom)** – horníci těžící uran (vliv radonu), podobě prach s arsenem, chrom, uran, nikl, azbest
- **Dědičné faktory** – ne zcela objasněná role
- **MA:** šedavě bílá až šedavě růžová ložiska tuhé konzistence, většinou vyrůstají ve formě malých slizničních lézí přímo ve stěně bronchu, odkud se šíří do okolí,
- podle způsobu šíření několik forem
  - a) hilová (spinocelulární ca) – začíná v některém z velkých bronchů, kde nádor vrůstá do lumen a stenozuje jej
  - b) lobární – zachycení celého laloku při prorůstání per continuitatem z hilu do přilehlého parenchymu
  - c) peribronchiální – šíří se ve stěně bronchů a v peribronchiálním vazivu podél větvení bronchů v podobě bělavých pruhů
  - d) lymfangitická – šíření v lymfatických cévách, kdy lze pod pleurou vidět bělavou, navzájem propojenou síť lymfatických cév vyplněných nádorovými buňkami
  - e) pulmomediatinální – z hilu se nádor šíří do mediastina, dominuje infiltrace mediastina
  - f) pleuropulmonální – z hilu přechází na pleuru, v níž se šíří a obrůstá plíci
  - g) cirkumskriptní (periferní) – ostře ohraničený uzel v periferních oblastech plíce, nejčastěji v bronchiektazii nebo tbc kaverně
  - h) primárně mnohouzlová – plíce je prostoupená množstvím nádorových uzlů stejné velikosti a vzhledu
  - i) difúzní – makroskopicky se podobá krupózní pneumonii ve stadiu hepatizace
  - j) Pancoastův nádor – karcinom v plicním hrotu, odkud prorůstá do cupula pleurae a okolí, zachvacuje plexus brachialis (parézy nervů HK) a sympatikus (Hornerova trias – mióza, ptóza očního víčka, enoftalmus)
  - k) karcinom v jizvě – ložiska vázaná na posttuberkulózní nebo pneumokoniotickou jizvu



Obr. 5.31. Schéma makroskopických forem karcinomu plic: 1 – forma hilová, 2 – forma lobární, 3 – forma peribronchiální, 4 – forma lymfangitická, 5 – forma pulmomediatinální, 6 – forma pleuropulmonální, 7 – Pancoastův nádor ve hrotu plíce, 8 – karcinom v jizvě

klinické příznaky: ○ obvykle se projevují až pokročilé nádory, malé tumory jsou většinou diagnostikovány náhodně.

- kašel, hemoptýza, bronchostenotická pneumonie
- syndrom horní duté žíly, infiltrace okolních nervů (při infiltraci n. phrenicus – nezvladatelná škytavka)
- pleurální výpotky, pleurální bolesti
- Pancoustův nádor – Hornerova trias

-sekundární změny při karcinomu jsou velmi časté, vedou k rozvoji různých komplikací

- kolaps části plíce jejíž drenáž je zablokovaná, bronchiectázie, sekundární zánětlivé změny bronchopneumonie, abscesy, gangrény, empyém
- Joresova kaverna – nekróza nádorové tkáně je někdy spojena se vznikem kaveren, v jejichž rozsahu může dojít k arozi cév s následným smrtelným krvácením

- paraneoplastické syndromy – až u 10% pacientů

- zvýšená produkce parathormonu – hyperkalcémie
- Cushingův syndrom, syndrom spojený se zvýšenou sekrecí ADH
- neuromuskulární syndrom – zařazuje se sem myastenický syndrom, periferní neuropatie, polyomyozitida
- u části pacientů hypertrofická pulmonální osteoartopatie – paličkovité prsty

- metastazování:

- nejdříve lymfogenní - pravidelně metastázy v uzlinách plicního hilu, později mediastinální a krční uzliny
- hematogenně - nadledviny (u většiny nádorů plic), játra (hepatomegalie), kosti (bolest), mozek (neurologické poruchy)

- prognóza: často asymptomatické, dokud nedorostou neresekovatelných rozměrů, či nezaloží metastázy; u kuřáků navíc těžce rozpoznatelné kvůli chronické bronchitidě; proto je medián přežití i s léčbou většinou 1 rok – u nás 17,8% úmrtí ročně

## Histopatologická klasifikace nádorů

### ○ 1) Dlaždicobuněčný karcinom

- mezinárodní označení – **skvamózní karcinom**
- vzniká na podkladě dlaždicové metaplasie bronchiálního epitelu – komplikace dlouhodobého kuřáctví. Po čase se v metaplastickém epitelu objeví dysplastické změny, které mohou vyústit do carcinoma in situ
- z této léze pak vzniká invazivní rohovějící, či nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom
- většinou v centrálních oblastech s postižením velkých či segmentálních bronchů
- rohovějící varianta s vysokým stupněm diferenciací relativně příznivější – metastázy až v pozdějším období

### ○ 2) Malobuněčný karcinom

- vysoce maligní epiteliální nádor z maligních neuroendokrinních elementů, tvoří přibližně 20% všech plicních karcinomů
- už v době diagnózy je brán jako generalizované onemocnění – více než 70% je diagnostikováno v pokročilém stadiu
- často je diagnóza potvrzena až z metastáz, kdy primární ložisko v plicích je tak malé, že nemusí být rutinně ani nalezeno
- charakteristická je produkce různých neuroendokrinně aktivních látek, které mohou vyvolat paraneoplastický syndrom
- **MA**: na řezu většinou bílý či šedobělavý, s rozsáhlými hemoragiemi a nekrotizacemi
- **MI**: kulaté, oválné nebo vřetenité buňky s malým množstvím cytoplazmy
- **ELMI**: přítomnost neuroendokrinních sekrečních granul v cytoplasmě
- preinvazivní léze není známa
- prognóza špatná, pětileté přežití se pohybuje v jednotkách %

### ○ 3) Adenokarcinom plic

- v posledních letech dochází v výrazném navýšení zastoupení adenokarcinomů
- souvislost s chronickým nikotinismem, současně je nejčastějším typem karcinomu i u nekuřáků
- **MI**: přítomnost žlázových formací, event. produkce hlenu
- vzniká v stěně bronchů nebo periferních částech plic bez souvislosti s bronchiálním stromem
- acinární, papilární nebo bronchioloalveolární úprava, event. vytváří solidní formace
- **Bronchioloalveolární adenokarcinom**
  - typický růst nádorových buněk podél preeexistujících vnitřních alveolárních struktur, aniž by došlo k rozrušení stromální či vaskulární komponenty alveolárních sept.
  - součástí nádoru mohou být buňky hlenové, buňky Clarovy, granulární pneumocyty

- mucinózní varianta – někdy vede k větší konsolidaci plicní tkáně, takže vzniká dojem lobární pneumonie
- většinou se vyvíjí v perif. části bez prokazatelné souvislosti s bronchem
- diagnózu někdy usnadní důkaz surfaktantu
- prekurzorem tohoto typu nádoru je tzv. atypická adenomatózní hyperplazie, charakterizovaná proliferací atypických buněk alveolární výstelky, event. respiračních bronchiolů; tato prekancerózní léze může vzniknout i multifokálně

#### ○ 4) Velkobuněčný karcinom

- nádor ze zcela nediferencovaných buněk, chybí jakákoliv diferenciaci k ostatním typům karcinomu
- prognóza velmi nepříznivá

## Ostatní nádory

### Smíšené nádory

- **Karcinosarkom**
  - sestává ze směsi maligní epitelové a maligní mezenchymové komponenty
  - možno tedy říct, že tyto nádory mají bifázickou strukturu, sestávající z konvenčního nemalobuněčného karcinomu a z pravého sarkomu
- **Plicní blastom**
  - rovněž bifázický nádor, obsahuje primitivní epitelovou komponentu a primitivní složku mezenchymovou s okrsky osteosarkomu, chondrosarkomu a rhabdomyosarkomu
  - vyskytuje se u mladých jedinců

### Neuroektodermové nádory

- **Karcinoid plic**
  - typicky vzniká v centrální části bronchiálního stromu – vyrůstá ze sliznice kde se vyskytují neuroendokrinní buňky
  - **MI:** malé buňky, lehce eozinofilní, granulární cytoplazma, uspořádané v solidní alveoly, trabekuly, nebo rozetovité útvary. Nádor má cévnaté fibrovaskulární stroma, může být hyalinizované; žlázové formace jen výjimečně
  - typické neuroendokrinní markery – chromogranin, synaptofyzin
  - **Prognóza:** typický karcinoid = málo mitóz, dobrá prognóza; atypická forma = více mitóz, 5 let přežívá 65% nemocných

### Nádory z bronchiálních žlázek

- **Adenoidně cystický karcinom** a nádory, které mají stejnou histologickou strukturu jako nádory slinných žláz

### Mezenchymové nádory

- vyskytují se jak v bronších, tak i ve vlastní plicní tkáni a plicních cévách
- je možné se setkat se všemi typy nádorů mezenchymových tkání, jak v benigní, tak maligní formě.

## **Maligní lymfomy**

- **B-maligní lymfom z marginální zóny (MALTOM)**
  - V alveolárních septech jsou reaktivní lymfatické folikuly, v jejichž sousedství se nacházejí malé lymfocyty řady B, z nichž některé mají rysy centrocytů a monocytoidních B-buněk
  - vznik nádoru je většinou vázán na autoimunitní procesy
  - pětileté přežití u 90%

## **Hamartom plic**

- benigní nádor z mezenchymových tkání, které jsou zastoupeny v různé míře – chrupavka, tuková tkáň, vazivo, hladká svalovina – mezi nimi štěrbinovité prostory vystlané epitelem respiračního typu
- je dobře ohraničen a má lobulární úpravu
- nachází se většinou v plicní tkáni bez souvislosti s bronchem, někdy je však přímo endobronchiálně ve formě polypu

## 22. Prekancerózy a karcinomy zažívacího traktu (přehled, typické lokalizace, rozdíly v biologické aktivitě).

(viz jednotlivé otázky)

### Nádory jícnu

#### Benigní epitelové nádory

##### Dlaždicobuněčný papilom - růžovobílý

- Vzácnější výskyt, v některých případech i papilomatóza, někdy vykazuje známky papilomavirové infekce

#### Maligní epitelové nádory

##### Dlaždicový karcinom – 90% případů

- **Nejčastěji** 50-70let, více muži; způsoby šíření – per continuitatem – trachea, aorta (=průser), lymfogenně, hematogenně – játra plíce
- **5leté přežití 10-20%**
- **Výskyt:** 50% střední úsek, 30% dolní 1/3, 20% horní 1/3; většinou muži starší 50let
- **Etiologie:** genetická zátěž, chronické dráždění sliznice jícnu – kancerogeny v potravě, kouření, alkohol, chronická ezofagitida, achalázie
- **Klin.:** nejprve dysfagie, později progresivní úbytek váhy až kachexie
- **MA:** 3formy
  - o **1.polypózní** – exofyticky rostoucí, prominující do lumen
  - o **2.plochý, exulcerovaný karcinom** s tendencí k šíření do hloubky a prorůstání do okolních orgánů – trachea, bronchy, aorta
  - o **3.cirkulární difúzně** rostoucí karcinom s rigidním ztluštěním stěny a zúžením průsvitu
- **MI:** různé stupně diferenciacie; prognosticky nejpříznivější karcinom superficiální – pouze sliznice a submukóza; většina však invazivně rostoucí karcinom – kvůli síti bohatých lymfatických cév v submukóze rozsáhlá lymfogenní propagace a zakládání metastáz v regionálních lymf.uzlinách, hematogenní šíření především játra a plíce

##### Adenokarcinom – 10% případů

- Vznik především v terénu **Barettovy sliznice** (intestinální metaplazie)
- **MA:** výrazné zhrubnutí reliéfu sliznice s polyploidními výrůstky, často i s ulcerací
- **MI:** cylindrocelulární tubulární karcinom

### **Malobuněčný karcinom**

- Vzácně, **prognosticky nepříznivý**

**Neepitelové nádory** – poměrně vzácné – benigní malé, nemají praktický význam; maligní – leiomyosarkom, rhabdomyosarkom, Kaposiho sarkom

## 23. Nádory dutiny ústní a slinných žláz

### Nádory a pseudotumory měkkých tkání dutiny ústní

#### Pseudotumory

- **Makroglosie**
  - jazyk zvětšen zejména do šířky, na spodní ploše otisku zubů
  - Vrozená – lymfangiom, Downův syndrom
  - Sekundární (častější) – akromegalie, amyloidóza
- **Makrocheilie**
  - podmíněna dystrofickými, zánětlivými, alergickými, nádorovými změnami
- **Hyperplazie gingivy**
  - podmíněna **Gingivitis chronica**
  - **Hereditární gingivální fibromatóza**
    - Tuhé, až korunky zubů překrývající zduření dásní
    - gingiva je zduřelá, červená a snadno krvácí
    - **MI**: neliší se od proliferujícího fibromu
  - obdobné změny po hydantoinových preparátech, cyklosporin, těhotenství, ústy dýchající jedinci se špatnou ústní hygienou
  - Obdobou i **granuloma fissuratum** – hyperplazie sliznice vyvolána drážděním okrajem protézy
- **Leukoplakie** – 3-25% přechod do karcinomu
  - bílé slizniční léze podmíněné akantózou, hyperortokeratózou, hyperparakeratózou s možným výskytem dysplastických změn – potenciál pro vznik maligního bujení
  - Chronická afekce; výskyt zejména sliznice tváře, jazyka, rtu
  - **Etiologie**: často neznámá, chronické dráždění (okrajem defektního zubu, galvanickým působením výplní zubů), kouření, alkohol, kandidóza
  - **Vlasatá leukoplakie** = postihuje okraje jazyka při HIV infekci
- **Epulis** ○ označení patologických výrůstků na dásních
  - **Hyperplastické** – **epulis granulomatosa, epulis gravidarum**
  - **Nádorové** – **epulis angiomatosa**
  - **Epulis gigantocellularis** – **NEJČASTĚJŠÍ FORMA**
    - obrovskobuněčný reparativní granulom, následek traumatu, produktivní zánět;
    - vyrůstá z periostu jako ploše kulovitý nádor
    - mikroskopicky podobný obrovskobuněčnému kostnímu nádoru
  - **Epulis congenita** – afekce novorozenců, nádor z granulárních buněk; na rozdíl od dospělých sliznice nad tumorem beze změn
- **Erytroplakie** – přechod do karcinomu >50% ○ **Jasně červené skvrny**, vysoké riziko vzniku karcinomu ○ Hladká, nodulární, či granulární

## Mezenchymové nádory

- **Fibroepitelový polyp (označován jako fibrom)**
  - o Vznik na podkladě chronické iritace
  - o **MA**: dobře ohraničený, stopkatý nebo drobný přisedlý útvar, podle množství kolagenu tužší nebo měkký, povrch může být exulcerovaný
  - o **Výskyt**: kdekoliv, hlavně bukalní sliznice
- **Obrovskobuněčný fibrom**
  - o MI: četné hvězdicové a obrovské mnohojaderné fibroblasty (až vzhledu Langhansových buněk), některé buňky obsahují zrnka melaninu
  - o **Výskyt**: nejčastěji dásně
- **Lipom**
  - o Relativně vzácně, měkký, nažloutlý, pomalu rostoucí útvar tvořený tukovou tkání, s menším či větším množstvím vaziva – fibrolipom
- **Hemangiom**
  - o Častý, kdekoliv, kapilární i kavernózní, často ráz granuloma pyogenicum
  - o Dif.dg. hereditární hemoragická teleangiektázie
- **Lymfangiom**
  - o Vzácnější, hlavně jazyk a ret, bývá příčinou makroglosie, makrocheilie
- **Leiomyom** - velmi vzácný
- **Nádor z granulórních buněk**
  - o Zejména v jazyku
  - o epitel nad nádorem - pseudoepiteliomatózní hyperplazie – MI záměna s karcinomem
  - o **!!!CAVE!!! ve 2% maligní!!!**
    - o U epulis congenita chybí proliferace povrchového epitelu
- **MALIGNÍ MEZENCHYMOVÉ NÁDORY VZÁCNÉ** – ojediněle např. fibrosarkom – z periostu, periodontia, dřevné dutiny kostí i měkkých částí
- **Kaposiho sarkom (HHV-8)** – vzácný, původ HIV, typicky patro

**Neuroektodermové nádory také řídce** – neurilemom, neurofibrom, pigmentový névus, maligní melanom

## Epitelové nádory

- **Benigní - Dlaždicobuněčný papilom**
  - o MI: klky kryté dlaždicovým epitelem
  - o **Výskyt**: patro, bukalní sliznice, rty
- **Maligní - Karcinom**
  - o **Výskyt**: 50-70let, častěji muži (ale přibývá žen a posun k mladšímu věku) nejčastěji rty, poté jazyk a spodina, ostatní vzácnější
    - o **MI**: různé typy skvamózního (dlaždicobuněčného, spinocelulárního) karcinomu
    - o **Karcinom rtu**
      - **Výskyt**: hlavně starší muži, častěji dolní ret
      - Metastázy poměrně pozdě do submentálních a submandibulárních uzlin
      - Prognóza příznivá

- **Karcinom jazyka**
  - Patří k nej malignějším!!!, nejčastěji strany jazyka, vzácněji hrot nebo kořen
  - Roste rychle do hloubky, metastázy do hlubokých krčních uzlin a hematogenně do plic
  - KO: bolest, poruchy polykání, někdy ale asymptomatický
- **Karcinom spodiny dutiny ústní, bukální sliznice** – chováním se blíží karcinomu jazyka
- **Karcinom gingivy** – pomalejší průběh, častěji oblast třetího moláru
- **Verukózní karcinom** – nízký metastatický potenciál, pomalý růst
  - **MI:** vysoká diferenciacie, nízká mitotická aktivita, nádorový parenchym dobře ohraničený od okolního stromatu bez výraznějšího invazivního růstu
  - **Výskyt:** bukální sliznice, gingiva,...

## Cysty dutiny ústní a krku

### Odontogenní cysty

- původ v odontogenním epitelu, který se uplatňuje se ve vývoji zubu, a v jeho zbytcích, které přetrvávají v čelistech
- **Klasifikace:** vývojová x zánětlivá
- **Radikulární cysta**
  - nejčastější, – 80% případů,
  - vázána na zub s odumřelou dřevinou, nasedá na hrot zubního kořene
  - členitá stěna tvořena granulační tkání, stěna vystlána dlaždicovým epitelem, obsah má zánětlivou příměs
  - **Klinicky** nebolestivá, léčba exstirpací
- **Folikulární cysta**
  - vždy spojena s korunkou neprořezaného zubu – proto výskyt u dětí a mladistvých
  - porucha ve stadiu kdy již korunka vytvořena, na dočasnou dentici vázaná zřídka – postiženy jen stálé zuby
  - **Výskyt:** nejčastěji třetí moláry horní a dolní čelisti, případně horní špičák; někdy až hodně veliká, asymetrie obličeje, posuny okolní zubů a resorpce jejich kořenů
  - **MI:** vystlána dlaždicovým epitelem, někdy přítomny i hlenotvorné bb., stěna z vazivové tkáně bez zánětlivých změn
- **Erupční cysta** – v dásních dětí během erupce zubu dilatací folikulárního váčku nahromadění tkáňového moku nebo krve; vystlána dlaždicovým epitelem
- **Primordiální cysta** – v místě nevyvinutého zubu, cystickou degenerací retikulárního epitelu enamelového orgánu ve stadiu před vytvořením tvrdých zubních tkání
- **Odontogenní keratocysta** = synonymum pro primordiální cystu, někteří zvláštní jednotka
  - Nutno odlišit od ostatních, **lokálně agresivní**, vysoká rekurence, pacienti mezi 10 – 40 lety, nejčastěji muži, vzácné 1%
  - Výstelka dlaždicový epitel s parakeratózou a ortokeratózou – v lumen keratin
- **Epsteinovy perly** – drobné gingivální cysty vyplněné keratinem u novorozenců ze zbytků dentální lišty

## Neodontogenní cysty

- **Fisurální cysty** – vznikají ze zbytků epitelu při uzavírání embryonálních štěrbin a splývání výběžků tvořících obličej
- - o **Cystis mediana anterior** – mezi kořeny horních řezáků
  - o **Cystis mediana posterior** – v oblasti sutury patrových výběžků dorzálněji
  - o **Cystis mediana mandibulae** – vzácně v symfýze dolní čelisti
  - o **Globulomaxilární cysty** – v horní čelisti mezi laterálním řezákem a špičkem
  - o **Nazoalveolární cysty** – v měkkých tkání u nosního křídla
- **MI**: výstelka cyst dlaždicový, někdy řasinkový cylindrický epitel
- Všechny cysty patrné na RTG jako projasnění

## Odontogenní nádory

- **Definice**: poměrně vzácné nádory (tvoří 1% nádorů dutiny ústní) vznikající ze zbytků dentální lišty či jejích derivátů, vymezení do 3 skupin: epitelové, mezenchymové a smíšené

## Epitelové odontogenní nádory

- **Ameloblastom**
  - o Nejčastěji se vyskytující odontogenní nádor, diagnóza mezi 20.-40., zpravidla v mandibule v oblasti molárů
  - o **Etiologie**: zbytky dentální lišty, enamelového orgánu, výstelka odontogenních cyst (zejména folikulárních), snad i bazální vrstva epitelu sliznice
  - o **MA**: cystický, vzácněji solidní útvar, špatné ohraničení, destruktivní růst
  - o **MI**: několik variant, mohou koexistovat v jednom nádoru
    - **Folikulární** – základní, čepy odontogenního epitelu uložené ve vazivovém stromatu
    - **Akantomatózní** – při dlaždicobuněčné metaplazii retikulárního epitelu
    - **Granulocelulární** – nakupení eozinofilních zrn v epitelích
    - **Bazaloidní** – epitel bazaloidně přeměněn
    - **Plexiformní** – tvoří ostrůvky epitelu, ale rozsáhlou anastomotickou sítí
  - o **Prognóza**: častá recidiva, malignizace raritou
- **Kalcifikující epitelový odontogenní tumor**
  - o **MI**: tvořen polyedrickými epitelovými buňkami s intercelulárními můstky, buňky ve větších čepích, nebo jen v ostrůvcích roztroušených ve vazivu; terčíkovité kalcifikace a látky podobné amyloidu
  - o **Prognóza**: i přes značné buněčné a jaderné nepravidelnosti příznivá
- **Adenomatoidní odontogenní tumor**
  - o Podobný plexiformnímu ameloblastomu, ale navíc tvorba žlázovitých či cylindromatózních struktur
  - o Výskyt: častěji v **HORNÍ ČELISTI**, převážně mladé lidi do 20 let, bývá ohraničený, opouzdřený, nerecidivuje

- **Skvamózní odontogenní tumor**
- **Dif.dg.:** lze zaměnit s akantomatózním ameloblastomem či dobře diferencovaným spinocelulárním karcinomem

## Mezenchymové odontogenní nádory

- **Cementomy**
  - o **Etiologie:** vznikají proliferací cementoblastů, typicky přítomnost cementu ve vazivových strukturách. Cement se liší od kostní tkáně nepravidelností průběhu bazofilních tmelových linií a nepřítomností Haversových systémů; cement se alespoň místy výrazně barví hematoxylinem
  - o **Výskyt:** vyvíjí se v dětství, ale později nerostou; na RTG většinou solidní ložisko u kořenů
  - o **Benigní cementoblastom (pravý cementom)**
    - Výskyt: postihuje obě čelisti; výskyt v 50% s prvním trvalým molárem mandibuly, vzácný, u lidí do 25let
    - nádor tvořen masami cementu, mezi kterými je malé množství silně vaskularizované fibrózní tkáně s přítomností cementoblastů
    - Prognóza: pomalu rostoucí, může způsobit zvětšení mandibuly
  - o **Cementifikující fibrom**
    - Převládá nezápenělá mezenchymová složka s malými ložisky bazofilního cementu
  - o **Periapikální cementová dysplazie**
    - strukturálně se blíží cementifikujícímu fibromu, ale vychází z periapikální oblasti zubu
  - o **Gigantiformní cementom**
    - Velmi vzácná léze s familiárním výskytem, rozsáhlé množství cementových hmot, zvětšuje a zdeformuje čelisti, benigní
- **Cementikuly** = útvary mnohem menší než skutečné cementomy, hypercementóza vlivem řady podnětů, tvorba hrudkovitých depozit v periodontálních ligamentech
- **Odontogenní fibrom, myxom** – někdy proliferují až do obrazu odontogenního sarkomu

## Smíšené odontogenní nádory

- Základní rys přítomnost epitelových odontogenních struktur, většinou tvorba specifických zubních tkání typu skloviny a dentinu, případně přítomnost proliferujícího mezenchymu
- **Ameloblastový fibrom**
  - o **Výskyt:** vzácný, převážně v dětském věku, častěji dolní čelist, moláry a premoláry
  - o **MI:** nádor opouzdřen
- **Ameloblastový fibrosarkom** – extrémně vzácný
- **Ameloblastový fibroodontom** – podobná stavba jako fibrom, ale aspoň minimální tvorba dysplastického dentinu a skloviny
- **Dentinom, Ameloblastový odontom**
- **Odontomy** – tvořeny všemi složkami vyvíjejícího se zubu, mají vazivové pouzdro a zvětšují se rovnoměrně s růstem organismu, ukončením vývoje dentice končí i jejich vývoj
  - o **Komplexní odontom** – tvořený dentálními složkami ve více méně přeházeném uspořádání
  - o **Složený odontom** – aglomerace drobných „zoubků“

## Nádory slinných žláz

### Benigní epitelové nádory

#### Pleiomorfní adenom, smíšený tumor (>90%benigních)

- **Výskyt:** nejčastější nádor slinných žláz, více u žen, maximum 4.-6. dekáda; v 80% gl.parotis
- **MA:** ohraničený, tuhý, ovoidní, často vazivově opouzdřený – často ale neúplně, pomalý růst, velikost do 6 cm
- **MI: epitelová komponenta** – různé bun. typy - kuboidální, bazaloidní, dlaždicové, vřetenité, myoepitelové bb. Tvoří solidní čepy, pruhovité formace a struktury podobné vývodům nebo acinům, vytvořená lumen s eozinofilním, či hlenovitým sekretem. Epitelová ložiska neostře ohraničena, přecházejí do méně buněčných oblastí, které mají myxoidní nebo chrupavčitý vzhled = **mezenchymové tkáni podobná složka nádoru (mezenchymová komponenta)**
- **Prognóza:** při neúplné exstirpaci časté recidivy (snaha šetřit n.VII.), maligní transformace vzácná – adenokarcinom, nediferencovaný karcinom

#### Cystický adenolymfom, Warthinův nádor

- **Výskyt:** převážně dolní pól gl.parotis za úhlem mandibuly, více muži, 5.-8.dekáda
- **MA:** většinou dobře ohraničen tenkým vazivovým pouzdrém
- **MI:** úzké štěrbinovité prostory a dilatované cystické dutiny – do nich prominují papilární formace. Epitelová výstelka tvořena dvěma řadami buněk – vnitřní rada vysoké cylindrické buňky s oxyfilní granulární cytoplazmou, jádra při pólu obráceném k lumen; zevní řada – kubické/polygonální buňky. V epitelu se mohou vyskytnout ložiska dlaždicové metaplasie.
- V nádorovém stromatu lymfatická tkáň s četnými zárodečnými centry = lymfatická komponenta
- **Prognóza:** benigní, malignizace velmi vzácná

#### Ostatní - vzácné

- **Myoepiteliom** – po neúplné exstirpaci vysoká recidiva a možnost malignizace
- **Adenom z bazálních buněk** – buňky bazaloidního vzhledu, vytvářejí solidní hnízda a pruhovité formace s palisádovitým uspořádáním buněk na periferii
- **Kanalikulární adenom** – z malých slinných žláz. Sestává z anastomozujících pruhů tvořených dvěma řadami epitelových buněk, jejichž separací a spojováním vznikají příznačné kanalikulární struktury

### Maligní epitelové nádory

#### Karcinom z acinárních buněk

- **Výskyt:** převážně gl.parotis, 20% malé slinné žlázy, 2x častěji ženy
- **MA:** obvykle dobře ohraničený uzel
- **MI:** Velké polygonální buňky s lehce bazofilní granulární cytoplazmou a kulatým excentricky umístěným jádrem, diferenciací odpovídající serózním acinárním buňkám s přítomností sekrečních granul. Dále buňky duktálního typu a méně diferencované nespecifické žlázo-  
vé buňky.

- **Různá MI kombinace struktur:** acinární, duktální, solidně-lobulární, cystopapilární, mikrocystické, folikulární
- ve stromatu hustý infiltrát z lymfoidních buněk
- **Prognóza:** závisí na lokalizaci – malé slinné žlázy méně agresivní než velké. Znamky špatné prognózy
- opakované recidivy, metastázy do krčních uzlin a hematogenní metastázy

### Mukoepidermoidní karcinom

- NEJMALIGNĚJŠÍ, HLAVNĚ PAROTIDY
- **Výskyt:** v 50% velké slinné žlázy, druhá 1/2 malé – zejména sliznice patra a tváře
- **MA:** často cystický
- **MI:** epidermoidní buňky, buňky produkující hlen a buňky intermediární. Nádorové buňky tvoří většinou solidní formace s četnými cystickými dutinami
- **Prognóza:** dobře, středně a níže diferencovaný – odpovídá stupni malignity
- **nízkého stupně malignity (low-grade)** – dobře diferencovaný – cystické struktury vystlané hlenotvornými bb
- **vysokého stupně malignity (high-grade)** – níže diferencovaný – solidní epidermoidní struktury, hlenotvorné buňky jsou v menšině

### Adenoidně cystický karcinom (cylindrom)

- **Výskyt:** velké, malé žlázy – hlavně patro
- **MA:** dobře ohraničený, neopouzdržený, často prorůstá do okolní kosti
- **MI:** tvoří jej dva typy buněk – **duktální** a **myoepitelové**. Solidní čepy a pruhy nádorových buněk tvoří kribriformní struktury (=s mikrocystickými dutinami vyplněnými hlenovitými hmotami), dále tubulární struktury nebo solidní ložiska
- **perineurální či intraneurální šíření**
- **Prognóza:** pokud převažuje kribriformní a tubulární struktura = nižší agresivita, než nádory tvořené z více než třetiny solidními úseky

### Ostatní – adenokarcinom, spinocelulární karcinom, duktální karcinom – nejagresivnější

#### Ostatní nádory

- Relativně vzácné – hemangiom, lipom, lymfangiom, neurilem, neurofibrom, maligní lymfomy – primární, častěji se Sjögrenovým syndromem
- Sekundární – metastázy maligního melanomu, spinocelulárního ca, leukémie

## 24. Nádory žaludku

### Polypy

- ohraničený polokulovitý nebo stopkatý útvar prominující nad sliznicí, mohou být solitární nebo vícečetné, jejich velikost je různá
- ve srovnání s tlustým stěvem jsou polypy žaludku vzácné
- **Hyperplastický polyp**
  - o 80% všech polypů žaludku
  - o typicky v antru – souvislost s H.pylori
  - o tvořen nepravidelně uspořádanými hyperplastickými, často cysticky dilatovanými foveolárními strukturami, může obsahovat i žlásky antrálního nebo korporálního typu
  - o stroma je bohatá, často edematózní, povrchové eroze vedou k druhotným zánětlivým změnám
  - o riziko vzniku karcinomu velmi malé
- **Polyp ze žlázek fundu** – vzniká ložiskovou hyperplazií krčků korporálních žlázek, až na výjimky nemá maligní potenciál
- **Adenomový polyp**

### Epitelové nádory

- **Intraepitelová neoplazie**
    - o **polypózní** nebo **plochá** prekancerózní léze, mikroskopicky patrné změny architektiky epitelových struktur a cytologické atypie
    - o **Adenomový polyp (polypózní adenom)**
      - **MI:** tubulární, vilózní, tubulovilózní
      - o **Výskyt:** v terénu chronické gastritidy, zejména atrofické, v ložiscích intestinální metaplazie
      - o **2 stupně**
        - **Low grade** – menší cytologické atypie a menší změna architektiky
        - **High grade** – výrazné cytologické nepravidelnosti – ztráta polarity, vysoký nukleocytoplazmatický poměr, jaderná polymorfie
      - o **High grade dříve „carcinoma in situ“** – nové klasifikace epitelových GIT neoplazií doporučují nepoužívat – **karcinom je definován infiltrativním růstem**
  - **Karcinom žaludku**
    - o 5. nejčastější malignita celosvětově, tvoří 90-95% malignit žaludku
    - o **Výskyt:** především antrum, pylorus, vzácněji kardia; ulcerózní defekty na curvatura major
- téměř vždy karcinom
- o **Etiologie:** vyšší riziko u H.pylori, chronická atrofická gastritida s intestinální metaplazií III. typu, high grade intraepitelová neoplazie
  - o **Klin:** úbytek váhy, bolesti, anorexie, zvracení, krvácení do GIT, anémie

- **Rizikové faktory:** H.pylori, atrofická gastritida, nitrity, nitráty, kouření, alkohol
- **Klasifikace podle hloubky invaze - nejdůležitější pro určení prognózy**
  - **1) Časný karcinom**
    - 10 – 35% všech případů, infiltrativní růst jen sliznici nebo sliznici a submukóza; nádor neprorůstá do tunica muscularis (**muscularis externa**)
    - Relativně dlouho omezen na sliznici a submukózu
    - Vzniká v oblasti krčků žlázek ve středním úseku sliznice – šíří se poměrně dlouho jen horizontálně do stran.
    - Dělení podle převažujícího způsobu růstu – polypózní (vyklenutý), povrchový, ulcerovaný (vyhloubený)
    - **MA:** endoskopicky – změna barvy a struktury sliznice a uspořádání reliéfu, ložiskové zvýšení nebo snížení
    - **Prognóza:** pětileté přežití až 90%, nejpříznivější polypózní, omezený na sliznici
  - **2) Pokročilý karcinom**
    - Prorůstá do tunica muscularis, popřípadě infiltruje stěny žaludku v celém rozsahu
- **Makroskopická klasifikace**
  - polypózní - carcinoma polyposum – exofyticky, prominuje nad sliznici
  - miskovitý - Carcinoma patenaeforme – plochý typ, primínuje pouze lehce
  - exulcerovaný - carcinoma exulceratum
  - difúzní - carcinoma diffusum – postihuje celou stěnu žaludku, která je rigidní
  - hlenovitý - carcinoma gelatinosum – výrazná hlenotvorba, měkký, hlenovitý
- **Mikroskopická klasifikace podle WHO**
  - **WHO klasifikace** – 1. adenokarcinom – papilární, tubulární, mucinózní;  
2. karcinom z prstenčitých buněk,  
3. adenoskvamózní karcinom,  
4. karcinom dlaždicový,  
5. nediferencovaný
- **Mikroskopická klasifikace - Laurénova klasifikace:**
  - **1) Intestinální karcinom (WHO = papilární a tubulární)**
    - tvoří tubuly, papilární formace; lepší prognóza
    - **MI:** cylindrické nebo kubické buňky, velká jádra, nápadná jadérka, málo diferencované ztrácejí schopnost tvořit žláz. struktury a rostou solidně
    - 53% karcinomů žaludku; častěji muži kolem 50let
  - **2) Difúzní karcinom (WHO = z prstenčitých buněk a nediferencovaný)**
    - 33%; vždy málo diferencovaný; více ženy v mladším věku
    - netvoří žádné kohezivní struktury, může tvořit neúplné žláz. lumen, většinou roste v podobě anastomozujících pruhů nebo difúzně
    - **MI:** prstencové buňky (hlenová vakuola vytlačuje jádro k periferii)
    - často provázen výraznou fibroprodukcí – podmiňuje ztlustění a rigiditu stěny žaludku (skirhotický karcinom)
    - Rozsáhlý ca. vede k symetrickému zmenšení žaludku, jehož stěna je rigidní – „žaludek tvaru polní lahve“

- **Komplikace:**
  - často prorůstá na serózu – rozsev po peritoneu;
  - karcinomová infiltrace pyloru – stenóza;
  - nekrotizace stěny – perforace - peritonitida
- **Metastazování:**
  - lymfogenní - regionální uzliny, dále do **Virchowovy uzliny** – levá supraklavikulární;
  - hematogenní především játra, vzácněji kosti – osteolytické chování, u žen v období menarche do ovarií – **Krukenbergův karcinom** – imponuje jako primární ovariální nádor,
  - per continuitatem – prorůstání do okolních orgánů, karcinóza peritonea
- **Neuroendokrinní tumory** –karcinoid, malobuněčný karcinom - v žaludku relativně vzácné

## Neepitelové nádory

- **Maligní lymfom**
  - po karcinomu 2. nejčastější; 4%; primární, sekundární – nejčastěji z lymfomu LU
  - 50-60% nehodgkinských lymfomů GIT vychází ze žaludku
  - **MA:** polypoidní útvar prominující do lumen nebo hluboké kráterovité ulcerace, popřípadě difúzní infiltrát ve stěně – nepravidelně ztlustělá, může být i multifokální
    - **Primární – převažují lymfomy B-řady – extranodální maligní lymfom typu MALT**
      - Nízce maligní, v terénu chronické helicobakterové gastritidy; regrese lymfomu po eradikaci mikrobi
    - Dále difúzní **velkobuněčný B-lymfom** – může vzniknout z MALT lymfomu; vysoce maligní
    - **Lymfomy Hodgkinova typu** – vzácně, téměř výhradně sekundární infiltraci nádorem z lymfatických uzlin
- **Gastrointestinální stromální tumor**
  - Histogeneticky vztah k primitivním mezenchymovým buňkám a Cajalovým bb. – lokalizovaným v tunica muscularis
    - **MA:** uzel ve stěně žaludku, často vyklenutí do lumen, sliznice nad nádorem může být neporušená!!!(negativní biopsie). Exulcerovaná forma – často zdroj krvácení
    - biologicky nejisté povahy nebo maligní, posuzuje se podle velikosti nádoru a mitotické aktivity
- **Benigní neepitelové** – leiomyom, lipom, schwannom
- **Maligní** – vzácně leiomyosarkom, maligní fibrózní histiocytom, Kaposiho sarkom

## 25. Nádory střev včetně hodnocení prognózy, TNM

### Epitelové nádory

#### Nenádorové polypy

- polyp – ohraničený útvar prominující nad okolní sliznici, podkladem je patologický proces ve střevní sliznici nebo v hlubších vrstvách stěny
- podle charakteru patolog. změn – nádorové nebo nenádorové

#### Hyperplastický polyp

- **MA:** polokulovité hladké vyklenutí sliznice, průměr většinou nepřesahuje 5mm; nejčastěji na vrcholu slizničních řas, většinou vícečetný
- **MI:** sestává z hyperplastických krypt tvořených cylindrickými buňkami
- **Výskyt:** nejčastěji lidé starší 60let, většina v rectosigmoideu
- **Prognóza:** maligní potenciál je nízký

#### Juvenilní polyp

- Ložisková hamartomatózní léze, často v rektu
- **Výskyt:** nejčastěji děti mladší 5let
- **Klin.:** někdy příčina krvácení nebo hemoragické infarzace
- **MA:** relativně větší (10-30mm), časté zánětlivé změny, povrchové eroze
- **MI:** bohatá lamina propria mucosae v níž jsou četné cysticky dilatované žlázy
- **Prognóza:** nedochází k malignímu zvratu
- Vzácná AD choroba – **syndrom juvenilní polypózy** – zvýšené riziko vzniku adenomů i karcinomů

#### Peutzův-Jeghersův polyp

- Hamartomatózní léze, bez maligního potenciálu
- **MI:** stromečkově uspořádané vazivové stroma, ve kterém sú svazky hladkých sval. bb; epitelová komponenta – nepravidelné krypty tvořené normálními nenádorovými střevními buňkami

#### Peutzův-Jeghersův syndrom

- Vzácné, AD, mnohočetné hamartogenní polypy v celém GIT; melaninová pigmentace cirkumorálně, ve sliznicích dutiny ústní, na dlaních a ploskách, v oblasti genitálu
- Zvýšené riziko extraintestinálních nádorů – karcinomy pankreas, plíce, mléčná žláza, ovarium

#### Nádorové polypy – adenomy

- Nejčastější polypózní léze tlustého střeva, v tenkém střevě mnohem vzácnější
- **MI:** všechny mají strukturální a cytologické nepravidelnosti související s nádorovou transformací epitelových buněk
- V nové klasifikaci odpovídají **intraepitelové neoplazii** – s nízkým a vysokým stupněm dysplazie

- **MA:** solitární, vícečetné, extrémní počet – adenomatózní polypóza
- **Podle histologie:**
  - o **a) tubulární** – menší, často kulovitý, stopkatý, MI: z nepravdělně uspořádaných tubulárních epitelových struktur
  - o **b) vilózní** – větší, široce přisedlý polyp se sametovitým povrchem, častěji u starších osob v oblasti rekta a rektosigmoidea; MI: vilózní (prstovité) výběžky, s jemným osovým stromatem krytým cylindrickými nádorovými buňkami
  - o **c) tubulovilózní** – stopkatý nebo široce přisedlý. Kombinace struktur předchozích
- **Prognóza:** většinou pomalý růst, maligní zvrát záleží na histologickém typu, velikosti adenomu a stupni dysplazie (cytologické a strukturní nepravidelnosti)
  - o **Vilózní adenom – 50% riziko malignizace**
  - o Tubulovilózní – 20% o Tubulární – 5%
  - o Karcinom vzácně pokud polyp < 10mm, riziko výrazně zvýšené pokud > 40mm
  - o Dysplazie vysokého stupně častěji ve vilózních adenomech
  - o Většina karcinomů vzniká z adenomu

## Familiární syndromy

### Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

- AD, mutace genu APC – tumor-supresorový gen – jeho mutace vede k ztrátě kontroly bun. růstu a vzniku velkého počtu adenomových polypů (stovky)
- **MA:** nepatrné rozměry až několik centimetrů
- **Výskyt:** adenomy se objeví nejčastěji ve 2. a 3.dekádě
- **Prognóza:** významná prekanceróza, u neléčených téměř 100% rozvoj karcinomu do 40let věku, někdy i vícečetný

### Gardnerův syndrom

- AD, varianta FAP, polypóza tlustého střeva spojena s výskytem mnohočetných osteomů – dolní čelist, lebka, dlouhé kosti + epidermoidní cysty v kůži + fibromy + lipomy

### Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – Lynchův syndrom –

- AD, zvýšené riziko nejen kolorektálního karcinomu, ale i malignit v jiných lokalitách (endometrium)

## Karcinomy

### Kolorektální karcinom

- **Incidence:** celosvětově 3. nejčastější maligní nádor (po karcinomech plic a prsu), poměr mužů a žen 3:2; výskyt průměrně v 6 dekádě, před 40. rokem vzácný
- v tenkém střevě se vyskytuje jen zřídka

- Etiologie:**
  - sporadické (asi 75%) x familiární (25% = FAP, Gardn. sy.)
  - převážná část z adenomů – pravděpodobnost vzniku karcinomu je individuálně rozdílná (=maligní potenciál), mezi dg. adenomu a vznikem karcinomu doba 530 let
- Rizikové faktory:**
  - západní typ diety – strava bohatá na živočišné bílkoviny, tuky a cukry; za protektivní se považuje strava bohatá na vlákninu, ovoce a zeleninu
  - sedavý způsob života, nedostatek pohybu – zpomaluje se intestinální motilita a tím se prodlužuje kontakt střevního obsahu se sliznicí
  - alkohol – zejména pivo ○ idiopatické střevní záněty – Crohn, ulcerózní kolitida
- **Lokalizace:** 40-60% rektum; 20-30% sigmoideum;
- synchronní karcinom (u 6%) – současně na dvou místech; metachronní karcinom – postupný vznik na více místech
- charakteristický invazí nádorových buněk do submukózy nebo hlouběji
- **MA:** rozeznáváme formy:
  - **a) exofytická** – polypózní, intraluminální, častěji pravostranné
  - **b) vyhloubená** – exulcerovaná, převažuje intramurální růst
  - **c) ploché** (infiltrující)
  - **d) anulární** - roste cirkulárně po obvodu stěny, vedou ke stenóze
- **MI:** nejčastěji adenokarcinom, různého stupně diferenciaci
  - dobře diferencované – tubulární nebo papilární formace
  - nízké diferencované – solidně uspořádané
  - mucinózní adenokarcinom – specifický typ, produkuje velké množství extracel. hlenu
- **Klinické formy:**
  - levostranné karcinomy
    - častý anulární růst, brzy vede ke stenóze – poruchy střevní motility – to vede k zácpě až ileu; bolesti v levém hypogastriu
    - ulcerace – příměs krve ve stolici (enteroragie), případně i krvácení z konečníku bez vazby na defekaci (rectoragie)
    - nepůsobí-li nádor významnou stenózu lumina, může být dlouhou dobu asymptomatický, příp. s okultním krvácením (to vede k sideropenické anémii z chronických krevních ztrát)
  - pravostranné karcinomy
    - nevedou po dlouhou dobu k významné stenóze lumina (značná šířka v caecu a ascendentu), ale i převaha exofytických nádorů, které infiltrují pouze část obvodu
    - k typickým projevům patří slabost a únava (sideropenická anémie z chronických krevních ztrát)

- **Prognóza:**
  - závisí na typingu (histologický typ), gradingu (diferenciace) a stagingu (progrese)
  - pro hodnocení se používá mezinárodní klasifikace TNM
  - průměrné 5 leté přežití – cca 65%
  - prognostické ukazatele:
    - Lokalizace primárního nádoru (nádory colon ascendens - výrazně lepší prognóza)
    - Věk pacienta (vrchol výskytu je kolem 60 let věku. Pod touto hranicí je prognóza horší než nad ní)
    - Hladina CEA v séru před operací (vysoká hladina CEA znamená horší prognózu)
  - Dukesova klasifikace – rozeznává 4 stadia
    - A) infiltrace sliznice bez prorůstání do muscularis mucosae
    - B1) infiltrace muscularis mucosae
    - B2) přestup přes muscularis mucosae a infiltrace tukové tkáně v okolí serózy
    - C) infiltrace B1/B2 + postižení lymfatických uzlin
    - D) vzdálené metastázy
    - - 5 leté přežití u stadia A 100%; u stadia B asi 50%; u stadia C asi v 15-30%
- **Komplikace:** stenóza střeva – obstrukční ileus; krvácení z exulcerací; perforace střeva – sterkorální peritonitida
- **Metastázy**
  - především lymfaticky do regionálních uzlin (perikolické, presakrální, anorektální)
  - hematogenně především játra;
  - relativně často i porogenně po peritoneu
- **Terapie:** metoda první volby – kompletní resekce nádoru

## Karcinom anu

- Postihuje anální kanál nebo anální okraj
- **MA:** nejprve drobná ulcerace nebo fisura s navality tužšími okraji, v oblasti análního okraje může mít vzhled dermatitidy
- **MI:** dlaždicový s různým stupněm diferenciace, někdy bazaloidní komponenta připomínající bazaloid, méně často adenokarcinom
- **Rizikové faktory** – sexuálně přenosné infekce – především HPV; kouření, perianální Crohnova choroba, imunosuprese

## Neuroendokrinní tumory

- histogeneticky odvozeny od prekursorů slizničních neuroendokr. buněk, v cytoplazmě přítomna neurosekreční granula
- 80% v středním úseku GIT, v tenkém střevě, appendixu; 14% tlusté střevo a rektum; 6% žaludek, duodenum
  - duodenum – z G buněk
  - jejunum, ileum, appendix – z EC buněk produkujících serotonin
- klasifikace do 3 forem
- Prognóza: podle lokalizace, způsobu růst a velikosti

### 1. Dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor – karcinoid

- **MA:** polypózní útvar nebo malý uzel žlutavé barvy, zasahuje nestejně hluboko do střešní stěny, na povrchu intaktní nebo ulcerovaná sliznice
- **MI:** solidně-trabekulární nebo tubulární struktury, tvořeny pravidelnými polygonálními buňkami se světlou granulovanou cytoplazmou, nízká mitotická aktivita
- růst omezený na sliznici a submukózu, menší než 1cm v průměru (v tlustém střevě, rektu a apendixu menší než 2cm)
- nádor o nejistých biologických vlastnostech
- **Karcinoidový syndrom**
  - o neuroendokr. tumory mohou produkovat působky horm. povahy, často serotonin – jeho zvýšená hladina vyvolává karcinoidový syndrom
  - o červenofialový erytém obličeje, krku nebo horní poloviny hrudníku – flush; intermitentní vodnaté průjmy s bolestmi břicha, astmatické stavy, vazivové ztlustění trikuspidální a pulmonální chlopně s pravostranným srdečním selháváním; změny na kůži a sliznicích připomínající pelagru
  - o U 10% pacientů, téměř výlučně v případě metastatického postižení jater (ptž do té doby v játrech metabolizován)

### 2. Dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom – maligní karcinoid

- nízký stupeň malignity

### 3. Nízce diferencovaný neuroendokrinní karcinom – malobuněčný karcinom

- Stejně morfologické a biologické vlastnosti jako malobuněčný plicní – jde o vysoce maligní nádor nejčastěji v rektu a tlustém střevu
- **MI:** nediferencované malé oválné nebo krátce vřetenité buňky, tvoří solidní formace, vysoká mitotická aktivita, často nekrózy a angioinvaze
- **Prognóza:** velmi špatná

## Neepitelové nádory

Mezenchymové nádory – lokalizovány v submukóze nebo hlubších vrstvách střešní stěny

- Lipom, leiomyom – můžou způsobovat stenózy; hemangiom, lymfangiom, neurileom, neurofibrom

### Gastrointestinální stromální tumor

- histogeneticky odvozovaný od primitivních mezenchymových kmenových buněk a Cajalových buněk; obdobný jako GIST u žaludku
- v tenkém střevě častěji než v tlustém

**Maligní lymfomy** – v porovnání se žaludkem vzácnější – v tenkém střevě především velkobuněčný difúzní B-lymfom; méně často extranodální typu MALT; T-lymfomy se mohou vyskytnout jako komplikace celiakie

## 26. Nádory žlučníku a pankreatu

### Nádory žlučníku a extrahepatálních žlučových cest

#### Karcinom extrahepatálních žlučovodů (extrahepatální cholangiokarcinom)

- **Výskyt:** nejčastěji choledochus a Vaterská papila (20-30%)
- častěji muži ve spojení s vývojovými poruchami (cysta choledochu, abnormální spojení choledochu s ductus pancreaticus), ulcerózní kolitidou či primární sklerozující cholangitidou
- **MA:** šedobílý, polypovitý, uzlovitý nebo difúzní
- **MI:** adenokarcinom s vysokou produkcí hlenu
- **KO:** obstrukce žlučových cest – obstrukční ikterus, malabsorpce
- **Prognóza:** metastazuje do regionálních uzlin
  
- **Klatskinův nádor (50-60%)** – v hilu jater (ductus hepaticus dexter, sinister nebo communis)
  - o Prognóza: dvouleté přežití od diagnózy 15%, dlouho asymptomatický
- **Ampulom** = karcinom Vaterské papily

10% cholangiokarcinomů tvoří intrahepatální

#### Karcinom žlučníku

- **Výskyt:** poměrně častý, většinou ve spojení s cholecystitídou, u žen v 6. a 7. deceniu
- Na druhou stranu pouze u 0,5% pacientů s cholecystitídou rozvoj karcinomu žlučníku
- **Lokalizace:** především ve fundu
- **MA**
  - o a) infiltrující karcinom – šedobílá neostře ohraničená hmota v stěně žlučníku téměř vždy vrůstající do jater
  - o b) polypózní karcinom – polypózní papilární útvar s invazivním růstem ve stěně žlučníku
  - o c) mucinózní karcinom – hlenovité hmoty
- **MI:** adenokarcinom, podstatně se neliší od předešlého
- **KO:** nerozlišitelné od cholecystitídy – bolest břicha, nevolnost, zvracení, hubnutí
- **Metastázy:** do spádových uzlin, vzácně do peritonea (způsobují karcinomatózní peritonitidu), do břišních orgánů a plic
- **Prognóza:** špatná, protože bývá diagnostikován pozdě
- **Léčba:** nejčastěji chirurgická, možná i chemoterapie, 5-leté přežití 5-12% - většinou se najde až pozdě – většinou se vyskytuje s cholecystitídou, jejíž příznaky „překryjí“ karcinom, úspěšnou léčbou je jen kompletní odstranění nádoru v skorém stadiu, ve kterém je diagnostikován většinou náhodně

## Nádory pankreatu

### Benigní nádory

#### Cystadenom

- Cystický, unilokulární nebo multilokulární nádor, obvykle v těle nebo v kaudě
- Výskyt: častěji starší ženy, často náhodný nález při pitvě
- **2 typy:**
  - o **serózní** bývá benigní, MI kubická výstelka
  - o **mucinózní** (častější) od benigního přes borderline s nízkou malignitou (atypie, bez invaze) až k malignímu cystadenokarcinomu (invaze do stromatu);  
MI cylindrická výstelka, hojné stroma (podobné stromatu ovaria)

#### Intraduktální papilární mucinózní nádor

- Častěji u mužů, výskyt spíše v hlavě než v kaudě
- vychází z hlavních pankreatických vývodů, postrádá buněčné „ovariální“ stroma
- biol.chování stejné jako cystické mucinózní nádory

#### Solidně-pseudopapilární tumor pankreatu

- Dospívající dívky a mladé ženy, solidní i cystické partie, lokálně agresivní, po odstranění dobrá prognóza

### Maligní nádory

#### Pankreatická intraepitelová neoplazie

- karcinom se vyvíjí stupňovitě, z normálního epitelu přes neinvazivní intraepitelové léze až k invazivnímu karcinomu
- papilární nebo plochá neinvazivní intraduktální epitelová léze
- podle stupně cytologických atypií rozlišujeme low grade (PanIN 1-2) a high grade (PanIN 3)

#### Karcinom pankreatu (duktální adenokarcinom)

- v posledních desetiletích jedním z nejčastějších nádorů – vysoce nepříznivá prognóza – celkové 5leté přežití <5%; ČR celosvětově první v incidenci
- **Výskyt:** častější u mužů, 6.-8.dekáda; v 10% u mladších osob
- **Rizikové faktory:**
  - o věk – více než 80% případů diagnostikováno mezi 60-80 lety
  - o kouření – riziko 2-3x vyšší
  - o alkoholismus, chemické kancerogeny, strava bohatá na tuky
  - o chronická pankreatitida – zvyšuje riziko až 10x, průměrná doba progresu do karcinomu je 20 let
  - o diabetes (může být i následkem!)
- **Lokalizace:** 2/3 hlava, 1/4 tělo, zbytek kauda

- **MA:** nepravidelně ohraničený uzel infiltrující pankreatickou tkáň; v 1/5 infiltrace celého pankreatu a MA obraz odpovídá skirhotickému karcinomu
- **Klinický obraz:**
  - o časná stadia obvykle asymptomatická
  - o diabetes mellitus až u 70%, může být prvním příznakem
  - o **Karcinom hlavy pankreatu** – brzy se projeví uzávěrem choledochu - obstrukční ikterus
  - o **Karcinom těla a kaudy** - může být dlouho klinicky němý – projeví se až při prorůstání do sousedních orgánů v době kdy je nádorová infiltrace značně rozsáhlá
- **Metastázy:** do lymfatických uzlin regionálních i vzdálenějších, typická známka – perineurální šíření – značné bolesti; záhy hematogenně do jater, později do plic a kostí
- **MI:** různě diferencovaný adenokarcinom připomínající buňky pankreatických vývodů (jednovrstevný epitel s kubickými až cylindrickými buňkami). Roste infiltrativně do nepoškozených struktur.
- **Prognóza:** špatná, možnost radikální resekce signifikantně příznivě ovlivňuje přežití, avšak problémem je většinou pozdní diagnostika (neefektivní screening, dlouhý asymptomatický průběh)
- resekabilních je cca 10-15% pacientů, z toho u 70% jsou přítomny metastázy v regionálních LU. I přes radikální resekci dochází k recidivě do dvou let až u 90%

#### Karcinom z acinárních buněk

- méně často; bez predilekční lokalizace v orgánu
- **MI:** menší polygonální buňky s eozinofilní granulární cytoplazmou
- buňky produkují lipázu, jejíž průnik do oběhu vyvolává nekrózy tukové tkáně i na vzdálených místech (podkoží, kostní dřeň)
- 5leté přežití 25-30%

#### Pankreatoblastom

- vzácní maligní nádor u dětí; struktura tvořena nediferencovanou tkání

### Hyperplazie a nádory buněk Langerhansových ostrůvků

- **nezidiomy** = obecné označení pro nádory Langerhansových ostrůvků;
- převážně benigní tumory, v kterékoliv části pankreatu; většinou malých rozměrů, mohou vznikat multiplicitně, přičemž každý může být tvořen jiným typem buněk
- některé jsou hormonálně aktivní, jiné afunkční
- **vyvolávají tyto endokrinní poruchy:** hypoinzulinismus, hyperinzulinismus, Zollingerův-Ellisonův syndrom, syndrom mnohotné endokrinní neoplazie

#### Nádor z B-buněk - inzulinom

- **KO: hypoglykémie** – především v souvislosti s námahou a hladověním; s tím spojené i neurologické a psychické příznaky

- **Prognóza:** někdy velmi malý – obtížně rozpoznatelný při operaci – po vyjmutí kompletní úprava; v 10% vytváří metastázy – nutné vyjmout i je
- **MA:** většinou dobře opouzdřené, žlutavé barvy
- **MI:** B-buňky uspořádané v solidní trabekuly, prokážeme pomocí inzulínu, který je v  $\beta$ -granulích

#### **Nádor s produkcí gastrinu – gastrinom**

- V 60% maligní!, vyskytují se též v duodenu
- **KO:** produkce gastrinu – hypersekrece žaludeční šťávy = Zollingerův-Ellisonův syndrom – vede k vzniku vředů, i abnormálně lokalizovaných – v distálním duodenu a prox. jejunu

#### **Nádor z A-buněk - glukagonom**

- Vzácnější, většinou maligní
- **KO:** vznik diabetes mellitus, anémie a zvláštním migrujícím erytémem v kůži

#### **Nádor z D-buněk - somatostatinom**

- Většinou maligní
- **KO:** diabetes mellitus, cholelithiáza, steatorea, hypochlorhydrie

#### **VIPom**

- **KO:** Vernerův- Morrisonův syndrom, neboli WDHA (Watery Diarrhoea, Hypokalemia, Achlorhydria) – způsobené VIP

#### **„Ostatní“ nádory**

- Vzácně produkce serotoninu – pokud metastáza do jater – rozvoj karcinoidového syndromu

## 27. Nádory jater primární a sekundární

### Epitelové nádory

#### Benigní epitelové nádory

##### Hepatocelulární adenom

- **Výskyt:** hlavně ženy – perorální antikoncepce, závislost na věku a dávce steroidů; méně často u mužů užívajících anabolika; vzácný za jiných okolností; **NENÍ VÁZÁN NA CIRHÓZU**
- **MA:** dobře ohraničený, okrouhlý, hnědožlutá barva; velikost 5-15cm, bývá solitární, pokud mnohočetný = adenomatóza
- **MI:** trámce z 1-2řad hepatocytů (3řady podezřelé z diferencovaného hepatocelulárního karcinomu), oddělené sinusoidami, dobře vytvořené retikulum, chybí portální prostory -  
**Komplikace:** časté hemoragie – vzácně závažně do břišní dutiny
- **Léčba:** chirurgická
- **MALIGNÍ TRANSFORMACE VÝJIMEČNÁ!!!**

##### Cystadenom žlučového

- **Výskyt:** ženy středního věku – jako multicystický dobře ohraničený nádor – obsah serózní, hlenový, želatinózní, hemoragický nebo i hnisavý, velký 5-15cm
- Častější v játrech než v extrahepatálních žlučových cestách
- U žen může být stroma podobnému ovariálnímu
- **Prognóza:** maligní zvrát je možný, obzvláště v nádorech bez ovariálního stromatu

#### Maligní epitelové nádory

##### Hepatocelulární karcinom (HCC) = nejčastější maligní nádor jater

- **Výskyt:** ve střední Evropě méně často, většinou u mužů vyššího věku ve vazbu na alkoholickou cirhózu nebo při infekcích HBV,HCV; častý v Asii a u původního obyvatelstva Afriky – souvislost s HBV,HCV, aflatoxin B1 – Aspergillus flavus, spolupůsobení alkoholu a kouření = indukce P450, jejichž aktivitami mohou vznikat kancerogenní metabolity
- **MA:**
  - o **1) multinodulární HCC** – četná okrouhlá ložiska v obou lalocích jater
  - o **2) masivní HCC** = velký objemný uzel s malými satelitními ložisky
  - o **3) difúzní HCC** = mnohočetná malá ložiska nahrazující téměř celá játra
  - o Světlější než okolí, někdy zelená, často nekrózy a hemoragie, mohou mít pouzdro
  - o **Dif.dg.:** velká podoba s hepatocelulárním adenomem nebo makroregenerativním uzlem
- **MI:** hepatocyty s atypiemi a mitózami, často jasné buňky – připomínají konvenční karcinom z renálních buněk; uspořádány v trámce, místy alespoň 4řadé; někdy růst v solidních nádorových masách; střídají se diferencované a téměř nediferencované okrsky
- **Prognóza:** vrůstá do jaterních žil a v.portae – nádorové trombózy, intrahepatální metastázy; časté metastázy do plic a spádových uzlin, jinak zřídka

- **KO:** bývá pozdní!!!, bolest v pravém podžebří, hubnutí, dekompenzovaná jaterní insuficience, někdy horečka, u větších velký vzestup AFP
- **Prognóza je celkově nepříznivá** – ročně 626 000 případů – 598 tisíc úmrtí = **mortalita 95,5%!!!**

### Intrahepatální cholangiokarcinom (karcinom periferních žlučových)

- **MA:** uzlovitý, šedý až šedobílý, často s centrálním jizvením, uzly bývají vícečetné nebo solitární, s prstovitými výběžky
- **MI:** téměř vždy odpovídají adenokarcinomu s tvorbou hlenu a bohatým fibrotickým stromatem (desmoplazie). Centrálně – více vaziva, periferně – proliferující epitelové struktury
- Obvyklé šíření intrahepatálními žlučovody a cévami
- Nádor záhy metastazuje do jater a regionálních uzlin, později do plic a dalších orgánů
- **Etiologie:** v JV Asii vysoký výskyt s parazitujícími trematody *Clonorchis sinensis* a *Opisthorchis viverrini* – nedostatečně tepelně upravené ryby – jaterní disomiáza - **Prognóza:** pozdí manifestace – prognóza špatná

### Hepatoblastom

- Maligní nádor jater, výskyt v raném dětství, někdy i při narození
- **MA:** objemný uzel nebo vícečetné uzly, může být ohraničený
- **Komplikace:** časté hemoragie a nekrózy
- **MI:** kombinace více struktur - trabekulární epitel fetálních jater, malobuněčné struktury základů orgánů, i jiné tkáně – chrupavka, vazivo, kost...
- **Prognóza:** rychlý růst, šíří se do jaterních žil, metastazuje do plic a dalších orgánů, v krvi vysoký obsah AFP, někdy paraneoplastické sy – předčasná puberta, anémie, trombocytóza; pokud neléčený smrt do několika let

## Neepitelové nádory

### Benigní neepitelové nádory

#### Kavernózní hemangiom

- **Výskyt:** bývá subkapsulárně, patří k nejčastějším nádorům jater
- **KO:** zpravidla klinicky němý, vzácně zdroj vážného krvácení do břišní dutiny
- **MA:** červenomodré, měkké noduly
- **Dif.dg.:** možnost záměny za metastatický tumor

## Maligní neepitelové nádory

### Epiteloidní hemangioendoteliom

- Nádor s variabilním maligním potenciálem, odvozený z endotelu
- **MA:** v játrech neostře ohraničená, často multicentrická bělavá až nahnědlá ložiska, někdy hyperemické lemy; na jejich periferii epiteloidní endotelie infiltrují sinusoidní kapiláry, směrem ke středu hepatocytů ubývá a přibývá myxoidního a hyalinního stromatu
- **KO:** hepatomegalie, bolest v pravém podžebří, slabost, anorexie; může být ikterus a selhání jater
- Maligní epiteloidní hemangioendoteliom = vyšší cytologické atypie, početné mitózy – hematogenně metastazuje do plic
- Prognóza: chirurgická léčba lokalizovaných nádorů bývá úspěšná

### Hemangiosarkom

- Maligní nádor z endotelu
- **MA:** postihuje celá játra – neostře ohraničené šedobílé a hemoragické, často houbovitě hmoty
- **MI:** vřetěnité, kulaté i polymorfní buňky nádoru se tapetovitě šíří sinusoidami, hepatocyty zanikají, vznikají nepravidelně luminizované nádorové struktury
- **Etiologie:** často neznámá, v historii vztah k Thorotrastu (dioxid thoria), k arsenu v léčbě syfilis a k monomeru vinylchloridu při výrobě plastů; dnes kontraceptiva, androgeny, anabolika i radioterapie
- **KO:** hepatomegalie, portální hypertenze, krvácení do peritonea, pancytopenie, vzdálené metastázy
- **Prognóza:** vrůstá do větví portální žíly a hepatických žil – velmi ale velmi nepříznivé

## Sekundární nádory

- Vzhledem k bohatému krevnímu zásobení časté metastázy – karcinomy tlustého střeva, žaludku, pankreatu, žlučníku, prsu, jícnu; dále chronické leukémie a dále lymfomy

## Nádorům podobné léze

### Cystické změny jater

- Mohou imponovat jako nádory, značné riziko rozvoje cholangiocelulárního karcinomu u cysty choledochu

### Fokální nodulární hyperplazie

- **Výskyt:** mladší ženy, etiologie a patogeneze neznámá
- **MA:** dobře ohraničený, bledší, na periferii lobulizovaný, v centru jizevnatý 1-2cm velký solitární uzel

- **MI:** na periférii hyperplastické hepatocytární struktury připomínající cirhotické uzlíky, mezi nimi chronicky zánětlivě infiltrované vazivo s proliferací žlučových

#### **Nodulární regenerativní hyperplazie**

- **Výskyt:** celá játra – mnohočetné uzlíky a uzly připomínající cirhózu
- **MI:** uzlíky tvoří hyperplastický parenchym, zachována původní architektonika bez vazivových sept, mezi uzlíky je atrofie parenchymu
- **Etiologie:** u chorob s poruchou cirkulace, může být příčinou necirhotické portální hypertenze

## 28. Nádory a prekancerózy močového měchýře

- Vzácně se objevují benigní i maligní nádory derivující ze všech anatomicky zastoupených složek
- zcela zásadní význam však mají nádory z urotelu – v době diagnózy v naprosté většině maligní – urotelové karcinomy
- Incidence stále narůstá, třikrát častější u mužů než žen, obvykle diagnostikovány mezi 65. a 70. rokem věku, ale mohou být přítomny i v 2.-3. dekádě
- **Rizikové faktory:** zejména kouření (=vliv aromatických aminů, jejichž metabolity mají přímo vliv na DNA urotelu), expozice aromatickým aminům (i profesionální), dlouhodobá konzumace fenacetinových analgetik, na Blízkém východě schistosomóza, vztah k infekcím a močovým kamenům.
- **Klin.:** nejčastěji hematurie (mikro-, makroskopická), méně často dysurie
- **Prekancerózy**
  - o hyperplazie urotelu – postupně progreduje do exofytického papilárního karcinomu
  - o dysplazie urotelu – „nepapilární cesta“, jsou klinicky němé
- **Metastázy** - běžně lymfogenně do uzlin malé pánve (+ilické a paraaortální), agresivní uroteliální karcinomy mohou dále metastazovat prakticky kamkoliv, včetně neobvyklých lokalizací (srdce), obecně jsou však vzdálené metastázy vzácné a pacient je ohrožen zejména lokálně agresivním růstem

### Ploché léze – dysplazie, carcinoma in situ a invazivní karcinom

- **Architektonické známky dysplazie** – rozšíření BM, ztráta polarity buněk a koheze, výskyt mitóz v horních vrstvách urotelu
- **Cytologické znaky dysplazie** – zvětšení jader, zhrubění chromatinu, posun nukleoplazmatického poměru, anizocytóza, anizokaryóza, četnější mitózy
- dysplastické změny se vyskytují jak v plošném urotelu, tak na papilárním povrchu urotelových papilokarcinomů
- Podle míry dysplazie klasifikace jako
  - o **Intraepitelové urotelové neoplazie nízkého stupně**
  - o **Intraepitelové urotelové neoplazie vysokého stupně**
  - o **Carcinoma in situ** – až v 25% bezpříznakový průběh, nezřídka doprovází papilární karcinomy, jejich grading vždy 3
- uroteliální karcinom in situ - oproti in situ lézím v jiných orgánech jde o nesmírně závažnou diagnózu, nádory mají rychlou progresi s rychlým rozvojem invazivní komponenty
- invazivní uroteliální karcinomy mohou vycházet z carcinoma in situ, ale i z exofyticky rostoucího papilárního nádoru
- hloubka invaze jasně definuje stage nemoci, podle dosažené hloubky je indikována další léčba pacienta

## Papilární nádory urotelu

- Výskyt karcinomů: převážně měchýř, vzácněji jinde (vyšší oddíly výv. cest nebo v uretře)

### Papilom

- vzácný benigní nádor, převážně mladší pacienti,
- MA ohraničená solitární papilární léze - keříčkovité útvary připomínající mořskou sasanku.
- MI tvořen jemnými klky kryty normálním urotelem.
- klinicky hematurie
- obvykle v močovém měchýři, je možné ho endoskopicky odstranit - někdy recidivuje, riziko malignizace

### Papilokarcinom

- hrubší klky, širší stopka, prorůstá do stěny moč. měchýře, povrch často exulceruje
- klinicky – hematurie
- Prognóza – spíše dobrá, pomalý růst, pozdě metastazuje – lymfogenně do spádových LU
- **Papilární urotelová neoplazie nízkého maligního potenciálu** - Zpravidla recidivuje se stejnou histologií, spíše výjimečně progrese do nížce maligního karcinomu. Jemné papilární struktury kryty hyperplastickým urotelem
- **Papilární urotelové karcinomy nízkého stupně malignity** – narušení pravidelnosti papilární architektury se splyváním papil, zvýšené množství urotelových vrstev
- **Papilární urotelové karcinomy vysokého stupně malignity** – obsahují pouze zbytky papilární architektury, obsahují solidní okrsky, výrazné poruchy polarity buněk, četné mitózy

## Méně obvyklé karcinomy měchýře:

- **spinocelulární karcinom**
  - dlaždicový epitel v oblasti trigona
  - zánětlivé změny urotelu a iritace s následnou reaktivní změnou – hyperplázie, metaplázie, dysplázie
  - vyšší výskyt v oblastech s endemickou schistosomózou – navazuje zde na chronický granulomatózní a fibroproduktivní zánět kolen nekrotizujících a kalcifikujících vajíček schistosomat
- **adenokarcinom**
  - vychází z hlenově metaplastického urotelu nebo urachu ○ **NET** (většinou malobuněčný) ○ **nediferencovaný karcinom**
  - ztrácí nejen charakteristiky urotelu, ale i epitelu vůbec
  - mikroskopicky může imponovat jako polymorfocelulární nebo vřetenobuněčný sarkom
  - karcinomová povaha tumoru se prokáže epitelovými markery
  - stroma může být i vzhledu osteo- nebo chondrosarkomu
  - špatná prognóza ○ **neepitelové nádory**
  - vzácné, manifestují se příznaky urotelových karcinomů

## 29. Nádory ledviny

### Benigní epitelové nádory

- poměrně vzácné, často asymptomatické

### Papilární adenom

- **MA:** ohraničený bělavý uzlík, těsně pod pouzdem ledviny, solitární nebo vícečetné,
- menší velikosti, do 1,5 cm (větší jsou podezřelé z malignizace)
- **MI:** nádor tvořený papilami, které jsou lemovány drobnými světlými buňkami s malým množstvím cytoplazmy; také tubopapilární růst
- nejčastější renální nádor dospělých, často se vyskytuje v atrofických ledvinách (end stage kidney)

### Renální onkocytom

- tvoří 10% renálních nádorů, ve všech věkových kategoriích, u mužů 2x častěji
- příznaky: bolest v zádech, dysurie, hematurie
- **MA:** ohraničený, světle hnědé barvy, s centrální jizvou
- **MI:** tvořen onkocytickými buňkami (=eozinofilní buňka s drobným jádrem, velké množství mitochondrií, ostatní organely špatně detekovatelné)
- původ z interkalárních buněk - minoritní složky sběrných kanálků, které se podílejí na acidifikaci moči

### Maligní epitelové nádory

#### Karcinom ledviny

- **Výskyt:** vyšší věk, většinou 6. a 7.dekáda; častěji muži
- **Predispozice:** nejznámější rizikový faktor = kouření, poté chronické renální selhání s dialýzou, karcinogeny zev. prostředí, obezita, hypertenze
- **!!!Česká republika je mezi rozvinutými zeměmi na prvních místech!!!**
- **Sporadická** (častější) x familiární forma (4%)
- **MA:** pro všechny typy obdobné, obvykle dobře ohraničené, často opouzdřené kulovité ložisko okrově žluté barvy, velikosti od 3 – 15cm v průměru, kdekoliv v kůře ledviny, častěji horní pól; časté sekundární změny – zejména krvácení a nekrózy; velké nádory prorůstají do pouzdra a okolního tuku, v tkáni mohou prorůstat do pánvičky
- Charakteristickým rysem je vrůstání do žil, nádorový trombus může dosáhnout až do dolní duté žíly (někdy i do pravé síně),
- Metastázy především hematogenně – plíce, kosti, mozek (v mozku vedle plic a mléčné žlázy třetí nejčastější)
- **Klinický obraz** – maligní trias – hematurie, bolest v boku, abdominální rezistence
- Může produkovat látky podobné hormonům – **paraneoplastický sy** (hyperkalcémie, Cushingův sy, ale také hlavně tvorba **reninu** a **erytropoetinu**)

### 1. Světlobuněčný renální karcinom (Grawitzův tumor)

- 70-80% všech renálních karcinomů, obvykle po 40. roce, z buněk ledvinných tubulů
- **MA:** obvykle solitární, ohraničený, žlutavá barva (hojné lipidy), časté regresivní změny – krvácení a nekrózy - **MI:**
  - solidně alveolární uspořádání, místy s vytvářením lumen – napodobuje strukturu tubulů.
  - malé množství stromatu, silně vaskularizované.
  - objemné polygonální buňky s velmi světlou cytoplazmou (glykogen, lipidy), dobře zřetelné buněčné membrány
- zpočátku roste expanzivně, může růst i invazivně do pánvičky (nepovažuje se za prognosticky nepříznivý rys). Dále dokáže růst do tukového pouzdra ledviny, kde se může šířit jak expanzivně, tak infiltrativně (prognosticky nepříznivé)
- **metastázy** nejčastěji hematogenně do plic, dále do paraortálních LU, může i do mozku; někdy tvoří metastázy v bizarní lokalizaci (v kůži hlavy a krku, kde může být i prvotným projevem)
- **Výskyt:** většinou sporadické, familiární výskyt s Von Hippelův-Lindauův syndrom (=AD onemocnění s predispozicí k různým tumorům)
- **Multilokulární cystický renální karcinom**
  - podjednotka světlobuněčného renálního karcinomu
  - cystický nádor tvořen pouze septy, která obsahují malé skupiny světlých buněk, v septech může být osifikace a kalcifikace; nemetastazuje

### 2. Papilární renální karcinom – má lepší prognózu než světlobuněčný

- 10-15% karcinomů ledviny, nejčastěji u mladých lidí do 30let
- **MA:** časté hemoragie až nekrózy, může být vícečetný a bilaterální
- papilární růst, členění do dvou typů –
- **Typ 1:**
  - papilární či tubopapilární
  - tvořen menšími kubickými buňkami s úzkým lemem cytoplazmy, které lemují fibrovaskulární papily
  - někdy s pěnímy makrofágy ve stromatu papil
  - až 50% je asymptomatických a najdou se náhodně
  - velmi úzký vztah k papilárnímu adenomu, někdy je není možné odlišit • metastazuje málo, nejčastěji hematogenně; spíše tendence šířit se expanzivně
- **Typ 2:**
  - více agresivní
  - nádorové buňky objemné s eozinofilní cytoplazmou a viditelnými nukleoly

### 3. Chromofóbní renální karcinom

- 5%, velmi dobrá prognóza, nedělá se grading
- **MI:** skupiny velkých a malých eozinofilních buněk s dobře zřetelnou buněčnou membránou a pozit. průkazem na obsah železa

- malá část může prodělat tzv. sarkomatoidní dediferenciaci – postupný přechod epiteliálního nádoru do nádoru mezenchymálního vzhledu (sarkomu). Všechny tyto léze, nehledě na základní histologický podtyp, jsou vysoce agresivní a takřka vždy letální

#### 4. Karcinom ze sběrných kanálků (Bellini)

- vychází z hlavních buněk sběracích kanálků
- vzácný, méně než 1% renálních nádorů
- high grade karcinom, třetina pacientů s metastázami v době diagnózy

#### Další karcinomy

- renální medulární karcinom
- mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom
- renální translokační karcinomy
- neklasifikovaný renální karcinom
- tubulocystický renální karcinom
- RK spojený se získanou cystickou chorobou ledvin
- světlobuněčný tubulopapilární RK

#### Maligní nefroblastické nádory

##### Nefroblastom (Wilmsův tumor)

- typický maligní tumor dětí (3. nejčastější), mezi 3. a 4. rokem
- může být sporadický, ale často vyšší výskyt s kongenitálními malformacemi
- **MA:** objemný, dobře ohraničený, nahnědlé až našedlé barvy, krvácení a nekrózy běžné
- **MI:** vychází z embryonální tkáně ledviny – struktury připomínají různá stadia nefrogenese. V různém poměru jsou zastoupeny blastemové, stromální a epitelové buňky.
- stromální mezenchymové buňky – může být přítomna kost, sval, chrupavka
- **Klin.:** hematurie, objemná masa – bolesti břicha a tlak na okolní orgány
- **Metastázy:** hematogenně do plic, jater, mozku
- **Prognóza:** velmi dobrá, dvouleté přežití více než 90% - nefrektomie, citlivý na radioterapii a chemoterapii

#### Mezenchymové nádory

##### Angiomyolipom

- vzniká z perivaskulárních epiteloidních buněk (tzv. PECom). Perivaskulární buňky nemají fyziologický, nenádorový protějšek, jde pouze o nádorové buňky.
- může být solitární, vícečetný, oboustranný.
- vícečetné tumory ve spojení s tuberozní sklerózou mozku
- většinou jsou benigní; i když mohou prorůstat do renální žíly a z ní přes v. cava až do srdce; mohou se vyskytnout ložiska i v lymf. uzlinách nebo jiných orgánech (játra, vagina, tuby), avšak nepovažuje se to za metastazování!

## 30. Nádory testis a prostaty

### Nádory varlete

WHO klasifikace:

- 1) **Nádory germinální** – ze zárodečných buněk, čisté (z 1 bun. typu) x smíšené
- 2) **Gonadostromální nádory** – ze specializovaného mezodermy (stromatu) gonád, čisté x smíšené (s terminálními)
- 3) **„Různé“ nádory** – karcinoid, analogické ovariálním epitelovým, neuroblastom, paragangliom
- 4) **Lymfomy a plazmocytom varlete a paratestikulárních tkání**
- 5) **Nádory sběrných kanálků (tubuli recti) a rete testis**
- 6) **Nádory paratestikulárních struktur 7)**  
**Sekundární (metastatické) nádory**

**Výskyt:** kolísá podle geografie, obecně nízký, Stř.Evropa – 8-10 případů/100 000 osob; ale nejčastější maligní nádory mužů ve 3.-4.decenniu

### Nádory germinální

- Tvoří 90% primárních nádorů varlat, převážně maligní!!!
- Dělení podle morfologie a biolog. vlastností na seminomové a neseminomové
- 1. **Seminomové**
  - cca 50% germinálních nádorů – sleduje morfologicky jednoduchou linii výchozí atypické germinální buňky (gonocyty, spermatogonie), která nerozvinula svůj prospektivní diferenciální potenciál
- 2. **Neseminomové**
  - heterogenní nádory z tkání, jež jsou obdobou somatických a extrasomatických tkání plodového vejce v různém stupni diferenciace
    - **Smíšené germinální nádory** – teratomy s maligními komponentami (33%), teratomy diferencované (4%)
    - **Monomorfní germinální nádory** – embryonální karcinom (10%), nádor ze žloutkového váčku (1%), vzácně teratogenní choriokarcinom (<0,5%)
- Společný prekursor germinálních nádorů – atypické germinální buňky v semenotvorných kanálcích – označeny jako **intratubulární germinální neoplazie neklasifikovaného typu** – nelze odhadnout jaký typ germinálního nádoru se z tohoto prekursoru vyvine

#### Seminom

|                                     |
|-------------------------------------|
| Seminom: radioterapie, chemoterapie |
|-------------------------------------|

- **Výskyt:** téměř výhradně dospělost, vrchol výskytu kolem 40.roku, incidence stále stoupá
- **MA:** zvětšení varlete (až mnohonásobné), většinou solidní, homogenní, šedorůžový, případně s nekrózami, často postiženo celé varle – roste destruktivně; i při značném zvětšení lokalizován stále intratestikulárně, v pokročilých případech do rete testis, nadvarlete, semenného provazce a skrotálního vaku

- **MI:** velké, poměrně uniformní polygonální buňky se zřetelnou buněčnou membránou a světlou cytoplazmou s glykogenem, jádra velká – 1-2 výrazná jadérka. Buňky se podobají primitivním gonocytům. Nádorové stroma tvoří různě silná fibrovaskulární septa s charakteristickou lymfocytární infiltrací s příměsí plazmatických buněk, někdy se najdou tuberkulózní granulomy bez nekróz. Roste destruktivně
- Ve výjimečných případech dominuje intertubulární šíření a prvním klin. projevem budou až metastázy
- **Trofoblastový seminom** (5%) – přítomny obrovské buňky odpovídající syncytiotrofoblastu – produkce hCG, vede k hormonálním poruchám:
  - o androgenní vliv - sekundární hyperplazie Leydigových buněk;
  - o nebo estrogenní vliv – gynekomastie;
  - o rovněž aktivita podobná TSH – hypertyreóza
- **Anaplastický seminom** (seminom s vysokým mitotickým obratem) – vysoká proliferace, vyšší stupeň buněčných nepravidel, lymfoidní stroma chudší
- **Prognóza:** do 3cm příznivá - >90% přežití, nad 6cm horší - <65% přežití

### Spermatocytární seminom

- Samostatná klinicko-patologická jednotka s jinými vlastnostmi než má klasický seminom
- Nevyskytuje se mimo varle, není součástí smíšených germ. nádorů
- Může být oboustranný (metachronní postižení), muži ve věku kolem 55let
- Roste pomalu, lokálně agresivní – prorůstá do tunica vaginalis, nadvarle, cév – ale nemetastazuje
- **MA:** ještě větší rozměry než klasický, na řezu charakteristický hlenovitý vzhled
- **MI:** tři typy vzájemně promíšených buněk různé velikosti – napodobuje časně stupně spermiogeneze, buňky neobsahují glykogen, stroma chudé, bez lymfocytární zánětlivé celulózy
- vzácně se vyvine sarkomová komponenta (rhabdomyoblastová, chondroblastová)

### Neseminomová skupina germinálních nádorů

|                          |
|--------------------------|
| Neseminové: chemoterapie |
|--------------------------|

### Embryonální karcinom

- Krajně nediferencovaný maligní germinální nádor s epitelovou diferenciací
- **Výskyt:** vrchol kolem 30.roku, v čisté formě, častěji součást smíšených germinálních nádorů - **MA:** do 4cm, šedobílý, prokrvácený s ložisky nekróz, často a brzy šíření per continuitatem (rete testis, nadvarle, chámovod)
- **MI:** velké epitelové buňky, hyperchromní jádra, velká jadérka, bez lymfocytární příměsi - roste v solidních formacích
- Metastazuje lymfogenně do uzlin retroperitonea a mediastina, ale často také hematogenně do plic

## Nádor ze žloutkového vajíčka

- V čisté formě nejčastější maligní germinální nádor varlete u kojenců a malých dětí (průměrně do 18měsíců), u dospělých v čisté formě vzácný, vyskytuje se jako součást maligních smíšených germinálních nádorů (až ve 40%)
- **MA:** neohraničený, převážně solidní, žlutobílý, někdy hlenovitý
- **MI:** nádorové buňky polygonální, vakuolizované (i když některé šterbinovité prostory lemují kubické až oploštělé buňky), kulatá jádra vyklenují centrální části cytoplazmy, což u buněk řazených vedle sebe připodobňuje ke „kočičím hlavám“. Epitelová složka je umístěna v řídkém hlenovitém vazivu.
- Produkuje AFP – diagnostická hodnota v mikroskopu a hodnocení terapie
- Nádor je značně maligní, bez ohledu na věkovou distribuci

## Choriokarcinom

- Maligní nádor z buněk charakteru syncytiotrofoblastu, cytotrofoblastu a tzv.intermediárního trofoblastu
- **Výskyt:** mladí muži do 30let, bývá součástí smíšených germinálních nádorů (v 8%), v čisté formě vzácný (<0,5%)
- **MA:** většinou malý, nezpůsobuje zvětšení varlete, časté regresivní změny – hemoragie a nekrózy. První příznaky pak metastázy do plic – hemoptýza, mozku, GIT, jater, nadledviny, sleziny,...často také lymfatickou cestou do retroperitoneálních uzlin
- Produkuje hCG – marker onemocnění; v intermediárním trofoblastu – lidský placentární laktogen

## Teratomy

- Smíšené nádory z germinálních buněk, schopnost terminální diferenciace většinou do všech tří zárodečných listů
- **Monodermální teratom** = diferenciace pouze do jednoho listu
  - Výskyt ve dvou věkových kategoriích:
    - o prepubertální (děti do 2let) – benigní, bez maligního potenciálu
    - o postpubertální věk (mladí muži do 40let) – prokazatelné cytologické abnormality, mají

maligní potenciál

- V čisté formě (tj.bez maligní germinální komponenty) jen ve 4%
- Dělení podle histologické klasifikace:

### 1. Teratom diferencovaný zralý

- o Složený výhradně ze zcela vyzrálých tkání, často až organoidně uspořádaných (derivát kůže, dýchacích cest, GIT)
- o **MA:** většinou ohraničené, zatlačující sousední testikulární tkáň, na řezu

voštinovité, s obsahem cyst odpovídající charakteru jejich výstelky – serózní,hlenovitý,ateromový

- **Výskyt:** nejčastější u chlapců do puberty – benigní; postpubertálně biologicky nejistá povaha (často obsahují maligní germinální komponentu)

## 2. Teratom diferencovaný nezralý

- Jeho tkáně nejsou plně diferencované – tkáň nezralého fetálního charakteru
- nejčastěji zastoupená primitivní neuroektodermální tkáň (připomíná medulární trubici)

### Smíšené germinální nádory

- Více než jednu komponentu ze shora uvedených samostatných germinálních nádorů
- Tvoří 1/3-1/2 germinálních nádorů neseminomové řady
- **Nejčastěji:** embryonální karcinom+teratom; nádor ze žloutkového váčku+teratom, běžná příměs buňky syncytiotrofoblastu
- Metastazují až v 1/3 případů, metastázy často přítomny již v době diagnózy primárního nádoru, maligní složky nepříznivě ovlivňují prognózu, prognosticky lze uplatnit i kvantitativní zastoupení těchto komponent
- **Teratokarcinom** = embryonální karcinom+teratom
- **MA:** voštinovité až polycystické s okrsky chrupavek a kostní tkáně, přítomnost solidních medulárních okrsků naznačuje možnost příměsi maligních struktur

### Klinické projevy germinálních nádorů

- **Predispozice:** kryptorchismus –v tomto případě oboustranně (častěji sukcesivně) a to až v 15% případů
- Šíření může být dlouho omezeno na lokální progresi – šíření per continuitatem – klasifikace TNM
- Dále posuzování podle **markerů:** LDH, hCG, AFP
- Regrese nádorů z germinálních buněk – případy, kdy nevelký primární nádor propadá regresi a projeví se pouze metastázami, ve varleti se najde ložisko jizvení, nekrózy, lymfocytární infiltrace, varle může být atrofické – tzv. „vyhořelý“ testikulární nádor
- Prognóza: nejpříznivější seminom, nejméně ty se složkou embryonálních extrasomatických tkání; včas odstraněné seminomy – vyléčení 90%; u neseminomových výsledky horší
- Pro rozhodování o léčbě nutné provést orchiektomii a celé varle biopsovat, aby byly odlišeny jednotlivé varianty

## Nádory gonadostromální

- 5% nádorů varlete všech věkových skupin, 30% dětského věku!
- Biologicky ve většině případů benigní
- 1. Nádory napodobující diferencované testikulární struktury – Sertoliho bb., Leydigovy bb.
- 2. Nádory strukturálně odpovídající časným vývojovým stádiím gonád = blastemoidní
- Mohou být příčinou syndromů z nadprodukce androgenů i estrogenů

### Nádory z Leydigových buněk

- Vzácné, méně než 2% nádorů varlat
- **Výskyt:** u dětí asi 1/2 gonadostromálních nádorů, u dospělých vrchol 3.-6. decenium
- **Klin.:** zvětšení varlete, někdy gynekomastie a u dětí pubertas praecox
- **Predispozice:** Klinefelterův sy, sy testikulární feminizace, kryptorchismus
- **MA:** expanzivně rostoucí solidní uzel nebo uzly, většinou do 5cm, na řezu uniformní, žlutohnědý
- **MI:** obraz odpovídá výchozí tkáni, polygonální buňky s eosinofilnou granulární cytoplazmou, která obsahuje kapénky lipidů a charakteristické tyčinkovité krystalické struktury – Reinkeho krystaly
- **Prognóza:** ve většině případů benigní, v 10% invazivní a metastazuje hematogenně bez zvláštní predilekce – rezistentní na radioterapii i chemoterapii – nepříznivý vývoj **Nádory ze Sertoliho buněk (androblastomy)**
- Do 1% testikulárních nádorů
- **Výskyt:** u dětí výjimečně, většinou muži kolem 45let
- **MA:** solidní, ohraničený, bělavý uzel o velikosti několika cm, někdy žlutavé zbarvení (lipidy)
- **Prognóza:** většinou benigní, metastazují cca v 10% případů; maligní formy nad 5 cm – četnější mitózy, jaderné nepravidelnosti...
- mohou být endokrinně aktivní, ale produkce hormonů je nízká, minimální symptomy z nadprodukce

### Nádory charakteristické pro ovarium

- nádory z buněk granulózy, thekom, fibrom - výjimečně

### Smíšený germinální a gonadostromální nádor – gonadoblastom

- obsahují germinální buňky a gonadostromální komponentu
- výskyt především v dysgenetických varlatech, někdy spontánní regrese s jizvením a kalcifikacemi, jindy vznik maligního nádoru germinální řady – nejčastěji seminom
- **MI** gonocyty (podobné jako u seminomu), gonadostromální buňky (odpovídají primitivním Sertoliho buňkám) – oba buněčné typy v uzlovitých strukturách

## Ostatní nádory

### „Různé“ nádory

- Vzácně se vyskytují: karcinoid, nádory analogické epitelovým nádorům, nefroblastom, paragangliom

### Lymfomy a plazmocytom varlete a paratestikulárních tkání

- Lymfomy asi 2% nádorů varlete, všechny věkové skupiny, nejčastěji nad 60let
- Jen výjimečně omezeny na tkáň varlete, většinou přechod na paratestikulární tkáně a zpravidla generalizují (často do CNS)
- Ve většině případů difúzní velkobuněčný B-lymfom
- Roste destruktivně, prognóza je nepříznivá
- Primární plazmocytom vzácný, prognóza příznivá

### Nádory sběrných kanálků a rete testis

- Vzácné, adenom a adenokarcinom

### Nádory paratestikulárních struktur

- **Adenomatoidní nádor (mezoteliom)** – benigní, opouzdřený tuhý uzlík nebo plochý infiltrát několik mm až cm, nejčastější nádor testikulárních adnex
- **Maligní mezoteliom** – vzácný, často průkaz azbestu
- **Dif.dg.:** modulární mezotelová hyperplazie – ve skrotální hernii, velmi často u dětí

### Sekundární nádory varlete

- Patří k nejčastějším maligním nádorům postihující varle, zejména nad 50let
- Karcinomy prostaty, ledviny, plic,... melanom, vzácněji jiné, včetně sarkomů; lymfomy - V dětském věku často ALL

**Dif.dg.:** pro zvětšení varlat a hmatnou rezistenci – záněty varlat, nadvarlat, produktivní periorchitida a patologický obsah skrota

## Nádory prostaty

### Pseudotumory

#### Uzlovitá hyperplazie prostaty –benigní hyperplazie prostaty

- Klinicky nejvýznamnější, incidence nejčastější
- = tvorba různě velkých uzlů s maximálním postižením přechodové části prostaty, která obklopuje uretru; hyperplastické uzly se vyklenují do uretry ze stran a uretra se štěrbínovitě zužuje
- Výskyt: objevuje se po 40.roku života, incidence stoupá s věkem, v 7.deceniu postiženo až 70% mužů
- U 25% vyžaduje terapii – z toho 5-10% chirurgický zákrok
- **Etiologie:** dysbalance androgenů, androgenních receptorů a estrogenů
- **Patogeneze:** působení testosteronu a dihydrotestosteronu (DHT – mnohem účinnější než testosteron, v tkáních přeměněn steroid-5 $\alpha$ -reduktázou) na buňky stromální i epitelové – stimulace proliferace, nejspíše stoupá počet testosteronových receptorů s věkem pod vlivem estrogenů, přestože testosteron po 60.roce života mírně klesá
- K obstrukci také přispívá kontrakce hladké svaloviny stromatu – terapie  $\alpha$ -blokátory – blokují  $\alpha$ 1-adrenergní receptory
- Nezvětšená prostata – 20g; u uzlovité přestavby zpravidla přes 30g; chirurgicky resekované kolem 60-100g
- **MA:** uzly na řezu dobře rozeznatelné, stlačují periferní část prostaty, ve většině případů převažuje epitelová složka - žlutorůžová barva, měkké konzistence; převažuje-li svalovina – šedobílé a tuhé
- **MI:** směs proliferujících žlázek a vazivově svalové tkáně. Žlázy různě velké, až cysticky dilatované, vystlány dvojřadým epitelem – vnitřním cylindrickým, zevním kubickým; někdy žlázy seskupeny tak, že připomínají adenokarcinom
- **Klin.:** obstrukce uretry (závisí na velikosti hyperplazie) - ztěžuje močení a cévkování, retence moči, močový měchýř se postupně rozšiřuje, jeho svalovina hypertrofuje v podobě zřetelných trámčů – trabekulární hypertrofie měchýře; mohou se vyvinout pseudodivertikly (sklíčky,kapsy); někdy

oboustranný vznik hydroureter a hydronefrózy, retence moči také predispozice k sek.infekcím s rozvojem až na parenchym ledviny, při katetrizaci možné poranění prostaty (fausse route – chybná cesta) s krvácením a možným flegmonózním šíření zánětu po prostatě

- **Není považována za prekancerózu!!!**
- **Terapie:** mírné formy – sledování; symptomatické formy – medikamentózní terapie, pokud nefunguje – chirurgické řešení

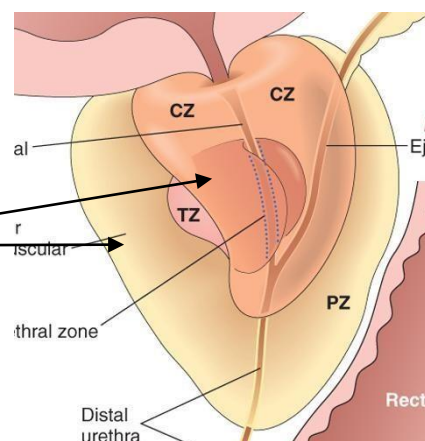
## Nádory

### Prekancerózní léze – prostatická intraepitelová neoplazie

- transformace benigního epitelu prostatických acinů a ductů, který nabývá charakteru až karcinoma in situ
- Po radikální prostatektomii v 85-100% vzorků, také nejčastěji v periferní zóně, bývá multifokální
- Nejčastěji v periferní zóně prostaty, multifokální
- Low grade (PIN nízkého stupně) – zmnožení a ložiskové nakupení buněk acinů, jádra obvykle bez nápadných jadérek
- High grade (PIN vysokého stupně) – buňky žlázek uniformně zvětšené, zvýšený nukleocytoplazmatický poměr, nápadné jádro; až v 30% následné rebiopsie prokázán karcinom prostaty

### Karcinom

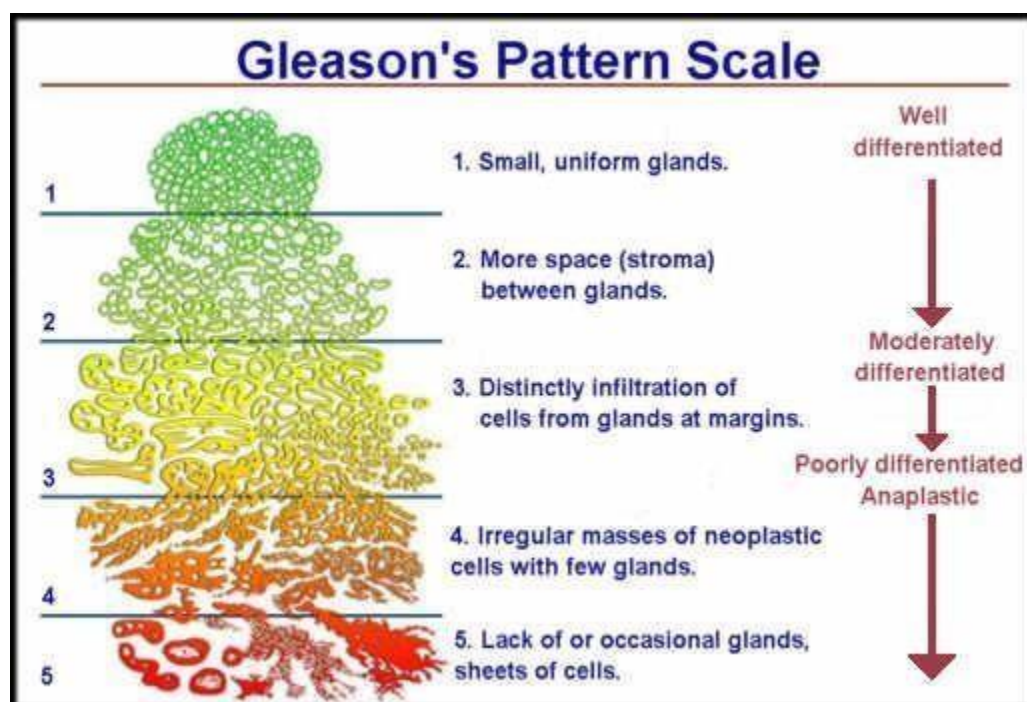
- Z hlediska incidence význam pouze karcinom prostaty; sarkomy a jiné vzácné formy zastoupeny méně než 5%
- **Výskyt:** nejčastější zhoubný nádor v USA u černochů, v Evropě častý Skandinávské země a Francie; u nás po plicích a tlustém střevě 3.nejčastější karcinom u mužů
- Asi 10% zhoubných nádorů u muže (2000), 54/100tis.
- **Etiologie:** věk, rasové faktory, endokrinní vlivy, genetická predispozice, vlivy vnějšího prostředí
- **Patogeneze:** nejspíše genové polymorfismy v SRD5A2 nebo genu pro androgenní receptor, vliv androgenů potvrzen kastrací nebo podáváním estrogenů – inhibice růstu
- Sporadický x familiární výskyt (méně než 10%)
- **Výskyt:** objevuje se nad 50let, nejvíce ohrožení nad 65let
- 75% případů **periferní zóna**, 15-20% **přechodová zóna**
- Karcinom často multifokální, ale v době diagnózy již mnohotná ložiska splývají v nepřesně ohraničený uzel
- Primární nádor často asymptomatický – per rectum tužší ložisko, v současné době spíše zobrazovací metody – transrektální USG, biochemické stanovení markerů – PSA, mikroskopické vyšetření punkční jehlovou biopsií
- Až v 10% nahodile vyšetřen v transuretrálních resekcích pro hyperplazii prostaty
- **MA:** na řezu nažloutlý či šedobílý, homogenní a tužší
- **MI:** acinární adenokarcinom o různém stupni diferenciaci
- **Prognóza:** skóre 2-4 pětileté přežití 90%, 5-6 85%, 7 60%, 8-10 50%



- Dále se hodnotí Staging podle systému TNM
- **Terapie:** chirurgie – vyjmutí nádoru, prostatektomie; radioterapie, hormonální terapie – blokáda syntézy testosteronu nebo blokáda androgenových receptorů
- U diseminovaného karcinomu 10leté přežití 10-40%, v časných stádiích až 90%
- Šíření nádoru
  - Per continuitatem – po prostatě, do periprostatických měkkých tkání, do spodiny močového měchýře – někdy obstrukce uretry, do semenných váčků
  - Lymfatická cesta – regionální uzliny – obturatorové, hypogastrické, ilické,...
  - Krevní cesta – především kosti pánve, páteře, žeber, femuru, lebky, sakra a humeru – kostní metastázy jsou osteoplastické
  - V terminálních stádiích játra, plíce
- Zásadní prognostický význam: stanovení hladiny PSA, skóre podle Gleasona, stadia onemocnění podle TNM
  - Gleasonovo skóre – posouzení stupně žlázové diferenciaci, má 5 strukturálních obrazců. Zhodnocuje se celý bioptický vzorek, dva nejvíce zastoupené strukturální obrazce se sečtou ( $3+4 = 7$  – finální skóre); má-li všude stejnou strukturu, číslo se zdvojnásobí ( $3 \times 2 = 6$ )

### Další nádory prostaty

- 1) **epitelové** – duktální adenokarcinom, karcinom – urotelový, dlaždicobuněčný, adenoskvamózní, z bazálních buněk; neuroendokrinní nádory – karcinoid, malobuněčný karcinom
- 2) **mezenchymové a lymfomy velmi vzácné** (sarkomy  $<0,2\%$ )
- 3) **sekundární** – karcinom močového měchýře a uretry, plic, melanom, karcinomy GIT, CLL



## 31. Prekancerózy a nádory ženského genitálu

### Endometrióza

- **Klin.:** často příčina neplodnosti, dysmenorey, pelviální
- = přítomnost ektopických okrsků funkčního korporálního endometria v mimoděložní lokalizaci – ovaria, cavum Douglasi, děložní vazy, vejcovody, rektovaginální septum; méně často vzdálenější místa – peritoneum, pupek, uzliny, plíce, srdce, kosti
- **Tři teorie vzniku**
- **1) regurgitační teorie** – zpětné zatékání menstruační krve vejcovody do pánve – implantace fragmentů endometria.
- **2) metaplastická teorie** – aberantní diferenciací celomového epitelu, který je během embryogeneze základem pro vznik normální výstelky dělohy
- **3) vaskulární či lymfatická diseminace** – může vysvětlit i vznik vzdálených ložisek
- Oproti adenomyóze tvořena funkčním endometriem, které podléhá cyklickým změnám v průběhu menstruačního cyklu
- Opakované epizody krvácení – vznik hemoragických cyst (správněji pseudocyst) – červenomodré, později žlutohnědé uzlíky o velikosti 1-2cm, zpravidla prosvítají pod serózou; menší ložiska často splývají
- Později vznikají tzv. **čokoládové cysty** – rozpad krevního barviva, ve stěně četné siderofágy
- Tato ložiska sekundárně organizovaná – rozsáhlé fibrózy – vznik srůstů v pánvi – může dojít k slepení fimbrií vejcovodů a jejich adhezi k vaječníkům

### Nádory vulvy

#### Nenádorové epitelové léze

##### Lichen sclerosus (et atrophicus)

- = atrofie povrchové epitelu s hyperkeratózou a fibrózou až hyalinizací v dermálním vazivu, s řídkou perivaskulární kulatobuněčnou infiltrací
- **Patogeneze:** nejspíše autoimunitní porucha (někdy sdružená s jinými), v infiltrátu převažují aktivované T-lymfocyty
- Výskyt: všechny věkové skupiny, častěji postmenopauzální ženy
- **Klin.:** hladké bělavé papuly, či plaky, postupně se rozšiřují a splývají, povrch je vyhlazený, někdy přirovnán k pergamentu; pokud je postižena celá vulva – stydké pysky atrofují a v důsledku fibrózy jsou rigidní – stenóza poševního vchodu (tzv. craurosis vulvae)
- V 1-4% časem přechod v dlaždicobuněčný karcinom vulvy!

##### Lichen simplex chronicus (dříve hyperplastická dystrofie vulvy)

- =hyperplazie (ztluštění) epitelu, vzniká na podkladě chronické iritace (chronické dermatitidy)
- **Klin.:** vzhled leukoplakie s nápadnou hyperplazií epitelu s masivní hyperkeratózou, zvýšená mitotická aktivita bez výraznějších atypií, zánětlivá infiltrace proměnlivá
- Není sdružen s zvýšeným rizikem vzniku karcinomu vulvy

## Cysty

- Oblast vulvy zčásti tvořená kůží a zčásti sliznicí, ve které jsou drobné žlázy, v oblasti labií je přítomna mucinózní glandula vestibularis major Bartholini
- Cysty z kožních adnex (ateromy); z vývodů slizničních žlázek (retenční cysty hlenové)
- **Cysta Bartholiniho žlázy** (retenční) – vznik v důsledku obstrukce vývodu žlázy, v převážné části případů sekundární infekce a přechod do stadia chronického abscesu
  - o **Klin.:** afekce značně bolestivá, zarudnutí a vyklenutí v laterální části vulvy, cysta průměr až 5cm, chirurgické řešení – exstirpace celé léze

## Nádory

### Condyloma acuminatum (hrotnatý kondylom)

- V podstatě dlaždicobuněčný papilom (méně často plochá léze – condyloma planum)
- **Etiologie:** nízko rizikové papilomaviry (low-risk HPV 6,11)
- **MI:** typické mikroskopické změny - koilocyty = epitelové buňky s perinukleárním projasněním a hyperchromaticky deformovanými jádry; a dyskeratocyty = rohovějící dlaždicobuněčné elementy v hlubších vrstvách epitelu
- **Výskyt:** oblast zevního genitálu, na hrázi a v perianální oblasti
- **MA:** často vícečetné, růžovo-červená až nahnědlá barva
- Nejsou prekancerózní léze, ale mohou s nimi koexistovat – vulvární, cervikální intraepitelová neoplazie vyvolané jinými typy HPV

### Vulvární intraepitelové neoplazie (začíná ve svrchních vrstvách epitelu)

- dysplastické změny dlaždicobuněčného epitelu vulvy
- vyvolané vysoce rizikovými typy HPV (16,18,31-33)
- **MA:** nespecifické, většinou jako bělavá ložiska (leukoplakie), nebo zarudlé oblasti (erytroplakie)
- **MI:** porucha diferenciací dlaždicobuněčných buněk, anizokaryóza, zvětšení jader, jaderná hyperchromazie, přítomnost mitóz ve vyšších vrstvách epitelu, změna tloušťky epitelu
- Klasifikace podle relativní tloušťky epitelu na VIN I,II,III (do III spadá i carcinoma in situ); II,III prekanceróza v užším slova smyslu – vysoké riziko přechodu do invazivního karcinomu

### Karcinom vulvy

- Není příliš častý, asi 3% všech malignit ženského genitálu
- **Výskyt:** nejčastěji ženy nad 60let, v současnosti se věk patientek snižuje
- 90% dlaždicobuněčný, zbylých 10% adenokarcinom, maligní melanom, bazocelulární karcinom
- **MA:** leukoplakie (ztluštění epitelu), u 1/4 pigmentované, exofytický květákovitý) nebo endofytický (exulcerovaný) nádor

- Dlaždicobuněčný karcinom vulvy ve 2 biologických formách:

**První, častější forma**, vyvolána HPV 16,18,31

- 75 - 90% dlaždicobuněčných karcinomů
- Výskyt: typický pro mladší ženy, kuřáčky,
- doprovázen nálezem VIN II-III v okolní sliznici; často společně s karcinomem děložního čípku (stejná etiologie)
- Patogeneze: vznik na základě prekancerózních změn VIN II-III, předchází vzniku karcinomu o mnoho let až desetiletí
- Etiologie: není jisté zda se všechny VIN transformují, určitou roli i genetické, imunologické, vlivy zevního prostředí – kouření, superinfekce dalšími kmeny HPV
- **MA**: nádory často multifokální a převážně exofytické
- **MI**: převážně nízké diferencované dlaždicobuněčné karcinomy;

**Druhá forma**

- u starších žen, nejsou sdruženy s infekcí HPV, ale předcházeny mnoho let trvající změnou epitelu, nejčastěji lichen sclerosus (et atrophicus)
- **MA**: většinou unifokální; **MI**: dobře diferencované
- **Prognóza**: často tendence zůstat omezené na místo po dlouhou dobu (i mnoho let), po čase přímé prorůstání do okolí a lymfogenní metastázy do regionálních uzlin
- Pacientky s nádorem do 2cm po radikální excizi 5 leté přežití až v 75%, u nádorů větších než 2cm 10leté přežití 10%

#### **Extramamární Pagetova choroba**

- obdobně jako u Pagetovy choroby prsu - intraepitelové šíření adenokarcinomu, který vychází z apokrinních anogenitálních žlázek
- **MI**: Pagetovy buňky prorůstají jednotlivě nebo ve skupinkách povrchovým dlaždicovým epitelem, mají objemnou světlou cytoplazmu obsahující mukopolysacharidy
- **MA**: ostře ohraničená nepravidelná mapovitá ložiska vzhledu dermatitidy, často krytá krustou
- V případě omezení na povrchový epitel perzistence mnoho let až desetiletí bez známek invaze, pokud i v adnexálních žlázkách zpravidla během 2-5let vzdálené metastázy

#### **Melanom vulvy**

- 3-5% malignit vulvy, extrémně agresivní, invazivní léze zpravidla fatální - asi 25% lézí postrádá pigmentaci

### **Nádory vaginy**

Primární nádory vzácné (především leiomyomy tvořící polypy, či hemangiomy), daleko častěji sekundární postižení z cervixu

#### **Vaginální intraepitelová neoplazie a dlaždicobuněčný karcinom**

- Obě onemocnění nesmírně vzácná, převážně u žen starších 60 let
- **Etiologie**: v naprosté většině dlouhotrvající infekce HPV, obě onemocnění obdobná patogeneze jako léze vulvy a děložního čípku

- Dlaždicobuněčný karcinom prorůstá časně do okolních struktur – parametria, močový měchýř, rektum
- Metastazuje zejména lymfogenně, z horních partií do pánevních uzlin, z dolních partií do inguinálních uzlin
- Primární světlobuněčný adenokarcinom – výhradně u mladých žen, jejichž matky během těhotenství léčeny diethylstilbestrolem

#### **Embryonální rhabdomyosarkom (sarcoma botryoides)**

- makroskopický vzhled polypoidní masy (botryoides – hroznovitý) vyrůstající do lumen vaginy, výhradně u dívek do 5 let věku

## 32. Prekancerózy a nádory dělohy

### Nádory děložního hrdla

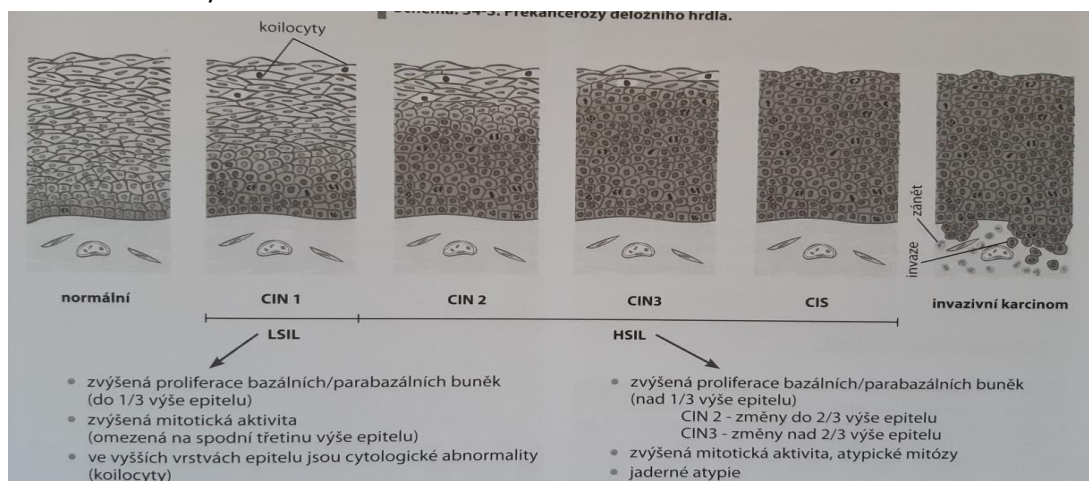
#### Benigní nádory a prekancerózy

##### Endocervikální polyp

- Ložisková hyperplazie endocervikální sliznice bez zřetelného onkologického významu
- Patogeneze: nejčastěji zánětlivé poškození endocervikální sliznice
- **MA**: několik mm až cm, mohou protrudovat skrze exocervikální ústí do vaginy. Jsou měkké konzistence, hladký povrch, na řezu mnohočetné dutinky vyplněné hlenem – cysticky dilatované endocervikální žlázy; stroma bývá hyperemická, edematózní, povrchový epitel může být erodován a být nahrazen odolnějším dlaždicobuněčným
- Může být zdrojem krvácení – metrorrhagia, nepředstavuje však riziko maligního zvratu

##### Cervikální intraepitelová neoplazie

- Naprostá většina prekancerózních změn vzniká v důsledku **infekce HPV (99,7%)**, díky preventivní cytologii možno zachytit již ve fázi CIN
- Po zavedení cytologického screeningu (řecký lékař G.Papanicola) se výskyt invazivního karcinomu čípku snížil na 1/3
- Prakticky všechny dlaždicobuněčné karcinomy cervixu se vyvíjí na podkladě CIN, ne všechny CIN však přechází do karcinomu
- Prekancerózní léze někdy předchází karcinom až o 20let
- Histologická klasifikace a rizika přechodu do karcinomu
  - o CIN I (**mírná dysplazie** = abnormální buněčná proliferace a maturace) – riziko 2%
  - o CIN II (**střední dysplazie** = přítomny i cytologické atypie) – riziko 5%
  - o CIN III (**těžká dysplazie** = zvýšený nukleocytoplazmatický poměr a **carcinoma in situ** = zvýšená mitotická aktivita) – riziko 20%
- Progrese závisí na typu viru - low-risk nebo high-risk HPV a faktorech hostitele – zejm. stav imunitního systému



- **Cytologická klasifikace**
  - **Low-grade SIL** (skvamózní intraepitelová léze) – odpovídá CIN I
  - **High-grade SIL** – odpovídá CIN II-III
- CIN se vyskytuje nejčastěji kolem 30let, invazivní karcinom kolem 45let – zhruba 15let progrese do karcinomu
- **Rizikové faktory**
  - Kouření
    - Perzistující infekce high-risk HPV
    - Chlamydie
    - Chronická cervicitis
    - Promiskuita, rizikové pohlavní partneři
    - Primární, sekundární imunodeficience
    - Multiparita
    - Genetické faktory
    - Nutriční faktory – nedostatek folátu,  $\beta$ -karotenu
- **Patogeneze:** geny virů se integrují do buněčného genomu – inaktivace p53 a RB1 = nekontrolovatelná buněčná proliferace;
- ačkoliv mnoho žen je infikováno, jen u malé části se vyvine karcinom – multifaktoriální patogeneze
- klinicky se obvykle nijak neprojevují, a jsou zachyceny náhodně během screeningu
- většina Low-grade SIL spontánně regreduje do 1 roku
- **Morfologie CIN**
  - **CIN I a ploché kondylomy**
    - přítomnost koilocytů v povrchových vrstvách epitelu – cytopatický efekt virů,
    - Koilocyty obsahují zvětšená, hyperchromní, deformovaná jádra; perinukleární projasnění cytoplazmy
    - v bazální vrstvě zvýšená proliferace bazálních/parabazálních buněk (do 1/3 výše epitelu), zvýšená mitotická aktivita (omezená na spodní třetinu epitelu)
    - maligní transformace zřídka, asi 2%. • etiologie: low-risk HPV 6,11
  - **CIN II a III**
    - Dysplastické změny v různé tloušťce od hloubky k povrchu
    - CIN II – spodní 2/3
    - CIN III – postižena i povrchová třetina
    - Dysplastické změny: ztráta glykogenu v cytoplazmě, porucha vyzrávání dlaždic.buněk, buňky menší a tmavší, posunutý nukleocytoplazmatický poměr, jaderná hyperchromazie, anizokaryóza, výskyt mitóz ve vyšších vrstvách epitelu, ztráta normální stratifikace epitelu
    - Při průniku skrze bazální membránu – charakter invazivního dlaždicobuněčného karcinomu - schopnost lymfogenního a hematogenního metastatického rozsevu
    - etiologie: high-risk HPV 16,18,31-33

## Maligní nádory

### Invazivní karcinom děložního hrdla

- celosvětově 3. nejčastější maligní nádor žen (po prsu a tlustém střevě)
- Častější v rozvojových zemích – horší preventivní péče, častější infekce
- V rozvinutých zemích častější karcinom endometria
- MI typ karcinomu:
  - o 75% dlaždicobuněčný karcinom, vyvíjí se na podkladě CIN
  - o 20% varianty adenokarcinomu
  - o 5% malobuněčný neuroendokrinní karcinom
- Výskyt: věk pacientek klesá, nyní peak v 45letech (průměrně 15let od vzniku prekurzorové léze), u agresivních CIN může být interval kratší, naopak u některých mohou prekancerózní léze přetrvávat po celý život
- **Rizikové faktory:** kouření, HPV, porucha imunity, vynechávání pravidelných kontrol u gynekologa
- **Patogeneze:** vyvíjí se v oblasti transformační zóny (endo-ektocervikální junkce)
- **MA:** rozměry mikroskopické (případy s počínající invazí stromatu) po makroskopicky zřetelné obkružující celé zevní orificium; exofytický nebo endofytický růst – difúzní prorůstání cervixem, ten se v důsledku toho může zvětšit
- Později šíření do parametria, okolních pánevních struktur – moč.měchýř, rektum – vznik rektovaginálních, vezikovaginálních píštělí, infekce malé pánve, hydronefróza
- Lymfogenní cestou regionální pánevní lymfatické uzliny, vzdálené metastázy v paraaortálních uzlinách, později i plíce, játra a kosti
- Kromě neuroendokrinního grade I-III, stage I-IV
- **Klin.:** zejména u žen, které nebyly dlouho u gynekologa – nepravidelné krvácení, poševní výtok, bolest při pohlavním styku, dysurie; dlouho asymptomatické
- Úmrtí spíše v důsledku lokálních komplikací (záněty malé pánve, pyelonefritida při nádorové stenóze močových cest) než z důvodu generalizace
- Nejeefektivnější odstranit nádorovou lézi **konizací**
- **5 leté přežití**
  - o Stage 0 (preinvazivní)- 100%
  - o Stage I – 90%
  - o Stage II – 82%
  - o Stage III – 35%
  - o Stage IV – 10%

| TNM | Hrdlo děložní                                           | FIGO |
|-----|---------------------------------------------------------|------|
| Tis | in situ                                                 | 0    |
| T1  | omezen na dělohu                                        | I    |
| T1a | diagnostikovaný pouze mikroskopicky                     | IA   |
| T1b | klinicky zjevná léze                                    | IB   |
| T2  | šíří se mimo dělohu, ne ke stěně pánevní nebo do pochvy | II   |
| T3  | dolní třetina pochvy/stěna pánevní/ hydronefróza        | III  |
| T4  | sliznice měchýře/rekta/mimo malou pánev                 | IVA  |
| N1  | uzliny regionální                                       | –    |
| M1  | vzdálené metastázy                                      | IVB  |

## Nádory děložního těla

Nádory endometria a myometria mají obdobné klinické symptomy – jsou zdrojem nepravidelného krvácení

### Polypy endometria

- Nejčastěji přisedlé, polokulovité, vzácněji stopkaté útvary o velikosti 0,5-3cm v průměru
- Pokud jsou větší, mohou vyplňovat celou dutinu děložní
- **MI**: obdobné jako prolifерující či hyperplastické korporální endometrium – žlásky a stroma kryté cylindrickým epitelem, žlásky často cysticky dilatovány
- Biologicky na pomezí lokalizované hyperplazie a benigním nádorem – adenomem
- Riziko maligní transformace je nízké, nutné odstranit jakožto zdroj krvácení

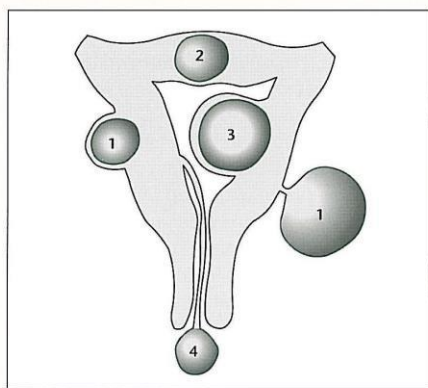
## Mezenchymové nádory

### Benigní

#### Leiomyom

- z hladké svaloviny myometria
- Vzhledem k časté fibróze až hyalinizaci označovány také jako fibroleiomyomy
- **Výskyt**: nejčastější benigní nádory u žen, výskyt u 30-50% žen ve fertilním věku
- Jsou hormonálně dependentní – vyšší proliferace při stimulaci estrogeny (pravděpodobně i při hormonální antikoncepci)
- V postmenopauzálním období regrese, atrofie a jizvení, vzácně i dystrofické kalcifikace
- 3 základní typy z hlediska lokalizace
  - o **1) submukózní leiomyom**
    - klinicky nejčastěji abnormální krvácení
    - při dlouhé stopce tzv. rodící se myom (myoma nascens) – vyhrěznutí skrze exocervikální ústí do vaginy
  - o **2) intramurální leiomyom**
    - vede k zvětšení těla děložního, může vést ke kompresi okolních orgánů malé pánve
  - o **3) subserózní leiomyom**
    - v některých případech stopkatý, při torzi stopky může infarzovat – příznaky náhlé příhody břišní
    - někdy adheruje k jinému orgánu – získá cévní zásobení a při přerušení původní stopky se stane nezávislý na děloze (tzv. parazitický leiomyom)
- **MA**:
  - o od několika mm až po cca 20 cm,
  - o typický je mnohočetný výskyt – myomatóza dělohy (**uterus myomatosus**) – dochází k výrazné deformaci těla děložního;
  - o objemné nádory často degenerativní změny – krvácení, myxoidní degenerace, jizvení, tvorba pseudocyst, kalcifikace

- zpravidla kulovitý, ostře ohraničený (ne však opouzdřený!), šedobílé barvy, tuhé konzistence, na řezu fascikulární struktura
- **MI**: nádorové buňky připomínají neuspořádanou hladkou svalovinu = fascikulárně uspořádané vřetenité buňky, s doutníkovitými jádry, bez výraznějších atypii, cytoplazma je eozinofilní, obsahuje hladkosvalová filamenta
- Zvrhnutí do malignity zcela, ale zcela (jestli vůbec) výjimečně



Obr. 11.16. Schéma klasifikace myomů podle růstu v děložním těle: 1 – subserózní myomy, 2 – intramurální myom, 3 – submukózní myom, 4 – myoma nascens

### Prekancerózy = endometriální intraepiteliální karcinom

- Prekursor invazivního serózního, dříve CIS, může metastazovat

## Maligní

### Leiomyosarkom

- Vzniká prakticky vždy de novo
- Podstatně vzácnější než leiomyom
- **MA**: typicky solitární léze, uzel světlé barvy, měkké konzistence, někdy ostře ohraničený, jindy neostře - infiltrující okolní tkáň, často regresivní změny – nekrózy
- **MI**: vyšší buněčnost, jaderná polymorfie, mitotická aktivita
- **Prognóza**: po operačním zákroku často recidivuje, může i metastazovat (většinou hematogenně), 5 leté přežití asi 40% (závisí na stupni diferenciaci – na stagingu,...)

### Endometriální stromální sarkom

- Stroma korporálního endometria podléhá v průběhu menstruačního cyklu výrazným změnám – má velmi vysokou proliferační kapacitu
- nádory, které z něj vycházejí, mohou být benigní, hraniční biologické povahy i maligní
- Stromální sarkom z klinického hlediska nejdůležitější
- **MA**: zpravidla difúzní růst, promínuje ve formě polypu, infiltruje mezi snopce myometria a proniká do lymfatických štěrbin i krevních cév

- Podle proliferační aktivity
  - o Low-grade stromal sarcoma
  - o High-grade stromal sarcoma
- Vzhledem k invazivitě často nutné provést hysterektomii, i tak až v 50% případů recidiva, u níže diferencovaných 5 leté přežití 50%

## Epitelové nádory

### Prekancerózy

#### Hyperplazie endometria

- v důsledku převahy působení estrogenu nad progesteronem dochází k prodloužení proliferační fáze děložního cyklu, endometrium se stává hyperplastickým
- příčiny:
  - o nadměrná sekrece estrogenu – u některých nádorů
  - o porucha vývoje ovarii
  - o nedostatečná produkce progesteronu
- **MI:** zmnožení endometriálních žlázek nepravidelného tvaru a velikosti, se zvýšením poměru žlázek ke stromatu ve srovnání s normálním proliferačním endometriem.
- **MA:** endometrium je zbytnělé, kypré, barvy tmavě červené, prosáklé, na řezu s drobnými dutinkami
- podle vzhledu epitelu žlázek (přítomnost jaderných atypií, zvýšení mitotické aktivity)
  - o typická x atypická forma
- podle celkové architektiky slizničních žlázek:
  - o prostá (korporální žlázy jsou pouze zmnoženy a cysticky dilatovány) x komplexní (epitelie tvoří papilární formace, solidní hnízda..)
- typická prostá hyperplazie je reaktivní lézí bez zvýšeného rizika vzniku malignity
- atypická komplexní forma je prekancerózou, ve 20-25% přechod do adenokarcinomu

### Maligní

#### Karcinom endometria

- **Výskyt:** nejčastější maligní nádor ženského pohlavního ústrojí v rozvinutých Evropských zemích a v USA; nejčastěji mezi 55-65lety, pod 40let je vzácný
- **Klasifikace:** podle etiopatogeneze se dělí do 2 typů – estrogen dependentní a independentní
- **1) Estrogen dependentní - karcinomy asociované s hyperestrinismem**
  - o často vznikají v terénu **endometriální hyperplazie** – hlavně atypické komplexní
  - o Rizikové faktory
    - Obezita – zvýšená syntéza estronu z adrenálních a ovariálních prekurzorů v tukové tkáni
    - Diabetes mellitus
    - Arteriální hypertenze
    - Neplodnost

- Bezdětnost – chybí protektivní vlivy hormonálních změn během gravidity
- Časná menarche a pozdní menopauza – endometrium delší dobu pod vlivem pohlavních hormonů
- Dlouhotrvající terapie estrogeny – v závislosti na dávce a délce terapie
- Hormonálně aktivní ovariální nádory
- >>> společný jmenovatel – zvýšená a nepřerušovaná estrogenní stimulace endometria
- Protektivní faktory
  - hormonální antikoncepce
  - kouření
  - ovoce, zelenina,
  - nitroděložní tělísko, počet těhotenství
- **2) Nádory bez asociace s hyperestrinismem**
  - 20% nádorů není přidruženo s expozicí estrogenu a nevzniká v terénu hyperplazie;
  - pravděpodobně díky mutaci p53
  - výskyt ve vyšším věku, méně diferencované, výrazně agresivnější
    - Serózní papilární karcinom, světlobuněčný adenokarcinom
    - Obdobný histologický vzhled jako stejné karcinomy ovaria
- **MI:** prakticky vždy adenokarcinom endometroidní (85%) – věrně napodobuje architekturu sliznice děložního těla, další typy diferenciace: mucinózní, tubální (s přítomností řasinek), adenoskvamózní
- **MA:** Exofytický (převažuje) x infiltrativní růst, v pozdějších stádiích prorůstání do myometria a cév,
- Prognóza: zhoršuje se s klesajícím stupněm diferenciace a se stupněm pokročilosti
  - Stage I: 5 leté přežití 90%
  - Stage II: 30-50%
  - Stage III-IV: méně než 20%
  - serózní papilární a světlobuněčný bez gradingu, vesměs špatná prognóza
- **Klin.:** obvykle poševní výtok, abnormální krvácení – náhle se objeví v menopauze (=ulcerace povrchu nádoru)
- **Metastázy:** adenokarcinom metastazuje poměrně pozdě, zpravidla do regionálních lymfatických uzlin

## Karcinosarkom

- Skupina nádorů vycházející z mülleríanského mezodermu
- **Výskyt:** postmenopauzální ženy
- Extrémně agresivní – rostou velmi rychle, promínají do dutiny děložní, prorůstají do myometria, často vznik nekróz a krvácení

- **MI:** 2 komponenty – epitelová (nízce diferencovaný endometriální karcinom) a mezenchymová.  
Podle mezenchymové složky 2 typy:
  - **Homologní smíšený nádor** –primitivní nediferencovaná vřetenobuněčná tkáň sarkomatózního charakteru = karcinosarkom
  - **Heterologní smíšený nádor** – mezenchymová složka specifická diferenciace:
    - k příčně pruhované svalovině = rhabdomyosarkomatózní
      - chrupavce = chondrosarkomatózní
      - kosti = osteosarkomatózní
      - tukové tkáni = liposarkomatózní
- **Prognóza:** metastázy hematogenně i lymfogenně, 5 leté přežití < 30%

## 33. Cysty a nádory ovaria

### Nádorové afekce

Nejčastější a nejzávažnější onemocnění ovarii jsou nádory, pro diferenciální diagnostiku důležité časté nenádorové cysty (primární záněty ovarii jsou vzácné)

#### Nenádorové cysty

##### 1) Folikulární cysty

- Z regredujících Graafových folikulů, mohou být solitární nebo mnohotné (cystóza), do průměru až 5cm, výstelka z buněk granulózy

##### 2) Cysta žlutého tělíska (korpusluteinní)

- Cystická přeměna žlutého tělíska, obvykle s centrální hemoragií
- Komplikace 1) a 2) bývá ruptura a hemoperitoneum

##### 3) Polycystická choroba ovarii (dříve Steinův-Leventhalův syndrom)

- 3-6% žen v reprodukčním věku
- **Klin.:** oligomenorea, anovulace, méně často hirsutismus, virilizace
- **MA:** obě ovaria zvětšená, bělavé barvy, lesklý hladký povrch, pod nímž řetěz drobných cyst do průměru 1cm
- **Příčina:** abnormální sekrece gonadotropinů a ztráta stimulace ovulace

##### 4) Endometroidní cysty (čokoládové)

- Vznik na podkladě endometriózy – vyplněné **hemoragickým obsahem** (vazký, hnědavý), lemovány endometriálním epitelem a stromatem - Mohou být východiskem endometroidního karcinomu
- V průměru velké 15cm!

##### 5) Inkluzní cysty

- Prostá, jednokomorová, průměr do 1cm, pokud větší, tak se jedná o cystadenom
- Důsledek vchlípení povrchové epitelu do ovaria, nejčastěji v peri- a postmenopauzálním období
- Prekurzor nádoru z mülleríanského epitelu

#### Stromální hyperplazie a hyperthekóza

- abnormální proliferace ovariálního stromatu, často v postmenopauz. období
- spojena s hypersekrecí androgenů; **MA:** ovaria jsou oboustranně zvětšena

### **Těhotenský luteom**

- pseudotumor ovaria, vzniká v posl. trimestru těhotenství jako následek proliferace luteinizovaných thekálních nebo stromálních buněk v důsledku zvýšené hCG stimulace
- po porodu spontánně regreduje; může vést k virilizaci matky i plodu

## **Epitelové nádory ovaria**

Nejčastější forma nádorů u žen, 80% benigních – mladší a střední věk; maligní v četnosti hned za karcinomem cervixu a endometria – maligní nejčastěji 40-65let

**WHO klasifikace** (podle výchozí tkáně)

- 1) nádory z povrchového (mülleriánského) epitelu
  - o povrchový epitel – buď z coelomového epitelu, nebo z ektopického endometriálního. Celomový epitel je základem mülleriánského epitelu – ten je prekursor výstelky vejcovodů, endometria a endocervixu
- 2) nádory z germinálních buněk
  - o germinální buňky migrují do ovaria ze žloutkového vaku, jsou totipotentní
- 3) nádory z ovariálního stromatu
  - o ovariální stroma zahrnuje též zárodečné pruhy (sex cords) – předchůdce endokrinního aparátu ovaria

**Benigní – hmatný útvar, bolest v pánvi**

**Borderline – často asymptomatické, nebo infertilita, bolesti břicha, či ruptura** **Maligní – nejčastější příčina smrti na gynekologické malignity, až 47%!!!, očekáván pokles výskytu v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce**

## **Nádory z mülleriánského epitelu**

- Horní třetina pochvy, děloha a děložní tuby vývojově vznikají z paramezonefrických (Mullerových) ductů – mülleriánský systém
- Sekundární mülleriánský systém – vznik těchto typů epitelu metaplazií v kterékoliv části vnitřního genitálu a pánevní výstelky
- Zahrnují většinu primárních nádorů ovaria, asi 70% všech ovariálních nádorů, jejich maligní formy 90% zhoubných nádorů ovaria – zejména střední a vyšší věk

### **Klasifikace**

- **Podle makroskopického vzhledu:**
  - o povrchové (exofytické, papilární),
  - o intraovariální (endofytické, cystické nebo solidní)
- **Podle typu nádorových buněk:**
  - o diferencované nádory serózní
  - o mucinózní
  - o endometroidní o světlóbuněčné o přechodobuněčné

- **Podle biologického chování:**
  - o benigní,
  - o borderline – hraničně maligní – některé znaky malignity (ne všechny), přítomnost epitelových proliferací a atypii, ale bez zřejmé stromální invaze
  - o maligní
- Prekurzorem většiny jsou mezotelové inkluzní cysty, které vznikají invaginací celomového epitelu do ovariálního kortexu
- - Z patogenetického hlediska dělení na:
  - o **Neserózní karcinomy** (mucinózní, endometroidní, světlobuněčné)
    - vývoj z benigních prekurzorových lézí – mucinózní cystadenom, endometroidní cysta, endometroidní adenofibrom
    - důkazem je, že v neserózních karcinomech se často najdou benigně vyhlížející oblasti, sekvence adenom → karcinom je zde obdobná jako u kolorektálního ca.
    - pomalá progresse prekurzorových lézí do maligního tumoru - dosahují velkých rozměrů
  - o **Serózní karcinom:**
    - vznikají rychle, proto jsou obtížně diagnostikovatelné v časných stádiích ▪ nejednoznačná patogeneze, 2 teorie:
      1. vznik de novo z povrchového epitelu nebo kortikálních inkluzí bez předchozí přítomnosti benigních prekurzorových lézí
      2. vznik rychlou transformací benigního nebo borderline nádoru do highgrade karcinomu relativně malých rozměrů

### Serózní nádory

- 30% všech ovariálních tumorů, nejčastěji benigní (70%), borderline 10%, maligní 20%; všechny typy nejvíce kolem 50. roku (benigní dříve, maligní později)
- **MA:**
  - o Benigní
    - **Endofytické (cystadenomy, adenofibromy, cystadenofibromy)**
      - Cystadenomy obvykle unilokulární tenkostěnné cysty vyplněné vodnatým obsahem, 20% bilaterální.
      - Adenofibromy a cystadenofibromy převaha fibrózního stromatu
    - **Exofytické (povrchové papilomy)**
      - tumorózní papilární proliferace na povrchu ovaria
  - o Borderline serózní cystické tumory a povrchové papilomy se MA podobají serózním papilárním tumorům, ale mají nápadně jemné a mnohotné papily
  - o Serózní karcinomy mohou být makroskopicky cystické a papilární, prakticky vždy však obsahují solidní partie; často nekrózy a hemoragie, bilateralita až 66%
- **MI:** u všech typů nádorový epitel podobný tubárnímu epitelu – kubické buňky s tmavými jádry a četnými řasinkami na povrchu
  - o Benigní – epitel jednořadý bez atypií, pouze malý počet papilárních prominencí
  - o Hraniční – nápadnější papilární proliferace atypických epitelů
  - o Maligní – stromální invaze, dediferenciace
- **Psamomatózní tělíska** – laminárně uspořádané mikrokalcifikace charakteristické pro serózní nádory, u 50% serózních karcinomů

## Mucinózní nádory

- 25% všech ovariálních nádorů, výskyt převážně ve středním věku
- **MA:** většinou multicystické, s variabilní velikostí cyst vyplněných vazkým obsahem, patří k největším ovariálním nádorům
- **MI:** cylindrické buňky, bazálně uložená jádra, apikálně intracytoplazmatické hlenové vakuoly
- nádorový epitel může být podobný endocervikálnímu nebo intestinálnímu
- **Benigní - 85%**
  - o Mucinózní cystadenom, cystadenofibrom (není častý)
  - o **MI:** uniformné nádorové buňky
- **Hraničně maligní – 5%**
  - o **MA:** většinou kolem 15 cm – většinou jednostranné, vícekomorové s intracystickými papilami
  - o **MI:** podle převažujícího typu nádorového epitelu se dělí do 2 skupin:
    1. intestinální typ – prekursor většiny cystadenokarcinomů
    2. endocervikální typ – vzácnější
- **Maligní – 10%**
  - o Mucinózní karcinom
  - o **MA:** objemný multilokulární až solidní tumor o průměru 15-20 cm, převážně jednostranně
    - o **MI:** většinou výrazně stratifikované buňky intestinálního typu s velkým jádrem, hrubým chromatinem a nápadným jadérkem; hlavní pro odlišení od borderline je stromální invaze

## Pseudomyxoma peritonei

- bývá sdružen s mucinózními ovariálními nádory
- charakterizován přítomností značného množství hlenovitých hmot v dutině břišní, epitelovými implantáty na povrchu peritonea a srůsty
- způsoben nejspíše primární nádory appendixu nebo tračníku se sekundárním šířením na ovaria a na peritoneum

## Endometroidní tumory

- Méně než 5% ovariálních tumorů, benigní a borderline jsou vzácné, karcinom tvoří až 30% všech maligních tumorů ovaria, často výskyt u žen s endometriózou – relativně příznivá prognóza oproti seróznímu a mucinóznímu
- **Benigní**
  - o cystadenofibrom - solidní fibrózní tumor bělavé barvy a tužší konzistence, prostoupený variabilním počtem drobných cyst
    - o **MI:** zmnožené žlásky a cystky obklopené fibrózním stromatem, vystlané jednořadým cylindrickým epitelem, mitotická aktivita je nízká, nebo zcela chybí
- **Hraniční** o **MI:** proliferační aktivita, jaderné atypie

- **Maligní**
  - o endometroidní karcinom
  - o **MA**: cystický nebo solidní tumor 10-20cm v průměru, časté nekrózy a hemoragie
  - o **MI**: podobá se karcinomu endometria se žlázovou nebo papilární architektonikou
  - o 20% bilaterálně, 20% současně endometroidní karcinom děložního těla
  - o většinou oddělené synchronní primární tumory, prognosticky příznivé
  - o méně často představuje metastázu endometroidního karcinomu dělohy
  - o část může vyrůstat ve stěně čokoládových cyst

### Světlobuněčné tumory

- Více než 90% jsou karcinomy, 5-10% malignit ovaria
- někdy spojeny s paraneoplastickými syndromy, hlavně hyperkalcémií
- vznikají z povrchového epitelu ovaria nebo z endometriózy
- **MI**: 3 typy buněk: světlé buňky (obsahují glykogen), cvočkovité buňky (chudá cytoplazma, velké jádra prominující na povrch), oxyfilní buňky (s jemně gran. cytoplazmou)

### Nádory z přechodního epitelu

- Z epitelových buněk podobných urotelu

#### Benigní Brennerův tumor

- 2% ovariálních tumorů, bývá náhodným nálezem, většinou 1-2cm, bývá oboustranný
- **MI**: podtyp adenofibromu, hnízda přechodného epitelu rostou ve fibrózním stromatu

#### Hraniční (proliferující) Brennerovy tumory

- Jednostranné, větší rozměry než benigní (až 14cm), bez stromální invaze
- **MI**: podobá se nízké malignímu papilárnímu urotelovému karcinomu; nádorové buňky poměrně uniformní, bez invaze stromatu, nízká mitotická aktivita

#### Maligní nádory z přechodního epitelu

- 1 typ: maligní Brennerův tumor o karcinom vzhledu urotelového karcinomu o vyšším stupni malignity, s ložisky benigního nebo proliferujícího Brennerova tumoru
- 2 typ: karcinom z přechodných buněk non-Brennerova typu o více než 50% tumoru tvoří přechodní epitel

### Nediferencovaný karcinom

- 5% ovariálních karcinomů, v době diagnózy téměř vždy extraovariální šíření a má špatnou prognózu
- MA: velký solidní tumor s ložisky nekrotizace a hemoragií; z pleomorfních buněk s velkými jádry a vysokou mitotickou aktivitou
- Histologické varianty: malobuněčný karcinom (pulmonální typ, hyperkalcemický typ) a neuroendokrinní karcinom

### Hereditární ovariální syndromy

- AD syndromy, karcinomy v nižším věku než sporadické formy
- Maligní syndrom mléčná žláza-ovarium – mutace BRCA1, BRCA2
- Lynchův syndrom II – heredit. nepolyp. kolorekt. ca. + extrakolické tumory – např. ovariální karcinom

### Prognóza ovariálních karcinomů

- Všeobecně špatná – rychlý růst a chybění časných symptomů
- faktory zhoršující prognózu: vyšší věk, pozitivní rodinná anamnéza, klesající stupeň diferenciaci, stupeň pokročilosti nádoru

| Znak                  | Typ nádoru |                            |                             |
|-----------------------|------------|----------------------------|-----------------------------|
|                       | serózní    | mucinózní                  | endometroidní               |
| Frekvence výskytu     | 60–80 %    | 5–15 %                     | 10–30 %                     |
| Bilateralita          | 30–50 %    | 10–20 %                    | 10–30 %                     |
| Velikost              | spíše malý | objemný                    | spíše malý                  |
| Obsah                 | čirý       | viskózní                   | hemoragický                 |
| Epitel                | kubický    | cyldrický (jádra při bazi) | cyldrický (jádra centrálně) |
| Dlaždicová metaplazie | výjimečně  | výjimečně                  | 50 %                        |
| Psamomata             | 30 %       | výjimečně                  | výjimečně                   |

### Germinální nádory ovaria

- 15-20 % všech ovariálních tumorů
- výskyt převažuje v prvních dvou decenních
- vznikají z germinálních buněk, které se transformují
  - o do zralých elementů
  - o do nezralých (multipotentních) buněk – vývoj směrem embryonálním, extraembryonálním i trofoblastovým

### Teratom

#### 1) Zralý teratom (benigní)

- **MA:** unilokulární cysta, nejčastěji vyplněna vlasy a mazem, občas přítomny i zuby
- Až v 15% bilaterální

- **MI:** cysta je obvykle vystlána dlaždicovým rohovějícím epitelem s kožními adnexy = nazývá se též dermoidní cysta (x epidermoidní – tam jen epidermis), často ve stěně najdeme i jiné zralé tkáně – chrupavka, kost, mozková tkáň, štítná žláza, respirační, GIT epitel
- v 1% některá složka malignizuje – např. dlaždicobuněčný karcinom
- vzácně jsou teratomy složené pouze z 1 typu tkáně – např. tkáň štítné žlázy u Struma ovarii

## 2) Nezralý teratom (maligní)

- Méně častý, složený ze zcela nebo částečně nezralých složek – podoba fetální či embryonální tkáni
- **MA:** především solidní vzhled, prostoupen ložisky krvácení a nekrotizací
- **MI:** variabilní zastoupení různě zralých buněk ze všech tří zárodečných vrstev
- Prognózu zhoršuje přítomnost primitivní neuroektodermové tkáně

## Dysgerminom

- Ovariální obdoba seminomu varlete
- Maligní tumor, nejčastěji 2.a 3.dekáda, někdy v dětství, či u pacientů s gonadální dysgenezí
- Vzácně produkce hCG
- **MA:** solidní, obvykle jednostranný, různé velikosti, žlutobílé nebo šedorůžové barvy
- **MI:** velké, světlé nádorové buňky s glykogenem v cytoplazmě. Buňky jsou uspořádány do pruhů a hnízd oddělených fibrózním stromatem infiltrovaným lymfocyty
- Všechny jsou maligní a radiosenzitivní, 5 leté přežití až 80%

## Nádor ze žloutkového váčku (yolk sac tumor)

- Maligní, diferencován ke strukturám žloutkového váčku,
- V dětství a mladém věku, roste rychle, agresivně, špatná prognóza - Produkuje AFP zjištěný z krve

## Choriokarcinom

- Diferenciace směrem k trofoblastovým elementům (cyto- a syncytiotrofoblast)
- Výjimečně může vycházet z placentárních struktur při ovariální ektopické graviditě
- Výskyt převážně v mladém věku
- Čisté choriokarcinomy vzácné, většinou jako komponenta smíšených germinálních nádorů
- Agresivní, časně metastazují – hematogenně do plíce, játra, kosti
- Vysoká produkce hCG – diagnóza, časté odhalení recidiv
- Chemorezistentní a často fatální

## Jiné germinální tumory

**Embryonální karcinom** – vysoce maligní tumor z primitivních embryonálních elementů, na rozdíl od varlete vzácný výskyt

**Polyembryom** – vzácný maligní tumor, obsahuje tzv. embryoidní tělíska podobající se časným embryím

**Smíšené germinální tumory** – různé kombinace dysgerminomu, teratomu, nádoru ze žloutkového vaku a choriokarcinomu

### **Gonadostromální a smíšené nádory ovaria**

- Nádory vycházející z gonadálního stromatu, může se diferencovat v ženské i mužské linii  
na: ○ **elementy zárodečných pruhů** – buňky granulózy, Sertoliho buňky  
○ **elementy stromální** – thekální, Leydigovy buňky – hormonálně aktivní, secernují estrogeny – feminizace, androgeny – maskulinizace

#### **Nádory z buněk granulózy a thekálních buněk**

- složeny z buněk granulózy a thekálních nebo stromálních fibroblastů zastoupených v různém poměru
- většina u postmenopauzálních žen, 5% ovariálních tumorů

#### **Nádory z buněk granulózy**

- granulózová komponenta
  - difuzní, trabekulární nebo folikulárně-cystické uspořádání;
  - vzácně se vytvářejí žlázkám podobné útvary, vyplněné eozinofilním materiálem, které připomínají nezralé folikuly (Callova-Exnerova tělíska) –
    - granulózové buňky jsou kulaté a oválné, časté jaderné zářezy
- thekální komponenta
  - shluky nebo provazce kubických buněk
  - hormonálně aktivní nádory (produkce estrogenu) mají nažloutlou barvu v důsledku luteinizace thekálních buněk
    - klinickým projevem funkční aktivity je hyperplazie nebo karcinom endometria, fibrocystické změny prsu
- potenciálně maligní, recidiva až 25%

#### **Thekom a fibrom**

- **Thekom**
  - složené z thekálních buněk v typické nebo luteinizované formě, v cytoplazmě kapénky tuků
  - většinou estrogenně aktivní
- **Fibrom**
  - z fascikulárně uspořádaných fibroblastů produkujících kolagen
  - některé spojeny s ascitem a hydrothoraxem (Meigsův syndrom)
- Ve většině případu zastoupené obě složky - **thekofibrom**
- **MA:** solidní tuhý útvar nažloutlé nebo šedobílé barvy
- téměř vždy benigní

### **Nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk (androblastomy)**

- ženy zejména druhé a třetí dekády
- nádory ze stromálních buněk diferencovaných testikulárním směrem
- **klin.:** maskulinizace pokud jsou hormonálně aktivní (androgeny)
- 5% maligních
- **MA:** solidní, šedožluté; **MI:** nádorové buňky tvoří tubulární struktury

### **Sekundární karcinomy**

- Poměrně časté, až 13% ovariálních malignit, ve většině případů metastázy karcinomů
- V 75% bilaterální – proto u pacientek s oboustranným nádorovým postižením ovarii nutno pomyšlet na metastázu, zvláště pokud histologicky nevyjde tumor serózního typu
- Nejčastěji: karcinomy žaludku, dále adenokarcinomy tlustého střeva, appendixu či pankreatu, vzácněji i melanom či maligní lymfomy
- **Krukenbergův tumor** = karcinom ovaria s přítomností prstencových buněk (buňky tvaru pečetiho prstenu s hlenovou vakuolou) a reaktivní proliferace stromatu – nejčastěji u adenokarcinomu žaludku

## 34. Nádory kostí a kloubů

### Tumoriformní léze kostí

- skupina kostních afekcí nenádorové povahy, imitujících nádorový proces

#### Kostní cysty

- **Solitární kostní cysta**
  - o Jednokomorová dutina, jejíž stěna je tvořena cévnatým vazivem s příměsí osteoklastů
  - o vyvíjí se nejspíše v důsledku anomálního venózního oběhu dané oblasti
- **Aneuryzmatická kostní cysta**
  - o Vícekomorová dutina obsahující krev, chybí endotelová výstelka, přítomnost osteoklastů ve vazivových septech. Také nejspíše anomálie z důsledku poruch cirkulace
- **Juxtaartikulární kostní cysta**
  - o V sousedství velkých kloubů s porušenou chrupavkou – defektem v chrupavce proniká pod tlakem synoviální tekutina do kostní tkáně – vyvine se pseudocysta s rysy ganglia

#### Metafyzární fibrózní defekt

- V oblasti dlouhých kostí u mladých jedinců, nezřídka se spontánně zahojí

#### Fibrózní dysplazie (často na hlavě)

- Velmi časté nádorům podobné onemocnění mladých lidí
- **Forma:** monoostotická (postihuje 1 kost), polyostotická (více kostí) na jedné končetině nebo jedné polovině těla
- **MA:** kosti deformovaný zevní tvar, poddajné na tlak, ložiska se často zvětšují, vzácně se vyvine v ložisku zhoubný nádor
- **MI:** spongiózní lamelární kost nahrazena vazivem s trámečky nezralé (pletivové) kosti bez osteoblastových lemů – někdy tvar písmene O nebo C
- **Etiologie:** nejspíše vrozená porucha vývoje kostní tkáně, který se zastavil ve stadiu pletivové kosti
- Dnes prokázán genetický podklad – mutace GNAS1

#### Eozinofilní granulom (histiocytóza X, histiocytóza z Langerhansových buněk)

- Benigní osteolytická, někdy multifokální léze kostí, především u mladých jedinců jako jeden z možných projevů histiocytózy X
- Kromě eozinofilního granulomu sem patří: Handova-Schüllerova-Christianova choroba a maligní Lettererova-Siweho choroba
- **MI:** ložiska tvořená eozinofily, lymfocyty, hlavní složka histiocyty s jádry s podélným zářezem

**Ostatní tumoriformní léze** – hnědé nádory, amyloidóza, reparativní obrovsko-buněčné granulomy, dnové tofy,...

## Nádory kostí

- Patří mezi vzácnější tumory, některé však patří mezi nejzhoubnější – osteosarkom, Ewingův nádor
- Poměrně často u mladých jedinců, i benigní mohou být příčinami poškození pohybového aparátu
- Vznik prakticky v kterékoliv kosti, nejčastěji však v okolí
  - 1) kolenního kloubu – 80% nádorů;
  - 2) pánev+kyčel,
  - 3) proximální humerus,
  - 4) mandibula
- klasifikace podle výchozí tkáně, resp. podle toho, který typ tkáně nádorové buňky vytvářejí

## Osteogenní nádory (tvořící kostní tkáň)

### Benigní

#### Osteom

- Pomalu rostoucí protuberance, téměř výhradně obličejové kosti a na lebce
- **MI**: zralá kostní tkáň, spongiózní tkáň lamelární struktury
- **Původ**: někdo si myslí hamartom, někdo na podkladě fibrózní dysplazie
- součástí **Gardnerova sy** – mnohotné osteomy + polypóza tlustého střeva + benigní nádory tlustého střeva

#### Osteoidní osteom

- Bolestivý nádor, max. 1-2 cm, nejčastěji do 20let, v dlouhých kostech
- **MI**: Vlastní tumor (**nidus**) - drobné trámečky osteomu s lemy osteoblastů a ojedinělými osteoklasty – nidus od okolní kosti ohraničen sklerotickým lemem
- Recidiva jen pokud se nevyjme celé ložisko

#### Osteoblastom

- Poměrně vzácný, benigní, ale lokálně agresivní u mladých jedinců
- Především páteř a dlouhé kosti
- Od předešlého se liší velikostí a absencí sklerotického lemu

### Maligní

#### Konvenční osteosarkom (centrální dřevný osteosarkom)

- Nejčastější vysoce maligní nádor kostí u lidí do 20let, především v metafýzách dlouhých kostí; vzácněji u starších – tam nejčastěji v souvislosti s Pagetovou chorobou, fibrózní dysplazií, ozářením
- **MA**: počátek v dřevných prostorách metafýz, postupná infiltrace do kortexu a pod periost – mohou ho zcela rozrušit a proniknout do přilehlých měkkých tkání; kost asymetricky objemnější,

setřelá struktura spongiózy; u teleangiektické varianty je nádorová tkáň nápadně krevnatá, hodně krevních prostorů

- dělení podle převažující extracelulární komponenty v MI obraze: ○ fibroplastická, chondroplastická, osteoplastická
- **MI:** nález ostrůvku nádorové kostní tkáně - přítomné osteoblasty s atypickými nebo polymorfními jádry; teleangiektická forma – přítomny vícejaderné elementy charakteru osteoklastů a široké krevní prostory
- **Klin.:** progresivní bolest, hmatná rezistence, omezená hybnost sousedícího kloubu, zřídka patologická fraktura
- **Prognóza:** neléčené prakticky vždy smrtelné – časně zakládají hematogenní metastázy, léčené doba 5 let přežití 60-80%

### Povrchové (periferní) osteosarkomy

- od předchozího se liší tím, že vyrůstá na povrchu kosti, kde vytváří různé velké protuberance
- zpočátku bez tendence k agresivnímu růstu do kortexu
- **Paraostální (juxtakortikální) osteosarkom** – u jedinců starších 20let, velmi dobrá prognóza
- **Osteosarkom o vysokém stupni malignity** – prognosticky se neliší od konvenčního osteosarkomu
- **Periostální osteosarkom** – převaha chondrogenní složky

## Chondrogenní nádory

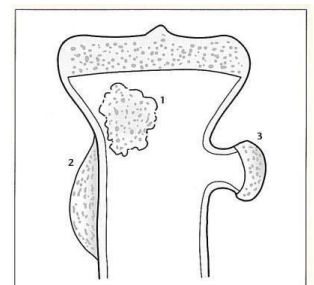
### Benigní

#### Chondrom

- Benigní tumor tvořený vyzrálou chrupavčitou tkání, lobulárně uspořádaná
- **Výskyt:** 2.-5.dekáda; typicky krátké tubulární kosti rukou a nohou – v jejich centrálních částech (enchondrom) nebo v periostální oblasti (juxtakortikální chondrom)
- Mnohotný výskyt (**Ollierova choroba**) a při výskytu v dlouhých kostech riziko malignizace
- **MI:** dobře diferencovaná, uzlovitě uspořádaná hyalinní chrupavka - **Komplikace:** patologická fraktura

#### Osteochondrom, exostosis cartilaginea

- Nejčastější kostní nádor vyrůstající na povrchu metafýz dlouhých kostí
- Výskyt převážně solitárně, existují i mnohotné hereditární exostózy – v 5% malignizují
- Vznikají v období růstu kostry ve formě stopkaté nebo široce přisedlé kostěné prominence, která vyrůstá z kortexu a na jejímž povrchu je chrupavčitý kryt ve formě čepičky široký cca 1cm – její šířka narůstá pouze v malignizovaných případech.
- Nejspíše se nejedná o pravý nádor, ale o vývojovou poruchu, kdy se odštěp epifyzární chrupavky dostává do kolmého postavení k dlouhé ose kosti a vyrůstá z něj kostní tkáň



## Chondroblastom

- v epifýze dlouhých kostí u jedinců mladších 20 let
- lokálně agresivní, často naruší růstovou chrupavku dané kosti

## Chondromyxoidní fibrom

- Vzácný nádor, metafýzy dlouhých kostí, jedinci do 20let
- **MI**: lobulární úprava, tvořen chondromyxoidní tkání s vřetenitými nebo hvězdovitými buňkami, často dvoujadernými. Větší buněčnost na periferii – vícejaderné elementy charakteru osteoklastů

## Maligní

### Klasický chondrosarkom

- Jedinci starší 20 let, především pánevní kosti, femur a okolí ramenního kloubu
- většinou vznik de novo, méně často z enchondromu nebo osteochondromu
- **MA**: lobulárně uspořádané chrupavčité masy destruující kostní tkáň, včetně kortexu i periostu, často ložiskovitě kalcifikovaný
- **MI**: více či méně diferencovaná chrupavčitá tkáň, lakunární jedno/vícejaderné buňky,
- podle stupně diferenciaci dobře, středně, málo diferencovaný – nejhorší prognóza
- od chondromu se liší invazivním šířením, sklonem k lokálním recidivám, tvorba implantačních metastáz v místě operace, hematogenně do plic

### Periostální chondrosarkom

- Na povrchu metafýz dlouhých kostí, podstatně lepší prognóza, **MI** takmer totožný

## Ostatní mezenchymové nádory

**Vaskulární nádory** – všechny formy (hemangiom, glomový nádor, hemangiosarkom...)

### Nádory z kolagenního vaziva

**Desmoplastický fibrom** – benigní, lokálně agresivní; z fibroblastů a hojných kolagenních fibril v intercelulárních prostorech

**Fibrosarkom** – především dlouhé kosti starších jedinců, silně buněčný, vysoká mitotická aktivita

### Fibrohistiocytární nádory

- **Metafyzární fibrózní defekt** – drobná osteolytická ložiska v kortexu metafýz, dlouhé kosti mladých jedinců, spontánně regredují nebo progresivně rostou do dřevnaté dutiny
- **Benigní fibrózní histiocytom kostí** – starší jedinci, diafýzy dlouhých kostí, ploché kosti
- **Maligní fibrózní histiocytom**

- **MI:** všechny 3 – fibroblasty v navzájem proplétajících svazcích (rohožkovité formace), současně přítomny histiocyty a vícejaderné buňky charakteru osteoklastů. U maligní varianty přítomny atypické buňky s pleiomorfními jádry

## Obrovskobuněčný nádor

- Zřetelně **osteolytický charakter**, agresivní chování, pevná vazba na epifýzy dlouhých kostí
- U jedinců starších 20let, poměrně vysoká frekvence recidiv, možnost malignizace, včetně metastáz
- 95% benigní, 5% maligní – i přesto se jedná o potenciálně maligní nádor
- **MA:** měkká červenošedá značně cévnatá tkáň, zcela destruuje kostní tkáň – může obsahovat sekundárně vzniklé pseudocysty, ložiska krvácení a fibrózy
- **MI:** četné vícejaderné elementy – morfologické rysy osteoklastů; vřetenité stromální buňky charakteru fibroblastů, mezi nimi kolagenní fibrily a početné jemné cévy. U méně diferencovaných nádoru přibývá stromálních buněk vyšší mitotické aktivity, u maligních nádorů přítomnost obrovských vícejaderných buněk
- Předpovědět biologickou povahu na základě histologického vyšetření je obtížné
- Hnědý nádor kostí prakticky stejná struktura jako pravý obrovsko-buněčný

## Nádory kostní dřeně

### Maligní lymfomy, plazmocytom

### Ewingův sarkom a primitivní neuroektodermový nádor

- Oba charakter kulatobuněčných sarkomů z malých tmavých buněk prokazatelně neuroektodermového původu
- Liší se pouze stupněm diferenciací: Ewingův sarkom méně – paradoxně vyšší senzibilita na léčbu
- **MA:** měkká růžová osteolytická ložiska v diafýzách a metafýzách dlouhých kostí, v jejichž sousedství se nachází reaktivní periostální neoplazie – následkem je vřetenovité ztlustění postižené oblasti kosti
- **MI:** solidní ložiska uniformních kulatých buněk s malým množstvím cytoplazmy, velkým množstvím glykogenu. Narozdíl od lymfomu nádorové buňky na sebe těsně naléhají a navzájem k sobě adherují.
- **Prognóza:** vysoce maligní tumory, časně metastazují především do plic, prognóza se s léčbou zlepšila

## Ostatní kostní nádory

**Chordom** – poměrně vzácný, pomalu rostoucí maligní nádor, typicky v oblasti axiálního skeletu ze zbytků chorda dorsalis, nejčastěji v sakrální kosti; chování se případ od případu různí

**Adamantinom** – vzácný, pomalu rostoucí zhoubný nádor, v převážné většině případů v tibii, **MI** vazivová a epitelová složka; možná vznik z odštěpů epitelu kůže nebo kožních adnex

**Neurilemom** – vzácný

## **Pseudotumory a nádory kloubů**

**Mezenchymové nádory** – hemangiomy, lipomy, fibromy, neurofibromy,...

### **Synoviální osteochondromatóza**

- = mnohotné intrasynoviální chondromy, či osifikující chondromy, vytváří několikamilimetrová i větší oválná ložiska v synoviální membráně – její povrch je uzlovitě zbytnělý
- **KO**: poruchy hybnosti – často přispívá i vznik kloubních myšek odtržením části synoviální membrány s chrupavčitými uzly
- **MI**: nádorová ložiska se neliší od chondromů, ostře ohraničené vůči vazivové synoviální tkáni
- Zcela vzácné se může vyvinout chondrosarkom

### **Vilonodulární pigmentovaná synovitida**

- = charakter difúzního obrovskobuněčného nádoru v synoviální výstelce šlachových pochev
- Třeba léčit exstirpací, jinak hrozí kompletní destrukce kloubních struktur
- Synoviální membrána výrazně ztlustělá a vilózně a uzlovitě zbytnělá na povrchu; současně nápadně pigmentována hemosiderinem

### **Synoviální sarkom**

- Histogeneze není prozatím objasněna, dříve se myslelo, že typický nádor z synoviální membrány, dneska se myslí, že je to karcinosarkom z měkkých tkání z okolí kloubu
- **MI**: bifazický synoviální sarkom – epitelová žlázová složka s tvorbou hlenu + vřetenobuněčná mezenchymová složka
  - o méně diferencované tvořeny samostatně jednou z těchto složek
    - monofazický vřetenobuněčný sarkom
    - žlázový synoviální sarkom
- **Prognóza**: závislá na lokalizaci, diferenciaci, velikost; metastazuje především do plic, lokální recidivy časté; obecně nádor s nižším stupněm malignity

## 35. Fibrocystická nemoc, prekancerózy prsu

### Mléčná žláza

#### Nenádorové ložiskové léze

##### Fibrózní a fibroepitelové nenádorové léze

- **Fibrózní, fibrocystická mastopatie (= fibrocystická nemoc)** ○ = rozsáhlá fibróza z hormonálních nebo zánětlivých příčin, doprovázena výskytem cyst nebo hyperplazií duktálního nebo lobulárního epitelu
  - fibrocytické změny vznikají zpravidla v období menopauzy či v postmenopauzálním věku ○ souvisí s nepravidelnou involucí (atrofií) žlázového parenchymu – místo běžné náhrady funkčního parenchymu tukovou tkání dochází ke zmnožení vaziva, které často tvoří hmatné uzly
  - dochází k cystické dilataci drobných vývodů a stagnaci sekretu, výstelka cyst někdy nabývá apokrinního vzhledu (tzv. apokrinní metaplázie)
  - kromě prostých fibrocystických změn může dojít v důsledku nerovnováhy v hormonální stimulaci (převaha estrogenu) navíc k zvýšené proliferaci epitelu vývodů (duktální hyperplazie), nebo lobulů (lobulární hyperplazie)
  - pokud se jedná o reaktivní proces, bez přítomnosti atypických elementů, mluvíme o **typické duktální či lobulární hyperplazii**
  - atypická hyperplazie = prekanceróza, riziko malignizace
- **Radiální jizva x komplexní sklerotizující léze** ○ Hlavní rozdíl ve velikosti; radiální jizva < 10 mm
  - Benigní, často mnohočetné léze, makroskopicky napodobují karcinom hvězdčovitěho tvaru s fibroelastickou centrální částí, ke které se radiálně sbíhají skupiny nenádorových vývodů a lobulů – ve vývodech hyperplastická, atypická až neoplastická výstelka
  - Pokud není zjištěn carcinoma in situ, není nutné léčit

##### Epitelové nenádorové léze

- hyperplastické nenádorové léze, častý výskyt, často současná fibróza, většinou více ložisek v jednom prsu **Cysty**
- Solitární i mnohočetné, mikroskopické až několik centimetrů
- = dilatované vývody, jejichž výstelka může být onkocytárně i dlaždicově metaplastická **Epitelióza**
- = intraduktální, často mikropapilární nebo papilární hyperplazie výstelky vývodů, vždy zachována myoepitelová vrstva, někdy výskyt atypií
- Juvenilní papilomatóza = papilární proliferace výstelky duktů s jejich výraznou extenzí, na řezu připomíná ementál

##### Adenóza

- = lobulární hyperplazie charakterizovaná zmnožením lobulů s hyperplazií jak luminální, tak i myoepitelové vrstvy a často i stromální složky. složky. K prosté adenóze dochází např. z hormonálních příčin v časně graviditě.

**Floridní adenóza**

- = uzlovité formace hyperplastických lobulů s hypercelulárním stromatem, často zjistitelné pohmatem

**Sklerozující adenóza**

- Lobulární úprava zachována, ohraničené výrazným vazivovým lemem spolu se zmnožením intralobulárního vaziva **Mikroglandulární adenóza**
- Nález drobných četných mikrotubulů nepravidelně rozptýlených ve vazivu, vzniká dojem infiltrativního růstu umocněný tím, že nelze prokázat myoepitelovou vrstvu – chybí však buněčné atypie

**Duktální adenóza**

- Vzniká v distálních oblastech vývodového systému, nahromadění vývodů, které však nezačínají v lobulech

## 36. Nádory prsu

### Měkké tkáně

**Benigní nádory** – lipom, angiolipom, fibrom, neurofibrom, schwannom, myofibroblastom, leiomyom, hemangiom, hemangiopericytom

**Maligní nádory** – maligní lymfom, liposarkom, angiosarkom, leiomyosarkom, rabdomyosarkom, osteosarkom

### Bradavka a dvorec

#### **Adenom**

- ohraničené nakupení malých žlázových tubulů, částečně lemovaných epitelovými a myoepitelovými buňkami kolem velkých vývodů mléčné žlázy

#### **Syringomatózní adenom**

- lokálně invazivně rostoucí nádor bradavky nebo areoly
- tvořený buněčnými hnízdy a nepravidelnými žlázovými formacemi s diferenciací k potním žlázám, které jsou rozptýleny ve vazivu spolu s snopci hladké svaloviny

#### **Pagetova nemoc**

- rozptýlené epitelové nádorové buňky v povrchovém dlaždicovém epitelu bradavky
- téměř vždy spojen s intraduktálním karcinomem nebo s karcinomem z velkých vývodů mléčné žlázy – spíše než o samostatnou nemoc se jedná o způsob šíření duktálního karcinomu
- MA: kůže bradavky je zarudlá, s erozemi, krytá krustami či rohovými šupinami – klinický obraz tak napodobuje ekzém či jinou dermatitidu, doprovázenou krvácením, svěděním apod.
- MI: v epidermis bradavky disperzně se šířící nádorové buňky karcinomu prsu; jsou objemné s velkými jádry a prominujícími jadérky. Nádorová infiltrace vede k reaktivním změnám epidermis (hyperkeratóza) a její ulceraci, na vzniklých erozích se pak tvoří fibrinové krusty a vzhledem k přítomnosti nádorové infiltrace se defekty nehojí
- prognóza závisí od přítomnosti invazivního nádoru pod bradavkou. V případě in situ rostoucího nádoru je prognóza příznivá, u ostatních je obdobná jako u jiných invazivních karcinomů prsu

### **Benigní epitelové nádory**

#### **Intraduktální intracystický papilom**

- benigní, solitární nebo mnohočetný; intraduktuálně papilárně utvářený novotvar
- centrální – uvnitř velkých vývodů ○ může se projevit jako hmatné ložisko ○ dochází v nich často k regresivním změnám, k nekróze či fibróze ○ nádor pak může být zdrojem krvácení do vývodu
- periferní – v menších vývodových větvích, v oblasti lalůčků mléčné žlázy ○ zpravidla menší, nehmatné

- MI: intraduktálně rostoucí keříčkovitě uspořádaný nádor, který tvoří bohatě se větvící stromální papily, které jsou lemovány dvouvrstevnou výstelkou myoepitelií (bazálně) a epitelálních buněk (luminálně)
- existuje rovněž maligní varianta (papilokarcinom), ten však vzniká téměř výhradně de novo

#### **Tubulární adenom**

- Ohraničený, tubulárně vytvářený, z luminální i myoepitelové vrstvy buněk

#### **Laktující adenom**

- spíše klinická jednotka, než histopatologická
- morfologicky podobný tubulárnímu, ale dochází k tzv. laktační přeměně – luminální buňky vykazují intenzivní sekreční aktivitu; většinou v souvislosti s těhotenstvím
- nádor se zvětší, stává se palpačně citlivým
- biologický potenciál (riziko malignizace) se oproti tubulárnímu nebo fibroadenommu nijak nemění

**Apokrinní adenom** – výrazná apokrinní metaplasie

**Pleomorfní adenom** – morfologie podobná jako u tumoru slinné žlázy

**Duktální adenom** – z tubulárních struktur a vývodových formací

#### **Prekancerózy a karcinomy in situ**

- potenciálně progrese směrem k invazivním a metastazujícím karcinomům mléčné žlázy, relativně časté léze; vysoká pravděpodobnost úplného vyléčení

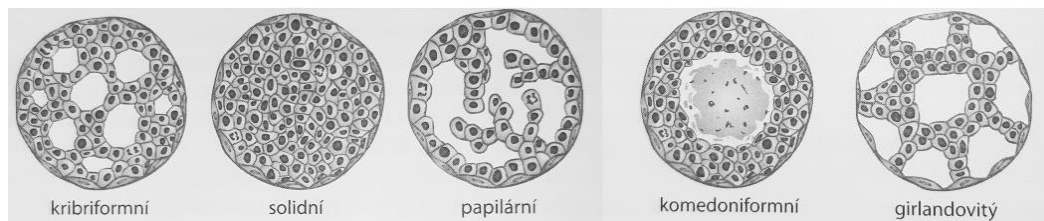
#### **Atypická hyperplazie**

- zahrnuje atypickou duktální a lobulární hyperplazii; 2-10x vyšší riziko karcinomu

#### **Duktální karcinom in situ (DCIS)**

- intraduktálně proliferující léze tvořená maligními epitelálními buňkami
- výraznější mitotická aktivita a buněčné atypie
- nedochází k průniku nádorových buněk přes bazální membránu do stromatu - podle architektiky:
- **komedokarcinom** – nekrózy v centru nádorových čepů, v nekróze může docházet k dystrofické kalcifikaci
- **papilokarcinom** – tvorba papilárních formací ve vývodech
- solidní
- kribriformní
- podle intenzity těchto změn se rozlišují 3 stupně
- dobře diferencovaný
- středně diferencovaný
- málo diferencovaný (high-grade DCIS) – výrazné jaderné atypie, má vysokou tendenci přechodu do invazivního karcinomu

- DCIS je téměř vždy nehmotnou lézí, pokud nejsou kalcifikace, tak většinou nejsou prokazatelné ani na mamogramu
- k přechodu do invazivního karcinomu nemusí vůbec dojít; zatímco u dobře diferencovaných typů k tomu dochází po zhruba 15 letech, u níže diferencovaných i po 5 letech

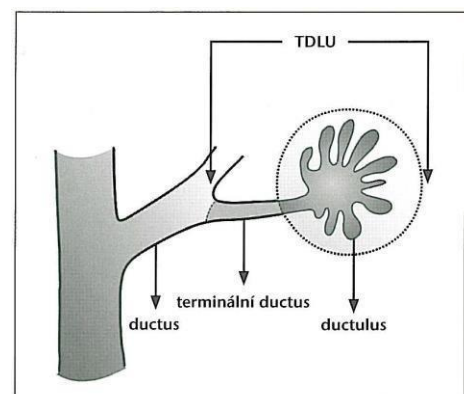


### Lobulární karcinom in situ (LCIS)

- skupina lézí, vznikajících primárně v terminální duktulo-lobulární jednotce mléčné žlázy
- proliferace okrouhlých, zpravidla poměrně uniformních buněk, které postrádají známky kohezivitu (soudržnosti), kvůli ztrátě exprese E-cadherinu na povrchu nádorových buněk
- **MA:** nehmotná léze, v naprosté většině bez mikrokalcifikací (takže je nezachytitelná na mamogramu), jedná se tak zpravidla o náhodný nález v biopsii
- **MI:** prostory terminálních duktulo-lobulárních jednotek jsou dilatovány a zcela vyplněny atypickými buňkami
- bez infiltrativního růstu – buňky nepronikají baz. membránou
- na rozdíl od DCIS, který lze považovat za skutečný maligní nádor s omezeným invazivním potenciálem, lze LCIS označovat za tzv. indikátorovou lézi – známka obecně zvýšeného rizika vzniku karcinomu kdekoliv v prsní žláze (riziko je zvýšené nejen pro lobulární karcinom, ale i duktální, a i pro kontralaterální prs)

### Maligní epitelové nádory

- karcinomy mléčné žlázy nejčastější novotvary ženské populace v ČR, způsobují každé páté úmrtí žen na zhoubný nádor
- donedávna platilo, že zemře každá druhá žena s touto diagnózou, dnes snižování mortality
- většina sporadické karcinomy, 15% familiární
- Většina se vyvíjí z TDLU – **terminální duktulolobulární jednotky**
- **Rizikové faktory:**
  - hormonální vlivy (vyšší expozice estrogenů) – endogenní i exogenní (terapie osteoporózy, léčba menopauzálního syndromu. U antikoncepce naopak nulový vliv)



- životný styl - obezita, alkohol, kouření
- prekancerózy
- **Klin.:** dlouho bez příznaků; hmatná bulka, změna velikosti/tvaru prsu, změny kůže, vtažení bradavky, bolest
- **Dg.:** mamografie, USG, biopsie
- **Metastázy:** lymfogenně do axilárních uzlin, hematogenně do plic, jater, kostí, mozku
- **Terapie:** radikální mastektomie, chemoterapie, radioterapie
- **Molekulární subtypy**
  - buňky karcinomu prsu mohou exprimovat hormonální receptory – **estrogenové a progesteronové**. Díky přítomnosti těchto receptorů dochází k závislosti nádorových buněk na hormonální stimulaci, čehož lze využít terapeuticky
    - membránový receptor **Her-2/neu**
      - patří do skupiny receptorů pro epidermální růstový faktor (EGFR)
      - asi u 15% invazivních nádorů prsu je zvýšeně exprimován
      - jeho spontánní dimerizace vede k trvalé aktivaci signálních drah, které jsou zodpovědné za rychlou proliferaci, nesmrtelnost nádorových buněk, schopnost aktivovat angiogenezi apod.
  - podle exprese těchto receptorů lze tedy invazivní karcinomu prsu rozdělit na:
    - hormonálně dependentní karcinomy
    - HER2 pozitivní
    - triple negativní karcinomy

### Invazivní duktální karcinom

- **nejčastější diagnostikovaný karcinom mléčné žlázy – asi 70%**
- různě velká ložiska tuhé konzistence, většinou nepřesně ohraničená
- **MI:** zachování buněčné soudržnosti (+E-cadherin) a zřetelných hranic mezi buňkami, které jsou soustředěné do různě velkých ložisek oddělených snopci vazivového stromatu. Jeho buňky více či méně napodobují tvorbu tubulárních žlázových formací
- **MA:** mikroinvazivní (do 1mm), s minimální invazí (do 1cm), s invazí (>1cm)
- Prognóza: nutno udělat grading – tzv. nottinghamský grading (podle Elstona a Elise) – hodnocení počtu mitóz, morfologie jader a přítomnost tubulárních struktur

### Invazivní lobulární karcinom

- asi 10-15% karcinomů
- od předchozího se liší ztrátou soudržnosti buněk (negativní E-cadherin), někdy odlišení nemožné – nejspíše existují přechodné typy
- buňky rostou ve stromatu dyskohezivně, infiltrativním způsobem, často v jednobuněčných řádcích
- **MI:** typický nález malých kulatých buněk disociovaných v kolagenním vazivu jednotlivě nebo seřazených v řádky
- méně častý (10%), špatná prognóza, rychle se šíří a brzy metastazuje

### **Ostatní invazivní karcinomy**

- tubulární – prakticky vždy hormonálně dependentní, pomalý růst, pozdní metastázy
- mucinózní (gelatinózní) – rosolovitý vzhled, vzniká u starších žen, charakterizován tvorbou velkého množství extracelulárního hlenu
- papilární, medulární – oba prognosticky příznivé
- metaplastický – prognosticky nepříznivý, vysoce agresivní chování

## **Myoepitelové léze**

- vývody a aciny mléčné žlázy jsou normálně tvořeny nejen buňkami luminálními, ale i buňkami bazálními, které mají kontrakční schopnost podmíněnou přítomností aktinu – tzv. myoepitelie

**Adenomyoepitelová hyperplazie (myoepitelióza)** - Zmnožení myoepitelových buněk kolem lobulárních acinů

**Adenomyoepiteliom**

**Myoepiteliom**

**Myoepitelový karcinom** – invazivní růst, metastazování

## **Mezenchymové nádory**

- čistě mezenchymové nejsou časté
- Benigní – fibrom, myofibroblastom, leiomyom,...
- Maligní – stromální sarkom, liposarkom, leiomyosarkom,...

## **Smíšené nádory**

- na rozdíl od čistých mezenchymových velmi časté

### **Fibroadenom**

- Benigní, ohraničený, nejčastější nádor prsu, u mladých žen kolem 30 let; roste pomalu,
- vychází z terminální duktulo-lobulární jednotky
- klinicky se projevuje jako pomalu rostoucí nebolestivé ložisko, zpravidla kulovitého tvaru, velikosti do 3 cm, volně pohyblivé vůči okolí
- MA: dobře ohraničený, s hladkým povrchem, bělavé barvy, elastické konzistence
- někdy může mít multinodulární úpravu, na řezu mohou být patrné štěrbinovité prostory, vzácně mnohočetné drobné cysty (průměr do několika milimetrů)
- vzácně multifokálně a bilaterálně
- MI: tvořen vazivovou tkání (mezenchymová složka) a žlázovými vývody (epitelová složka) - rozlišujeme 2 typy:

- perikanalikulární – vazivo je mimo vývodu, vývody jsou pěkně viditelné
- intrakanalikulární – vazivová složka se vtlačuje do lumina vývodu, vývody jsou štěrbinovité, málo patrné
- epitelové struktury mohou jevit sekreční změny jako v těhotenství nebo laktaci –tím pádem rychle roste a imituje karcinom
- tzv **Komplexní fibroadenomy** – výskyt cyst, ložisek apokrinní metaplasie, kalcifikací, karcinomu
- Juvenilní fibroadenom – celulární, rychle rostoucí nádor převážně u dospívajících dívek a mladých žen

### Phyllodes nádor

- typicky u žen mezi 40-50 lety
- Může mít podobnou strukturu jako fibroadenom – ale výraznější zastoupení mezenchymové komponenty.
- epitelová složka je vždy benigní, stromální mezenchymová složka je na rozdíl od fibroadenomu zmnožená a výrazně buněčnější (až charakteru sarkomu) a její charakter rozhoduje o biologickém chování nádoru. Výjimečně diferenciací k mezenchymovým složkám – hl. svalovině, chrupavce, kosti, tukové tkáni
- MA: kulovité nádory, ostře ohraničené či opouzdřené, rostou poměrně rychle, jsou nebolestivé, na pohmat elastické
- makroskopicky jsou na řezu patrné štěrbinovité prostory mezi uzly vaziva, někdy dochází k cystické dilataci některých z prostor
- MI: štěrbinovité prostory lemovány dvouvrstevnou výstelkou (epitelie s myoepiteliemi), stroma je vřetenobuněčná a výrazně celulární
- podle stupně mitotické aktivity, nekróz, infiltrativního růstu se rozeznávají:
- benigní (nejčastější)
- border line
- maligní - vzácně
- potenciál pro lokální recidivy a metastazování
- případné metastazování není nikdy lymfogenní, je výhradně hematogenní (plíce, kosti)

## 37. Záněty a hyperplazie štítné žlázy, nádory štítné žlázy

### Fyziologie a tyreoidální syndromy

#### Fyziologie štítné žlázy

- hmotnost 18-40g
- tvoří ji dva laloky spojené isthmem, variabilně může být vytvořen i lobus pyramidalis
- struma = zbytnění nad 60g (7g u novorozence)
- histologická stavba:
  - folikuly tvořené folikulárními buňkami – thyreocyty
    - probíhá v nich proteosyntéza, akumulace jodu
    - syntetizují prekurzory tyreoidálních hormonů a ukládají je do koloidu (thyreoglobulin)
    - uvolňují hormony štítné žlázy (T3, T4) z thyreoglobulinu do cirkulace
  - v centru folikulů je uložen koloid
    - jsou v něm syntetizovány hormony štítné žlázy, jodací tyrozinových zbytků thyreoglobulinu
  - C-buňky (parafolikulární buňky) - produkují kalcitonin
    - aktivita je regulována TSH z adenohypofýzy.
  - sekrece TSH je řízena hypothalamickým TRH a somatostatinem
  - produkce TSH je zpětnovazebně tlumena hladinami T3 a T4
  - aktivace hypothalamo-hypofýzo-thyroidální osy se projeví:
    - úbytkem a prořídnutím koloidu
    - přítomností okrajových resorpčních vakuol ve folikulech
    - thyreocyty mění plochý klidový tvar na cylindrický ○ vlivem výrazné proliferace tvoří papilární útvary, folikulární lumen nabývá hvězdčovitý tvar
    - makroskopicky hnědočervený, masitý, parenchymatózní vzhled
- útlum způsobuje změny opačné – akumulace denzního koloidu, event. i s jeho zvápeněním, oploštění thyreocytů, snížení prokrvení
- účinek hormonů štítné žlázy:
  - zvyšují spotřebu kyslíku ve tkáních, zvyšují produkci tepla tkáněmi
  - pozitivně ovlivňují růst tkání a jejich maturaci
  - v prenatálním období jsou nezbytné pro normální vývoj skeletu a nervové tkáně
  - zvyšují stupeň látkové přeměny a zvyšují účinnost sympatiku (T3 zvyšuje expresi  $\beta$ -adrenergických receptorů) = na myokard působí pozitivně inotropně a chronotropně
    - v tukové tkáni zvyšují lipolýzu
    - katabolický efekt na svaly – stimulují proteolýzu
    - zvyšují resorpci glycidů v GIT

- syndromy způsobené změnou sekrecí hormonů štítné žlázy
  - o hypothyreóza – vyvolaná sníženou produkcí hormonů
  - o hypertyreóza (tyreotoxikóza) – vyvolaná zvýšenou produkcí hormonů
  - o struma – difúzní zvětšení ŠŽ způsobené prolongovaným účinkem TSH
  - o uzly štítné žlázy – ložiskové zvětšení žlázy způsobené benigním nebo maligním nádorem

## Hypothyreóza

- zpomalení metabolismu, nárůst hmotnosti
- mírné snížení tělesné teploty, nemocní hůře snášejí účinek chladu
- srdce a oběh – nedostatečné zvýšení výdeje při zátěži, bradykardie, může vzniknout kardiomyopatie (ukládání mukopolysacharidů v myokardu)
- respirace - snížená odpověď na hypoxii a zvýšený  $pCO_2$ ; slabost dýchacích svalů včetně bránice
- nervový systém - u novorozenců nedochází k normálnímu vývoji synapsí, objevují se poruchy myelinizace a může se projevit mentální retardace.
- u dětí zpomalen růst kostí, zpomalen uzávěr epifyzárních štěrbin, snížena produkce růstového hormonu (pro jeho normální syntézu je nutný T3 a T4)
- kosterní svaly - slabost, často se objevují křeče
- GIT – zpomalená motilita, zácpa
- kůže - hromadění mukopolysacharidových látek, způsobují retenci natria a vody a jsou příčinou otoků (myxedém). Dále žlutooranžové zbarvení na kůži (k přeměně karotenu na vitamin A v játrech jsou nutné hormony štítné žlázy).
- zvyšuje se hladina plazmatického cholesterolu a lipidů v důsledku snížení aktivity lipázy a snížené exprese LDL receptorů v játrech.
- snížena produkce gonadotropních hormonů a zvýšená produkce prolaktinu. U žen - snížená frekvence menzes, anovulační cykly, galaktorea, amenorea. U mužů - infertilita, gynekomastie

## Vrozená – Kretenismus

- **endemický** - nedostatek jodu;
- **sporadický** - ageneze, hypoplazie, ektopie, enzymový defekt
- **KO**: poruchy vývoje mozku (slaboduchost, hluchoněmota), tupý výraz obličeje s hypomimií, makroglosie, porušen vývoj dentice, poruchy růstu, retardace sexuálního vývoje
- u endemického kreténa je štítná žláza funkční, v důsledku nedostatku jodu se brzy po narození rozvíjí hypofunkční struma

## Získaná – Myxedém

- 10x častěji u žen, u žen nad 50 let u 10-15%
- příčiny: chirurgické nebo radiační odstranění žlázy, chronická autoimunitní thyroditida, v minulosti nedostatek jodu v potravě
- hromadění mukosubstancí v kóriu kůže (=edém), dále v myokardu, endokardu, cévách;
- generalizované snížení metabolismu, hypercholesterolemie, akcelerace aterosklerotických změn,
- nemocní nesnáší chlad; kůže suchá, chladná,

- snížená fyzická i mentální aktivita, únava, apatie, zpomalení intelektuálních funkcí včetně řeči
- vzestup tělesné hmotnosti
- snížený minutový srdeční výdej, bradykardie, svalová hypotonie, slabosti
- hlas hrubý, lomivost vlasů a nehtů, sekundární oligomenorea až amenorea
- neléčený myxedém může vyústit v myxedémové koma s hypotermií a oběhovým selháním
- další příčiny – Hashimotova tyreoiditida, granulomatózní tyreoiditida

## Hypertyreóza

- zrychlení metabolismu, úbytek hmotnosti, kůže je teplá, opocená, pacient nesnáší teplo
- kardiovaskulární systém - zvyšuje se srdeční výdej (zvýšená kontraktilita), vazodilatace v periférii, tachykardie, mohou se objevit arytmie
- respirace - snížení vitální kapacity, slabost interkostálních svalů může vést k respiračnímu selhání.
- oči - upřený pohled, pomalý pohyb očních víček z důvodu stimulace m. levator palpebrae superior sympathikem.
- nervosvalový systém - svalový třes, hyperaktivita, emoční labilita, snížená schopnost koncentrace a případně insomnie.
- GIT - zvýšená motilita, průjemy, zvýšená chuť k jídlu, avšak v důsledku zvýšeného energetického výdeje a zvýšené motility GIT dochází spíše ke ztrátě tělesné hmotnosti.
- kosti - zvýšená aktivita osteoklastů (osteoporóza)
- kůže je teplá a vlhká v důsledku periferní vazodilatace.
- kosterní svaly – atrofie, tuková infiltrace
- metabolismus - zvýšení glukoneogeneze v játrech, zvýšení resorpce glukózy z GIT, zvýšená degradace inzulinu, snížený cholesterol
- reprodukční systém - u žen oligomenorea, snížená fertilita, u mužů snížená fertilita, impotence.
- neléčená může vyústit v thyreotoxickou krizi s poruchami srdečního rytmu a vzácně s fatálním selháním oběhu
- příčiny – Graves-Basedowova nemoc, toxický adenom, toxická víceuzlová struma, jódem indukovaná hypertyreóza
- přechodná thyreotoxikóza se může objevit u zánětů štítné žlázy, v důsledku zvýšeného vyplavování hormonů v úvodu zánětlivého procesu (granulomatózní tyreoiditida, Hashimotova tyreoiditida)

## Hyperplazie

- struma – zvětšení štítné žlázy nad 60g u dospělých
- pojem struma je užíván synonymicky pro hyperplázii, ačkoli příčina zvětšení může být i jiná - amyloidová struma, zánětlivá struma, nádorová struma.
- podle poměru parenchymu a koloidu se rozlišuje: parenchymatózní nebo koloidní struma - podle celkového architektonického uspořádání: difúzní a uzlovitá (nodózní) - patogeneze:
  - o aktivace hypothalamo-hypofýzo-thyreoidální osy
    - nejčastěji v oblastech s nedostatkem jodu = endemická struma
    - působení strumigenů, enzymová porucha, působením thyreotropního adenomu hypofýzy = sporadická struma
  - o patologická stimulace TSH receptoru thyreocytů protilátkou

- struma tedy může vzniknout při hypotyreóze (snížené hladiny hormonů, zvýšená hladina TSH) i při hypertyreóze (zvýšená produkce TSH při adenomu hypofýzy) - klasifikace:
  - o eufunkční struma – v situacích, kdy organismus trpí nedostatkem jodu, ale v důsledku hyperplazie je produkováno dostatečné množství hormonů štítné žlázy (také při přechodně zvýšených nárocích organismu na tvorbu hormonů - puberta, gravidita ap.)
  - o hyperfunkční (toxická) struma – zvětšení ŠŽ vyvoláno hypertyreózou, záněty, nádory.

#### **Graves-Basedowova nemoc (difúzní parenchymatózní struma toxická)**

- autoimunitní choroba, nejčastější endogenní příčina hypertyreózy
- nejčastěji ženy ve 3.-4. dekádě (poměr žen a mužů 10:1)
- v důsledku tvorby autoprotilátek proti TSH receptoru, které mají stimulační efekt
  - o na rozvoji autoimunitní odpovědi se předpokládá působení virů spolu s patologickou expresí MHC antigenů II. třídy HLA-DR3 na tyreocytech, jež tuto třídu antigenů normálně neexprimují. Zřejmě je rovněž familiární složka s pozitivitou postižených jedinců v HLA-DR3.
- **MA:** symetrické difúzní zvětšení max na trojnásobek, na řezu hnědočervené barvy, masitého vzhledu
- **MI:** značná proliferace překrveného parenchymu, prořídnutí až vymizení koloidu (časté jsou tzv. resorpční vakuoly na periferii folikulu), vysoký folikulární epitel tvořící papilární formace, ložiskově lymfoplazmocelulární infiltráty
- klinický průběh:
  - o tyreotoxikóza - u všech případů
  - o tyreotoxická orbitopatie s exoftalmem - u třetiny pacientů (autoprotilátky proti TSH receptoru navozují zároveň proliferaci retrobulbárního tuku s následným exoftalmem)
  - o pretibiální myxedém (tj. hromadění mukopolysacharidů v podkoží - tzv. infiltrativní dermatopatie) se objeví jen vzácně.
- léčba tyreostatiky (thyrozol) je cílená spolu s beta-blokátory na normalizaci funkce a srdeční akce. Přibližně u dvou třetin pacientů však dochází k recidivě onemocnění.
- Ta si zpravidla vynutí chirurgické odstranění žlázy, případně ablaci radiojodem s následnou hormonální substitucí.
- při chronickém trvání náznaky uzlovité přestavby a 5-10% riziko karcinomu

#### **Nodózní koloidní struma**

- koloidní struma vzniká hyperplázií štítné žlázy vlivem aktivace hypothalamo-hypofyzotyroidální osy:
  - o nedostatkem jódu ve stravě (endemická struma) – v oblastech s jodovým deficitem může postihovat až 100% populace
  - o cestou aktivace nadřazených etází např. působením strumigenů či enzymatické poruchy v syntéze tyreoidálních hormonů (struma sporadická).
- v oblastech s vyřešeným jodovým deficitem se udává prevalence strumy 2-5 % s poměrem žen a mužů 4-5:1
- štítná žláza na zvýšenou stimulaci TSH reaguje proliferací.
- původně difúzní struma se může změnit na nodózní – vlivem proliferace thyrocytů různě citlivých ke stimulačním vlivům, a regresivních změn s jizvením.
- MA: je hmatná, případně i viditelná, může dosáhnout až 1 kg, lokalizovaná může být částečně za sternem. Zůstává ohraničená proti okolí, může vyvolat příznaky komprese okolních orgánů.

- Na řezu jsou patrné vazivově opouzdřené uzly medově hnědé barvy s převahou koloidu, tak i čerstvé a starší hemoragie, s tvorbou posthemoragických (čokoládových) cyst, bělavá ložiska jizvení a někdy i dystrofické kalcifikace. Parenchymatózní uzly jsou makroskopicky šedobělavé.
- MI: histologická úprava kolísá v rámci jednoho uzlu i mezi jednotlivými uzly navzájem. Stavba je makrofolikulární až cystická, někdy s pseudopapilárními formacemi, v jiných úsecích mikrofolikulární, časté jsou regresivní změny – krvácení, jizvení, dystrofická kalcifikace
- thyroideální funkce nejsou v přímé korelaci s hmotností orgánu. Koloidně nodózní struma může být hypofunkční, eufunkční, toxická

## Nenádorové změny

### Záněty

#### Chronická autoimunitní (lymfoplazmocelulární) tyreoiditida (Hashimotova tyreoiditida)

- ložiskové až difúzní poškození parenchymu štítné žlázy lymfoplazmocytární infiltrací
- **Výskyt:** nejčastěji u žen středního věku (převaha žen 8:1), může postihovat i děti; vzestup incidence v pubertě, postpartálním a perimenopauzálním období (=spoluúčast hormonálních výkyvů)
- **Patogeneze**
  - o příčinou je defekt funkce supresorových CD8+ T-lymfocytů. Pomocné CD4+ T-lymfocyty pak stimulují B-lymfocyty k tvorbě protilátek proti antigenům štítné žlázy
    - o tvorba protilátek proti thyreoglobulinu, proti peroxidáze, proti TSH receptoru (blokují jeho funkci)
    - o počáteční impuls není jednoznačně objasněn, uvažuje se o možné roli virové infekce
    - o nemoc má vztah k HLA-DR5, v menší míře k HLA-DR3
- **KO:** v časně fázi přechodná hypertyreóza (uvolnění hormonů z poškozených buněk žlázy), přechází do dlouhodobé (někdy ireverzibilní) hypotyreózy
- **MA:** štítná žláza zpravidla parenchymatózní, hnědá s drobnými bělavými ložisky zprvu průměru 1-2 mm, později splývajícími
- **MI:** žláza je rozsáhle nahrazena organoidně upravenou lymfatickou tkání, v níž zvětšené lymfatické folikuly téměř zcela nahrazují původní struktury. Folikuly štítné žlázy jsou přítomny pouze místy - tyreocyty v nich vykazují onkocytární transformaci = mění se ve velké oxyfilní buňky s objemným excentrickým jádrem, cytoplazma je vyplněna zvětšenými a nepravidelnými mitochondriemi.
- **Komplikace:** riziko B-lymfomu (MALT), karcinomu štítné žlázy

#### Subakutní granulomatózní tyreoiditida (de Quervainova)

- **Etiologie:** pravděpodobně virového původu, bez prokázané autoimunitní komponenty
- **KO:** bolestivé zduření štítné žlázy
- **Výskyt:** především ženy středního věku, zejména po respirační virové infekci
- **Prognóza:** odeznívá spontánně nebo s iatrogenní pomocí, přechodná hypofunkce se po odeznění zánětu upraví k normě
- **MA:** dvoj až trojnásobné zvětšení, často asymetricky, s šedavými ložisky nekróz a fibrotizace
- **MI:** ložisková disrupce až nekróza folikulů s granulocytární, později granulomatózní zánětlivou reakcí. Přítomny jsou hojné obrovské vícejaderné buňky typu z cizích těles

### **Chronická sklerozující (invazivní) thyreoiditida (Riedelova struma)**

- vzácný fibrotizující zánět, může postihovat jen část žlázy, vždy však přestupuje z destruované štítné žlázy na pouzdro a okolní struktury, zejména krční cévy
- **KO:** projeví se jako nebolestivý, tuhý, někdy až kamenně tvrdý infiltrát v přední části krku, může tak imitovat nádor
- **MA:** v postiženém úseku nahrazení parenchymu štítné žlázy tuhým vazivem s řídkou lymfoplazmocytární celulizací a okrsky reziduálního tyreoidálního parenchymu (drobné mikrofolikuly s regresivními změnami)
- **Etiologie:** nejasná, někdy v rámci systémových nemocí vaziva – Takayusova arteriitida
- **Komplikace:** paréza n. recurrens, stenóza průdušnice, hypotyreóza

### **Kongenitální malformace**

#### **Aplazie, hypoplazie**

- vzácné, projev jako kongenitální hypotyreóza, může být provázena ektopickým výskytem v průběhu ductus thyreoglossus

#### **Perzistence ductus thyreoglossus**

- sestup orgánového základu může být doprovázen vznikem ektopických okrsků v kořeni jazyka, mediálně i laterálně na krku, popř. v uzlinách či stěně krčních orgánů
- zdroj mediánních krčních cyst – serózní, hlenovitý nebo koloidní obsah

### **Regresivní, oběhové změny**

**Atrofie** – důsledek útlumu hypothalamo-hypofýzo-tyroidální osy, vaskulárních změn – ateroskleróza, chronické záněty

**Amyloidóza** – často doprovází generalizovanou amyloidózu AA, výjimečně vytvoření struma amyloidea – depozity amyloidu v intersticiu za současně atrofie žláзовého parenchymu

**Nekróza, jizvení, hyalinóza, dystrofická kalcifikace, pigmentace** – pravidelný průvodní jev hyperplastických uzlovitých žláz a benigních nádorů

## **Nádory štítné žlázy**

- nejčastěji epitelového původu, většinou benigní, klinicky se manifestují jako solitární uzel

### **Benigní**

#### **Folikulární adenom**

- většinou solitární, méně často vícečetný, vazivově opouzdřený uzel jednotné vnitřní úpravy, tlaková atrofie okolí, často nelze rozeznat od nodózní strumy

- **MI:** struktura může být makrofolikulární, mikrofolikulární (tzv. fetální), trabekulární (tzv. embryonální); často regresivní změny; poměrně časté polyploidie a buněčné atypie, maligní zvrát však vzácný
- **Onkocytární adenom** – zvláštní forma, eozinofilní zrnitá cytoplazma, velké množství mitochondrií
- **KO:** hypertyreóza – tzv. toxický adenom (nikoliv onkocytární forma)

## Maligní

- z folikulárních buněk, parafolikulárních (C) buněk, nediferencované
- na celkové zátěži maligními nádory v populaci se podílejí 1 %.
- až čtyřikrát častější u žen, s jejich výskytem je nutno počítat i v dětském věku.
- etiopatogeneticky se uplatňují faktory prostředí, hormonální i genetické.
  - o radioaktivní jód se uplatnil na zvýšení incidence karcinomů štítné žlázy po zasažení radiací z atomových zbraní v Hirošimě a Nagasaki a po havárii v Černobylu
  - o akumulace radioaktivního jódu ve žláze dosahuje až tisícinásobku oproti ostatním orgánům.
  - o to je ale na druhou stranu využitelné i terapeuticky u tyreotoxikózy a diferencovaných karcinomů, které mají zachovanou schopnost akumulace jódu.

## Folikulární karcinom

- vznik možný maligním zvrátem adenomu – nejvyzrálejší formy se od něho liší jen prorůstáním do cév a extrakapsulární expanzí, přítomností metastáz
- **MA:** šedobělavý uzel
- **MI:** mohou být přítomny vedle zralých forem folikulárně upravených i méně diferencované okrsky trabekulární, inzulární a solidní.
- klasifikace do 3 kategorií:
  - o minimálně invazivní bez angioinvaze - pouze s průnikem přes pouzdro, metastazující pouze raritně,
  - o minimálně invazivní s angioinvazí
  - o široce invazivní folikulární karcinom – nejagresivnější, prorůstá do okolí, proniká do četných cév a často metastazuje
- metastázy hematogenně do uzlin, kostí, plic, mozku – původ lze prokázat pozitivitou tyreoglobulinu

## Papilární karcinom

- nejčastější maligní nádor štítné žlázy (cca 85%)
- **Výskyt:** možný již 1. dekáda, převážně však postiženy ženy středního věku,
- rozměry od několika mm do 10cm
  - o do 1cm = mikrokarcinomy – často klinicky němé, ale i v této fázi však mohou lymfogenně metastazovat
  - o často víceložiskový výskyt, není jasné, zda se jedná o metastázy, či multifokální vznik
- **MA:** bělavý ohraničený nebo i opouzdřený uzel, jindy se jeví jako cípaté neohraničené bělavé ložisko, popřípadě cystický útvar vyplněný koloidem

- **MI:** obvykle papilární s proměnlivým množstvím osového stromatu, někdy s přítomností vrstvených kalcifikací (tzv. psammomatózních tělísek). Nezřídka jsou zastoupeny též folikulární formace.
- přítomnost diagnostických tzv. matnicových jader Zpravidla jsou větší než jádra v okolních nenádorových buňkách, neokrouhlá, zřetelně konturovaná, v centru s nápadným matným projasněním.
- statisticky nepříznivé prognostické faktory jsou mužské pohlaví a střední věk

### **Karcinom z oxyfilních buněk**

- varianta folikulárního, papilárního, podobná kritéria a biol.vlastnosti

### **Medulární karcinom**

- z parafolikulárních C-buněk, 5-10% karcinomů štítné žlázy;
- sporadický (obvykle izolovaný) i familiární (izolovaný, nebo v rámci MEN2 multifokální)
- **MA:** šedavý
- **MI:** malé polygonální buňky s proměnlivým množstvím stromatu - obsahuje amyloid hormonálního původu
- **KO:** produkce kalcitoninu + dalších peptidů – hypokalcémie, průjmy, oběhové poruchy
- **Prognóza:** sporadické formy celkem dobrá – metastazování spíše pozdní, generalizace výjimečná; u familiárních agresivnější

### **Nediferencovaný (anaplastický) karcinom**

- 7.-8.dekáda, vzniká nejčastěji dediferenciací preexistujícího papilokarcinomu či folikulárního karcinomu,
- rychlá lokální progresie i metastazování, smrt během několika měsíců
- **MA:** často nápadně tuhý s medulárními nekrózami a hemoragiemi

### **Ostatní nádory**

**Primární lymfom štítné žlázy** – nejčastěji B (MALT), vzniká nejčastěji v terénu dlouhodobé autoimunitní tyreoiditidy

**Sekundární nádory** – vzhledem k bohatému prokrvení poměrně časté, nejčastěji karcinomy ledviny, plic, prsu, melanoblastom, maligní lymfomy

## 38. Neurogenní nádory (přehled), podrobněji nádory periferních nervů a vegetativního nervstva

### Neuroektodermové nádory

- nádory mozku, míchy, periferních nervů, nervových ganglií a intersticiálních buněk Cajalových vyskytující se v autonomních nervech trávicího ústrojí.
- Samostatnou skupinu neuroektodermových nádorů tvoří tumory vycházející z melanocytárních buněk.

### Nádory periferních nervů

- vznikají v těsné souvislosti s drobnými i velkými svazky periferních nervů
- schwannom - lze pozorovat značnou podobnost se strukturami dobře diferencovaných Schwannových buněk
- neurofibrom sestává z elementů blízkých nejen Schwannovým buňkám, ale také fibroblastům
- perineuriom - vzniká z perineurálních buněk, nacházejících se zevně od buněk Schwannových a vytvářejících jakousi pochvu kolem axonů.
- Přerušení nervu či jeho chronická traumatizace vede k hypertrofii pahýlu nervu, což se může projevovat jako nádorový proces.

### Traumatický neurom

- vzniká v souvislosti s poraněním nervu nebo jeho přerušením při chirurgickém výkonu
- dezorganizovaná proliferace proximálních částí přerušeno nervu při amputaci končetiny nebo jiném chirurgickém výkonu, např. cholecystektomii.
- konec nervu je uzlovitě zbytnělý v důsledku naprosto chaotické proliferace nervových svazků, včetně axonů s jejich myelinovými pochvami, Schwannovými buňkami a fibroblasty.
- Onemocnění může být spojeno s tzv. fantomovou bolestí, kdy nemocný pociťuje bolest v amputované končetině.

### Mortonův interdigitální neurom

- není pravým nádorem; vzniká traumatizací, při nošení bot s vysokým podpatkem (častěji u žen) □ fibrotizující proces plantárního digitálního nervu, obvykle mezi 3. a 4. metatarzem.
- Afekce je velmi bolestivá a vyvolává vřetenité zduření postiženého nervu
- **MI:** edematózní prosáknutí a fibrotizace se ztlustěním epineuria i perineuria, které jsou typicky koncentricky uspořádány.

### Slizniční neurom

- Vznik spojen s mnohotnou endokrinní neoplazií typu IIB (MEN IIB); zejména v submukóze dutiny ústní.
- sestává z nepravidelně vytvořených nervů relativně silného kalibru s nápadným perineuriem

## Schwannom (neurilemóm, neurinom)

- nejčastěji z periferních motorických i senzorických nervů hlavy a krku, vyskytuje se však i v souvislosti s nervy intrakraniálními a spinálními.
- **MA:** dobře opouzdřený nádor z buněk nervových pochev. Může se vyvinout ve více exemplářích, pak se označuje jako schwannomatóza.
- **MI:** dvě varianty:
  - Antoni A - tvořena vřetenitými buňkami, sestavenými v krátké svazky, lze často zaznamenat tzv. sešikování jader. Hustě nakupená jádra se nacházejí ve stejné rovině (jako vojáci pochodující v šiku). Palisádovité uspořádání jader kolem vláknitých výběžků nádorových buněk odpovídá tvorbě tzv. Verocayových tělísek.
  - Antoni B - méně pravidelně uspořádané oblasti, méně buněčné.
- **Prognóza:** převážně benigní, roste pomalu, malignizace výjimečná.
- Imunohistochemicky prokazujeme pozitivitu S-100 proteinu
- **Melanotický schwannom** - charakterizovaný přítomností melaninového pigmentu, vyskytuje se především v souvislosti s Carneyovým komplexem.

## Neurofibrom

- **MA:** solitární, u pacientů s neurofibromatózou I. typu mnohotně
- **MI:** Nádor tvořen směsí Schwannových buněk, fibroblastů a vřetenitých buněk, podobných buňkám perineurálním, které tvoří rovněž kolagenní vlákna. Sestává z buněk ovoidního a vřetenitého tvaru, které jsou menší než u schwannomu. Pozitivita reakce na průkaz S-100 proteinu je vyjádřena v menším počtu buněk.
- Neurofibromatóza - 2 klinicky a geneticky odlišné formy:

### 1. Neurofibromatóza I. typu (NF I)

- geneticky podmíněné onemocnění
- tvorba četných neurofibromů v periferní lokalizaci. Pacienti mají dva nebo více neurofibromů nebo plexiformní neurofibrom.
- někdy se u nich vyvine gliom optického nervu a hamartomy v oblasti řasnatého tělesa očního bulbu.
- **MA:** kůže pokryta desítkami polokulovitě se vyklenujících nebo stopkatých nádorů. Kožní makuly barvy bílé kávy.
- Neurofibromy mohou dosáhnout svým počtem několika desítek až stovek, a to především v oblasti kůže, ale i ve vnitřních orgánech.
  - **Plexiformní neurofibrom** - postižený nerv a jeho větve jsou zbytnělé v tlusté svazky, které prominují pod kůží. **MI:** větve postiženého nervu koncentricky obalené vřetenitými nádorovými buňkami.
  - **Difúzní neurofibrom:** charakterizován ztlustěním kůže a podkoží v důsledku difúzního infiltrativního růstu vřetenitých nádorových buněk, které nedestruují, ale pouze obklopují jednotlivé struktury v dané lokalizaci. Někdy lze v nádoru zaznamenat formace podobné Meissnerovým tělískům.
  - **Pigmentovaný neurofibrom** je nejvzácnějším nádorem této skupiny; přítomnost pigmentu s vlastnostmi melaninu, takže nádor má často černou barvu.

## 2. Neurofibromatóza II. typu (NF II)

- méně častá, vznik bilaterálních vestibulárních schwannomů.
- vedle toho je nutné počítat s možným vznikem nádorů CNS - meningiomu, ependymomu a gliomu.

### Perineuriom

- extrémně vzácný, z perineurálních buněk nervových pochev.
- intraneurální perineuriom - vzniká přímo v nervech, které jsou ztlustělé a ve kterých lze nalézt koncentrické vrstvení nádorových buněk kolem nervových vláken
- perineuriom měkkých tkání - při lokalizaci v měkkých tkáních mimo nervy; tento nádor vytváří uzlovitá ložiska, sestávající z vřetenitých buněk, obklopujících svými výběžky svazky kolagenních fibril.

### Nádor z granulárních buněk

- benigní neurogenní tumor, vyskytující se v kůži, podkoží a svalech, ale také ve vnitřních orgánech, především v laryngu, bronších a žaludku.
- **MI:** oválné nebo polygonální buňky s eozinofilní, jemně granulovanou cytoplazmou. Přítomnost intracytoplazmatických granul (=autofagolysosomy) je natolik nápadná, že je od tohoto znaku odvozen i název nádoru.

### Maligní nádor z pochvy periferních nervů

- Maligní schwannom (neurogenní sarkom) vzniká z periferních nervů, často v důsledku malignizace preexistujícího benigního nádoru, nejčastěji neurofibromu.
- **MI:** podobá se vřetenobuněčnému sarkomu, lze však prokázat pozitivitu markerů nádorů periferních nervů, zejména S-100 proteinu, a navíc lze pozorovat některé histologické znaky typické pro nádory tohoto typu - sešikování jader, tvorba formací připomínajících primitivní periferní nervy, nebo známky diferenciaci ke Schwannovým buňkám při elektronmikroskopickém vyšetření.
- biologická povaha vysoce maligních sarkomů

## Nádory vegetativních ganglií

### Paragangliomy

- = nádory z buněk vegetativních ganglií – dřev nadledviny, chemoreceptory (karotické a aortální tělíska, tělíska vagální a malé skupiny buněk v souvislosti s thorakálními, intraabdominálními a retroperitoneálními ganglii)
- Původně byly klasifikovány na základě chromafinity: chromafinní paragangliomy (feochromocytomy) a achromafinní paragangliomy (chemodektomy).
- dnes se preferuje označení paragangliomů podle lokalizace, jako např. paragangliom karotického glomu, jugulotympanický paragangliom, vagální paragangliom, retroperitoneální a mediastinální paragangliom.
- Nádory tohoto typu se vyskytují i v dalších lokalizacích, nejčastěji v oblasti nazofaryngeální, v laryngu, orbitě, srdci a cauda equina. Byly však popsány i přímo ve spojení s některými vnitřními orgány, jako jsou ledviny, štítná žláza, močový měchýř, prostata, plíce a pankreas.

## Feochromocytom

viz. ot. 44

### Extraadrenální paragangliomy

- podstatně vzácnější
- rozdělení do tří skupin:
  - branchomerické paragangliomy - vznikají ve spojitosti s arteriemi a kraniálními nervy hlavy a krku včetně jugulotympanického, karotického, subklaviálního, laryngeálního, koronárního, aortopulmonálního a orbitálního paraganglia. Jedná se většinou o achromafinní nádory.
  - paragangliomy intravagálních paraganglií - vznikají ve spojitosti s nervus vagus, v lokalizaci jugulárního a nodózního ganglia.
  - nádory z aortosympatických paraganglií, obvykle v oblasti bifurkace aorty. Některé jsou identické s nádory předchozích dvou skupin, jiné však mají všechny znaky společné s adrenálními feochromocytomy.
- **Chromafinní paragangliomy** se strukturou ani vlastnostmi neliší od feochromocytomu – **MI**: tvořeny kulatými nebo značně polymorfními buňkami, ve kterých lze zjistit neurosekreční argyrofilní granula. Vlastní nádorové buňky jsou pozitivní v reakci na průkaz chromograninu a synaptofyzinu.
- **Achromafinní paragangliomy** - poměrně cévnaté nádory, v nichž jsou kolem drobných cév uzlovitě uspořádané vlastní nádorové buňky s eozinofilní cytoplazmou. Biologická povaha – převážně benigní, ale závisí na lokalizaci - s maligním chováním je nutno počítat v retroperitoneu.

### Periferní neuroblastické nádory

- odvozeny od primordiálních buněk neurální lišty, které migrují z oblasti vyvíjející se míchy a osídlují sympatická ganglia a dřev nadledvin. V širokém histogenetickém pojetí sem patří i tzv. sarkomy z kulatých tmavých buněk - Ewingův sarkom a periferním neuroepitelom.
- neuroblastom, ganglioneuroblastom a ganglioneurom.

### Neuroblastom

- tvořený primitivními neuroblasty, tj. drobnými kulatými buňkami, které připomínají lymfocyty.
- **MA**: opouzdřená ložiska měkké konzistence, často hemoragicky změněná v nadledvinách, nebo se prezentuje jako špatně ohraničený infiltrativně rostoucí extraadrenální nádor.
- Samostatnou variantou je olfaktorický neuroblastom, vázaný na kribiformní laminu ve stropu nosu.
- Podle klasifikace WHO :
  - nediferencovaný,
  - špatně diferencovaný
  - diferencovaný neuroblastom
- **MI**: buňky mají větší excentricky uložená jádra a zřetelnou cytoplazmu, podstatně zmnoženou ve srovnání s nezralými neuroblasty. Typickým nálezem je tvorba tzv. Homerových-Wrightových rozet = světlý prostor, ve kterém jsou cytoplasmatické výběžky nádorových buněk charakteru neuritů. Jádra buněk jsou na periferii těchto útvarů v palisádovitém postavení.
- **Prognóza**: vysoce maligní nádor, rychle metastazuje do kostí nebo parenchymových orgánů. Prognóza onemocnění záleží na řadě faktorů, a to na věku pacienta v době diagnózy, stadiu rozvoje choroby, histologickém typu

## Ganglioneuroblastom

- zčásti tvořený strukturami popsány u neuroblastomu, ale navíc je v něm ještě částečně přítomno ganglioneuromatózní stroma.
- U tzv. nodulární varianty ganglioneuroblastomu převažuje složka tvořená málo diferencovanými neuroblasty.
- U druhé varianty naopak dominují struktury ganglioneuromu s drobnými mikroskopickými ložisky neuroblastomu. Tato varianta má podstatně lepší prognózu ve srovnání s klasickým neuroblastomem a s ganglionodulární variantou ganglioneuroblastomu.

## Ganglioneurom

- dobře diferencovaný, bez nezralých elementů.
- u jedinců starších 10 let, nejčastěji v zadním mediastinu a retroperitoneu – t.j. v místech s výskytem sympatických ganglií.
- **MA:** dobře ohraničené kulovité nádory, jejichž nositelé mohou mít vyšší hladinu katecholaminů.
- **MI:** tři buněčné typy, podobně jako v normálních sympatických gangliích. Dominují svazky vřetenitých Schwannových buněk, které se nepravidelně kříží. Zcela nepravidelně dobře diferencované gangliové buňky s objemnou cytoplazmou a s jádry s jemným chromatinem. V těsném sousedství, mnohdy přímo náležající na buněčnou membránu gangliových buněk, se nacházejí drobné vřetenité buňky satelitní.
- **Prognóza:** benigní nádor, malignizace je zcela výjimečná.

## Gastrointestinální stromální nádor

- Cajalovy intersticiální buňky v myenterických plexech GIT - buňky s pacemakerovou funkcí, neboť zajišťují autonomní střevní motilitu. Tyto buňky jsou za normálních okolností c-kit pozitivní a vznikají z nich gastrointestinální nádory trávicího ústrojí.
- Gastrointestinální stromální nádory (GIST) sestávají z vřetenitých nebo epiteloidních buněk. Mají různou biologickou povahu podle své velikosti a mitotické aktivity. Spolehlivé rozpoznání je možné pouze na základě positivity výše uvedených specifických markerů.
- Gastrointestinální nádory autonomních nervů (GANT) jsou na rozdíl od předchozího nádoru pozitivní v reakci na průkaz S-100 proteinu a při elektronmikroskopickém vyšetření se najdou struktury podobné autonomním nervům. V dnešní době jsou považovány za subvariantu GIST.

## Extraskelétální Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermový nádor

- v měkkých tkáních bez jakéhokoliv vztahu ke strukturám periferních nebo sympatických nervů.
- **MI:** malé tmavé kulaté buňky, velmi podobné buňkám neuroblastomu, nebo Ewingova sarkomu kostí.
- Histologické nálezy, stejně jako biologická povaha nádorů této skupiny, jsou identické s nálezy a povahou Ewingova sarkomu kostí.

## Melanocytární nádory

- vznikají z melanocytů, které tvoří melanin v melanosomech. Většina nenádorových melanocytů je uložena v epidermis, v dermis a ve vlasových folikulech, též ve sliznicích, očním bulbu a v plenách mozkových.
- Předpokládá se, že melanocyty pocházejí z melanoblastů nebo z pluripotentních buněk neurální lišty a migrují přes paraspinnální ganglia a jejich periferní nervy, aby se z nich staly rezidentní melanocyty epidermis.
- Není přitom jasné, zda melanocyty nacházející se v dermis jsou buňky, jež v průběhu vývoje do epidermis nedocestovaly, nebo zda se jedná o elementy, které se v procesu tzv. odkapávání z epidermis dostaly do této lokalizace druhotně.

### **Névo celulární névy**

- Benigní melanocytární nádory, především v kůži, sliznicích a očním bulbu.
- Nejčastější jsou melanocytární nádory kůže, kde se jako melanocytární névy (tzv. mateřská znaménka) s různě intenzivní pigmentací vyskytují téměř u každého jedince.
- Mohou být vrozeného nebo získaného původu. Získané melanocytární névy jsou častější a jejich vznik je spojován s vlivem UV záření a s působením zánětlivých cytokinů.
- **MI:** nahromadění melanocytů ve formě hnízd v bazální vrstvě epidermis a v různých částech dermis

### **Maligní melanomy**

- Zhoubné varianty melanocytárních nádorů, tj. maligní melanomy, vznikají méně často
- patří mezi nádorové afekce s nejhorší prognózou
- objevují se v kůži a očním bulbu, event. v plenách mozkových. Ojediněle byly popsány i v oblasti prostaty nebo vnitřního genitálu u ženy a na některých sliznicích, především dutiny ústní, nosní a v distální části rektu.
- **MI:** Buňky těchto nádorů rostou u méně zhoubné varianty pouze v horizontální rovině — tzv. superficiálně se šířící melanom — nebo se šíří vertikálně do hlubších vrstev koria a podkožní tukové tkáně — nodulární melanom. Nádorové buňky melanomů na rozdíl od névů mají zřetelně atypický charakter a zvýšenou mitotickou aktivitu včetně výskytu atypických mitóz.

## 39. Nádory CNS a jeho obalů (přehled a základní charakteristiky).

Podle histogenetického původu dělení na 3 skupiny

- a) primární intrakraniální nádory z neuroektodermálních buněk mozku
- b) primární intrakraniální nádory z jiných buněk mozku
- c) metastatické nádory

Kombinované dělení podle histogenetického původu a histologické stavby:

- a) nádory z vývojové řady glie – gliomy
- b) nádory z vývojové řady neuronů – meduloblastom, neuroblastom, gangliogliom c) metastatické nádory mozku
- d) nádory mozkových plen – meningiomy, cholesteatom, cirroidní hemangiom e) jiné nádory mozku

### Nádory odvozené z histogenetické řady glie – gliomy

- ☐ Benigní nádory – **astrocytom, oligodendrogliom, ependymom** – dobře diferencované, rostou pomalu
- ☐ Maligní nádory – **anaplastické gliomy** – buněčné polymorfie, nezralé elementy
- ☐ gliové nádory nemají žádné pouzdro – i zralé formy jsou invazivní; nemetastazují mimo CNS – mohou však tvořit implantační metastázy likvorovými cestami
- ☐ Prognóza: složitá, i benigní nádory svým růstem utlačují okolní struktury, zvyšují intrakraniální tlak a jsou tedy prognosticky maligní

### Astrocytom

- ☐ 25-30% gliomů, všechny věkové skupiny, všechny topografické oblasti CNS
- ☐ **MA:** ohraničený i zcela neohraničený, většinou tužší konzistence než okolní tkáň, bělošedé nebo šedorůžové, velikost od několika cm po rozsáhlou infiltraci větší části hemisféry; často prorůstá komisurami do druhé poloviny mozku, ve větších mohou být pseudocysty; hranice vůči okolí může být ostrá nebo nezřetelná, případně nádor prostupuje mozkovou tkáň difúzně
- ☐ **Prognóza:** pomalý růst, po vyjmutí často recidivuje
- ☐ **MI:** složen z astrocytů podobných normální vláknité astroglii (fibrilární astrocytom), nebo plazmatické astroglii (plazmatický astrocytom), četné jsou vřetenité formy s hojnými výběžky
- ☐ Dospělí – nejčastěji v hemisférách, málo ohraničený nebo difúzní infiltrace, při difúzní gliomatóze prostoupen téměř celý mozek
- ☐ Děti – nejčastěji v okolí III.komory, chiasma a fasciculus opticus, mozeček
- ☐ **Anaplastický astrocytom** ○ mikroskopická polymorfie, výrazná mitotická aktivita ○ mohou tvořit implantační metastázy, konzistence většinou měkká, kapiláry hojné
- ☐ **Gemistocytární astrocytom** ○ z astrocytů s nápadně objemnou cytoplazmou, topografie i klinické projevy shodné se základní formou

- **Pilocytární astrocytom** ○ začíná v dětském věku, roste velmi pomalu, klinické projevy až v dospělosti,
  - nejčastěji subependymálně v III. a IV. mozkové komoře, často oblasti s hustě seskupenými nervovými trakty – fasciculus opticus, chiasma opticum, corpus callosum, pons, mozeček
  - prostupuje infiltrativně bez přílišného poškození průběhu axonů.
  - **MI** složen z unipolárních a bipolárních protáhlých buněk uspořádaných do svazků, oddělených malým množstvím fibrovaskulárního stromatu. Jádra buněk se řadí paralelně a palisádovitě, podobně jako v neurilemomu

### **Multiformní glioblastom**

- 20-30% všech gliomů, 90% gliomů u osob starších 60let, u dětí je vzácný
- gliom s buněčnou polymorfií
- **MA**: roste expanzivně, ve tvaru nepřesně ohraničené tkáně měkké konzistence, často ložiskovitě prokrvácený a nekrotický, často infiltrace s invazí do plen, ependymu, přes komisury do druhé hemisféry
- **Prognóza**: topograficky lokalizován jako astrocytom, rychlý růst, většina nemocných umírá do 6 měsíců od prvních klinických příznaků
- Vzácně metastazuje mimo dutinu lební
- **MI**: nápadně buněčný, buňky převážně vřetenité, charakteristicky palisádovitě řazené v oblasti nekróz, buňky objemné, monstrózní, nepravidelně laločnatá jádra, vysoká mitotická aktivita
- Podle některých nejde o samostatnou jednotku, ale o dediferencovanou, vysoce maligní variantu jiných gliomů

### **Ependymom**

- 5% gliomů, vyrůstá ze stěn komor (ependym) a subependymálních odštěpů ependymu
- Častější u osob do 30let, u dětí převážně v okolí IV. komory
- Je to nejčastější gliom míchy
- **MA**: většinou ohraničený, na řezu zrnitý, značné cévnatý – růžové zbarvení
- **MI**: Buňky podobné ependymu; vřetenité buňky s dlouhými výběžky, v sousedství cév pseudorozety = soubor výběžků nádorových buněk tvořících cirkulární bezjadernou vrstvu; místy rozetovité útvary = buňky obklopují drobné dutinky

### **Papilom chorioidálního plexu**

- Promíná ve tvaru okrouhlé papily do komory, příčina hydrocefalu;
- řidké vazivové stroma, na povrchu buňky podobné normálnímu epitelu chorioidálního plexu

### **Anaplastický ependymom**

- Mitoticky aktivní, buňky polymorfní, v nádoru nekrózy a hemoragie

## Oligodendrogliom

- 2-6% gliomů, roste pomalu, několik let; mezi 20-50lety, nejčastěji kolem 30.roku
- **Výskyt:** převážně frontální laloky, méně často mozeček, mícha, optický nerv
- **MA:** solidní šedorůžové, často kalcifikované sférické masy (kalcifikace patrná na RTG)
- **MI:** hustě seskupené uniformní, přibližně kulaté buňky se světlou cytoplazmou
- V některých úseky buněk typu astrocytomu – koreluje s histogenetickým nálezem společného prekursoru astrocytu i oligodendrocytu

## Nádory odvozené z histogenetické řady neuronů

### Meduloblastom

- Nejčastější mozkový nádor dětí od narození do 15let, maximum výskytu v 9letech, u dospělých vzácný
- **Výskyt:** nejčastěji vermis cerebelli, strop IV.komory
- **MA:** křehká hmota bělošedavé barvy
- **Prognóza:** vysoce maligní, roste expanzivně a infiltrativně – často vyplňuje celou mozkovou komoru a způsobuje hydrocefalus, vrůstá do plen a subarachnoideálního prostoru
- Nad hemisférami může infiltrát tvořit makroskopicky podobu hnisavé leptomeningitidy
- Může obalovat celou míchu a postupovat až do cauda equina
- **MI:** drobné kulaté nebo protáhlé buňky s výběžkem (podobné řepě), mitotická aktivita vysoká, produkuje neurony molekulární a granulární vrstvy mozečku; buňky řazené kolem kapilár nebo do rozetovitých formací (narozdíl od ependymomu bez dutinky); buňky jsou podobné zárodečným germinativním buňkám, které ve fetálním období tvoří povrchovou vrstvu mozečku

### Metastatické nádory mozku

- 25-30% mozkových nádorů, převážně u dospělých, lze je často rozlišit už makroskopicky
- **MA:** většinou dobře ohraničené, kulovitěho tvaru, měkké konzistence, často na pomezí mezi kůrou a bílou hmotou, většinou obklopené edémem mozkové tkáně; solitární i mnohočetné
- **MI:** odpovídají primárnímu tumoru s malým podílem stromatu; narozdíl od primárních nádorů je i mikroskopická hranice mezi okolím ostrá
- **Nejčastěji:** karcinom plic, prsu, kožní melanoblastom, Grawitzův karcinom ledviny, karcinomy trávicí trubice
- U karcinomu plic a prsu může být meningeální karcinomatóza = rozsáhlá nádorová infiltrace mozkových a míšních plen

## Nádory mozkových plen

### Meningiomy

- ☐ 25% všech intrakraniálních nádorů
- ☐ vycházejí z meningoteliálních buněk arachnoidey, mohou se vyskytovat prakticky kdekoli na povrchu mozku a míchy, nejčastěji nad konvexitami, spinální meningiomy nejčastěji postihují hrudní páteř
- ☐ **MA:** dobře ohraničené, převážně sférické, pevně spojené s dura mater, utlačují mozkovou tkáň aniž by do ní prorůstaly
- ☐ Často se šíří podél kosti, kterou destruuují
- ☐ Intraventrikulární vycházející z plexus chorioideus utlačují přilehlou mozkovou tkáň
- ☐ **Prognóza:** většinou jednotlivě, rostou pomalu, po exstirpaci mohou recidivovat
- ☐ Většinou benigní, maligní transformace vzácně, přechodná varianta = atypický meningiom
- ☐ **Komplikace:** pokud nejsou odstraněny vedou ke smrti pacienta tlakem na mozkovou tkáň, případně způsobí hydrocefalus
- ☐ **MI:** buňky meningiomů napodobují normální meningoteliální buňky, řadí se do pruhů a vírovitých formací.
- ☐ Charakteristický znak – kalcifikovaná psamomatózní tělíska patrná na RTG
- ☐ časté degenerativní změny, pseudocysty, xantomatózní přeměna, tvorba kosti nebo chrupavky, někdy je nápadná cévnatost
- ☐ **Maligní meningiomy** jsou cévnaté, mitoticky aktivní, podobné fibrosarkomu

### Sekundární nádory

- ☐ hlavně metastázy bronchogenního karcinomu a melanoblastomu, hemoblastózy

### Nepravé nádory

- ☐ ependymální cysty ○ vznik ze srůstů po proběhlém zánětu, klinický význam pouze v akvaduktu – hydrocefalus

## Ostatní intrakraniální nádory

### Hemangioblastom

- ☐ Malé děti a mladší osoby
  - zvláštní hemangiom, především v mozečku (vzácněji mozkový kmen, mícha)
- ☐ Zpravidla tvořen cystou se stěnou z vrstvy astroglie a s drobným angiomelem umístěným na jednom místě stěny cysty (murální nádor)
- ☐ angiomelem je tvořen z různě dilatovaných kapilár oddělených širokými trabekulami ze světlých buněk (s tukovými vakuolami v cytoplazmě)

### **Neurilemom akustiku (nádor mostomozečkového úhlu, intrakraniální schwannom)**

- Vyrůstá z n.acusticus, ve vzdálenosti několika milimetrů od odstupu nervu z mozkového kmene, v místě kde nervová vlákna jsou již obklopena Schwannovými buňkami
- Komplikace: utlačuje mozeček, mozkový kmen, poškozuje přilehlé hlavové nervy, později vyvolává hydrocefalus

### **Neurilemom V.,IX. a X. vzácné**

### **Neurilemom míšních kořenů**

**Pseudotumory** – cysty – Rathkeho cysta, dermoidní, epidermoidní; teleangiektázie, AV malformace

## 40. Nádory hypofýzy (přehled a základní charakteristiky)

### Stavba a funkce hypofýzy

- hypofýza a hypothalamus představují anatomicky (hypofyzární stopkou a portálním řečištěm) i funkčně propojený systém
- hypofýza je uložena v tureckém sedle (sella turcica) a sestává z předního laloku - adenohypofýzy, zadního laloku - neurohypofýzy a stopky.
- obvyklá hmotnost je 0,5-0,9 g, v průměru je větší u žen; v graviditě narůstá a po porodu zůstává trvale poněkud zvýšena.
- vyvinutý orgán má značnou funkční rezervu, důsledky regresivních změn (nekrózy, zánětlivé destrukce či tlakové atrofie) se projeví až při zničení více než 80 % orgánu.
- adenohypofýza vzniká vzestupem orgánového základu ze stropu hltanu (Rathkeho výchlípka).
  - o secernuje trofické hormony: růstový/somatotropní (STH), adrenokortikotropní (ACTH), tyreotropní (TSH); gonadotropní hormony - folikulostimulační hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH), prolaktin (PRL)
- neurohypofýza sestává z modifikované glie - pituicytů a axonálních zakončení hypothalamoneurohypofyzárních drah, jejichž struktury probíhají spolu s cévami ve stopce hypofýzy. Z terminálních axonů s patrnými zduřeními (Herringova tělíska) dochází k sekreci peptidických hormonů produkovaných v hypothalamu.
- hypothalamus obsahuje v několika skupinách jader velké a malé neurony. Ve velkých neuronech ncl. supraopticus a paraventricularis jsou tvořeny nonapeptidy antidiuretický hormon (ADH, též vazopresin) a oxytocin. Vázány na transportní proteiny (neurofyziny) jsou axonálním transportem (tractus hypothalamohypophyseus) nesený na místo sekrece do neurohypofýzy. V malých neuronech jsou vytvářeny hypothalamické liberiny a statiny.

### Nenádorové stavy / hypofyzární syndromy

#### **Hyperplazie**

- difúzní nebo uzlovité zmnožení jednoho nebo dvou buněčných typů, zvětšení hmotnosti orgánu (norma 0,5-0,9g) - Etiologie:
  - o regulační vlivy periferie – těhotenství, hypothyreóza, kastrace
  - o nadřazená centra – nadprodukce kortikotropinů
- histologicky jsou nejlépe zjistitelné imunohistochemickým průkazem příslušného hormonu

#### **Hypopituitarismus**

- výpadek tvorby hormonů adenohypofýzy
- částečný (parciální) nebo úplný (panhypopituitarismus)
- projeví se při zničení >90% tkáně - důvody:
  - o nejčastěji adenom
  - o méně obvyklé masivní nekróza (Sheehanův syndrom)
  - o zánětlivá, metastatická destrukce
  - o syndrom „prázdného sedla“ – najde se prázdná sella turcica vyplněná likvorem s minimálními tkáňovými zbytky; příčina nejčastěji pozánětlivá, ojedinele postradiační, postnekrotická

- klinicky se projeví z hypofunkce perif. žláz – atrofie gonád, sterilita, vymizení sek. pohl. znaků, hypotyreóza, hypokortikalismus; v dětství proporcionální nanismus
- **Sheehanův syndrom**
  - o šokový stav při porodu s velkou krevní ztrátou, kde se nepříznivě projeví efekt fyziologické těhotenské hyperplázie hypofyzy; ta při šokové hypoperfuzi, často dále komplikované DIC, propadá rozsáhlé nekróze
  - o syndrom se projeví výpadkem funkcí periferních regulovaných žláz (nedojde k zahájení laktace, neobnoví se menstruační cyklus).
  - o pokud pacientka přežívá delší dobu, mohou se objevit také atrofie gonád, sterilita, vymizení nebo oslabení sekundárních pohlavních znaků, hypotyreóza, nemocné jsou bledé (chybí sekrece MSH), vypadávají jim vlasy a řídne celkové i sekundární ochlupení, mohou být zřetelné výpadky laterálních polovin obočí.
  - o na životě tyto pacientky ohrožuje zejména chronická adrenokortikální nedostatečnost.
- Hypoprolaktinémie nemá kromě těhotenství klin. význam

## Nádory

### **Benigní**

#### **Adenomy**

- u dospělých představují až 15 % intrakraniálních nádorů, u dětí jsou podstatně vzácnější - klinický projev:
  - o často klinicky němé
  - o příznaky z potlačení hormonální produkce až po zničení 90% původní tkáně (panhypopituitarismus – z tlakové atrofie nesekrečním adenomem)
  - o funkční adenom - hypersekrece, příznaky z hyperfunkce
  - o útlak chiasma opticum – bitemporální hemianopsie - oboustranný výpadek periferních úseků zorného pole
  - o nitrolební expanze obecně – bolesti hlavy, nauzea, vomitus
- **MA:** šedorůžové měkké tumory. V zobrazovacích technikách se projeví remodelací nebo destrukcí kostí tureckého sedla.
  - o **mikroadenomy** (do 10mm) s normální nebo pozvolnou remodelací sella turcica o **makroadenom**
    - **grade II** – difúzní zvětšení sedla bez narušení kostěných struktur
    - **grade III** – ložiskové narušení
    - **grade IV** – rozsáhlá eroze skeletu sedla – ani to však není malignita (kritériem malignity jsou až metastázy)
- **MI:** zpravidla monomorfní, architektonika - solidně alveolární nebo trabekulární; pravidelná cytologie, nízká prolif. aktivita, někdy kalcifikace. Opouzďení není vždy dobře vyjádřeno
- **Invazivní adenom** – atypický adenom s vyšší proliferací, cytologickými atypii a lokálně destruktivním invazivním růstem
- tinkční vlastnosti buněk jsou různé, zatřídění se provádí podle imunohistochemicky stanovené produkce hormonu

- existují i adenomy tvořící dva hormony se společnou prekurzorovou buňkou – nejčastěji FSH+LH, PRL+GH; vzácně i plurihormonální, nebo i bez hormonální produkce (nulové buňky)

### Prolaktinom

- nejčastější (až 30%)
- projev - galaktorea (vylučování mléka mimo kojení nebo u mužů)
- dále u žen amenorea; u mužů gynekomastie, snížení libida, impotence
- na periférii inhibuje účinky estrogenů – výsledkem je hypogonadismus, projevující se poruchami menstruace, sníženými sexuálními funkcemi až neplodností, dále osteoporóza
- Dif. dg.: kromě prolaktinomu mohou obdobné příznaky způsobit také poruchy iatrogení povahy (terapie estrogeny)
- produkce prolaktinu v prolaktinomech často zůstává závislá na sekreci dopaminu, který ji tlumí
- pseudoprolaktinom – jiný adenom hypofýzy, který je buď hormonálně neaktivní, nebo secernuje jiný hormon; narušením hypotalamo-hypofyzárního spojení však zvýší produkci prolaktinu přerušením jeho fyziologické inhibice z hypotalamu

### Somatotropní adenom

- růstový hormon je typicky secernován v pulsech (zejm. během spánku, při fyzickém zatížení). Zdrojem těchto pulsů je činnost hypotalamu a řízená sekrece somatoliberinem a somatostatinem
- pokud se stane patologickým zdrojem růstového hormonu adenom, přestane mít sekrece růstového hormonu pulsní charakter a je kontinuální
- vznik v dětství - proporcionální gigantismus se splachnomegalií;
- vznik v dospělosti – akromegalie – zvětšování akrálních částí těla (ruce, nohy, brada, nadočnicové oblouky, hrtan), zvětšení útrobních orgánů - splachnomegalie. Dochází ke zvětšení jazyka a k hypertrofii srdce (kardiomyopatie)
- při slabé produkci může dominovat panhypopituitarismus
- nadprodukcí růstového hormonu je v játrech zvýšena sekrece IGF1 – ten stimuluje tyrozinkinazový receptor a zvyšuje riziko nádorových onemocnění, zejména karcinomů zažívacího traktu.
- metabolicky zatíží pacienta poruchou glukózové tolerance, svalovou slabostí, hypertenzí.
- **MI**: eozinofilní nebo chromofobní buňky, granulovaná cytoplazma; ve všech je příměs laktotropů – v 1/3 klinicky významné
- **Etiologie**: většina sporadické, malá část součástí MEN 1

### Kortikotropní adenom

- často i malý (nejmenší silně aktivní měřil jen 1,5mm) může způsobit smrtelný syndrom hyperkortizolismu – centrální Cushingovu nemoc
- projevy hypersekrece ACTH jsou určovány stimulací kůry nadledvin, její hyperplazií a zvýšenou tvorbou glukokortikoidů, androgenů a v malé míře i mineralokortikoidů
  - o obezita v oblasti hlavy a trupu (faciotrunkulární obezita), ukládání tuku v zátylku a nad klíčními kostmi, měsíčkovitým obličejem (facies lunata)
  - o zvýšený proteokatabolismus - je zdrojem AMK, ty jsou zdrojem pro glukoneogenezi v játrech, do periferie se uvolňuje více glukózy
  - o svalová atrofie

- snížení tvorby kolagenu fibrocyty a fibroblasty = atrofie kůže se striemi,
  - zhoršené hojení ran – v důsledku protizánětlivých účinků glukokortikoidů, vzniklé jizvy mohou mít menší pevnost kvůli snížené tvorbě kolagenu
  - ekchymózy až sufuze i při minimálních traumatech v důsledku hypertenze a zvýšené fragility cév.
  - osteoporóza – účinek glukokortikoidů v kostech – snížení proliferace osteoblastů a tvorby osteoidu (snížení sekrece kolagenu a ostatních komponent)
  - hypertenze, steroidní diabetes
- **Dif.dg.:** vyloučit hypersekreci kortikoliberinu; paranoplastickou sekreci ACTH nebo CRH (plicní karcinomy)
  - **MI:** buňky pro vysokou sekreční aktivitu chromofobní
  - hyperkortizolismus z jiné příčiny (periferní, iatrogenní, ektopický – zpravidla paraneoplastický) se nazývá Cushingův syndrom.
  - **Nelsonův syndrom** – poměrně vzácný adenom hypofýzy vznikající po odnětí nadledvin kvůli porušené zpětnovazebné regulaci, ve zvýšené míře produkuje ACTH – hyperpigmentace bez hyperkortizolismu

#### Gonadotropní adenom

- nejčastěji ve středním věku
- většinou neprodukují účinné formy FSH a LH, obvykle tlakové projevy

#### Thyrotropní adenom

- velmi vzácné, projevuje se strumou a hypertyreózou

Onkocytární adenom – hormonálně inaktivní, projevy z expanze, sklon k recidivám

Adenom z „nulových buněk“ – ve vyšším věku, detekce až ve fázi makroadenomu, bez horm. aktivity  
**Kraniofaryngeom**

- benigní dlaždicobuněčný solidní nebo cystický nádor tureckého sedla
- vychází z embryonálních zbytků dlaždicového epitelu faryngeální výchlípky; nejvíce ve 2.děkadě
- často se šíří extraselárně – panhypopituitarismus, poruchy zraku
- jedná se o lokálně agresivní nádor - prognóza závisí výrazně na velikosti nádoru v době diagnózy a na možnosti radikálního chirurgického výkonu. Inkompletní resekce je zdrojem recidiv; maligní transformace je ale vzácná.

## **Maligní**

### **Karcinom hypofýzy**

- extrémně vzácné – vznikají většinou malignizací adenomu, méně často bez anamnézy adenomu
- až 3/4 mají hormonální produkci
- kritérium malignity = metastazování – většinou jen v likvoru, vzácně metastázy lymfogenně na šíji a krku, hematogenně do jater a kostí

### **Neurohypofyzární syndromy**

- neurohypofýza secernuje antidiuretický hormon (ADH, vazopresin) a oxytocin.
- výpad sekrece při přerušení stopky hypofýzy nebo při její destrukci (nádor, zánět, metastázy)
- pokud je porušena jen stopka a jsou zachovány hypotalamické struktury – přechodný jev
- poruchy sekrece ADH vyvolají diabetes insipidus s polyurií, polydipsií a v krajním případě pak i dehydratací – nedostatek vazopresinu zamezí koncentrování moče v ledvinách.
- potlačená sekrece oxytocinu nemá mimo graviditu a laktaci zřejmé projevy.
- nadprodukce ADH (SIADH, syndrom hyponatrémie Schwartz-Bartterův)
  - o klinickými příznaky se jedná o tzv. „otravu vodou“
    - o projeví se nauzeou, zvracením, svalovou slabostí, psychickými změnami, ztrátou chuti k jídlu, v těžších případech nastupuje bulbární paralýza, křeče a kóma.
    - o neléčená hyponatrémie ohrožuje pacienta zejména edémem mozku.
- nádory neurohypofýzy jsou podstatně vzácnější než nádory adenohypofýzy.
  - o z gliových buněk - tzv. pituicytomy,
  - o z hvězdovitých folikulárních buněk přiřazovaných dříve adenohypofýze - tzv. vřetenobuněčné onkocytoomy a nádory z granulárních buněk

## 41. Nádory dřeně nadledvin a abdominálních ganglií

### Nenádorové změny

**Hyperplazie** – vždy bilaterální, uzlovité nebo difúzní; většinou součástí MEN II a je považována za prekursor vzniku feochromocytomu, provázena hyperfunkcí dřeně - může vyvolávat symptomy z nadbytku sekrece katecholaminů

### Nádory

#### Neuroblastom

- = vysoce maligní nádor dětského věku
- **Výskyt:** většinou kolem 4. roku života, výjimečně i u dospělých
- růst je rychlý, s časnou generalizací a tendencí k lokální progresi; metastázy především krevní cestou do jater a kostí
- **MA:** od menších než 1cm v průměru až po objemné masy, obvykle měkké, bělavé nebo šedorůžové barvy, často regresivní změny (nekrózy, hemoragie, kalcifikace)
- **MI:** malé buňky s hyperchromními jádry a malým množstvím cytoplazmy. Mezi nádorovými buňkami – eozinofilní matrix z vzájemně propletených neuritických výběžků.
- **Prognóza** závisí od přítomnosti nezralé komponenty, dále na věku a klinickém stagingu

#### Ganglioneurom

- Benigní nádor z Schwannových a gangliových buněk
- **MA:** dobře ohraničené, ale neopouzdržené, pomalu rostoucí; šedobílá až nažloutlá barva, konzistence tuhá a pružná
- **MI:** Schwannovy buňky tvoří proplétající se provazce s kolagenem; gangliové buňky rozptýleny po nádoru jednotlivě nebo v skupinkách

#### Feochromocytom (chromafinní paragangliom)

- Nádor z chromafinních buněk, nejčastěji dřeně nadledvin; v 10% extraadrenální
- Převážně jsou benigní, maligní tvoří 10% z celkového počtu
- **Výskyt:** možný v každém věku, nejčastěji 4. a 5. dekáda, děti postiženy asi v 10%
- Sporadické – jednostranné, solitární; bilaterální – MEN IIA, IIB
- **MA:** ostře ohraničený, někdy opouzdržený, solidní struktura, pružná konzistence; průměrná velikost 3-5cm; na řezu šedobílý, podobný normální dření; ve větších jsou časté sekundární změny – edém, hemoragie, nekróza
- **MI:** Chromafinní buňky; alveolární uspořádání – nádorové buňky obklopeny vazivovou kóstrou bohatou na kapiláry; dále trabekulární nebo solidní uspořádání; cytoplazma eosinofilní a granulovaná; neurosekreční granula. Kromě chromafinních buněk jsou v nádoru přítomny buňky sustentakulární – jejich počet se s malignitou snižuje

- **Prognóza:** nejspolehlivější známkou malignity je přítomnost metastáz – regionální mízní uzliny, axiální skelet, játra, plíce a ledviny
- **KO:** paroxysmální hypertenze, pocení, tachykardie, bolesti hlavy
- **Komplikace:** příčinou smrti často bývá krvácení do mozku jako komplikace hypertenze

#### **Extraadrenální paraganglia - paragangliomy**

- stejný embryonální původ jako dřeň nadledviny
- sympatická paraganglia lokalizována kolem paravertebrální osy a sledují průběh sympatiku
- paraganglia hlavy, krku a mediastina souvisejí s parasympatikem
- paragangliomy – nádory paraganglií
  - mohou se vyskytovat na všech místech výskytu norm. paraganglií
  - většina paragangliomů vycházejících ze sympatických paraganglií jsou **chromafinní** – funkčně aktivní, produkce katecholaminů;
    - paraganglia na hlavě a krku většinou achromafinní a nefunkční
    - MA, MI a biologické chování stejné jako u feochromocytomu
    - maligních asi 10%

## 42. Prekancerózy a nádory kůže

### Nádory epidermis spojené s infekcí HPV

- z dlaždicového epitelu, vyvolána virovou infekcí hl. HPV virem
- některé z nich jsou prokázané prekancerózy

#### Verruca vulgaris

- bradavice způsobena infekcí HPV typu 1,2, 4 a 7, plochá forma HPV typu 3 a 10
- infekce se šíří přímým kontaktem
- **MA:** papula s drsným povrchem (papilom rohovějící dlaždicového epitelu)
- riziko maligní transformace nehrozí
- léčí se mražením, leptáním, excizí, vyškrábnutím
- **MI:** epidermální hyperplazie, papilomatóza s hyperkeratózou a parakeratózou a koilocytózou (virová alterace keratinocytů, která se projevuje jako zvětšené bb. s pyknotickým jádrem obklopeným světlým halo)
- v okolí může být zánětlivá reakce

#### Condyloma acuminatum

- sexuálně přenosná choroba, onemocnění virové etiologie – HPV typu 6 a 11, pokud se jedná o typy 16,18 nebo 33 - riziko maligního zvrhnutí
- **MA:** léze větší než běžné bradavice, postihují genitální a perigenitální sliznice (vulva, vagina, cervix uteri, penis, perianální oblast)
- často je přítomna dysplazie děložního čípku
- **MI:** verukózní dlaždicob. papilom s koilocytózou a různě výrazným zánětlivým infiltrátem

### Benigní nádory epidermis

#### Seboroická keratóza

- **MA:** tvoří vyvýšené hnědavé léze, mnohočetné, mastné na omak (keratinové koule), přirovnání ke kouskům vosku nalepeným na kůži, často u starších osob
- **MI:** vyvýšené útvary složené z bazaloidních (malých, okrouhlých) keratinocytů
- malé cysty obsahující keratin (keratinové koule)
- přechod mezi okrouhlými bazaloidními bb. nádoru a keratinovými lamelami keratinových koulí = abruptní keratinizace - nádor je často pigmentovaný

## Jiné léze

### Molluscum contagiosum

- etiologie: poxviry, drobné papule s centrální vkleslinou, mnohočetné, často u dětí
- **MI**: drobná invaginace epidermis s vějířovitou akantózou, epidermální bb. obsahují nápadné velké intracytoplazmatické inkluze

### Pseudoepiteliomatózní hyperplazie

- léze v blízkosti chronické kožní iritace, př. chronický zánět (ulcerace, píštěl) nebo nádor
- **MA**: léze připomínají karcinom, hojí se po odstranění vyvolávající příčiny, vyvýšené plošky různé velikosti
- transformace ve spinocelulární karcinom je možná, často se také vyskytuje v blízkosti nádorů (spinocelulární karcinom v okolí píštělí nebo nad myoblastovým myomem jazyka)
- **MI**: nepravidelná epidermální proliferace bez výraznějších epitelových atypií, mitózy, v blízkosti zánět nebo nádor

## Epidermální karcinomy in situ

### Solární keratóza

- kožní léze odpovídající spinocelulárnímu karcinomu in situ: proces vyskytující se pouze na sluncem poškozené kůži
- **MA**: šupinaté, erytematózní plochy a plaky různé velikosti v insolačních oblastech (obličej, předloktí, dorza rukou), solární degenerace elastiky, nejčastější maligní kožní proces
- může progredovat v invazivní spinocelulární karcinom
- **MI**: hyperkeratóza, parakeratóza, nepravidelná proliferace epidermis, epidermis je někdy silně atrofická, jindy rozšířená, keratinocyty jeví dysplastické změny a proliferují  
→ hlavně v oblasti dolní dermis a ve folikulárním infundibulu

### Morbus Bowen

- karcinom in situ postihující epidermis v celé šíři
- **MA**: ostře ohraničená erytematózní ložiska napodobující zánětlivý proces
- lokalizace na penisu = Queyrathova choroba
- **MI**: epidermis je rozšířená, akantotická, často s hyperkeratózou a parakeratózou, epidermální bb. ztrácejí polaritu, jsou hyperchromatické, s atypiemi, mitotická aktivita je zvýšená (někdy i atypické mitózy)

### Bowenoidní papulóza

- proces spojený s infekcí HPV vyskytující se hl. u mladých žen

- **MA:** vícečetné papule na genitálu, připomínající vulgární veruky
- **MI:** epitel je rozšířený, s výraznými bb. atypii, karcinom in situ, nedochází k další progresi

#### Keratoakantom

- nádor z dlaždicového epitelu vyskytující se na kůži starších osob
- typicky rychlý růst hyperkeratizované léze knoflíkovitého tvaru, růst se po několika měsících zastavuje a potom nádor regreduje a jizví
- **MI:** infiltrativně rostoucí čepy nádorové dlaždicového epitelu pohárkovitě obklopují centrálně uložený hyperkeratizovaný čep. Vysoká mitotická aktivita včetně atypických mitóz, v okolí nádoru je zánět (shluky neutrofilů)
- klinicky se chová benigně, ale cytologicky vykazuje známky malignity

#### Xeroderma pigmentosum

- AR porucha mechanismu opravujícího poruchy DNA, které způsobuje UV záření
- 100x zvýšená incidence kožních maligních nádorů (bazaliomy, spinocelulární karcinom, melanomy)

### Maligní nádory kůže

#### Bazaliom

- **etiologie:** sluneční záření, zejména u starších osob v insolačních oblastech
- **MA:** noduly, plaký a nehojící se vředy, v okolí jsou dilatované cévy
- nádor může být i mnohočetný
- nemetastazuje, v zanedbaných případech infiltruje rozsáhlé plochy kůže a zasahuje hluboko do podkoží (někdy i do kosti), léčí se excizí do zdravé tkáně
- **MI:** infiltrující nádor z bb. o vysoké mitotické aktivitě, na periferii nádorových čepů se bb. palisádovitě řadí
- povrchová forma: tvoří jen lehce akantotická ložiska (maligní bb. jsou uloženy především epidermálně), tyto ložiska mají nepravidelný tvar a navzájem jsou spojena úzkými spojkami
- běžná forma: tvoří různě velké uzly v dermis (nodulární bazaliom) komunikující s epidermis

#### Spinocelulární karcinom

- maligní nádor z bb. typu stratum spinosum
- etiologie: sluneční záření, chemikálie (arsen, dehet) nebo dlouhotrvající zánět (př. v okolí píštělí u chronické osteomyelitidy)
- **MA:** vyvýšené, šupinaté, ulcerované léze jsou lokálně destruktivní
- nádor metastazuje relativně pozdě, je mnohem méně maligní než spinocelulární karcinom v jiných lokalizacích (kořen jazyka, jícen, plíce)

- **MI:** tvoří se hnízda neoplastických bb. nepravidelného tvaru s infiltrativním růstem, u dobře diferencovaných nádorů se tvoří typické keratinové perly nebo monocelulární keratinizace. Vysoká mitotická aktivita, celulární atypie, nádor invaduje do dermis

## Mezenchymové nádory kůže

### Dermatofibrom

- dermální nádor složený z fibroblastů, kapilár, histiocytů (i vícejaderných), často v rohožkovitě (storiformní) úpravě
- bývá prokazatelné i malé množství Fe
- **MA:** uzlík, v jehož rozsahu epidermis nepravidelně akantoticky proliferuje a může být hyperpigmentovaná
- benigní nádor, někdy považovaný za zvláštní formu chronického reaktivní zánětu po drobném poranění

### Dermatofibrosarcoma protuberans

- skládá se z nepravidelných pruhů fibroblastů, storiformně uspořádaných, septovitě zasahujících do podkoží
- mitoticky aktivní nádor, bývají atypické mitózy
- roste infiltrativně a často recidivuje, metastazuje vzácně
- Bednářův nádor: vzácná pigmentovaná varianta protuberujícího dermatofibrosarkomu

## Cévní nádory a malformace

- dětský věk: spíše různé formy cévních malformací rozvíjející se postupně, dospělí: benigní a maligní cévní nádory
- **kapilární hemangiom**
  - o skládá se z nakupených tenkostěnných cévních lumen různého kalibru
  - o v nezralých oblastech jsou přítomny pouze endotelie, některé s dutinkami v cytoplazmě
    - o nádor není opouzdřený, hranice jsou neostré
    - o některé formy vznikají při narození a postupně regredují
- **povrchové kapilární malformace**
  - o př. naevus flammeus (oheň): výskyt častěji na krku a obličeji, zpočátku jsou nenápadné
  - o tvoří tmavě červené skvrny až uzlovitá, vyklenutá ložiska
- **pyogenní granulom**
  - o reaktivní cévní hyperplazie či nádor vznikající někdy po traumatech
  - o **MI:** odpovídá lobulárně uspořádanému kapilárnímu hemangiomu

- **bacilární angiomatóza**
- o reaktivní kapilární proliferace u imunokompromitovaných osob (u AIDS)
- o vyvolána Bartonella henselae
- o klinický projev: vícečetné angiomatózní papule
  - o **MI:** ve zduřelých endoteliích zánětlivě infiltrovaného hemangiomu jsou bazofilní shluky bakterií. Léze mizejí po ATB
- **Kaposiho sarkom**
  - o cévní nádor vyskytující se v několika formách, dnes je hlavně v rámci dlouhodobé imunodeficiency (AIDS)
  - o v nádorových bb. lze prokázat herpesvirus (HHV-8)
  - o klinický projev: skvrny → stadium plaků → stadium nádoru
  - o **MI:** nepravidelná tenkostěnná cévní lumen mezi snopci kolagenu, které obklopují i dříve existující cévy
  - o postupně se zmnožují cévní lumen i endotelové větvení bb., v nádorovém stadiu jsou nádorové uzly tvořeny solidními poli větvenitých bb.
  - o progres je pomalá, osud je ovlivněn dalšími komplikacemi
- **angiosarkom kůže**
  - o typické lokalizace: hlava, obličej starších osob, v terénu lymfostázy (typicky po mastektomii), v oblastech po radiaci
  - o počáteční stadia připomínají hematom → poté vzniká edém a ulcerace
  - o **MI:** u diferencovaných forem jsou přítomna nepravidelná cévní lumen s výrazně atypickými endoteliemi
  - o u méně diferencovaných forem převládá solidní růst, kde cévní charakter nádoru nemusí být zřejmý
  - o růst je vždy infiltrativní a prognóza špatná

## Kožní lymfomy

### Mycosis fungoides

- nehodgkinský lymfom T-řady
- chronická na léčbu příliš nereagující choroba
- zpočátku erytematózní plochy, později vyvýšená ložiska nepravidelného tvaru - červenohnědá, někdy ulcerovaná
- **MI:** na začátku nespecifický, později je přítomen epidermotropní infiltrát (tj. do epidermis pronikající) složený z atypických T-lymfocytů a větších elementů (mykoidní bb. )
- Pautrienovy mikroabscesy: drobné skupinky bb. v epidermis, jsou patognomonické

## Pigmentové névy a melanom

- Zbarvení melaninem může být způsobeno:
  - nakupením melanocytů – névus, melanom
  - zvýšenou aktivitou melanocytů – opálení, piha ○ zmnožením melanocytů v epidermis – lentigo simplex
  - zmnožením melanocytů v nádoru – pigmentované seboroické keratózy, bazaliomy a jiné
  - průnikem melanocytů do dermis při destrukci baz. membrány – inkontinence pigmentu u lichen ruber, erythema dyschromicum perstans

## Pihy (ephelides)

- Malé hnědé makuly roztroušené zpravidla na kůži vystavené slunci, zejména na obličeji, po slunečním záření tmavnou; častěji se vyskytují u světlolasých jedinců
- **MI:** hyperpigmentace bazální vrstvy bez zmnožení melanocytů

## Melanocytární névy

- Hnědě zbarvené kožní útvary složené z nakupených melanocytů, často (ale ne vždy!) je přítomen melanin, který se nachází v melanocytech nebo dermálních histiocytech (melanofázích)
- melanocyty – velmi polymorfní buňky, tvar okrouhlý až vřetenitý, velikost kolísá od malých buněk až po velké elementy; některé mají dendritické výběžky (modrý névus) □ Několik variant:
  - **Lentigo simplex** – skvrny na kůži dospělých, netmavnou po oslunění; podkladem je hyperpigmentovaná bazální vrstva, akantóza a zmnožené melanocyty
  - **Junkční névus** – pigmentovaná makula s hnízdy melanocytů ve str.basale (junkční zóna) ○ **Smíšený névus** – kombinovaná forma s melanocyty v junkční oblasti epidermis a v dermis ○ **Intradermální névus** – melanocytární névus, kde je dokončena migrace melanocytů z junkční oblasti do dermis. Intradermálně umístěná ložiska melanocytů jsou oddělena vazivem od epidermis (normálního vzhledu)
  - **Halo névus** – névus obklopený a prostoupený lymfocytárním infiltrátem, melanocyty jsou destruovány a névus může i zcela zmizet; halo – lem bledé kůže kolem névu
  - **Kongenitální névus** – přítomen od narození, někdy může být rozsáhlý a ochlupený; obrovské névy jsou obtížně léčitelné – rostou spolu s dítětem; hrozí nebezpečí maligní transformace
  - **Modrý névus** (melanocyty s dendritickými výběžky) – vrozený, od samého počátku intradermálně umístěný; klinicky jako modravá skvrna, zpravidla menší než 5mm; prakticky všechny jsou benigní; melanoblastomy z modrých névů jsou nesmírně vzácné
  - **Névus Spitzové** – benigní névus z atypicky vyhlížejících melanocytů, mitoticky aktivních ○ **Dysplastický névus** – nejčastější prekursor maligního melanomu; aberantní histologické rysy; avšak 80% melanomů vzniká de novo

## Maligní melanom

- Vysoce maligní nádor vycházející z melanocytů, k jeho špatné pověsti přispívá malá léčebná ovlivnitelnost a někdy nevypočitatelné klinické chování

- **Incidence:** roste rychleji než u jiných nádorů, z dětí narozených v roce 1990 bude mít asi 1% melanom; nejspíše se na tom podílí UV záření
- Výhoda je, že se diagnostika přesouvá do velmi časných fází lézí a proto se prognóza zlepšuje, dosud nejlepší léčba je chirurgická excize
- **Etiologie:** ohroženy především osoby se světlou pletí a světlými vlasy, které se špatně opalují; dále osoby s pozitivní rodinnou anamnézou a osoby s velkým počtem névů (normální počet je cca 20)
- **Prekurzorové léze** – xeroderma pigmentosum, velké kongenitální névy
- **KO:** postihuje především sluncem poškozené oblasti kůže, ale i hluboké měkké tkáně – světlobuněčný sarkom – retina, jícen, anorektální oblasti,...);
- **MA:** časný melanom – vypadá jako mateřské znaménko s nepravidelnými okraji, nepravidelně zbarvené, svědí, někdy i bolí a postupně se zvětšuje; pokročilý melanom – ulcerující, zpravidla tmavě zbarvený
- **Metastázy** – ÚPLNĚ VŠUDE!!! i atypické lokalizace – myokard, stěna žaludku, tenké střevo,...
- **MI:** atypické melanocyty, velká jádra, výrazná jadérka, v cytoplazmě zrnka melaninu; melanocyty roztroušeny nepravidelně v různých výškách epidermis

### Formy maligního melanomu

- Typický postup: melanom in situ (intraepidermální fáze), radiální fáze (laterální šíření s invazí do papilární dermis), vertikální fáze (invaze do retikulární dermis)
- **Lentigo maligna melanom** – zpravidla na obličeji starších osob, progresse z radiální do vertikální fáze pomalá a nádor může dosáhnout rozměrů až 6cm; klinicky se jeví jako nepravidelná hnědá skvrna
- **Povrchově se šířící melanom** – nejběžnější forma, tvoří hnízda melanocytů v junkční oblasti, v počátečních fázích roste do šířky, později začne pronikat hlouběji do dermis (vertikální fáze růstu s tvorbou nodularity), s progresí nádoru se zhoršuje prognóza
- **Nodulární melanom** – roste vertikálně od počátku! (nemá horizontální růstovou fázi), brzy invaduje a jeho prognóza je špatná
- **Akrální lentiginózní melanom** – vzácný (1%), vyskytuje se na ploskách nohou, na dlaních.
- **Amelanotický melanom** – s enzymovou bloádou ve tvorbě pigmentu, světle šedý, chování je stejné jako u pigmentované formy, vypadá jako jiné nádory kůže

### Prognostické indikátory

- Metastázy se mohou objevit i více než 10let od zdánlivého vyléčení původního ložiska
- **Klasifikace podle Breslowa** – založena na vzdálenosti místa nejhlubšího invaze v dermis od str.granulosum v milimetrech; jednodušší a spolehlivější než podle Clarka ○ < 0,75mm = 5let přežívá 95% ○ > 3mm = 5let přežívá méně než 50%
- **Klasifikace podle Clarka** – založena na odhadu hloubky nádorové infiltrace vzhledem k okolním tkáním
- **Vzdálené metastázy** – nejhorší prognostický příznak
- **Lymfocytární reakce** – prognóza je lepší, když je lymfocytární infiltrát přítomen ve spodině celého nádoru

- **Lokalizace** – melanomy na končetinách mají většinou lepší prognózu
- **Regrese** – některé melanomy podléhají regresi a primární ložisko může kompletně vymizet, tyto nádory mají však stejnou nebo ještě horší prognózu
- **Pohlaví** – ženy přežívají více než muži
- Nádor špatně reaguje na chemoterapii i radioterapii
- nejúčinnější léčbou je včasná excize s volnými resekčními okraji (podle velikosti do 2cm)

**Tab. 16.1. Hloubka invaze melanomu podle Clarka**

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>   | nádor <i>in situ</i> ; roste jen laterálně;<br>100 % pacientů vyléčí totální excize  |
| <b>II</b>  | invaze do papilární dermis; lokální excize,<br>dobrá prognóza                        |
| <b>III</b> | nádor zasahuje papilární dermis; retikulární<br>dermis nepostížena; prognóza nejistá |
| <b>IV</b>  | invaze do retikulární dermis                                                         |
| <b>V</b>   | invaze do podkožního tuku; průměrné přežití<br>méně než 5 let                        |