

ONKOLÓGIA

VYPRACOVANÉ OTÁZKY Z PATOLÓGIE

OBSAH

1. NÁDORY PRAVÉ A NEPRAVÉ. DEFINÍCIA, PRÍKLADY, TRIEDENIE NÁDOROV PODĽA HISTOGENÉZY	3
2. KRITÉRIA BENIGNITY A MALIGNITY NÁDOROV, METASTÁZY, PREDIKTÍVNE A PROGNOTICKÉ ZNAKY, TNM KLASIFIKÁCIA.....	6
3. NÁDORY CIEV = VASKULÁRNE NÁDORY	13
4. NÁDORY TUKOVÉHO TKANIVA.....	15
5. NÁDORY SVALOVINY	17
6. MEZENCHYMÁLNE NÁDORY.....	19
7. NÁDORY EPITELOVÉ	24
8. NEUROEKTODERMÁLNE NÁDORY	28
9. KARCINÓMY Z DLAŽDICOVÉHO EPITELU.....	32
10. KARCINOMY ŽLAZOVÉHO EPITELU, ADENOKARCINOMY (NAJČASTEJŠIE LOKALIZÁCIE, MAKRO A MIKRO TYPY)	34
11. SARKÓMY	36
12. ZMIEŠANÉ NÁDORY A TERATOMY.....	40
13. PIGMENTOVÉ NÉVY A MELANOBLASTOM	44
14. GESTAČNÁ TROFOBLASTICKÁ NEMOC	48
15. NÁDORY DETSKÉHO VEKU	52
16. PREKANCERÓZY A NÁDOROVÉ METASTÁZY (ZÁKLADNÉ TYPY, MIKRO A MAKRO POROVNANIE).....	55
17. PREHL'AD LEUKÉMII	60
18. MALIGNÉ LYMFÓMY	65
19. MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDRÓM A MYELOPROLIFERATÍVNE CHOROBY	71
20. NÁDORY NOSA, PARANASÁLNYCH DUTIN, LARYNGU (PRAVÉ AJ NEPRAVÉ)	75
21. NÁDORY PLŮC	81
22. PREKANCERÓZY A KARCINÓMY ZAŽÍVACIEHO TRAKTU (PREHL'AD, TYPICKÉ LOKALIZÁCIE, ROZDIELY V BIOLOGICKEJ AKTIVITE).....	86
23. NÁDORY DUTINY ÚSTNEJ A SLINNÝCH ŽLIAZ	90
24. NÁDORY ŽALÚDKA.....	95
25. NÁDORY ČRIEV	99
26. NÁDORY ŽLČNÍKA A PANKREASU	104
27. NÁDORY JATER PRIMÁRNE A SEKUNDÁRNE	109
28. NÁDORY A PREKANCERÓZY MOČOVÉHO MECHÚRA.....	111
29. NÁDORY LEDVIN	113
30. NÁDORY VARLAT A PROSTATY.....	116
31. PREKANCERÓZY A NÁDORY ŽENSKÉHO GENITÁLU	121
32. PREKANCERÓZY A NÁDORY DELOHY.....	125
33. CYSTY A NÁDORY OVÁRIA	132
34. NÁDORY KOSTÍ A KLBOV	140

35. FIBROCYSTICKÁ NEMOC, PREKANCERÓZY PRSNÍKA	147
36. NÁDORY PRSNÍKA	149
37. ZÁNETY A HYPERPLÁZIA ŠTÍTNEJ ŽLÁZY, NÁDORY ŠTÍTNEJ ŽLÁZY	155
38. NEUROGÉNNE NÁDORY (PREHL'AD, PODROBNEJŠIE NÁDORY PERIFERNÉHO NERVSTVA A VEGETATÍVNEHO NERVSTVA).....	160
39. NÁDORY CNS A JEHO OBALOV (PREHL'AD A ZÁKLADNÉ CHARAKTERISTIKY)	164
40. NÁDORY HYPOFÝZY (PREHL'AD A ZÁKLADNÉ CHARAKTERISTIKY)	168
41. NÁDORY DRENE NADLEDVIN A ABDOMINÁLNYCH GANGLIÍ	171
42. PREKANCERÓZY A NÁDORY KOŽE	173

Otázky boli vypracované podľa zadania skúškových otázok z ÚKMP. Ako zdroj informácií bola použitá literatúra:

- ZÁMEČNÍK, Josef, ed. *Patologie*. Praha: LD, s.r.o. – PRAGER PUBLISHING, 2019. Učebnice pro lékařské fakulty. ISBN 978-80-270-6457-1.

Za případné chyby a za délku některých otázok sa autor vopred ospravedlňuje. Veľa šťastia.

1. NÁDORY PRAVÉ A NEPRAVÉ. DEFINÍCIA, PRÍKLADY, TRIEDENIE NÁDOROV PODĽA HISTOGENÉZY

DEFINÍCIA:

- **ONKOLÓGIA** = náuka o nádoroch
- **NÁDOR** = tkanivová masa, ktorá vzniká v dôsledku excesívnej, nekoordinovanej a autonómnej proliferácie transformovaných buniek
 - o miestne neregulovaný rast tkaniva o autonómnej povahe
 - o „tkanivová masa“ – neplatí u leukémie!
 - o = tumor, novotvar, neoplázia, neoplazma, (blastom)
 - o intraepitelová neoplázia = predstupeň nádoru!
- dedičná genetická zmena predávaná ďalším generáciám nádorových buniek = **KLONALITA**
- rast nádoru pokračuje, aj keď spúšťajúci mechanizmus už prestal pôsobiť!
- každý nádor je zložený z:
 - o **PARENCHÝM**
 - proliferujúce nádorové bunky
 - určuje biologické chovanie nádoru a histopatologický typ nádoru
 - o **STROMA**
 - väzivo, cievy (nádory potrebujú kyslík k tomu, aby mohli rásť)
 - desmoplázia (prerastanie nádoru do stromy, charakteristické pre nádory), skirhus
- proliferácia nádorových buniek uniká regulačným mechanizmom
 - o je ireverzibilná
 - o nezávisle pokračuje aj po tom, čo stimul, ktorý k rozvoju proliferácie viedol, vymizol
- schopnosť vyhnúť sa fyziologickému zániku buniek v tkanive apoptózou, či cestou autofágie
- väčšina nádorov je na začiatku svojho vývoja monoklonálna = celá populácia nádorových buniek vznikla pôvodne z jednej bunky
 - o v pôvodnej bunke nastala iniciačná neletálna genetická porucha, ktorá je potom prenášaná aj do dcérskych buniek v nádorovej populácii
- kvôli genomickej nestabilite buniek dochádza k akumulácii ďalších genetických aj epigenetických zmien a nádor získava agresívnejší fenotyp = tzv. **PROGRESIA NÁDORU**
- populácia nádorových buniek sa časom stáva heterogénna = tzv. **KLONÁLNA EVOLÚCIA**
 - o podkladom nádorovej heterogenity

CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI NÁDOROVÝCH BUNIEK

- **AUTONÓMIA** nádorového rastu
 - o bunky sú rezistentné k fyziologickým regulátorom bunkového cyklu a apoptózy
- **NEOBMEDZENÝ REPLIKAČNÝ POTENCIÁL** („nesmrteľnosť“)
 - o bunky zdravého tkaniva majú len obmedzený replikačný potenciál a po určitom počte bunkových cyklov dochádza k ich zániku (bunková senescencia, apoptóza)
- **SCHOPNOSŤ UNIKAŤ DOHL'ADU IMUNITNÉHO SYSTÉMU**
- **ANGIOGENÉZA**
 - o pre zaistenie svojho metabolizmu dokážu indukovať proliferáciu endotelí a vznik nových ciev
 - o zaistenie dostatku živín a kyslíka
- **ENERGETICKÝ METABOLIZMUS**
 - o nádorové bunky dokážu preprogramovať svoj energetický metabolizmus tak, aby boli pokryté ich extrémne vysoké nároky na energiu – a to na úkor hostiteľského organizmu
 - o selekčná výhoda nádorových buniek v kompetícii o živiny a priestor
- **SCHOPNOSŤ MIGROVAŤ A INFILTROVAŤ OKOLITÉ TKANIVÁ**
 - o najmalígnejšie nádory majú schopnosť opustiť priestor primárneho vzniku a zakladať ložiska vo vzdialených tkanivách = **METASTÁZOVANIE**

MORFOLOGICKÉ VLASTNOSTI NÁDOROV

- chromozomálna aberácia
- zmeny štruktúry buniek (anizocytóza, anizokaryóza)
- zvýšená mitotická aktivita
- porucha diferenciácie (= ako veľmi nádor pripomína pôvodné zdravé tkanivo)
 - o všetky bunky sa diferencujú určitým smerom
 - o porušená diferenciácia – vyvíja sa iným smerom

- nové antigény charakteristické pre daný nádor
- produkcia rôznych látok a hormónov
- schopnosť invázie a infiltratívneho rastu
- metastázovanie

SPÔSOBY RASTU NÁDOROV:

1. UNICENTRICKÝ – 1 nádor v 1 orgáne
 2. PLURICENTRICKÝ – niekoľko súčasne vznikajúcich ložisiek nádoru v 1 orgáne
 3. MULTIPLICITNÝ – niekoľko typov nádorov v niekoľkých orgánoch
- a) EXPANZÍVNY rast – benígne nádory
b) INVAZÍVNY rast – malígne nádory
- I. ENDOFYTICKÝ – v hlbokých partiách
II. EXOFYTICKÝ – na povrchu, prognosticky priaznivejší

TERMINOLÓGIA

- KARCINÓM = epitelový malígny nádor
- NÁDOR = akékoľvek onkologické ochorenie bez ohľadu na biologické chovanie a pôvod
 - o novotvar, neoplazma, neoplasia, neoplázia – synonymá
 - o = tkanivová masa rastúca autonómne a nekoordinovane
 - o malígny, benígny, semimalígny (hraničný)
- TUMOR = akékoľvek lokalizované zväčšenie alebo zdurenie orgánov, či tkaniva (nádorové aj nenádorové)
 - o napr. zánet, hyperplázia ale aj nádorové bujenie
 - o „nenádorové“ tumory = pseudotumory
 - lézia, ktorá imituje nádorové ochorenie
- PREKANCERÓZA = predstupeň nádoru
 - o morfológická alterácia tkaniva, v ktorej je zvýšené riziko vzniku malígneho nádoru
 - o príklad:
 - DYSPLAZIA
 - cytologické/mikroskopické zmeny buniek, prekanceróza
 - intraepitelová neoplázia, karcinóm in situ
 - low grade (LG), high grade (HG)
 - mierna, stredná, ťažká
 - CIN, VIN, VaIN, PIN, PaIN
 - CHRONICKÉ ZÁNETY
 - napr. chronická gastritída, Barretov jícen, chronická fajčiarska bronchitída, chronická alkoholická pankreatitída
 - HYPERPLASTICKÉ LÉZIE
 - napr. hyperplázia korporálneho endometria (vplyvom hormónov) → adenokarcinóm
 - NIEKTORÉ BENIGNÉ NÁDORY
 - napr. adenomy hrubého čreva (polypy)

KLASIFIKÁCIA

- úlohou patológa je morfológicky (eventuálne cytologicky, imunohistochemicky alebo molekulárne – geneticky) dané tkanivo preskúmať a určiť TYPING, GRADING A STAGING nádoru
 - o TYPING = histologické určenie typu nádoru
 - o GRADING = určenie stupňa diferenciácie
 - o STAGING = určenie štádia ochorenia
 - najčastejšie TNM systém:
 - T = veľkosť nádoru
 - N = rozsah metastatického poškodenia lymfatických uzlín
 - M = rozsah vzdialených metastáz
 - gynekologická klasifikácia FIGO
- Z hľadiska biologického chovania:
 1. BENIGNÉ NÁDORY

2. MALIGNÉ NÁDORY
3. HRANIČNÉ NÁDORY (borderline)

- Z hľadiska histogenetického:
 - A) MEZENCHÝMOVÉ NÁDORY - vychádzajú zo spojiva
 - B) EPITELOVÉ NÁDORY = KARCINOMY - vychádzajú z epitelu
 - C) NEUROEKTODERMOVÉ NÁDORY - vychádzajú z neuroektodermových buniek – napr. malígny melanóm
 - D) GERMINÁLNE NÁDORY - vychádzajú z germinálnych buniek – postihujú predovšetkým gonády, ale môžu sa vyskytovať aj inde (napr. mediastinum)
 - E) CHORIOKARCINOM - vychádza z trofoblastu, často je súčasťou zmiešaných nádorov
 - F) MEZOTELIOM - vychádza z mezotelu, postihuje pleuru, peritoneum a tunica vaginalis testis
- Z hľadiska lokalizácie/progresie
 1. PRIMÁRNE NÁDORY – vznikajú v mieste vzniku
 2. SEKUNDÁRNE NÁDORY – metastázy vo vzdialených lokalizáciách

BENIGNÉ NÁDORY

- palpačná bulka/masa (napr. podkožný lipom) – neplatí len pre benígne nádory
- obštrukcia dutého orgánu (napr. adenom Vaterskej papily), neplatí len pre benígne nádory
- nadprodukcia hormónov (adenom prítitného telieska)
- tlaková atrofia okolitých štruktúr (adenom ŠŽ, tumory CNS)

MALIGNÉ NÁDORY

- lokálne prejavy (nekróza, krvácanie, ischémia, obštrukcia, infiltrácia ďalších orgánov)
- metastázy (patologické fraktúry kostí, zlyhávanie orgánov, respiračné zlyhanie)
- nádorová kachexia (slabosť, chátranie, anémia, anorexia, kachexíny)
- paraneoplastické syndrómy
 - porucha hemokoagulácie
 - endokrinné syndrómy
 - autoimunitné syndrómy

2. KRITÉRIA BENIGNITY A MALIGNITY NÁDOROV, METASTÁZY, PREDIKTÍVNE A PROGNOTICKÉ ZNAKY, TNM KLASIFIKÁCIA

Delenie podľa charakteru **BIOLOGICKÉHO CHOVANIA**:

- **BENIGNÉ (NEZHUBNÉ)** nádory
- **MALIGNÉ (ZHUBNÉ)** nádory
- tzv. **POTENCIÁLNE maligne nádory**:
 - nádory hraničnej malignity
 - nádory neistého biologického chovania
 - väčšinou sa chovajú benígne, ale majú v niektorých prípadoch schopnosť rozvinúť vlastnosti malígneho nádoru

	BENIGNÝ	MALIGNÝ
RÝCHLOSŤ RASTU	pomalá	rýchla
DIFERENCIÁCIA	vysoký stupeň diferenciácie	nízky stupeň diferenciácie
VZŤAH K OKOLITÉMU TKANIVU	ohraničený, môže mať väzivové (pseudo)puzdro	neohraničený, invazívny rast do okolitého tkaniva
METASTÁZY	NIE	ANO

BENIGNÉ NÁDORY:

- menej komplexné na genetickej úrovni (menší počet mutácií, geneticky stabilné); majú menšiu tendenciu k akumulácii dodatočných mutácií v čase
- len málokedy progredujú do malígnych (malígne nádory vznikajú skôr de novo, často v teréne premaligných lézií = prekanceróz)

RÝCHLOSŤ NÁDOROVÉHO RASTU

- **BENIGNÉ NÁDORY**
 - rastú pomalšie ako malígne nádory
 - rast môže byť dočasne povzbudený (napr. rast *benígneho leiomyomu delohy* môže akcelerovať v priebehu tehotenstva alebo iných stavov so zmenami hormonálnych hladín, naopak rast takéhoto nádoru môže spomaliť/ zastaviť v menopauze)
- **MALIGNÉ NÁDORY**
 - vyššia rastová aktivita
 - rýchlosť je úmerná jeho diferenciácii a anaplázii
 - charakteristiky rastu konkrétnych malígnych nádorov sa líšia
 - väčšinou rastú niekoľko mesiacov až rokov pred svojou klinickou manifestáciou
 - ak dôjde k náhlemu zväčšeniu objemu nádorového tkaniva, je tomu väčšinou kvôli sekundárnym cirkulačným zmenám v centre nádoru (prekrvácanie, edém alebo nekróza)
 - vlastný proces delenia nádorových buniek nie je rýchlejší ako delenie u nenádorových buniek (naopak)
 - rýchlosť rastu celej nádorovej masy ovplyvňuje vysoká proporcia buniek, ktoré sú v bunkovom cykle mimo Go fázu = tzv. PROLIFERATÍVNA FRAKCIA
 - rýchlosť rastu malígnych nádorov ovplyvňuje tiež schopnosť nádoru zaistiť si lokálny prísun kyslíka a živín angiogenezou (ak to nie je možné, môže časť buniek prejsť do kľudového štádia – Go fázy)

BIOLOGICKÉ CHOVANIE

- **BENIGNÉ NÁDORY**
 - rastú expanzívne – nádorová masa je ohraničená, nádor neinfiltuje okolité tkanivá, skôr ich roztláča
 - častý vznik väzivového puzdra
 - pohyblivosť nádoru voči okolitému tkanivu
 - nikdy nemetastazujú
- **MALIGNÉ NÁDORY**
 - tendencia k prerastaniu do okolia
 - lokálny rast môže mať 2 podoby:
 - **INVAZÍVNY RAST** – častejší
 - nádorové tkanivo ničí a nahrádza normálne tkanivo
 - **INFILTRATÍVNY RAST** – do okolitého tkaniva prerastajú (infiltujú) nádorové bunky
 - pôvodná štruktúra tkaniva môže zostať zachovaná
 - horšie patrné hranice medzi nádorom a okolitým tkanivom (problém pri operačných zákrokoch)
 - schopnosť zakladať metastázy vo vzdialených lokalizáciách (nie je podmienkou klasifikácie)

STUPEŇ DIFERENCIÁCIE A ANAPLÁZIE

- DIFERENCIÁCIA NÁDOROVÝCH BUNIEK = rozsah, ktorým nádorové bunky pripomínajú svoje nenádorové bunkové analógy na úrovni morfolologickej a funkčnej

- ANAPLÁZIA = stupeň dediferenciácie
 - o ANAPLASTICKÉ NÁDORY – s najnižším stupňom diferenciácie
- BENIGNÉ NÁDORY
 - o skladajú sa z vysoko diferencovaných buniek
 - o sú svojou morfológiou obťažne odlišiteľné od svojich nenádorových protejškov
 - o stupeň diferenciácie tiež odráža zmeny vo funkčnej výbave nádorových buniek (benígne nádory ju väčšinou majú zachovanú)
 - napr. benígne nádory endokrinných žliaz majú zachovanú schopnosť hormonálnej funkcie (klinické príznaky vyvolané zvýšenými hladinami hormónov)
- MALIGNÉ NÁDORY
 - o nižší stupeň diferenciácie ako benígne nádory
 - o niektoré sú dobre diferencované a odlíšenie nádorových buniek od benígnych či nenádorových môže byť obtiažné
 - o existujú aj stredne diferencované a nízko diferencované malígne nádory
 - postupne rastie stupeň anaplázie až na úroveň nádoru nediferencovaného = anaplastického
 - o stupeň diferenciácie koreluje s ich vyššou proliferatčnou aktivitou, agresivitou a s nižšou funkčnou výbavou nádorových buniek
 - napr. dobre diferencované dlaždicovobunkové karcinómy majú schopnosť produkovať keratín, nízko diferencované dlaždicovobunkové karcinómy nerohovujú
 - podobne sa s rastúcim stupňom anaplázie u adenokarcinómov znižuje schopnosť hlienotvorby

Stupeň diferenciácie sa odráža na morfológii nádorového tkaniva:

- STUPEŇ ORGANOIDNÉHO USPORIADANIA TKANIVA
 - o dobre diferencované malígne nádory dokážu rekapitulovať usporiadanie východzieho tkaniva – napr. adenokarcinomy tubulárnych žliaz (napr. v GIT)
 - o s rastúcou anapláziou však dochádza k SOLIDIFIKÁCII (nádorové bunky rastú v SOLÍDNYCH PRUHOCH alebo ČEPOCH) či DISOCIÁCII (nádorové bunky rastú jednotlivito, bez kohézie k okolitým bunkám)
- CYTOLOGICKÉ ZNÁMKY ANAPLÁZIE = ATYPIE
 - o *Pleomorfia (polymorfia, anizocytóza)*
 - = kolísajúca veľkosť a tvar nádorových buniek v nádorovom tkanive
 - čím väčšia je pleomorfia, tým nižší je stupeň ich diferenciácie
 - o *Zvýšený nukleocytoplazmatický index*
 - jadrá nádorových buniek majú disproporčne veľké jadro v pomere k cytoplazme
 - pre svoj vzhľad sú označované ako nádory z malých tmavých/modrých buniek („small blue cell tumors“)
 - napr. malobunkový karcinóm pľúc
 - o *Anizonukleóza*
 - tvar jadier v tkanive malígnych nádorov je nepravidelný
 - v niektorých jadrách dochádza k precipitácii chromatinu pozdĺž jadrovej membrány a jadra potom získavajú tzv. vezikulárny vzhľad
 - o *Hyperchromázia jadier*
 - jadrový chromatin býva zmnožený a hrubo usporiadaný
 - kvôli zvýšenému množstvu nukleoproteínov sa jadra farbía hematoxylinom tmavšie /hyperchromázia/
 - o *Zmeny jadriok*
 - v jadre výrazné (prominentné) jadierko – zvýšená produkcia nukleoproteínov
 - o *Strata polarity*
 - napr. jadra epitelových buniek bývajú fyziologicky lokalizované blízko BM – adhézne molekuly, ktoré sú detekčné pri kancerogenéze – jadra v nádorových bunkách sú lokalizované náhodne (t.j. bez bazálnej polarity)
- MITOTICKÁ AKTIVITA
 - o čím nižšia je diferenciácia nádoru, tým je mitotická aktivita nádorových buniek vyššia
 - o prítomnosť mitotických figúr
 - o TYPICKÉ mitózy

- u nádorov aj nenádorových buniek
- v anafáze bipolárne – 2 tmavé pruhy kondenzovaného chromatinu (každý je tiahnutý k opačnému pólu deliaceho vretienka)
- ATYPICKÉ mitózy
 - charakteristický znak malígnych nádorov
 - môžu byť nesymetrické, tripolárne, kvadropolárne aj multipolárne

KLINICKÉ PREJAVY

- väčšina malígnych nádorov je v časej fáze rastu (obdobie potenciálne úspešne liečiteľné s dobrou prognózou) zcela asymptomatická
- **BENIGNÉ NÁDORY**
 - hmatateľná bulka alebo masa, často nebolestivá
 - môže pôsobiť bolesť v závislosti na lokalizácii
 - kozmetický efekt (vplyv na psychiku)
 - benígne nádory z hladkej svaloviny (leiomyomy) deložného tela môžu viesť k rozvoju panvovej bolesti, patologickému krvácaniu, infertilitě alebo môžu byť prekážkou v priebehu pôrodu
 - lokalizácia môže spôsobiť komplikácie vznikajúce z dôvodu obštrukcie dutého orgánu
 - napr. v oblasti Vaterskej papily – obštrukcia žľúčových ciest s cholestázou, ascendentné infekcie
 - nadprodukcia hormónov
 - napr. benígny nádor (adenom) prístitného telieska – nadprodukcia parathormónu
 - hyperparatyreóza, hyperkalcémia, poruchy kosti až metabolický rozvrat
 - tlaková atrofia okolitých tkanív
 - efektom pomalého expanzívneho rastu benígnych nádorov
 - často nepôsobí problémy (až na výnimky)
 - napr. benígny nádor hypofýzy (adenom) – môže spôsobiť útlakom okolitých štruktúr útlm až výpadok sekrécie hypofyzárnych hormónov
- **MALIGNÉ NÁDORY**
 - Lokálne prejavy malígnych nádorov
 - tendencia k ischemickým zmenám – tvorba nekrózy, vznik ulcerácii
 - nekrotické hmoty sa môžu zmeniť za vznik gangrény
 - môžu spôsobiť kompresiu okolitých štruktúr alebo spôsobiť obštrukciu dutých orgánov
 - môžu infiltrovať príľahlé tkanivo a poškodzovať jeho funkciu
 - deštrukcia nervovej pletene (bolesť), porušenie steny ciev (krvácanie)
 - neuláhčenie chirurgického odstránenia nádoru
 - tvorba komunikácií medzi dutými orgánmi (tzv. píšťaly, fistuly) ohrozujú pacienta infekčnými komplikáciami
 - Metastatické prejavy malígnych nádorov
 - môžu mať lokálne podobné prejavy ako primárne nádory
 - väčšinou sú mnohočetné (dramatickejšie prejavy)
 - masívne metastatické postihnutie životne dôležitého orgánu môže mať až fatálne dôsledky (respiračné zlyhanie, zlyhanie jater a atď.)
 - Nádorová kachexia
 - = stav s úbytkom telesnej hmotnosti, celkovým schátraním organizmu so slabosťou, anémiou, anorexiou a zvýšenými teplotami
 - rozvoj – cytokíny (tzv. kachexiny) produkované nádorovými bunkami a makrofágmi
 - TNF- α , IL -1, cytokíny spôsobujúce aktívnu degradáciu svalovej hmoty (PiF) a molekuly aktivujúce lipolýzu.
 - Paraneoplastické syndrómy
 - = súbor príznakov, ktoré u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením nie je vysvetliteľný lokálnym pôsobením nádoru alebo metastázami
 - vznikajú rôznymi mechanizmami:
 - Endokrinné paraneoplastické syndrómy
 - ❖ aberantná produkcia hormónov, ktoré fyziologické analogy nádorových buniek normálne neprodukujú
 - ❖ napr. paraneoplastický Cushingov syndróm (produkcia ACTH malobunkovým karcinómom pľúc, karcinómy pankreasu)

- ❖ paraneoplastická hyperkalcémia – svetlobunkový karcinóm ledviny, duktálny karcinóm prsníka, dlaždicovobunkový karcinóm pľúc
- ❖ paraneoplastická hypoglykémia, polycytémia
- Autoimunitné paraneoplastické syndrómy
 - ❖ imunitné reakcie na prítomnosť nádoru v organizme môžu viesť k rozvoju autoimunitnej reakcie
 - ❖ protilátky proti určitému antigénu môžu skrížene reagovať s niektorým z fyziologických tkanivových antigénov, čo vedie k rozvoju autoimunitného zánetu s následným poškodením dotknutého tkaniva
 - ❖ Myasthenia gravis (nádory thymu)
 - ❖ Lambert – Eatonov syndróm
 - ❖ vznik antineurálnych protilátok – karcinóm prsníka, ovárií alebo pľúc – vedie k autoimunitným zánetom v CNS (subakútna cerebelárna degenerácia, limbická encefalitída)
- Hemokoagulačné paraneoplastické syndrómy
 - ❖ zvýšenie zrážanlivosti krvi -> žilné trombózy (tromboflebitídy) – karcinóm pankreasu, pľúc
 - ❖ leukémia – DIC
- Syndróm náhleho rozpadu nádoru = „tumor lysis syndrome“
 - život ohrozujúci stav
 - je spôsobený rozpadom veľkého množstva rýchlo proliferujúcich buniek
 - častejšie u hematologických malignít (leukémie, lymfómy)
 - vzniká najmä pri liečebnom podaní chemoterapie, glukokortikoidov, hormonálnych preparátov
 - po masívnom rozpade dochádza k rýchlemu uvoľneniu intracelulárnych látok do krvného obehu (draslík, fosfor, kyselina močová)
 - náhle vzniká hyperkalémia, hyperfosfatémia a hyperurikémia -> spoločne s metabolickou acidózou môžu spôsobiť renálne zlyhanie
 - hyperkalémia môže viesť k arytmiám až zástave srdca v diastole
 - precipitácia fosfátov v mäkkých tkanivách vedie k vyvážovaniu kalcia → hypokalcémia → tetanické kŕče

ŠÍRENIE MALÍGNÝCH NÁDOROV

- 2 základné vlastnosti malígnych nádorov – lokálny invazívny rast a metastázovanie:

- LOKÁLNA INVÁZIA A INFILTRATÍVNY RAST

- malígne nádory majú schopnosť invazívneho rastu = schopnosť svojim rastom penetrovať a deštruovať okolité tkanivo
 - porovnanie :D
 - INFILTRATÍVNY RAST – ako keď si prednášajúci (malígny nádor) sadne medzi študentov a tu sa šíri
 - EXPANZÍVNY RAST – ako keď prednášajúci (benígny nádor) bude zo svojho miesta postupovať smerom dopredu a utláčať poslucháčov
- väzivové puzdro sa u malígnych nádorov spravidla netvorí
 - u niektorých malígnych nádorov vzniknutých na podklade benígnych nádorov sa vyskytuje invazívny rast do puzdra (napr. nádory štítnej žľazy alebo thymu)
- chirurgické odstránenie je komplikované tým, že nádorová infiltrácia môže v tkanive mikroskopicky dosahovať aj do veľkej vzdialenosti od makroskopicky viditeľnej hranice nádoru → nekompletné odstránenie → recidívy
 - vyžaduje odstránenie aj nenádorového tkaniva
- lokálny invazívny rast je podkladom klinickej malignity aj u tých nádorov, ktoré vzdialené metastázy nezakladajú
- lokálnou infiltráciou môže dôjsť k poškodeniu vitálne dôležitých štruktúr (najmä retroperitoneum, mediastinum, CNS)

- INTRAEPITELIÁLNE ŠÍRENIE NÁDORU

- proces, pri ktorom nádorové bunky infiltrujú medzi bunkami nenádorového epitelu bez toho, aby invadovali cez bazálnu membránu epitelu do priľahlej stromy = t.j. intraepiteliálne šírenie

- ak sa nádorové bunky rozšíria hlavnými mliekovodmi až do epidermis bradavky = PAGETOVA CHOROBA PRSNÍKA
 - existujú aj tzv. extramamárne Pagetove choroby v oblasti vulvy alebo anorekta, kedy nádory vznikajú z apokrinných kožných žliaz
 - intraepiteliálne infiltruje aj jedna z najčastejších foriem melanómu = tzv. superficiálne sa šíriaci melanóm

- **METASTÁZOVANIE**

- = zakladanie sekundárnych nádorových ložisiek vo vzdialených lokalizáciách od miesta primárneho vzniku
- metastázy na 3 a viac miestach = GENERALIZÁCIA
- rôzne chovanie:
 - nie všetky malígne nádory metastázujú – tieto nádory sú malígne len svojim lokálne agresívnym invazívnym rastom (napr. bazocelulárny karcinóm kože, sarkómy mäkkého tkaniva)
 - nádory, ktoré majú už v dobe diagnózy primárneho nádoru založené metastázy (napr. malobunkové karcinómy pľúc, osteosarkomy)
 - nádory, ktoré sa niekedy klinicky prejavajú práve až metastázou (napr. karcinómy prostaty a ledviny)
- nádory môžu metastázovať niekoľkými cestami:
 - LYMFOGÉNNÉ METASTÁZY – lymfatickou cestou
 - HEMATOGENÉ METASTÁZY – krvnou cestou
 - POROGENÉ ŠÍRENIE – šírenie v priľahlých telových dutinách
 - HISTOHOMOLOGNÉ ŠÍRENIE – metastázy do obdobných tkanív ako je tkanivo, z ktorej primárny nádor vyšiel
- podľa doby prejavu:
 - METASTÁZY SYNCHRONNÉ – sú zistené súčasne s diagnózou primárneho nádoru
 - METASTÁZY METACHRONNÉ – vyskytnú sa s časovým odstupom od diagnózy primárneho nádoru
- väčšina malígnych nádorov má tendenciu k lymfatickému šíreniu (najmä epitelové nádory – karcinómy)
 - výnimkou sú mezenchymálne nádory (sarkómy) – hematogénne šírenie
 - svetlobunkový karcinóm ledviny – výnimka – hematogénne šírenie

LYMFOGÉNNÉ METASTÁZOVANIE

- šírenie lymfatickou cestou je vlastné mnohým malígnym nádorom (hlavne epitelové nádory)
- nádory sú zanesené do SPÁDOVEJ LYMFATICKEJ UZLINY
- väčšinou v lymfatickej cieve dochádza ku vzniku nádorového trombu, ktorý je následne embolizovaný do spádovej uzliny
- neskôr býva nádorovým rastom postihnutá celá uzlina
- KARCINÓMY PĽÚC – metastázy na prvom mieste do peribronchiálnych uzlín, potom do tracheobronchiálnych a hilových uzlín
- KARCINÓMY ŠŽ – najprv do laterálnych krčných uzlín
- KARCINÓMY PRSNÍKA (najčastejšie vznikajú v hornom vonkajšom kvadrante) – najprv do axilárnych lymfatických uzlín
 - v mediálnych oblastiach – cez hrudnú stenu, lymfatické uzliny v oblasti a. thoracica interna
- vzácné dochádza k masívnemu postihnutiu lymfatických ciev v okolí primárneho nádoru (tzv. karcinomatózna lymfangiopatía)
 - vedie k zmene lokálneho toku lymfy a nádorové bunky sa potom šíria do neobvyklých lokalizácií = tzv. RETROGRÁDNE METASTÁZY
 - napr. metastázy karcinómu prostaty v supravikulárnych lymfatických uzlinách, karcinóm pľúc do axilárnych lymfatických uzlín
- porucha lymfatickej drenáže v oblasti nádoru môže viesť ku vzniku lymfedému/ prípadne obrazu, ktorý pripomína zánetlivé postihnutie tkaniva (flegmónu)
 - napr. niektoré karcinómy prsníka = tzv. INFLAMATÓRNE KARCINOMY
- prvá spádová uzlina v lymfatickej drenáži primárneho nádoru = SENTINELOVÁ LYMFATICKÁ UZLINA (SLN)
 - má vysokú výpovednú hodnotu o stave postihnutých lymfatických uzlín vo vyšších etážach
 - predovšetkým v melanóme, karcinóme prsníka a karcinóme ženského pohlavného systému
 - mikroskopické vyšetrenie – voľba ďalšej liečby pacienta (chirurgická x onkologická)
 - SLN bez postihnutia – ani ďalšie etáže lymfatických uzlín nie sú postihnuté – menej intenzívna liečba
 - ojedinelé prípady, kedy nádorové bunky „preskočia“ sentinelovú uzlinu
- na základe veľkosti metastatického nádorového ložiska v SLN:

- MAKROMETASTÁZA > 2mm
- MIKROMETASTÁZA (0,2 – 2mm)
- IZOLOVANÁ SKUPINA NÁDOROVÝCH BUNIEK (ITC) - $\leq 0,2\text{mm}$
- spádové lymfatické uzliny môžu byť zväčšené aj z iných dôvodov ako je metastáza
 - lymfadenitída s reaktívnou hyperpláziou – zväčšenie nádorových buniek kvôli reaktívnemu zánetu – väčšinou vo forme tzv. sínusovej histiocytózy

HEMATOGÉNNÉ METASTÁZOVANIE

- 2 spôsoby:
 1. pôvodne lymfogénne metastázy sa dostanú cez ductus thoracicus do krvného riečiska
 2. niektoré nádorové bunky sú schopné priamo infiltrovať krvné riečisko (častejšia forma)
 - prerastajú spravidla cez stenu kapilár, niekedy aj do tenkostennej žily
 - vedie ku vzniku cirkulujúcich nádorových buniek, ktoré sú v krvnom obehú vystavené imunitnému systému
- lokalizácia hematogénnych metastáz je často závislá na anatomickej lokalizácii primárneho nádoru
- len vzácné preniknú nádorové bunky do arteriálneho systému (najmä kvôli silnej stene artérii)
- dôsledkom potom môže byť krvácanie (niekedy až s fatálnymi dôsledkami)
- nádory vzniknuté v oblasti drénovanej portálnou žilou (črevo, žalúdok, pankreas) metastázujú na prvom mieste do jater
- tzv. selektívne metastázovanie
 - karcinóm prostaty – preferenčne metastázuje do kosti
 - karcinómy pľúc – do nadobličiek, do mozgu
 - neuroblastom – hlavne do jater a kosti
 - existujú tkanivá, ktoré sú miestom metastáz solídnych nádorov len výnimočne – kostrový sval alebo slezina
 - nie je náhodným javom, ale nie je vysvetliteľné anatómiou cievneho riečiska
 - molekulárny mechanizmus selektívneho usídľovania („homing“) nádorových buniek

HEMATOGÉNNÉ METASTÁZY

- viacpočetné okrúhle uzly rôznej veľkosti
- niektoré nádory metastázujú skôr vo forme drobných uzlíkov, iné tvoria objemné masy (napr. karcinóm hrubého čreva)

POROGÉNNÉ ŠÍRENIE = IMPLANTAČNÉ

- šírenie v priľahlých preformovaných dutinách
- najčastejšie sú postihnuté serózne dutiny (peritoneum, perikard, pleura)
- nádor zakladá rôzne veľké ložiska – podľa typu postihnutia hovoríme o tzv. KARCINÓZE (karcinomatóze) príslušnej dutiny
 - karcinóza peritonea, pleury alebo perikardu
 - serózna blana postihnutá karcinózou väčšinou reaguje exsudáciou tekutiny za vzniku výpotkov (ascites, fluido-thorax, fluidoperikard)
 - výpotok má často hemoragický charakter
 - jednotlivé ložiska = IMPLANTÁTY
- najmä epitelové nádory ovárií
- KARCINOMY:
 - karcinómy brušných orgánov (žalúdku, pankreasu, tenkého čreva a žlčníka)
 - karcinómy prsníka (karcinóza pleury)
 - karcinómy pľúc (karcinóza pleury a často aj perikardu)
- tiež niektoré ťažké nádory CNS (najmä embryonálne), ktoré takmer nikdy spontánne nemetastázujú mimo dutiny CNS
 - akonáhle sa nádorové bunky mozgových nádorov vyskytnú v mozgových komorách alebo v subarachnoidálnom priestore, môžu využiť likvorové cesty pre svoje šírenie a zakladať tak vzdialené metastázy v stene mozgových komôr alebo v mäkkých plénach mozgu, či miechy = tzv. LEPTOMENINGEÁLNE ŠÍRENIE

TYPING, GRADING A STAGING NÁDOROV

- 3 aspekty diagnózy nádorového ochorenia

- TYPING – typ nádoru
- GRADING – stupeň malignity
- STAGING – rozsah nádorového postihnutia
- liečba konkrétneho pacienta sa odvíja od kombinácie týchto premenných

TYPING (určenie typu nádoru)

- úloha patológov
- histopatologické a molekulárne biologické vyšetrenia nádorového tkaniva
- WHO klasifikácia nádorov (modré knižky – WHO blue books)

GRADING (určenie stupňa malignity)

- spektrum biologického chovania od pomerne priaznivého po vysoko agresívny
- na podklade určitých histopatologických znakov
- systém stanovenia stupňa malignity sa u jednotlivých nádorov líši
- HODNOTÍ SA:
 - charakter rastu nádoru
 - stupeň diferenciácie nádorových buniek
 - jadrové atypie
 - mitotická aktivita
 - prítomnosť nekróz

TROJSTUPŇOVÝ GRADING

- GRADE 1 – dobre diferencovaný malígny nádor
- GRADE 2 – stredne diferencovaný malígny nádor
- GRADE 3 – nízko diferencovaný (nediferencovaný, anaplastický) malígny nádor

ŠTVORSTUPŇOVÝ GRADING – karcinóm ledviny, nádory CNS

VIACSTUPŇOVÝ GRADING – karcinómy prostaty – tzv. GLEASONOVO SKÓRE

DVOJSTUPŇOVÝ GRADING – napr. ovariálne karcinómy, niektoré sarkómy

- LOW GRADE
- HIGH GRADE

STAGING

- niekoľko stagingových systémov
- najrozšírenejší je **TNM SYSTÉM**
 - T – lokálna pokročilosť nádoru
 - N – postihnutie regionálnych uzlín
 - M – prítomnosť vzdialených metastáz
- TNM klasifikácia stanovená na podklade klinických, zobrazovacích a endoskopických vyšetrení (cTNM) alebo definitívna pooperačná histopatologická klasifikácia vzniknutá vyšetrením resekovaného nádoru (pTNM)
- nádor klasifikovaný po chirurgickej resekcií, ktorej predchádzala onkologická terapia – ypTNM
- okrem základnej TNM klasifikácie môžeme použiť aj ďalšie parametre k vyjadreniu biologického chovania nádoru a k popísaniu situácie po prebehlej chirurgickej liečbe
 - R – prítomnosť/ absencia reziduálneho nádoru
 - V – prítomnosť/absencia vaskulárnej invázie
- pre gynekologické malignity je používaný systém FIGO (The international federation of gynecology and obstetrics)
- Klasifikácia podľa Clarka a Breslowa sa používa ku klasifikácii malígneho melanómu
- Klasifikácia klinického štádia lymfómov – klasifikácia z Ann Arbor

3. NÁDORY CIEV = VASKULÁRNE NÁDORY

- mezenchymálne nádory, ktoré môžu vzniknúť z endotelu (napr. hemangiom, lymfangiom, angiosarkom) alebo z podporných perivaskulárnych buniek (napr. glomus tumor)

BENIGNÉ VASKULÁRNE NÁDORY A PSEUDOTUMORY

VASKULÁRNA EKTÁZIA

- = lokálna dilatácia cievnej štruktúry
- TELEANGIEKTÁZIA = trvalá dilatácia pôvodne malých ciev
- MAKROSKOPICKY – červené ložisko
- môžu byť vrodené, nie sú pravými nádormi
- patrí sem napr. NAEVUS FLAMMEUS („ohň“) = vaskulárne ektázie, ktoré vytvárajú rôzne veľké ružové až červené plochy na koži končatín alebo hlavy a krku
- kozmetický problém, spontánne regreduje
- teleangiektázie môžu byť súčasťou aj systémových porúch – napr. hereditárna hemoragická teleangiektázia
- teleangiektázie môžu spontánne prasknúť – epistaxia, krvácanie zo zažívacej trubice, hematúria

HEMANGIOM

- benígny nádor z krvných ciev
- môže byť prítomný už pri pôrode, s rastom pacienta sa môže zväčšovať
- môže dôjsť k spontánnej regresii
- nemá tendenciu k malígnej transformácii
- KAPILÁRNY HEMANGIOM
 - o najčastejší typ
 - o tvorený husto nakopenými tenkostennými kapilármi naplnenými krvou
 - o vytvára rôzne veľké červené plôšky v koži, na podkoží alebo slizniciach
 - o často sa vyskytuje u detí vo forme vyvýšeného červeného jemne hrboľatého útvaru = JUVENILNÝ HEMANGIOM (tzv. jahodové znamienko)
- KAVERNÓZNY HEMANGIOM
 - o tvorený široko dilatovanými krvnými priestormi oddelenými väzivovo endotelovými prepážkami
 - o v koži, pomerne často v jatrech
 - o posttraumatické krvácanie môže viesť ku vzniku hemoperitonea
 - o veľké hemangiomy môžu sekvestrovať trombocyty → trombocytopenia (Kasabach – Merritovej syndróm)
- RACEMATÓZNY či ARTÉRIOVENÓZNY HEMANGIOM
 - o ide o cievnu malformáciu (artériovenózna malformácia)
 - o môže sa vyskytnúť kdekoľvek (častá lokalizácia – CNS)
 - o útvar tvorený tenkostennými a hrubostennými cievami oddelenými väzivovým stromatom
 - o vytvára skrat, ktorým prúdi arteriálna krv priamo do žilného riečiska
 - o môže viesť k rôznym trofickým zmenám postihnutého orgánu alebo pacienta ohrozuje krvácaním (najmä pri intrakraniálnej lokalizácii)

LYMFANGIOM

- lymfatická obdoba hemangiómov
- KAPILÁRNE LYMFANGIÓMY
 - o drobné, niekedy vyvýšené ložiska v podkoží
 - o najčastejšie v oblasti hlavy a krku
 - o obdobná štruktúra ako hemangiomy
- KAVERNÓZNY LYMFANGIOM
 - o objemný (až 15 cm)
 - o niekedy v oblasti krku u novorodencov
 - o objemná mäkká podkožná masa (hygroma colli cysticum)
 - o cystický hygrom sa často vyskytuje v spojitosti s Turnerovým syndrómom

GLOMUS TUMOR (GLOMANGIOM)

- = benígny nádor vychádzajúci zo špecializovaných perivaskulárnych hladkosvalových buniek neuromyoarteriálneho glomu (artériovenózne štruktúry, ktoré sa podieľajú na termoregulácii)

- často v distálnych oblastiach prstov, väčšinou pod nechtom
- úplne benígny nádor s vysokou inerváciou (bolesťou)
- MIKROSKOPIA:
 - o nádor tvorený vetviacimi sa cievami rôzneho kalibru, ktoré obklopujú glomové bunky
 - o glomové bunky – okrúhle, monotónne a imunohistochemicky vykazujú pozitívitu pri preukázaní hladkosvalového aktínu

LOW GRADE MALIGNÉ VASKULÁRNE NÁDORY

KAPOSIHO SARKOM

- vaskulárny nádor, v ktorého etiopatogenéze hraje rolu infekcia herpesvírusom – 8 (HHV – 8 - „Kaposi sarcoma herpesvirus – KSHV“)
- o HHV – 8 infikuje endoteliálne bunky lymfatických aj krvných ciev
- o samotná infekcia nestačí k rozvoju Kaposiho sarkomu – dôležitú rolu hraje imunitný stav pacienta
- RADA foriem
 - o ENDEMICKÁ FORMA – AFRIKA
 - o IATROGÉNNA FORMA – po cytostatickej liečbe u imunosuprimovaných alebo po transplantáciách
 - o tzv. epidemická forma u chorých s AIDS (najčastejšia)
- typicky sa manifestuje v podobe mnohočetných hyperpigmentovaných až sýtoľalových lézií na koži a slizniciach dutiny ústnej alebo GIT, ložiská väčšinou prechádzajú cez makulárne štádium do kožných papul a nakoniec do štádia nodulov
- HISTOLOGICKY: prítomná proliferácia vretenobunkových endotélií
- nádor neskôr metastázuje do lymfatických uzlín a pľúc

HEMANGIOENDOTELIOM

- široká skupina low grade malígnych vaskulárnych nádorov
- sú vzácne
- najčastejší typ – EPITELOIDNÝ HEMANGIOENDOTELIOM
 - o obvykle postihuje mäkké tkanivo končatín
 - o objavuje sa aj v orgánoch (najčastejšie jatra, pľúca, kosti)
 - o lokálne agresívny a recidivujúci nádor
 - o môže neskôr metastázovať (najmä do pľúc)
 - o tvorený epiteloidne vyzerajúcimi endotelovými bunkami, ktoré rastú vo forme solídnych trabekul
 - o variabilný klinický priebeh

HIGH GRADE MALIGNÉ VASKULÁRNE NÁDORY

ANGIOSARKOM

- vzácny malígny nádor z endotelových buniek krvných /HEMANGIOSARKOM/ alebo lymfatických /LYMFANGIOSARKOM/ ciev
- majú rovnakú prognózu a terapeutický prístup
 - o často sú teda spoločne prezentované ako angiosarkomy
- môžu sa vyskytnúť kdekoľvek
 - o najčastejšie na koži (hlavne v teréne chronického lymfedému, v mäkkých tkanivách (hlavne po rádioterapii), v prsníku a játrach (profesná expozícia toxickým látkam – najmä PVC)
- prejavuje sa vo forme pomerne rýchlo rastúcich tuhších červenofialových uzlov s tendenciou k ulceráciám u povrchovo lokalizovaných lézií
- MIKROSKOPICKY:
 - o rôzne diferencované – od atypicky vyzerajúcich endotelových buniek formujúcich vaskulárne lumina po nediferencované vretenobunkové alebo epiteloidné nádory, u ktorých môže byť endoteliálna diferenciácia preukázaná len imunohistochemicky
- sú vysoko agresívne nádory s hematogénnymi metastázami (najmä do pľúc)
- prognóza je nepriaznivá
- skôr sa sem radil tzv. hemangiopericytom (rôzne inak diferencované nádory)

4. NÁDORY TUKOVÉHO TKANIVA

- zaradujeme ich medzi MEZENCHÝMOVÉ NÁDORY
- dominuje benígny lipom a malígny liposarkom
- vzácne typy nádorov
 - o **HIBERNOM** = benígny nádor z hnedého tukového tkaniva
 - o **LIPOBLASTOM** (fetálny lipom) – benígny nádor u detí mladších ako 3 roky

LIPOM

- benígny nádor zo žltého tukového tkaniva
- najčastejší nádor mäkkého tkaniva dospelého veku
- maximum výskytu medzi 40 – 50 rokmi
- najčastejšie v podkoží v oblasti krku, chrbta a ramien
- môže vzniknúť v kostrovom svalu = intramuskulárny lipom
- pomaly rastúce lézie, ktoré nemajú tendenciu k malígnej transformácii
- MAKROSKOPICKY:
 - o rôzne veľké oválne opúzdrené bunky, ktoré sú mäkké, lobulárne stavané
 - o na reze majú žltoranžovú farbu
- MIKROSKOPICKY:
 - o adipocyty bez atypii, jemné väzivové puzdro na povrchu
 - o iná bunková prímes:
 - väzivo = FIBROLIPOM
 - klastry proliferujúcich kapilár = MYELOLIPOM
 - krvotvorné tkanivo = MYELOLIPOM
 - môže mať vretenobunkovú komponentu = VRETENOBUNKOVÝ LIPOM
- angiolipomy – výrazne boľia, existujú aj nebolestivé rezistencie (skôr kozmetický problém)
- lokalizácia na končatinách môže obmedzovať pohyblivosť
- po opakovanej traumatizácii lipomu môže dôjsť kvôli regresívnym zmenám k jazveniu a k lokálnym bolestivým komplikáciám

LIPOSARKOM

- patrí medzi najčastejšie malígne mäkkotkanivové nádory dospelých
- najčastejšie u pacientov medzi 50. a 60. rokom života
- typicky v hlbokých svalových ložiskách proximálnych častí končatín a v retroperitoneu
- MAKROSKOPICKY:
 - o objemné neohraničené nádory žltej alebo nažltej farby, často gelatinózne konzistencie
- 3 základné skupiny:
 1. DOBRE DIFERENCOVANÝ LIPOSARKOM
 - o tvorený zrelými adipocytmi s miernymi atypiami, medzi ktorými sú prítomné väzivové septá s atypickými stromálnymi bunkami s veľkými hyperchromatickými jadrami
 - o tzv. LIPOBLASTY = atypické adipocyty s vakuolami tuku v cytoplazme a s intenzitami jadra
 - prítomnosť lipoblastov nie je dostatočná ani nutná pre diagnózu liposarkomu
 - o patrí medzi low grade sarkómy
 - o nemá tendenciu k metastázovaniu (dobrá prognóza), nemá tendenciu k recidívam = atypický lipom
 - o hlbšie (napr. v retroperitoneu) lokalizovaný – tendencia k recidívam, lokálne agresívne chovanie
 - o môže u nich dôjsť k malígnej progresii za vzniku tzv. dediferencovaného liposarkomu
 - agresívne biologické chovanie
 - tendencia k hematogénnemu metastázovaniu
 2. MYXOIDNÝ/GUL'ATOBUNKOVÝ LIPOSARKOM
 - o vznikajú prevažne v končatinách
 - o charakteristické niektoré translokácie
 - o je tvorený drobnými univakuolárnymi bunkami (pripomínajú bunky pečatného prsteňa, ktoré obsahujú tuk), sú umiestnené v myxoidnej matrix medzi bohato vetvenými kapilármi
 - o čisto myxoidný liposarkom je low grade sarkom s pomerne indolentným chovaním

- môže dôjsť k malígnej progresii – objaví sa komponenta z drobných nezrelých guľatých buniek = GUL'ATOBUNKOVÝ LIPOSARKOM
- zmena biologického chovania smerom k high grade sarkomu
- dediferencovaná varianta myxoidného liposarkomu s tendenciou k recidívam a k metastázovaniu

3. PLEOMORFNÝ LIPOSARKOM

- končatinový high grade sarkóm neskoršieho dospelého veku
- tvorený anaplastickými bunkami s bizarnými jadrami
- prognóza nepriaznivá
- agresívne biologické chovanie
- tendencia k metastázovaniu
- najvzácnjší typ liposarkomu

- zaradujeme medzi MEZENCHÝMOVÉ NÁDORY

DELENIE:

1. NÁDORY S HLADKOSVALOVOU DIFERENCIÁCIOU

- najčastejšie – LEIOMYOMY (benígne nádory)
- MAKROSKOPICKY:
 - o tuhé, uzlované nádory
 - o benígne leiomyomy - guľaté, dobre ohraničené
 - o leiomyosarkomy – neostre ohraničenie, infiltratívne chovanie
 - navyše môže vznikáť nekróza
- MIKROSKOPICKY:
 - o proliferácia fascikulárne usporiadaných vretenovitých buniek s eozinofilnou cytoplazmou, dutnikovitými jadrami a imunohistochemickou expresiou hladkosvalového aktínu, desminu a h – caldesmonu.

LEIOMYOM

- BENIGNÝ nádor z hladkosvalových buniek
- môže vzniknúť kdekoľvek, kde je hladká svalovina
 - o najčastejšie v deložnom tele
 - ak sú viacpočetné = uterus myomatosus
 - o často tiež v stene GIT – najčastejšie v jícne – zvláštna skupina nádorov = tzv. GASTROINTESTINÁLNY STROMÁLNY TUMOR = GIST
 - o vzácne aj v koži (mm. erectores pillorum) tzv. piliárny leiomyom
- podľa lokalizácie môžu spôsobiť radu problémov (bolesť, krvácanie až infertility)

LEIOMYOSARKOM

- vzácnejšie ako leiomyomy
- vznikajú jednak v delohe (väčšinou de novo, nikoliv malígnou transformáciou leiomyomu), jednak v hlbokých mäkkých tkanivách končatín a v retroperitoneu
- nízkodiferencované leiomyosarkomy metastázujú najčastejšie hematogénne do pľúc

2. NÁDORY S RHABDOMYOCELULÁRNOU DIFERENCIÁCIOU

- nádory s diferenciáciou smerom k priečne pruhovanému svalu
- omnoho častejšie sú malígne nádory – RHABDOMYOSARKOMY
- benígny rhabdomyom – extrémne vzácny, vyskytuje sa v myokarde, niekedy v spojitosti so syndrómom tuberóznej sklerózy

RHABDOMYOSARKOM

- malígny nádor s diferenciáciou smerom ku kostrovej svalovine
- v dospelosti je vzácny, najčastejší sarkóm detí a adolescentov
- výrazné malígne nádory s vysokým metastatickým potenciálom
- s rozvojom kombinovanej liečby je dnes možné uzdraviť viac ako 80% pacientov
- prognózu nepriaznivo ovplyvňujú:
 - o vek nad 10 rokov
 - o veľkosť nádoru nad 5 cm
 - o alveolárna alebo pleomorfná morfológia
 - o prítomnosť metastáz v dobe diagnózy
- 3 základne typy:

1. EMBRYONÁLNY RHABDOMYOSARKOM

- o najčastejší typ
- o u detí vo veku 3 – 12 rokov
- o nevzniká najčastejšie v končatinách, ale v oblasti hlavy a krku (v orbite, paranasálnych dutinách, nazofaryngu), v urogenitálnom trakte (najmä v močovom mechúre, vagíne), v žľazových cestách
- o makroskopicky – mäkká infiltratívne rastúca masa
- o niekedy nádor formuje polypoidnú masu hrozovitého vzhľadu v dutých orgánoch (vagína, močový mechúr) = sarcoma botryoides

- nádor je myxoidne zmenený a hypocelulárny, s hypocelulárnym pruhom nádorových buniek pod epitelom orgánu (tzv. kambiová vrstva)

2. ALVEOLÁRNY RHABDOMYOSARKOM

- menej častý (20%)
- postihuje staršie deti, adolescentov, mladých dospelých (najčastejšie medzi 10. – 20. rokom)
- vyskytuje sa skôr v hlbokých svaloch končatín
- MAKROSKOPICKY – infiltratívne rastúca šedobiela masa infiltrujúca mäkké tkanivo postihnutej končatiny
- MIKROSKOPICKY – nádorové bunky rastú v solídnych čepoch oddelených väzivovými septami, v centre čepov dochádza ku diskohézii nádorových buniek, ktoré ale na periférii čepov pevne adherujú k väzivovým septám

3. PLEOMORFNÝ RHABDOMYOSARKOM

- najmenej častá, ale najviac agresívna varianta
- postihuje dospelých pacientov (nad 40 rokov)
- končatinový nádor
- anaplastický nádor pestrej morfológie (až imunohistochemia dokáže odlíšiť tento nádor od iných nízkodiferencovaných pleomorfných sarkómov)
- sú pre pacienta väčšinou fatálne

6. MEZENCHYMÁLNE NÁDORY

- tzv. nádory mäkkého tkaniva
- patria sem tiež nádory vychádzajúce z kostného tkaniva a chrupavky

TERMINOLÓGIA

- o benígne mezenchymálne nádory: - **om**
- o malígne mezenchymálne nádory: - **sarkom**
- spoločné vlastnosti:
 - o existuje rada výnimiek
 - o povrchovo lokalizované (t.j. podkožné) lézie bývajú skôr benígnej povahy, malígne mezenchymálne nádory bývajú hlboko lokalizované
 - o malígne nádory mäkkých tkanív (sarkómy) sa môžu vyskytnúť kdekoľvek v tele
 - najčastejšie hlboké kompartmenty dolných končatín (40%, hlavne stehno), retroperitoneum a trup (30%), horné končatiny (20%) a oblasť hlavy a krku (10%)
 - o sarkómy generalizujú na prvom mieste hematogénne
 - najčastejším miestom metastáz sú pľúca, menej často kosti

EPIDEMIOLOGIA:

- benígne nádory mäkkého tkaniva sú obecné asi 100x častejšie ako sarkómy
- 2% z celkovej úmrtnosti na nádorové ochorenia v populácii
- incidencia sarkómov v absolútnych číslach rastie s vekom
 - o sú relatívne vzácne v skupine dospelých onkologicky nemocných pacientov (v porovnaní s incidenciou epitelových nádorov)
 - o relatívne častejšie nádory nižšieho veku

ETIOPATOGENÉZA:

- z veľkej časti neobjasnená
- mutácie a chromozomálne abnormality (väčšinou translokácia)
- naprostá väčšina sa vyskytuje sporadicky
 - o len malá časť sa vyskytuje ako súčasť genetických syndrómov s germinálnymi mutáciami tumor-supresorových génov (napr. syndróm Li – Fraumeniho, Gardnerov syndróm a atď.)
- niektoré sarkómy môžu byť vyvolané žiarením, asociácia s expozíciou toxickými látkami (napr. angiosarkom jater – výroba PVC) alebo s infekciou (Kaposiho sarkóm – infekcia herpesvirom – 8)
- trauma postihnutej oblasti (nejde o príčinu, len udalosť ktorá upozorní na prítomnosť nádoru)

KLASIFIKÁCIA

BENIGNÉ

- vysoko diferencované, ohraničené
- expanzívny (nikoliv infiltratívny) typ rastu, bez tendencie k lokálnym recidívam (po kompletnej chirurgickej exstirpácii)

LOW GRADE SARKOMY

- = malígne nádory pomaly rastúce
- lokálne infiltratívny a deštruktívny rast
- majú tendenciu k lokálnym recidívam
- k zakladaniu vzdialených metastáz nedochádza

HIGH GRADE SARKOMY

- malígne nádory lokálne agresívne
- recidivujúce s tendenciou k hematogénnemu metastázovaniu

Tzv. nediferencovaný pleomorfný sarkóm

- bunky nedodržiavajú žiaden vzorec usporiadania ani známky diferenciácie na úrovni morfologickej či imunofenotypickej

DIAGNOSTIKA

- pre stanovenie optimálneho liečebného prístupu, pre odhad prognózy
- integrovaná diagnóza – kombinuje morfológiu, imunohistochemický fenotyp aj molekulárne patologické vzťahy

MORFOLOGIA

VRETENOVITÉ BUNKY

- u hladkosvalovej diferenciácie majú eozinofilnú cytoplazmu, dutníkovité jadro
- u diferenciácie smerom ku kostrovej svalovine je možné pozorovať priečne pruhovanie
- môžu byť usporiadané do šíkov (fascikulárne usporiadanie – napr. fibromatóza) alebo rohožkovite (storiformné usporiadanie)

GULATÉ BUNKY

- objemné hypertenzné jadro, len tenký lem cytoplazmy
- nádory – tzv. GULATOBUNKOVÉ SARKOMY („small blue cell tumors“, „round cell sarcomas“)
 - o napr. rhabdomyosarkom, Ewingov sarkóm
 - o môžu mať podobnú morfológiu ako niektoré lymfómy, karcinómy a neuroektodermálne nádory vrátane melanómu

EPITELOIDNÉ BUNKY

- nádorové bunky, ktoré mikroskopicky pripomínajú epitelový nádor (polygonálny útvar s výraznou membránou, bohatou cytoplazmou, vezikulárnym jadrom s patrným jadierkom) – epiteloidné sarkómy
- môžu pripomínať epiteloidný sarkóm alebo monofazický (epiteloidný) synoviálny sarkóm

STROMA

- niektoré nádory sú výrazne bunkové s minimom vmedzerenej stromy, iné môžu v interstíciu deponovať rôzne množstvo kolagénu
- častou zmenou je myxoidné presiaknutie kyslými mukopolysacharidmi
 - o myxoidné sarkómy – nádory s výrazne myxoidne zmenenou stromou
- stroma niektorých sarkómov môže byť prestúpená zánetlivým infiltrátom (sekundárna zmena)

CIEVY

- niekedy sú nádory hypovaskulárne
- u iných nádorov môžu mať intratumorálne cievy charakteristický tvar vetvenia (tzv. parožnaté cievy)

Pleomorfne = najmenej diferencované nádory tvorené rôzne veľkými bunkami s výrazne bunkovými aj jadrovými atypiami, niekedy až bizarného tvaru

IMUNOHISTOCHÉMIA

- základné markery:
 - o HLADKOSVALOVÁ DIFERENCIÁCIA (hladkosvalový aktin, desmin, h- caldesmon)
 - o RHABDOMYOCELULÁRNA DIFERENCIÁCIA (desmin, sarkomerický aktin, jadrové transkripčné faktory – myogenin, myoD1)
 - o VASKULÁRNA DIFERENCIÁCIA (CD31, faktor VIII, CD34)
 - o NEUROEKTODERMÁLNA DIFERENCIÁCIA (S100 proteín)
 - o EPITELIÁLNA DIFERENCIÁCIA (cytokeratiny, EMA – epiteliálny membránový proteín)
 - o obecný marker mezenchymálnej diferenciácie = VIMENTIN (neplatí vždy)

MOLEKULÁRNA PATOLÓGIA

- mnoho z mäkkotkanivových nádorov nesie špecifickú chromozomálnu aberáciu (najčastejšie translokáciu)
- diagnostika:
 - o FISH (in situ hybridizácia)
 - o metódy detekcie génových prestavieb pomocou RT – PCR

GRADING

- rady klasifikačných schém od dvojstupňových (low grade – high grade), cez trojstupňové (grade 1 -3), až po štvorstupňovej (grade 1 – 4)

NÁDORY A PSEUDOTUMORY S FIBROBLASTICKOU A MYOFIBROBLASTICKOU DIFERENCIÁCIOU

NODULÁRNA FASCIITIDA

- = rýchlo rastúca, ale úplne benígna proliferácia z fibroblastov a myofibroblastov
- typicky sa vyskytuje ako solitárny, dobre ohraničený uzol na povrchových fasciách horných končatín či trupu u mladých dospelých
- úplne bludný proces, pre ktorý je prostá chirurgická excízia kuratívna
- existujú aj prípady spontánnej regresie
- je lokalizovaná v podkoží v oblasti svalových fascii, môže vzniknúť aj hlbšie vo svalu
- MAKROSKOPICKY:

- ohraničený alebo mierne infiltratívne rastúci uzol
- MIKROSKOPICKY:
 - ľahko zameniteľná za sarkóm (hypercelulárne proliferácie vretenových fibroblastov a myofibroblastov v myxoidnej strome)
 - nádorové bunky s výraznou mitotickou aktivitou (typické mitózy)

FIBROMATÓZY

- skupina fibroblastických a myofibroblastických proliferácií, ktoré majú tendenciu k lokálne infiltratívne rastu a k recidívam
- Superficiálne fibromatózy:
 - v povrchových fasciách dlane, planty a penisu
 - postihuje častejšie mužov
 - tuhá na reze biela, nodulárna alebo pruhovitá rezistencia
 - 3 formy:
 1. PALMÁRNA fibromatóza (Dupuytrenova kontraktúra)
 - tuhý pruh alebo uzol v palmárnej fascii
 - postupnou kontrakciou kolagénu vedie k tvorbe flekčnej kontraktúry ruky
 - najčastejšie sa prejaví drápotvorným postavením prstov (najmä 4. a 5. prst)
 - až v 1/2 prípadov vzniká obojstranne
 2. PLANTÁRNA fibromatóza
 - postihnutie plantárnej fascie
 - môže invalidizovať pacienta pre bolestivosť a výrazné obmedzenie chôdze
 3. PENILNÁ FIBROMATÓZA (Peyronieova choroba, induratio penis plastica)
 - tuhá infiltrácia dorzolaterálnej oblasti penisu, čo vedie k jeho deformite so zakrivením smerom k postihnutej strane (tzv. penilný strabismus)
 - závažná komplikácia – porucha sexuálnych funkcií s bolestivou erekciou, uretrálna obštrukcia
- Hlboké fibromatózy
 - tiež agresívne fibromatózy, desmoidné nádory
 - mikroskopicky podobné povrchovým fibromatózám
 - bývajú výrazne väčšie, lokálne infiltratívne, chirurgické odstránenie býva obtiažné
 - recidivujúci priebeh
 - vznikajú najčastejšie:
 - v stene brušnej (abdominálny desmoid) – v oblasti prednej brušnej steny, často u žien v priebehu alebo po tehotenstve
 - v mezenteriu (intraabdominálny desmoid)
 - hlboko vo svaloch končatín alebo trupu (extraabdominálny desmoid)
 - typická aktivácia WNT dráhy s mutáciami APC génu alebo génu pre β -catenin
 - väčšina vzniká sporadicky
 - u pacientov s familiárnou adenomatóznou polypózou hrubého čreva, ktorí majú germinálnu mutáciu APC génu vznikajú hlboké fibromatózy častejšie, najmä v mezenteriu.

SOLITÁRNY FIBRÓZNY TUMOR (SFT)

- fibroblastický mezenchymálny nádor
- sú v ňom prítomné vetvené kapiláry tzv. parožnaté cievy, okolo ktorých sa nádorové bunky môžu rytmicky radiť
- patria medzi nádory neistého biologického chovania
 - väčšinou sú benígne, existujú však aj agresívne prípady s metastatickým chovaním

FIBROSARKOM

- pomerne vzácne malígne tumory
- väčšinou u dospelých pacientov v hlbokých kompartmentoch končatín alebo v retroperitoneu
 - existujú aj vzácne infantilné formy
- lokálne agresívny rast
- sklon k hematogénemu metastázovaniu do pľúc
- častejšie sa vyskytuje myofibroblastický sarkóm s myxoidne zmenenou stromou = low grade fibromyxoidný sarkóm

MYXOFIBROSARKOM

- jeden z najčastejších malígnych mezenchymálnych nádorov u starších dospelých

- typicky postihuje subfasciálne mäkké tkanivo končatín, môže vzniknúť aj v povrchových vrstvách (dermis, podkožie)
- rastie nodulárne
- makroskopicky – dobre ohraničený tumor
- tzv. pseudolipoblasty – nádorové bunky s vakuolizovanou cytoplazmou vyplnenou kyslým hlienom
- high grade myxofibrosarkomy častejšie lokálne recidivujú a približne v 1/3 prípadov metastázujú do pľúc

FIBROHISTIOCYTÁRNE NÁDORY

- skupina nádorov tvorených zmiešanou populáciou fibroblastov a fagocytytujúcich buniek pripomínajúcich penité bunky (histiocyty)
- nádorovými bunkami sú fibroblasty a myofibroblasty
- benígny fibrózny histiocytom (dermatofibrom)
 - o sú pomerne bežné benígne nádory dospelých pacientov
 - o klinicky tuhší uzlík v dermis alebo podkoží
 - o benígny proces, ktorý po excízií väčšinou nerecidivuje
 - o podobné benígne procesy – atypický fibroxantom, xantogranulom
- dermatofibrosarcoma protuberans
 - o low grade malígny sarkóm kože a podkožia s tendenciou k lokálnym recidívam
 - o väčšinou vzniká v podkoží trupu
 - o malígne nádory s fibrohistiocytárnou morfológiou skôr spadali do skupiny tzv. malígneho fibrinózneho histiocytomu (MFH)
 - o heterogénna skupina obsahujúca nízko diferencované sarkómy a táto jednotka bola zrušená
 - o nediferencované high grade sarkómy, u ktorých sa ani po vyčerpaní palety špeciálnych vyšetrení nepodarí určiť histogénu = nediferencované sarkómy

NÁDORY NEISTEJ HISTOGENÉZY

- nie je možné spoľahlivo určiť histogénu nádorových buniek
- medzi nádory neistej histogény patrí dlhá rada ďalších vzácnych nádorov (okrem synoviálneho a Ewingovho sarkómu)
 - o napr. epitelioidný sarkóm alebo alveolárny sarkóm mäkkých tkanív

SYNOVIÁLNY SARKÓM

- častejší sarkóm
- môže sa vyskytnúť kdekoľvek
 - o najčastejšie v mäkkých tkanivách končatín často blízko veľkých kĺbov
 - o v mäkkých tkanivách hrudnej steny
 - o v parafaryngeálnych tkanivách krku
- najčastejšie sa vyskytuje u mladých dospelých pacientov (20 – 40 rokov)
- bifazický synoviálny sarkóm
 - o tvorený 2 komponentami
 1. epitelioidná komponenta – kubické bunky – tvoria glandulárne formácie alebo v solídnych pruhoch
 2. hypercelulárna proliferácia vretenovitých alebo oválnych buniek usporiadaných do krátkych prelínajúcich sa fasciklov
- monofazický synoviálny sarkóm
 - o ak jedna komponenta chýba (väčšinou prevláda vretenobunková komponenta)
- agresívny high grade sarkóm s tendenciou k hematogénemu metastázovaniu
- nepriaznivá prognóza
 - o 5 ročné prežívanie aj cez terapiu nepresahuje 50%

EWINGOV SARKÓM A SARKÓMY Z RODINY „EWING – LIKE“

- EWINGOV sarkóm = malígny guľatobunkový sarkóm vyskytujúci sa hlavne v kostiach, ale aj v mäkkých tkanivách u adolescentov a mladých dospelých pacientov
- druhá najčastejšia malignita mladých dospelých
- nesie prvky mezenchymálnej aj neuroektodermálnej diferenciácie
- je charakterizovaný chromozomálnymi translokáciami
 - o všetky sa týkajú génu pre Ewingov sarkóm (EWS)
 - o ak nie je prestavba v EWS géne prítomná – Ewing – like sarcoma

- skupiny Ewingovho sarkómu/ primitívneho neuroektodermálneho nádoru (ES/PNET) alebo po novom tiež nádory z rodiny Ewingovho sarkómu (ESFT – Ewings sarcoma family tumors)

NÁDORY Z PERIVASKULÁRNYCH EPITELOIDNÝCH BUNIEK (PECom)

- PECom= „perivascular epitheloid cell tumor“
- zvláštne nádory so svetlobunkovou epiteloïdnou morfológiou, ktoré imunohistochemicky koexprimujú svalové a melanocytárne markery (najčastejšie hladkosvalový aktín a HMB45)
- do tejto skupiny patria:
 - o ANGIOMYOLIPOM (ledvin a iných lokalizácií)
 - o SVETLOBUNKOVÝ NÁDOR PLŮC (tzv. sugar tumor)
 - o PLŮCNA LYMFANGIOLEIOMYOMATÓZA
- ANGIOMYOLIPOM
 - o nádor z perivaskulárnych epiteloïdných buniek, ktoré sú výrazne steatoticky zmenené a pripomínajú adipocyty
 - o časť týchto nádorov býva asociovaná so syndrómom tuberkulózneï sklerózy
- väčšina PEComov je biologicky benígna – radia sa do skupiny nádorov s neistým biologickým chovaním

MYXOMY

- benígne nádory pravdepodobne z modifikovaných fibroblastov, ktoré produkujú do interstícia značné množstvo GAG
- množstvo mukoidných hmôt v strome nádoru mu dáva mäkkú konzistenciu
- môže sa vyskytovať v mäkkých tkanivách ako intramuskulárny myxom
- relatívne často sa vyskytuje v ľavej srdcovej sieni

NEDIFERENCOVANÉ SARKÓMY

= všetky sarkómy, u ktorých sa žiadnou dostupnou vyšetrovacou metódou nepodarí stanoviť líniu diferenciácie
4 základné podtypy:

1. Nediferencovaný vretenobunkový sarkóm
 2. Nediferencovaný guľatobunkový sarkóm
 3. Nediferencovaný epiteloïdný sarkóm
 4. Nediferencovaný pleomorfný sarkóm,
- približne ¼ vzniká v súvislosti s predchádzajúcou rádioterapiou na oblasť ich vzniku
 - veľmi agresívne rastúce sarkómy so schopnosťou rýchlo vzdialeneï diseminácie /väčšinou s malou odpoveďou na liečbu/
 - prognóza je veľmi nepriaznivá

TERMINOLÓGIA

- epitelové nádory vznikajú
 - 1) **z povrchového epitelu** (dlaždicového, urotelu)
 - 2) **žľazového epitelu** (žľazy s vnútornou aj vonkajšou sekréciou)
- povrchový epitel
 - o tumory z prechodného epitelu
 - o tumory z dlaždicového epitelu
- žľazový epitel a epitel orgánov
 - o tumory zo žľazového epitelu a epitelu orgánov
- **delíme ich do 4 skupín**
 - o *benígne nádory*
 - z povrchového epitelu = **papilomy**
 - zo žľazového epitelu = **adenomy**
 - o *malígne nádory*
 - obecné – **karcinómy** (skratka „ca“)
 - zo žľazového epitelu = **adenokarcinómy**
 - o *borderline (nádory neistého biologického chovania)*
- výnimkou v názvosloví karcinómov sú malígne epitelové nádory solídnych orgánov (jatra, ledviny, endokrinné žľazy, prsníky)
 - o sú vlastne pôvodu žľazového, ale neužíva sa tu termín “adenokarcinóm” – ale len „**karcinóm**“
 - o napr. hepatocelulárny karcinóm, svetlobunkový karcinóm ledviny a atď.
 - o benígne nádory sa označujú bezo zmeny ako „adenomy“
- nádory *semimaligné (s neistým biologickým chovaním)* sa väčšinou označujú neutrálne ako tumor/nádor/neoplazma
 - o napr. borderline nádory ovárií, papilárny tumor s neistým malígnym potenciálom v močových cestách, mucinózne nádory appendixu a atď.

VLASTNOSTI

MAKROSKOPICKÝ VZHĽAD

- ovplyvnený lokalizáciou
 - o **POVRCHOVÁ** (koža, sliznica)
 - o vo vnútri orgánov (ŠŽ, pľúca, prsníky, jatra, ledviny, prostata a pod.)
- povrchová lokalizácia
 - o **benígne** epitelové nádory rastú **exofyticky**
 - o **POLYP** = patologický slizničný výrastok
 - nutné upresniť podstatu lézie (napr. adenomový polyp, polypózny karcinóm, nenádorové polypy – napr. zánetlivý polyp v nosnej sliznici)
 - o u karcinómov /zvlášť na začiatku/ môže byť tiež **exofytický** s polypóznym charakterom nádoru, pri ďalšej progresii dochádza k **invazívnemu šíreniu** do okolia (rast horizontálny aj vertikálny do hĺbky)
 - v centre karcinómov dochádza bežne k nekróze → pri povrchovej lokalizácii vedie k ulcerácii (zvredivovaniu)
 - vzhľad kráteru s navalitými okrajmi, ktoré sa šíria do okolia a za nimi postupne zóna ulcerácie, profil nádoru je miskovitý
 - tento typ rastu je častý u slizničných karcinómov tráviaceho traktu
 - v úsekoch s užším priesvitom (napr. jícen, sigmoideum) môže nádor postupne postihnúť celý obvod
 - vzhľad sa pásovito rozšíri po celom obvode trubice so vznikom stenózy
 - o ďalší typ rastu karcinómov – **DIFÚZNA NÁDOROVÁ INFILTRÁCIA ORGÁNOV**
- vo vnútri orgánov
 - o benígne epitelové nádory – obvykle adenomy
 - najčastejší **okrúhly tvar**
 - rastú **expanzívne** – nádorové štruktúry držia pohromade, neprenikajú do okolitých tkanív, len ich utláčajú (v okolí dochádza k tlakovej atrofii a fibrotizácii)
 - dôsledkom je u niektorých nádorov vznik **väzivového púzdra** (pseudopúzdra), ktoré nádor ostro ohraničuje a je nenádorového pôvodu
 - o **KARCINOMY**

- majú obvykle **invazívny rast** – prenikajú do okolitých tkanív rôzne širokými výbežkami alebo tkanivo infiltrujú
- nepravidelný výsledný tvar, nepravidelne guľovitý, laločnatý alebo cípatý
- puzdro nemusí byť prítomné alebo je neúplné
- v niektorých prípadoch (ŠŽ, thymus) je patrná **invázia cez väzivové púzdro** pôvodne benígneho prekursoru
- v centre karcinómov sú často prítomné **regresívne zmeny ischemického pôvodu** so zmäknutím (nekrotizácia s rozpadom), prekrvácanými úsekmi a jazvením

MIKROSKOPICKÝ VZHĽAD

- do istej miery si zachováva vlastnosti epitelu, z ktorého vzniká
 - (čiastočné) zachovanie štruktúr východzieho epitelu
 - (čiastočné) zachovanie fyziologickej funkcie (produkcia hlienu, hormónov a atď.)
 - súdržnosť nádorových buniek (kohezivita)
 - u malígnych niekedy disociácia
 - expresia epiteliálnych markerov (cytokeratíny, EMA, atď.)
 - sklon k pokrývaniu voľných povrchov (tigmotaxia)
 - metastázovanie predovšetkým lymfatickou cestou
- základné charakteristiky normálneho epitelu:
 - **súdržnosť buniek= kohézia**
 - **bunková polarizácia**
- nádorové bunky držia pohromade medzibunkovými spojmi a tvoria rôzne epitelové štruktúry
- nápadné ostré ohraničenie medzi parenchýmom a okolitou stromou z nenádorových fibroblastov a ciev
- epitelové nádorové bunky si v benígnych nádorových štruktúrach často zachovávajú polarizáciu (časť bazálna je priklonená k strome, opačná strana k povrchu)
- bazálna membrána môže byť zachovaná, môže byť nádorom narušená alebo môže úplne chýbať
- podľa typu nádoru môžu nádorové bunky tvoriť charakteristický produkt (napr. hlien, rohovina)
 - karcinómy → dediferenciácia → strata vlastností
 - nádorové bunky strácajú polaritu aj súdržnosť (tzv. disociujú)
 - tvar je pozmenený (až vzhľad vretenobunkových alebo pleomorfných sarkómov = sarkomatoidné karcinómy)

ŠÍRENIE KARCINÓMOV

- lokálny rast (per continuitatem)
- implantačný rozsev v preformovaných dutinách (najmä na serózach)
- LYMFOGÉNNE A HEMATOGÉNNE**
 - **LYMFOGÉNNE ŠÍRENIE** karcinómov väčšinou predchádza hematogénemu rozsevu
 - prvé metastázy sa tak často zachytia v regionálnych lymfatických uzlinách
 - najväčšie riziko metastázy je v prvej spádovej uzline nad nádorom = SENTINELOVÁ („STRÁŽNA“) UZLINA
 - niekedy môžu byť *lymfogénne metastázy prvým príznakom malignity* (napr. krčné uzliny pri karcinómoch koreňa jazyka, dutiny ústnej či faryngu)
 - KARCINÓMY majú niekedy schopnosť šíriť sa v perineu nervov = tzv. **perineurálna invázia**
 - môže presahovať resekčné okraje u makroskopicky zdanlivo ohraničeného nádoru (napr. prostata) → zdroj recidívy
 - **POROGÉNNE ŠÍRENIE karcinómov** = implantačný rozsev po serózach
 - **KARCINÓZA** = rozsev po seróze
 - mnohopočetné drobné guľovité alebo zrnité splývajúce ložiska spojené s fibrotizáciou serózy
 - chirurgicky neriešiteľné
 - **HEMATOGÉNNE METASTÁZY**
 - lokalizácia závisí na type a lokalizácii karcinómu
 - metastázy môžu byť *solitárne, mnohopočetné, drobné alebo objemné*
 - najčastejšie sú postihnuté pľúca, jatra, kostná dreň, ale metastázy môžu byť kdekoľvek (napr. v mozgu)
 - metastázy do jater zakladajú často *karcinómy tráviaceho traktu v povodí portálneho obehu*
 - hematogénne metastázy v jätrech a pľúcach sa väčšinou zachytia v periférii týchto orgánov (v pľúcach subpleurálne, v jätrech subkapsulárne na konvexite, ale nie je to podmienkou)

- kostné metastázy sú väčšinou osteolytické s deštrukciou pôvodnej kosti → patologické fraktúry
- menej časté sú kostné metastázy osteoplastické s reaktívnym zmnožením kostného tkaniva (typicky pri generalizácii karcinómu prostaty alebo prsníka) → aj tu môže dôjsť ku fraktúre

PRODUKCIA A AKUMULÁCIA LÁTOK A ORGANEL

- keratíny (dlaždicovobunkový karcinóm)
- hlien (tubulárny adenóm, adenokarcinóm)
- žlč (hepatocelulárny karcinóm)
- akumulácia glykogénu a neutrálnych lipidov
- zmnoženie mitochondrií
- tvorba hormónov

BENIGNÉ NÁDORY Z POVRCHOVÉHO EPITELU

- prevažne exofytický rast
- trásnitý, bradavičnatý vzhľad
- často na podklade infekcie HPV
- typické recidivy

VZNIK EPITELOVÝCH NÁDOROV A PREKANCERÓZY

- patogenéza sa líši podľa konkrétneho orgánu a typu nádoru
- vznikajú často v slizniciach a na koži (v oblastiach kontaktu s vonkajším prostredím, z ktorého prichádza množstvo kancerogénnych faktorov – napr. slnečné žiarenie, cigaretový dym, odpadové zložky)
 - spôsobuje poškodenie DNA, ktoré sa postupne hromadí
 - karcinómy často vznikajú v teréne chronického zánetu (napr. cholecystitídy, gastritídy, ezofagitídy, kolitídy, dermatitídy a atď.)
 - chronický zánet dlhodobo ničí daný epitel, ktorý následne regeneruje
 - DNA buniek môže byť poškodzovaná aj toxickými voľnými radikálmi (ROS, RNS)

PREKANCERÓZY

- molekulárne poškodzovaná populácia epitelu sa postupne začne odlišovať od okolitých buniek aj na mikroskopickú úroveň = DYSPLÁZIA
 - = plošne šíriaca sa lézia
 - dysplastické zmeny sa intraepiteliálne môžu šíriť do značnej vzdialenosti
 - obecné – zväčšovanie jadra a jadierka, zvyšovanie neoplastického pomeru, hyperchromázia jadier, mitotická aktivita, poruchy polarita a štrukturalizácia epitelu
- ťažká dysplázia môže prechádzať v KARCINOM IN SITU (CIS)
 - naplňa mikroskopický obraz malígneho epitelu, nedokáže však zatiaľ rozrušiť bazálnu membránu a nemá schopnosť invázivného rastu do stromy (bez stromálnej invázie)
 - dysplastické zmeny a často ani CIS nemajú makroskopický vzhľad nádoru
- termín dysplázia často nahrádza označenie intraepitelová neoplázia (IEN)
- hodnotenie stupňa dysplázie – ľahká, stredná, ťažká, karcinóm in situ
 - dnes dvojstupňový systém (low grade, high grade)

➤ **NÁDORY Z POVRCHOVÉHO EPITELU – viz. otázka č. 9. KARCINOMY DLAŽDICOVÉHO EPITELU**

➤ **NÁDORY ZO ŽLAZOVÉHO EPITELU – viz. otázka č. 10. KARCINOMY ŽLAZOVÉHO EPITELU, ADENOKARCINOMY (NAJČASTEJŠIE LOKALIZÁCIE, MAKRO A MIKRO TYPY)**

INÉ EPITELOVÉ NÁDORY

NEUROENDOKRINNÉ NÁDORY

- malígne nádory vychádzajúce z **neuroendokrinných buniek**
- zaradením patria medzi nádory epitelové, ale ich problematika (klasifikácia, biologické chovanie a atď.) je odlišné
- **zmiešané nádory** – majú dve rôzne zložky (niekedy aj viac)
 - môžu byť obe epitelové
 - kombinácie epitelovej a mezenchymálnej zložky

ZMIEŠANÉ EPITELOVÉ NÁDORY

- diferenciácia nádorových buniek dvoma rôznymi smermi

- napr. v *adenoskvamóznom karcinóme* (kombinácia malígnej žľazovej a malígnej dlaždicovobunkovej zložky)
- iné zmiešané nádory – komponenta neuroendokrinná, druhá nie je neuroendokrinná (žľazová alebo dlaždicová) – vznikajú zmiešané neuroendokrinné – nonneuroendokrinné nádory (MiNEN)

BIFAZICKÉ NÁDORY SO ZLOŽKOU EPITELOVOU A MEZENCHYMÁLNOU

- heterogénna skupina nádorov v rôznych charakteristických lokalizáciách
- obe zložky môžu byť ako malígne tak aj benígne
- **KARCINOSARKOM**
 - o bifazický nádor s oboma zložkami malígnymi – epitelovou – adenokarcinom, mezenchymálne – sarkóm
 - o sarkómová zložka môže diferencovať napr. do rhabdomyosarkomu, chondrosarkomu ai. (typicky v deložnom hrdle)
- **Adenosarkom** (napr. deložného hrdla)
 - o kombinácia benígnej a malígnej zložky
- **FIBROADENOM prsníka** – obe zložky benígne

8. NEUROEKTODERMÁLNE NÁDORY

NEUROEKTODERM = pozdĺžny pruh ektodermálneho zárodočného listu

- je tvorený neurálnou plotenkou, ktorá sa neskôr vchlipuje a dáva vznik nervovej trubici
- z tejto trubice vzniká CNS (miecha, mozog)
- z okrajov neurálnej ploténky (neurálne valy) vzniká ďalšie embryonálne tkanivo – NEURÁLNA LIŠTA
- bunky z neurálnej lišty putujú dorzálnou trasou cez budúci dermis a prenikajú otvormi v bazálnej lamine do ektodermu (epidermis), kde sa diferencujú v melanocyty kože a vlasové folikuly
- ďalej cestujú aj ventrálnou trasou cez somity, kde sa diferencujú do neurónov a gliových buniek spinálnych a autonómnych ganglií, vytvárajú Schwannove bunky, bunky mozgových obalov, bunky drene nadledvin, bunky enterického nervového systému

NEUROEKTODERMOVÉ NÁDORY predstavujú veľmi široké spektrum nádorov

- NÁDORY Z CNS
- NÁDORY Z MELANOCYTOV (pigmentové névy, melanóm)
- NEUROENDOKRINNÉ NÁDORY

NÁDORY Z POCHVY PERIFÉRNEHO NERVU

- vznikajú najmä zo Schwannových buniek
- bunkovej populácie niektorých nádorov sa aleúčastnia aj perineurálne bunky a fibroblasty
- benígne nádory (schwannom, neurofibrom)
- malígne nádory (malígny nádor z pochvy periférneho nervu)
- v časti prípadov vzniká v rámci neurofibromatózy 1. a 2. typu (familiárny neurokutánný syndróm)

SCHWANNOM = neurinom

- benígny nádor dospelého veku
- je tvorený proliferáciou Schwannových buniek
- vzniká sporadicky
- niekedy je asociovaný s neurofibromatózou 2. typu
- nemajú tendenciu k malígnej transformácii
- najčastejšie vzniká na hlavových nervoch a miešnych koreňoch
 - o objaviť sa môže na ľubovoľnom periférnom nerve
 - o príznaky sú spôsobené kompresiou postihnutého nervu alebo útlakom okolitých štruktúr
- **VESTIBULÁRNY SCHWANNOM (neurinom akustiku)**
 - o patrí medzi najčastejšie schwannomy
 - o väčšinou vychádza z vestibulárnej porcie akustického nervu
 - o najskôr pomaly rastie vo vnútornom sluchovom kanále alebo v oblasti akustického meatu
 - o prejavuje sa unilaterálnou poruchou sluchu, tinitom či poruchami rovnováhy
 - o neskôr sa nádor propaguje do dutiny lebnej do oblasti cerebello – pontinného uhla, kde utláča V. a VII. hlavový nerv, ale tiež mozoček a mozgový kmeň
 - závažnejšie komplikácie - rozvoj hydrocefalu a nitrolebnej hypertenzie
 - o unilaterálne schwannomy akustiku - sporadické, nie sú združené s neurofibromatózou
 - o bilaterálne schwannomy akustiku – definujúci znak neurofibromatózy 2. typu
- **SPINÁLNY SCHWANNOM**
 - o miešne schwannomy rastú intradurálne extramedulárne
 - o najčastejšie vznikajú na zadných (senzitívnych) miešnych koreňoch
 - o prejavy: koreňové bolesti, príznaky z kompresie miechy
- **PERIFÉRNE SCHWANNOMY**
 - o vznikajú na periférnych nervoch hlavy a krku alebo končatín
- **MAKROSKOPICKY:**
 - o tuhé, oválne, dobre ohraničené nádory
 - o na reze šedobielej farby

- schwannomy rastú na rozdiel od neurofibrómov excentricky na okraji zväzku vlákien periférneho nervu (umožňuje resekciu nádoru bez poškodenia postihnutého nervu)
- **MIKROSKOPICKY:**
 - proliferácia Schwannových buniek
 - väčšinou je možné podľa nádoru zastihnúť zmes dvoch morfológických obrazov:
- 1. **ANTONI A**
 - proliferácia z vretenovitých Schwannových buniek s eozinofilnou cytoplazmou, ktoré majú tendenciu k tvorbe rytmických štruktúr
 - jednak tzv. zošíkovanie jadier (husto nakupené jadra sa nachádzajú v jednej rovine – v šiku)
 - jednak tzv. Verocayove telieska (palisádovito nahromadené nádorové bunky do útvaru s centrálnou bezjadrovou zónou tvorenou len bunkovými výbežkami)
- 2. **ANTONI B**
 - vretenovité alebo hviezdicovité bunky riedko usporiadané v myxoidnej strome
- v centre schwannomov často dochádza k rôznym degeneratívnym zmenám – prekrvenie, jazvenie a k hyalinizácii ciev
- bývajú prítomné penité makrofágy alebo vzniká pseudocystická premena = starý schwannom
- vzhľadom ku spoločnej neuroektodermálnej línii majú niektoré schwannomy schopnosť produkovať melanín (melanotické schwannomy)

NEUROFIBROM

- väčšinou rastie vo forme fuziformného zhrubnutia periférneho nervu (znemožňuje resekciu bez poškodenia postihnutého nervu)
- neurofibrom je na rozdiel od schwannomu tvorený zmiešanou proliferáciou Schwannových buniek, perineurálnych buniek a fibroblastov (nádorovými bunkami sú Schwannové bunky)
- mnohopočetné neurofibromy môžu byť asociované s neurofibromatózou 1. typu
- majú tendenciu k malígnej transformácii
- môžu vznikať u detí aj dospelých
- najčastejšie postihujú drobné kožné nervy za vzniku podkožných nádorov, ale môžu postihnúť aj väčšie nervy vrátane nervových plexov
- môžu vznikať v stene viscerálnych orgánov (napr. v GIT) alebo v retroperitoneu
- neurofibromy sú väčšinou ohraničené (neopúzdrené) ložiska v podkoží alebo vytvárajú vo väčších nervoch ložiska fuziformného rozšírenia
- 2 základné varianty:
 1. **KOŽNÝ NEUROFIBROM** = tzv. fúzny neurofibrom
 - drobný neohraničený mäkký tumorok v dermis alebo podkoží (niekedy pendulujúci útvar)
 - tvorený proliferáciou zvlnených vretenovitých buniek s rôznym množstvom kolagénu v interstíciu
 - stroma nádorov býva myxoidne zmenená
 - väčšina nemá asociáciu s neurofibromatózou
 - u pacientov s neurofibromatózou 1. typu sa neurofibromy vyskytujú mnohotne, bývajú väčšie a môžu časom malignizovať do malígneho nádoru z pochvy periférneho nervu (MPNST)
 2. **PLEXIFORMNÝ NEUROFIBROM**
 - dochádza k difúznemu intrafascikulárnemu rastu neurofibromu v postihnutom nerve vrátane jeho vetvenia, čím dochádza k výraznému rozšíreniu týchto vetviacich sa vlákien za vzniku hrubých zväzkov belavého nádoru
 - môžu vznikať kdekoľvek (najčastejšie v mäkkých tkanivách najmä končatín)
 - diagnostické pre neurofibromatózu 1. typu

MALIGNÝ NÁDOR Z POCHVY PERIFÉRNEHO NERVOU (MPNST)

- nízko diferencovaný high grade vretenobunkový nádor s lokálne agresívnym chovaním
- potenciál k metastázovaniu (najmä do pľúc)
- môže vznikať v každej vekovej kategórii
- nevzniká malígnou transformáciou schwannomov
 - môžu vznikať buď de novo alebo malígnou transformáciou neurofibromu (najčastejšie plexiformného)
- môžu sa rozvinúť ako sekundárny nádor u pacientov po terapeutickom ožarovaní pre iný nádor
- prognóza je veľmi nepriaznivá

- v časných fázach – neohraničené vretenovité zhrubnutie postihnutého nervu
- v neskorších štádiách – infiltratívny rast v mäkkých tkanivách alebo v orgánoch makroskopicky neodlíšiteľný od sarkómov
- v MNPST je možné občas sledovať rôzne divergentné zmeny:
 - o napr. produkcia melanínu (melanotický MNPST)
 - o epiteloidná morfológia (epiteloidný MNPST)
 - o oblasti s heterogénnou diferenciáciou (najčastejšie rhabdomyoblastickou – malígny tritónsky nádor)

Do skupiny nádorov z pochvy periférneho nervu sa tiež vzácné radí:

- Perineuriom (vrátane malígnej formy)
- Neurothekom (myxom pochvy periférneho nervu)
- Nádor z granulárnych buniek
- môžu sa vyskytnúť v mnohých lokalizáciách – v koži aj vo viscerálnych orgánoch

NÁDORY Z AUTONÓMNYCH GANGLII A PARAGANGLII

- bunky neurálnej lišty sa v období vývoja najprv diferencujú v sympatogónie, z nich postupne vznikajú buď neuroblasty ANS (diferencujú sa v neuróny sympatických ganglií) alebo FEOCHROMOBLASTY (diferencujú sa v chromafínne bunky drene nadledvin a extraadrenálnych paraganglií produkujúcich katecholamíny)
- podľa toho rozoznávame medzi nádormi z ANS 2 skupiny nádorov:
 - o NEUROBLASTICKÉ NÁDORY
 - o NÁDORY Z CHROMAFÍNNYCH BUNIEK (PARAGANGLIOMY)

NEUROBLASTICKÉ NÁDORY ANS

- nezrelý malígny nádor – neuroblastom
- nádor s intermediárnym chovaním – GANGLIONEUROBLASTOM (obsahuje zrelú aj nezrelú komponentu)
- benígny nádor – GANGLIONEUROM (tvorený zrelými komponentami ganglií – gangliovými bunkami – neurónmi a Schwannovými bunkami)
- môžu sa objaviť v oblastiach, kde sa neuroblastické deriváty neurálnej lišty vyskytujú:
 - o v dreni nadledvin
 - o extraadrenálne v retroperitoneu
 - o v zadnom mediastine

NEUROBLASTOM

- najčastejšie lokalizovaný v dreni nadledvin, môže vzniknúť aj v retroperitoneu či mediastine
- patrí medzi najčastejšie malígne extrakardiálne solídne nádory detského veku
- nádor z „malých modrých guľatých buniek“ („small round blue cell tumor“)
 - o je tvorený proliferáciou drobných nezrelých neuroblastov, ktoré miestami vytvárajú Homer – Wrightove rozety okolo výbežkov charakteru neuritov (tzv. neurogénne vláknenie)
- nádor s výraznou variabilitou klinického chovania
 - o väčšina sa chová ako malígny metastázujúci nádor
 - o existujú aj prípady spontánneho vyzrievania do ganglioneuromu a dokonca prípady spontánnej regresie
- môže metastázovať hematogénnou aj lymfatickou cestou
 - o v novorodeneckom a kojeneckom veku – metastázy v jatrech, kostiach a lymfatických uzlinách
- ak obsahuje aj zrelú komponentu = GANGLIONEUROBLASTOM

GANGLIONEUROM

- benígny nádor diagnostikovaný prevažne u dospelých pacientov
- tuhy, ohraničený
- najčastejšie lokalizovaný v mediastine alebo v retroperitoneu
- tvorí ho zmes zrelých gangliových buniek a podporných Schwannových buniek

PARAGANGLIOMY A FEOCHROMOCYTOM

- deriváty neurálnej lišty – feochromocytoblasty – sú postgangliové neuróny ANS produkujúce katecholamíny
- diferencujú sa ďalej:
 - a) do chromafínných buniek drene nadledvin
 - b) do extraadrenálnych chromafínných buniek, ktoré vytvárajú základ paraganglií
 - paraganglia sú pridružené sympatickým gangliám a pleteniam alebo k parasympatickým nervom

- vyskytujú sa v rade lokalizácii (glomus caroticum, glomus jugulotympanicum, aortopulmonálne paraganglia, Zuckerkandlov orgán (paraganglion brušnej aorty) – regulačné funkcie, chemoreceptory)
- FEOCHROMOCYTY (hlavné bunky) obsahujú granula s katecholamínmi
 - sú usporiadané do funkčných celkov s podpornými bunkami (sustentakulárne bunky), ktoré majú mnoho spoločných vlastností so Schwannovými bunkami
 - nádory s touto diferenciáciou (paragangliomy) napodobňujú fyziologickú štruktúru týchto tkanív
 - sú tvorené solídne alveolárne usporiadanými polygonálnymi hlavnými bunkami, ktoré obklopujú podporné sustentakulárne bunky s imunopozitívou S100 proteínu – usporiadanie tzv. Zellballen
- paragangliom sa môže vyskytovať v dreni nadledvin = FEOCHROMOCYTOM
- v oblastiach extraadrenálnych paraganglií = PARAGANGLIOMY (napr. paragangliom glomus caroticum – tiež tumor glomus caroticum, paragangliom glomus jugulotympanicum – tiež chemodektom, paragangliom aortopulmonálnych paraganglií)
- Nádory neistého biologického chovania
 - väčšinou sú ohraničené a benígne
 - existujú aj vzácne malígne formy s metastatickým potenciálom
 - môžu ohroziť pacienta produkciou katecholamínov za vzniku ťažkej arteriálnej hypertenzie (až hypertenzná kríza)
 - metabolity katecholamínov sú detekovateľné vo zvýšenej miere v moči (VMA – kys. vanilmandlová, HVA – kys. homovanilová)

9. KARCINÓMY Z DLAŽDICOVÉHO EPITELU

- nádory z povrchového epitelu delíme na:
 - o **DLAŽDICOVOBUNKOVÉ NÁDORY** (spinocelulárne, skvamocelulárne)
 - o **UROTeliálne nádory**
- benígne formy – *papilomy*
- malígne formy – *karcinómy*

DLAŽDICOVOBUNKOVÉ NÁDORY

DLAŽDICOVOBUNKOVÉ PAPILOMY

- sú pomerne časté
- lokalizované hlavne na slizniciach **krytých dlaždicovým epitelom** (najmä v ústnej dutine, na hlasivkách)
- môžu byť viacpočetné (tzv. **papilomatóza**)
- MAKROSKOPICKÝ VZHĽAD
 - o formy s chudým stromatom sú mäkké, triasnitého vzhľadu (tzv. mäkké papilomy – napr. v ústnej dutine)
 - o formy s hojnejším stromatom sú tuhé, kvetakovitého vzhľadu (fibroepitelové papilomy, napr. na hlasivkách)
 - o formy s rohovním tvoria na povrchu tuhú krustu, na slizniciach vo vlhkom prostredí majú belavý vzhľad
 - o kožné bradavice sú epitelové lézie s HPV infekciou, ktoré majú štruktúru papilómov (typicky kryté hojnou rohovinou), sú tuhé, šedavé
→ vyššie popísané papilomy sú **exofytické**
 - o existujú aj **vzácnnejšie invertované papilomy** s epidermálnymi papilami inverzne zanorenými do stromy (vzhľad rukavice naruby)
 - rastú do hĺbky, ale bunky sú bez dysplázií (bez atypií), zachovaná BM
 - benígne lézie
 - často v dutine nosnej

PREKANCERÓZY DLAŽDICOVÉHO EPITELU

- mikroskopicky sa potvrdia prítomnosťou dysplastických zmien
 - o hlavným znakom je rozširovanie proliferujúcich bazálnych buniek smernom k povrchu epitelu
 - o epitel získa vyššiu bunkovosť a nezrelý bazofilný vzhľad
 - o podľa šírky postihnutia epitelu, jadrových atypií a mitotickej aktivity mimo bazálnu vrstvu sa dysplázie rozdeľujú na ľahký a ťažký stupeň
- postihnutý epitel môže **patologicky rohovať** (hyperkeratóza na koži, rohovenie na slizniciach) – môže byť hlavný mikroskopický znak
 - o na slizniciach má **rohovina belavý vzhľad = leukoplakia** (napr. v dutine ústnej)
- niekedy sa makroskopicky prejaví skôr chronická zánetlivá reakcia v **subepitelovom stromate červenou farbou = erytroplakia**
 - o niektoré lézie môžu byť tvorené úsekmi s oboma zložkami (**erytroleukoplakia**)
- na koži je z prekanceróz najčastejšia **aktinická keratóza (solárna keratóza)**
 - o vzniká **na miestach ožiarených slnkom** (hlava, chrbty rúk) + anogenitálna oblasť (vzhľad červených plakov – Bowenova choroba) = **dlaždicovobunkový karcinóm in situ**
 - ploché lézie, dysplázia
 - o makroskopicky – **hyperkeratóza**
 - o extrémne vystupňovanie – kožné rohy (cornu cutaneum)

DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINÓM

- na miestach, kde **je dlaždicový epitel** (t.j. koža, sliznica dutiny ústnej, hltan, jícen, hlasivky, genitál, anus, anorektálny prechod)
 - o nie rektum – žľazový epitel
 - o extrémne vzácné v močovom mechúre (na podklade schistomoniázy)
- môže vznikať aj v iných lokalizáciách – **v teréne dlaždicovobunkovej metaplázie** (napr. distálny endocervix alebo v bronchu, často u fajčiarov)
 - o **dlaždicovobunkový karcinóm pľúc** (na podklade dlaždicovobunkovej metaplázie)
- rizikový faktor – vystavenie **UV žiareniu**
- **MIKROSKOPICKY** sa môže do istej miery podobáť nenádorovému dlaždicovému epitelu – podľa stupňa diferenciácie
 - o patrné stratum spinosum = (synonyma) **spinocelulárny karcinóm**, (spinaliom)
 - o bunky potom majú **tŕnitý vzhľad**
 - o pri povrchu sa nádorové bunky **oplošťujú**

- exofytická časť – papilárna štruktúra
- endofytická (invazívna) časť – inverzia papil, vznik nádorových čepov s periférne lokalizovanou bazálnou vrstvou epitelu (bez bazálnych membrán) – „zasnežená prstová rukavica obrátená naruby“
- ak v centre čepov dôjde k rohoveniu, keratinové vrstvy sú tu uzatvorené – tvorí koncentricky vrstvené guľičky cibulovitého vzhľadu – „rohové perly“
- niekedy dochádza k rohoveniu len v jednotlivých bunkách (monocelulárne rohovenie tzv. dyskeratóza)
- ak sú prítomné hojné rohové perly, môže to ovplyvniť makroskopický vzhľad - suchý zrnitý charakter šedobelavej farby
- *Nízko diferencované karcinómy* – často chýba rohovenie aj vrstvenie epitelu
- *Dobre diferencované karcinómy* – dlaždicový pôvod menej patrný
 - vystupňované u tzv. verukózneho karcinómu (podobá sa benígnemu papilomu, je však objemný, prognosticky priaznivý, bez tendencie ku generalizácii)
- **Šírenie a prognóza**
 - šíri sa najmä lymfogénne do regionálnych lymfatických uzlín (napr. z dutiny ústnej do uzlín krčných, z jícnu do mediastinálnych uzlín)
 - neskôr dochádza aj k hematogénnemu šíreniu (najmä do pľúc)
 - tendencia ku generalizácii závisí na stupni diferenciácie aj lokalizácii
 - dobre diferencované kožné karcinómy generalizujú pomaly
 - horšie diferencované nádory v hlbších lokalizáciách (napr. v pľúcach alebo v jícne) sú agresívnejšie
 - jediná možná liečba: úplné odstránenie (excízia)

BAZOCELULÁRNY KARCINÓM (BAZALIOM)

- druhý typ karcinómu vznikajúci z **dlaždicového epitelu**, ale *nevyskytuje sa v slizničných lokalizáciách*
- jeden z najčastejších **malígnych karcinómov kože**
- výskyt je **obmedzený na kožu**, najčastejšie *ožiarenú slnkom* (čelo, nos, uši, tvár)
- **MAKROSKOPICKY:**
 - ploché, neskôr uzlovité infiltráty kože, bez patrného rohovenia
 - neskôr ulcerácie s navalitými okrajmi, postupne sa rozširuje
 - je charakteristická pre bazaliom – pomenovanie – *ulcus rodens* („hlodajúci vred“)
- **MIKROSKOPICKY:**
 - vzhľad je menej zrelý, bez známok vyžrávania k povrchovým vrstvám x dlaždicovobunkový karcinóm
 - rastie prevažne endofyticky
 - v dermis a podkoží tvorí invazívne rastúce čepy, tvorené bazálnymi bunkami
 - na periférii čepov tvoria nádorové bunky palisády, v centre čepov sú obdobné bunky bez ďalšej štrukturalizácie („zemiaky vo vreci“)
- **ŠÍRENIE A PROGNÓZA**
 - lokálne deštruktívne rastúci malígny tumor
 - nie je schopný metastázovať (na rozdiel od dlaždicovobunkového karcinómu)
 - metastázy zakladá vzácne (môže ich zakladať)
 - časný klinický prejav (na koži viditeľný)
 - pomalý rast
 - ak je excidovaný, pacient je vyliečený

UROTIELIÁLNE NÁDORY

- nádory výskytom obmedzené na **vývodné cesty močové** (väčšina vzniká v močovom mechúre)
- **uroteliálne lézie:**
 - *papilárny charakter (papilárne lézie)* – častejšie; existujú aj *ploché lézie (najmä charakter karcinómu in situ)*
 - **Plochý uroteliálny karcinóm in situ** – prekursorová lézia invazívneho uroteliálneho karcinómu
 - môže viesť k cystektómii
- benígne nádory – **t.j. uroteliálne papilomy** – extrémne vzácne
- často je **neinvazívny papilárny uroteliálny karcinóm**
 - má tendenciu k recidívam
 - môže sa transformovať do invazívneho karcinómu
- **Invazívny uroteliálny karcinóm**
 - podmienkou je preukázanie stromálnej invázie
 - nádory schopné generalizovať lymfogénnou aj hematogénnou cestou
 - uroteliálny karcinóm močového mechúra – KO: hematuria

10. KARCINOMY ŽĽAZOVÉHO EPITELU, ADENOKARCINOMY (NAJČASTEJŠIE LOKALIZÁCIE, MAKRO A MIKRO TYPY)

- benígne nádory – **adenomy**
- malígne nádory – **adenokarcinomy**

ADENOMY

- rôzny **MAKROSKOPICKÝ** vzhľad:
 - a) vychádzajú zo sliznice (napr. kolorektálnej)
 - o exofytický vzhľad
 - o väčšinou vzhľad polypóznych nádorov, stopkatých alebo široko prisadlých
 - b) lokalizované v hĺbke solídnych orgánov (napr. štítna žľaza) – väčšinou guľovité, opúzdrené
 - c) cystické adenomy
 - o často objemné, guľovité s multilokulárnymi cystami
 - o ovplyvňuje veľkosť aj vzhľad nádorov, charakter obsahu ich cýst, ktorý môže byť serózný alebo mucinózný
- **MIKROSKOPICKÝ VZHĽAD**
 - o bez invazívneho rastu, bez jadrových atypii (nie je podmienkou)
 - o často zachovávajú žľazovú štruktúru orgánu
 - A) najčastejšia štruktúra je tubulárna
 - B) folikulárna štruktúra (ŠŽ, hypofýza)
 - C) solídne štruktúry, solídne alveolárne (napr. adenom kôry nadledvin) alebo trabekulárne (adenom jater)
 - D) niekedy štruktúra nemusí odpovedať orgánu, z ktorého vychádza
 - hrubé črevo – adenomy vilózne (klkovité)
 - niekedy sa môžu kombinovať – napr. adenomy tubulovilózne
 - o ak sú žľazové lumina dilatované hromadiacim sa produktom nádorového epitelu – cystická štruktúra (nemá svoju fyziologickú obdobu) = cystadenomy, najčastejšie v ováriách
- **SEKRÉCIA:**
 - o často je schopný sekrécie hlienu, apikálne alebo intracelulárne, alebo môže tvoriť serózný sekrét
 - o môžu produkovať tiež hormóny (žľazy s vnútornou sekréciou)
 - môžu spôsobiť nadprodukciiu (napr. adenom prítitných teliesok – hyperparatyreóza)
- adenomy sa môžu transformovať v adenokarcinomy (prekancerózna lézia)
 - o potreba klinicky sledovať

PREKANCERÓZY ŽĽAZOVÉHO EPITELU

- dysplázie žľazového epitelu sú dnes často diagnostikované vďaka endoskopickým vyšetreniam
- atypie zväčšených jadier s hyperchromáziou, zvyšovanie nukleocytoplazmatického pomeru, prítomnosť výrazného jadierka z bazálnej časti bunky do centra
- môže tvoriť ploché lézie alebo vzniká v teréne niektorých adenómov (typicky kolorektálna lokalizácia)
- **ADENOKARCINOM IN SITU:**
 - o dysplastické zmeny vystupňované až na vzhľad karcinómu
 - o diagnostickým kritériom je vylúčenie invázie do slizničnej stromy

ADENOKARCINOMY

- **MAKROSKOPICKÝ VZHĽAD**
 - o záleží na type rastu (exofytický, miskovitý s ulceráciou, plochý, difúzný), popr. aj na lokalizácii (povrch sliznice, solídne orgány), stupni hlienotvorby, fibrotizácii stromy a pod.
 - o konzistencia adenokarcinomov závisí na pomere nádorového epitelu (parenchym) a strome
 - o nádory s chudou stromou – mäkké = medulárne karcinómy
 - o karcinómy s bohatou stromou – tuhé = skirhus – typický skirhus žalúdka
 - o konzistenciu môže modifikovať aj vystupňovaná produkcia hlienu nádorovými bunkami
 - o výsledkom je rozmoknutá nádorová masa hlienovitého vzhľadu – tzv. mucinózný (gelatinózný) adenokarcinom
- **MIKROSKOPICKÝ VZHĽAD**
 - o obdobný ako u adenómov – najmä v dobre diferencovaných adenokarcinómov
 - o strata pôvodnej architektiky

- splývanie tubulov, medzi ktorými mizne stroma – nádorové ostrovčeky s viacpočetnými, často drobnými luminami = kribiformné štruktúry (nie sú obvyklé)
 - mizne schopnosť luminizácie, nádor rastie v nepravidelných solídnych čepoch = solidifikácia
 - strata schopnosti epitelovej súdržnosti a dochádza k ich disociácii v strome, bunky strácajú polaritu a majú zaguľatený tvar = tzv. disociácia
 - popísané obrazy sa môžu kombinovať
- **ĎALŠIE TYPY ADENOKARCINÓMOV**
- **CYSTADENOKARCINOMY** – cystické karcinómy
 - v ováriách, malígna obdoba cystadenómov
 - **PAPILÁRNE KARCINOMY** – časté v ŠŽ, ledvine
- **ADENOKARCINOM HRUBÉHO ČREVA**
- v ktorejkoľvek časti hrubého čreva
 - **ENDOFYTICKÝ** rast – striktúry čreva (ileus)
 - = zo sliznice, do submukózy, svaloviny a ďalej
 - **KOLOREKTÁLNY KARCINOM**
 - môže byť odhalený pri fyzikálnom vyšetrení per rectum
 - skôr exofytický rast – do lumen, tvorba kvetákovitých formácií – prominuje do lumen
 - pacienti - +50 rokov (preventívne prehliadky - kolonoskopia od 50 rokov)
 - mladší pacienti s FAP (familiárna adenomatózna polypóza)
 - SYMPTÓMY: pozitívny test na okultné krvácanie, strata hmotnosti, bolesti brucha, tenesmy, anémia, poruchy pasáže stolice až ileus (striktúry)
 - keď nádor prerastie do peritonea – peritoneálne dráždenie, ascites, metastázy (porogénne šírenie)
 - ďalej šírenie do LU – lymfogénne metastázovanie (najčastejšie do jater, poprípade pľúca, chrbtica) – klinické
 - príznaky odvíjajúce sa od postihnutých orgánov

11. SARKÓMY

- malígne mezenchymálne nádory
- VLASTNOSTI:
 - o bývajú hlboko lokalizované
 - o môžu sa vyskytnúť kdekoľvek v tele
 - najčastejšie hlboké kompartmenty dolných končatín (40%, hlavne stehno), retroperitoneum a trup (30%), horné končatiny (20%) a oblasť hlavy a krku (10%)
 - o sarkómy generalizujú na prvom mieste hematogénne - najčastejším miestom metastáz sú pľúca, menej často kosti
- EPIDEMIOLOGIA:
 - o incidencia sarkómov v absolútnych číslach rastie s vekom
 - sú relatívne vzácne v skupine dospelých onkologicky nemocných pacientov (v porovnaní s incidenciou epitelových nádorov)
 - relatívne častejšie nádory nižšieho veku
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o z veľkej časti neobjasnená
 - o mutácie a chromozomálne abnormality (väčšinou translokácia)
 - o naprostá väčšina sa vyskytuje sporadicky
 - len malá časť sa vyskytuje ako súčasť genetických syndrómov s germinálnymi mutáciami tumor-supresorových génov (napr. syndróm Li – Fraumeniho, Gardnerov syndróm a atď.)
 - o niektoré sarkómy môžu byť vyvolané žiarením, asociácia s expozíciou toxickými látkami (napr. angiosarkom jater – výroba PVC) alebo s infekciou (Kaposiho sarkóm – infekcia herpesvirusom – 8)
 - o trauma postihnutej oblasti (nejde o príčinu)
- KLASIFIKÁCIA:
 - o LOW GRADE SARKOMY
 - = malígne nádory pomaly rastúce
 - lokálne infiltratívny a deštruktívny rast
 - majú tendenciu k lokálnym recidívam
 - k zakladaniu vzdialených metastáz nedochádza
 - o HIGH GRADE SARKOMY
 - malígne nádory lokálne agresívne
 - recidivujúce s tendenciou k hematogénnemu metastázovaniu
 - o Tzv. nediferencovaný pleomorfný sarkóm
 - bunky nedodržiavajú žiaden vzorec usporiadania ani známky diferenciácie na úrovni morfolologickej či imunofenotypickej

MEDZI SARKÓMY ZARADZUJEME:

VASKULÁRNE NÁDORY:

KAPOSIHO SARKOM

- vaskulárny nádor, v ktorého etiopatogenéze hraje rolu infekcia herpesvírusom – 8 (HHV – 8)
 - o „Kaposi sarcoma herpesvirus – KSHV“
 - o HHV – 8 infikuje endokrinné bunky lymfatických aj krvných ciev
 - o samotná infekcia nestačí k rozvoju Kaposiho sarkomu – dôležitú rolu hraje imunitný stav pacienta
- RADA foriem
 - o ENDEMIKÁ FORMA – AFRIKA
 - o IATROGÉNNA FORMA – cytostatická liečba
 - o tzv. epidemická forma u chorých s AIDS (najčastejšia)
- typicky sa manifestuje v podobe mnohopočetných hyperpigmentovaných až sýtofialových lézií na koži a slizniciach dutiny ústnej alebo GIT
- nádor neskôr metastázuje do lymfatických uzlín a pľúc

ANGIOSARKOM

- vzácny malígny nádor z endotelových buniek krvných /HEMANGIOSARKOM/ alebo lymfatických /LYMFANGIOSARKOM/ ciev
- majú rovnakú prognózu a terapeutický prístup
 - o často sú teda spoločne prezentované ako angiosarkomy
- môžu sa vyskytnúť kdekoľvek
 - o najčastejšie na koži (hlavne v teréne chronického lymfedému, v mäkkých tkanivách (hlavne po rádioterapii), v prsníku a jätách (profesná expozícia toxickým látkam – najmä PVC)
- prejavuje sa vo forme pomerne rýchlo rastúcich tuhších červenofialových uzlov s tendenciou k ulceráciám u povrchovo lokalizovaných lézií
- sú vysoko agresívne nádory s hematogénnymi metastázami (najmä do pľúc)
- prognóza je nepriaznivá

NÁDORY TUKOVÉHO TKANIVA:

LIPOSARKOM

- patrí medzi najčastejšie malígne mäkkotkanivové nádory dospelých
- najčastejšie u pacientov medzi 50. a 60. rokom života
- typicky v hlbokých svalových ložiskách proximálnych častí končatín a v retroperitoneu
- MAKROSKOPICKY:
 - o objemné neohraničené nádory žltej alebo nažltlej farby, často gelatinózne konzistencie
- 3 základné skupiny:
 1. DOBRE DIFERENCOVANÝ LIPOSARKOM
 - o tvorený zrelými adipocytmi s miernymi atypiami, medzi ktorými sú prítomné väzivové septá s atypickými stromálnymi bunkami s veľkými hyperchromatickými jadrami
 - o tzv. LIPOBLASTY = atypické adipocyty s vakuolami tuku v cytoplazme a s intenzitami jadra
 - prítomnosť lipoblastov nie je dostatočná ani nutná pre diagnózu liposarkomu
 - o patrí medzi low grade sarkómy
 - o nemá tendenciu k metastázovaniu (dobrá prognóza), nemá tendenciu k recidívam = atypický lipom
 - o hlbšie (napr. v retroperitoneu) lokalizovaný – tendencia k recidívam, lokálne agresívne chovanie
 - o môže u nich dôjsť k malígnej progresii za vzniku tzv. dediferencovaného liposarkomu
 - agresívne biologické chovanie
 - tendencia k hematogénnemu metastázovaniu
 2. MYXOIDNÝ/GULATOBUNKOVÝ LIPOSARKOM
 - o vznikajú prevažne v končatinách
 - o charakteristické niektoré translokácie
 - o je tvorený drobnými univakuolárnymi bunkami (pripomínajú bunky pečatného prsteňa, ktoré obsahujú tuk), sú umiestnené v myxoidnej matrix medzi bohato vetvenými kapilármi
 - o čisto myxoidný liposarkom je low grade sarkom s pomerne indolentným chovaním
 - o môže dôjsť k malígnej progresii – objaví sa komponenta z drobných nezrelých guľatých buniek = GULATOBUNKOVÝ LIPOSARKOM
 - o zmena biologického chovania smerom k high grade sarkomu
 - o dediferencovaná varianta myxoidného liposarkomu s tendenciou k recidívam a k metastázovaniu
 3. PLEOMORFNÝ LIPOSARKOM
 - o končatinový high grade sarkóm neskoršieho dospelého veku
 - o tvorený anaplastickými bunkami s bizarnými jadrami
 - o prognóza nepriaznivá
 - o agresívne biologické chovanie
 - o tendencia k metastázovaniu
 - o najvzácnjší typ liposarkomu

NÁDORY SVALOVINY:

LEIOMYOSARKOM

- vzácnejšie ako leiomyomy

- vznikajú jednak v delohe (väčšinou de novo, nikoliv malígnou transformáciou leiomyomu), jednak v hlbokých mäkkých tkanivách končatín a v retroperitoneu
- nízkodiferencované leiomyosarkomy metastázujú najčastejšie hematogénne do pľúc

RHABDOMYOSARKOM

- malígny nádor s diferenciáciou smerom ku kostrovej svalovine
- v dospelosti je vzácny, najčastejší sarkóm detí a adolescentov
- výrazné malígne nádory s vysokým metastatickým potenciálom
- s rozvojom kombinovanej liečby je dnes možné uzdraviť viac ako 80% pacientov
- prognózu nepriaznivo ovplyvňujú:

- o vek nad 10 rokov
- o veľkosť nádoru nad 5 cm
- o alveolárna alebo pleomorfná morfológia
- o prítomnosť metastáz v dobe diagnózy

- 3 základne typy:

1. EMBRYONÁLNY RHABDOMYOSARKOM

- o najčastejší typ
- o u detí vo veku 3 – 12 rokov
- o nevzniká najčastejšie v končatinách, ale v oblasti hlavy a krku (v orbite, paranasálnych dutinách, nazofaryngu), v urogenitálnom trakte (najmä v močovom mechúre, vagíne), v žľazových cestách
- o makroskopicky – mäkká infiltratívne rastúca masa
- o niekedy nádor formuje polypoidnú masu hrozovitého vzhľadu v dutých orgánoch (vagína, močový mechúr) = sarcoma botryoides
 - nádor je myxoidne zmenený a hypocelulárny, s hypocelulárnym pruhom nádorových buniek pod epitelom orgánu (tzv. kambiová vrstva)

2. ALVEOLÁRNY RHABDOMYOSARKOM

- o menej častý (20%)
- o postihuje staršie deti, adolescentov, mladých dospelých (najčastejšie medzi 10. – 20. rokom)
- o vyskytuje sa skôr v hlbokých svaloch končatín
- o MAKROSKOPICKY – infiltratívne rastúca šedobiela masa infiltrujúca mäkké tkanivo postihnutej končatiny

3. PLEOMOREFNÝ RHABDOMYOSARKOM

- o najmenej častá, ale najviac agresívna varianta
- o postihuje dospelých pacientov (nad 40 rokov)
- o končatinový nádor
- o anaplastický nádor pestrej morfológie (až imunohistochemia dokáže odlíšiť tento nádor od iných nízkodiferencovaných pleomorfných sarkómov)
- o sú pre pacienta väčšinou fatálne

NÁDORY S FIBROBLASTICKOU A MYOFIBROBLASTICKOU DIFERENCIÁCIOU:

FIBROSARKOM

- pomerne vzácne malígne tumory
- väčšinou u dospelých pacientov v hlbokých kompartmentoch končatín alebo v retroperitoneu
 - o existujú aj vzácne infantilné formy
- lokálne agresívny rast
- sklon k hematogénnemu metastázovaniu do pľúc
- častejšie sa vyskytuje myofibroblastický sarkóm s myxoidne zmenenou stromou = low grade fibromyxoidný sarkóm

MYXOFIBROSARKOM

- jeden z najčastejších malígnych mezenchymálnych nádorov u starších dospelých
- typicky postihuje subfasciálne mäkké tkanivo končatín, môže vzniknúť aj v povrchovej vrstve (dermis, podkožie)
- rastie nodulárne
- makroskopicky – dobre ohraničený tumor
- tzv. pseudolipoblasty – nádorové bunky s vakuolizovanou cytoplazmou vyplnenou kyslým hlienom
- high grade myxofibrosarkomy častejšie lokálne recidivujú a približne v 1/3 prípadov metastázujú do pľúc

SYNOVIÁLNY SARKOM

- častejší sarkóm
- môže sa vyskytnúť kdekoľvek
 - o najčastejšie v mäkkých tkanivách končatín často blízko veľkých kĺbov
 - o v mäkkých tkanivách hrudnej steny
 - o v parafaryngeálnych tkanivách krku
- najčastejšie sa vyskytuje u mladých dospelých pacientov (20 – 40 rokov)
- bifazický synoviálny sarkóm
 - o tvorený 2 komponentami
 1. epiteloidná komponenta – kubické bunky
 2. hypercelulárna proliferácia vretenovitých alebo oválnych buniek usporiadaných do krátkych prelínajúcich sa fasciklov
- monofazický synoviálny sarkóm
 - o ak jedna komponenta chýba (väčšinou prevláda vretenobunková komponenta)
- agresívny high grade sarkóm s tendenciou k hematogénnemu metastázovaniu
- nepriaznivá prognóza
 - o 5 ročné prežívanie aj cez terapiu nepresahuje 50%

EWINGOV SARKOM A SARKOMY Z RODINY „EWING – LIKE“

- EWINGOV sarkóm = malígny guľatobunkový sarkóm vyskytujúci sa hlavne v kostiach, ale aj v mäkkých tkanivách u adolescentov a mladých dospelých pacientov
- druhá najčastejšia malignita mladých dospelých
- nesie prvky mezenchymálnej aj neuroektodermálnej diferenciácie
- je charakterizovaný chromozomálnymi translokáciami
 - o všetky sa týkajú génu pre Ewingov sarkóm (EWS)
 - o ak nie je prestavba v EWS géne prítomná – Ewing – like sarcoma
- skupiny Ewingovho sarkómu/ primitívneho neuroektodermálneho nádoru (ES/PNET) alebo po novom tiež nádory z rodiny Ewingovho sarkómu (ESFT – Ewings sarcoma family tumors)

NEDIFERENCOVANÉ SARKÓMY:

- všetky sarkómy, u ktorých sa žiadnou dostupnou vyšetrovacou metódou nepodari stanoviť líniu diferenciácie
- 4 základné podtypy:
 1. Nediferencovaný vretenobunkový sarkóm
 2. Nediferencovaný guľatobunkový sarkóm
 3. Nediferencovaný epiteloidný sarkóm
 4. Nediferencovaný pleomorfný sarkóm
- približne ¼ vzniká v súvislosti s predchádzajúcou rádioterapiou na oblasť ich vzniku
- veľmi agresívne rastúce sarkómy so schopnosťou rýchlo vzdialenej diseminácie / väčšinou s malou odpoveďou na liečbu
- prognóza je veľmi nepriaznivá

ZMIEŠANÉ NÁDORY

- = nádorové proliferácie buniek viacerých histogenetických typov
- sú tvorené dvoma alebo niekoľkými **tkanivovými komponentami** identickej alebo odlišnej **histogenetickej línie** a identickej alebo rozdielnej **biologickej povahy**
- nádory obsahujú tkanivo odvoditeľné od štruktúr v mieste vzniku
- vznikajú na podklade nádorovej transformácie kambiálnej bunky, ktorá má schopnosť diferenciacie vo viacerých smeroch

1. ZMIEŠANÉ MEZENCHÝMOVÉ NÁDORY

- o kombinácia dvoch alebo viacerých **benígnych mezenchýmových nádorov** (napr. angiofibrom či angioleiomyolipom)
- o pri zastúpení väčšieho počtu mezenchýmových nádorových zložiek = **benígny mezenchymom**
- o viac typov malígnych mezenchýmových nádorových zložiek = **malígne mezenchymomy**
- o ak je nádor tvorený konkrétnou diferencovanou malígnou mezenchýmovou zložkou a zároveň obsahuje nediferencovanú mezenchýmovú komponentu = **dediferencovaný sarkom** (napr. *dediferencovaný chondrosarkom, dediferencovaný osteosarkom, dediferencovaný liposarkom a atď.*)
- o v prípade kombinácie zmiešaných mezenchýmových nádorov je možné predpokladať, že rôzne nádorové mezenchýmové komponenty z jednej kmeňovej bunky, ktorá sa divergentne diferencovala (teória kombinácie)

2. ZMIEŠANÉ MEZENCHÝMOVÉ /EPITELOVÉ NÁDORY

- súčasne obsahujú **mezenchýmovú a epitelovú zložku** (sú možné rôzne kombinácie)
- nádory s oboma benígnymi komponentami = **ADENOFIBROMY**
- kombinácia adenomu s malígnou mezenchýmovou zložkou = **ADENOSARKOM**
- v prípade opačných biologických vlastností (benígne) = **KARCINOFIBROM**
- u nádorov, v ktorých sa kombinujú a navzájom prelínajú obe malígne zložky = **KARCINOSARKOMY**
 - dve odlišné komponenty, ktoré sú v kolíznom vzájomnom stave (teória kolízie)
- početnejšie sú **metaplastické karcinómy**
 - predpokladá sa, že došlo ku konverzii karcinómovej zložky v priebehu vývoja nádoru v zložku s rysmi sarkómu (teória konverzie)
 - ide o populáciu monoklonálnych nádorových buniek rovnakého imunofenotypu, ale rôznej historickej štruktúry
 - terapia by mala byť zhodná s liečbou karcinómov (predpokladá sa nižšia malignita sarkómovej zložky)

3. ZMIEŠANÉ MALÍGNE EPITELOVÉ NÁDORY

- o nádory sú tvorené **dvoma rozdielnymi typmi epitelu**
- o ak sú oba typy malígne (t.j. nádor obsahuje súčasne zložku dlaždicového aj žľazového karcinómu) = **ADENOSKVAMÓZNY KARCINOM**
- o adenokarcinomy so známami dlaždicovej metaplasie v nádorových žľazách = **ADENOAKANTOMY**
- o v prípade zmiešaných ovariálnych karcinómov je možné niekedy v jednom nádore pozorovať aj viac epitelových štruktúr (seróznou, mucinóznou, endometriálnu, svetlobunkovú a Brennerov nádorový epitel)

4. ZMIEŠANÉ GERMINÁLNE NÁDORY GONÁD

- o sú tvorené dvoma a viacerými histologickými typmi **germinálnych nádorov** zastúpených v rôznom pomere a v rôznych kombináciách (napr. seminom, choriokarcinom a teratóm v jednom nádore)

NEUROENDOKRINNÉ NÁDORY

- predstavujú menej časté epitelové nádory
- sú charakterizované súčasne sa vyskytujúcou **podvojnou diferenciáciou nádorových buniek**
 - a) **endokrinná diferenciacia** s prítomnosťou tzv. neurosekrečných granúl (hormadla v sebe hormonálne aktívne pôsobky)
 - b) **neuronálna diferenciacia** (znaky, ktoré za normálnych okolností exprimuje nervové tkanivo)

TERMINOLÓGIA

- **neuroendokrinné nádory/neoplázia (NEN)**
- synonyma: **KARCINOID**, karcinoidný tumor, nesidiom, nesidioblastom, neuroendokrinný tumor (NET), insulinom, gastrinom, glukagonom, VIP-om
- NEN sú dnes až na malé výnimky hodnotené ako **nádory maligne** (zhubné)

LOKALIZÁCIA

- **TRÁVIACI TRAKT**
 - približne 85%
 - tzv. **NEN gastroenteropankreatické**
 - delenie – podľa vzniku:
 - o z predného čreva = FOREGUT
 - o zo stredného čreva = MIDGUT
 - o z distálneho čreva = HINDGUT
 - vykazujú drobné rozdiely v usporiadaní a spektre produkovaných pôsobkov
 - jedny z najčastejších malignít najmä v oblasti tenkého čreva a appendixu
 - jatra (väčšinou nádory metastatické – teda v danej lokalite sekundárne)
- **RESPIRAČNÝ SYSTÉM = pľúcny NEN**
 - o nachádza sa predovšetkým v bronchiálnom strome a pľúcnom tkanive
 - o majú veľa spoločných znakov s NEN predného čreva
 - o = termín typický karcinoid a atypický karcinoid
- **MOČOVÝ MECHÚR**
- **KOŽA** – označenie „karcinómy z Merkelových buniek“, málo časté
- v ďalších orgánoch sú NEN málo časté

GENETIKA

- NEN môžu vznikať v rámci syndrómov **mnohopočetnej endokrinné neoplazie (MEN)**
- nález NEN je súčasťou len syndrómu **MEN – 1 = WERMEROV SYNDROM** (syndróm 3P)
 - o je spôsobený mutáciou tumor supresorového génu MEN1, ktorý kóduje proteín menin (regulácie kancerogenézy)
 - o ochorenie sa prejavuje ako primárna hyperparatyreóza (vyvolaná hypeplaziou či adenómom prítitného telieska), NEN pankreatu a adenómom hypofýzy

MORFOLÓGIA

- 3 kategórie neuroendokrinných nádorov
- 1. **NEUROENDOKRINNÉ TUMORY (NET G1 -3)**
 - o dobre diferencované neuroendokrinné nádory
 - o zložené z buniek neuroendokrinné diferencovaných
 - o zahŕňajú spektrum nádorov rôzneho biologického chovania
 - o grade (G1 -3) je definovaný proliferatnou a mitotickou aktivitou
 - o sú charakterizované relatívne pravidelnými polygonálnymi bunkami s mechúrikovitými jadrami s jemnou chromatinovou kresbou, ktoré vytvárajú solídne, trabekulárne, tubulárne či zmiešané hniezda nádorových buniek
- 2. **NEUROENDOKRINNÉ KARCINOMY (NEC G3)**
 - o nízko diferencované neuroendokrinné nádory
 - o vysoko agresívne biologické chovanie (high grade malignita, G3), malobunkovú či veľkobunkovú morfológiu a expresiu markerov neuroendokrinné diferenciácie
- 3. **ZMIEŠANÉ NEUROENDOKRINNÉ – NONNEUROENDOKRINNÉ NÁDORY (MİNEN)**
 - o majú v rámci jedného nádoru morfológicky odlišiteľné úseky odpovedajúce epitelovému nádoru (väčšinou karcinómu, menej často adenómu) a neuroendokrinné diferenciácie (NET či NEC)
 - o každá z komponent tumoru musí zaujímať minimálne 30% objemu nádoru

BIOLOGICKÉ CHOVANIE A KLINICKÉ PREJAVY

- nádory **malígne (zhubné)**
- NEN sa manifestujú podobne ako karcinómy v rovnakých lokalizáciách
- nemajú žiadny charakteristický makroskopický obraz
- metastázujú spravidla do **regionálnych lymfatických uzlín**, u nádorov z GIT aj do jater
- klinické príznaky (syndrómy) zo zvýšenej produkcie niektorého z hormonálnych pôsobkov:
 - o **KARCINOIDOVÝ SYNDROM**
 - záchvaty začervenania, dermatitída, prujmy, bronchokonstrikcia – vyvolané bioaktívnymi pôsobkami (hlavne serotonin)
 - s ich pôsobením súvisí aj vznik tzv. KARCINOIDOVÉHO SRDCA, kde nachádzame zhrubnutie nástenného aj chlopenného endokardu väzivom bohatým na extracelulárne kyslé mukopolysacharidy
 - spravidla bývajú postihnuté pravostranné srdcové oddiely (NEN s jaternými metastázami)
 - ľavostranné analogické postihnutie je vzácne
 - o **HYPERINSULINIZMUS**
 - vyvolaný nádorom z β buniek pankretu (insulinomom)
 - epizódy hypoglykémie s rôzne vyjadrenými poruchami vedomia
 - o **ZOLLINGER – ELLISONOV SYNDROM**
 - hypergastrinémia vyvolaná spravidla gastrinómom, ktorý vzniká obvykle v tzv. gastrinómovom trojuholníku (pankreas, stena duodena a extrahepatické žľozovody)
 - manifestuje sa ako mnohopočetné peptické gastroduodenálne vredy
- ďalšie syndrómy (z nadprodukcie glukagonu, somatostatínu, vazoaktívneho intestinálneho peptidu – tzv. WHDA syndrom)

TERATOMY

- nádory so **somatickou diferenciáciou**, zložené z miestne nepríslušných tkanív derivovaných z jedného alebo viacerých **zárodočných listov**
- väčšinou sa vyskytujú v **gonádach**, ale môžu vzniknúť aj **extragonadálne** (najčastejšie v sakrokokcygeálnej oblasti, mediastine, retroperitoneu, v mozgu a inde)
- MAKROSKOPICKY:
 - o solídne alebo cystické štruktúry
- zastúpené tkanivá môžu byť histologicky zrelé (zrelý teratóm) alebo môžu vykazovať rôzny stupeň nezrelosti (nezrelý teratóm)
- môžu sa manifestovať **v ktoromkoľvek veku**
- biologická povaha je rozdielna, závisí na mieste vzniku, na prítomnosti zrelej, nezrelej komponenty a veku

KLASIFIKÁCIA TERATÓMOV

- *Z hľadiska zrelosti zastúpených tkanív*
 - o **ZRELÉ TERATÓMY** – obsahujú histologicky zrelé tkanivo, bývajú chaoticky usporiadané
 - o **NEZRELÉ TERATÓMY** – jedna alebo viac komponent s rôznym stupňom nezrelosti, nezrelú zložku tvorí najčastejšie neuroektodermálne tkanivo, ktoré môže v prípade malígneho chovania nádoru metastázovať
 - o má zásadný význam u **ovariálnych teratómov**
 - biologické chovanie nádoru sa odvíja od histologickej stavby (nie od veku pacientky)
 - zrelý teratóm ovária – **benígny**
 - nezrelý teratóm ovária – **malígny**
 - o u testikulárnych teratómov má zrelosť nádoru malý význam
- *Z hľadiska výskytu vzhľadom k veku*
 - o **PREPUBERTÁLNE TERATOMY**
 - o **POSTPUBERTÁLNE TERATOMY**
 - o význam predovšetkým u **testikulárnych teratómov**
 - **PREPUBERTÁLNY testikulárny teratóm** – BENIGNÝ (s výnimkou karcinoidu – metastatický potenciál)
 - **POSTPUBERTÁLNY testikulárny teratóm** – MALIGNÝ

- u ovariálnych teratómov nie je z hľadiska prognózy vek podstatný
- Z hľadiska zastúpenia tkanivových komponentov
 - **TERATOMY Z JEDNÉHO = MONODERMÁLNE (MONOFAZICKÉ)**
 - z tkaniva jedného histologického typu
 - **DERMOIDNÁ CYSTA** (cystický tumor obsahujúci tkanivo kože, vrátane adnex)
 - **EPIDERMOIDNÁ CYSTA** (unilokulárna cysta vystlaná zrelým rohovejúcim dlaždicovým epitelom bez kožnej adnex)
 - **STRUMA OVÁRII** (nádor z thyroideálneho parenchýmu benígneho vzhľadu)
 - **OVARIÁLNY KARCINOID** – nádor podobný svojim protejškom v respiračnom trakte či GIT
 - **VIAC ZÁRODOČNÝCH LISTOV = BIDERMÁLNE (BIFÁZICKÉ), TRIDERMÁLNE (TRIFÁZICKÉ)**
 - tkanivá z dvoch alebo viac zárodočných listov – koža s adnexami (vrátane ekrinných, apokrinných a mazových žliazok a vlasov), mäkké tkanivo (hladká svalovina, tukové a kolagénne väzivo), kosť, chrupavka, epitely, mozgové tkanivo, zub
 - v extrémnych prípadoch môže pripomínať malformovaný plod
 - **TERATOM SO SOMATICKÝM TYPOM MALIGNITY**
 - z niektorej zo zastúpených komponent sa vyvinie malígny „nongerminálny“ nádor (napr. dlaždicovobunkový karcinóm, folikulárny alebo papilárny karcinóm ŠŽ v strumu ovárii a atď.)
 - prognóza sa odvíja od charakteru somatickej malignity a prítomnosti metastáz
- Z HĽADISKA LOKALIZÁCIE ICH VÝSKYTU
 - **PRIMÁRNE GONADÁLNE TERATOMY** – testikulárne a ovariálne teratómy
 - **PRIMÁRNE EXTRAGONADÁLNE TERATOMY** – vždy musí byť vylúčená možnosť metastázy primárne gonadálnej formy
 - obvykle tridermálne teratómy, často cystické, epidermoidné cysty
 - väčšinou sa manifestujú v detskom a mladom dospelom veku

13. PIGMENTOVÉ NÉVY A MELANOBLASTOM

- BENIGNÉ MELANOCYTÁRNE LÉZIE – NÉVY, PEHY, LENTIGO SIMPLEX
- MALIGNÉ MELANOCYTÁRNE LÉZIE – MELANOM

LENTIGO SIMPLEX (prosté lentigo)

- malá pigmentovaná škvrna na koži spôsobená lineárnym **zmnožením jednotlivých melanocytov** v bazálnej vrstve
 - o HYPERPIGMENTOVANÁ
 - o nedochádza k tvorbe melanocytárných hniezd – typické pre pigmentové névy
- lentigo musíme odlíšiť od pehy (ephelis), ktorej príčinou je lokálne zmnoženie melanínu (normálny počet melanocytov)
- CAVE – lentigo a peha vyzerajú makroskopicky rovnako

PIGMENTOVÉ NÉVY (MELANOCYTÁRNE NÉVY)

- hamartomy zložené z melanocytov
- **benígne nádory** z melanocytov (neoplastická proliferácia névoidných buniek)
 - o névoidné bunky = névocyty – typ melanocytu, ktorý je väčší, často obsahuje pigment
- lézie odvodené od melanocytov (za normálnych okolností v bazálnej vrstve epidermis)
- melanocyty (tzv. névové bunky = névocyty) sa zoskupujú do hniezd
 - o MAKROSKOPICKY – ohraničená okrúhle (homogénne) hyperpigmentované ložiska na koži, spravidla <5mm v priemere)
 - o nemusí sa vyskytovať len v koži

MATURÁCIA

- **JUNKČNÉ PIGMENTOVÉ NÉVY** – v dermoepidermálnej junkcii (junkčná zóna)
- **ZMIEŠANÉ PIGMENTOVÉ NÉVY** – časť névových buniek je v oblasti dermoepidermálnej junkcie a časť v dermis (dermis, junkčná zóna)
- **INTRADERMÁLNE PIGMENTOVÉ NÉVY** – v dermis
 1. K proliferácii névocytov dochádza prv **v oblasti junkcie** (junkčné névy majú vzhľad drobných pigmentových makul alebo mierne vyvýšených papul)
 2. **Névocyty** postupne migrujú do koria za vzniku **névov zmiešaných** (sú väčšie, často svetlejšej farby, s nepravidelne zhrubnutým povrchom)
 3. Posledné štádium – **intradermálne névy** – tvoria na povrchu vyvýšené noduly farby kože (produkujú už len malé množstvo melanínu)
- intradermálne névy – tvoria na povrchu vyvýšené noduly farby kože (produkujú už len malé množstvo melanínu)
- **Dysplastický névus**
 - o névus s aberantným ložiskovým rastom
 - o býva väčší s nepravidelnými okrajmi
 - o névocyty vykazujú **architektonické atypie** (fokálne nepravidelné splývanie junkčných hniezd) aj cytologické atypie (bunky majú väčšie atypické jadra)
 - o môže sa transformovať v **MELANOM** (prekurzorová lézia) – riziko vzniku 30%

Menej časté typy pigmentových névov

- **KONGENITÁLNY NÉVUS**
 - o asi u 1% narodených detí
 - o môžu byť drobné, ale častejšie tvoria **rozsiahle hyperpigmentované plochy**
 - o hniezda névocytov môžu dosahovať až do subcutis
 - o u **veľkých** kongenitálnych névov je vyššie riziko malígnej transformácie do melanómu
- **NÉVUS SPITZOVEJ (REEDOVEJ)**
 - o melanocytárna lézia tvorená vretenovitými alebo epiteloidnými melanocytmi
 - o typický výskyt u detí a adolescentov, menej u mladých dospelých
 - o rýchlo rastúci, vyvýšený, guľatý, naružovelý uzlík
 - o lézia môže mikroskopicky napodobňovať malígny melanóm
- **MODRÝ NÉVUS**
 - o v detstve, u adolescentov

- o najmä na lícach, rukách, nohách a zadku, kde tvorí tmavomodré až šedočierne papuly
- o hlboká lokalizácia (v podkoží) spôsobuje namodralé presvitanie lézie na povrchu

MALIGNÝ MELANOM (MELANOM) = MM

- **vysoko malígny** nádor z **melanocytov** (neuroektodermálny pôvod)
- má v čase narastajúcu incidenciu a v poslednej dobe je zreteľný posun výskytu aj do mladších vekových skupín
- onkologická diagnóza s **najhoršou prognózou** (medián prežitia diagnózy je len 8 – 10 mesiacov)
- vznik prevažne v koži, vzácne aj **na slizniciach** (dutina ústna, nosná, anorektálny prechod), v sietnici alebo v mäkkých plénach mozgových
 - o muži – najčastejšie na trupe (hlavne v proximálnej oblasti chrbta)
 - o ženy – na dolných končatinách (bérec)
 - o čierna a ázijská rasa – na ploskách, dlaniach a subunguálne
 - o Aziati – slizničný melanóm
- niektoré sa vyvíjajú z dysplastických névov, väčšina melanómov vzniká de novo
- vysoká genómová nestabilita
 - o pôsobenie UV žiarenia – mutácia génov
- RIZIKOVÉ FAKTORY
 - o EXPOZÍCIA UV žiareniu – najmä excesívna expozícia slnečnému žiareniu v detstve, bulózna dermatitída po spálení slnkom v detstve a vyššia citlivosť na slnečné žiarenie
 - o vek nad 50 rokov
 - o zvýšený počet dysplastických névov alebo veľký kongenitálny névus
 - o rodinný výskyt melanómu
 - o imunosupresia
 - o užívanie solária
- melanómy sú tvorené proliferáciou atypických melanocytov
 - o niekedy strácajú schopnosť produkcie melanínu (tzv. amelanotické melanómy)
- diagnostické odhalenie – imunohistochemické vyšetrenie
- fázy rastu:
 1. časná – radiálna fáza
 - o horizontálne šírenie malígnych melanocytov v epidermis
 - o Lentigo maligna melanóm, SSM, akrálny lentiginózný melanóm
 2. pozdná – vertikálna fáza
 - o infiltrácia koria
 - o určuje biologické chovanie melanómu, priamo koreluje s jeho agresivitou
 - o nodulárny melanóm
- preinvazívna lézia melanómu = melanom in situ
- Lentigo maligna – melanóm in situ vznikajúci v teréne poškodenej kože dlhodobým slnečným žiarením (najčastejšie na tvári u starších osôb)
 - o histologicky – proliferácia atypických melanocytov v epidermis (bez invázie cez bazálnu membránu)
- 4 hlavné typy melanómov:
 1. LENTIGO MALIGNA MELANOM – Hutchinsonova melanotická škvrna – 5%
 - o najmä na tvári starších osôb
 - o typicky na koži chronicky vystavenej slnečnému žiareniu (najčastejšie na hlave a krku, u mužov ďalej na ušiach a lysom skalpe)
 - o vzniká z lentigo maligna – in situ lézia
 2. SUPERFICIÁLNE SA ŠIRIACI MELANOM (SSM – „superficial spreading melanoma“ – 75%)
 - o najčastejšia forma
 - o šíri sa len v epidermis – radiálny rast (neskôr sa nahrádza vertikálnym rastom)
 - o hniezda atypických melanocytov hlavne v epidermis s ich intraepidermálnym pagetoidným šírením
 - o kdekoľvek na koži – najčastejšie v oblastiach intermitentne vystavených slnečnému žiareniu (nohy, chrbát, ramena)
 3. NODULÁRNY MELANOM – 15%
 - o melanom s prevažujúcou vertikálnou fázou rastu (chýba epitelová radiálna fáza rastu)

- o väčšinou je diagnostikovaný vo forme rôzne veľkého uzla v korii, bez zastihnutej iniciálnej radiálnej fázy
- o charakterizovaný agresívnym chovaním a vysokou tendenciou k metastázovaniu

4. AKRÁLNY LENTIGINÓZNY MELANOM - 2 – 3%

- o na ploskách a dlaniach a v oblastiach nechtov
 - o častejšie u tmavej rasy, u bielej rasy vzácny
 - o etiológia nie je jasná (akrálne oblasti nebývajú vystavené UV žiareniu)
 - o patogenéza – trauma, stres, macerácia či iná iritácia
 - o prognóza je špatná – je horšia ako u melanómov iných typov podobného štádia
- k vzácnejším typom melanómu patrí desmoplastický melanóm
 - o prevažne u starších jedincov na slnku vystavenej koži (hlava, krk)
 - o plaky, papuly, noduly
 - o asi polovica prípadov neobsahuje pigment

STAGING MELANOMU

- hĺbka invázie je najdôležitejším prognostickým znakom
- dnes sa využíva klasifikácia podľa Breslowa (t. j. meranie najväčšej hĺbky invazívnej komponenty melanómu od stratum granulosum) – v mm
 - o Breslow predikuje prognózu pre pacienta
 - o najhoršie štádium – nad 4mm (Breslow 4)
 - o je presnejší (meria sa presne v mm)
- skôr klasifikácia podľa Clarka (t.j. hĺbka prerastania melanómu vo vzťahu k jednotlivým anatomickým vrstvám kože a podkožia udávaná vo stupňoch I - V)
- k ďalším prognostickým faktorom – prítomnosť ulcerácie, mitotická aktivita v dermálnej komponente, nádorová invázia krvných a lymfatických ciev a perineurálne šírenie
- ďalšie prognostické faktory:
 - o ulcerácia
 - o angioinvázia
 - o TNM – pokročilé štádium
 - o vysoký mitotický index
 - o postihnutie LU

Šírenie:

- iniciálna lézia - malígny melanóm in situ (lentigo maligna)
- intraepidermálny rast – šírenie v epidermis (SSM)
- vertikálny rast – invazívny, šíri sa do dermis (nodulárny melanóm)

PRIEBEH A PROGNÓZA

- agresívny malígny nádor s rozsiahlym časným metastatickým rozsevom v organizme – kedykoľvek, kamkoľvek
- typické sú neskoré metastázy (aj po mnohých rokoch od odstránenia primárneho ochorenia)
 - o najmä do LU, jater, plic, kostí, CNS, do kože
- klinicko – patologické znaky – tzv. ABCDE KRITÉRIA
 - o Assymetry – nepravidelný tvar
 - o Border – ohraničenie, krvácanie (Bleeding)
 - o Color - sfarbenie (hyperpigmentácia, hypopigmentácia, nehomogénne)
 - o Diameter – priemer väčší ako 6mm
 - o Evolving/elevation – postupný rozvoj lézie
- mikroskopické potvrdenie diagnózy je nezbytné pre definitívne určenie diagnózy
- prognózu zhoršuje prítomnosť ulcerácií
- dôležitými znakmi malignity melanocytárnej lézie je aj rýchlosť zmien pigmentácie, veľkosť a ohraničenie preexistujúceho pigmentovaného névu, svrbenie či bolestivosť lézie.
- približne u 20% primárnych kožných melanómov dochádza ku spontánnej regresii (väčšinou parciálne, vzácne kompletne)

- liečba:
 - základom je radikálna resekcia s bezpečnostným lemom (spoločne so spádovou LU)
 - rádioterapia – v prípade nedostatočnej resekcie alebo u metastáz, ktoré nie je možné chirurgicky odstrániť
 - chemoterapia – u metastatického ochorenia
 - cieleňá biologická liečba, imunoterapia, vakcinácia

- blastocysta je 6. deň po oplodnení pripravená k implantácii do endometria
- skladá sa z 2 základných bunkových línii:
 1. VNÚTORNÝ EMBRYOBLAST (vznik embrya)
 2. VONKAJŠÍ TROFOBLAST (vznik placenty)
 - postupne sa diferencuje na cytotrofoblast, syncytiotrofoblast a intermediárny trofoblast, z ktorých sa formujú choriové klky (vilózný trofoblast) a placentárne lôžko s plodovými obalmi (extravilózný trofoblast)
 - proliferácia trofoblastu je doprevádzaná vzostupom sérovej koncentrácie β – hCG (produkovaný bunkami syncytiotrofoblastu)
 - trofoblast invazívne prerastá do endometria a myometria
 - o preniká do ciev – hematogénnym šírením až do pľúc a ďalších vzdialených orgánov = trofoblastická invázia
 - o fyziologický dej, prechodný stav
 - o po ukončení tehotenstva (pôrodom, potratom) – pokles hladiny β – hCG
- pri zlyhaní regulačných funkcií sa môže rozvinúť GESTAČNÁ TROFOBLASTICKÁ NEMOC = patologická proliferácia trofoblastu spojená s prebiehajúcim alebo ukončeným tehotenstvom
 - o heterogénna skupina histologicky rozdielných nenádorových a nádorových lézií s rôznym biologickým chovaním
- 3 základné skupiny:
 1. BENIGNÉ TROFOBLASTICKÉ NENÁDOROVÉ LÉZIE
 - o tvorené proliferáciou extravilózneho trofoblastu
 - o po určitej dobe spontánne regreduje
 - o bez tendencie k progresii, bez rizika malignizácie
 - o klinicky sa väčšinou neprejavujú
 2. HYDATÓZNA MOLA
 - o nenádorové proliferácie vilózneho trofoblastu s rizikom malígnej nádorovej transformácie
 - o abnormálne utvorená placentárne tkanivo
 - o v dôsledku porúch pri fertilizácii vajíčka
 - o sú doprevádzané zmenami karyotypu
 - o menšia časť sa môže chovať lokálne invazívne a hematogénne sa šíriť
 - o spadajú sem:
 - PARCIÁLNA HYDATÓZNA MOLA
 - KOMPLETNÁ HYDATÓZNA MOLA
 - INVAZÍVNA HYDATÓZNA MOLA
 - o MOLÁRNE TEHOTENSTVO – súhrnný termín pre parciálnu a kompletnú hydatóznú molu
 3. TROFOBLASTICKÉ NÁDORY:
 - o vznikajú z vilózneho alebo extravilózneho trofoblastu
 - o väčšinou sú malígne
 - o rastu infiltratívne do steny delohy a okolitých anatomických štruktúr – vrátane ciev – riziko vzniku HEMATOGENÝCH METASTÁZ
 - o najčastejší – gestačný choriokarcinom
- formy spojené s proliferáciou syncytiotrofoblastu sú doprevádzané zvýšenou produkciou β – hCG
- najčastejšie je pozorovaná molárna gravidita – 80% všetkých prípadov gestačnej trofoblastickej nemoci
- parciálna hydatózna mola sa vyskytuje častejšie ako kompletná mola
- RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - abnormálne nízky (pod 15) alebo vysoký (nad 45) vek tehotnej
 - predchádzajúci spontánny potrat
 - liečba pre infertilitu
 - deficit vitamínu A

PERZISTUJÚCA TROFOBLASTICKÁ INVÁZIA:

- môže nasledovať po normálnom tehotenstve alebo po potrate

- nie je spojená so zvýšeným rizikom vzniku trofoblastických nádorov
- definovaná nadmernou infiltráciou endometria a príslušných partií myometria trofoblastom
- invazívny rast nemá deštruktívny charakter
- spravidla sa klinicky neprejavuje

MOLA HYDATOSA

- vzniká vždy následkom patologicky prebehlej fertilizácie vajíčka za vzniku zygoty s chybným karyotypom
- nebýva spojená s normálnym tehotenstvom

➤ **PARCIÁLNA HYDATÓZNA MOLA**

- vzniká oplodnením normálneho vajíčka dvoma spermiami alebo výnimočne 2n spermii
- výsledkom je triploidný (3n) karyotyp (69 XXX, 69 XXY, 69 XYY)
 - GENETICKÝ MATERIÁL od oboch rodičov (2 chromozomálne sady od otca, 1 od matky)
- MAKROSKOPIA:
 - menej nápadné lézie
 - veľkosť chóriových klkov kolísá
 - súčasťou moly je spravidla aj embryo, ktoré vykazuje rôzny stupeň malformácií – plod nebýva životaschopný

➤ **KOMPLETNÁ HYDATÓZNA MOLA**

- spravidla diploidná (2n)
- môže vzniknúť dvoma mechanizmami:
 1. väčšinou dôjde k oplodneniu prázdneho vajíčka jednou spermiou
 - po duplikácii vzniká zárodok s karyotypom 46XX (monospermický typ)
 2. vzácnejšie je prázdne vajíčko oplodené 2 spermiami
 - výsledný karyotyp 46XX/XY (dispermický typ)
- celý genetický materiál pochádza od otca
- prítomnosť zvýšeného počtu otcovských sad chromozómov vedie k zániku alebo poruche vývoja embrya a k chybnému vývoju placenty
- diploidné alebo triploidné hydatózne moly s karyotypom 46 YY alebo 69 YYY sa nevyskytujú (zárodok nie je životaschopný)
- vzácnne sa môže kompletná hydatózna mola rozvinúť ako AR choroba na základe génových mutácií (familiárna rekurentná hydatózna mola) v rodinách s históriou inbreedingu
 - biparentálny genetický materiál (od oboch rodičov)
- majú najtypickejší makroskopický vzhľad – difúzny edém chóriových klkov
 - chóriové klky sa javia ako avaskulárne
 - deloha je výrazne zväčšená, deložná dutina je dilatovaná a vyplnená edematóznymi hroznovitými útvarmi, ktoré môžu prominovať do endocervikálneho kanálu

➤ **INVAZÍVNA HYDATÓZNA MOLA**

- dochádza k deštruktívnemu infiltratívnemu rastu chóriových klkov do myometria a ďalších okolitých štruktúr
- pravdepodobnosť vzniku z kompletnej hydatóznej moly sa odhaduje až na 15%, u parciálnej moly je riziko nižšie (max 5%).
- makroskopia:
 - chóriové klky sa infiltratívne šíria do myometria delohy
 - môže prerásť až na serózu alebo ligamentum latum uteri
 - rast má deštruktívny charakter
 - dochádza k angioinvázii – hematogénna embolizácia chóriových klkov najmä do pochvy, pľúc, mozgu
 - nejde o metastázy! (ložiska vo vzdialených lokalizáciách sa nechovajú infiltratívne)
- klinicky je nutné vylúčiť choriokarcinóm (hydatózna mola sa líši prítomnosťou chóriových klkov)

KLINICKÝ PRIEBEH:

KOMPLETNÁ HYDATÓZNA MOLA:

- často prebieha asymptomaticky až do 2. trimestra (za pomoci diagnostických metód je odhalená ako časná na konci 1.trimestra)
- časté príznaky: nešpecifické
 - vaginálne krvácanie

- tlaková panvová bolesť
- nadmerné zvracanie (hyperemesis gravidarum)
- tzv. tradičné príznaky:
 - dôsledok objemného patologického obsahu deložnej dutiny, vystupňovaného dlhotrvajúceho krvácania alebo dlhodobo zvýšenej plazmatickej hladiny β – hCG
 - v 2. trimestri tehotenstva
 - príznaky:
 - abnormálna veľkosť delohy neodpovedajúca gestačnému veku
 - anémia
 - preeklampsia (komplikácia gravidity)
 - hypertyreóza (komplikácia)
 - ovariálna theka luteinnej cysty (spôsobené patologickou stimuláciou zvýšenými hladinami β – hCG) – tlaková bolesť v malej panve

PARCIÁLNA HYDATÓZNA MOLA

- nie je doprevádzaná zväčšením delohy ani eleváciou β – hCG
- väčšinou prebieha nediagnostikovaná pod klinickým obrazom spontánneho potratu na konci 1. trimestra
 - je doprevádzaná krvácaním z pošvy
- parciálna hydatózna mola môže byť spojená so zamlklým potratom (tzv. missed abortion) – embryo zaniká alebo nie je vôbec založené - plodové vajce zotrváva aj naďalej v deložnej dutine

INVAZÍVNA HYDATÓZNA MOLA

- komplikácie a symptómy odvíjajúce sa od infiltratívneho rastu do myometria a do ciev delohy
- komplikácie – perforácia do brušnej dutiny a infiltrácia príľahlých panvových štruktúr
- príznaky:
 - krvácanie z pošvy
 - intraperitoneálne krvácanie pri deštrukcii steny delohy
 - hemoragie z hematogénnych ložisiek vo vzdialených orgánoch (najmä v pľúcach)

GESTAČNÝ CHORIOKARCINOM

- malígny nádor (zárodočný tumor) z trofoblastu
 - je tvorený proliferáciou cytotrofoblastu a syncytiotrofoblastu
- súčasťou nádoru nie sú chóriové klky
- nádorový trofoblast rastie deštruktívne stenou delohy
 - šíri sa do ciev – hematogénna diseminácia nádoru
 - šíri sa najmä do pľúc, ďalšie orgány – vagína, jatra, mozog
- MAKROSKOPIA:
 - nádorové tkanivo je výrazne prekrvácane a nekrotické
 - metastatické ložiska majú tiež hemoragický charakter
- trofoblastické nádory sú úzko asociované s molárnym tehotenstvom, môžu sa vyskytovať aj ako komplikácia nemolárnej gravidity
- nutné odlíšiť od germinálneho (nongestačného) choriokarcinomu
 - vyskytuje sa hlavne ako zložka germinálnych nádorov bez väzby na tehotenstvo – horšia prognóza oproti gestačnej forme
- ETIOPATOGENÉZA:
 - v 1/2 prípadov nasleduje predchádzajúce molárne tehotenstvo
 - v 1/4 prípadov je asociované so spontánnym potratom
 - v ďalšej 1/4 prípadov je spojené s normálnou graviditou ukončenou spontánnym pôrodom a vzácnejšie spojený s ektopickým tehotenstvom
- VARIABILNÝ KARYOTYP:
 - často aneuploidní
 - prípady vznikajúce z kompletnej hydatóznej moly sú geneticky androgénneho (paternálneho) pôvodu
 - choriokarcinómy asociované s normálnym tehotenstvom majú naopak biparentálny genetický materiál

- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - prejavuje sa hemoragickými komplikáciami lokálneho infiltratívneho rastu v delohe a jej okolí
 - krvácanie z pochvy
 - intraperitoneálne krvácanie
 - príznaky vzdialených metastatických ložisiek môžu byť prvým prejavom
 - krvácanie do pľúc, mozgu a GIT
 - choriokarcinom skoro a masívne diseminuje krvnou cestou (býva často diagnostikovaný až v pokročilom štádiu s mnohopočetnými orgánovými metastázami)

PREHL'AD NAJČASTEJŠÍCH NÁDOROV DETSKÉHO VEKU

1. HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY

- najmä **leukémie** – najčastejšia **ALL**
- **LYMFÓMY** – non - Hodgkinove lymfómy (NHL), Burkittov lymfóm, Hodgkinov lymfóm (najčastejšia varianta nodulárnej sklerózy)

2. NÁDORY CNS

- infratentoriálne nádory – pilocytárny astrocytóm (glióm), meduloblastom, ependymom, kraniofaryngeom

3. GERMINÁLNE NÁDORY

- najčastejšie teratómy a *malígne germinálne nádory (zmiešané)*
- seminom varlata sa u detí nevyskytuje!
- germinálne nádory – *gonadálne* (varlata, ovária) x *extragonadálne* (sakrokokcygeálne, malá pánev, retroperitoneum, mediastinum, stredočiary štruktúry hlavy a krku)
- najčastejšie sakrokokcygeálne teratómy:
 - o môžu byť prekážkou v pôrodných cestách
 - o môžu spôsobiť srdcové zlyhanie, hydrops plodu až intrauterinné odumretie plodu
 - o musia byť po narodení kompletne odstránené aj s kostrčou
 - o môžu malignizovať – vzostup AFP

4. NÁDORY KOSTÍ

- malígne nádory – Ewingov sarkóm, osteosarkóm

Špecifické nádory:

EMBRYONÁLNE NÁDORY = nádory nediferencované – „*nádory z malých modrých guľatých buniek*“

- najmä *alveolárny rhabdomyosarkóm, Ewingov tumor, neuroblastom, detské leukémie a lymfómy*
- **BLASTÉM** = rýchlo sa deliaca populácia malých modrých guľatých buniek (napr. nefroblastom, retinoblastom, hepatoblastom)
 - A) **NÁDORY MAKÝCH TKANÍV** – rhabdomyom, rhabdomyosarkóm, hemagiom, fibromatóza
 - B) **NEUROBLASTICKÉ NÁDORY** – neuroblastom
 - C) **NÁDORY LEDVIN** – nefroblastom
 - D) **NÁDORY OKA** – retinoblastom
 - E) **NÁDORY JATER** – hepatoblastom (maligný), kavernózný hemangiom (benigný)

RHABDOMYOSARKOMY

- neohraničené deštruktívne procesy – vždy závažné ochorenia
- delenie – podľa neho diagnóza a liečba:
 - a) **EMBRYONÁLNE (EMRS)**
 - často zo svalového tkaniva nevychádzajú
 - lokalizácia: urogenitálne ústroje, paranasálne dutiny, očné, retroperitoneum
 - vyvoláva obštrukciu a poškodenie funkcie orgánov/časti tela
 - zvýšené rizikové v oblasti očnice a paranasálnych dutín – riziko progresie do nitrolebia (nepriaznivá prognóza)
 - b) **ALVEOLÁRNE (ARMS)**
 - lokalizácia: mäkké tkanivo – trup, končatiny
 - veľmi agresívne ochorenie (často v dobe diagnózy generalizované – metastázuje hematogénne aj lymfogénne – pľúca, jatra, kostná dreň, napr. aj do srdca)
 - c) **VRETENOBUNKOVÝ/SKLEROZUJÚCI (V/SRMS)**
 - deti, dospelí
 - lokalizácia: deti – okolo chámovodu, dospelí – hlava, krk, deti aj dospelí – končatiny
 - horšia prognóza pri lokalizácii v retroperitoneu
 - d) **PLEOMORFNÍ** – starší dospelí

RHABDOMYOMY

1. SRDCOVÝ RHABDOMYOM

- veľmi často (90%) spojený s výskytom tuberóznej sklerózy
- KO: arytmie, srdcové zlyhávanie
- uzly v ľavej komore a medzikomorovom septe (môžu sa vyklenovať do lumen)

2. FETÁLNY RHABDOMYOM

- KLASICKÁ FORMA – v oblasti hlavy a krku (u detí aj dospelých), lokalizácia: dutina ústna, nazofarynx, očníca, vonkajšie ucho
- JUVENILNÁ FORMA
- GENITÁLNA FORMA – u žien stredného veku, pochva+ vulva, vzácne

JUVENILNÝ HEMANGIOM

- najčastejší v koži a podkoží typicky v oblasti hlavy a krku, (môže sa vyskytovať aj vo svalovine alebo v orgánoch – jatra)
- MAKROSKOPICKY – tmavočervené laločnaté lézie, často vystupujúce nad niveau
- môžu regredovať

FIBROMATÓZA

- **INFANTILNÁ DIGITÁLNA FIBROMATÓZA**
 - uzlovité fibroblastické lézie na prstoch rúk a nôh (okrem palcov) – na dorzálnnej či laterálnej strane
 - priaznivá prognóza (regredujú, prípadne chirurgická liečba)
- **INFANTILNÁ FIBROMATÓZA**
 - predovšetkým v oblasti hlavy a krku

NEUROBLASTOM

- vzniká z primitívnych buniek neurálnej lišty (rozvoj sympatických ganglií a drene nadledvin)
- najčastejší extrakraniálny solídny nádor detí
- najčastejšie sa vyvíja v sympatických plexoch retroperitonea (40% dreň nadledvin)
- často rozmerný nádor (väčšie nádory rastú invazívne, často jednostranný)
- často sú pri diagnóze metastaticky postihnuté aj okolité lymfatické uzliny, niekedy môže prerastať do chrbtového kanála
- podľa stupňa diferenciácie:
 - NEDIFERENCOVANÝ NEUROBLASTOM
 - NÍZKO DIFERENCOVANÝ NEUROBLASTOM
 - DIFERENCUIJÚCI SA NEUROBLASTOM
- KO:
 - nešpecifické príznaky – neprospievanie, zvýšená teplota, anémia, bolesti končatín, niekedy hypertenzia, prujem
- ŠÍRENIE :
 - do kože a podkožia – mnohopočetné modravé uzlíky
 - mnohotné do lymfatických uzlín a krvnou cestou do kostí, jater a kože, infiltruje kostnú dreň
 - nemetastazuje do pľúc (neobvyklé)

NEFROBLASTOM = WILMSOV TUMOR

- väčšinou vzniká sporadicky – jednostranný výskyt
- ojedinele v retroperitoneu a v oblasti semenného provazca
- tkanivo v okolí nádoru podlieha tlakovej atrofii
- tzv. nefrogénne rezidua = nevyzreté vývojové štruktúry v ledvine – môžu regredovať, ale tiež môžu rásť (hyperplastické rezidua) a transformovať sa tak v nefroblastom
- ŠÍRENIE:
 - môže vrastať do v. renalis
 - lymfogénne do regionálnych lymfatických uzlín
 - hematogénne do pľúc, niekedy aj do mozgu (nemetastazuje do skeletu)
- KO:
 - vyklenutie brucha
 - bolesť, hematuria, hypertenzia

- pri spontánnej ruptúre – NPB

RETINOBLASTOM

- najčastejší malígny nádor oka u detí
- SPORADICKÝ /bez mutácie Rb génu/ - častejší, jednostranný výskyt, v priemere okolo 3. roka
- VRODENÝ (mutácia Rb génu) – väčšinou obojstranný, v priemere okolo 1,5 roka
- ŠÍRENIE:
 - endofytický rast (najčastejší) – prerastanie do sklovca
 - exofytický rast (infiltratívny) – do subretinálneho tkaniva, do choroidey, prípadne do skléry
 - v pokročilejších štádiách do n. opticus – možnosť šírenia per continuitatem do mozgu
- KO:
 - LEUKOKORIA („kočičie oko“) – biely odlesk pri osvite
 - STRABIZMUS, znížený visus, glaukom
- PROGNOZA je pri včasnom záchyte a liečbe priaznivá, nepriaznivá ak nádor rastie exofyticky alebo invaduje do n. opticus alebo pri vrodenej forme (vznik ďalších nádorov – osteosarkom, lymfomy, melanóm a atď.)

HEPATOBLASTOM

- najčastejší malígny nádor jater u detí ale aj cez to veľmi vzácny
- častejší u chlapcov
- sporadický alebo spojený s familiárnou adenomatóznou polypózou
- nevzniká v teréne predchádzajúceho poškodenia jater (x HCC)
- obvykle postihuje pravý lalok jater (ak je objemný, zasahuje aj do ľavého laloku) – tvorí solitárny uzol
- KO:
 - zväčšenie brúška
 - nechutenstvo, neprospievanie, strata hmotnosti
 - trombocytémia
 - asi 1/5 má v dobe diagnózy metastatické postihnutie – najčastejšie do pľúc
 - zvýšený AFP v laboratórnom vyšetrení
- PROGNOZA:
 - fetálny hepatoblastom – priaznivá prognóza
 - embryonálny a nediferencovaný/malobunkový hepatoblastom – nepriaznivá prognóza

KAVERNÓZNY HEMANGIOM

- do 1 roku veku najčastejší nádor jater u detí
- väčšinou postihuje pravý lalok jater – ostro ohraničený solitárny uzol
- častejšie postihuje dievčatá
- priaznivá prognóza
 - do 1 roka sa nádor zväčšuje, potom ale rast zastavuje a môže až regredovať
 - veľké nádory môžu vyvolávať konzumpčnú koagulopatiu

16. PREKANCERÓZY A NÁDOROVÉ METASTÁZY (ZÁKLADNÉ TYPY, MIKRO A MAKRO POROVNANIE)

- ❖ **NÁDOROVÁ PREDISPOZÍCIA** = stav, u ktorého je signifikantne zvýšené riziko rozvoja malígneho nádoru

VRODENÁ PREDISPOZÍCIA

- nádorové ochorenia sú spôsobené **multifaktorálne** – na ich vzniku sa podieľajú najrôznejšie faktory
- genetická vnímavosť k nádorovým ochoreniam je vytváraná **polygénne** – t.j každý človek má kombináciu rôznych genetických variant a polymorfizmov, ktoré môžu jeho vnímavosť ovplyvňovať
- v patogenéze 5 – 10% nádorových ochorení stojí nejaká forma vrodenej predispozície
 - o väčšinou sa jedná o **germinálnu mutáciu v supresorových génoch**, ktoré sa podieľajú buď na reparácii DNA alebo na regulácii bunkového rastu
 - o veľmi výnimočne sa jedná o mutáciu v onkogéne
- naprostá väčšina predispozičných syndrémov má **autozomálne dominantnú formu** dedičnosti
- najčastejšie vrodene predispozičné syndrómy sú *dedičné formy nádorov prsníkov a ovárií (BRCA 1/2)* a dedičné formy *hrubého čreva (Lynchov syndróm a familiárna adenomatózna polypóza hrubého čreva)*
- najčastejšie znaky nádorových ochorení vzniknutých v rámci familiárnych nádorových syndrémov:
 - o nádory sa objavujú v mladšom veku
 - o často ide o viacpočetné malignity
 - o nádory sa opakujú v rodine vo viacerých generáciách u príbuzných prvého alebo druhého stupňa
- prevencia a dispenzarizácia nádorových syndrémov;
 - o podľa konkrétnej osobnej a rodinnej anamnézy je možné vytvoriť preventívny program pre danú rizikovú osobu, ktorá by mala byť sledovaná
 - o napr. nosičky s mutáciou v génoch BRCA 1/2, ktoré majú hereditárny syndróm nádorov prsníka a ovárií
 - klinické kontroly prsníka už v 20. rokoch
 - ultrazvuk prsníka, magnetická rezonancia
 - od 30. rokov – mamografia
 - gynekologické kontroly
 - informovanosť o vhodnosti profylaktickej mastektomie a adnexektomie s hysterektómiou

ZÍSKANÉ PREDISPOZÍCIE (PREKANCERÓZY)

- získané poruchy = **prekancerózy, premaligné lézie**
- väčšinou sa z väčšiny stavov malígne nádor nakoniec nevyvinie, ide „len“ o poruchy, ktoré majú rôzne zvýšené riziko, aby sa v nich malígne nádor mohol rozvinúť
- zvýšené riziko malígneho nádoru majú niektoré jednotky z týchto skupín porúch:
 - o **DYSPLÁZIA EPITELU (INTRAEPITELOVÁ NEOPLÁZIA, CARCINOMA IN SITU)**
 - o **CHRONICKÉ ZÁNETY**
 - o **HYPERPLASTICKÉ LÉZIE**
 - o **NIEKTORÉ BENIGNÉ NÁDORY**

DYSPLÁZIA EPITELU (INTRAEPITELOVÁ NEOPLÁZIA)

- **DYSPLÁZIA** = označenie pre mikroskopické nepravidelnosti v epitely, ktoré sú odrazom rôzneho stupňa nádorovej transformácie buniek
- najťažšie formy – karcinóm in situ (CIS) – vždy však nad neporušenou bazálnou membránou epitelu
- dysplázia nie je makroskopicky zjavná ako tumor, ide o drobné ložisko epitelu odlišných charakteristík, ako má okolitý epitel
- označenie **INTRAEPITELOVÁ NEOPLÁZIA (IEN)**
- terminológia sa vzťahuje ku konkrétnej oblasti – systém klasifikácie prekanceróz:
 - o VIN – vulvárna intraepitelová neoplázia
 - o VaIN – vaginálna IN
 - o CIN – cervikálne IN
 - o PeIN – penilná IN
 - o AIN – análna IN
 - o PaIN - pankreasová IN
 - o PIN – prostatická IN
- v niektorých lokalizáciách (najmä v oblasti anogenitálneho traktu) sa dnes uprednostňuje klasifikácia dysplázií epitelu do dvoch kategórií tzv. **SKVAMÓZNA INTRAEPITELIÁLNA LÉZIA**

1. LOW GRADE skvamózna intraepiteliálna lézia (LSIL)

- zahŕňa kategórie - IN1
- riziko transformácie je nízke

2. HIGH GRADE skvamózna intraepiteliálna lézia (HSIL)

- zahŕňa kategórie - IN2, - IN3, CIS
- riziko transformácie je vysoké

CHRONICKÉ ZÁNETY

- chronické zánety, ktoré zvyšujú riziko vzniku nádorového ochorenia:
 - **CHRONICKÉ INFEKcie**
 - chronická gastritída (H. pylori) → MALT lymfóm, adenokarcinom žalúdka
 - vírusová hepatitída B → hepatocelulárny karcinóm
 - **CHRONICKÉ AUTOIMUNITNÉ ZÁNETY**
 - autoimunitná tyreoiditída → papilárny karcinóm ŠŽ, MALT lymfóm
 - ulcerózna kolitída → kolorektálny karcinóm
 - **ZÁNETY VYVOLANÉ CHRONICKÝM DRÁŽDENÍM**
 - tabákový dym – chronická bronchitída → bronchogénny karcinóm
 - alkohol – chronická pankreatitída → adenokarcinom pankreasu
 - žalúdočné kyseliny - chronická refluxná ezofagitída a Barrettov jícen → adenokarcinom jícnu
 - mechanická iritácia – zánet pri nevhodne nasadenej zubnej protéze → karcinóm sliznice dutiny ústnej
- pri dlhodobej zánetlivej iritácii sliznice často najprv dochádza ku vzniku **METAPLÁZIE**:
 - v dýchacích cestách – dlaždicovobunková metaplázia respiračného epitelu
 - u refluxnej ezofagitídy – intestinálna metaplázia sliznice distálneho jícnu – Barrettov jícen
 - metaplázia sama o sebe prekancerózou nie je
 - v teréne metaplazie však vzniká ďalšou dlhodobou zánetlivou iritáciou dysplázie, ktorá už prekanceróza je

HYPERPLASTICKÉ LÉZIE

- najmä pod vplyvom dlhodobu neprimeranej hormonálnej stimulácie
- napr. hyperestrinismus → vznik hyperplázie endometria → rozvoj dysplastických zmien pod stimuláciou estrogénmi = tzv. atypická hyperplázia endometria, čo je prekanceróza niektorých typov karcinómov endometria
- iné bežné hyperplázie (napr. hyperplázia prostaty) prekancerózami nie sú

NIEKTORÉ BENÍGNE NÁDORY

- naprostá väčšina benígnych nádorov nemá potenciál transformovať sa do malignity
- ale aj také benígne nádory existujú
 - benígne nádory sliznice hrubého čreva (polypózne adenomy) → invazívny adenokarcinom
 - neurofibromy (neurofibromatóza 1. typu) → malígny nádor z pochvy periférneho nervu (MPNST)
 - nádor z folikulárnych buniek ŠŽ (folikulárny adenom) → folikulárny karcinóm

ŠÍRENIE MALÍGNÝCH NÁDOROV

- základné vlastnosti malígnych nádorov – lokálny invazívny rast a metastázovanie:
- **LOKÁLNA INVÁZIA A INFILTRATÍVNY RAST**
 - malígne nádory majú schopnosť invazívneho rastu = schopnosť svojim rastom penetrovať a deštruovať okolité tkanivo
 - Prirovnanie :D
 - INFILTRATÍVNY RAST – ako keď si prednášajúci (malígny nádor) sadne medzi študentov a tu sa šíri
 - EXPANZÍVNY RAST – ako keď prednášajúci (benígny nádor) bude zo svojho miesta postupovať smerom dopredu a utláčať poslucháčov
 - väzivové puzdro sa u malígnych nádorov spravidla netvorí
 - u niektorých malígnych nádorov vzniknutých na podklade benígnych nádorov sa vyskytuje invazívny rast do puzdra (napr. nádory štítnej žľazy alebo thymu)

- chirurgické odstránenie je komplikované tým, že nádorová infiltrácia môže v tkanive mikroskopicky dosahovať aj do veľkej vzdialenosti od makroskopicky viditeľnej hranice nádoru → nekompletné odstránenie → recidívy
 - vyžaduje odstránenie aj nenádorového tkaniva
 - lokálny invazívny rast je podkladom klinickej malignity aj u tých nádorov, ktoré vzdialené metastázy nezakladajú
 - lokálnou infiltráciou môže dôjsť k poškodeniu vitálne dôležitých štruktúr (najmä retroperitoneum, mediastinum, CNS)
- **INTRAEPITELIÁLNE ŠÍRENIE NÁDORU**
- proces, pri ktorom nádorové bunky infiltrujú medzi bunkami nenádorového epitelu bez toho, aby invadovali cez bazálnu membránu epitelu do priľahlej stromy = t.j. intraepiteliálne šírenie
 - ak sa nádorové bunky rozšíria hlavnými mliekovodmi až do epidermis bradavky = PAGETOVA CHOROBA PRSNÍKA
 - existujú aj tzv. extramamárne Pagetove choroby v oblasti vulvy alebo anorekta, kedy nádory vznikajú z apokrinných kožných žliaz
 - intraepiteliálne infiltruje aj jedna z najčastejších foriem melanómu = tzv. superficiálne sa šíriaci melanóm
- **METASTÁZOVANIE**
- = zakladanie sekundárnych nádorových ložisiek vo vzdialených lokalizáciách od miesta primárneho vzniku
 - metastázy na 3 a viac miestach = GENERALIZÁCIA
 - rôzne chovanie:
 - nie všetky malígne nádory metastazujú – tieto nádory sú malígne len svojim lokálne agresívnym invazívnym rastom (napr. bazocelulárny karcinóm kože, sarkómy mäkkého tkaniva)
 - nádory, ktoré majú už v dobe diagnózy primárneho nádoru založené metastázy (napr. malobunkové karcinómy pľúc, osteosarkomy)
 - nádory, ktoré sa niekedy klinicky prejavia práve až metastázou (napr. karcinómy prostaty a ledviny)
 - nádory môžu metastázovať niekoľkými cestami:
 - LYMFOGÉNNE METASTÁZY – lymfatickou cestou
 - HEMATOGENNE METASTÁZY – krvnou cestou
 - POROGENNE ŠÍRENIE – šírenie v priľahlých telových dutinách
 - HISTOHOMOLOGNÉ ŠÍRENIE – metastázy do obdobných tkanív ako je tkanivo, z ktorej primárny nádor vyšiel
 - podľa doby prejavu:
 - METASTÁZY SYNCHRÓNNE – sú zistené súčasne s diagnózou primárneho nádoru
 - METASTÁZY METACHRÓNNE – vyskytnú sa s časovým odstupom od diagnózy primárneho nádoru
 - väčšina malígnych nádorov má tendenciu k lymfatickému šíreniu (najmä epitelové nádory – karcinómy)
 - výnimkou sú mezenchymálne nádory (sarkómy) – hematogénne šírenie
 - svetlobunkový karcinóm ledviny – výnimka – hematogénne šírenie

LYMFOGÉNNE METASTÁZOVANIE

- šírenie lymfatickou cestou je vlastné mnohým malígnym nádorom (hlavne epitelové nádory)
- nádory sú zanesené do SPÁDOVEJ LYMFATICKEJ UZLINY
- väčšinou v lymfatickej cieve dochádza ku vzniku nádorového trombu, ktorý je následne embolizovaný do spádovej uzliny
- neskôr býva nádorovým rastom postihnutá celá uzlina
- KARCINÓMY PĽÚC – metastázy na prvom mieste do peribronchiálnych uzlín, potom do tracheobronchiálnych a hilových uzlín
- KARCINÓMY ŠŽ – najprv do laterálnych krčných uzlín
- KARCINÓMY PRSNÍKA (najčastejšie vznikajú v hornom vonkajšom kvadrante) – najprv do axilárnych lymfatických uzlín
 - v mediálnych oblastiach – cez hrudnú stenu, lymfatické uzliny v oblasti a. thoracica interna
- vzácné dochádza k masívnemu postihnutiu lymfatických ciev v okolí primárneho nádoru (tzv. karcinomatózna lymfangiopatia)

- o vedie k zmene lokálneho toku lymfy a nádorové bunky sa potom šíria do neobvyklých lokalizácií = tzv. RETROGRÁDNE METASTÁZY - napr. metastázy karcinómu prostaty v supravikulárnych lymfatických uzlinách + karcinóm pľúc do axilárnych lymfatických uzlín
- porucha lymfatickej drenáže v oblasti nádoru môže viesť ku vzniku lymfedému/ prípadne obrazu, ktorý pripomína zánetlivé postihnutie tkaniva (flegmónu)
 - o napr. niektoré karcinómy prsníka = tzv. INFLAMATÓRNE KARCINOMY
- prvá spádová uzlina v lymfatickej drenáži primárneho nádoru = SENTINELOVÁ LYMFATICKÁ UZLINA
 - o má vysokú výpovednú hodnotu o stave postihnutých lymfatických uzlín vo vyšších etážach
 - o predovšetkým v melanóme, karcinóme prsníka a karcinóme ženského pohlavného systému
 - o mikroskopické vyšetrenie – voľba ďalšej liečby pacienta (chirurgická x onkologická)
 - o SLN bez postihnutia – ani ďalšie etáže lymfatických uzlín nie sú postihnuté – menej intenzívna liečba
 - o ojedinelé prípady, kedy nádorové bunky „preskočia“ sentinelovú uzlinu
- na základe veľkosti metastatického nádorového ložiska v SLN:
 - o MAKROMETASTÁZA > 2mm
 - o MIKROMETASTÁZA (0,2 – 2mm)
 - o IZOLOVANÁ SKUPINA NÁDOROVÝCH BUNIEK (ITC) - ≤ 0,2mm
- spádové lymfatické uzliny môžu byť zväčšené aj z iných dôvodov ako je metastáza
 - o lymfadenitída s reaktívnou hyperpláziou – zväčšenie nádorových buniek kvôli reaktívnemu zánetu – väčšinou vo forme tzv. sínusovej histiocytózy

HEMATOGÉNNE METASTÁZOVANIE

- 2 spôsoby:
 1. pôvodne lymfogénne metastázy sa dostanú cez ductus thoracicus do krvného riečiska
 2. niektoré nádorové bunky sú schopné priamo infiltrovať krvné riečisko (častejšia forma)
 - o prerastajú spravidla cez stenu kapilár, niekedy aj do tenkostennej žily
 - o vedie ku vzniku cirkulujúcich nádorových buniek, ktoré sú v krvnom obehu vystavené imunitnému systému
- lokalizácia hematogénnych metastáz je často závislá na anatomickej lokalizácii primárneho nádoru
- len vzácné preniknú nádorové bunky do arteriálneho systému (najmä kvôli silnej stene artérii)
- dôsledkom potom môže byť krvácanie (niekedy až s fatálnymi dôsledkami)
- nádory vzniknuté v oblasti drénovanej portálnou žilou (črevo, žalúdok, pankreas) metastázujú na prvom mieste do jater
- tzv. selektívne metastázovanie
 - o karcinóm prostaty – preferenčne metastázuje do kosti
 - o karcinómy pľúc – do nadobličiek, do mozgu
 - o neuroblastom – hlavne do jater a kosti
 - o existujú tkanivá, ktoré sú miestom metastáz solídnych nádorov len výnimočne – kostrový sval alebo slezina
 - o nie je náhodným javom, ale nie je vysvetliteľné anatómiou cievneho riečišťa
 - o molekulárny mechanizmus selektívneho usídľovania („homing“) nádorových buniek

HEMATOGÉNNE METASTÁZY

- o viacpočetné okrúhle uzly rôznej veľkosti
- o niektoré nádory metastázujú skôr vo forme drobných uzlíkov, iné tvoria objemné masy (napr. karcinóm hrubého čreva)

POROGÉNNE ŠÍRENIE = IMPLANTAČNÉ

- šírenie v priľahlých preformovaných dutinách
- najčastejšie sú postihnuté serózne dutiny (peritoneum, perikard, pleura)
- nádor zakladá rôzne veľké ložiska – podľa typu postihnutia hovoríme o tzv. KARCINÓZE (karcinomatóze) príslušnej dutiny
 - o karcinóza peritonea, pleury alebo perikardu
 - o serózna blana postihnutá karcinózou väčšinou reaguje exsudáciou tekutiny za vzniku výpotkov (ascites, fluidothorax, fluidoperikard)
 - o výpotok má často hemoragický charakter
 - o jednotlivé ložiska = IMPLANTÁTY
- najmä epitelové nádory ovárií
- KARCINOMY:

- karcinómy brušných orgánov (žalúdka, pankreasu, tenkého čreva a žlčníka)
 - karcinómy prsníka (karcinóza pleury)
 - karcinómy pľúc (karcinóza pleury a často aj perikardu)
- tiež niektoré ťažké nádory CNS (najmä embryonálne), ktoré takmer nikdy spontánne nemetastázujú mimo dutiny CNS
- akonáhle sa nádorové bunky mozgových nádorov vyskytnú v mozgových komorách alebo v subarachnoidálnom priestore, môžu využiť likvorové cesty pre svoje šírenie a zakladať tak vzdialené metastázy v stene mozgových komôr alebo v mäkkých plénach mozgu, či miechy = tzv. LEPTOMENINGEÁLNE ŠÍRENIE

- vznikajú v kostnej dreni
- skôr označované ako hemoblastózy
- heterogénna skupina zhubných nádorových chorôb krvotvorby, vychádzajúcich z jednotlivých elementov hematopoézy a lymfopoézy
- sú najčastejším nádorovým ochorením detského veku (nasledujú nádory CNS, lymfómy a neuroblastomy)
- leukemické bunky strácajú schopnosť diferenciácie, strácajú fenotyp východzej bunky (udržujú si aj svoj proliferatívny potenciál)
- CAVE! Nepoužívame pojem metastázovanie, ale infiltrácia
- existujú vedľa seba 2 veľké populácie buniek (u nemocného s leukémiou):
 1. bunky vychádzajúce z normálnych kmeňových buniek
 2. bunky vychádzajúce z KB malígne transformovaných
 - o tieto nezrelé bunky (blasty) sú vyplavované do periférnej krvi a nachádzajú sa ako difúzne alebo nodulárne infiltráty v rôznych orgánoch
 - o tvoria histohomologné metastázovanie do jater, sleziny, uzliny a pod.
- ŠÍRENIE: kostná dreň, lymfatický systém, periférna krv, jatra, slezina a ďalšie tkanivá
- KLINICKÉ PRÍZNAKY:
 - o leukemická populácia postupne vytláča normálne bunky
 - o leukemická bunka býva funkčne menejcenná
 - o nedostatok erytrocytov – anémia
 - o nedostatok trombocytov – krvácanosť
 - o nedostatok granulocytov a lymfocytov – infekcia
 - o bolesti kostí
 - o nechutenstvo
 - o retikulo – endoteliálna infiltrácia – hepatosplenomegália, lymfadenopatie
- KOMPLIKÁCIE:
 - o LYMFADENOPATIA – útlak okolitých štruktúr
 - o deštrukcia tkaniva
 - o poruchy imunitného systému (imunodeficit, autoimunitné poruchy)
 - o infiltrácia kostnej drene (anémia, neutropénia, agranulocytóza, trombocytopenia a pod.)
- PRÍČINY VZNIKU:
 - o ionizujúce žiarenie
 - o chemické látky – benzen, aromatické uhľovodíky, cytostatika, pesticídy a pod.
 - o genetické choroby – syndrómy (Downov, Klinefelterov, Fanconiho anémia)
 - o vírusy (HTLV - 1)
- KLASIFIKÁCIA:
 - o MYELOIDNÉ LEUKÉMIE (myelosy) – malígna transformácia postihuje bunky myeloidnej rady (granulocyty, monocyty, erytrocyty, trombocyty) – najčastejšie z elementov granulopoézy
 - o LYMFODNÉ LEUKÉMIE (lymfadenosy) – malígna transformácia postihuje bunky lymfoidnej rady (T a B lymfocyty, NK bunky, plasmocyty) – najčastejšie z prekursorov B – lymfocytov
 - o môže dôjsť k malígnej transformácii pluripotentnej kmeňovej bunky, z ktorých vychádzajú obe rady – je príčinou CML
 - o podľa klinického priebehu delíme leukémiu na AKÚTNE (neliečené končia smrťou v priebehu niekoľkých mesiacov) a CHRONICKÉ (nemocní môžu prežívať aj niekoľko rokov):
 - ALL – najčastejšie u detí (80% akútnych leukémii u detí)
 - AML – v ktoromkoľvek veku (viac u starších ľudí)
 - CLL – najčastejšia leukémia dospelého veku (u starších dospelých nad 40 rokov)
 - CML – predovšetkým dospelý vek (30 – 60 rokov)
 - o u detí je najčastejšia ALL, u dospelých CLL

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA = CML

- myeloproliferatívne ochorenie vychádzajúce z abnormálnej pluripotentnej kmeňovej bunky
- definované prítomnosťou **FILADELFSKÉHO CHROMOZÓMU** (prítomnosť fúzneho génu BCR/ABL)
 - o reciproká translokácia génu ABL z 9. chromozómu na 22. chromozóm do susedstva génu BCR
 - o výsledný proteín vykazuje TYROZÍNKINÁZOVÚ AKTIVITU nezávislú na regulácii – poskytuje rastovú výhodu nádorovému klonu
 - o preukázanie Filadelfského chromozómu je dôkazom, že primárne postihnutie sa odohralo na úrovni pluripotentnej kmeňovej bunky
- tvorí asi 20% všetkých leukémii
- postihnuté môžu byť všetky vekové kategórie
 - o častejšie u starších osôb (50 – 60 rokov)
 - o častejšie sú postihnutí muži
- **PATOLÓGIA:**
 - o zvýšená bunkovosť kostnej drene
 - o dominuje proliferácia granulocytárnej (hl. neutrofilnej) rady s posunom doľava
 - zmnoženie bazofilov a eozinofilov
 - o vo väčšine prípadov sa zmnožujú myeloidné blasty (najčastejšie myeloblasty, potom eozinofily, bazofily, monoblasty, vzácné megakaryoblasty či erytroblasty) a vzniká AKÚTNA MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (AML)
 - o až v ¼ prípadov sa v dreni akumulujú lymfoblasty (väčšinou prekursor rady B) – vzniká akútna lymfoblastická leukémia (ALL)
 - o erytropoéza je obvykle potlačená
 - o megakaryocyty – typické sú menšie formy (tzv. trpasličie megakaryocyty)
 - o terminálne komplikácie – zmnoženie blastov a vznik sekundárnej akútnej leukémie
- **KLINICKÝ PRIEBEH:**
 - o pacient môže byť bez obťaží, náhodne je zistená LEUKOCYTÓZA pri vyšetrení krvného obrazu
 - o mierne nešpecifické príznaky – tzv. B symptómy (nevysvetliteľný úbytok hmotnosti, subfebrília, nočné potenie) a zvýšená únava
 - o hlavným rysom je leukocytóza (najmä neutrofilia, často sprevádzaná aj bazofíliou a eozinofíliou)
 - hyperleukocytóza spôsobuje HYPERVISKÓZNY SYNDROM
 - o v 50% je prítomná TROMBOCYTÓZA (až v pokročilých štádiách)
 - o mierna normochromná anémia – anemický syndróm
 - o splenomegalie, resp. hepatosplenomegalie
 - o nebýva sprevádzané poruchami imunity
 - o postupná akcelerácia či náhly blastický zvrát – perzistujúce zmeny krvného obrazu (leukocytóza, trombocytóza, trombocytopenia) nereagujúce na liečbu či splenomegália
 - o do periférnej krvi sa vyplavujú blasty a ak ich počet prevyší 20% - ochorenie sa transformuje do akútnej leukémie
 - môže sa prejavovať tumoriformná akumulácia nezrelých buniek mimo kostnú dreň (extramedulárne) – najmä v kostiach a koži – tzv. MYELOIDNÝ SARKOM („chlorom“)

CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNA LEUKÉMIA = CLL

- klonálna lymfoproliferácia charakterizovaná vyplavovaním zrelých lymfocytov do periférnej krvi, obvykle spojené s infiltráciou kostnej drene
- nádory z buniek rady B alebo T a NK
- leukemickým obrazom (vyplavovanie nádorových buniek do krvi = leukemizácia) sa môžu prejavovať aj niektoré lymfómy (najmä folikulárny lymfóm, lymfóm z buniek plášt'a, splenický lymfóm z marginálnej zóny)
- najčastejšie pod pojmom CLL rozumieme B chronickú lymfocytárnu leukémiu
 - o ostatné leukémie sú menej časté a vzácné
- CLL (BCLL) je klonálna lymfoproliferácia z monomorfných malých B lymfocytov
- najčastejšie leukémie dospelého veku
 - o ochorenie vyššieho veku (65 rokov, pod 40 rokov je veľmi vzácna)
 - o častejšie sú postihnutí muži
- tvorí 25 – 30 % všetkých leukémii
- jednoznačná príčina nie je známa (nie je prítomná ani žiadna definujúca génová translokácia)
- ochorenie klinicky imponuje ako lymfóm

- **DIAGNOSTIKA:**
 - o leukémie – v popredí klinického obrazu je lymfocytóza v periférnej krvi (nad $5 \times 10^9/l$)
 - o lymfóm z malých lymfocytov (SLL, small lymphocytic lymphoma) – primárne uzlinové postihnutie s nižšou alebo žiadnou lymfocytózou
 - o ochorenie sa preto bežne nazýva súhrne CLL /SLL
 - o diagnóza sa stanovuje z cytologického náteru krvi a kostnej drene s doplnením prietokovej cytometrie ku stanoveniu imunofenotypu nádorových buniek
- **PATOLOGIA:**
 - o v periférnej krvi je výrazná lymfocytóza (uniformné malé lymfocyty zrelého vzhľadu, poprípade mierna atypia)
 - o IMUNOFENOTYP – príslušnosť k rade B
 - o špecifická je koexpresia CD5 a CD23
 - o postihnuté uzliny majú pôvodnú štruktúru nahradenú difúznou nádorovou infiltráciou z malých lymfocytov
 - o bežne sú prítomné tzv. proliferatívne centrá (nodulárne svetlejšie ložiská)
 - o leukemické infiltráty je možné zastihnúť prakticky vo všetkých tkanivách a orgánoch (napr. slezina, jatra)
- **KLINICKÝ PRIEBEH:**
 - o až v 1/2 prípadov – asymptomatická (zachytená náhodne pri vyšetrení krvi alebo tkaniva z iného dôvodu)
 - o nešpecifické B symptómy (subferbrília, nočné potenie, úbytok hmotnosti)
 - o zväčšenie lymfatických uzlin = LYMFADENOPATIA
 - o hepatosplenomegalia
 - o rozvíja sa anémia na autoimunitnom podklade (autoimunitná hemolytická anémia, AIHA)
 - o trombocytopénia
 - o v pokročilej fáze – imunosupresia (infekcia)
 - o pri extrémnej lymfocytóze (nad $500 \times 10^9/l$) – hyperviskóznym syndróm
 - o priebeh:
 - 1/3 – prebieha indolentne, často nevyžaduje cytotoxickú terapiu, starší pacienti skôr zomrú na iné ochorenie ako na komplikácie leukémie
 - 1/3 – progresia, vyžaduje terapiu, relapsy
 - 1/3 – agresívne, progreduje rýchlo, nezbytná terapia
 - o prognóza – medián prežitia 8 – 10 rokov
- veľmi vzácne sa ochorenie môže transformovať do lymfómu (najčastejšie difúzny veľkobunkový B lymfóm – DLBCL)
 - o táto transformácia sa označuje ako RICHTEROV SYNDRÓM

LEUKÉMIA Z VLASATÝCH BUNIEK = VLASATOBUNKOVÁ LEUKÉMIA (HCL, hairy cell leukemia)

- vzácna klonálna chronická B lymfoproliférácia s infiltráciou kostnej drene a sleziny nádorovými bunkami charakteristického vzhľadu – početné jemné cytoplazmatické výbežky - „vlásky“
- cca 2% všetkých leukémii
- často postihuje mužov, 50 – 55 rokov
- vyplavovanie nádorových buniek do periférnej krvi nemusí byť vôbec prítomné (alebo je minimálne)
- vyskytuje sa pancytopenia v kombinácii so splenomegáliou
- infiltrácia drene býva výrazná
 - o pravidlom je fibrotizácia
 - o pôvodná krvotvorba je výrazne utlačená
- infiltrácia sleziny býva masívna – splenomegalia
- ochorenie sprevádza imunodeficit s častými infekciami
- pacienti s liečenou HCL prežívajú 10 rokov vo viac ako 80% prípadov, 20 rokov vo viac ako 60% prípadov

AKÚTNA MYELOIDNÁ LEUKÉMIA = AML

- heterogénna skupina klonálnych porúch hematopoetickej kmeňovej bunky charakterizovaná proliferáciou a akumuláciou (klonálna expanzia) nezrelých myeloidných buniek (blastov) v kostnej dreni s ich vyplavovaním do periférnej krvi
 - o v kostnej dreni sa preukazuje min 20% blastov
- incidencia sa zvyšuje s vekom (hlavne skupina nad 65 rokov)
- 80% všetkých akútnych leukémii dospelých (zostatok 20% - akútne lymfoblastické leukémie)

- ETIOPATOGENÉZA:
 - o KANCEROGÉNY – radiácia, benzén, herbicídy, pesticídy, cytostatika
 - o tzv. postterapeutická AML – komplikácia onkologickej liečby solídnych tumorov (má veľmi zlú prognózu)
 - o zvýšené riziko rozvoja AML, majú vrodené choroby spojené s vyššou fragilitou DNA (Fanconiho anémia, ataxia teleangiectázia alebo napr. Downov syndróm, Klinefelterov syndróm)
- AML je výsledkom kombinácie zvýšenej a neregulovanej proliferácie nezrelých buniek so zástavou ich diferenciácie na rôznej úrovni vyzrievania
- rýchla akumulácia patologického klonu v dreni utláča pôvodnú hematopoézu – výrazný pokles počtu zdravých krvných elementov v periférnej krvi
- nádorové bunky sa obvykle vo veľkej miere vyplavujú do periférie (obraz leukémie)
 - o aleukemické AML = tzn. nádorové bunky zostávajú len v kostnej dreni
- KLASIFIKÁCIA:
 - o AML S CHARAKTERISTICKÝMI GENETICKÝMI ABNORMALITAMI
 - o AML S MYELODYSPLASTICKÝMI ZMENAMI – zlá prognóza
 - o POSTTERAPEUTICKÁ AML – veľmi zlá prognóza
 - o AML bližšie neurčené
- PATOLÓGIA:
 - o kostná dreň je obvykle hypercelulárna
 - o z definície musí byť prítomné zmnoženie blastov nad 20%
 - o pôvodná krvotvorba je často zotretá
- KLINICKÝ PRIEBEH
 - o typický je rýchly nástup z plného zdravia do ťažkého stavu v priebehu dní až niekoľko málo týždňov
 - o anémie (anemický syndróm), ICHS
 - o granulocytopénia – infekcia s agresívnym priebehom a zlou odpoveďou na ATB terapiu (trvalé febrílie bez zistiteľnej príčiny)
 - o trombocytopénia - krvácavé prejavy
 - o leukocytóza (nad $100 \times 10^9/l$) – ohrozuje pacienta leukostázou a hyperviskóznym syndrómom s postihnutím najmä CNS
 - o môže pri rýchlom rozpade nádorovej masy vznikáť tzv. tumor lysis syndrome
 - akútna komplikácia onkologickej liečby
 - vedie k život ohrozujúcej hyperkalémii, hyperfosfatémii, hyperurikémii a hypokalcémii
 - môže spôsobiť akútne renálne zlyhanie, malígna arytmia
 - o AML bežne infiltrujú extramedulárne lokalizácie (napr. koža, CNS)
 - všeobecne, ale prejavy orgánovej infiltrácie časté nie sú.
 - o vzácna je extramedulárna nádorová infiltrácia charakteru myeloidného sarkomu (akumulácia nádorových buniek v tkanive napodobujúcom solídny tumor, „chlorom“)
 - o prognóza sa líši v závislosti na type AML, karyotype, veku a klinickom stave pacienta

AKÚTNÁ LYMFOBLASTICKÁ LEUKÉMIA = ALL

- skupina klonálnych porúch charakterizovaná proliferáciou a akumuláciou lymfoblastov – nezrelých lymfoidných buniek rady B a T
 - o 85% z prekursorov rady B
 - o 15% z prekursorov rady T
- najčastejší malígny nádor detského veku
- obvykle sa prezentuje ako akútna lymfoblastická leukémia s masívnym postihnutím drene a vyplavovaním nádorových buniek do periférnej krvi
- časť prípadov sa prejavuje tvorbou extramedulárných nádorových mas s malým alebo žiadnym postihnutím drene a krvi = LYMFOBLASTICKÝ LYMFOM
 - o v oboch prípadoch rovnaký typ nádorovej bunky
 - o hranica medzi lymfómom a leukémiou – 25% infiltrácia kostnej drene
 - <25% blastov v dreni = LYMFOM
 - >25% blastov v dreni = LEUKÉMIA

- **PATOLÓGIA:**
 - o lymfoblast – nezrelá lymfoidná bunka väčšej veľkosti ako lymfocyt
 - o rada B – CD19, rada T – CD3
 - o obe rady – typická expresia TdT (terminálna deoxynukleotidyl – transferáza)
- **KLINICKÝ PRIEBEH:**
 - o bežný je náhly začiatok obtiaží, rýchlo progredujúce zlyhanie kostnej drene
 - o extramedulárne postihnutie
 - zväčšenie LU = lymfadenopatie
 - hepatosplenomegalie
 - postihnutie CNS
 - nádorová infiltrácia mediastína
 - o typická bolesť dlhých kostí (expansion nádoru v dreni a pri infiltrácii periostu)
 - o prognóza je závislá na veku a prognostických faktoroch
 - u detí a mladších dospelých – dobrá odpoveď na liečbu, dlhodobé prežitie (viac ako 60%)
 - zlá prognóza – Filadelfský syndróm

AKÚTNA B LYMFOBLASTICKÁ LEUKÉMIA

- masívna infiltrácia kostnej drene
- často postihuje CNS, nitrobrušné orgány, varlata, pleuru či perikard

B LYMFOBLASTICKÝ LYMFOM

- tvorí lézie v koži a mäkkých tkanivách, v uzlinách či kostiach

AKÚTNA T LYMFOBLASTICKÁ LEUKÉMIA

- častejšie postihuje chlapcov a mladších mužov
- extrémna hyperleukocytóza
- postihnutie kostnej drene
- bežné mediastinálne tumory – dráždivý kašeľ, dušnosť, až syndróm hornej dutej žily

T LYMFOBLASTICKÝ LYMFOM

- typický diagnostikovaný ako mediastinálny tumor bez výraznejšej infiltrácie kostnej drene

❖ **LYMFÓM** = forma nádorovej masy

- nádory, ktoré tvoria solídnu masu tkaniva
- primárne sú lokalizované mimo kostnú dreň
- niektoré môžu spôsobovať sekundárnu nádorovú infiltráciu kostnej drene alebo viesť k vyplavovaniu nádorových buniek do periférnej krvi
- **LYMFOMY:**
 1. NHL = non – Hodgkinové lymfómy (80%)
 2. HL = Hodgkinov lymfóm (20%)
- **KLINICKÉ PRÍZNAKY:**
 - o LYMFADENOPATIE – nebolestivé zdurenie lymfatických uzlín, vznikajú primárne v lymfatických uzlinách, postihnuté uzliny môžu splývať v skupiny spojené s väzivom = PAKETY UZLIN (najčastejšie u HL)
 - o príznaky dané postihnutím príslušnej časti tela (napr. koža, žalúdok, mozog a i.)
 - o zlyhávanie hematopoézy – pri masívnej infiltrácii kostnej drene
 - o osteolytické prejavy – pri infiltrácii kostnej drene, nádory z plazmatických buniek
 - o horúčka a systémové príznaky – vyplavovanie cytokínov
 - o znížená funkcia imunitného systému – zvýšená náchylnosť k infekciám, autoimunitné ochorenia, prekursorová bunka populácie B aj T pôvodu sa vyznačuje prestavbou imunoreceptorových génov
- **BIOLOGICKÉ CHOVANIE**
 - nádorové bunky B a T rady osídľujú určité miesta v tkanivách
 - homing fenomén
 - nádorové bunky B a T lymfoidnej bunky môžu recirkulovať v lymfatických aj krvných cievach uzlín či orgánov – tak môžu generalizovať
 - niektoré ochorenia dlho zostávajú lokalizované (napr. lymfóm z buniek marginálnej zóny)
 - väčšina NHL sa postupne šíri na vzdialené miesta časne v priebehu ochorenia
 - o tak môže byť sekundárne postihnutá kostná dreň alebo dochádza k vyplaveniu nádorových buniek do periférnej krvi
 - HL sa postupne šíri z jednej skupiny lymfatických uzlín na ďalšie, prípadne aj do sleziny, vzácnejšie aj do ďalších orgánov.
- **DIAGNOSTIKA:**
 - o prietoková cytometria
 - o imunohistochemické preukázanie v histologických rezoch
 - o stanovenie špecifických mutácií pomocou molekulárnych metód
- **WHO KLASIFIKÁCIA:**
 1. Nádory z prekursorových (nezrelých) B buniek – B lymfoblastická leukémia/lymfóm
 2. Nádory z prekursorových (nezrelých) T buniek – T lymfoblastická leukémia/lymfóm
 3. Nádory zo zrelých (periférnych) B buniek
 4. Nádory zo zrelých (periférnych) T a NK buniek
 5. Hodgkinov lymfóm

NON – HODGKINOVE LYMFÓMY = nádory z lymfatického tkaniva

- príčina vzniku nie je známa (pravdepodobne súvisí s retrovírusmi – napr. HBV, HIV)
- príznaky:
 - o nebolestivé zväčšenie lymfatických uzlín = LYMFADENOPATIE
 - o svrbenie kože
 - o abnormality krvi
- **KLASIFIKÁCIA:**
 - o NHL z prekursorových buniek X zo zrelých buniek
 - o vychádzajúce z B – lymfocytov X z T – lymfocytov a NK buniek
 - o nodálne X extranodálne

1. NÁDORY Z PREKURZOROVÝCH BUNIEK
2. NÁDORY ZO ZRELÝCH B – BUNIEK
3. NÁDORY ZO ZRELÝCH T A NK BUNIEK

NÁDORY Z PREKURZOROVÝCH BUNIEK

- akútne sa rozvíjajúce agresívne ochorenie
- postihuje prevažne deti
 - o lymfoblastické nádory sa môžu vyskytovať aj u dospelých (omnoho menej časté)
- nádorové bunky rýchlo infiltrujú kostnú dreň (LEUKÉMIE) alebo tvoria nádorové masy v niektorých častiach tela (LYMFÓMY)
- vznikajú z prekursorov vývojových línií B alebo T lymfocytov – tzv. LYMFOBLASTOV
- pri infiltrácii kostnej drene a vyplavovaní nádorových buniek do periférnej krvi = AKÚTNE LYMFOBLASTICKÉ LEUKÉMIE (ALL)
- ak mimodreňová nádorová masa = LYMFOBLASTICKÉ LYMFOMY (LBL)
- 85% nádorov vzniká z prekursorov B lymfoidnej rady = B-ALL/LBL
 - o prevažuje forma leukémie
 - o typicky postihuje deti od kojeneckého veku po predškolské obdobie (v priemere okolo 5. roku)
 - o ak je vo forme nádorovej masy – najčastejšie je infiltrovaná koža a podkožné tkanivo, prípadne kosti
- menej časté sú lymfoblastické nádory z T prekursorových buniek = T- ALL/LBL
 - o najčastejšie sa rozvíjajú ako nádorová masa vo forme lymfómu
 - o obvykle vychádzajú z thymu
 - o môžu vznikať primárne v LU aj extranodálne (tonzily, jatra, slezina, koža, varlata, mozog)

NÁDORY ZO ZRELÝCH B BUNIEK = B – NHL

- prevažne sa vyskytujú v dospelom veku
- NAJČASTEJŠIE – tzv. DIFÚZNY VEĽKOBUNKOVÝ B – LYMFOM
 - o najčastejší – folikulárny lymfóm
 - o ostatné B – lymfómy sú menej časté
- biologické chovanie závisí na type:
 - o agresivita rastie s počtom blastov

B – LYMFOMY S MINIMÁLNYM POČTOM BLASTOV – INDOLENTNÉ

- pomalá progresia, lepšia prognóza, čiastočná kurabilita
- CLL/SLL
- folikulárny lymfóm

B – LYMFOMY S VYSOKÝM POČTOM VEĽKÝCH BLASTOV

- agresívne
- DLBCL (difúzny, veľkobunkový B lymfóm)

B – LYMFOMY Z MALÝCH BLASTOV

- vysoko agresívny
- Burkittov lymfóm

CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNA LEUKÉMIA/ MALOBUNKOVÝ LYMFOCYTICKÝ LYMFOM

- vznikajú z B – lymfocytov (buď naivných alebo postgerminálnych)
 - o 1. forma – CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNA LEUKÉMIA
 - o 2. forma – (lokalizované postihnutie) – MALOBUNKOVÝ LYMFOCYTICKÝ LYMFOM (CLL /SLL)
- CLL/SLL – najčastejšie vo forme LEUKÉMIE U DOSPELÝCH PACIENTOV, mnoho lepšie sa prezentuje vo forme nádorových mas (LYMFADENOPATIE)

FOLIKULÁRNY LYMFOM = FL

- postihuje najčastejšie osoby v strednom veku
- vzniká z buniek zárodočných centier lymfatických folikulov
 - o v nádorovo transformovaných zárodočných centrách prakticky sa nevyskytujú apoptózy (na rozdiel od fyziologického stavu)
- nádorové bunky – centrocyty a centroblasty
 - o u väčšiny nemocných prevažujú centrocyty

- malý sklon k progresii
- najčastejšie sa rozvíja v LYMFATICKÝCH UZLINÁCH
 - o môže vzniknúť aj extranodálne (najčastejšie v koži, mäkkých tkanivách, GIT - duodenum)
 - o základný znak – zachovaná folikulárna stavba nádoru
- veľmi častá je infiltrácia kostnej drene s charakteristickou distribúciou nádorových buniek okolo kostných trámecov = PERITRABEKULÁRNA INFILTRÁCIA KOSTNEJ DRENE
 - o niekedy je infiltrovaná slezina a portálne priestory jater
 - o vzácnejšie je možné identifikovať bunky aj v periférnej krvi
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o nebolestivé zväčšenie lymfatickej uzliny, skupiny uzlín či generalizovaná LYMFADENOPATIA
 - o priebeh ochorenia je ovplyvniteľný chemoterapiou v kombinácii s biologickou liečbou
 - o medián prežitia je 7 – 9 rokov
 - o možná progresia do lymfómu vyššieho stupňa malignity – zmnožujú sa centroblasty, ktoré môžu prevládnúť
 - miera agresivity stúpa
 - folikulárne usporiadanie môže vymiznúť a lymfóm prechádza do difúznej formy – DIFÚZNY VEĽKOBUNKOVÝ B – LYMFOM
 - prognosticky závažná komplikácia (prežitie pod 1 rok)

DIFÚZNY VEĽKOBUNKOVÝ B - LYMFOM (DLBCL)

- najčastejší (45% NHL)
- vyskytuje sa u dospelých pacientov okolo 60. roku veku
 - o nezriedka u mladých jedincov, vzácne aj u detí
- agresívne chovanie
- postihuje lymfatické uzliny, často sa primárne vyskytuje tiež v extragonadálnych lokalizáciách (žalúdok, ileocekálna oblasť, oblasť Waldereyovho okruhu, kosti, slinné žľazy, štítna žľaza, CNS, slezina, ledviny)
- väčšinou vzniká de novo, ale môže vzniknúť aj transformáciou B lymfómov (napr. CLL, FL)
- KLASIFIKÁCIA: podľa génovej expresnej proliferácie na typ analogických buniek:
 - o GCB (germinal centre B – cell) – analógia zárodočných buniek
 - o ABC (activated B – cell) – z buniek postgerminálnych, aktivovaných
 - má horšiu prognózu
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o rozvíja sa náhle a rýchlo progreduje
 - o sekundárna infiltrácia lymfómom v kostnej dreni nie je tak častá
 - skôr vzniká až v priebehu generalizácie
 - o kompletnou remisiou dosiahne až 80% pacientov a vyliečená je asi polovica chorých
 - o nepriaznivo sa chovajú DLBCL so súčasnými génovými prestavbami (translokáciami) génov MYC a BCL2 = double – hit lymfómy (lymfóm s dvoma zásahmi)
 - o nebezpečné sú aj lymfómy vzniknuté v teréne imunodeficiencie

BURKITOV LYMFOM

- patrí medzi najčastejšie lymfómy detského veku a dospievajúcich
 - o u dospelých sa vyskytuje vzácne
 - o zvláštna skupina chorých – HIV+ pacienti
- agresívna forma lymfómu
 - o vysoká proliferačná aktivita
 - o rastová aktivita je jedna z najvyšších medzi nádorovými ochoreniami
- nádor rastie difúzne a je deštruktívny
 - o sú prítomné hojné apoptózy – makrofágy (svetlé makrofágy v tmavom poli nádorovej populácie – „hviezdne nebo“)
- postihuje prevažne extranodálne tkanivo (tvárový skelet – mandibula, retroperitoneum, ledviny, ovária, nadledviny, ileocekálna oblasť, všeobecne v dutine ústnej)
 - o infiltrácia kostnej drene a vyplavovanie nádorových bb do periférnej krvi nie je časté
- KLINICKÝ PRIEBEH
 - o bez terapie je vysoko agresívny a ochorenie záhy vedie k diseminácii a úmrtiu
 - o v posledných desaťročiach úspech v onkologickej liečbe – väčšinu chorých je možné vyliečiť

NÁDORY ZO ZRELÝCH T A NK BUNIEK

- heterogénne ochorenie
- sú zastúpené menej ako lymfómy z B buniek (menej ako 10% NHL)
- prevažne nádory z T – LYMFOCYTOV, nádory z NK buniek vzácné
 - o z variant periférnych T bunkových lymfómov (PTCL) je najčastejšia skupina PTCL NOS (not otherwise specified)
- Mycosis fungoides – primárny výskyt na koži
- Enteropatický T lymfóm – postihuje tenké črevo v teréne celiakie
- Anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL)

INTESTINÁLNE T – LYMFOMY

- najznámejšie – tzv. enteropatický T – lymfóm (enteropathy – associated T – cell lymphoma, EATL)
 - o naviazuje na celiakiu
 - o MEITL = monomorfny epiteliotropný intestinálny T lymfóm – nemá súvislosť s celiakiou
 - o NOS = črevné T bunkové lymfómy bližšie neurčené

ENTEROPATICKÝ T LYMFOM (EATL)

- vzácny nádor, ktorý je spojený s celiakiou
- najčastejšie sa rozvíja u osôb po 60. roku
- ochorenie predchádza celiakii, ktorá nemusí byť diagnostikovaná
- zvýšené riziko rozvoja EATL prináša tzv. REFRAKTERNÁ CELIAKIA- def. perzistujúcimi gastrointestinálnymi symptómami
- REFRAKTERNÁ CELIAKIA:
 - TYP 1 (70 – 80%) – intraepiteliálne T lymfocyty bez abnormalít vo výstelke čreva
 - o pozitívne pri preukázaní CD8, CD3, TCR
 - o riziko rozvoja EATL je nízke
 - TYP 2 – lymfocyty sú abnormálne s defektným imunofenotypom (CD8), bez znakov CD3 a TCR, u časti CD30
 - o indukuje transformáciu do EATL = EATL in situ
- nádorová masa tvorí v stene črevné uzlíky alebo plakovité zhrubnutia
 - o nádor stenozuje a obturujú lumen
- nádor rastie lokálne s miestnymi komplikáciami, tiež diseminuje (do mezenterálnych a ďalších LU, do kostnej drene, do pľúc)
- častá je nekrotizácia nádoru – ulcerácia a následná perforácia črevnej steny
- zväčšené mezenterálne lymfatické uzliny
- perivaskulárny angiocentrický rast a angioinvasia
- KLINICKÝ PRIEBEH
 - o ochorenie predchádza celiakii (malaabsorpčný syndróm)
 - o znaky nie sú vždy nápadné, chorý si nemusí ochorenie uvedomovať
 - o môže sa prejavovať u ľudí s celiakiou (bezlepková diéta zlyháva)
 - o KO: bolesti brucha, strata hmotnosti, anorexia, únava, nauzea, zvracanie
 - o prognóza je nepriaznivá (časté recidívy)
 - o KOMPLIKÁCIE: perforácia čreva, krvácanie, peritonitída

MYCOSIS FUNGOIDES

- najčastejší kožný lymfóm
- nádorové bunky vykazujú výraznú afinitu k epidermis - EPIDERMOTROPIZMUS
- nádory z pomocných T buniek (CD4)
- prebieha v troch fázach:
 1. PREMYKOTICKÁ FÁZA – zánetlivá fáza
 2. FÁZA MYKOTICKÝCH PLAKOV
 3. FÁZA TUMORIFORMNÁ, MYKOTICKÁ
- v počiatočnom štádiu pripomína chronickú dermatitídu
- v epidermis sa tvoria drobné puchýrky vyplnené nádorovými bunkami = PAUTRIEROVE ABSCESSY
 - o infiltrácia epidermis zhlukujúcimi sa nádorovými bunkami (nejde o akumuláciu neutrofilov)
- v neskorších fázach diseminuje do lymfatických uzlín a do kostnej drene
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o dominuje postihnutie kože

- je možné preukázať cirkulujúce nádorové bunky v periférnej krvi, v kostnej dreni a v lymfatických uzlinách (aj v časných štádiách)
- medián prežitia je 8 – 9 rokov
- môže transformovať do agresívneho typu T – lymfómu
- SÉZARYHO SYNDROM – varianta mycosis fungoides s generalizovaných postihnutím kože – EXFOLIATÍVNA ERYTRODERMIA
 - vzácne progreduje do TUMORIFORMNEJ FÁZY
 - typické je vyplavovanie nádorových buniek do periférnej krvi

ANAPLASTICKÝ VEĽKOBUNKOVÝ LYMFOM = ALCL

- ALCL ALK pozitívny sa častejšie vyskytuje v detskom veku
- vrchol výskytu u detí a mladistvých je medzi 10. – 14. rokom
- typicky silná pozitivita proteínu CD30 na membránach nádorových buniek a aberantná expresia proteínu ALK
- nádor väčšinou rastie difúzne, niekedy sa nádorové bunky charakteristicky viažu na perivaskulárne oblasti
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - postihuje lymfatické uzliny aj extranodálne v mäkkých tkanivách, koži, kostiach, pľúcach a v jatrech
 - priaznivá prognóza (vyliečenie nad 80%)

HODGKINOVE LYMFOMY = HL

- Hodgkinov lymfóm sa odlišuje od NHL predovšetkým charakteristickým vzhľadom nádorových buniek a vysokou heterogénnou proporciou nenádorovej zánetlivej komponenty voči minoritne zastúpeným nádorovým bunkám
 - viacjadrové nádorové bunky = BUNKY REEDOVEJ STERNBERGA (RS BUNKY)
 - veľké jadierka pripomínajú „sovie oči“ a celé jadro s jadierkami potom tzv. „soví závoj“
 - jednojadrové nádorové bunky = HODGKINOVE BUNKY
 - súborne sa tieto nádorové bunky označujú ako H/RS bunky
 - sú pre ochorenie diagnostické
 - pochádzajú z buniek zárodočných centier a sú B pôvodu
- HL postihuje primárne lymfatické uzliny
 - začína spravidla ako lokalizovaná lymfadenopatia, ktorá sa následne šíri do ďalších uzlín
- je typickým nádorovým ochorením starších detí ako 12 rokov a mladých dospelých (vrchol výskytu 20 – 30 rokov)
- 4 základné podtypy tzv. KLASICKEJ FORMY HODGKINOVHO LYMFOMU (cHL)
 1. cHL nodulárne sklerotický
 2. cHL zmiešanej bunečnosti
 3. cHL bohatý na lymfocyty
 4. cHL s lymfocytárnou depleciou
- nodulárny lymfocytárny predominantný Hodgkinov lymfóm (NLPHL) stojí samostatne
 - menej častý ako klasická forma (do 10%)

KLINICKÉ PRÍZNAKY:

- HSL sa vyznačuje relatívne príznačnými klinickými prejavmi
- všetky varianty HL sa prejavujú ako NEBOLESTIVÉ LYMFADENOPATIE
 - môžu byť zväčšené jednotlivo, pri pokročilejšom ochorení často splývajú a tvoria pakety
 - pacienti s cHL v podtype nodulárnej sklerózy a pacienti s NLPHL sú najčastejšie diagnostikovaní v ranných štádiách ochorení a okrem lymfadenopatie sú bezpríznakoví
 - HL postihuje najprv LU progresiou z jednej skupiny na ďalšiu LU a následne generalizuje
 - môže sa šíriť aj do iných orgánov (do sleziny, jater, kostnej drene)
- pri diseminácii sa rozvíjajú systémové príznaky (B SYMPTÓMY - horúčka, nočné potenie, strata hmotnosti)
- faktory produkované H/RS bunkami znižujú imunitnú odpoveď sprostredkovanú TH1 lymfocytmi – kožná imunoreaktivita, alergie
- nemocní diagnostikovaní v časných lokalizovaných štádiách ochorenia sú vyliečení v 90%
- v pokročilých diseminovaných štádiách je 5-ročné prežitie okolo 60 – 70%
- u chorých liečených v minulosti ožarovaním vznikali často malígne nádory (melanóm, karcinóm mliečnej žľazy, pľúc)

KLINICKÁ FORMA HODGKINOVHO LYMFOMU = cHL

1. **NODULÁRNA SKLERÓZA**
 - najčastejší podtyp cHL (70%)

- diagnostickým znakom je prestavba tkaniva LU v uzlíkmi separované pruhy novotvoreného väzivového tkaniva
- väzivovo hrubne tiež vlastné puzdro uzliny, ktoré spája uzlinu s okolitými tkanivami
 - uzlina je pohmatovo fixovaná voči spodine (nepohyblivá)
- uzliny splývajú medzi sebou a tvoria tzv. pakety
- EBV je preukázateľný asi u ¼ pacientov
- nádor postihuje najmä supraklavikulárne lymfatické uzliny a veľmi často sa vyskytuje v mediastíne (80%)
- vrchol výskytu je medzi 18. – 35. rokom
- prognóza je veľmi priaznivá

2. ZMIEŠANÁ BUNKOVOSŤ

- zastúpenie 20 – 25% cHL
- štruktúra postihnutých LU je spravidla úplne prestúpená lymfómom, infiltrát rastie difúzne
- EBV je možné preukázať cca u 75% prípadov
- nádor sa vyskytuje v periférnych lymfatických uzlinách, v slezine
- postihuje častejšie mužov a u starších osôb
- systémové príznaky – nočné potenie, strata hmotnosti, horúčka
- liečba je úspešná

3. cHL BOHATÝ NA LYMFOCYTY

- vzácnejšia varianta (5%)
- nádor rastie najčastejšie v nodulárnej podobe, medzi nodulmi netvorí väzivové septá
 - vzácnejšie môže rásť difúzne
- prognóza je veľmi priaznivá

4. cHL s LYMFOCYTÁRNOU DEPLÉCIOU

- zo všetkých variant cHL je najmenej zastúpená (pod 1%)
- často vzniká v teréne infekcie HIV
- nádor sa najčastejšie rozvíja v retroperitoneálnych uzlinách
- v nádorovom infiltráte prevažujú nádorové bunky, zánetlivé pozadie je chudé
- H/RS bunky sú aktivované EBV vo väčšine prípadov (nad 90%)
- ochorenie postihuje predovšetkým staršie dospelé osoby
- často sa prejavuje celkovými príznakmi
- prognóza je menej priaznivá ako u ostatných podtypov cHL

NODULÁRNY LYMFOCYTÁRNY PREDOMINANTNÝ HODGKINOV LYMFOM = NLPHL

- odlišné ochorenie od cHL - vyčleňuje sa zvlášť
- zastúpenie v rámci HL je do 10%
- nádorové bunky sú odlišné od klasických H/RS buniek
 - najčastejšie jedno jadro s hlbokými zárezmi = tzv. „popcorn cells“ (LP bunky)
- EBV nie je preukázateľné
- pri progresii ochorenia sa môže objaviť uzlovitá infiltrácia sleziny, jater, niekedy aj kostnej drene
- NLPHL postihuje v rovnakej frekvencii obe pohlavia
- najčastejšie postihuje NADKL'ÚČKOVÉ LYMFATICKÉ UZLINY, UZLINY DOLNEJ ČASTI KRKU, AXILÁRNE UZLINY A NIEKEDY MEDIASTINÁLNE UZLINY
- vekové rozmedzie – od dospievajúcich po mladých dospelých do 35 rokov
- prognóza je priaznivá, ale ochorenie môže recidivovať
- približne v 3 – 5% sa transformuje do DIFÚZNEHO VEĽKOBUNKOVÉHO B LYMFOMU (DLBCL)

- ❖ **MYELOYDYSPLASTICKÉ SYNDRÓMY (MDS)** = heterogénna skupina získaných klonálnych porúch hematopoetickej kmeňovej bunky charakterizovaná poruchami vyzrievania s periférnymi cytopéniami („neefektívna hematopoéza“) a rizikom prechodu do AKÚTNEJ MYELOIDNEJ LEUKÉMIE (AML)
- historický názov – preleukémie, preleukemický syndróm
- typicky postihujú vyššie vekové skupiny (medzi 65. – 70. rokom)
 - o pediatrický MDS je veľmi vzácné ochorenie

KANCEROGENÉZA

- INICIÁCIA MDS
 - o na kmeňovú bunku MDS pôsobia rôzne exogénne vplyvy – typicky toxíny vonkajšieho prostredia, radiácia či chemoterapia
 - o uľahčuje ju genetická predispozícia
 - o pediatrická forma MDS je často spojená s vrodeným zlyhaním kostnej drene na podklade rady postihnutí (Downov syndróm, trizómia 8, Fanconiho anémia, neurofibromatóza 1. typu)
- FÁZA ČASNÉHO MDS
 - o porucha diferenciácie pri genetickej nestabilite hematopoetických buniek spojená so zvýšenou apoptózou
 - o nepomer medzi zvýšenou bunkovosťou v kostnej dreni a cytopéniami v periférnej krvi (hematopoéza je na rozdiel od myeloproliferácii neefektívna)
 - o blasty nie sú zmnožené
- FÁZA POZDNÉHO MDS
 - o zvyšuje sa rola proliferácie a znižuje sa apoptotická aktivita
 - o dochádza k zmnoženiu („excesu“) blastov a MDS postupne prechádza do AKÚTNEJ MYELOIDNEJ LEUKÉMIE.

PATOLÓGIA

- diagnóza a subklasifikácia MDS vychádza z CYTOLOGICKÉHO NÁLEZU v náteroch z periférnej krvi a z aspirátu kostnej drene
 - o hodnotia sa dysplastické zmeny v hematopoetických radách
- DYSERYTROPEÓZA
 - o zmnoženie červenej krvotvorby, posun doľava
 - o tendencia k zväčšovaniu buniek (makroerytroblastová až megablastová erytropeóza) a morfológické atypie
 - o porucha metabolizmu železa môže viesť k jeho akumulácii v mitochondriách – tzv. PRSTENCOVITÉ SIDEROBLASTY s „venčekom“ granulárnej positivity okolo jadra erytroblastu
- DYSGRANULOPEÓZA
 - o okrem početných zmien je spojená s poruchami vyzrievania a posunom doľava, znížením až vymiznutím cytoplazmatických granúl a hyposegmentáciou jadier
 - o MYELOBLASTY sa u MDS môžu zmnožovať
 - ak presiahnu hranicu 5% zo všetkých jadrových buniek v aspiráte kostnej drene = tzv. EXCES BLASTOV
- DYSMEGAKARYOPEÓZA
 - o vedie obvykle ku zmnoženiu megakaryocytov, ktoré majú atypie vo veľkosti a tvare jadra
 - o môže ísť o malé bunky až tzv. MIKROMEKAKARYOCYTY

HISTOLOGICKÉ VYŠETRENIE

- nie je pre diagnostiku väčšiny prípadov MDS nezbytné
- krvotvorba je obvykle HYPERCELULÁRNA (pediatrický MDS je typicky HYPOCELULÁRNY)
- dôležité je preukázanie EXCESU BLASTOV a najmä ich zhľukovanie v INTERTRABEKULÁRNYCH PRIESTOROCH ďaleko od kostných trámec (abnormálne lokalizácie nezrelých prekursorov, tzv. ALIP fenomén)
- len trepanobiopsia drene umožňuje stanoviť prítomnosť a stupeň fibrotizácie – môže brániť získaniu aspirátu KD (tzv. suchá punkcia)
- diagnosticky a prognosticky je dôležité CYTOGENETICKÉ A MOLEKULÁRNE VYŠETRENIE
 - o nepriaznivý je tzv. komplexný karyotyp s abnormalitami 3 a viac chromozómov a zmeny chromozómu 7

KLINICKÝ OBRAZ

- iníciaľna cytopénia v jednej alebo viac radách (bicytopénia, pancytopénia) v periférnej krvi

- klinicky zo začiatku nenápadná, postupne sa rozvíjajúca komplikácia cytopénii
- ANÉMIA:
 - o bledosť, únava, malátnosť, dušnosť, strata chuti
 - o u kardiakov – chronické srdcové zlyhanie
- LEUKOPÉNIA, NEUTROPÉNIA
 - o vznik infekcii
- TROMBOCYTOPÉNIA
 - o hemoragická diatéza – ľahká tvorba hematómov, petéchií, ekchymózy, epistaxie či krvácanie z ďasien
 - o organomegália – SPLENOMEGÁLIA
- transformácia MDS do akútnej leukémie vedie k zlyhaniu kostnej drene a prejavom nádorovej infiltrácie tkanív a orgánov
 - o pacienti s nízkym rizikom („low risk MDS“) majú medián prežitia medzi 5 – 9 rokmi a malú tendenciu k transformácii do akútnej leukémie
 - o pacienti s vysokým rizikom („high risk MDS“) majú medián prežitia okolo 1 roku s veľkou pravdepodobnosťou prechodu do akútnej leukémie
 - o postterapeutický MDS má veľmi zlú prognózu s mediánom prežitia pod 1 rok
 - o vzniká po iatrogénnej expozícii mutagénnyh látkam (komplikácie onkologickej liečby)
- ❖ **MYELOPROLIFERATÍVNE CHOROBY** = skupina neostro ohraničených chorôb, u ktorých sa predpokladá transformácia kmeňovej bunky
 - následne dochádza k NEKONTROLOVANEJ PROLIFERÁCII a diferenciácii tejto transformovanej bunky
 - patologický klon často potlačí produkciu krvotvorných buniek z normálnych klonov
 - dochádza k výraznému zmnoženiu krvných elementov v jednej rade a k menej výraznému zmnoženiu v ďalších radách
 - medzi MYELOPROLIFERATÍVNE CHOROBY RADÍME:
 - o CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML)
 - o POLYCYTÉMIA VERA
 - o ESENCIÁLNA TROMBOCYTÉMIA
 - o PRIMÁRNA MYELOFIBRÓZA
 - CHRONICKÁ MYELOPROLIFERÁCIA (chronické myeloproliferatívne ochorenie, myeloproliferatívna neoplázia) = skupina klonálnych nádorových porúch hematopoetickej kmeňovej bunky s neregulovanou proliferáciou jednej alebo viac myeloidných rad s nadmerným vyplavovaním krvných elementov
 - často spôsobujú organomegaliu
 - o najmä splenomegáliou vyvolanou extramedulárnou hematopoézou (presunom krvotvorby mimo kostnú dreň prevažne do orgánov, kde už krvotvorba prebiehala v priebehu prenatálneho vývoja) alebo nádorovou infiltráciou orgánov
 - ako komplikácia sa v kostnej dreni vyvíja MYELOFIBRÓZA s postupným zlyhávaním kostnej drene, terminálne môže dôjsť k transformácii do akútnej leukémie

VLASTNOSTI

- obvykle sú spojené s prestavbami génov pre rôzne tyrozínkinázy (v liečbe uplatňujúce sa inhibítory tyrozínkináz)
- FILADELFSKÝ CHROMOZÓM (Ph)
 - o výsledok reciprokej translokácie medzi 9. a 22. chromozómom so vznikom fúzneho génu BCR/ABL
 - o rozdelenie chronických myeloproliferácií:
 - Ph – pozitívny
 - Chronická myeloidná leukémia
 - Ph – negatívny – ostatné myeloproliferácie
 - Polycythaemia vera
 - Primárne myelofibrózy
 - Esenciálne trombocytemie
- kostná dreň je obvykle HYPERCELULÁRNA (zvýšená bunkovosť)
 - o v kostnej dreni bývajú rôzne stupne fibrotizácie
 - o kostné trámce sa zmnožujú, nepravidelne rozširujú a anastomozujú – OSTEOMYELOSCLERÓZA
- proliferujúca granulocytárna rada javí známky posunu doľava so zmnožením menej zreých elementov (promyelocyty, myelocyty)
- proliferujúca červená rada javí známky posunu doľava so zmnožením erytroidných buniek s tvorbou nepravidelných zhlukov

- morfologické zmeny megakaryocytov

KLINICKÝ OBRAZ

- INICIÁLNA (PRODROMÁLNA) FÁZA
 - o laboratórne ešte nespĺňa kritéria pre stanovenie diagnózy
 - o môže sa ale prejavíť niektorou komplikáciou (napr. trombóza veľkých ciev)
- FÁZA PROLIFERÁCIE
 - o sú splnené kritéria pre diagnózu a subtypizáciu myeloproliferácii
 - o najčastejšou zmenou v krvnom obraze – TROMBOCYTÓZA
 - o objavuje sa tiež LEUKOCYTÓZA (vrátane neutrofilie, bazofilie, eozinofilie), inde obrazu dominuje POLYGLOBULIA
- klinická symptomatológia je daná kombináciou výrazného zmnoženia elementov v periférnej krvi a ich funkčným deficitom:
 - o TROMBOCYTÓZA
 - klinické komplikácie:
 - trombózy hlbokých žíl (napr. v. portae – pyelotrombóza)
 - tepenné trombózy (zdroj embolizácie, infarktov)
 - krvácanie (pri extrémne vysokých hodnotách nad $1000 \times 10^9/l$)
 - funkčný deficit vWF
 - epistaxie, krvácanie do GIT, krvácanie do CNS
 - vazomotorické príznaky - bolesti hlavy, atypické bolesti na hrudi, poruchy zraku či erytromegalie (bolestivé zarudnutie a pálenie kože končatín)
 - o POLYGLOBULIA = zmnoženie erytrocytov
 - prejavuje sa trombotizáciou či krvácaním
 - o LEUKOCYTÓZA
 - najčastejšie sú zmnožené neutrofilné leukocyty
 - extrémne zmnoženie – tzv. HYPERLEUKOCYTÓZA je príčinou HYPERVISKÓZNEHO SYNDRÓMU
 - klinicky sa prejavuje krvácaním zo slizníc, poruchami zraku (retinálne krvácanie), tinitus, priapizmus (dlhodobá bolestivá erekcia) a neurologické symptómy.
 - o SPLENOMEGALIA – spojená s extramedulárnou krvotvorbou
 - klinicky sa môže prejavovať tlakom v podrebrí, či pocitom plného brucha (veľká splenomegalia)
 - môže byť komplikovaná infarktom sleziny, ruptúrou s následným krvácaním do dutiny brušnej.
 - HYPERSPLENIZMUS = zvýšené vychytávanie a deštrukcia krvných elementov – vedie k cytopéniám

KOMPLIKÁCIE

- MYELOFIBRÓZA = zmnoženie väziva v kostnej dreni
 - o upozorňujú na ňu v periférnej krvi KAPKOVITÉ (tzv. „tear drop“) ERYTROCYTY mechanicky poškodené vo fibrotizovanej dreni a tzv. LEUKOERYTROBLASTICKÝ OBRAZ s vyplavovaním granulocytárných a erytroidných prekursorov do periférnej krvi
 - o cytologické vyšetrenie kostnej drene nie je možné, pretože fibróza bráni aspirácii – tzv. „suchá“ punkcia
 - o v pokročilej fáze – zlyhanie kostnej drene
 - vznikajú klinicky závažné cytopenie či pancytopenie
 - pacient zomiera na niektorú z komplikácií anémie, leukopénie či trombocytopenie
 - o zvrät do sekundárnej akútnej leukémie
 - = zmnoženie nezrelých buniek (t.j. blastov)
 - vo väčšine prípadov – AML, možná je aj ALL
 - ku zmnoženiu blastov môže dochádzať postupne (tzv. akcelerácia) alebo náhle (tzv. blastická kríza/ zvrät)

POLYCYTHAEMIA VERA

- = pravá/ primárna polycytémia, skôr polycytémia vera rubra
- Ph negatívna klonálna trilineárna myeloproliferácia s excesívnou produkciou erytrocytov nezávislou na regulácii erytropoézy

- získaná prestavba génu JAK2
- najčastejšia príčina – CHRONICKÁ HYPOXÉMIA (napr. pri chronických pľúcnych alebo kardiologických ochoreniach)
- spoločným rysom sekundárnych polyglobúlií je vysoká hladina erytropoetínu
 - u pravej polycytémie je hladina EPO nízka
- ochorenie vyššieho veku, postihuje obe pohlavia
- v kostnej dreni je typická proliferácia všetkých 3 radov = tzv. PANMYELÓZA
 - zmnožené megakaryocyty (typicky veľké so silnejšie členenými jadrami)
 - s priebehom ochorenia narastá fibróza drene
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - INICIÁLNE ŠTÁDIUM
 - trombocytóza (pod horným limitom normy) – „maskovaná“ prepyelocytemická polycytémia
 - PROLIFERATÍVNE ŠTÁDIUM
 - polycytémie – polyglobulie
 - vysoké hladiny Hb
 - pacient je ohrozený krvácaním a trombózami, hyperviskóznym syndrómom, komplikáciami splenomegálie
 - terminálne sa rozvíja POSTPOLYCYTEMICKÁ MYELOFIBRÓZA spojená s cytopeniami
 - pacient je ohrozený zlyhaním kostnej drene alebo transformáciou do akútnej leukémie

PRIMÁRNA MYELOFIBRÓZA

- Ph negatívna klonálna myeloproliferácia spojená s postupne progredujúcou reaktívnou dreňovou fibrotizáciou a patologickou extramedulárnou hematopoézou (najmä v slezine)
 - obvykle mutácie JAK2, CALR alebo MPL
- iniciálne prefibrotické štádium
 - izolovaná trombocytóza
 - postupný rozvoj dreňovej fibrózy – môže sa objaviť leukocytóza
 - tendencia k anemizácii
 - výrazná splenomegália
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - komplikácie trombocytózy (t.j. trombózy, krvácanie)
 - neskôr anemizácia až zlyhanie kostnej drene
 - tendencia k transformácii do akútnej leukémie je nízka

ESENCIÁLNA TROMBOCYTÉMIA

- Ph negatívna klonálna myeloproliferácia postihujúca prevažne megakaryocytárnu radu
 - mutácia génu JAK2, CALR alebo MPL
- definujúca je IZOLOVANÁ TROMBOCYTÓZA
- s komplikáciami trombocytózy súvisí klinický obraz ochorenia (najmä trombózy a krvácanie)

NÁDORY DUTINY NOSNEJ & VEDĽAJŠÍCH NOSNÝCH DUTÍN

- sú relatívne vzácne
- zahŕňajú rozsiahlu skupinu benígnych a malígnych **epiteliálnych, mezenchymálnych, hematologických** a neuroektodermových nádorov
 - o epiteliálne nádory vznikajú zo slizničného epitelu alebo z epitelu malých slinných žliazok

BENIGNÉ NÁDORY

1. **SINONASÁLNY PAPILOM**

- najčastejší benígny nádor zo sliznice sinonasálneho traktu
- vyskytuje sa v 2 formách:
 - o EXOFYICKÁ forma
 - o INVERTOVANÁ (endofytická) forma – častejšia
- **ETIOLÓGIA:** najčastejšie v súvislosti s infekciou ľudskými papilomavírusmi (HPV) – nízko rizikové typy 6 a 11
- najčastejšie lokalizovaný v dutine nosnej alebo v maxilárnom sínuse
- postihuje predovšetkým osoby stredného a staršieho veku, skôr mužov
- EXOFYICKÝ PAPILOM
 - o MAKROSKOPIA: papilomatózny alebo bradavičnatý výrastok nad úrovňou sliznice
- INVERTOVANÝ PAPILOM
 - o klinicky závažnejší
 - o MAKROSKOPIA: prejavuje sa ako nepravidelne zvrásnená sliznica
 - o riziko lokálnej recidívy (hlavne pri neúplnom odstránení)
 - o výskyt dysplastických zmien – môžu vyústiť až vo vznik SINONASÁLNEHO DLAŽDICOBUNKOVÉHO KARCINOMU

2. **OSTATNÉ NÁDORY**

- o častejším benígnym mezenchymálnym nádorom je hemangiom
- o väčšinou lokalizovaný v prednej časti septa
- o prejavuje sa opakovaným krvácaním z nosa (epistaxiou)

MALIGNÉ NÁDORY

1. **DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM**

- najčastejší malígny nádor sinonasálneho traktu
- **ETIOPATOGENÉZA:**
 - o fajčenie
 - o dlhodobá expozícia prachu v drevospracujúcom a kožiarskom priemysle a rôznym látkam (napr. para, nikel) v chemickom priemysle
 - o infekcia HPV (vysoko rizikové typy – 16) – 25% prípadov
- vyskytuje sa predovšetkým u starších osôb, častejšie u mužov
- typická lokalizácia je dutina nosná a maxilárny sínus
- **SYMPTÓMY:**
 - o klinické príznaky sú nešpecifické
 - o pocit upchatého nosa a výtok
 - o krvácanie z nosa (epistaxia)
 - o nádory vznikajúce v maxilárnom sínuse
 - o typicky sa prejaví až v pokročilom štádiu, kedy prerastie do dutiny nosnej alebo očnice (do tej doby klinicky nemé)
- **MAKROSKOPIA:**
 - o polypoidná alebo exulcerovaná masa, niekedy s ložiskami krvácania a nekróz
- **MIKROSKOPIA:** dlaždicobunkový karcinóm (obdobný vzhľad ako napr. v patrovej mandli)
- nádor má tendenciu predovšetkým k lokálnemu deštruktívnemu šíreniu
- metastázovanie do krčných lymfatických uzlín nie je časté
- prognóza nie je priaznivá (5 - ročné prežitie cca 50 – 60%)

2. **OLFAKTORICKÝ NEUROBLASTOM = ESTEZONEUROBLASTOM**

- o vzácny malígny nádor neuroektodermálneho pôvodu

- vzniká na stope nosnej dutiny v oblasti čuchového políčka
- môže sa vyskytnúť v každom veku (častý je výskyt medzi 50. – 60. rokom)
- klinicky a makroskopicky sa prejaví obdobne ako dlaždicovobunkový karcinóm
- 5 - ročné prežitie sa pri kombinovanej liečbe udáva 50 – 70%

3. OSTATNÉ NÁDORY

- vzácne – ADENOKARCINOMY
 - intestinálny typ
 - neintestinálny typ
 - adenokarcinomy z malých slinných žliazok
 - intestinálny typ adenokarcinomu - vznik – dlhodobá profesionálna expozícia prachu (drevospracujúci priemysel, textilný priemysel, kožiarsky priemysel)
 - neintestinálny typ adenokarcinomu – príčina vzniku je neznáma
- SLIZNIČNÝ MALIGNÝ MELANOM – vychádza z melanocytov nosnej sliznice
- DIFÚZNY VEĽKOBUNKOVÝ B – LYMFOM – hematologický nádor

NÁDORY HLTANU

- najdôležitejšie nádory hltanu sú benígne a malígne epiteliálne nádory a hematologické malignity vychádzajúce z podslizničného lymfatického tkaniva
- ETIOPATOGENÉZA – vírusy:
 - VÍRUS Epstein – Barovej (EBV)
 - Ľudské papilomavírusy (HPV)
 - najmenej častý karcinóm hypopharyngu nemá súvislosť s vírusovou infekciou

BENIGNÉ NÁDORY

1. DLAŽDICOVOBUNKOVÝ PAPILOM

- častý benígny nádor orofaryngu
- vyskytuje sa predovšetkým na mäkkom patre, menej často na tonzile
- spôsobený infekciou nízko rizikovými ľudskými papilomavírusmi (HPV typy 6 a 11)

2. NAZOFARYNGEÁLNY ANGIOFIBROM – „JUVENILNÝ ANGIOFIBROM“

- vzácny benígny lokálne agresívny nádor
- vyskytuje sa typicky v stope nosohltanu, menej často v dutine nosnej
- postihuje takmer výlučne dospievajúcich a mladých mužov (priemerný vek 17 rokov) – významná úloha pohlavných hormónov
- SYMPTÓMY:
 - nosná obštrukcia
 - krvácanie z nosa (epistaxia)
 - polypoidná nádorová masa v nosohltane
- MAKROSKOPIA: variabilne konfigurované tenkostenné aj silnostenné krvácanie ciev, okolo ktorých je väzivové tkanivo
- prognóza závisí na veľkosti a prípadnom šírení nádoru do okolitých štruktúr (VDN, očníca, dutina lebná)
- opakovane recidivuje (nekompletné chirurgické odstránenie)

MALIGNÉ NÁDORY

1. NAZOFARYNGEÁLNY KARCINOM

- vzácnjší malígny nádor
- vyskytuje sa častejšie v JV Ázii a u Inuitov
- nádor postihuje osoby prevažne vo vekovom rozmedzí 40 – 60 rokov, častejšie postihuje mužov
- ETIOPATOGENÉZA:
 - infekcia vírusom Epstein – Barovej (EBV)
 - rizikové faktory:
 - fajčenie
 - častá konzumácia solených rýb (karcinogénne nitrosaminy)
- je lokalizovaný väčšinou v recessus pharyngis (fossa Rossenmulleri), prípadne v zadnej časti stropu nazofaryngu
- MAKROSKOPIA:
 - exofyticky rastúca či exulcerovaná nádorová masa

- časná fáza – nevýrazné zdurení kryté intaktnou sliznicou
- MIKROSKOPIA:
 - väčšinou nerohovejúci dlaždicovobunkový karcinóm
 - podľa stupňa diferenciácie – diferencovaná a nediferencovaná forma
 - nediferencovaná forma – skôr lymfoepiteliálny karcinóm
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - nosná obštrukcia
 - epistaxia (krvácanie z nosa)
 - skoré metastázovanie – prvým klinickým príznakom môže byť nebolestivé zdurení na krku
 - metastatické poškodenie krčných lymfatických uzlín
 - nádor má tendenciu k lokálnemu šíreniu do okolitých tkanív (napr. dutina nosná, VDN, očníca, dutina lebná)
 - má tiež tendenciu k lokálnemu šíreniu do okolitých tkanív (krčné LU) a hematogénne šírenie (do kostí, pľúc a jater)
 - prognóza závisí predovšetkým na pokročilosti nádoru (časté štádia – 5 ročné prežitie – 55 – 70%)

2. KARCINOM OROFARYNGU (KARCINOM TONZILY)

- časté nádorové ochorenie postihujúce predovšetkým tonzily a koreň jazyka
- ETIOPATOGENÉZA: infekcia ľudskými papilomavírusmi (HPV)
 - na základe etiopatogenézy rozlišujeme:
 - HPV – pozitívny dlaždicovobunkový karcinóm
 - HPV – negatívny dlaždicovobunkový karcinóm
- EPIDEMIOLOGIA:
 - incidencia HPV – (negatívneho) karcinómu vo vyspelých štátoch klesá, naopak incidencia HPV+ (pozitívneho) karcinómu stúpa
 - oba typy sú častejšie u mužov:
 - HPV + typ – u mladších osôb (50 – 55 rokov)
 - typický pacient:
 - mladší muž (žena), nefajčiar, bez abuzu alkoholu, vysoký socioekonomický status
 - HPV + typ – vyšší vek (60 – 70 rokov)
 - typický pacient:
 - starší muž, fajčiar, alkoholik, nízka úroveň ústnej hygieny, nízky socioekonomický status
- ETIOPATOGENÉZA:
 - HPV + KARCINOM TONZILY:
 - spôsobený infekciou vysoko – rizikovými typmi HPV (90%)
 - významnú úlohu hraje sexuálne chovanie (hl. orálny sex)
 - po vniknutí do patrovej tonzily HPV infikuje epitelálne bunky
 - následná transkripcia vírových onkoproteínov E6 a E7 vedie k inaktivácii bunkových proteínov p53 a Rb
 - dochádza k zvýšenej expresii bunkového proteínu p16 (je možné preukázať imunohistochemicky – nepriamy marker replikácie)
 - HPV – KARCINOM TONZILY
 - spôsobený predovšetkým fajčením a abúзом alkoholu
 - skorou genetickou zmenou je mutácia génu TP53 (kóduje proteín p53)
- nádor najčastejšie postihuje tonzily a koreň jazyka, menej obvyklá je lokalizácia na mäkkom patre
- MAKROSKOPIA:
 - je variabilná
 - nemusia byť patrné zmeny na mandliach
 - (ne)výrazná asymetria vo veľkosti mandlí
 - zdurení na LU na krku

- časná tendencia (najmä HPV + karcinómu) LYMFOTICKÉ METASTAZOVAŤ – najmä do krčných lymfatických uzlín – prvý klinický príznak – nebolestivé zdureníe na krku
- krčná metastáza býva obvykle objemná a často cysticky zmenená
- dif. diagnostika – laterálna krčná cysta (nutné biopsicky rozlíšiť)
- pokročilé karcinómy sa manifestujú rozsiahlymi exofyticky rastúcimi alebo exulcerovanými léziami
- MIKROSKOPIA:
 - dlaždicobunkový karcinóm
 - HPV +
 - bývajú nerohovité – tvorené objemnými nádorovými čepmi s centrálnou nekrózou
 - imunohistochemicky typická expresia proteínu p16, je možné preukázať v nádorových bunkách HPV (molekulárne – genetické metódy, PCR)
 - HPV –
 - bývajú rohovité – tvorené nepravidelnými nádorovými čepmi v desmoplastickej strome
 - v rôznej miere zachovaná tvorba rohových hmôt
 - preukázanie p16 a HPV negatívne
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - karcinóm tonzily sa šíri lokálne do okolitých tkanív
 - najmä HPV + karcinómy javia výraznú tendenciu k skorému metastázovaniu do krčných LU
 - ak je prvým príznakom = „metastáza karcinómu z neznámeho primárneho zdroja“
 - primárne ložisko – rovnostranná tonzila, koreň jazyka, nosohltan, sinus pyriformis hypofaryngu
 - expresia p16 a preukázanie HPV svedčia pre lokalizáciu v tonzile alebo na koreni jazyka
 - prítomnosť EBV svedčí pre lokalizáciu v nosohltane
 - HPV status je dôležitým prognostickým faktorom
 - HPV + karcinóm – 3 ročné prežitie 80%
 - HPV – karcinóm – 3 ročné prežitie 60%

3. MALIGNÉ LYMFÓMY

- postihujú v hltane najčastejšie tonzily
- klinicky sa prejavujú ako karcinóm tonzily - stranová asymetria, rýchlo rastúce nezriedka zvrhodovateľé ložisko
- najčastejšie – difúzny veľkobunkový B lymfóm
- na tonzilách sa môžu vyskytovať všetky non – Hodgkinské lymfómy

NÁDORY HRTANU A TRACHEY

- zahŕňajú predovšetkým benígne a malígne epitelové nádory (vznikajúce zo sliznice orgánov) a vzácnejšie nádory mezenchymálneho pôvodu (najčastejšie s chrupkovitou diferenciáciou = chondrom, chondrosarkom)
- nádory trachey sú všeobecne vzácne

NEPRAVÉ NÁDORY

- HLASIVKOVÝ UZLÍK („SPEVÁCKY UZLÍK“)
 - nenádorová lézia hrtanu vznikajúca najmä pri dlhodobom hlasovom preťažení (speváci, učitelia, ťažkí fajčiari)
 - drobné, hladké uzlíky lokalizované obojstranne na hlasivkových väzoch (v mieste jeho najväčšieho kmitu)
 - sliznica môže byť intaktná alebo sekundárne zmenená (erózia, ulcerácia)
- HLASIVKOVÝ POLYP
 - mikroskopicky identický s hlasivkovým uzlíkom
 - môže vzniknúť organizáciou krvácania do hlasivky pri náhlom hlasivkovom prepätí, zánetlivý pôvod
 - jednostranný

BENIGNÉ NÁDORY

DLAŽDICOVOBUNKOVÝ PAPILOM

- najčastejší benígny nádor hltanu

- PAPILOMATÓZA = mnohopočetný výskyt
- ETIOLÓGIA: infekcia ľudskými papilomavírusmi (HPV, menej rizikové typy 6 a 11)
- môžu sa vyskytovať v detskom aj dospeláckom veku
- najčastejšie sú lokalizované na hlasivkových väzoch, vo ventrikule a na vestibulárnych väzoch
- SYMPTÓMY: chrapot
- MAKROSKOPIA: krehké bradavičnaté výrastky prominujúce do hltanu
- REKURENTNÁ RESPIRAČNÁ PAPILOMATÓZA
 - o závažná forma mnohopočetnej papilomatózy
 - o začína typicky v predškolskom detskom veku
 - o papilomy môžu vzniknúť v hrtane a v tracheobronchiálnej strome
 - o HPV je získaná od matky v priebehu pôrodu
 - o klinický priebeh: nie je možné predpovedať, spontánna regresia, stacionárny priebeh, progresia (riziko udusenía)
- vzácné môže dochádzať k malígnej transformácii (väčšinou v dôsledku fajčenia, ožarovania – kontraindikácia)

MALIGNÉ NÁDORY

KARCINOM HRTANU

- je celkovo relatívne vzácny
- po karcinóme pľúc 2. najčastejším malígnym nádorom respiračného ústroja
- vyskytuje sa prevažne medzi 60. – 70. rokom veku, častejšie u mužov (ALE! – zvyšujúci sa počet žien – fajčiarok – vyrovnanie rozdielu)
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - fajčenie (+ abusus alkoholu)
 - gastroezofageálny reflux
 - zlý nutričný stav
 - nízky socioekonomický status
 - expozícia azbestu, ožarovanie
 - infekcia vysoko rizikovými typmi HPV (menej ako 5%)
 - o vzniká ako dôsledok chronickej iritácie respiračného epitelu sliznice, ktorý sa najprv adaptuje dlaždicovobunkovou metapláziou → dochádza ku vzniku dysplastických zmien až do formy carcinoma in situ
 - konečné štádium – invazívny karcinóm
 - ľahké dysplastické zmeny = low grade – 1/3 epitelu
 - stredne ťažké dysplázie - 2/3 epitelu
 - ťažká dysplázia (karcinóm in situ) – v celej výške epitelu
 - stredne ťažké a ťažké dysplázie = high – grade
- PATOLÓGIA
 - o dysplastické zmeny sliznice hrtanu sú najčastejšie na hlasivkových väzoch
 - najčastejšie na hlasivkových väzoch (70%)
 - menej často v supraglotickej krajine (25%)
 - veľmi vzácné v subglotickej krajine (5%)
 - o rôzne rozsiahle ploché či ľahko vyvýšené okrsky belavej farby = LEUKOPLAKIA, červenej farby = ERYTROPLAKIA, kombinované farby = ERYTROLEUKOPLAKIA alebo ako chronická laryngitída
 - o mikroskopický korelát leukoplakie môže byť len HYPERKERATÓZA (zvýšené rohovenie)
 - o MAKROSKOPICKÝ – exofytický, plochý, exulcerovaný útvar s navolitými okrajmi
 - o MIKROSKOPICKÝ - vo viac ako 95% prípadov ide o DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM
- vzácné sa v hrtane vyskytujú adenokarcinomy (z malých slinných žliazok) a neuroendokrinné karcinómy
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o CHRAPOT A DUŠNOSŤ – najčastejší príznak
 - o BOLEŠŤ
 - o PORUCHA PREHŤANIA
 - o VYKAŠŤAVANIE KRVI
- príčinou smrti býva väčšinou infekcia DCD, rozsiahla lokálna recidíva spojená s aspiráciou rozpadávajúcich sa nádorových hmôt, metastatický rozsev alebo kachexia

- v dobe diagnózy je väčšina karcinómov obmedzená na hrtan, v pokročilých štádiách dochádza k deštrukcii hrtanových chrupaviek a k šíreniu nádoru do prelaryngeálneho svalstva (horšia prognóza)
- karcinóm skoro metastázuje do krčných lymfatických uzlín, vzdialené hematogénne metastázy sú vzácnejšie
- lepšia prognóza glotických karcinómov – skorá klinická manifestácia, menšia hustota lymfatických ciev
- horšia prognóza supraglotických karcinómov – bohaté lymfatické riečisko
- horšia prognóza subglotických karcinómov – neskoré klinické príznaky

- najčastejšie sú v pľúcach nádory epitelové, dominujú nádory malígne (karcinómy)
- benígne tumory sú pomerne vzácne
- všeobecne delíme na:
 - PRIMÁRNE:
 - BENIGNÉ - vzácne
 - MALIGNÉ
 - EPITELOVÉ = KARCINOMY (väčšina)
 - A) Nemalobunkové karcinómy
 - Dlaždicovobunkový karcinóm
 - Adenokarcinóm
 - Veľkobunkový karcinóm
 - Veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm
 - B) Malobunkový karcinóm
 - menej – neuroektodermové, mezenchýmové, hematologické
 - SEKUNDÁRNE – hrubé črevo, mliečna žľaza, pankreas, prostata, melanóm a atď.
 - hlavne hematogénnou cestou – mezenchymálne nádory
 - hlavným rizikovým faktorom je fajčenie!
 - všeobecne nádory majú väčšinou bielu, bielošedavú, bielužovú farbu (malígne sú často prekrvácané)
 - výnimka – svetlobunkový karcinóm ledviny (okrová, ako nadledvina)
 - nádory pľúc metastázujú ako prvé do HILOVEJ LYMFATICKEJ UZLINY!, potom najčastejšie do NADLEDVINY!
 - všeobecne pacienti s malígnym tumorom (akéhokoľvek pôvodu) majú HYPERKOAGULAČNÉ STAVY (zvýšené riziko trombembólie)

BRONCHOGENNÝ KARCINOM

- malígne epitelové nádory (karcinómy) pľúc vznikajú najčastejšie z bronchiálneho epitelu
- spôsob rastu (nové delenie)
 - CENTRÁLNE
 - PERIFÉRNE – subpleurálne
 - PLŮCNÝ APEX = PANCOASTOV TUMOR
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - kašeľ, dušnosť, pleurálne výpotky (recidívy), bolesť na hrudi, hemoptýza, bronchopneumónia, Hornerova trias, paraneoplastický syndróm
- delíme na:
 - DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM
 - ADENOKARCINOM
 - NEUROENDOKRINNÉ KARCINOMY
- primárne zhubné nádory pľúc patria medzi najčastejšie malígne nádorové ochorenia
 - V ČR patria medzi najčastejšie príčiny úmrtia na nádory
- až 90% zhubných nádorov pľúc je spojených s dlhoročným fajčením cigariet
 - fajčenie je výrazne spojené so všetkými najčastejšími typmi pľúcnych malignít
 - nefajčiari sú väčšinou postihnutí pľúcny adenokarcinómom
- priemerný vek pacientov s karcinómom pľúc – okolo 70 rokov (najviac pacientov medzi 50. – 80. rokom života)
 - v súčasnej dobe sa incidencia karcinómu pľúc u oboch pohlaví vyrovnáva (rovnaký počet fajčiarok ako fajčiarov oproti minulosti, kedy viac fajčili muži)
- ETIOPATOGENÉZA:
 - pľúcne karcinómy sú nádory s relatívne vysokým stupňom mutačnej záťaže
- všeobecne je prognóza prežitia u pacientov s pokročilým pľúcny malígnym nádorom veľmi zlá

ROZDELENIE:

2 VEĽKÉ PODKATEGÓRIE:

1. MALOBUNKOVÝ NEUROENDOKRINNÝ KARCINOM (SCLC = small cell lung cancer)
 - chová sa výrazne agresívne
 - v dobe diagnózy je to spravidla generalizované ochorenie

- v rámci karcinómov pľúc tvorí minoritu (cca 20%)
- najprv prekursorové lézie

2. NEMALOBUNKOVÉ KARCINOMY (NSCLC = non – small cell lung cancer)

- chovajú sa menej agresívne
- prognóza je lepšia ako u malobunkového karcinómu
- delí sa podľa východzieho tkaniva: adenokarcinom, dlaždicobunkový karcinóm, veľkobunkový karcinóm a veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm
- až 80% pľúcnych karcinómov
- najdôležitejším terapeutickým zásahom je radikálne chirurgické odstránenie nádorového tkaniva (prioritne v skupine nemalobunkových karcinómov)
- v prípade malobunkových karcinómov často radikálne odstránenie nie je možné (malý, generalizovaný skoro) – liečba spočíva v kombinácii chemoterapie s rádioterapiou
- najprv sa musí previesť biopsia tkaniva → SCLC X NSCLC
 - o ak SCLC – chemo (rádio) terapia
 - o ak NSCLC – adenokarcinom, dlaždicobunkový karcinóm
 - o adenokarcinom – vyšetrenie prediktívnych markerov (sú terapeuticky ovplyvniteľné – cielená terapia) – EGFR, ALK, ROS 1
 - o imunohistochemia - expresia PD -1, PD – L1
 - o dlaždicobunkový karcinóm – PD – 1, PD – L1

MOLEKULÁRNE ABNORMALITY:

- EGFR (epidermal growth factor receptor)
 - o receptor pre epidermálny RF
 - o biomarker v terapii pľúcnych adenokarcinómov
- ALK – 1
 - o tvorí špecifické génové prestavby s rôznymi fúznymi partnermi, najčastejším je AML4
 - o je možné detekovať v nádorových bunkách metódou FISH
 - o vo zvýšenom množstve v ázijskej populácii
- PD – 1/PDL -1 (Programmed death, ligand 1)
 - o veľmi významný marker pre indukciu imunoterapie
 - o PD – 1 = receptor, proteín programovanej bunkovej smrti – má viac ligandov – jeden z nich je PD – L1 (ligand proteínu programovanej bunkovej smrti)
 - o ak nastane väzba PD – 1 a PD – L1 – zablokovanie imunitného systému a progresia nádoru
 - o ovplyvnenie interakcie medzi nádorovou bunkou a imunitným systémom
 - o cielená terapia – imunoterapia anti – PD – L1 protilátkou
- nemalobunkový karcinóm, adenokarcinom – EGFR, ALK – 1, ROS1, PD – L1
- nemalobunkový karcinóm, dlaždicobunkový karcinóm – PD – L1

MAKROSKOPIA:

- šedavo biele a šedavo ružové ložiska tuhej konzistencie
- väčšinou vyrastajú priamo v stene bronchu, odkiaľ sa šíria do okolia

PODĽA SPÔSOBU ŠÍRENIA ROZLIŠUJEME NIEKOLKO FORIEM:

1. HILOVÁ FORMA – začína v niektorom z veľkých bronchov (stenóza lumen), prerastá do okolitého tkaniva
2. LOBÁRNA FORMA - nádor per continuitatem prerastá do väčších častí laloku
3. PERIBRONCHIÁLNA FORMA - šírenie pozdĺž bronchiálnych vetví
4. LYMFANGITICKÁ FORMA – šírenie v lymfatických cievach
5. PULMOMEDIASTINÁLNA FORMA - šírenie z hilu pľúca do mediastína (dominuje nádorová infiltrácia mediastína)
6. PLEUROPULMONÁLNA FORMA - šírenie z pľúcneho hilu na pleuru
7. PANCOASTOV NÁDOR – lokalizovaný v pľúcnom hrote, prerastá do plexus brachialis a do sympatického nervového pletenca - charakteristická klinická symptomatológia – paréza HK, Hornerov syndrom (mióza, ptóza viečka, enoftalmus)

8. KARCINOM V JAZVE – ložiska viazané na posttuberkulóznú alebo pneumokoniotickú jazvu (väčšinou periférne)
9. MNOHOUZLOVÁ FORMA – mnohopočetné primárne ložiska

KLINICKÉ PRÍZNAKY A KOMPLIKÁCIE

- klinicky sa prejavujú až v pokročilých fázach ochorenia, (malé tumory väčšinou diagnosticky náhodne)
- medzi hlavné prejavy pľúcnych tumorov (hl. rastúcich centrálne) – kašeľ, hemoptýza, bronchostenotická pneumónia
- život ohrozujúce komplikácie:
 - o nádor sa môže šíriť do štruktúr v mediastíne (perikard, srdce, veľké cievy)
 - o môže prerastať do v. cava sup. – syndróm hornej dutej žily
 - o môže propagovať do okolitých nervov - !infiltrácia n. phrenicus – nevládateľná škytávka
- periférne rastúce karcinómy môžu prerastať do pleury a hrudnej steny
 - o môžu byť príčinou recidivujúcich pleurálnych výpotkov
 - o môžu sa prejavovať pleurálnou bolesťou
- nádory rastúce v apexe (Pancoastov nádor) môžu infiltrovať krčné a hrudné nervy a viesť k tzv. HORNEROVEMU SYNDRÓMU (triáde) – ptóza viečka, mióza, enoftalmus

METASTÁZOVANIE PĽÚCNYCH NÁDOROV:

- najprv LYMFOTICKÉ – prvé postihnuté uzliny bývajú PĽÚCNE HILOVÉ LYMFATICKÉ UZLINY
- metastatické postihnutie pľúcneho parenchýmu primárne pľúcnymi nádormi je podmienené disemináciou nádoru cestou pred ductus thoracicus
- pľúcne nádory môžu metastázovať prakticky do všetkých orgánov (najčastejšie nadledviny, mozog, jatra, kosti)
- PARANEOPLASTICKÉ SYNDRÓMY sú s pľúcnymi karcinómami združené veľmi často (najčastejšie v prípade malobunkového karcinómu)

TYPY PĽÚCNEHO KARCINOMU:

DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINÓM

- je úzko spätý s fajčením
 - o chronické dráždenie bronchiálneho epitelu vedie k chronickým zánetlivým zmenám
 - o respiračný epitel sa metaplasticky mení do dlaždicového epitelu = DLAŽDICOVOBUNKOVÁ METAPLÁZIA
 - o pri pretrvávajúcom chronickom dráždení dochádza k rozvoju dysplázie (prekanceróza)
- väčšina sa nachádza v centrálnych oblastiach s postihnutím veľkých či segmentálnych bronchov
- šedobiela či belavá masa, centrálna často nekrotická, infiltruje okolitý pľúcny parenchým
- v niektorých prípadoch sa môže šíriť pozdĺž bronchiálneho stromu (peribronchiálne)
- zakladá neskoré metastázy
- spolu s dediferenciáciou vzrastá agresivita chovania
- dochádza k rohoveniu (keratín)

ADENOKARCINOM

- súvislosť s chronickým fajčením, ale zároveň najčastejší typ karcinómu aj u nefajčiarov
- rastie hlavne periférne (x dlaždicovobunkového karcinómu)
- prekanceróza – atypická adenomatózna hyperplázia (AAH)
 - o ostro ohraničené ložisko s atypickou proliferáciou pneumocytov
- nádorová masa môže byť lokalizovaná prakticky kdekoľvek
 - o špecifické pleuropulmonálne formy (hlavne v periférii pľúca)
- podľa rastu je možné karcinómy ďalej subtypizovať:
 - o rastová forma je obvykle spojená s agresivitou chovania
 - o lepidický rast (nádorové bb lemuju stenu alveolov) – najmenej agresívny typ
 - o solídny alebo mikropapilárny rast – najviac agresívny
 - o väčšina adenokarcinómov je zmiešaných (viac rastových foriem)
 - o najčastejší typ – acinárny
- prognóza pacientov výrazne závisí na štádiu ochorenia

NEUROENDOKRINNÉ KARCINOMY

1. NÁDORY S VYSOKÝM STUPŇOM MALIGNITY
 - o MALOBUNKOVÝ NEUROENDOKRINNÝ KARCINOM
 - o VEĽKOBUNKOVÝ NEUROENDOKRINNÝ KARCINOM

2. NÁDORY S NIŽŠÍM MALÍGNYM POTENCIÁLOM

- KARCINOID
- ATYPICKÝ KARCINOID
- spoločným znakom neuroendokrinnnej diferenciácie nádorovej populácie je vzhľad nádorových elementov a imunohistochemické preukázanie
- **MALOBUNKOVÝ NEUROENDOKRINNÝ KARCINOM**
 - skrátený názov - malobunkový karcinóm (SCLC = small cell lung cancer) – tzv. OVISKOVÝ KARCINOM
 - charakteristický tvar pretiahlych jadier nádorových buniek (mikro)
 - vysoko malígny epiteliálny tumor z malých primitívnych neuroendokrinných elementov
 - zvláštnosti:
 - extrémne metastázuje
 - v dobe diagnózy je už generalizovaný
 - centrálné hilové masy a metastázy do hilových uzlín
 - paraneoplastický syndróm
 - operácia sa neindikuje
 - často tvorí centrálné hilové masy s objemnými metastázami v mediastinálnych LU
 - nádor je vysoko mitoticky aktívny
 - cca 20% všetkých pľúcnych nádorov
 - už v dobe diagnózy je generalizovaný, často je diagnóza potvrdená až z metastatického rozsevu
 - charakteristická je produkcia rôznych neuroendokrinných aktívnych látok, ktoré môžu vyvolávať paraneoplastické prejavy (napr. diabetes insipidus)
 - je príčinou neurologických a neuromuskulárnych paraneoplastických syndrémov (Lambert – Eatonov syndróm, limbická encefalitída a pod.) – podmienené autoprotilátkami
 - môže sa vyskytovať izolovane alebo môže byť súčasťou iného pľúcneho nádoru
 - prognóza je veľmi nepriaznivá (5 - ročné prežitie sa hýbe v rade jednotiek %)
- **VEĽKOBUNKOVÝ NEUROENDOKRINNÝ KARCINOM (NSCLC = non small cell lung cancer)**
 - vysoký stupeň malignity
 - je vzácný
 - tvoria ho objemné bunky s charakteristickým usporiadaním chromatinu
 - nádor môže vytvárať objemné masy, nádorová polymorfia je veľká, mitotická aktivita je vysoká
 - prognóza je veľmi nepriaznivá – ak je diagnostikovaný v skorých štádiách, je možná chirurgická resekcia
- **VEĽKOBUNKOVÝ KARCINOM**
 - nádor z úplne nediferencovaných buniek s objemnou cytoplazmou
 - nádor nespĺňa kritéria ani jednej z vyššie uvedenej skupiny karcinómov
 - do tejto kategórie je možné tumor zaradiť na základe vylúčenia všetkých ostatných typov
 - prognóza je veľmi nepriaznivá

OSTATNÉ PĽÚCNE NÁDORY

- sú omnoho menej časté, niektoré veľmi vzácné
- LOW GRADE neuroendokrinné karcinómy pľúc
- delia sa na:
 1. Typický karcinoid
 2. Atypický karcinoid
- karcinoid nemá výraznejšie súvislosti s fajčením cigariet, u atypického karcinoidu táto súvislosť popísaná je
- prekursorová lézia – difúzna idiopatická hyperplázia neuroendokrinných buniek (DIPNECH) – ložiska zmnožených neuroendokrinných buniek peribronchiálne
- uzlovitá proliferácia neuroendokrinných elementov = tzv. tumorlet - môže byť prekancerózou
- 1/3 karcinoidov sa nachádza na centrálnej lokalizácii, ale až 1/3 môže byť lokalizovaná na periférii pľúca subpleurálne
- nádor má makroskopicky charakteristický typ rastu „presýpacích hodín“
- časť nádoru sa nachádza endobronchiálne a časť prerastá stenou bronchu do okolitého pľúcneho parenchýmu
- tvoria ho relatívne uniformné drobné polygonálne bunky s typickým usporiadaným chromatinom vzhľadu „pepeř a soľ“
- oba nádory môžu metastázovať – častejšie v prípade atypického karcinoidu
- PROGNÓZA je relatívne dobrá, atypický karcinoid má horšiu prognózu

- **PLŮCNY CHONDROHAMARTOM**
 - najčastejší primárny benígny nádor
 - klinicky nespôsobuje väčšinou žiadne potiaže, býva nájdený náhodne pri zobrazovacom vyšetrení pľúc
 - terapia – chirurgická resekcia
- **PNEUMOCYTOM (sklerozujúci hemangiom)**
 - benígny tumor tvorený primárne pľúcnyimi epitelovými bunkami
 - liečba – chirurgická resekcia
- **VASKULÁRNE PLŮCNE NÁDORY**
 - vysoko malígne – sarkóm pľúcnej artérie a angiosarkom
 - primárne pľúcny nádorom pľúcny epiteliodný hemangioendoteliom
 - vzácne ochorenie s nižším až stredným stupňom malignity
- **PRIMÁRNE PLŮCNE A BRONCHIÁLNE NÁDORY VZHLADU TUMORU SLINNÝCH ŽLIAZ**
 - nádory vychádzajúce z bronchiálnych žliazok
 - môžu byť benígne aj malígne
 - **BENIGNÉ NÁDORY**
 - často intrabronchiálne, môžu byť aj v pľúcnom parenchýme
 - charakter adenómov
 - **MALÍGNE NÁDORY**
 - mukoepidermálny karcinóm, adenoidne cystický karcinóm
 - tvorí prevažne centrálnu bronchiálnu léziu s deštruktívnym rastom
 - tendencia k recidívam
 - metastázujú len zriedka
 - postihujú typicky deti a mladších dospelých
- **PRIMÁRNE PLŮCNE LYMFOMY**
 - primárne non – Hodgkinove ale aj Hodgkinove lymfómy
 - pľúca bývajú častejšie postihnuté sekundárne disemináciou lymfómov primárne uzlinových
 - primárne extranodálne lymfómy pľúc nie sú príliš časté
 - prevahu tvoria B lymfómy z marginálnej zóny (MALT LYMFOMY)
 - pochádzajú z lymfoidného tkaniva asociovaného so sliznicou (MALT)
 - predispozíciou je dlhoročný chronický zánet
 - špecifický subtyp – LYMFOMATOIDNÁ GRANULOMATÓZA

SEKUNDÁRNE PLŮCNE NÁDORY

- do pľúc metastázujú prakticky všetky malígne nádory
- afinitu k pľúcam vykazujú malígne nádory epitelovej povahy – napr. kolorektálny karcinóm, karcinóm mliečnej žľazy, renálny karcinóm, melanóm
- pľúca sú často postihnuté tiež hematogénnou cestou metastáz – malígne mezenchymálne nádory – napr. rhabdomyosarkom, osteosarkom, chondrosarkom a atď.
- zvláštny typ metastázovania – KARCINOMOVÁ LYMFAGIOPATIA – nádorové bunky (najčastejšie karcinómu prsníka, žalúdka) sa šíria drobnými lymfatickými cievami
 - nevytvárajú objemné nádorové uzly

22. PREKANCERÓZY A KARCINÓMY ZAŽÍVACIEHO TRAKTU (PREHLAD, TYPICKÉ LOKALIZÁCIE, ROZDIELY V BIOLOGICKEJ AKTIVITE)

* v tejto otázke je spísaný prehľad prekanceróz a nádorov zažívacieho traktu, ďalšie informácie v nasledujúcich otázkach*

PREKANCERÓZY A NÁDORY DUTINY ÚSTNEJ

- BENÍGNE NÁDORY DUTINY ÚSTNEJ
 - o PAPILOM Z DLAŽDICOVÉHO EPITELU – mäkké patro, jazyk, pery
 - o ŠPICATÉ KONDYLOMY (CONDYLOMATA ACUMINATA) – epiteloidná lézia spôsobená nízkorizikovými typmi HPV
 - o BRADAVICE (VERRUCA VULGARIS) – vírusová lézia na pere alebo sliznici DÚ, infekcia HPV 2 a 4
 - o FIBROM DUTINY ÚSTNEJ – slizničný útvar tvorený dlaždicovým epitelom, bukálna sliznica, gingiva
 - o HEMANGIOM – kapilárny/kavernózný
 - o LYMFANGIOM – dorzo jazyka
 - o NÁDOR Z GRANULÁRNYCH BUNIEK – napodobňuje dlaždicovobunkový karcinóm
- MALÍGNE NÁDORY DUTINY ÚSTNEJ
 - o PREKANCERÓZY
 - LEUKOPLAKIA – biela slizničná lézia
 - PREKANCERÓZNA LEUKOPLAKIA – podkladom je HYPERKERATÓZA SLIZNIČNÉHO EPITELU s DYSPLÁZIOU
 - ERYTROPLAKIA – červená slizničná lézia
 - AKTINICKÁ CHEILITÍDA – spôsobená dlhodobou expozíciou UV žiarením, prekanceróza dlaždicovobunkového karcinómu pery
 - o KARCINÓM DUTINY ÚSTNEJ – dlaždicovobunkový karcinóm (spinocelulárny)

ODONTOGÉNNE NÁDORY

- EPITELIÁLNE ODONTOGÉNNE NÁDORY
 - o AMELOBLASTOM – benígny nádor, najčastejší odontogénny nádor
- MEZENCHYMÁLNE ODONTOGÉNNE NÁDORY
 - o ODONTOGÉNNY MYXOM – dobre ohraničený expanzívny nádor gelatinóznej konzistencie, postihuje hornú aj dolnú čeľusť
 - o ODONTOGÉNNY FIBROM – v kosti čeľuste alebo v ďasne, benígny
 - o CEMENTOBLASTOM – novotvorený cementom a fibrovaskulárnym tkanivom
- ZMIEŠANÉ EPITELIÁLNO – MEZENCHYMÁLNE NÁDORY
 - o AMELOBLASTICKÝ FIBROM – vzácny benígny nádor detského veku, oblasť molárov dolnej čeľuste
 - o AMELOBLASTICKÝ FIBROSARKOM – najčastejší malígny odontogénny nádor
 - o ODONTOMY – odpovedajú hamartómovým léziám u detí a adolescentov, 2 typy – komplexný, zložený

NÁDORY SLINNÝCH ŽLIAZ

- BENÍGNE NÁDORY
 - o PLEOMORFNÝ ADENOM = MYXOCHONDROEPITELIOM – najčastejší nádor slinných žliaz, postihuje veľké slinné žľazy (najmä gl. parotis)
 - o WARTHINOV NÁDOR = CYSTICKÝ ADENOLYMFOM – 2. najčastejší benígny epiteliálny nádor slinných žliaz
- OSTATNÉ BENÍGNE NÁDORY
 - o MYOEPITELIOM – benígny nádor slinných žliaz tvorený výhradne z myoepitelíí
 - o BAZOCELULÁRNY ADENOM – adenom z bazálnych buniek
- ĎALŠIE VZÁCNE BENÍGNE EPITELOVÉ NÁDORY
 - o KANALIKULÁRNY ADENOM – sliznica pery
 - o ONKOCYTOM – nádor gl. parotis
 - o SEBACEÓZNY ADENOM
 - o DUKTÁLNY PAPILOM
 - o CYSTADENOM
- MALÍGNE NÁDORY
 - o MUKOEPIDERMOIDNÝ KARCINOM – veľké/malé slinné žľazy
 - o ADENOIDNE CYSTICKÝ KARCINOM – pomaly rastúci, klinicky agresívny, lokálne deštruktívny a invázivný karcinóm malých a veľkých slinných žliaz

- VZÁCNEJŠIE KARCINÓMY SLINNÝCH ŽLIAZ
 - o ACINICKÝ KARCINOM – karcinóm z acinárných buniek, malígny epitelový nádor, prevažne vzniká v gl. parotis
 - o SEKRÉČNY KARCINOM – relatívne častý pomaly rastúci low – grade karcinóm malých a veľkých slinných žliaz

NÁDORY JÍCNU

- DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINÓM – celosvetovo najčastejší typ karcinómu jícna, najčastejšie v strednej tretine jícnu
- ADENOKARCINOM JÍCNU – rizikový faktor – Barrettov jícen
- OSTATNÉ NÁDORY JÍCNU
 - o NEUROENDOKRÍNNE NÁDORY
 - NEUROENDOKRÍNNY KARCINOM
 - o DLAŽDICOVOBUNKOVÝ PAPILOM – málo častý benígny epitelový nádor
 - o MEZENCHYMÁLNE NÁDORY
 - NÁDOR Z GRANULÁRNYCH BUNIEK
 - o MALÍGNY MELANOM
 - o LYMFÓMY

NÁDORY ŽALÚDKA

- PSEUDOTUMORY
 - o POLYPY = ohraničená lokálna prominencia (vyklenutie) sliznice do lumen
 - HYPERPLASTICKÉ POLYPY – najmä v teréne hypochlorhydrie, hypergastrinémie, chronickej gastritídy
 - FUNDICKÝ GLANDULÁRNY POLYP – polyp z fundických žliazok
 - HETEROTOPIA PANKREATICKÉHO TKANIVA
 - HAMARTÓMOVÉ POLYPY
 - INFLAMATÓRNY FIBRINOIDNÝ POLYP (tzv. VANKOV TUMOR)
- EPILETOVÉ NÁDORY
 - o KARCINÓM ŽALÚDKA – malígny epitelový nádor
- MEZENCHYMÁLNE NÁDORY
 - o GASTROINTESTINÁLNY STROMÁLNY TUMOR = GIST – najčastejší mezenchymálny nádor tráviacej trubice, najčastejší sarkóm vôbec
- NEUROENDOKRÍNNE NÁDORY – väčšina z nich tvorí dobre diferencované neuroendokrínne tumory vychádzajúce z ECL buniek produkujúcich histamin, 3 typy

NÁDORY ČRIEV

- KOLOREKTÁLNE NÁDORY – najčastejšie
 - o EPILETOVÉ NÁDORY – ADENOKARCINOMY
 - KOLOREKTÁLNY KARCINOM – malígny epitelový nádor, definujúcim znakom je invázia nádorových buniek do submukózy
 - o NEUROENDOKRÍNNE
 - o MEZENCHYMÁLNE
 - o LYMFÓMY
- NÁDORY ANÁLNEJ OBLASTI
 - o ADENOKARCINOM
 - o DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINÓM
 - o MALÍGNY MELANOM
- NÁDORY APENDIXU
 - o ADENOKARCINOMY – skupina APENDIKULÁRNYCH MUCINÓZNYCH NÁDOROV
 - o NEUROENDOKRÍNNE NÁDORY
- NÁDORY TENKÉHO ČREVA
 - o NEUROENDOKRÍNNE NÁDORY
 - o LYMFÓMY
 - o MEZENCHYMÁLNE NÁDORY (GIST)
 - o ADENOKARCINÓMY (minimálne)

- väčšina nádorov jícnu sú KARCINOMY (malígne epitelové nádory)
 - o hlavné 2 typy:
 - DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM
 - ADENOKARCINOM
- prognóza oboch typov je veľmi zlá
 - o 6. najčastejšia onkologická príčina smrti zo všetkých malígnych nádorov
- RIZIKOVÉ FAKTORY
 - o EXOGÉNNE – fajčenie, alkohol, strava
 - o ENDOGÉNNE – hiátová hernia, Barretov jícen, achalázia, Plummer – Vinsonov syndróm
- KLASIFIKÁCIA
 - o TYP I – distálny jícen (tzv. v Barretovom jícne)
 - o TYP II – kardia
 - o TYP III – subkardiálny jícen (fundus žalúdka)
- ŠÍRENIE
 - o per continuitatem
 - o lymfogénne
 - o hematogénne
- KLINICKÉ PRÍZNAKY – NESKORŠIE:
 - o dysfagia, odynofagia, afagia
 - o retrosternálna bolesť
 - o anémia (nádor je veľmi vaskularizovaný)
 - o úbytok hmotnosti
 - o aspiračná pneumónia (poruchy prehĺtania)

DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINÓM

- celosvetovo najčastejší typ karcinomu jícna
- priemerný vek – 65 rokov, častejšie u mužov (až 10x)
- RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - o fajčenie
 - o alkohol
 - o užívanie ópia, pitie horúcich nápojov
 - o ionizujúce žiarenie (pri terapii)
 - o achalázia jícnu
 - o Kelly – Patersonov syndróm
 - o celiakia
- najčastejšie sa vyskytuje v strednej tretine jícna (50%), ďalej v kaudálnej tretine (30%) a najmenej často v orálnej tretine (20%) jícna
- väčšinou je zachytený až pokročilý karcinóm -> zlá prognóza
- MAKROSKOPIA:
 - o je viditeľná pri endoskopickom vyšetrení
 - o POVRCHOVÝ TYP – infiltrujúce maximálne do submukózy
 - o POKROČILÝ TYP – prerastajú aspoň do muscularis propria
- KLINICKÉ PRÍZNAKY:
 - o skoré formy bývajú bezpríznakové
 - o pokročilé formy:
 - dysfagia až afagia
 - odynofagia
 - pokles hmotnosti, kachexia
- tendencia k šíreniu lymfatickými cestami (časté základanie lymfatických metastáz)

ADENOKARCINOM

- priemerný vek 60 rokov, častejšie u mužov (až 7x)
- najdôležitejší rizikový faktor – BARRETOV JÍCEN
 - o rizikový faktor + prekursorová lézia (dysplastické zmeny metaplastického žľazového epitelu)
 - o predilekčná lokalizácia – DISTÁLNY JÍCEN
- len vzácne vzniká za iných okolností
 - o zo slizničných alebo submukózných žliazok jícna
 - o z heterotopickéj žalúdočnej sliznice v hornom jícne
- KLINICKÉ PRÍZNAKY:
 - o dysfagia, odynofagia, afagia
 - o kachexia
 - o symptomatické príznaky bývajú pokročilé – často s lymfovaskulárnou inváziou (zlá prognóza)

OSTATNÉ NÁDORY JÍCNU

- **NEUROENDOKRINNÉ NÁDORY**
 - o vzácne nádory
 - o najčastejší – NEUROENDOKRINNÝ KARCINOM
- **DLAŽDICOVOBUNKOVÝ PAPILOM**
 - o málo častý benígny epitelový nádor
 - o náhodný nález pri endoskopii
 - o vytvára stopkatú alebo prisadlú slizničnú prominenciu
 - o hlavne v strednej časti jícna
 - o PRÍČINY:
 - infekcia HPV
 - chronická iritácia pri chronickej ezofagitíde
 - o vzácne sa môže vyskytnúť mnohočetne vo forme papilomatózy (predovšetkým u detí)
- **MEZENCHYMÁLNE NÁDORY**
 - o NÁDOR Z GRANULÁRNYCH BUNIEK – benígny nádor
 - o náhodný nález pri endoskopii
 - o z hladkosvalových nádorov je častejší leiomyom ako leiomyosarkom
 - leiomyom je častejší ako GIST (gastrointestinálny stromálny tumor)
- **MALÍGNY MELANOM**
- **LYMFÓMY**

23. NÁDORY DUTINY ÚSTNEJ A SLINNÝCH ŽLIAZ

- nádory dutiny ústnej zahŕňajú benígne aj malígne nádory EPITELIÁLNEHO, MEZENCHYMÁLNEHO A HEMATOLOGICKÉHO pôvodu
- malígne nádory sú ale relatívne vzácne (2% zhubných nádorov u mužov, 0,5% žien)

BENIGNÉ NÁDORY

PAPILOM Z DLAŽDICOVÉHO EPITELU

- stopkatý polypózny útvar, tvoria ho jemné stromálne papily kryté dlaždicovým epitelom
- najčastejšie sa vyskytuje na mäkkom patre, jazyku a perách
- väčšinou asymptomatický, po traumách môže ulcerovať a krváčať
- dáva sa do spojitosti s infekciou nízko rizikovými typmi HPV (6 a 11)

ŠPICATÉ KONDYLOMY (CONDYLOMATA ACUMINATA)

- vírusová benígna lézia analogická anogenitálnemu kondylomu
- sexuálne prenosná epiteloidná lézia spôsobená nízko rizikovými typmi HPV
- často u mladých ľudí, často recidivujú

BRADAVICA (VERRUCA VULGARIS)

- kožná vírusová lézia, môže postihovať peru alebo aj sliznicu dutiny ústnej
- spôsobená infekciou HPV 2 a 4
- väčšinou spontánne regreduje, môže recidivovať

FIBROM DUTINY ÚSTNEJ

- pseudotumorózna lézia vznikajúca na podklade chronickej iritácie
- dobre ohraničený prísedlý slizničný útvar tvorený jazvovitým väzivom krytým intaktným dlaždicovým epitelom, podľa množstva kolagénu má rôznu konzistenciu
- typicky na bukálnej sliznici a gingive

HEMANGIOM

- štruktúra kapilárneho /kavernózneho hemangiomu
- kapilárny hemangiom s lobulárnym usporiadaním a ulceráciami sa označuje ako pyogénny granulom, spravidla reaktívny alebo traumatická etiológia

LYMFANGIOM

- spravidla na dorze jazyka (makroglosia), menej často patro, bukálna sliznica, gingiva či ret

NÁDOR Z GRANULÁRNYCH BUNIEK

- neopúzdrený a zle ohraničený benígny nádor
- polygonálne bunky s objemnou eozinofilnou jemne granulárnou cytoplazmou (nahromadenie lyzozómov)
- pravdepodobne vychádza zo Schwannových buniek
- subkutánna/submukózna lokalizácia, predilekčne v sliznici jazyka
- vyvoláva aktiváciu a proliferáciu príľahlého epitelu = PSEUDOEPITELIOMATÓZNA HYPERPLÁZIA
- klinicky a morfológicky napodobňuje dlaždicovobunkový karcinóm

MALÍGNE NÁDORY

PREKANCERÓZY DUTINY ÚSTNEJ

LEUKOPLAKIA

- klinický termín pre bielu slizničnú léziu, nemá jednotný morfológický podklad, niekedy musí predstavovať prekancerózu
- ako leukoplakia imponujú reaktívne a zánetlivé ložiska spojené s HYPERKERATÓZOU (mechanická iritácia, fajčiarska leukoplakia, chronická hyperplastická kandidóza)

PREKANCERÓZNA LEUKOPLAKIA

- podkladom je HYPERKERATÓZA SLIZNIČNÉHO EPITELU spojená s DYSPLÁZIOU
- prevalencia je 2% populácie, viac muži, typicky vyššieho stredného veku

- hlavné rizikové faktory: fajčenie a alkohol
- hrozí prechod do invazívneho dlaždicovobunkového karcinómu dutiny ústnej (5% prípadov)
- vzácna veľmi agresívna forma = PROLIFERATÍVNA VERUKÓZNA ERYTROPLAKIA (PVL)
 - o mnohotne recidivujúce ložiska perzistujúcich bielych lézií v bukálnej sliznici, na jazyku, patre a gíngive s vysokým rizikom prechodu do karcinómu

ERYTROPLAKIA

- vysokoriziková prekancerózna lézia sliznice
- červená/machová farba, typicky už ťažká dysplázia alebo karcinóm in situ v dobe záchytu

AKTINICKÁ CHEILITÍDA

- spôsobená dlhodobou expozíciou UV žiarenia, prekanceróza dlaždicovobunkového karcinómu pery

KARCINOM DUTINY ÚSTNEJ

- viac ako 90% malignít dutiny ústnej predstavuje dlaždicovobunkový karcinóm (spinocelulárny)
- EPIDEMIOLOGIA: 2x častejšie postihuje mužov, vek 50 – 70 rokov
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o najväčší rizikový faktor – alkoholizmus a fajčenie, uplatňuje sa aj žuvanie tabákových výrobkov a zlá ústna hygiena, pre vznik karcinómu pery UV žiarenie
 - o pozitívny vplyv má strava bohatá na ovocie a zeleninu
- PATOLÓGIA:
 - o makroskopicky ložisko tuhej konzistencie, spravidla ulceruje – nastáva krvácanie
 - o rastie infiltratívne do okolitých tkanív, ktoré fixuje ku spodine nádoru
 - o MÍRKOSKOPIA: rohovejúci/nerohovejúci karcinóm s rôznym stupňom diferenciácie
 - o časté komplikácie invazívneho rastu – perineurálny rast, lymfovaskulárna propagácia
 - o v pokročilých štádiách môže prerásť do čeľuste a kože tváre
- KLINICKÝ PRIEBEH A KOMPLIKÁCIE:
 - o veľmi agresívny nádor, má lokálne deštruktívne tendencie, tvorí skoré metastázy
 - o najdôležitejším prognostickým markerom je veľkosť karcinómu v dobe diagnózy
 - o najpriaznivejšie sú karcinómy rtu s exofytickým rastom (VERUKÓZNY KARCINOM)

ODONTOGÉNNÉ NÁDORY

- vzácne, vznikajú zo zvyškov dentálnej lišty alebo z jej derivátov
- podľa diferenciácie rozlišujeme epiteliálne, mezenchymálne a zmiešané

EPITELIÁLNE ODONTOGÉNNÉ NÁDORY

AMELOBLASTOM

- najčastejší odontogénny epitelový nádor
- vyskytuje sa v 2. -4. decéniu, obvykle v mandibule okolo molárov
- benígny nádor, väčšinou rastie expanzívne, môže viesť k resorpcii čeľuste
- vedie ku krvácaniu z ďasna a k patologickej pohyblivosti zubov
- malígny zvrst je veľmi vzácny, nemetastázuje
- KALCIFIKUJÚCI EPITELIÁLNY ODONTOGÉNNY TUMOR (Pinborgov nádor) – benígny
- SVETLOBUNKOVÝ ODONTOGÉNNY KARCINOM – malígny, rastie invazívne

MEZENCHYMÁLNE ODONTOGÉNNÉ NÁDORY

- benígne, pomaly rastúce nádory čeľuste u detí a mladistvých

ODONTOGÉNNY MYXOM

- dobre ohraničený expanzívny nádor gelatinózne konzistencie, postihuje hornú aj dolnú čeľusť
- tvorený z pravidelných vretenovitých nádorových buniek v hojnej myxoidnej strome

ODONTOGÉNNY FIBROM

- v kosti čeľuste (centrálne) alebo v ďasne (periférne)
- bohaté celúlarne, vretenovité mezenchymálne nádorové bunky charakteru fibroblastov, obsahuje epitelové ložiska odontogénneho pôvodu
- benígne, liečba chirurgickou resekciou

CEMENTOBLASTOM

- pevne spojený s koreňom vitálneho zuba
- novotvorený cementom a fibrovaskulárnym tkanivom

ZMIEŠANÉ EPITELIÁLNO – MEZENCHYMÁLNE NÁDORY

AMELOBLASTICKÝ FIBROM

- vzácny benígny nádor detského veku, oblasť molárov dolnej čeľuste
- dobre ohraničený, rastie expanzívne
- tvorený proliferujúcim fibroblastami v riedkej myxoidnej strome a z epiteliálnej ameloblastickej komponenty

AMELOBLASTICKÝ FIBROSARKOM

- najčastejší malígny odontogénny nádor, postihuje mladých dospelých
- pomaly rastúci lokálne deštruktívny a invazívny nádor čeľuste, môže metastazovať

ODONTOMY

- odpovedajú hamartomatóznym léziám u detí a adolescentov
- sú dobre ohraničené a opúzdrené
- KOMPLEXNÝ ODONTOM – tvorený dentínom, sklovinou a ostatnými zubnými tkanivami v neusporiadanej a nepravidelnej zmesi
- ZLOŽENÝ ODONTOM – nádoru podobný útvar zložený z množstva malých zúbkov

NÁDORY SLINNÝCH ŽLIAZ

- sú vzácne a klinicky závažné
- najčastejšie sú epitelové nádory
- SYMPTÓMY: zdureníe, bolesťivé/nebolesťivé, zmena slinenia, trimus, paréza n. VII
- časté je perineurálne šírenie
- veľká časť vychádza skôr z veľkých slinných žliaz (hl. glandula parotis)
- všetky môžu metastázovať

BENÍGNE NÁDORY

PLEOMORFNÝ ADENOM = MYXOCHONDROEPITELIOM

- najčastejší nádor slinných žliaz
- postihuje prevažne veľké slinné žľazy (takmer 90% prípadov gl. parotis)
 - o menej často vychádza z malých slinných žliazok patra alebo z bukálnej sliznice
- môže sa vyskytovať v akomkoľvek veku (najčastejšie 40 – 60 rokov)
 - o vzácne aj u detí
 - o ženy sú postihnuté častejšie ako muži
- translokácia a zlomy v oblasti génov PLAG1 a HMGA2 (nevyskytujú sa v žiadnom inom salivárnom nádore)
- špatne ohraničený uzol gelatinózne konzistencie, púzdro väčšinou chýba (úplné odstránenie je problematické)
 - o odstránenie celej gl. parotis je rizikové kvôli poraneniu lícneho nervu
- KLINICKÝ PRIEBEH A KOMPLIKÁCIE
 - o benígny nádor s vysokým rizikom recidív
 - o recidívy sú zpravidla MULTINODULÁRNE – početné drobné nádorové uzly
 - o riziko malígneho zvratu do tzv. KARCINÓMU VZNIKAJÚCEHO V PLEOMORFNOM ADENÓME stúpa u dlhotrvajúcich a opakovane recidivujúcich nádorov (až 10% prípadov)

WARTHINOV NÁDOR = CYSTICKÝ ADENOLYMFOM

- 2. najčastejší benígny epiteliálny nádor slinných žliaz s takmer výlučným výskytom v gl. parotis
 - o vzácne môže vzniknúť v krčnej lymfatickej uzline
- postihuje častejšie mužov v staršom veku a takmer výhradne sa vyskytuje u celoživotných fajčiarov
- nádor je dobre ohraničený väzivovým puzdrom
- tzv. metaplastická varianta Warthinovho tumoru
 - o rôzne rozsiahla cystická transformácia a ložiska dlaždicovobunkovej metaplázie
 - o vzniká traumaticky po predchádzajúcej tenkoihlovej aspiračnej cytológii
- KLINICKÝ PRIEBEH A KOMPLIKÁCIE:
 - o benígny, po odstránení nerecidivuje, malígna transformácia je výnimočná
 - o môže byť bilaterálny alebo multilokulárny

OSTATNÉ BENÍGNE NÁDORY

MYOEPI TELIOM

- benígny nádor slinných žliaz tvorený výhradne z myoeptelií
- dobre ohraničený, opúzdrený
- vzácny (cca 5% benígnych nádorov slinných žliaz)
- vyskytuje sa u detí aj dospelých (najčastejšie vo veku 30 – 50 rokov)

BAZOCELULÁRNY ADENOM

- adenom z bazálnych buniek
- najčastejšie vzniká vo veľkých slinných žľazách (predovšetkým v gl. parotis)
- vždy opúzdrený, nerecidivuje
- postihuje skôr dospelých pacientov po 50. roku

ĎALŠIE VZÁČNE BENÍGNE EPITELOVÉ NÁDORY:

- o KANALIKULÁRNY ADENOM – predilekčne v sliznici rtu
- o ONKOCYTOM – nádor gl. parotis u starších ľudí
- o SEBACEÓZNY ADENOM
- o DUKTÁLNY PAPILOM
- o CYSTADENOM
- o všetky sú benígne bez rizika malígneho zvratu

MALÍGNE NÁDORY

- sú vzácne
- infiltrujú ako veľké slinné žľazy (predovšetkým gl. parotis), tak malé slinné žľazy dutiny ústnej

MUKOEPIDERMOIDNÝ KARCINOM

- asi v 1/2 prípadov vo veľkých slinných žľazách, druhá polovica v malých slinných žľazách (najmä sliznica patra a tváre)
- vzniká v akejkoľvek veku
 - o je najčastejšou malignitou slinných žliaz u detí a mladistvých
- klinický priebeh je variabilný (závisí na lokalizácii nádoru)

ADENOIDNE CYSTICKÝ KARCINOM

- pomaly rastúci, klinicky agresívny, lokálne deštruktívny a invazívny karcinóm malých a veľkých slinných žliaz
- typicky perineurálny a intraneurálna progresia
- relatívne častý (cca 10% všetkých nádorov slinných žliaz)
- je najčastejšia malignita malých slinných žliaz a dutiny ústnej a sinonasálnej sliznice
 - o vychádza tiež z veľkých slinných žliaz
- ženy sú postihnuté častejšie, najčastejšie medzi 40. – 60. rokom
- rastie vždy infiltratívne, bez ohraničenia, bez opúzdrenia
 - o rastie pomaly
 - o predovšetkým lokálne agresívny s veľkým rizikom recidív
- typickým znakom je perineurálne šírenie
 - o uzlinové metastázy sú vzácne
 - o hematogénne metastázy u 50% pacientov
- patrí k salivárnym nádorom s NAJHORŠOU PROGNOZOU

VZÁČNEJŠIE KARCINÓMY SLINNÝCH ŽLIAZ

ACINICKÝ KARCINOM

- karcinóm z acinárnych buniek
- malígny epitelový nádor
- prevažne vzniká v gl. parotis (malé slinné žľazy a gl. submandibularis sú postihnuté vzácne)
- mierne častejšie u žien, spravidla u mladých dospelých (najviac okolo 30. – 40. roku)
 - o môže sa vyskytnúť aj u detí
- väčšinou dobre ohraničený, ale neopúzdrený
- pomaly rastúci low – grade karcinóm, po úplnom odstránení nerecidivuje
- riziko recidív a lokálnej progresie, uzlinových a vzdialených metastáz stúpa, ak nebol karcinóm odstránený

SEKREČNÝ KARCINOM

- MASC (mammary analogue secretory carcinoma)
- relatívne častý pomaly rastúci low- grade karcinóm malých a veľkých slinných žliaz
- histomorfologicky a geneticky identický so sekrečným karcinómom prsníka
- vzniká v dospelosti, najčastejšie okolo 40. – 50. roku
- pomaly rastúci lokálne infiltrujúci karcinóm
- nízke riziko vzniku uzlinových a vzdialených metastáz

PSEUDOTUMORY

- pseudotumory žalúdka majú väčšinou charakter polypov (ALE! – nie vždy – tzn. polyp ≠ pseudotumor)
- POLYP = ohraničená lokálna prominencia (vyklenutie) sliznice do lumen
 - o podľa tvaru: PRIEDLÝ X STOPKATÝ
 - o podľa povahy:
 - NÁDOROVÝ (polypózne adenomy, p. lipom)
 - NENÁDOROVÝ (pseudotumorózne)
 - zánetlivý – nešpecifické granulačné tkanivo
 - fibrovaskulárny – proliferácia submukózy (nosnej, cervikálnej)
 - hyperplastický – proliferácia sliznice s čiastočne zachovanými žľazovými štruktúrami
- terapia: polypektómia
- HYPERPLASTICKÉ POLYPY
 - o najčastejšie (75%)
 - o vyskytujú sa najmä v teréne hypochlórhydrie, hypergastrinémie, chronickej gastritídy, reaktívnej gastropatie, v okolí anastomóz a žalúdočných vredov
 - o = reaktívna proliferácia slizničných štruktúr pri ich poškodení (väčšinou zánet)
 - o MAKROSKOPIA:
 - spočiatku malé, prisedlé, s hladkým alebo naznačene rozbrázdzeným povrchom
 - postupne sa zväčšujú a stávajú sa stopkatými
 - často viacpočetné
- FUNDICKÝ GLANDULÁRNY POLYP (polyp z fundických žliazok)
 - o častá lézia
 - o môže byť asociovaný s Zollinger – Ellisonovým syndrómom alebo s familiárnou adenomatóznou polypózou (FAP)
- HETEROTOPIA PANKREATICKÉHO TKANIVA
 - o v submukóze a/alebo vo svalovine žalúdka vytvára intramurálny útvar
- HAMARTOMOVÉ POLYPY
 - o ak sa vyskytujú vo forme hamartomového polypózneho syndrómu, sú asociované so vznikom adenokarcinomu
- INFLAMATÓRNY FIBRINOIDNÝ POLYP (tzv. VANKOV TUMOR)
 - o vzácna lézia
 - o na povrchu je typicky plytká ulcerácia

NÁDORY ŽALÚDKA

- epitelové nádory
- mezenchýmové nádory
- neuroendokrinné nádory
- lymfómy

KARCINÓM ŽALÚDKA

- malígny epitelový nádor
- definujúci znak – invázia cez bazálnu membránu do slizničnej stromy
- invazívne karcinómy sa ďalej delia na:
 - o ČASNÉ – infiltrujúce sliznicu alebo submukózu
 - o POKROČILÉ – infiltrujúci do tunica muscularis propria a hlbšie
 - o prevažujúcou skupinou karcinómov žalúdka sú ADENOKARCINOMY
- adenokarcinom je 3. najčastejšia príčina smrti zo všetkých malígnych nádorov
- v oblastiach s vysokou incidenciou prevažuje adenokarcinom INTESTINÁLNEHO TYPU (predovšetkým v antrálnej lokalizácii)
- v regiónoch s nízkou incidenciou dominuje DIFÚZNY TYP adenokarcinomu (skôr v proximálnej časti žalúdka)
- muži sú postihnutí častejšie, priemerný vek 55 rokov.

- ETIOLÓGIA:
 - o ENVIROMENTÁLNE FAKTORY (H. pylori, N – nitrosozlučneniny v potravinách konzervovaných nasolením a údením, infekcia EBV, fajčenie, strava)
 - o POLYMORFIZMY GÉNOV
 - gény kódujúce slizničné protektívne mechanizmy, zánetlivé mediátory, enzýmy generujúce voľné radikály alebo proteíny opravujúce DNA
 - o HEREDITÁRNE SYNDROMY s predispozíciou ku vzniku žalúdočného karcinómu (Lynchov syndróm, FAP, juvenilná polypóza)
 - asociovaný prevažne s kolorektálnym karcinómom
 - o izolované postihnutie žalúdka
 - hereditárny difúzny žalúdočný karcinóm
 - syndróm žalúdočného adenokarcinomu a proximálnej polypózy žalúdka (GAPPS)
- vzniku adenokarcinomu predchádzajú morfológické zmeny
 - o PREKURZOROVÉ LÉZIE (chronická gastritída, intestinálna metaplázia)
 - o PREMALIGNÉ LÉZIE – znaky nádorovej transformácie epitelu (adenomy, ploché dysplázie)
 - dysplastické zmeny
 - adenom = ohraničený polyp
 - plochá dysplázia = plochá lézia, najmä v teréne chronickej gastritídy
- MAKROSKOPICKÁ KLASIFIKÁCIA:
 - o časný karcinóm – infiltrujúci maximálne do submukózy
 - o pokročilý karcinóm – prerastajúci ale aspoň do muscularis propria
 - o rozdiel v prognóze (pokročilý má horšiu prognózu)
- MIKROSKOPICKÁ KLASIFIKÁCIA:
 - INTESTINÁLNY TYP:
 - o tvorí žľazové štruktúry – tubuly
 - o nádorové bunky môžu tvoriť solídne čepy alebo rozsiahlejšie plochy
 - o exofytický rast, ulcerácia
 - o skôr sa objavia klinické príznaky – LEPŠIA PROGNOZA (skorší záchyt)
 - DIFÚZNY TYP
 - o netvorí žiadne kohezívne štruktúry, ale izolovane prestupujú stenu žalúdka
 - o HORŠIA prognóza
 - o nerastie exofyticky, ale infiltratívne, neulceruje, difúzny rast
 - o zle zachytiteľný pri gastroskopii
 - o makroskopicky nie je patrný ložiskový proces – nutne cielene odoberať materiál z viacerých lokalít
 - MEDULÁRNY KARCINOM
 - o minoritný podtyp karcinómu žalúdka
 - o karcinóm s lymfoidnou stromou
 - o asociácie s infekciou EBV (>80% prípadov)
- KLINICKÉ PRÍZNAKY A KOMPLIKÁCIE:
 - KO podobné ako pri chronickej gastritíde
 - o nauzea, dyspepsia, dysfágia
 - o výpotky
 - o prejavy metastáz
 - šírenie je primárne lymfogénne (veľké množstvo LU okolo žalúdka)
 - o lymfatické metastázy sa vytvárajú najprv v regionálnych lymfatických uzlinách
 - o niekedy je prvou manifestáciou metastáza v L'AVEJ SUPRAVikulárnej uzline (tzv. VIRCHOWOVA UZLINA)
 - nádor sa šíri priamou extenziou do susedných orgánov (POROGÉNNE ŠÍRENIE) a štruktúr (závesy žalúdka, bránica, jatra, slezina, colon transversum)
 - o z pylorickej oblasti – do duodena
 - o z fundickej oblasti – do distálneho jícnu
 - o penetrácia viscerálneho peritonea môže byť nasledovaná implantačným rozsevom v brušnej dutine – bilaterálne postihnutie ovárií = tzv. KRUKENBERGOV TUMOR
 - nádory GIT ľahko metastázujú do ovária
 - väčšinou ženy okolo 40 rokov

- nie je primárny nádor – musíme pátrať po primárnom ložisku (najčastejšie v GIT) – zlá prognóza
- = difúzny adenokarcinóm ovária (nutné vylúčiť metastázy v GIT)
- hematogénne metastázy sa najprv (a najčastejšie) tvoria v jätách
- rozpad nádoru môžu byť komplikovaný krvácaním alebo perforáciou steny s následnou peritonitídou

GASTROINTESTINÁLNY STROMÁLNY TUMOR = GIST

- najčastejší mezenchymálny nádor tráviacej trubice
- najčastejší sarkóm vôbec
- polypózne lézie zo stromy (nevychádza zo sliznice, ale spod nej)
- rôzny stupeň agresívneho chovania
- vyskytuje sa hlavne u DOSPELÝCH vo veku okolo 60. rokov
 - o v detskom a mladom veku – dedičné nádorové syndrómy
- = heterogénna skupina nádorov líšiacich sa molekulárnym podkladom, klinickými charakteristikami, odozvou na ciele terapiu
 - o základom subklasifikácie GIST je IMUNOHISTOCHEMICKÉ preukázanie expresie podjednotky B enzýmového komplexu SUKINÁT – DEHYDROGENÁZY (SDHB)
 - o prepája Krebsov cyklus s dýchacím reťazcom
 - o SDHB pozitívny (GIST 1. typu, klasický GIST dultného typu)
 - o SDHB deficientný (GIST 2. typu, GIST pediatrikého typu)
- 1. SDHB pozitívny GIST – „klasický GIST“
 - vyskytuje sa kdekoľvek v tráviacom trakte
 - 85% prípadov spôsobených mutáciou jedného z génov kódujúcich receptorové tyrozínkinázy KIT a PDGFR α
 - väčšinou somatické mutácie
 - vzácnejší germinálny charakter – syndróm familiárneho GIST (mnohopočetné GIST v mladom veku)
- 2. SDHB deficientný GIST
 - podmienený inaktíváciou niektorej z podjednotiek komplexu mitochondriálnej sukinát – dehydrogenázy
 - funkčným následkom je vznik bunkovej pseudohypoxie – vedie k stimulácii angiogenézy a tým pádom k nádorovej transformácii a progresii nádorového rastu
- môže sa nachádzať v mnohých lokalizáciách
 - o najvyšší výskyt v žalúdku (60 – 70%)
 - o nasleduje tenké črevo (20 – 25%), hrubé črevo (5%) a jícen (5%)
- rozsev má väčšinou formu implantačných metastáz na peritoneu a hematogénnych metastáz v jätách
 - o lymfatické metastázy sú vzácne
- vychádza typicky z muscularis propria a vyklenujú sa väčšinou do lumina, príp. na serózný povrch
- pri väčších rozmeroch dochádza k ulcerácii sliznice kryjúcej nádor
- dôležitý diagnostický znak – pozitívne imunohistochemické preukázanie proteínu KIT v nádorových bunkách
 - o definitívne potvrdenie diagnózy predstavuje molekulárne genetická detekcia génu KIT, PDGFR α
- neexistuje marker, ktorý by umožnil rozlíšenie na benígne a malígne nádory, ale je možné odhadnúť mieru rizika agresívneho chovania na základe lokalizácie (žalúdočná – lepšia prognóza, intestinálna – horšia prognóza)
- MAKROSKOPICKY:
 - o pripomína LIPOM (submukózný)
- KLINICKÝ PRIEBEH
 - o najčastejší príznak – krvácanie z povrchovej ulcerácie
 - o príznaky vyplývajúce z obštrukcie črevného lumina

NEUROENDOKRÍNNÉ NÁDORY = NEN

- väčšina z nich (90%) tvorí dobre diferencované NEUROENDOKRÍNNÉ TUMORY vychádzajúce z ECL buniek (bunky podobné enterochromafínnym bunkám) produkujúcim histamín
 - o zbytok NET z enterochromafínnych buniek produkujúcich sérotonín a z G buniek produkujúcich gastrin
 - o zle diferencované neuroendokrínne karcinómy (NEC)
- NET 1. TYPU:
 - o najčastejšie (75%)
 - o vzniká v dôsledku dlhodobej hypergastrinémie pri chronickej autoimunitnej gastritíde

- viacpočetné malé polypoidné lézie
- NET 2. TYPU:
 - vzniká pri hypergastrinémii
 - príčinou je nádor z G buniek = gastrinom (je teda súčasť ZOLLINGER – ELLISONOVHO SYNDROMU)
 - NET z G buniek môže byť sporadický (väčšinou v pankrease) alebo môže mať hereditárny charakter pri syndróme MEN 1 (syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie 1. typu)
- NET 3. TYPU:
 - sporadický, bez asociácie s atrofickou gastritídou alebo Zollinger – Ellisonovým syndrómom
 - horšia prognóza

KOLOREKTÁLNE NÁDORY

- najčastejšie
- delia sa na nádory epitelové, neuroendokrinné, mezenchymálne a lymfómy
- najčastejšie – epitelové nádory sliznice hrubého čreva – ADENOKARCINOMY

ANÁLNA OBLASŤ

- je tu prechod žľazového epitelu kolorektálneho typu do dlaždicového epitelu
- možná účasť HPV infekcie
- adenokarcinom, dlaždicovobunkový karcinóm (často asociovaný s HPV), malígny melanóm

APENDIX

- prevahu tu majú epitelové nádory (adenokarcinomy) a neuroendokrinné nádory (skoro rovnaké zastúpenie ako epitelové nádory)
- skupina adenokarcinómov appendixu zahŕňa skupinu APENDIKULÁRNYCH MUCINÓZNYCH NÁDOROV
 - o špecifické chovanie – apendikulárne mucinózne nádory s nízkym stupňom malignity (tzv. LAMN)
 - o vykazujú (LAMN) minimálnu tendenciu k invazívnemu rastu, ale môžu viesť k implantačnému rozsevu v dutine brušnej pri ruptúre steny appendixu s jeho extrémnou dilatáciou (MUKOKÉLA APENDIXU) alebo arteriálne v priebehu apendektómie
 - o bunky proliferujú a produkujú veľké množstvo hlienu, ktorý sa hromadí v peritoneálnej dutine (tzv. pseudomyxoma peritonei)

TENKÉ ČREVO

- nádory tenkého čreva sú málo časté
- rovnakou mierou sú zastúpené neuroendokrinné nádory, lymfómy a mezenchymálne nádory (GIST)
- adenokarcinomy – minoritná skupina
 - o v tejto lokalizácii sú často asociované s niektorými z hereditárnych karcinómových syndrómov

KOLOREKTÁLNY KARCINOM (CRC)

- malígny epitelový nádor
- 3. najčastejší malígny nádor (po karcinómoch pľúc a prsníka)
 - o v mužskej populácii je 3. najčastejší (po karcinómoch pľúc a prostaty)
 - o v ženskej populácii 2. najčastejší (po karcinóme prsníka)
- 2. najčastejšia príčina smrti zo všetkých malígnych nádorov
- definujúcim znakom je invázia nádorových buniek do submukózy (alebo hlbšie)
 - o vďaka usporiadaniu lymfatických ciev v stene hrubého čreva, vďaka ktorému nedochádza k metastázovaniu skôr, ako nádor prerastie do submukózy
- prevažujúca skupina sú ADENOKARCINOMY
- u mužov sa vyskytuje mierne častejšie, priemerný vek v dobe diagnózy je +60 rokov
 - o pred 40. rokom veku je vzácny (hereditárne karcinómové syndrómy)
- 1/3 je lokalizovaná v rekte, 1/3 v sigmoideu, 1/3 v zbytku hrubého čreva
- v úseku hrubého čreva orálne od sigmy je najčastejšie postihnuté caecum a colon ascendens
- CRC ľavostranný x pravostranný
 - o hranica – LIENÁLNA FLEXURA
 - o v ľavej časti tračníka prevažujú MSS – karcinómy
 - o v pravej časti MSI – karcinómy

MULTIFAKTORIÁLNE ochorenie

- **VONKAJŠIE VPLYVY**
 - o západný typ diéty (bohatá na živočíšne bielkoviny, tuky, cukry x protektívna strava – strava bohatá na vlákninu, ovocie, zeleninu)
 - o západný štýl života (sedavý štýl života, nedostatok pohybovej aktivity)
 - o alkohol (najmä pivo v ČR)
- **IDIOPATICKÉ ČREVNÉ ZÁNETY** (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída)
- **GENETICKÉ VPLYVY**
 - o len minoritná skupina CRC (5 – 10%) je súčasťou hereditárnych karcinómových syndrómov

- o výrazne zvýšené riziko vzniku CRC – často v mladšom veku a s familiárnym výskytom
- o častejšie sa vyskytujú viacpočetné nádory
- o medzi tieto syndrómy patria POLYPÓZY, LYNCHOV SYNDROM

- LYNCHOV SYNDROM

- o = hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm = HNPCC
- o AD dedičný familiárny karcinómový syndróm
- o príčinou je germinálne podmienená inaktivácia niektorého z proteínov opravujúcich chyby v sekvencii DNA vznikajúcich pri replikácii (mismatch repair – MMR proteíny)
- o akumulácia onkogénnych mutácií potom môže viesť ku vzniku karcinómu
- o absencia premorbidného fenotypu
 - prvým klinicko – morfológickým prejavom je až malígny nádor (bez genetického vyšetrenia nie je možné odhaliť príčinu)
- o najčastejším karcinómom vznikajúcim pri Lynchovom syndróme je CRC
- o zvýšené riziko ďalších malignít (karcinómy endometria, tenkého čreva, pankreasu, ovária, ledvinnej panvičky, močovodu, nádory mozgu a kože)
- o priemerný vek pacientov pri vzniku malígneho nádoru je o 10 – 20 rokov nižší ako v prípade sporadickej formy nádoru
- o celoživotné riziko vzniku malígneho nádoru – až 80%
- o varianty Lynchovho syndrómu:
 1. MUIR – TORREHO SYNDROM – premorbidný fenotyp – výskyt sebaceózných nádorov ešte pred vznikom malígneho nádoru (väčšinou CRC)
 2. TURCOTOV SYNDROM 1.typu – kombinácia CRC s nádorom mozgu (gliomy)

PREVENTÍVNE VONKAJŠIE FAKTORY:

- vitamíny C, D, E, karotenoidy, kalcium, selén
- farmakologická chemoprevenca (užívanie nesteroidných antirevmatik – NSAR, inhibítorov cyklooxygenázy 2, u žien hormonálna substitučná terapia estrogénmi)
- 3 základné molekulárne mechanizmy kancerogenézy CRC:
 1. CHROMOZÓMOVÁ NESTABILITA
 - o chromozomálna aberácia v nádorových bunkách a aneuplódiách
 - o sekvencia adenom – karcinóm je dysregulácia komplexu APC / β – catenin
 2. NESTABILITA MIKROSATELITOV (MSI)
 - o marker dysfunkcie opravného systému DNA (hl. MMR proteínov)
 3. Metylácia CpG ostrovkov (CIMP)
 - o epigenetická inaktivácia tumor – supresorových génov hypermetyláciou ich promotórov (bohaté na CpG sekvencie)
 - o väčšinou sa uplatňuje u sporadických MSI karcinómov

MAKROSKOPIA

- môže tvoriť:
 - o exofytické intraluminálne rastúce masy
 - o endofytické nádory s prevažujúcim intramurálnym rastom miskovitého tvaru
 - o v dôsledku anulárnej cirkumferenciálnej infiltrácie môže viesť k segmentálnej stenóze tvarom pripomínajúcej presýpacie hodiny
- pravostranné nádory rastú väčšinou exofyticky, ľavostranné skôr endofyticky alebo anulárne

MIKROSKOPIA

- takmer vždy adenokarcinomy
 - o invázivným rastom zasahujú ale aspoň do submukózy („adenokarcinóm bližšie nešpecifikovaný“)
 - o niektoré varianty (medulárny karcinóm, serrated adenokarcinóm) sú významne asociované s MSI a lepšou prognózou
 - o mucinózny karcinóm (>50% extracelulárneho hlienu) a karcinóm z prstencovitých buniek (>50% nádorových buniek s intracelulárnou hlienovou vakuolou)
- vzácne CRC stráca svoju žľazovú diferenciáciu a diferencuje sa aberantným smerom (adenoskvamózny karcinóm, dlaždicobunkový karcinóm), prípadne postráda fenotypické diferenciálne línie (nediferencovaný karcinóm)

ŠÍRENIE

- CRC metastázuje na prvom mieste LYMFOGÉNNE do SPÁDOVÝCH LYMFATICKÝCH UZLÍN
- HEMATOGENNE metastázy vznikajú na prvom mieste do jater (s výnimkou karcinómov z análnej oblasti – nie sú drenované portálnou žilou)
- neskôr v orgánoch – pľúca, mozog

KLINICKÝ PRIEBEH A KOMPLIKÁCIE:

- **ĽAVOSTRANNÉ KARCINOMY**
 - o pomerne skoro dochádza ku stenóze
 - poruchy motility – zápcha, ileus, tenezmy, bolesti v ľavom hypogastriu
 - o ulcerácia môže viesť k prímеси krvi v stolici (enteroragia) – okom patrná, prípadné krvácanie z konečníka bez väzby na defekáciu (RECTORHAGIA)
 - okultné krvácanie v stolici
 - vedie k sideropenickej anémii z chronických krvných strát
 - o neskoršie prejavy – chudnutie, kachexia
- **PRAVOSTRANNÉ KARCINOMY**
 - o nevedú dlhú dobu k významnej rigidnej stenóze lumina
 - o slabosť, únava
 - o sideropenická anémia z chronických krvných strát

PROGNÓZA:

- hlavné prognostické faktory
 - o GRADE – histologické znaky nádoru, molekulárne znaky (stanovenie MSI – priaznivý prognostický faktor)
 - o STAGE – hĺbka nádorovej infiltrácie, prítomnosť metastáz

GASTROINTESTINÁLNE NEUROENDOKRINNÉ NÁDORY (NEN)

- vychádzajú z (neuro)endokrinných buniek roztrúsených v sliznici GIT
- všeobecne je možné (až na výnimky) označiť všetky gastrointestinálne NEN za malígne nádory
 - o biologicky priaznivé chovanie má skupina žalúdočných NET z ECL buniek asociovaných s HYPERGASTRINÉMIOU + väčšina NET apendixu
- dobre diferencované neuroendokrinné tumory (NET) x špatne diferencované NEUROENDOKRINNÉ KARCINOMY (NEC)
 - o väčšina nádorov má charakter NET (prisedlé, malé, dobre ohraničené polypy kryté intaktnou sliznicou)
 - o NEC – podobné adenokarcinómom (objemné nádorové masy s povrchovou ulceráciou)
 - o zmiešané nádory (adenokarcinomové) – zmiešané neuroendokrinné – neuroendokrinné nádory (MiNEN)
- funkčná diferenciácia sa určuje podľa histochemického preukázania hormonálneho produktu v nádorových bunkách
- najčastejšou lokalizáciou NEN (75%) je TENKÉ ČREVO (ileum) – približne 40% gastrointestinálnych NEN
 - o nasleduje apendix, rektum, zbytok hrubého čreva a žalúdok
 - o v jícne je ich nález veľmi vzácny

ETIOPATOGENÉZA

- nejasná
- výnimkou sú hereditárne syndrómy s familiárnym výskytom NEN
- syndróm mnohopočetnej endokrinné neoplázie 1 (MEN 1)
 - o NEN pankreatoduodenálnej oblasti
 - o NET duodena (a pankreatu) z G buniek – hypersekrécia gastrínu – mnohopočetné NET z ECL buniek (Zollinger – Ellisonov syndróm)
- Neurofibromatóza 1. typu
 - o súčasťou vzácne môže byť NET duodena z D buniek produkujúcich somatostatin
- v duodene sa najčastejšie vyskytuje NET z G buniek
- v jejunu a ileu – NET z EC buniek (enterochromafínných buniek) produkujúcich sérotonín
 - o typicky asociovaný s tzv. karcinoidovým syndrómom (klasický karcinoid)
- v apendixe – NET s priaznivou prognózou
 - o prevažne NET z EC buniek produkujúcich sérotonín (tzv. klasický karcinoid) s nízkym stupňom malignity, nemajú funkčné príznaky sekrécie svojich produktov

- apendektómia je kuratívnym výkonom
- NET hrubého čreva sa väčšinou vyskytujú v rekte
- NEC sa v GIT najčastejšie vyskytuje v hrubom čreve (aj tu je však vzácny)

KLINICKÝ PRIEBEH A KOMPLIKÁCIE

- dlhú dobu asymptomatické
- vzácnejšie – krvácanie pri nahľadaní cievy, príznaky obštrukcie
 - malé rozmery NET – obštrukcia žľčových ciest pri duodenálnom NET v oblasti Vaterskej papily
 - intestinálna obštrukcia až v pokročilejších fázach
- HYPERFUNKČNÉ sekrečné syndrómy
 - ZOLLINGER – ELLISONOV syndróm – prejavuje sa viacpočetnými gastroduodenálnymi vredmi
 - KARCINOIDOVÝ SYNDROM – väčšinou asociovaný s NET z EC buniek ilea
- komplikácie vyplývajú z hyperfunkčných sekrečných syndrómov

PROGNÓZA

- prognózu určuje predovšetkým GRADE a STAGE nádoru
- výbornú prognózu má napríklad žalúdočný NET typu I pri autoimunitnej gastritíde alebo väčšina NET appendixu

GASTROINTESTINÁLNE LYMFOMY

- mimo lymfatické uzliny je najväčšie množstvo lymfatického tkaniva prítomného v GIT
- GIT je najčastejšia lokalizácia primárne extranodálnych lymfómov
- lymfómy majú väčšinou charakter makroskopicky patrných objemnejších nádorových mäs
- DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA:
 - LYMFOM
 - CHRONICKÁ ZÁNETLIVÁ INFILTRÁCIA PRI CHRONICKÝCH ZÁNETOCH (najmä IBD, diverzná kolitída)
 - NEŠPECIFICKÁ HYPERPLÁZIA lymfatického tkaniva (najmä u detí v ileu, v priebehu banálnych infekcií)
 - tzv. rektálna tonzila (benígna hyperplázia lymfatického tkaniva v sliznici a submukóze rekta nejasej etiológie, u pacientov stredného veku)
- v GIT sa môže vyskytnúť prakticky akýkoľvek typ lymfómu

Pre GIT sú charakteristické:

MALT LYMFOM

- extranodálny lymfóm z B buniek marginálnej zóny slizničného lymfatického tkaniva
- môže sa vyskytovať kdekoľvek v GIT – najčastejšie v žalúdku
- typicky asociovaný s helicobaktérovou gastritídou

LYMFOM Z BUNIEK PLÁŠŤA

- môže postihovať akúkoľvek časť GIT – najčastejšie v ileocekálnnej oblasti
- charakteristickou makroskopickou formou je tzv. mnohopočetná lymfomatózna polypóza
- môže napodobňovať FAP
- v dobe diagnózy – rozsiahlejšie diseminácie lymfómu
- agresívny nádor

FOLIKULÁRNY LYMFOM

- najčastejšie postihuje tenké črevo
- väčšinou ide o jeho variantu – duodenálny typ folikulárneho lymfómu
- najčastejšie sa prezentuje ako náhodný nález viacpočetných malých polypov v duodene pri endoskopickom vyšetrení
- býva bez extraintestinálneho rozsevu

DLBCL (difúzny veľkobunkový B lymfóm)

- vzniká transformáciou niektorého z low grade lymfómov

BURKITOV LYMFOM

- vysoko agresívny lymfóm z B buniek
- vyskytuje sa u detí, u mladých dospelých (vek okolo 30 rokov)
- väčšinou v ileocekálnnej oblasti
- klinicky – príznaky obštrukcie lumina, intususcepcia

EATL (enteropathy – associated T – cell lymphoma)

- silne asociovaný s celiakiou
- predchádza mu štádium refrakternej celiakie – neodpovedá na diétu
- zlá prognóza

MEITL (monomorfny epiteliotropny intestinálny T lymfom)

- bez väzby na celiakiu

NÁDORY ŽLČNÍKA

- ide o karcinómy – sú agresívne
- postihujú pacientov stredného veku a aj pacientov mladších
- prognóza je zlá

KARCINOM ŽLČNÍKA

- najčastejší nádor žľazového stromu
- postihuje skôr ženy, obvykle vo vyššom veku + 70 rokov
- vyskytuje sa spoločne s CHOLELITIÁZOU a CHOLECYSTITÍDOU
- veľmi výnimočne je karcinóm žľazníka diagnostikovaný v skorom resekabilnom štádiu
- najčastejšie sa vyskytuje vo funde žľazníka
 - o môže byť lokalizovaný v stene, ktorá prilieha k jätiam (tzv. lôžko žľazníka), potom ľahko prerastá do jater
 - o ak je lokalizovaný v stene smerujúcej do dutiny brušnej, môže prerastať na serózu, kde sa môže ďalej šíriť
- väčšinou rastie exofyticky, pokročilé formy rastú infiltratívne v stene žľazníka
- väčšina z nich sú adenokarcinomy
 - o vzácne varianty – dlaždicovobunkové karcinómy, adenoskvamózne karcinómy
- ŠÍRENIE:
 - o obvykle sa šíri po peritoneu – KARCINOMATÓZNA PERITONITÍDA
 - o prerastanie do jater
 - o výnimočne metastázuje do pľúc a na pleuru
 - o najdôležitejším prognostickým faktorom je štádium nádoru
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o skoré štádia sú asymptomatické
 - o pokročilé štádia – symptomatológia cholelitiázy a cholecystitídy (bolesť v pravom hypochondriu, nauzea, vomitus, intolerancia tučnej stravy, úbytok hmotnosti)
 - o najčastejšou známkou je ikterus
 - o úspešnou liečbou je len kompletne odstránenie nádoru

KARCINOMY ŽLČOVÝCH CIEST = CHOLANGIOKARCINOMY

- môžu postihovať jatra a extrahepatálne žľazové cesty
- karcinóm v oblasti hilu jater = KLATSKINOV NÁDOR = HILOVÝ CHOLANGIOKARCINOM
 - o najčastejšia extrahepatálna lokalizácia cholangiokarcinomu
 - o hilový karcinóm postihuje žľazovody v oblasti junkcie ductus hepaticus dx. et sin.
 - o ŠÍRENIE:
 - obvykle sa šíri pozdĺž nich do jater
 - v oblasti hilu ľahko invaduje do krvných a lymfatických ciev
 - dostáva sa do lymfatických uzlín
 - v priebehu invazívneho rastu sa dostáva perineurálne (v hile veľké množstvo nervových vlákien)
 - o = tubulárny adenokarcinóm
 - o KO: ikterus, bolesť
 - o riziková skupina: pacienti s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (PSC)
 - nemocní bez PSC sú starší (60 – 70 rokov)
- nádory medzi hilom a Vaterskou papilou sú vzácne
- nádory Vaterskej papily:
 - o = spoločné vyústenie ductus choledochus a pankreatického vývodu
 - o nádory v tejto oblasti vedú k obštrukcii vývodu
 - o prejavujú sa ikterom
 - o ak drobný tumor – benígny (ampulom)
 - o pokročilejšie tumory – karcinómy
 - o prognóza je lepšia ako u karcinómov pankreasu = tubulárny adenokarcinóm
 - o charakteristické prerastanie do okolitých štruktúr (duodenum, hlava pankreasu, extrahepatálna časť žľazovodu)
 - o metastázuje predovšetkým do spádových uzlín a do jater

NÁDORY EXOKRÍNNHO PANKREASU

- charakter rastu - solídny (95%) či cystický
- najčastejší nádor pankreasu – DUKTÁLNY ADENOKARCINOM
 - o jedna z najagresívnejších malignít, veľmi nepriaznivá prognóza
- benígne nádory pankreasu sú menej časté

PREKURZOROVÉ LÉZIE

- karcinóm pankreasu vzniká postupnou progresiou z neinvazívnych prekursorových lézií = skupina lézií s malígnym potenciálom
- prekursorové lézie:
 - o pankreatická intraepitelová neoplázia (PanIN)
 - o intraduktálna papilárna mucinózna neoplázia (IPMN)
 - o mucinózna cystická neoplázia (MCN)
- pankreatická intraepitelová neoplázia (PanIN)
 - o najčastejší prekursor duktálneho adenokarcinomu pankreasu
 - o rozlišujeme:
 - Low grade lézia (PanIN 1 a 2) - väčšinou neprogredujú
 - High grade lézia (PanIN 3) – vysoké riziko progresie v invazívny karcinóm
- cystické neoplázie typu intraduktálna papilárna mucinózna neoplázia (IPMN) a mucinózne cystické neoplázie (MCN) môžu progredovať v invazívny karcinóm
 - o prekursorové lézie invazívneho karcinómu makroskopických rozmerom

DUKTÁLNY ADENOKARCINOM PANKREASU

- 85 – 90% všetkých nádorov pankreasu
- vysoko nepriaznivá prognóza (mortalita sa takmer rovná incidencii)
 - o absencia efektného screeningu
 - o diagnostika v neskorých štádiách (dlhý asymptomatický priebeh)
 - o možnosť radikálnej resekcie, ale aj cez to dochádza k recidívam u 90% pacientov
- ČR zaujíma celosvetovo 1. miesto v incidencii
- 4. – 5. najčastejšia príčina úmrtí na onkologické malignity (v GIT 2. najčastejší po CRC)
- 2/3 sú lokalizované v HLAVE PANKREASU
 - o postihnutie tela a kaudy je menej časté
 - o karcinómy hlavy pankreasu infiltrujú ductus choledochus a/alebo hlavný pankreatický vývod – stenóza a proximálna dilatácia oboch duktálnych systémov
- ŠÍRENIE:
 - o nádorový infiltrát sa ďalej šíri do peripankreatických tkanív (môže infiltrovať stenu duodena a Vaterskú papilu)
 - o nádor sa propaguje perineurálne
 - dochádza ku diseminácii po peritoneu – karcinóza peritonea
 - perineurálne šírenie je preukázateľné takmer u všetkých duktálnych karcinómov pankreasu
 - o karcinómy tela a kaudy pankreasu môžu infiltrovať slezinu, žalúdok a ľavostrannú nadledvinu
 - o karcinómy metastázujú lymfogénne do regionálnych uzlín lymfatických
 - o hematogénne metastázuje do jater, menej často do pľúc, kostí a nadledviny
 - o duktálny karcinóm pankreasu – častá je invázia do krvných a lymfatických ciev
- RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - o EXOGÉNNE
 - fajčenie
 - alkoholizmus (chronická pankreatitída)
 - strava
 - obezita
 - o ENDOGÉNNE
 - vek – najsilnejší rizikový faktor
 - familiárny výskyt

- hereditárne syndrómy (syndróm hereditárnej pankreatitídy, familiárny karcinóm prsníka a ovária, familiárny atypicky mnohočetný melanóm)
 - chronická pankreatitída
 - DM
- TYPICKÝ PACIENT:
- ochorenie sa väčšinou diagnostikuje okolo 60. – 80. roku
 - manifestácia v nižšom veku – genetické príčiny
 - riziko rozvoja je vyššie u fajčiarov
 - alkoholizmus – nepriamy rizikový faktor – spôsobuje chronickú pankreatitídu
 - vzťah diabetu mellitu a karcinómu pankreasu
 - DM je asociovaný so zvýšeným rizikom karcinómu pankreasu
 - DM môže byť tiež následkom (prejavom) karcinómu pankreasu – môže predstavovať prvý klinický prejav
 - DM sa objavuje náhle, vo vyššom veku a má atypický priebeh (absencia obezity, rýchla progresia, opakujúca sa infekcia, hyperglykémia, tendencia ku ketoacidóze, kachektizácia)
- KLINICKÝ PRIEBEH:
- skoré štádia sú asymptomatické
 - DM sa rozvíja u 70% pacientov (môže byť prvým príznakom)
 - náhle vzniknutý nebolestivý ikterus (skorý iniciálny príznak)
 - karcinóm lokalizovaný v hlave pankreasu
 - karcinómy tela a kaudy sú dlho asymptomatické
 - nevysvetliteľný váhový úbytok
 - brušný diskomfort
 - bolesti v nadbrušku s propagáciou do chrbta
 - klinická manifestácia perineurálneho šírenia
 - karcinomatóza peritonea – hemoragické výpotky
- KOMPLIKÁCIE:
- nádorová obštrukcia choledochu môže byť komplikovaná ascendentnou cholangitídou
 - rozvoj akútnej pankreatitídy
 - migrujúce tromboflebitídy a hlboké žilné trombózy
 - portálna hypertenzia – pri prerastaní nádoru do v. portae
 - jaterné zlyhanie – pri rozsiahlej metastatickej nádorovej infiltrácii jater

CYSTICKÉ NÁDORY PANKREASU

- spektrum nádorov rôznych biologických vlastností
- takmer výhradne benígne nádory
- MUCINÓZNE NÁDORY
 - Intraduktálna papilárna mucinózna neoplázia (IPMN)
 - Mucinózna cystická neoplázia (MCN)
 - väčšinou benígne, časom môžu progredovať do karcinómu = PREKURZOROVÉ LÉZIE invazívneho karcinómu

SERÓZNE CYSTICKÉ NÁDORY PANKREASU

- multicystické epitelové nádory
- serózne cystické neoplázie pankreasu – serózne cystadenomy
 - takmer vždy benígne
 - najčastejšie je MIKROCYSTICKÁ FORMA
 - častejšie u starších žien s predilekčnou lokalizáciou v kauda a tele pankreasu
 - menej častá je MAKROCYSTICKÁ VARIANTA
 - predilekčné postihnutie mužov a lokalizácia v hlave pankreasu, periampulárne
 - najčastejšie pankreatická lézia u pacientov so syndrómom von Hippel – Lindau

INTRADUKTÁLNA PAPILÁRNA MUCINÓZNA NEOPLÁZIA (IPMN)

- hlienotvorné nádory vznikajúce v hlavnom pankreatickom dukte alebo v jeho vetvách
 - častý je multicentrický výskyt

- postihnutie hlavného pankreatického ductu môže byť aj difúzne
 - o postihnutý vývod býva vyplnený hlienom a má nepravidelný vlnitý priebeh
- vysoké riziko progresie v invazívny karcinóm najmä u lézií postihujúcich hlavný pankreatický vývod
- vyskytujú sa najčastejšie u starších mužov a sú lokalizované v hlave pankreasu

MUCINÓZNA CYSTICKÁ NEOPLÁZIA (MCN)

- cystické epitelové neoplázie vyskytujúce sa takmer výhradne u žien
- bývajú lokalizované v kaude a v tele pankreasu

OSTATNÉ NÁDORY PANKREASU

NÁDORY Z ACINÁRNYCH BUNIEK

- tvorené acinárne diferencovanými bunkami produkujúcimi pankreatické exokrinné enzýmy – najčastejšie lipázu a trypsin
- vzácné – cystadenokarcinomy z acinárnych buniek a karcinomy zmiešané so zastúpením acinárne diferencovanými komponentami
- veľmi vzácne – benígne cystadenokarcinomy
- KARCINOMY Z ACINÁRNYCH BUNIEK
 - o u detí a dospelých
 - o predilekčné postihnutie – mužské pohlavie, bez predilekčnej lokalizácie v rámci pankreasu
 - o agresívne nádory
 - o metastázujú do regionálnych LU, jater a pľúc
 - o u jedincov mladších ako 20 rokov – menej agresívne
 - o multifokálne tukové nekrózy (v podpaží, v kostnej dreni či intraabdominálne) a polyartralgie

SOLÍDNY PSEUDOPAPILÁRNY NÁDOR PANKREASU

- nádor s nízkym stupňom malignity
- najmä u mladších žien (pod 40 rokov)
- nemá v pankrease predilekčnú lokalizáciu
- vzácné v retroperitoneu a mezokolon

PAKREATOBLASTOM

- veľmi vzácny malígny epitelový nádor pankreasu
- najčastejšie v detskom veku

NÁDORY EXOKRINNÉHO PANKREASU

- 2% všetkých pankreatických nádorov
- u oboch pohlaví, v rozsahu celého pankreasu (2/3 v hlave pankreasu) aj v peripankreatických mäkkých tkanivách
- výskyt v mladšom veku – najmä u pacientov s genetickou predispozíciou (syndróm mnohotnej endokrinné neoplázie – 1 = MEN – 1, von Hippel – Lindau choroba)
- neuroendokrinné tumory (NET grade 1 – 3)
- nízko diferencované neuroendokrinné karcinómy (NEC grade 3)
- zmiešané neuroendokrinné – nonneuroendokrinné neoplázie (MiNEN)
- prítomnosť alebo absencia klinického syndrómu podmieneného hormonálnou hypersekréciou je podkladom klasifikácie na FUNKČNÉ/SYNDROMICKÉ a NEFUNKČNÉ/NESYNDROMICKÉ NET
 - o funkčné/ syndromické NET sú podmienené HYPERSEKRÉCIOU hormónov (vlastné pankreatické tkanivo – inzulín, glukagon, somatostatin aj hormónov secerňovaných nádorovými bunkami ektopicky – napr. gastrin, serotonin a atď.)
- KLINICKÉ SYNDRÓMY:
 - o INZULINOM – HYPERINSULINIZMUS
 - najčastejšie pankreatické neuroendokrinné nádory
 - môžu byť lokalizované v rozsahu celého pankreasu
 - benígne biologické chovanie
 - KO:
 - epizódy hypoglykémii – indukované hladovaním a fyzickou námahou
 - zmätenosť, stupor, straty vedomia
 - charakteristické depozity amyloidu

- GASTRINOM = ZOLLINGER – ELLISONOV SYNDROM
 - nadprodukcia gastrínu – zapríčinené nádorom produkujúcim gastrín = GASTRINOM
 - gastrinomy môžu byť lokalizované v pankrease, častejšie ale v duodene a peripankreaticky v mäkkých tkanivách
 - viac ako 50% je v dobe diagnózy lokálne invazívny či už metastaticky diseminovaný
 - zvýšená sekrécia gastrínu je zodpovedná za HYPERSEKRÉCIU KYSLÝCH ŽALÚDOČNÝCH ŠTIAV
 - vznik peptických ulcerácií viacpočetne v žalúdku, v duodene či atypicky v proximálnom jejunu
 - ak je postihnutie jater – jaterné zlyhanie (kratšie prežitie)
 - KO: prújem – 1. príznak
- GLUKAGONOM
 - zvýšená produkcia glukagonu nádorovými bunkami
 - klinicky sa prejavuje syndrómom charakterizovaným miernym diabetom, anémiou a migrujúcim erytémom
- SOMATOSTATINOM
 - asociovaný s klinickým syndrómom zahŕňajúcim DM, steatoreu a hypochlorhydriu
- VIPom (tzv. WDHA syndrom)
 - vodnatý prújem, hypokalémia, achlorhydria
- KARCINOID
 - nádory produkujúce serotonin sú asociované s atypickým karcinoidovým syndrómom
 - extrémne vzácne

- najčastejšími nádormi jater sú metastázy
 - o do jater môžu metastázovať prakticky všetky malígne nádory (hlavne karcinómy GIT – črevo (CRC), žalúdok, pankreas, ďalej karcinómy pľúc a prsníka, sarkómy, melanóm, hematologické malignity atď.)
- primárne nádory môžeme klasifikovať:
 - o BENÍGNE x MALÍGNE
 - o HEPATOCELULÁRNE, CHOLANGIOCELULÁRNE, MEZENCHÝMOVÉ

BENÍGNE NÁDORY

HEMANGIOM

- najbežnejší benígny nádor jater
- má vlastnú vaskulárnu štruktúru
- úplne asymptomatický, väčšinou nespôsobuje potiaže
- vzácne môže spôsobiť krvácanie do peritoneálnej dutiny (HEMOPERITONEUM) pri úraze alebo punkcii
- ďalšou komplikáciou je trombóza so spotrebovaním trombocytov a konzumpčnou koagulopatiou

VON MEYENBURGOV KOMPLEX = CHOLANGIOCELULÁRNY HAMARTOM

- vývojová anomália žlčových
- pripomína metastázy
- nemá klinický význam

FOKÁLNA NODULÁRNA HYPERPLÁZIA (FNH)

- 2. najčastejšia benígna nádorová afekcia jater bez cirhózy
- nie je považovaná za nádor, ale za odpoveď tkaniva na vaskulárnu malformáciu
- ochorenie mladších a stredných dospelých – prevažne žien
- nemá malígny potenciál

HEPATOCELULÁRNY ADENOM

- benígny hepatocelulárny nádor
- ochorenie mladých žien (20 – 40 rokov) užívajúcich hormonálnu antikoncepciu
- RIZIKOVÉ FAKTORY: anabolické faktory, metabolické ochorenia
- obvykle jedno ložisko v pravom laloku jater
- svojho nositeľa ohrozuje ruptúrou a krvácaním

*Benígne cholangiocelulárne karcinómy sú vzácne

HEPATOCELULÁRNY KARCINOM = HCC

- relatívne častý malígny tumor (5. najčastejší karcinóm u mužov, 7. u žien)
- celosvetovo 3. najčastejšia onkologická príčina úmrtia
- najčastejší primárny malígny nádor jater
- postihuje najčastejšie jatra s chronickým jaterným ochorením – najčastejšie s cirhózou (alkohol, vírusové hepatitídy)
 - o môžu postihovať v malom percente tiež jatra bez cirhózy
- má vysokú mortalitu
- incidencia HCC sa zvyšuje s vekom (najčastejšie výskyt medzi 70. – 75. rokom)
 - o HCC sa objavuje tiež v mladšom veku v súvislosti s konzumpciou alkoholu
 - o väčšina prípadov predstavujú pacienti s metabolickým syndrómom a non-alkoholickou steatózou jater
 - o rizikové faktory: obezita, DM

MAKROSKOPIA:

- HCC vytvára rôzne objemný uzol, nádor môže nahradiť prakticky celý lalok jater a vytvárať difúzne poškodenie
- bežný je tiež multifokálny výskyt nádorových uzlov
- rozlišujeme:
 - o MULTINODULÁRNY HCC (ložiska v oboch lalokoch)
 - o MASÍVNY HCC (veľké ložisko so satelitnými ložiskami)
 - o DIFÚZNY HCC (malé ložiska v celom jaternom parenchýme)

ŠÍRENIE:

- bežná je invázia do žil (typická charakteristika)
- následná nádorová trombóza + vznik intrahepatálnych metastáz
- HCC metastázuje do lymfatických uzlín a predovšetkým do pľúc a do kostí
- môže invadovať priľahlé štruktúry ako bránica alebo nadledvina

KLINICKÝ PRIEBEH, KOMPLIKÁCIE

- väčšina HCC vzniká v cirhóze – klinický obraz sa líši podľa rozsahu cirhotických zmien
- HCC je často príčinou náhleho zhoršenia jaterných funkcií
- môže dôjsť k embolizácii nádorovej masy do v. portae
- nešpecifické príznaky:
 - o bolesť v pravom podrebrí
 - o únava
 - o zvýšená teplota
 - o úbytok hmotnosti
 - o nechutenstvo
 - o ikterus
- môžu sa manifestovať znaky zhoršenej cirhózy (ikterus, ascites, jaterná encefalopatia, krvácanie do GIT z varixov)
- hepatomegália, splenomegália, pavúčkovité névy, ascites, palmárny erytém, u mužov gynekomastia

VARIANTOU HCC je FIBROLAMELÁRNY HEPATOCELULÁRNY KARCINOM

- postihuje mladé pacientky
- vyskytuje sa v jätrech bez cirhózy, bez vírusovej hepatitídy a ďalších chronických ochorení jater
- nádor je väčšinou diagnostikovaný v neskorých štádiách s klinickými príznakmi

CHOLANGIOCELULÁRNY KARCINOM

- nádor vznikajúci v jätrech
- nádor z epitelu žľčovodov
- rôzne varianty adenokarcinomu
- nápadná produkcia väziva stromy

ZMIEŠANÉ KARCINOMY

- zmiešané hepatocelulárne/cholangiocelulárne karcinómy
 - o z časti odpovedá HCC a z časti cholangiocelulárnemu karcinómu
- nádory vznikajúce z buniek – tzv. progenitorových buniek v oblasti Heringových kanálikov (miesto, kde sa z hepatoblastov vyvinuli žľčovody, odkiaľ pri významnejších poškodeniach jatra regenerujú)
- tzv. KLATSKINOV TUMOR = HILOVÝ CHOLANGIOKARCINOM
 - o extrahepatálny alebo hilový cholangiokarcinóm
 - o intrahepatálne, v oblasti hilu, v žľčníku, perihilárne, v distálnych vývodných cestách
 - o šíri sa po povrchu žľčových ciest
 - o kontraindikácia transplantácie
 - o ak nádor žľčových ciest rastie v mieste, kde sa pod jatrami spája pravý a ľavý žľčovod do ductus hepaticus communis
 - o postupne môže svojím rastom spôsobiť bolesť v pravom podrebrí, vznik ikteru, svrbenie kože, tmavú moč a svetlú stolicu
 - o väčšina potiaží súvisí s poruchou odtoku žľče pri upchatí alebo utlačení žľčovodov nádorovými hmotami

NÁDORY VYCHÁDZAJÚCE Z UROTELU

- najčastejší typ nádoru močových ciest
 - o celý vývodný systém ledvin je vystlaný UROTELOM
- 7. najčastejšia malignita na svete
- 4. najčastejší diagnostikovaný tumor
- častejšie je u mužov ako u žien – neznámy dôvod
 - o u mužov vykazuje tendenciu k horšiemu priebehu (väčší počet úmrtí u mužov)
- obvykle je diagnostikovaný vo veku 60. – 70. rokov
- uroteliálne karcinomy sú typické tým, že dokážu vytvoriť inú diferenciáciu nádoru
 - o môže vytvárať štruktúry vyzerajúce ako adenokarcinom, dlaždicovobunkový karcinóm, malobunkový karcinóm atď.
 - o vplyv na prognózu
- veľmi časté recidivy (70%)

- ETIOPATOGENÉZA:
 - geneticky podmienené uroteliálne karcinomy – vzácne
 - najčastejšia príčina – fajčenie cigariet
 - o týka sa najmä uroteliálneho karcinómu

- RIZIKOVÉ FAKTORY
 - o expozícia nefajčiarov aromatickým amínom (pasívni fajčiari, farbiva)
 - o infekcia schistosomiázou (dlaždicovobunkové karcinomy)

- GENETICKÉ PODKLADY UROTELIÁLNYCH LÉZIÍ
 1. PAPILÁRNA CESTA
 - o 80% uroteliálnych nádorov
 - o vznikajú cestou UROTELIÁLNEJ HYPERPLÁZIE – postupne progreduje do EXOFYTICKÉHO PAPILÁRNEHO KARCINOMU
 - o tumory často recidivujú
 - o vzácne progredujú do agresívnych uroteliálnych nádorov
 2. NEPAPILÁRNA CESTA
 - o vznikajú cestou UROTELIÁLNEJ DYSPLÁZIE – karcinóm in situ
 - o rovno prechádzajú do AGRESÍVNYCH invazívnych typov

- ŠÍRENIE:
 - o u pokročilých štádií LYMFOGÉNNE ŠÍRENIE – do uzlín malej panvy a illických paraaortálnych lymfatických uzlín
 - o agresívne uroteliálne karcinomy – môžu metastázovať kdekoľvek
 - o vzdialené metastázovanie je vzácne (ohrozujú pacienta najmä lokálne agresívnym rastom)

- KLASIFIKÁCIA
 1. PLOCHÉ LÉZIE (dysplázia a adenokarcinom in situ) = TZV. UROTELIÁLNY KARCINOM IN SITU
 - o rýchla progresia a rýchly rozvoj invazívnej komponenty
 - o podmienené geneticky
 - o dysplastické zmeny zahŕňajú celú výšku urotelu
 - o bez prítomnosti invazívnej komponenty a bez komponenty vytvárajúcej papily
 2. PAPILÁRNE LÉZIE (EXOFYTICKÉ)
 - neinvazívne papilárne uroteliálne nádory
 - LOW GRADE PAPILÁRNE LÉZIE
 - o tendencia k recidívam
 - o málokedy dochádza k premene do invazívneho tumoru
 - o málokedy vytvára metastázy či agresívne rastie do okolia

- HIGH GRADE PAPILÁRNE LÉZIE
 - o môžu sa chovať agresívne
 - o prechádza do invazívneho nádoru, môžu metastázovať

3. INVAZÍVNE NÁDORY

- môžu vychádzať z karcinómu in situ, exofyticky rastúceho papilárneho nádoru alebo z počiatku rastú invazívne
- hĺbka invázie definuje stage choroby

- KLINICKÝ PRIEBEH

- o základný klinický príznak všetkých karcinómov močového mechúra – HEMATÚRIA
- o DYSÚRIA
- o biologické chovanie – podľa vývojovej cesty (papilárny x nepapilárny)

- KOMPLIKÁCIE:

- o krvné koagula v močovom mechúre môžu spôsobiť obštrukciu vývodných ciest močových
- o pokročilé nádory môžu prerastať do prostaty u mužov a do deložného čípku u žien, ešte pokročilejšie nádory – do steny rekta

DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM MOČOVÝCH CIEST

- nie sú príliš časté
- najčastejšie vzniká na podklade metaplázie karcinómu uroteliálneho
- vzácnejšie môže vzniknúť ako primárny DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM
- vznikajú častejšie v oblastiach s výskytom SCHISTOSOMIÁZY

PRIMÁRNE ADENOKARCINOMY MOČOVÉHO MECHÚRA

- vzácne
- v oblasti urachu na podklade metaplázie v močovom mechúre

- nádory ledvin detského veku – najmä **WILMSOV TUMOR = NEFROBLASTOM**
 - o solitárny tumor detského veku (pred 6.rokom)
 - o malígny nádor ledviny charakterizovaný zhlukom buniek embryonálneho nefrogenného blastému (tvorí štruktúry podobné embryonálnej ledvine)
 - o vysoko malígny, rýchlo rastúci, obvykle prerastá celú ledvinu do okolia
 - o 6. najčastejší nádor u detí
 - o často združený s KONGENITÁLNymi VADAMI (vady UG traktu, makroglosia, pseudohermafroditizmus)
 - o metastázuje hematogénne do pľúc a jater

BENÍGNE NÁDORY

PAPILÁRNY ADENOM

- najčastejší typ renálneho tumoru u dospelých
- blízky vzťah k PAPILÁRNEMU RENÁLNEMU KARCINOMU
 - o rozdiel daný veľkosťou – hranica: 1,5cm
- bývajú mnohopočetné
- bežne sa vyskytujú v ATROFICKÝCH LEDVINÁCH („end stage kidney“)
- typicky neopúzdrený (oproti papilárnemu renálnemu karcinómu)

RENÁLNY ONKOCYTOM

- benígny nádor známy schopnosťou vyprodukovať najrôznejšie morfológické varianty
- 10% renálnych nádorov
- vyskytuje sa vo všetkých vekových kategóriách, častejšie u mužov
- MAKROSKOPIA: hnedý s centrálnou loukotovitou jazvou
- KO: bolesť v chrbte, dysuria, hematúria, zväčšené brucho

RENÁLNE KARCINOMY (MALÍGNE NÁDORY)

- 9. najčastejšia malignita mužov, 14. najčastejšia u žien
- vyskytuje sa častejšie u mužov
- u detí sú vzácne
- ČR je zem s najvyššou incidenciou renálneho karcinómu na svete
- veľká časť renálnych karcinómov je v nízkom štádiu vývoja detekovaná náhodne pri sonografickom vyšetrení
- PRÍČINY VZNIKU:
 - o obezita
 - o hypertenzia
 - o fajčenie (nie je istý rizikový faktor)
 - o drvivá väčšina vzniká sporadicky
 - o 3% familiárny podklad
- RYSY/VLASTNOSTI:
 - o vychádza z renálneho parenchýmu (nie však z orgánov)
 - o väčšina vychádza z renálnych tubulov
 - o nádorové bunky nemusia pripomínať pôvodné štruktúry ledvin
- KLINICKÉ PREJAVY RENÁLNYCH KARCINÓMOV
 - o bolesť v chrbte
 - o hematúria
 - o dysúria
 - o váhový úbytok
 - o únava

SVETLOBUNKOVÝ RENÁLNY KARCINOM = GRAWITZOV TUMOR, HYPERNEFRON

- najčastejší malígny nádor vychádzajúci z renálneho parenchýmu (adenokarcinom)
- vyskytuje sa v akomkoľvek veku (najčastejšie po 40. roku)
 - o u mladších je extrémne vzácny

- spočiatku rastie expanzívne (odtláča okolitý parenchým)
 - o ak preniká do oblastí renálneho sínusu – rýchlo vrastá do cievneho systému (agresívna lézia)
 - o môže invazívne rásť do ledvinnej panvičky
 - o dokáže rásť do tukového puzdra ledviny a tu sa môžu šíriť expanzívne (prognosticky priaznivo) alebo infiltratívne (prognosticky nepriaznivo)
- genetický podklad je polymorfný
- **MAKROSKOPIA:**
 - o veľká variabilita vzhľadu
 - o solitárny, menej často vznikajú mnohopočetne či bilaterálne
 - multifokálny svetlobunkový renálny karcinóm – spojitosť s von HIPPEL – LINDAUOVÝM SYNDRÓMOM
 - o typická podoba – okrovo žltá s ložiskami krvácania
 - o zložený z rady uzlov s odlišnou štruktúrou
- **ŠÍRENIE:**
 - o má metastatický potenciál
 - o najčastejšie metastázuje hematogénne do pľúc
 - o prerastá do žil(!) – do v. cava inferior - > do PS
 - o môže metastázovať do PARAAORTÁLNYCH LYMFATICKÝCH UZLIN alebo do CNS
 - o je zvláštny tým, že niekedy metastázuje po dlhej dobe a že dokáže metastázovať do kože a podkožia oblasti hlavy a krku

PAPILÁRNY RENÁLNY KARCINOM

- 2. najčastejší karcinóm ledviny
- vyskytuje sa v mladších vekových kategóriách, môže sa vyskytovať aj v pokročilom veku
- podobnosť s PAPILÁRNYM ADENOMOM – väčší ako 1,5cm!
- KLINICKÝ PRIEBEH: 50% asymptomatický
- TYP 1:
 - o papilárne či tubopapilárne lézie
 - o charakteristické prítomnosťou početných hemorágií, penitých makrofágov a cholesterolových kryštálikov
 - o metastázuje málo, ak áno, najčastejšie hematogénne
 - o šírenie podobné ako u svetlobunkového karcinómu
 - o menej často rastie invazívne do renálneho sínú či do cievnych štruktúr ledviny, skôr tendencia expanzívne
- TYP 2:
 - o agresívnejší

CHROMOFOBCELULÁRNY RENÁLNY KARCINOM

- = renálny karcinóm z chromofóbných buniek
- 3. najčastejší typ renálneho karcinómu (6% všetkých renálnych karcinómov)
- väčšina je sporadická
- **MAKROSKOPIA:** typicky solitárne hnedé ložisko
 - o v klasickom prípade solídne, bez výraznejších hemorágií, či nekroz
- **KO:** väčšina nemá žiadne klinické príznaky
- typicky sa chovajú indolentne, prognóza je priaznivá
 - o vzácné sa vyskytujú metastázujúce lézie
 - metastázujú do jater
 - o malá časť môže prežiť tzv. SARKOMATOIDNÚ DIFERENCIÁCIU = postupný morfológický prechod epiteliálneho tumoru do mezenchymálneho vzhľadu (sarkómu)
 - všetky tieto lézie sú vysoko agresívne (vždy letálne)

ANGIOMYOLIPOM

- mezenchymálny nádor
- spadá do skupiny tzv. PEComov = nádory hypoteticky vychádzajúce z perivaskulárnych epitelioidných buniek
- = tumory zložené z vaskulárnej komponenty, z tukovej komponenty a z hladkosvalovej komponenty
 - o najčastejšie obsahuje objemnejšie tukové tkanivo, veľmi výrazne silnostenné cievy a okrajovo hladkosvalovú komponentu
- obvykle sa vyskytuje u dospelých pacientov, častejšie u žien

- môže byť solitárny a sporadický, ale môže byť aj multifokálny a spojený so syndrómom TUBERÓZNEJ SKLERÓZY
- majú tendenciu k INTRAVASKULÁRNEMU ŠÍRENIU, aj keď ide o benignú léziu
 - o nádory rastú do renálnej žily a tou môžu dorásť do vena cava inf., až do srdcovej siene (smrteľné komplikácie)
 - o môžu sa vyskytnúť aj v regionálnych lymfatických uzlinách (nie je považované za metastázovanie)
- väčšina angiomyolipómov sa chová benígne
 - o veľmi vzácne sa môžu chovať agresívne (tzv. EPITELOIDNÝ ANGIOMYOLIPOM)
- je dôležité zvážiť možnú súvislosť s komplexom TUBERÓZNEJ SKLERÓZY!
 - o mladé pacientky, podkožné lézie, hamartogénne lézie v mozgu s epilepsiou, multifokálne rastúce ANGIOMYOLIPOMY, mentálna retardácia

NÁDORY VARLAT

DELENIE NÁDOROV VARLAT:

- NÁDORY GERMINÁLNE (väčšina)
- NÁDORY ZO ZÁRODOČNEJ LIŠTY (sex – cord tumors)
- OSTATNÉ LÉZIE
 - o najčastejšie nádory varlat starších mužov – B LYMFOMY

SYMPTÓMY

- asymptomatický priebeh
- asymetrické zväčšenie varlata
- rezistencia
- abdominálny diskomfort (zväčšenie abdominálnej uzliny)
- mladí pacienti – GERMINÁLNE NÁDORY x starší pacienti – LYMFOMY (najčastejšie DLBCL)

KLASIFIKÁCIA NÁDOROV VARLAT

- GERMINÁLNE NÁDORY
 - o SEMINOMOVÉ (seminom – najčastejší, 50%)
 - o NON – SEMINOMOVÉ
 - EMBRYONÁLNY KARCINOM
 - SOMATICKÉ (ZMIEŠANÉ) – TERATOMY
 - EXTRASOMATICKÉ – choriokarcinom, nádor zo žltkového váčku
- NON – GERMINÁLNE NÁDORY
 - GONADOSTROMÁLNE NÁDORY
 - HEMATOLOGICKÉ NÁDORY
 - MEZENCHYMÁLNE NÁDORY SEMENNÉHO PROVAZCA A TESTIKULÁRNYCH ADNEX
- SEKUNDÁRNE NÁDORY
- ZMIEŠANÉ NÁDORY
 - o seminom + non – seminomové nádory
 - o viac ako 1 komponenta (embryonálna komponenta + teratóm, nádor zo žltkového váčku + teratóm)
 - o metastázy často už v dobe diagnózy (LU, pľúca, jatra, mozog, kosti)
 - o prímes YST, ChCa a ECa nepriaznivo ovplyvňuje prognózu

GERMINÁLNE NÁDORY

- najčastejšie malígne nádory u mužov v období od puberty do 40 rokov
- ETIOLOGICKÉ FAKTORY:
 - o mutácia génu AR alebo génu SRY (sú známe aj ďalšie gény)
- RIZIKOVÉ FAKTORY
 - o pozitívna rodinná anamnéza
 - o germinálny nádor v anamnéze
 - o neplodnosť, znížená plodnosť
 - o KRYPTORCHIZMUS
 - pacienta s kryptorchizmom je nutné pozorovať (biopsia)
 - môže byť jednostranný, ale predstavuje riziko rozvoja nádoru v oboch varlatách
 - o mikrolitiáza (mikrokalcifikácia v semenotvorných kanálikoch a interstíciu) u neplodných pacientov
 - o expozícia diethylstilbestrolom v intrauterinnom období
 - o zvýšené riziko u hasičov, servisných technikov v leteckom prevoze a pri užívaní marihuany
- môžu sa vyskytovať bilaterálne
- môžu spontánne zregredovať, ale v rovnakú chvíľu zakladajú vzdialené metastázy (LYMFOGÉNNE ŠÍRENIE)
 - o primárne sa vyskytuje v retroperitoneu, mediastine či v mozgu
 - = v mediastinálnej čiare (strednej línii tela)
 - súvisí s migráciou primordiálnych zárodočných v priebehu vývoja
 - o ak nájdeme nádor v retroperitoneu, väčšinou ide o metastázu zo skrytého nádoru varlata
 - o germinálne nádory vedia meniť svoj fenotyp – metastáza môže byť tvorená iným typom germinálneho nádoru ako primárna lézia

- MARKERY:
 - o LUDSKÝ CHORIOGONADOTROPIN (hCG)
 - choriokarcinóm (klasický seminóm, embryonálny karcinóm)
 - o ALFA FETOPROTEIN (AFP)
 - nádor zo žltkového vaku
 - „typický“ pre embryonálny karcinóm

WHO KLASIFIKÁCIA:

- A) GERMINÁLNE NÁDORY VZNIKAJÚCE NA PODKLADE GERMINÁLNEJ NEOPLÁZIE IN SITU
 - agresívne nádory
- B) GERMINÁLNE NÁDORY VZNIKAJÚCE MIMO GERMINÁLNU NEOPLÁZIU IN SITU
 - biologicky priaznivé (možná chirurgická resekcia)

GERMINÁLNE NÁDORY VZNIKAJÚCE NA PODKLADE GERMINÁLNEJ NEOPLÁZIE IN SITU

GERMINÁLNA NEOPLÁZIA IN SITU

- izolované germinálne neoplázie in situ (GCNIS = germ cell neoplasia in situ) – obmedzený na situácie, kedy je varle odstránené z iných ako nádorových príčin (vedľajší nález, či situácia, kedy nachádzame in situ germinálnu neopláziu v okolí jasného germinálneho nádoru)

SEMINOM

- malígny nádor
- až 50% všetkých germinálnych tumorov varlata
- najčastejšie vo vekovom rozmedzí 30 – 50 rokov
 - o nevyskytuje sa u prepubertálnych detí
 - o častejšie sa vyskytuje u pacientov s kryptorchizmom, u pacientov s imunodeficitom a pod.
- MAKROSKOPIA: solídny, homogénny, miestami nekrotický, žltavé až bledožlté uzly v parenchýme varlata
- manifestuje sa ako jednostranné zväčšenie varlata s bolestivosťou spontánnou či palpačnou
- primárne metastázuje do RETROPERITONEÁLNYCH lymfatických uzlín pozdĺž aorty a odstupu femorálnej tepny
 - o neskôr do jater, pľúc alebo kostí
- veľmi priaznivá prognóza – len malé percento pacientov v dobe diagnózy s metastázami

EMBRYONÁLNY KARCINOM

- 2. najčastejší germinálny tumor varlata
- čistý embryonálny karcinóm x zmiešaný germinálny tumor
- typický vek – 25 – 32 rokov
- najčastejším miestom metastáz sú retroperitoneálne lymfatické uzliny
- MAKROSKOPIA:
 - o tumory zväčšujúce varle
 - o na reze solídne
 - o môžu byť hemoragicky zmenené či nekrotické
- prognóza je celkom dobrá, ak je pacient včas vyliečený
 - o pokročilý nádor – metastázy v ilických a paraaortálnych lymfatických uzlinách, popr. vzdialené metastázy

NÁDORY ZO ŽLTKOVÉHO VÁČKU

- tumor pripomínajúci extraembryonálne štruktúry – žltkový vak, allantois, mezenchým
- DELENIE:
 - o POSTPUBERTÁLNY TYP (vychádza in situ lézia)
 - o PREPUBERTÁLNY TYP
- väčšinou je súčasť zmiešaných germinálnych tumorov (čistý nádor zo žltkového vaku je nesmierne vzácny)
- vyskytuje sa vo vekovom rozptyle 15 – 40 rokov
- MAKROSKOPIA:
 - o solídny, čiastočne cystický, šedobelavý na reze
- prognóza – podľa komponenty zmiešaného nádoru
- metastázuje primárne do paraaortálnych a ilických LU

CHORIOKARCINOM

- malígny tumor pripomínajúci bunky trofoblastu
- high grade nádor, nepriaznivé klinické chovanie
- v čistej podobe je veľmi vzácny
- obvykle u pacientov v 30 – 40 rokoch
- MAKROSKOPIA: hemoragická masa
- typicky zvyšuje hladinu sérového ľudského choriogonádotropínu (hCG)
- vzácné spôsobuje gynekomastiu či tyreotoxikózu
- pacienti prichádzajú už so vzniknutými metastázami
 - o metastázy sú typicky hemoragické
 - o najčastejšia lokalizácia – HEMATOGENNE – pľúca, jatra, GIT, mozog, slezina, nadledviny
 - o rýchlo zakladá metastázy
 - o väčšina pacientov zomiera na generalizáciu ochorenia či na hemoragické komplikácie

TERATOM

- PREPUBERTÁLNE TERATOMY
 - o bez asociácie s germinálnou neopláziou in situ
 - o benígny potenciál
- POSTPUBERTÁLNE TERATOMY
 - o malígny potenciál, ale low grade diferencovaný vzhľad
 - o súčasť zmiešaného germinálneho tumoru, čistý je pomerne vzácny
 - o makroskopicky – solídny a cystický
 - o metastázy – v lymfatických uzlinách v paraaortálnej oblasti
- obsahujú tkanivo odpovedajúce sliznici respiračného či zažívacieho traktu, môžu obsahovať tkanivo kosti, mezenchýmu, chrupavky, mozgové tkanivo, tkanivo odpovedajúce retine (možné sú kombinácie)

ZMIEŠANÉ GERMINÁLNE NÁDORY

- = nádory, ktoré obsahujú viac ako jednu komponentu tvorenú germinálnym nádorom
- najčastejšia kombinácia – zmes embryonálneho karcinómu, teratómu, seminomu či nádoru zo žltkového vaku
- priemerný vek – 30 rokov
- prognózu určuje komponenta s najvyšším agresívnym potenciálom

GERMINÁLNE NÁDORY VZNIKAJÚCE MIMO GERMINÁLNU NEOPLÁZIU IN SITU

SPERMATOCYSTICKÝ TUMOR

- = spermatocystický seminom
- malígny vzhľad, ale priaznivé biologické chovanie
- nezakladá metastázy

PREPUBERTÁLNY TERATOM

- veľmi dobrá prognóza

NÁDORY ZO ZÁRODOČNEJ LIŠTY

- = sex – cord tumory
- 2 – 5% testikulárnych (nehľadiac na vek pacientov)
- veľká časť je benígna (menšina sa chová agresívne)

NÁDOR Z LEYDIGOVÝCH BUNIEK

- 1 – 2% testikulárnych tumorov
- najčastejší nádor zo zárodočnej lišty
- vyskytuje sa vo väčšine vekových kategórií
- vedie ku vzniku gynekomastie (15%)
- tumory sú typicky ohraničené, homogénne, žltavé na reze
- väčšina nevykazuje malígny potenciál

NÁDOR ZO SERTOLIHO BUNIEK

- menej ako 1% testikulárnych nádorov
- nie je známa príčina, predispozícia ani rizikový faktor

- väčšina je kliniky nemá
- vzácnejšie sa chovajú agresívne

NÁDORY PROSTATY

ADENOKARCINOM PROSTATY

- ak hovoríme o „nádore prostaty“, väčšinou hovoríme o ACINÁRNOM ADENOKARCINOME PROSTATY
- malígny epitelový nádor z prostatických buniek
- 2. najčastejšia malignita mužov
- vzniká u mužov nad 50 – 60 rokov
 - o u mladších pacientov sú spravidla agresívnejšie
 - o hovorí sa, že skoro každý muž za život vyvinie karcinóm prostaty, keby žil dostatočne dlho.
- príčina nie je známa
 - o viazaný na životný štýl, zvyky pacienta, diétny režim (konzumácia väčšieho množstva živočíšnych tukov a červeného mäsa, mliečne výrobky)
- RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - o vek
 - o genetické faktory
 - o hormonálne faktory
 - o diéta, štýl života
 - o sexuálna aktivita
- MAKROSKOPIA:
 - o obtiažne detekovateľný (nie je makroskopicky zreteľný)
 - o ak adenokarcinom palpujeme per rectum, ide vždy o pokročilý tumor s väčším objemom
 - o najčastejšie vzniká multifokálne (90%)
 - o typicky vzniká v zadnej a periférnej zóne prostaty
 - môže často vznikať aj v prednej časti prostaty
 - o tuhá, nažltla až šedá, neostro ohraničená nádorová masa
 - o normálna prostata je veľká cca 2cm (ako gaštan)
 - o karcinóm prostaty je často spojený s hyperpláziou prostaty (>2cm)
- MIKROSKOPIA:
 - o acinárny adenokarcinom
 - o dobre diferencovaný x špatne diferencovaný
 - o pre diagnózu prostatického acinárneho adenokarcinomu je preukázanie chýbania bazálnej vrstvy prostatickej žliazky
- Stanovenie prognózy pacientov – tzv. GLEASONOVO GRADOVACIE SCHÉMA (GLEASONOVO SKÓRE)
 - o gradov je 5
 - o podľa architektóniky tkaniva (usporiadanie žliazok)
 - o používa sa štandardne na celom svete
 - o skoré je výsledkom súčtu dvoch stupňov (najčastejší + najhorší)
- ŠÍRENIE
 - o veľmi často sa šíri PERINEURÁLNE a INTRANEURÁLNE
 - o často priamo RASTIE CEZ PSEUDOPÚZDRO prostaty do okolia (popr. do semenných váčkov)
 - o metastázuje prevažne cievnu cestou
 - o prvé metastázy – v lymfatických uzlinách
 - o neskoré a vzdialené metastázy – najčastejšie kosti (rebra, krížová kosť)
 - oproti iným metastázam do kostí, kedy dochádza k deštrukcii kosti (osteolytické ložiska), prostatický adenokarcinom stimuluje kosť k rastu – vytvára denzné kostné útvary = OSTEOPLASTICKÉ METASTÁZY
 - nutná je scintigrafia pre vyšetrenie kostných metastáz
- KLINICKÝ PRIEBEH
 - o zvýšenie hladiny PSA (prostatický špecifický antigén) v krvi

- citlivý marker pre detekciu aj veľmi časných štádií karcinómov prostaty
- nie je úplne špecifický – zvyšuje sa aj pri BHP, zánetoch prostaty (prostatitidy) a alebo po masáži prostaty (napr. jazda na kole), ale tiež aj karcinómy slinných žliaz
- u karcinómov sa zvyšuje výrazne
- u dediferencovaného karcinómu nedochádza ku zvýšeniu koncentrácie PSA (nekróza žliazok)
- nasleduje vyšetrenie per rectum, MRI, biopsia (odoberá sa transnasálne – minimálne 10 vzorkov)
- skoré fázy
 - asymptomatické
 - symptómy – dysúria, hematuria, neskôr hematosperma, impotencia (postihnutie neurovaskulárnych pletencov)
 - nie je možné odlíšiť od BHP
- pokročilý tumor – PRIAPISMUS (bolestivá erekcia), URÉMIA (pri ťažkej obštrukcii), potiaže pri defekácii
 - neskoršie príznaky – metastatické postihnutie kostí – úporné bolesti chrbta
 - veľmi neskoré príznaky – edémy DK, neurologické príznaky v oblasti DK pri útlaku nervov a ciev zo zväčšených LU
- symptómy lokálnej pokročilosti:
 - dráždenie alebo prerastanie do močových ciest
 - dysuria, nyktúria, polakisuria, akútna retencia moču, hematuria, erektilná dysfunkcia, potiaže pri defekácii, urémia
- známky generalizovaného ochorenia:
 - bolesti z kostných metastáz
 - paréza dolných končatín
 - nechutenstvo, chudnutie, slabosť, únava
- **DIAGNOSTIKA**
 - vyšetrenie per rektum
 - hladiny PSA v sére
 - hladina prostatickej frakcie kyslej fosfatázy v krvi
 - biopsia tkaniva a histologická klasifikácia
 - zobrazovacie metódy
- **TERAPIA**
 - radikálna prostatektómia
 - rádioterapia, chemoterapia
 - hormonálna terapia

MENEJ ČASTÉ TYPY PROSTATICKEHO KARCINOMU

DUKTÁLNY PROSTATICKÝ KARCINOM

- agresívnejší
- rýchlejšie rastie mimo prostatu
- šíri sa intravaskulárne
- býva kombinovaný s acinárnym prostatickým adenokarcinomom
- high grade typ nádoru s vyšším malígnym potenciálom

UROTELIÁLNE KARCINOMY

- prerastajú do prostaty z močového mechúra či z prostatickej časti uretry

SEKUNDÁRNE NÁDORY PROSTATY – vzácne

NENÁDOROVÉ EPITELOVÉ LÉZIE VULVY

- = vulvárna dystrofia
- = skupina ochorení charakterizovaná prítomnosťou zmien epidermis zahrňujúca atrofiu, hyperpláziu či tvorbu puchýrov (bul)
- na vulve sa môžu nachádzať ochorenia rovnakého typu ako kdekoľvek inde na sliznici, či koži (napr. lichen ruber planus, pemphigus vulgaris a jazviaci, či bulózne pemfigoid)

NAJČASTEJŠIA JE CYSTA BARTHOLINIHO ŽLÁZY

- lézia súvisiaca s adnexami
- typický príklad retenčnej cysty
- cysta môže byť komplikovaná sekundárnymi zánetlivými zmenami a vznikom abscesu

LICHEN SCLEROSUS (ATROPHICUS)

- charakterizované výskytom belavých plošných oblastí = LEUKOPLAKIA, s atrofiou epitelu, často aj s výskytom EROZÍI A RAGÁD (bolestivé trhliny kože)
- lézie postihujúce vulvu (neochlpená časť) a môžu prechádzať na okolitú kožu (perianálna oblasť)
- vagína nebýva postihnutá
- výskyt často predchádza vzniku dysplázie či dlaždicovobunkového karcinómu v rámci HPV – negatívnej cesty kancerogenézy v oblasti vulvy
 - o platí aj pre lichen simplex chronicus a lichen ruber planus
- vyskytuje sa aj u detí, najčastejšie postihuje POSTMENOPAUZÁLNE ženy
- ETIOLÓGIA: neznáma (autoimunitné príčiny)
- KO: svrbenie, pálenie, bolesť – asi 10% asymptomatické
- KOMPLIKÁCIE pri pokročilom ochorení:
 - o ZRAST LABIA MAJORA – až stenóza introitu (introitus – vstup do pochvy, gynekologický termín)

LICHEN SIMPLEX CHRONICUS

- charakterizovaný HYPERPLÁZIOU (ZHRUBNUTÍM) epitelu
- postihnuté oblasti vulvy sú šedobiele, či začervenalé
- KO: úporné svrbenie – škrabanie – erózie, ragády
- v prípade postihnutia labii – tvarové deformity, či stenóza poševného vchodu
- vzniká často sekundárne v teréne lichen sclerosus
- chronické vulvárne dermatózy (na podklade škrabania, svrbenia)

LICHENIFIKÁCIA – dôsledok chronického škrabania a trenia kvôli svrbeniu

- obvykle postihuje kožnú časť vulvy
- klinicky hmatné zhrubnutia, môže byť exkoriácia
- PRIMÁRNA – príčina je neznáma – lichen simplex chronicus
- SEKUNDÁRNE – v súvislosti s inou príčinou
 - o ATOPICKÁ A KONTAKTNÁ DERMATITÍDA
 - o CHRONICKÉ MYKOTICKÉ INFEKcie
 - o LICHEN SCLEROSUS
 - o LICHEN PLANUS

NÁDORY VULVY

- vo väčšine prípadov nádory epiteliálne
- časté sú tiež nádory mezenchymálne či melanocytárne
- najčastejšie malígne nádory vulvy - nádory z dlaždicového epitelu
 - o prekursor – VULVÁRNA INTRAEPITELIÁLNA NEOPLÁZIA (VIN)
- sekundárne (metastatické) nádory vulvy sú vzácne
 - o najčastejšie metastázy či prerastanie karcinómu deložného hrdla

BENÍGNE EPITELOVÉ NÁDORY

- vznikajú z dlaždicového epitelu, žľazového epitelu či kožnej adnex
- z dlaždicového epitelu vzniká napr. VESTIBULÁRNY PAPILOM

- najčastejším benígnym adnexálnym nádorom je PAPILÁRNY HIDRADENOM
 - o z apokrinných žliaz, solídny alebo cystický útvar
 - o obvykle lokalizovaný v sulcus interlabialis
 - o môže byť doprevádzaný ulceráciou priľahlej epidermis s krvácaním (môže napodobňovať malígny proces)

BENÍGNE MEZENCHYMÁLNE NÁDORY

- nie sú orgánovo špecifické (napr. lipom, leiomyom, hemangiom)

MALÍGNE EPITELOVÉ NÁDORY

- z dlaždicového epitelu, žľazového epitelu či z kožných adnex
- z dlaždicového epitelu – dlaždicovobunkový karcinóm a bazocelulárny karcinóm (BAZALIOM)
- zo žľazového epitelu:
 - o môžu vychádzať z Bartoliniho žľazy, drobných vestibulárnych žliazok, periuretrálnej Skeneho žľazy, anogenitálne „mammary like“ žľazy (derivované z mliečnej lišty)
 - o VULVÁRNA PAGETOVA CHOROBA

DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM vulvy

- MAKROSKOPIA:
 - o LEUKOPLAKIA = belavé ložiska
 - o ERYTROPLAKIA = zarudlé časti
 - o solitárne lézie rastúce exofyticky alebo endofyticky, často s ulceráciou
- Prekursor VIN (vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie)
 - o lézia asociovaná s HPV infekciou = VIN obvyklého typu (tzv. usual VIN) – u - VIN
 - o neasociovaná s HPV infekciou = diferencovaný typ VIN = d - VIN
 - často asociovaná s lichen sclerosus, lichen simplex chronicus, lichen ruber planus alebo s chronickými granulomatóznymi zánetmi vulvy (granuloma inguinale, lymphogranuloma venereum)
- súčasná klasifikácia WHO prekursorov
 - o LSIL = low grade skvamózna intraepiteliálna lézia
 - VIN 1 obvyklého typu (u- VIN 1)
 - o HSIL = high grade skvamózna intraepiteliálna lézia
 - VIN 2 a VIN 3 obvyklého typu (u VIN2, U – VIN3)
 - d – VIN – high grade lézie, skôr označovaná ako carcinoma in situ простého typu
- dlaždicovobunkový karcinóm je najčastejšia malígna lézia vulvy (asi 90% všetkých malígnych nádorov vulvy)
- frekvencia výskytu u – VIN je častejšia ako d – VIN, ale väčšina nádorov naopak s HPV infekciou nesúvisí (teda na podklade d – VIN prekursorovej lézie)
- najmä u starších žien + 60 rokov
- prognóza skorých štádií je výborná, pokročilé štádia s hlbokou inváziou a metastázovaním do lymfatických uzlín majú horšiu prognózu

BAZALIOM (bazocelulárny karcinóm)

- jeden z najčastejších kožných nádorov
- v oblasti vulvy vzácné (5 – 7% karcinómov vulvy)

VULVÁRNA PAGETOVA CHOROBA

- tzv. extramamárna Pagetova choroba
- KO: svrbenie (pruritus), začervenanie (pripomína ekzém či dermatózu)
- typický znak – INTRAEPITELIÁLNE ŠÍRENIE
 - o môže postihovať epidermis, kožné adnexa aj dlaždicový epitel, glandulárneho pôvodu
- môže byť primárna alebo je manifestáciou iného primárneho nádoru (karcinóm anu, rekta, deložného hrdla, močového mechúra)
 - o vzácnejšie môže byť spojená s inváziou alebo je prejavom primárneho adenokarcinomu vulvy
- najčastejšie v prípade Pagetovej choroby vulvy iný nádor vulvy nenájdeme (x Pagetova choroba prsníka)
- prognóza je pomerne dobrá
- diferenciálna diagnostika:

- primárna x sekundárna Pagetova choroba
- melanóm

MALÍGNE MEZENCHYMÁLNE NÁDORY

- veľmi vzácne
- LEIOMYOSARKOM – najčastejší mezenchymálny nádor vulvy
 - rýchlo rastúca lézia
- EMBRYONÁLNY RHABDOMYOSARKOM
 - obvykle u detí do 5 rokov
 - typicky v oblasti vagíny, na vulve je extrémne vzácny
 - obvykle postihuje labia majora, perineum, hymen
 - MAKROSKOPICKY: hroznovité usporiadanie, solídny s možnou polypóznou úpravou, časté ulcerácie, krvácanie

MELANOCYTÁRNE NÁDORY (MELANOM)

- v oblasti vulvy je pomerne častý (2 – 10% malignít vulvy)
 - najmä u belochov
- MAKROSKOPIA:
 - nehomogénna pigmentácia, nepravidelné okraje
 - pigmentované lézie (až 25% je amelanotických)
 - povrchové lézie – pokročilé štádia
- 3 histologické typy melanómu
 - SSM = superficiálne sa šíriaci melanóm
 - NODULÁRNY MELANOM
 - slizničný/akrálne lentiginózný melanóm – najčastejší

PSEUDOTUMORY VAGINY

- najčastejší - FIBROEPITELIÁLNY (STROMÁLNY) POLYP
 - exofytická slizničná prominencia tvorená variabilne bunkovou stromou
 - na povrchu kryté dlaždicovobunkovým epitelom
 - epitel môže javiť známky hyperplázie (reaktívny proces)
 - najčastejšie sa vyskytuje v priebehu gravidity či v súvislosti s hormonálnou terapiou
- VZÁCNE – vaginálne cysty
 - najčastejšie sú SKVAMÓZNE INKLÚZNE CYSTY
 - sú vystlané dlaždicovým epitelom
 - vznik v súvislosti s chirurgickým výkonom či traumatizáciou v priebehu pôrodu – sekundárny pôvod
 - nemajú malígny potenciál, nie sú prekanceróza
 - produkcia keratínu
- ENDOMETRIÓZA
 - SUPERFICIÁLNA endometrióza – priama implantácia fragmentov endometria do vaginálnej sliznice
 - trauma, chirurgický zákrok
 - HLBOKÁ endometrióza – postihuje napr. rektovaginálne septum, súvisí s postihnutím panvového peritonea
 - častejšia
 - môže byť spojená so vznikom MALÍGNEHO NÁDORU (endometriálny karcinóm, svetlobunkový karcinóm, karcinosarkom = endometriálny stromálny sarkóm)
 - postihnutie vagíny je vzácne (asi 2%) – najmä ovariálne (prekurzorové lézie)

VAGINÁLNA ADENÓZA

- žľazový epitel sa v pochve postnatálne nevyskytuje (reepitelizácia dlaždicovobunkovým epitelom)
- = (abnormálny) výskyt žľazového epitelu v pochve po narodení
- zmeny obvykle v hornej tretine pochvy
- vyskytuje sa sporadicky (asi 5% žien) – súčasnosť
- častejšie bola v minulosti prítomná u žien, ktorých matky boli v priebehu gravidity liečené NESTEROIDNÝMI ESTROGÉNMI (DES = diethylstilbestrol – teratogénny efekt)
- je spojená so zvýšeným rizikom vzniku ADENOKARCINOMU POCHVY (najčastejšie SVETLOBUNKOVÉHO)

- malígny nádor, vysoká mortalita (zlá prognóza)
- vaginálna adenóza je prekursorová lézia

NÁDORY VAGINY

- väčšina primárnych nádorov vagíny sú nádory epitelálne
- sekundárne nádory
 - o obvykle šírenie nádorov z oblasti deložného hrdla
 - o šírenie z iných lokalít je menej časté (napr. z endometria, hrubého čreva či ovaria)

BENÍGNE EPITELOVÉ NÁDORY

- vzácne nádory
- vychádzajú z dlaždicového epitelu
- typicky predstaviteľ – DLAŽDICOVOBUNKOVÝ PAPILOM
 - o mnohotné drobné papilárne výrastky (mikropapilomatóza)

MALÍGNE EPITELOVÉ NÁDORY

DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM

- 80 - 90% všetkých primárnych malígnych nádorov pochvy
- prekursorom sú lézie asociované s HPV infekciou
- prekursori:
 - o LSIL (low grade skvamózna intraepiteliálna lézia)
 - VaIN 1 – vaginálna intraepiteliálna neoplázia 1. stupňa
 - o HSIL (high grade skvamózna intraepiteliálna lézia),
 - VaIN2 a 3 (vaginálna intraepiteliálna lézia 2. a 3. stupňa)
- často multifokálne lézie
 - o môžu byť asociované s léziami na deložnom hrdle, menej často na vulve
- väčšina vzniká v hornej tretine pochvy (aj prekursori)

ADENOKARCINOMY

- v oblasti vagíny sú vzácne
- najčastejší – SVETLOBUNKOVÝ KARCINÓM
- na podklade intrauterínnej expozície diethylstilbestrolu a následnej vaginálnej adenózy
- histologicky totožný so svetlobunkovým karcinómom vnútorného genitálu
 - o ďalšie typy – endometriózný, serózný, mucinózný karcinóm (vzácne)

MEZENCHYMÁLNE NÁDORY

- najčastejší benígny mezenchymálny nádor pochvy – LEIOMYOM (aj tak vzácna lézia)
- najčastejší malígny mezenchymálny nádor pochvy – EMBRYONÁLNY RHABDOMYOSARKOM
 - o u detí do 5 rokov (priemerný vek 2 roky)
 - o polypózny nádor hroznovitého vzhľadu (sarkoma botrydoides)
 - o môže vyhreztať vaginálnym introitom
- 2. najčastejší sarkóm vagíny – LEIOMYOSARKOM
 - o najčastejší sarkóm vagíny dospelých

MELANOCYTÁRNE NÁDORY

- benígne melanocytárne lézie sú veľmi vzácne
- melanóm vagíny je častejší (4% primárnych malígnych nádorov vagíny, aj tak nádor vzácny) – zlá prognóza
- najčastejšie v dolnej tretine vagíny
- častá je ulcerácia priľahlého epitelu.

PSEUDOTUMORY DELOŽNÉHO HRDLA

- SKVAMOKOLUMNÁRNA JUNKCIA = hranica medzi dlaždicovým epitelom a žľazovým cervikálnym epitelom
 - o pred pubertou obvykle v oblasti vonkajšieho ústia endocervixu
- tzv. EKTORIUM (pseudoerózia) = presun endocervikálnej sliznice (+ skvamokolumnárna junkcia) na oblasť exocervixu
 - o obvykle pod vplyvom HORMONÁLNYCH ZMIEN (puberta, gravidita, exogénny príjem hormónov)
 - o oblasť endocervikálnej sliznice na exocervixe je JASNE ČERVENÁ pri vonkajšom ústí deložného hrdla – kontrastuje s okolitou sliznicou
 - podobnosť s pravou zánetlivou eróziou
 - o endocervikálna sliznica je vystavená kyslému pošvovému prostrediu (pH v endocervixe je vyššie)
 - o často tak dochádza k DLAŽDICOVOBUNKOVEJ METAPLÁZII
- TRANSFORMAČNÁ FORMA = oblasť sliznice, v ktorej dochádza ku vzniku dlaždicovobunkovej metaplázie
- je najčastejšou lokalizáciou výskytu prekanceróz
- po menopauze môže v dôsledku atrofizácie deložného hrdla dochádzať k presunu sliznice z oblasti exocervixu do endocervixu – neprípustnosť aspekcie v priebehu kolposkopie
- následkom prekrytia zóny ústia endocervikálnych žliazok metaplastickým epitelom môže byť porucha odtoku hlienu a jeho kumulácia vedúca k vzniku retenčných cýst endocervikálnych žliazok
 - o = ovulóza (tzv. ovula Nabothi)
 - o môže dochádzať k ruptúram steny jednotlivých žliazok s uvoľnením sekréту a hlienovitým výtokom či k sekundárnej infekcii obsahu
 - o zabránenie odtoku hlienu – dilatácia žliazok – ovulóza – retenčná cysta
 - o vznik v oblasti transformačnej zóny
 - o vzácne symptomatické
 - o komplikácie: sekundárne infekcie
- najčastejší pseudotumor deložného hrdla – cervikálny polyp
 - o veľmi častá lézia tvorená hyperplastickou endocervikálnou sliznicou často so zánetlivými zmenami
 - o slizničná hyperplázia
 - o môžu sa manifestovať hlienovitým výtokom či krvácaním, ale často sú klinicky nemé
- ENDOMETRIÓZA
 - o obvykle postihuje povrchové vrstvy sliznice a stromu
 - o vzácne lézie väčšie doprevádzané abnormálnym vaginálnym krvácaním

PREKANCERÓZY

- primárne nádory deložného hrdla sú nádory EPITELIÁLNE
 - o spravidla malígne
 - o prevaha dlaždicovobunkového karcinómu, nasledovaného adenokarcinomom
- dysplastické zmeny dlaždicového epitelu deložného hrdla súvisiace s HPV infekciou
 - o low grade a high grade skvamózna intraepitelová lézia (LSIL, HSIL)
 - o LSIL zahŕňa CIN 1 (cervikálna intraepitelová neoplázia 1.stupňa)
 - o HSIL je vlastným prekursorom dlaždicovobunkového karcinómu čižka = CIN2 a 3 (2. a 3. stupňa)
- lézie sa najčastejšie vyskytujú v oblasti dlaždicovej metaplázie epitelu TRANSFORMAČNEJ ZÓNY
- LSIL
 - o zvýšená proliferácia a mitotická aktivita (obmedzená na zónu)
 - o nepresahuje spodnú tretinu výšky epitelu
 - o tzv. KOILOCYTY = HPV infikované dlaždicové bunky charakterizované nepravidelnými jadrami a perinukleárnym prejasnením (tzv. „haló“)
 - o väčšina LSIL spontánne regreduje
- HSIL
 - o proliferácia buniek presahuje spodnú tretinu výšky epitelu
 - o výraznejšie atypie a četné aj atypické mitózy
 - o SUBKLASIFIKÁCIA:
 - CIN2 – zmeny do 2. tretiny výšky epitelu
 - CIN3 – zmeny nad 2. tretinu výšky epitelu (toto delenie nemá klinický význam)

- prekursorom invazívneho adenokarcinomu čipka je ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o obvykle sa klinicky neprejavujú (ASYMPTOMATICKÝ priebeh)
 - o sú zachytené náhodne v rámci screningu

NÁDORY DELOŽNÉHO HRDLA

- ❖ DEFINÍCIA: = invazívna lézia vyvíjajúca sa z prekanceróz
- majú rovnakú príčinu – chronická infekcia onkogénnymi HPV spojená s nedostatočnou imunitnou odpoveďou
- 75% - spinocelulárne karcinómy
- 25% - adenokarcinomy
- ostatné typy – raritné
- HPV infekcia je častá (v priebehu života sa vyskytuje asi u 80% žien)
 - o častejšie u mladých žien po nástupe sexuálnej aktivity
 - o je príčinou vzniku takmer 100% dlaždicovobunkových karcinómov a asi 85% adenokarcinómov
 - o v procese karcinogenézy sa zúčastňujú vysokorizikové („high risk“) sérotypy HPV
 - najčastejšie HPV 16 a 18
 - zvýšená produkcia vírusových onkoproteínov E6 a E7
 - E6 – zrýchľuje degradáciu p53
 - E7 – dysregulácia bunkového cyklu (interaguje s tumor – supresorovým proteínom Rb)
 - E6, E7 – imortalizácia buniek, genomická nestabilita
 - o CAVE! – HPV infekcia nespôsobuje iba karcinóm deložného hrdla, ale aj ďalšie malignity
 - karcinóm vulvy, vagíny, anu, penisu, orofaciálnej oblasti, laryngu
- karcinóm deložného hrdla je 3. najčastejší nádor u žien v incidencii (po karcinóme prsníka a hrubého čreva) a 4. najčastejší nádor u žien v mortalite (za karcinómom prsníka, pľúc a hrubého čreva)
- incidencia aj mortalita je najmä vysoká v zemiach Afriky, Južnej Ameriky a Juhovýchodnej Ázie
 - o súvislosť so sexuálnym chovaním (a edukáciou) obyvateľstva, dostupnosti lekárskej starostlivosti a screeningových programov, liečebných možnostiach.
- základné faktory, ktoré môžu viesť ku zníženej incidencii:
 - o sexuálna edukácia (zníženie rizikového sexuálneho chovania)
 - o vakcinácia proti HPV
 - o screeningové programy

DELENIE NÁDOROV DELOŽNÉHO HRDLA

EPITELOVÉ NÁDORY

- úplná väčšina epitelových nádorov deložného hrdla sú malígne nádory
- 1. DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM
 - o 80% všetkých karcinómov deložného hrdla
 - o často rastie exofyticky a je povrchovo ulcerovaný
 - o vzácnejší je rast endofytický (nádor difúzne infiltruje stromu)
 - o HPV asociovaný (90%) x HPV independentný
 - o hlavný prognostický faktor – štádium ochorenia
 - SKORÉ – obmedzené na deložné hrdlo, dobrá prognóza
 - NESKORÉ – infiltrácia pochvy, metastázy do LU, zlá prognóza
- 2. ADENOKARCINOM
 - o heterogénna skupina nádorov charakterizovaných glandulárnou diferenciáciou, ktoré sú vo väčšine prípadov (cca 85%) tiež asociované s HPV infekciou
 - o niekoľko histologických typov:
 - najčastejší – tzv. obvyklý typ endocervikálneho adenokarcinomu (90% všetkých adenokarcinómov deložného hrdla)
 - vzácnejší – mucinózny, endometroidný, svetlobunkový a serózny karcinóm (nebývajú spojené s HPV infekciou)
 - o HPV asociovaný x HPV independentný
 - o najdôležitejší prognostický faktor – štádium

MEZENCHYMÁLNE NÁDORY

- najčastejší – LEIOMYOM

- o častejší je, ale LEIOMYOM deložného tela
 - o MALÍGNY – LEIOMYOSARKOM
- vzácne typy – low grade endometriálny stromálny sarkóm, high grade endometriálny stromálny sarkóm a nediferencovaný sarkóm

NEUROENDOKRINNÉ NÁDORY

- vzácne
- dobre diferencované nádory
 - o low grade neuroendokrinný nádor grade 1 (karcinoid)
 - o low grade neuroendokrinný nádor grade 2 (atypický karcinoid)
- niekedy málo diferencované
 - o high grade neuroendokrinné karcinómy (malobunkový neuroendokrinný karcinóm a veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm)
 - o veľmi agresívny

ZMIEŠANÉ NÁDORY

- o zmiešanie epiteliálnych a mezenchymálnych nádorov – zmiešaný MULLERIÁNSKY NÁDOR (karcinosarkom) a adenosarkom

TYPICKÝ PACIENT

- typicky nižší vek pacientok
 - o často ekonomicky aktívne mladé ženy, ktoré plánujú rodinu alebo majú deti
- RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - o RIZIKOVÝ SEXUÁLNY ŽIVOT (promiskuita – viac ako 6 sexuálnych partnerov za život, rizikový partner, skorá kolitarché = prvý pohlavný styk, hormonálna antikoncepcia, vysoký počet detí)
 - sexuálne prenosné infekcie (chlamýdie, HSV – 2), chronická cervicitída
 - o PORUCHA BUNKOVEJ IMUNITY (imunopresia, imunokompetencia, HIV)
 - o GENETICKÉ FAKTORY (rodinná záťaž)
 - o FAJČENIE
 - o NEZODPOVEDNÝ PRÍSTUP K PREVENCI (nepravidelné prehliadky u gynekológa, v rámci mamografického screeningu)
- PREVENCIA
 - o PRIMÁRNA (znižuje incidenciu) – vakcinácia proti HPV, životný štýl
 - o SEKUNDÁRNA (znižuje mortalitu) – screening, osveta o HPV a o bezpečnom sexuálnom chovaní

KLINICKÝ PRIEBEH A KOMPLIKÁCIE

- spočiatku asymptomatické
- neskôr sa prejavuje abnormálnym či kontaktným krvácaním, pošvovým výtokom a bolesťou
- KOMPLIKÁCIE – u lokálne pokročilých nádorov šíriacich sa mimo deložné hrdlo:
 - o URETRÁLNA OBŠTRUKCIA (jednostranná či obojstranná hydronefróza, anúria, urémia)
 - o ŠÍRENIE DO MOČOVÉHO MECHÚRA (hematúria, dysuria, vezikovaginálna píšťel)
 - o ŠÍRENIE DO REKTA (rektovaginálna píšťel)
 - o BLOKÁDA DRENÁŽE LYMFY (lymfedém DK) – vzácne
 - o VŠEOBECNÉ ŠÍRENIE DO OKOLITÝCH ŠTRUKTÚR doprevádzaných bolesťou
- metastázovanie prebieha najprv do spádových panvových lymfatických uzlín
- u pokročilých nádorov sa zvyšuje riziko vzdialeného METASTÁZOVANIA (najmä do pľúc, jater, peritoneum, GIT)
- môžu byť komplikované infekciou anaeróbnymi baktériami a vznikom gangrény
- s čím pacient príde k lekárovi?
 - o krvácanie z pochvy (nesúvisiace s menštruačným cyklom, po menopauze)
 - o bolesť behom pohlavného styku
 - o bolesť v panvovej oblasti, brucha
 - o zápachajúci výtok z pochvy
 - o strata hmotnosti, únava

KARCINOMY – ŠTÁDIA:

- podľa TNM klasifikácie alebo podľa FIGO klasifikácie:
 - o T1, FIGO I – nádor obmedzený na deložné hrdlo – majú 5 ročné prežitie – 80 – 90%

- T2, FIGO II – nádor šíriaci sa mimo delohu (nie ku stene panvového dna, či do dolnej tretiny pochvy) – 5 ročné prežitie – 60%
- T3, FIGO III – nádor šíriaci sa mimo delohu (ku stene panvovej, do dolnej tretiny pochvy, či s hydronefrózou) – 5 ročné prežitie – 30 – 35%
- T4, FIGO IV – šírenie do rekta, močového mechúra, mimo panvu, či so vzdialenými metastázami – 5 ročné prežitie - 15%

NÁDORY DELOŽNÉHO TELA

NÁDORY ENDOMETRIA

KARCINOM ENDOMETRIA

- 5. – 6. najčastejší malígny nádor u žien z hľadiska incidencie
- dobrá prognóza
- najvyšší výskyt v zemiach s vysokým socioekonomickým statusom
 - súvisí so životným štýlom a reprodukčným chovaním

1. TYP KARCINOMÓV ENDOMETRIA

- HORMONÁLNE DEPENDENTNÉ NÁDORY obvykle asociované s HYPERESTRINIZMOM
- 80% všetkých karcinómov endometria
- prekursor – atypická hyperplázia
- zahŕňajú low grade endometroidný a mucinózny karcinóm (grade 1, grade 2)
- dobrá prognóza, dobre diferencované
 - väčšina nádorov diagnostikovaných v skorom štádiu
- obvykle u postmenopauzálnych žien (priemerný vek - 60 rokov)
 - aj u mladých žien – s hereditárnou záťažou alebo s výraznou obezitou (pred 40. rokom veľmi vzácne)
- RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - obezita + metabolické stavy (DM, hyperlipidémia)
 - vyšší počet menštruačných cyklov v priebehu života (skorá menarché, neskorá menopauza, nuliparita)
 - syndróm polycystických ovárií
 - vek
 - genetické predispozičné faktory
 - (AD) Lynchov syndróm (HNPCC = hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm) – riziko až 60%
 - (AD) Cowdenov syndróm – riziko 30%
- PROTEKTÍVNE FAKTORY:
 - vyšší počet pôrodov, skorý vek v dobe 1. pôrodu
 - hormonálna substitučná liečba
 - hormonálna antikoncepcia, IUD
 - ligácia (podváz) deložných túb
 - fajčenie

2. TYP KARCINÓMOV ENDOMETRIA

- nádory bez jednoznačnej asociácie s hyperestrinizmom
- 15 – 20% prípadov
- zahŕňajú serózny karcinóm, svetlobunkový karcinóm a high grade endometroidný karcinóm (grade 3)
- patogenéza nejasná
- viac zastúpené u žien, ktoré nie sú obeznej, majú atrofické endometrium a spadajú do vyšších vekových skupín (POSTMENOPAUZÁLNE ženy)
 - obvykle v neskoršom veku ako 1.typ
- rizikovým faktorom je vyšší vek
- prognóza je horšia ako u 1.typu
 - high – grade karcinómy
 - väčšina nádorov je diagnostikovaná v pokročilých štádiách

PREKANCERÓZY – podľa typu karcinómu endometria

- prekanceróza karcinómu endometria 1.typu = ATYPICKÁ HYPERPLÁZIA ENDOMETRIA
- prekancerózy nádorov 2.typu – SERÓZNY INTRAEPITELIÁLNY KARCINÓM ENDOMETRIA (EIC)
 - vlastný prekursor invazívneho serózneho karcinómu endometria

- nie je carcinoma in situ, ale lézia s malígnym potenciálom (môže metastázovať odlučovaním nádorových buniek a ich šírením implantačnou cestou)

Najčastejšie typy karcinómu endometria: *endometroidný, mucinózný, serózný a svetlobunkový karcinóm*

ZMIEŠANÝ KARCINOM ENDOMETRIA

- = nádor tvorený dvoma alebo viacerými typmi karcinómu endometria
- MAKROSKOPIA:
 - EXOFYTICKÝ RAST – môže vyplňať deložnú dutinu
 - ENDOFYTICKÝ RAST – môže infiltrovať myometrium
 - Častá je kombinácia oboch rastov
- pri progresii môže prerastať celú šírku steny delohy a porušovať serózu, prerastať do deložného hrdla a šíriť sa na deložné telo ovária, či ďalšieho okolitého tkaniva

ENDOMETROIDNÝ KARCINOM

- najčastejšia histologická varianta

MUCINÓZNY KARCINOM

- vzácny typ karcinómu endometria
- prítomnosť mucinózných buniek (musia tvoriť >50% objemu nádoru)
- low grade adenokarcinóm

SERÓZNY KARCINOM

- 5 – 10% všetkých karcinómov endometria
- často vznikajú v polype endometria
- typická je rozsiahla invázia do myometria, lymfangioinvázia a extrauterinné šírenie
- high grade adenokarcinóm

SVETLOBUNKOVÝ KARCINOM

- vzácny
- 2. najčastejší nádor zo skupiny 2. typu karcinómu endometria
- v dobe diagnózy – pokročilé, hlboko invazívne nádory so zlou prognózou
- high grade nádor
- ŠÍRENIE:
 - spočiatku lymfogénne do spádových panvových uzlín a paraaortálnych lymfatických uzlín
 - môže sa šíriť porogénne v dutine brušnej
 - môže vzdialene metastázovať

KLINICKÝ PRIEBEH:

- v skorých štádiách – klinicky nemé (ASYMPTOMATICKÉ)
- pokročilé nádory – ABDOMINÁLNA REZISTENCIA, časté močenie, bolesť brucha, únavnosť a problémy pri defekácii
- SYMPTÓMY:
 - ABNORMÁLNE KRVÁCANIE
 - METRORAGIA (vrátane postmenopauzálného krvácania) = ACYKLICKÉ NEPRAVIDELNÉ DELOŽNÉ KRVÁCANIE
 - DYSMENORHEA = bolesť + ďalšie somatické prejavy pred menštruačným krvácaním
 - MENOMETRORAGIA = veľmi silné menštruačné krvácanie, ktoré dlho pretrváva (ďalšie príčiny: myóm, menopauza)
 - BOLESTĽ (spontánna, v priebehu močenia či pohlavného styku)

ZMIEŠANÉ NÁDORY – EPITELIÁLNE A MEZENCHYMÁLNE

- skupina nádorov charakterizovaných nádorovou komponentou epiteliálneho a mezenchymálneho charakteru
- zahŕňa vzácne benígne nádory = ADENOFIBROM
- najčastejší nádor – malígný zmiešaný MULLERIÁNSKY nádor = KARCINOSARKOM
- < 5% malígnych nádorov deložného tela
- bifázický nádor – epitelová komponenta karcinómu obvykle 2. typu a mezenchymálna komponenta

- môže byť HOMOLOGNÝ = odpovedá niektorému zo sarkómov vyskytujúcich sa normálne v delohe (LEIOMYOSARKOM, HIGH GRADE ENDOMETRIÁLNY STROMÁLNY SARKOM, NEDIFERENCOVANÝ SARKOM)
- HETEROLOGNÉ = tvorené komponentou, ktorá sa bežne v delohe nevyskytuje (RHABDOMYOSARKOM, LIPOSARKOM, OSTEOSARKOM)
- v skutočnosti je pôvodom čisto epitelový – metaplastický karcinóm
- zlá prognóza (v dobe diagnózy extrauterinné šírenie)

NÁDORY MYOMETRIA

- najprstá väčšina mezenchýmových nádorov deložného hrdla vychádza z hladkej svaloviny

LEIOMYOM

- najčastejšie nádory delohy – BENIGNÉ
- obvykle sa vyskytujú okolo 30. – 40. roku
 - vyskytujú sa v produktívnom veku
 - postmenopauzálna väčšina už nové nevznikajú a už prítomné prestávajú rásť
 - vzácnejšie sa vyskytujú s hereditárnymi ochoreniami (HLRCC = hereditárna leiomyomatóza a renálny karcinóm)
- klinicky manifestné u 20 – 30% žien, asymptomatické u 75% žien
- nádory estrogén – dependentné
- MAKROSKOPICKY:
 - často viacpočetné (75%) uzly
 - môžu byť lokalizované hlboko v MYOMETRIU (INTRAMURÁLNE), pod sliznicou (SUBMUKÓZNE) alebo pod serózou (SUBSERÓZNE)
 - časté sú regresívne zmeny (fibrotizácia, hyalinizácia či dystrofická kalcifikácia)
 - akútne regresívne zmeny (hemoragia, nekrózy) sú menej časté
 - potreba vylúčiť možnosť leiomyosarkomu
 - vzácne môže adherovať k okolitým tkanivám či orgánom, vytvoriť si alternatívne cievne zásobenie a od delohy sa odlúčiť = tzv. PARAZITICKÝ LEIOMYOM
- leiomyomy charakterizované neobvyklými rysmi:
 - LEIOMYOM S BIZARNÝMI JADRAMI – high grade jadrové atypie
 - MITOTICKÝ AKTÍVNY LEIOMYOM - vysoká mitotická aktivita
 - CELULÁRNY leiomyom – zvýšená bunkovosť
 - = hladkosvalové nádory neistého malígneho potenciálu
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - väčšina prípadov je asymptomatická
 - podľa lokalizácie:
 - SUBMUKÓZNE – krvácanie, infertilita
 - INTRAMURÁLNE – infertilita
 - SUBSERÓZNE – torzo – bolestivosť, vznik ischemickej nekrózy
 - SYMPTÓMY:
 - poruchy močenia
 - prolaps delohy
 - inkontinencia
 - bolesť brucha
 - abdominálna rezistencia
- tzv. RASTOVÉ VARIANTY LEIOMYOMOV
 - neobvyklá manifestácia leiomyomov
 - na mikroskopickú úroveň majú obvyklú štruktúru, ale sú charakterizované neobvyklým makroskopickým vzhľadom, počet lokalizácií
 - DIFÚZNA LEIOMYOMATÓZA – veľké množstvo leiomyómov postihujúcich deložné telo, ktoré splývajú a deformujú delohu
 - METASTAZUJÚCI LEIOMYOM – lézie vyskytujúce sa v pľúcach obvykle u pacientok s anamnézou hysterektómie
 - INTRAVERNÓZNA LEIOMYOMATÓZA – proliferácia v lumen ciev endometria

LEIOMYOSARKOM

- najčastejší sarkóm delohy
- solitárny nádor neostro ohraničený, väčšinou lokalizovaný intramurálne
- často je objemný, s nekrózami a hemoragiami
- v 10 – 20% prítomná angioinvázia
- prognóza je špatná
- metastázy hl. hematogénou cestou – najmä do pľúc
- vznikajú de novo (nie na podklade leiomyomov!)

ENDOMETRIÁLNE STROMÁLNE NÁDORY

- vzácne nádory vznikajúce z endometriálnej stromy
- ENDOMETRIÁLNY STROMÁLNY UZOL
 - benígny nádor
 - charakteristické ostré ohraničenie proti okoliu
 - väčšinou intramurálne či submukózne (polypózne)
- LOW GRADE ENDOMETRIÁLNY STROMÁLNY SARKOM
 - benígny endometriálny stromálny uzol
 - invazívny rast v podobe expanzívnych jazykovitých výbežkov nádoru do okolitého myometria, prípadne aj do lymfatických ciev
 - pri chirurgickej liečbe – priaznivá prognóza
 - zakladá vzdialené metastázy veľmi výnimočne
 - môže lokálne recidivovať v oblasti pánvy a brušnej dutiny
- HIGH GRADE ENDOMETRIÁLNY STROMÁLNY SARKOM a NEDIFERENCOVANÝ SARKOM DELOHY
 - vzácne veľmi agresívne nádory

OVARIÁLNE CYSTY

- jedny z najčastejších lézií ovária
- cystické môžu byť aj početné nádory (vrátane malígnych)

NENÁDOROVÉ CYSTY OVÁRIA

- **INKLUZNE CYSTY**
 - o vznikajú z inklúzií ovarialneho modifikovaného povrchového mezotelu, či epitelu deložnej tuby
 - o inklúzie sú veľmi časté
 - o množstvo sa zvyšuje s vekom
 - o časť inklúzií sa do kortexu ovária dostáva v súvislosti s ruptúrou folikulu v priebehu ovulácie
 - o na podklade týchto inklúzií môže dochádzať ku vzniku cyst
 - o nutné odlíšiť od benígneho serózneho cystadenomu
- **FOLIKULÁRNA CYSTA, CYSTA ŽLTÉHO TELIESKA**
 - o funkčné cysty
 - o cysty – len lézie väčšie ako 3 cm
 - o jednodukorové tenkostenné cysty vyplnené čirou alebo hemoragickou tekutinou
 - o FOLIKULÁRNA CYSTA (výstelka z buniek granulózy, na periférii často bunky théky) x CYSTA ŽLTÉHO TELIESKA (výstelka z luteinizovaných buniek s objemnou eozinofilnou cytoplazmou)
 - o časť je klinicky manifestná
 - môže súvisieť so zvýšenou produkciou estrogénov
 - *pubertas praecox, pseudopubertas praecox*
 - poruchy menštruácie (amenorhea, postmenopauzálné krvácanie)
 - hmatná rezistencia
 - vzácne súvisí s ruptúrou cysty (bolesť, krvácanie z cysty doprevádzané vznikom hemoperitonea)
- **ENDOMETROIDNÁ CYSTA**
 - o jednou z foriem manifestácie ovarialnej endometriózy
 - o cysta je vyplnená hemolyzovanou krvou
 - o obsah je často hnedej farby = „čokoládová cysta“
 - o riziko vzniku endometroidného a svetlobunkového karcinómu ovária

OVARIÁLNE NÁDORY

- sú jedny z najčastejších nádorov u žien
- najčastejšie PRIMÁRNE nádory v ováriách:
 - o EPITELOVÉ nádory
 - o SEX – CORD STROMÁLNE nádory (tzv. gonádostromálne, zo stromy zárodočných pruhov)
 - o GERMINÁLNE nádory
- pomerne časté sú tiež SEKUNDÁRNE (metastatické) nádory ovárií
- ETIOLÓGIA:
 - o faktory súvisiace s celkovým počtom ovulácií
 - o hereditárne faktory (mutácie génov BRCA1 a BRCA2, Lynchov syndróm)

MÜLLERIÁNSKY SYSTÉM a SEKUNDÁRNY MÜLLERIÁNSKY SYSTÉM

- horná tretina pošvy, deloha a deložné tuby vývojovo vznikajú z paramezonefrických MÜLLEROVÝCH DUKTOV = MÜLLERIÁNSKY SYSTÉM
- SEKUNDÁRNY MÜLLERIÁNSKY systém = oblasť panvového a dolného abdominálneho peritonea a príslušného mezenchýmu
- celá uvedená oblasť udržiava potenciál ku vzniku nádorov s MÜLLERIÁNSKOU DIFERENCIÁCIOU
 - o spadajú sem všetky základné epitelové nádory (adenomy, borderline nádory, karcinómy mucinózne, endometroidné, serózne a svetlobunkové)
- v oblasti deložného hrdla je najčastejšie karcinóm derivovaný z MUCINÓZNEHO epitelu endocervixu
- v oblasti deložného tela – ENDOMETROIDNÝ karcinóm (endometrium)
- v oblasti deložnej tuby a ovária – SERÓZNY karcinóm (epitel deložnej tuby)

- vo vagíne dochádza k reepitelizácii sliznice hornej tretiny pošvy dlaždicovým epitelom z urogenitálneho sínusu
 - o MÜLLERIÁNSKY epitel sa normálne v pošve nevyskytuje
 - o v prípade tzv. adenózy pošvy – v pošve môžeme nájsť MÜLLERIÁNSKY epitel – na jeho podklade vzniká najčastejšie SVETLOBUNKOVÝ KARCINOM
- v oblasti ženského genitálu sa vo všetkých lokalitách vyskytujú rovnaké typy karcinómov s MÜLLERIÁNSKOU DIFERENCIÁCIOU
 - o serózne
 - o mucinózne
 - o endometroidný
 - o svetlobunkový

EPITELOVÉ NÁDORY OVÁRIA

- sú najčastejšie ovariálne nádory
- asi 40% benígnych a 80 – 90% malígnych ovariálnych novotvarov
- vyskytujú sa prevažne u žien v reprodukčnom veku a postmenopauzálné
- pred pubertou sú vzácné
- karcinómy ovária majú vysokú mortalitu
- základná klasifikácia:
 - o podľa histogenézy:
 - serózne nádory (najčastejšie)
 - mucinózne nádory
 - svetlobunkové nádory
 - endometroidné nádory
 - o podľa biologického chovania:
 - benígne
 - borderline
 - malígne
- z malígnych nádorov sú najčastejšie:
 1. HIGH GRADE SERÓZNY KARCINÓM (70%) – najčastejšie
 2. ENDOMETROIDNÝ KARCINÓM (10%)
 3. SVETLOBUNKOVÝ KARCINÓM (10%)
 4. LOW GRADE SERÓZNY KARCINÓM (5%)
 5. MUCINÓZNY KARCINÓM (3%)
 6. VZÁCNE NÁDORY (2%) – napr. malígne Brennerov nádor
- časté sú tiež SEKUNDÁRNE (METASTATICKÉ) nádory
- ich incidencia súvisí so životným štýlom (najmä reprodukčné chovanie)
- RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - o high grade serózne, endometroidný a svetlobunkový karcinóm:
 - faktory súvisiace s celkovým počtom ovulácií (menštruačné a reprodukčné faktory)
 - hereditárne faktory
 - o endometroidný a svetlobunkový karcinóm
 - endometrióza
 - o mucinózne karcinómy
 - fajčenie
 - vyššie BMI
 - o tzn. zvýšené riziko u žien so skorou menarché, neskorou menopauzou, u nulipar či primipar v neskoršom veku
- HEREDITÁRNE FAKTORY:
 - o mutácie génov BRCA1 a BRCA2 -> súvisí so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu ovária, ale aj ďalších nádorov (karcinóm prsníka, pankreasu, melanóm, u mužov karcinóm prostaty)
 - u pacientok s preukázanou mutáciou sa profylakticky prevádza chirurgické odstránenie deložných túb a prípadne aj ovárií

- o u endometroidného a svetlobunkového karcinómu – HNPCC (hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm) – LYNCHOV SYNDROM -> zvýšená incidencia karcinómu hrubého čreva, karcinómu ovária a endometroidného karcinómu delohy
- prekursor HGSC (high grade serózneho karcinómu) ovária je lokalizovaný v oblasti deložnej tuby (najmä fimbrie) = serózny tubárny intraepiteliálny karcinóm (STIC)
- neinvazívna lézia, má malígny potenciál (môže diseminovať cestou implantačných metastáz)
- ak nie je STIC odstránený, môže sa šíriť na ovárium či na panvové peritoneum
- časť prekursorov môže vznikáť aj v ováriu na podklade inklúzných cyst ovariálneho povrchového mezotelu
- HGSC môže vznikáť aj primárne z panvového peritonea (aj u pacientok, ktoré prekonal bilaterálnu adnexektómiu)

SERÓZNE NÁDORY OVÁRIA

BENÍGNE SERÓZNE NÁDORY

- SERÓZNY CYSTADENOM – nádor tvorený jednou alebo viacerými cystami s čírym, žltavo sfarbeným obsahom
- SERÓZNY ADENOFIBROM – solídny nádor, tuhej konzistencie
- POVRCHOVÝ SERÓZNY PAPILOM – papilárne usporiadaná proliferácia na povrchu ovária
- kombinácia lézií je možná

SERÓZNE BORDERLINE NÁDORY

- spektrum nádorov s rôznym biologickým potenciálom (neistá biologická povaha)
- nádory charakterizované zvýšenou proliferáciou epitelu s absenciou deštruktívneho invazívneho rastu
- nie sú prítomné high grade jadrové atypie ani početnejšie mitózy
- asi 1/3 – obojstranné
- môžu diseminovať POROGÉNNYM šírením po peritoneu v brušnej dutine
- SERÓZNY BORDERLINE TUMOR (S – BTO)
 - o skorým javom je rozsev na peritoneu
 - o ak sú ložiska neinvazívne = implantáty (ich prítomnosť nemení prognózu)
- mikropapilárna varianta serózneho borderline nádoru (= neinvazívny low – grade serózny karcinóm)
 - o sú prekursorom low grade serózneho karcinómu (najmä mikropapilárna varianta)
- dobrá prognóza

SERÓZNE KARCINOMY

- skupina 2 veľmi odlišných ochorení:
 - o LOW GRADE serózny karcinóm (LGSC)
 - prekursor – S – BTO
 - o HIGH GRADE serózny karcinóm (HGSC)
 - prekursor – STIC (serózny tubulárny intraepiteliálny karcinóm)
- LOW GRADE SERÓZNY KARCINOM (LGSC)
 - o vzácny
 - o najčastejšie u žien stredného veku (priemerný vek je okolo 40 – 50 rokov)
 - o často postihuje obe ovária
 - o vo väčšine prípadov diagnostikované v pokročilých štádiách s peritoneálnou disemináciou v dutine brušnej
 - o časté recidívy (ascites)
 - o prekursor S – BTO (serózne borderline tumory)
 - o MIKRO: papilárne usporiadaná lézia s invazívnym rastom bez high grade jadrových atypií, negatívne p53
 - o KLINICKÝ PRIEBEH:
 - asymptomatický
 - ascites (peritoneálna diseminácia, abdominálna masa)
 - bolesť brucha a abdominálny diskomfort
 - o prognóza v skorých štádiách dobrá, zhoršuje sa v neskorších štádiách nádorov
 - o nádor nie je možné chirurgicky kompletne odstrániť
 - o nereaguje na chemoterapiu
- SERÓZNY TUBÁRNY INTRAEPITELIÁLNY KARCINOM (STIC)
 - o väčšinou lokalizovaný v oblasti fimbrií deložnej tuby (menej často v ampulárnej časti)
 - o elementy s high grade jadrovými atypiami a početnými atypickými mitózami
 - o známky invazívneho rastu nie sú prítomné

- **HIGH GRADE SERÓZNY KARCINOM (HGSC)**
 - o často postihuje obe ovária
 - o vyskytuje sa u starších žien (60 – 70 rokov)
 - o u väčšiny pacientok je v dobe diagnózy (neskoršia diagnóza) prítomná peritoneálna diseminácia a postihnutie omenta
 - o prekursor – STIC (serózny tubulárny intraepiteliálny karcinóm)
 - o MAKRO: solídny, papilárny, môže byť cystický, veľkosť variabilná
 - o high grade jadrové atypie, p53 pozitívny!
 - o KLINICKÝ PRIEBEH:
 - priemerný vek v dobe diagnózy – cca 60 rokov
 - väčšina pacientok je diagnostikovaná až v pokročilom štádiu (skorá štádia asymptomatické)
 - klinické príznaky pokročilého ochorenia:
 - nauzea
 - anorexia, kachexia
 - abdominálny dyskomfort, bolesť brucha a chrbta
 - nadúvanie, tenesmy, zápcha
 - časté močenie
 - vaginálne krvácanie
 - zväčšovanie brucha (ascites) + hmatná abdominálna rezistencia
 - komplikácie HGSC súvisia s porogénnym šírením nádoru v oblasti dutiny brušnej
 - vzdialené metastázy sa zakladajú až neskôr
 - prognóza skorých nádorov je dobrá
 - ALE! Väčšina je diagnostikovaná v pokročilom štádiu -> nepriaznivá prognóza
 - nádory s najvyššou mortalitou zo všetkých nádorov ženského genitálu
 - často veľmi dobre reaguje na chemoterapiu (s platinou), ale vždy dochádza k relapsom a nakoniec vzniká rezistencia na liečbu.

ENDOMETROIDNÉ NÁDORY OVÁRIA

BENÍGNE ENDOMETROIDNÉ NÁDORY

- Endometroidný cystadenom
- Endometroidný adenofibrom
- endometroidné benígne aj borderline nádory sú vzácné

ENDOMETROIDNÝ KARCINOM

- 2. najčastejší typ karcinómu ovária
- solídny, solídne - cystický často s hemoragiami a hemoragickým obsahom v lumene cyst
- asi 15% bilaterálne, u 40% endometrióza
 - o endometrióza je prekursorom endometroidných karcinómov
- prognóza je veľmi dobrá (väčšina je diagnostikovaná v skorom štádiu)

MUCINÓZNE NÁDORY OVÁRIA

BENÍGNE MUCINÓZNE NÁDORY

- Mucinózny cystadenom – väčšina
- Mucinózny adenofibrom – vzácné
- väčšina (95%) sú jednostranné
- cystické lézie, často veľkosti viac ako 30 cm
- potenciálne najväčšie nádory v ľudskom tele
- prítomnosť mutácie génu KRAS (60%)

MUCINÓZNE BORDERLINE NÁDORY

- lézie tvorené mucinóznymi bunkami gastrointestinálneho typu, ktoré vykazujú jadrové atypie a známky zvýšenej proliferácie
- MAKROSKOPICKY: veľké lézie (veľakrát väčšie ako 50 cm)
- benígne chovanie (v 100%)
- až 85% pokročilých nádorov je združené s výskytom tzv. pseudomyxoma peritonei (PMP)
 - o = proces charakterizovaný výskytom hlienovitých substancií v dutine brušnej
 - o je možné preukázať prítomnosť nádorových buniek epitelového pôvodu (x karcinóza peritonea)

- asociácia PMP s nádormi GIT (najčastejšie s low grade mucinóznym nádorom apendixu = LAMN)

MUCINÓZNY KARCINOM

- vzácny nádor
- obvykle jednostranné nádory bez postihnutia povrchu ovária
- rozlíšenie primárnych mucinóznych nádorov ovária od metastáz je obtiažné
- mutácia génu KRAS, amplifikáciu génu HER2 (15 – 20%)

SVETLOBUNKOVÉ NÁDORY OVÁRIA

BENÍGNE A BORDERLINE SVETLOBUNKOVÉ NÁDORY

- sú veľmi vzácne

SVETLOBUNKOVÝ KARCINOM

- značná časť (50 – 70%) je asociovaná s endometriózou
- u niektorých pacientok – PARANEOPLASTICKÁ HYPERKALCÉMIA
- prognóza je pomerne dobrá
 - ak je diagnostikovaný v pokročilom štádiu – zlá prognóza
 - primárne rezistentní na chemoterapiu

SEKUNDÁRNE NÁDORY OVARIA

- metastázy karcinómov do ovária sú pomerne časté
- najčastejšie do ovárii metastázujú:
 - karcinómy prsníka, hrubého čreva, žalúdka, pankreatobiliárnej oblasti a nádory vnútorného genitálu
- v 70% obojstranné
- KRÜKENBERGOV TUMOR:
 - = bilaterálne ovariálne metastázy mucinózneho adenokarcinomu či adenokarcinomu s primárnym zdrojom v karcinóme GIT (najčastejšie žalúdka)
 - nejde o dôsledok porogénnych metastáz v peritoneálnej dutine, ale o prejav lymfogénnej alebo hematogénnej diseminácie nádoru!
 - pre metastatický pôvod svedčí najmä veľkosť a obojstranné postihnutie ovárii

ZMIEŠANÉ EPITELOVÉ A MEZENCHYMÁLNE NÁDORY

- malígny zmiešaný MÜLLERIÁNSKY NÁDOR (KARCINOSARKOM)
- high grade karcinóm s metaplastickou sarkomatóznou zložkou

SEX – CORD STROMÁLNE NÁDORY OVÁRIA

- = nádory vychádzajúce zo zárodočných povrazcov či špecializovanej stromy gonád
- = nádory z buniek théky, granulózy, Sertoliho buniek, steroidogénnych (Leydigových) buniek a fibroblastov stromálneho pôvodu
- členenie:
 - čisto stromálne (nádory zo skupiny tékom – fibrom, nádory zo steroidogénnych (Leydigových) buniek)
 - čisto sex – cord (nádory z buniek granulózy a nádory zo Sertoliho buniek)
 - zmiešané (zmiešané nádory zo Sertoliho – Leydigových buniek)

NÁDORY ZO SKUPINY TÉKOM – FIBROM

- sú charakterizované prítomnosťou buniek théky a stromálnych fibroblastov v kontinuálnom spektre od nádorov tvorených len fibroblastami (fibrom, fibrosarkom) po nádory s prevahou buniek théky (thékom)
- najčastejší nádor – OVARIÁLNY FIBROM
 - benígny nádor
 - v prípade absencie jadrových atypií = celulárne fibromy (neistá biologická podstata)
 - môže dochádzať k recidívam
- FIBROSARKOM OVÁRIA
 - veľmi vzácny nádor
 - charakterizovaný prítomnosťou jadrových atypií a zvýšenou mitotickou aktivitou
 - nekrózy a hemoragie sú časté
- TÉKOM
 - benígny nádor (<1% ovariálnych nádorov)

- väčšinou jednostranné lézie
- často hormonálne aktívne (obvykle estrogénne, vzácne androgénne)
- časté sú regresívne zmeny (hemoragie, nekrózy, kalcifikácie)

NÁDORY ZO STEROIDOGENNÝCH BUNIEK

1. NÁDORY Z LEYDIGOVÝCH BUNIEK

- 20% steroidogénnych nádorov ovária
- väčšina je jednostranných – lokalizovaných v oblasti ovariálneho hilu (tu sa najčastejšie vyskytujú steroidogénne – tzv. hilové bunky, z ktorých nádor vzniká)
- MAKROSKOPICKY: žltavosfarbené
- MIKROSKOPICKY: prítomnosť REINKEHO KRYŠTÁLOV (intracytoplazmatické tyčinkovité útvary do veľkosti 20 µm)
- väčšinou vznikajú postmenopauzálné
- hormonálne aktívne s produkciou androgénov (vzácne produkujú estrogény)
- KO: hirsutizmus, virilizácia

2. STEROIDOGENNE NÁDORY bližšie nešpecifikované (NOS)

- benígna aj malígna varianta
- najčastejší steroidogénny nádor ovária
- charakterizované väčšou veľkosťou, výskytom nekroz a hemorágií a výrazných jadrových atypií
- často hormonálne aktívny (obvykle androgény)
- vyskytujú sa v ktoromkoľvek veku

NÁDORY Z BUNIEK GRANULÓZY (1 – 2% všetkých ovariálnych nádorov)

- ADULTNÝ TYP (95%)

- u žien stredného veku či postmenopauzálné
- najčastejší hormonálne aktívny nádor obvykle s estrogénnym efektom (androgénne formy sú raritné)
- typicky spojený s hyperpláziou endometria
 - v 5% spojených s endometroidným karcinómom endometria
- malígny nádor, jednostranný, solídny, solídne - cystický
- u 10 – 50% rekurencia – až 20 – 30 rokov od iniciálnej diagnózy
- prognózu zhoršuje ruptúra (napr. v priebehu operácie)

- JUVENILNÝ TYP (5%)

- vyskytuje sa v priebehu prvých 3 dekád života (do 30 rokov)
- 80% spojené s izosexuálnou predčasnou pseudopubertou (pseudopubertas praecox)
 - líši sa od pubertas praecox tým, že síce dochádza k rozvoju sekundárnych pohlavných znakov (rast prsníkov, pubické a axilárne ochlpenie, zväčšovanie pohlavných orgánov, nepravidelné krvácanie z delohy), ale nedochádza k ovuláciám a gravidita nie je možná.
- neisté biologické chovanie
- malígne chovanie sa prejaví do 3 rokov od diagnózy

NÁDORY ZO SERTOLIHO BUNIEK A ZMIEŠANÉ NÁDORY ZO SERTOLIHO – LEYDIGOVÝCH BUNIEK

- ČISTÉ NÁDORY ZO SERTOLIHO BUNIEK

- v ováriu sú vzácne
- typicky jednostranné lézie
- obvykle nádory benígne (len vzácne malígne)

- ZMIEŠANÉ NÁDORY ZO SERTOLIHO A LEYDIGOVÝCH BUNIEK

- = androblastom, arrhenoblastom
- častejší, cez to vzácne (0,5% ovariálnych nádorov)
- = spektrum lézií, ktoré môžu byť benígne, neistej povahy alebo malígne
- prevažne jednostranné nádory, solídne cystické s hemoragickým obsahom
- dobre diferencované – benígne
- stredne a málo diferencované – malígne

GERMINÁLNE NÁDORY

- asi 30% všetkých ovariálnych nádorov
 - o 95% z nich sú zrelé cystické TERATOMY
- heterogénna skupina nádorov vznikajúcich zo zárodočných germinálnych buniek
- nádory histologicky identickej štruktúry sa vyskytujú aj vo varleti a v oblasti migrácie prvopohlavných buniek (gonocytov) zo steny žltkového vaku do plica genitalis
 - o t.j. primárne nádory z germinálnych buniek sa môžu vyskytovať v gonádach, retroperitoneu, mediastine a CNS
- často sa vyskytujú v prvých 2 dekádach života
- jednotlivé nádory sa môžu vyskytovať samostatne, často sa ale vzájomne kombinujú (tzv. zmiešané nádory z germinálnych buniek)
- delenie:
 - o NÁDORY Z PRIMITÍVNYCH GERMINÁLNYCH BUNIEK
 - o TERATOMY

NÁDORY Z PRIMITÍVNYCH GERMINÁLNYCH BUNIEK

- malígne nádory
- zahŕňajú + rozdelenie podľa početnosti:
 1. **DYSGERMINOM (najčastejší)**
 - o v 90% postihuje len jedno ovárium
 - o často regresívne zmeny (hemoragie, nekrózy, cystická degenerácia)
 - o v strome bohatá lymfocytárna celulizácia
 2. **NÁDOR ZO ŽLTKOVÉHO VÁČKU**
 - o jeden z najčastejších ovariálnych nádorov detí a mladých dospelých
 - o vyskytuje sa v čistej forme, ale často je súčasťou zmiešaných germinálnych nádorov
 - o takmer vždy jednostranný, opúzdrený
 3. **EMBRYONÁLNY KARCINOM**
 - o vzácny nádor, solídny
 - o väčšinou súčasťou zmiešaných germinálnych nádorov
- väčšina nádorov (80%) sa vyskytuje v priebehu prvých 3 dekád s prevahou v 2. a 3. dekáde
- značná časť nádorov je zmiešaných
- najčastejšia kombinácia dysgerminomu a nádoru zo žltkového vaku
- vyskytuje sa kombinácia všetkých nádorov tejto skupiny
- často spojené s abnormálnou enzymatickou či hormonálnou aktivitou
- markery – beta podjednotka ľudského choriového gonadotropínu (β – hCG), alfa – fetoprotein (AFP) a laktátdehydrogenáza (LDH)
- **NON – GESTAČNÝ CHORIOKARCINOM**
 - o vzácny nádor
 - o obvykle súčasťou zmiešaných germinálnych nádorov
 - o zlá prognóza

TERATOMY

- = skupina germinálnych nádorov, ktoré môžu byť tvorené tkanivami jednej, dvoch alebo všetkých troch zárodočných vrstiev (ektoderm, mezoderm, endoderm)
 - A) Nádory tvorené úplne alebo prevažne jedným typom tkaniva = TERATOMY MONODERMÁLNE
 - B) Nádory tvorené derivátmi 2 alebo 3 zárodočných vrstiev = BIFÁZICKÉ/TRIFÁZICKÉ TERATOMY
- ZRELÉ TERATOMY – sú úplne benígne (vzácne môžu sekundárne malignizovať)
- NEZRELÉ TERATOMY – malígný potenciál
- MAKROSKOPICKÝ VZHľad – veľmi heterogénne – v závislosti na zastúpených tkanivách

ZRELÝ TERATOM

- viac ako 90% všetkých terátomov
- benígný nádor
- tvorený zrelými tkanivami adultného typu (môžu sa vyskytovať všetky typy tkaniva – často kosti, zuby + čeľuste, tkanivo štítnej žľazy, nervové tkanivo, chrupavka, bronchy, choroidálne plexy, atď.)

- tzv. FETIFORMNÝ TERATOM
 - o napodobňuje plod alebo miniatúrnu ľudskú postavu (homunkulus)
- cystické zrelé teratómy prevažne vystlané epidermis s kožnými adnexami = DERMOIDNÁ CYSTA
 - o najčastejšie ovariálne teratómy a jeden z najčastejších nádorov ovária (asi 20% všetkých ovariálnych nádorov)
 - o vzácné dochádza k malígnemu zvratu so vznikom malígneho nádoru somatického typu (rôzne karcinómy – najčastejšie dlaždicovobunkový karcinóm, sarkómy, melanóm)

NEZRELÝ TERATOM

- vzácny malígny nádor (<1% ovariálnych terátomov)
- obsahuje nezrelé tkanivo embryonálneho typu
- najčastejšia je prítomnosť nezrelého tkaniva neuroektodermálneho
- predovšetkým nezrelý a vzácnejšie aj zrelý teratóm môžu byť spojené s rozsevom zrelého gliového tkaniva na peritoneu = PERITONEÁLNA GLIOMATÓZA
 - o nezhoršuje prognózu

MONODERMÁLNE TERATOMY

- vzácna skupina nádorov zahŕňajúca nádory tvorená jedným typom tkaniva
- najčastejšie je tzv. STRUMA OVÁRII = t.j. zrelý teratóm tvorený tkanivom štítnej žľazy

PSEUDOTUMORY A CYSTY KOSTÍ

- väčšinou vznikajú v dôsledku ložiskových reparatívnych a degeneratívnych zmien kostí
- klinicky prebiehajú buď ASYMPTOMATICKY alebo BOLEŠŤOU, či PATOLOGICKOU ZLOMENINOU

FIBRÓZNA DYSPLÁZIA

- benígne ochorenie charakterizované ložiskovou poruchou osifikácie
- fibroblastická stroma s nepravidelnými trámami nezrelej pletivovej kosti
- MONOOSTOTICKÁ FORMA – postihuje jednu kosť
- POLYOSTOTICKÁ FORMA – postihuje viac kostí naraz
- typicky postihuje jedincov mladších ako 20 rokov
- môže byť lokalizovaná v ktorejkoľvek kosti – najčastejšie vo femure a v kraniofaciálnom skelete
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o vo väčšine prípadov – mutácia génu pre G – proteín
 - ovplyvňuje diferenciáciu príslušného tkaniva
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o MONOOSTOTICKÁ FORMA
 - asymptomatický priebeh
 - deformity postihnutej oblasti
 - hrozí vznik patologickej fraktúry
 - progreduje v období rastu skeletu, po puberte dochádza ku stabilizácii ochorenia
 - o POLYOSTOTICKÁ FORMA
 - súčasťou genetických syndrémov (Mc Cuneov – Albrightov syndróm, Mazabraudov syndróm)
- KOMPLIKÁCIE:
 - o malígna transformácia – veľmi vzácne
 - o high grade sarkóm, častejšie polyostotická forma, veľmi zlá prognóza

METAFYZÁRNY KOSTNÝ DEFEKT = NEOSIFIKUJÚCI FIBROM

- postihuje mladých jedincov s neuzavretou rastovou platničkou
- typicky v metafýze dlhých kostí
- nenádorový proces

SUBUNGUÁLNA (DUPUYTRENOVA) EXOSTÓZA

- reaktívna lézia histologicky podobná osteochondromu
- typicky vyrastá pod nechťou distálneho článku prsta, najčastejšie palca
- postihuje najmä adolescentov a mladých dospelých

ANEURYZMATICKÁ KOŽNÁ CYSTA = AKC

- rýchlo rastúca, expanzívna, výrazne deštruktívna, multilokulárna pseudocysta vyplnená krvou
- môže postihovať ktorúkoľvek kosť
- väčšinou u pacientov mladších ako 20 rokov
- vzniká buď v dôsledku intraoseálneho krvácania alebo ide o pravý nádor (chromozomálna translokácia)
- druhotne vzniká cystoidná premena – sekundárne AKC u niektorých kostných nádorov
 - o prekursorové lézie – obrovskobunkový kostný nádor, chondroblastom, fibrózne dysplázie, metafyzárny kostný defekt, high grade osteosarkom

SOLITÁRNY KOSTNÝ CYSTA

- charakter jednodukorovej dutiny vyrastajúcej v kostnej dreni metafýzy dlhých kostí u mladých jedincov
- je vyplnená seróznou tekutinou

GANGLIOVÁ KOSTNÁ CYSTA – JUXTAARTIKULÁRNY CYSTA

- v susedstve veľkých kĺbov, v subchondrálnej oblasti, v miestach s degeneratívne poškodenou artikulárnou chrupavkou
- defektom v kĺbovej chrupavke vniká synoviálna tekutina do fokálne nekrotického kostného tkaniva a vzniká pseudocysta
- GANGLION = získaná porucha medzibunkovej hmoty a väziva

- ložiskové zmnoženie GAG (hlavne kyselina hyaluronová) v mäkkých tkanivách
- = rôsolovité zdureníe, pri dlhšom trvaní sa opúzdri (cystické ganglion)
- etiológia je nejasná (pravdepodobne opakované traumy a preťažovanie)
- lokalita – okolo kĺbov a šliach (ruky, nohy)

OSTATNÉ TUMORIFORMNÉ LÉZIE:

- reaktívne periostitídy
- hnedý tumor pri hyperparatyreóze
- dnavé tofy

NÁDORY KOSTÍ

- najčastejšími nádormi kostí sú SEKUNDÁRNE nádory (metastázy)
 - OSTEOLYTICKÉ – svetlobunkový karcinóm ledviny
 - OSTEOPLASTICKÉ – adenokarcinóm prostaty
- PRIMÁRNE NÁDORY kostí sú najmä BENÍGNE
 - relatívne časté tumory
 - bývajú klinicky nemé (asymptomatické)
 - SARKOMY (malígne nádory) kostí sú vzácné
 - väčšina z primárnych malígnych nádorov kostí má svoju typickú vekovú predilekciu, anatomickú lokalizáciu aj charakteristický RTG obraz
 - etiopatogenéza sarkómov kostí nie je väčšinou známa, len v časti je možné identifikovať niektorý predispozičný faktor:
 - preexistujúce lézie (napr. Pagetova choroba, enchondromatóza)
 - ožiarenie (rádioterapia)
 - chronické osteomyelitídy
 - kostný infarkt
 - genetické predispozície (napr. Li – Fraumeni syndróm)
- ROZDELENIE
 - PRIMÁRNE NÁDORY
 - OSTEOGÉNNÉ NÁDORY
 - benígne – osteom, osteoidný osteom, osteoblastom
 - malígne – osteosarkom
 - CHONDROGÉNNÉ NÁDORY
 - benígne – enchondrom, osteochondrom, chondroblastom
 - malígne – chondrosarkom
 - Ewingov sarkóm
 - hematologické malignity
 - chordom
 - obrovskobunkový tumor kostí
 - SEKUNDÁRNE NÁDORY (METASTÁZY)
 - karcinomy (acinárny adenokarcinóm prostaty, svetlobunkový karcinóm ledviny, karcinóm prsníka, karcinóm pľúc)
 - sarkómy
 - melanóm

OSTEOGÉNNÉ NÁDORY

- vznikajú proliferáciou osteoblastov
- medzi najčastejšie osteogénne benígne tumory patrí OSTEOM A OSTEOIDNÝ OSTEOM
- OSTEOSARKOM patrí k najzhubnejším nádorovým ochoreniam vôbec

OSTEOM

- rastie na povrchu kosti (najmä kostí lebky) alebo v dreňovej dutine dlhých kostí, panve a v stavcoch
- je ohraničený, neprogreduje
- mnohopočetný výskyt – súčasť AD dedičného Gardnerovho syndrómu (t.j. familiárna adenomatózna polypóza)

OSTEOIDNÝ OSTEOM

- malý tumor, ktorý typicky postihuje deti a adolescentov
- môže byť lokalizovaný v ktorejkoľvek kosti (najčastejšie v kortexe)
- prejavuje sa výraznými nočnými bolesťami

OSTEOBLASTOM

- veľmi vzácny benígny kostný tumor
- podobná veková predilekcia a histologická stavba ako osteoidný osteom, od ktorého sa líši vyšším rastovým potenciálom – býva väčší
- býva tiež sprevádzaný nočnými bolesťami

OSTEOSARKOM

- najčastejší primárny malígny nádor kostí
- definovaný produkciou nádorovej kostnej matrix malígnymi osteoblastami (osteosarkom vychádza z osteoblastov)
- vyskytuje sa u adolescentov a mladých dospelých
- najčastejšie vzniká okolo kolenného kĺbu
- rozdelenie:
 - o low grade (povrchové) nádory
 - o high grade (centrálne) nádory

KONVENČNÝ (CENTRÁLNY) OSTEOSARKOM

- 2. najčastejšia primárna malignita kostí (po plazmocelulárnom myelome)
- vysoko agresívny tumor
- typicky vyrastá v dreni metafýz dlhých kostí v období zrýchleného rastu skeletu
 - o najviac v puberte (10 – 15 rokov), častejšie u chlapcov
 - 1/3 postihuje pacientov starších ako 40 rokov
 - o väčšinou vzniká v oblasti kolena alebo v proximálnej časti humeru
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o príčinu väčšinou nie je možné zistiť
 - o preexistujúce lézie (napr. Pagetova choroba, kostný infarkt)
 - o vrodené genetické syndrómy (napr. syndróm hereditárneho retinoblastomu, Li – Fraumeniho syndróm)
 - o prechádzajúce rádioterapie postihnutej oblasti
- PATOLÓGIA:
 - o v dobe diagnózy býva konvenčný osteosarkom objemný
 - o malígne osteoblasty produkujú tzv. krajový osteoid alebo trámčeky čiastočne mineralizovanej nádorovej kosti
 - nádorové bunky sú schopné produkovať aj chrupavčitú alebo väzivovú matrix a napodobňovať tak iný typ primárneho kostného sarkómu
 - podľa prevládajúcej extracelulárnej komponenty delíme konvenčné osteosarkomy na:
 - A. OSTEOBLASTICKÉ
 - B. CHONDROBLASTICKÉ
 - C. FIBROBLASTICKÉ
 - vzácne – teleangiektatická varianta (tvorená krvnými priestormi)
 - o osteosarkom rastie agresívne
 - vzniká v dreni a prerastá cez kortikálnu kosť – odtiaľ šírenie do okolitých mäkkých tkanív
 - infiltruje medzi trámce zdravej kosti
 - kosť eroduje – možné prerastanie do okolitých mäkkých tkanív
 - bez skoršej liečby dochádza k rýchlej progresii – t.j. lokálnemu prerastaniu do okolitých tkanív aj metastatickému rozsevu (najčastejšie do pľúc, mozgu, skeletu)
 - tzv. skip metastáza = preskočí časť zdravej intaktnej kosti
- KLINICKÝ PRIEBEH, KOMPLIKÁCIE:
 - o progresívne narastajúca bolesť
 - súvisí s úrazom alebo fyzickou námahou

- pokročilé prípady – hmatná rezistencia, obmedzená pohyblivosť susedných kĺbov (najčastejšie kolena, ramena)
- komplikácie – patologické fraktúry
- LIEČBA: iniciálna chemoterapia – resekcia – chemoterapia
 - endoprotéza, amputácia končatiny

POVRCHOVÉ OSTEOSARKOMY

- málo alebo stredne agresívne tumory, pomalší rast
- postihujú mladých dospelých (najviac v období okolo 20 – 30 rokov)
- v priebehu lokálnej progresie deformujú povrch kosti
- low – grade povrchové osteosarkomy môžu dediferencovať do vysoko malígnych tumorov (najčastejšie high grade osteosarkom alebo nediferencovaný sarkóm)
 - klinicky sa prejaví zmenou intenzity bolesti, obmedzením pohyblivosti
- low – grade povrchové osteosarkomy:
 - PEROSTÁLNY OSTEOSARKOM
 - typicky na zadnej ploche distálnej časti femuru
 - PERIOSTÁLNY OSTEOSARKOM
 - stredne agresívny tumor
 - najčastejšie rastie na povrchu diafýzy femuru alebo tibie

CHONDROGÉNNE NÁDORY

- vyznačujú sa produkciou chrupavčitej matrix nádorovými bunkami
- benígne chondrogénne nádory majú širokú vekovú distribúciu
- chondrosarkomy postihujú dospelých starších ako 20 rokov (typicky starší ako 50 rokov)

ENCHONDROM

- pomerne častý benígny tumor tvorený chrupavčitým tkanivom
- najčastejšie postihuje krátke kosti horných a dolných končatín, menej často v dlhých kostiach
- KO: zdurení postihnutého prsta/metakarpu/metatarsu
 - v dlhých kostiach asymptomatický priebeh

ENCHONDROMATÓZA (OLLIEROVA CHOROBA)

- mnohopočetný výskyt lézií vzhľadom enchondrómov v rôznych kostiach skeletu nenádorového pôvodu
- vývojová porucha enchondrálnej osifikácie = DYSCHONDROPLÁZIA
- ak v kombinácii s viacpočetnými hemangiómami kože, mäkkých tkanív a orgánov = MAFFUCCIHO SYNDRÓM
- manifestuje sa v detskom veku
 - môže spôsobiť disproporčný rast dlhých kostí
 - málokedy patologické zlomeniny
 - v teréne enchondromatózy môže v dospelosti vzniknúť sekundárne chondrosarkom

OSTEOCHONDROM

- najčastejší benígny kostný tumor
- vychádza z kosti aj z chrupavky
- diagnostikovaný býva u detí a mladých dospelých, častejšie u chlapcov
- môže postihovať ktorúkoľvek kosť – typicky metastázy dlhých kostí (najviac koleno)
- ETIOPATOGENÉZA:
 - vznik z proliferujúceho chondrocytu rastovej platničky, u ktorého došlo k inaktivácii génov zapojených do syntézy proteoglykánu (heparánsulfát – norma – modulátor enchondrálnej osifikácie)
- PATOLÓGIA:
 - rôzne nápadné výrastky v miestach, kde sa nachádza rastová platnička
 - hyalínna chrupavka tvorí „čapičku“
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - osteochondromy sa zväčšujú v období rastu skeletu, potom sa ich veľkosť nemení
 - mnohé zostávajú klinicky nemé
 - objemnejšie osteochondromy sa prejavujú zdurením, prípadne palpačnou citlivosťou okolitých mäkkých tkanív

- pri fraktúre stopky odlomená hlavička nádoru dráždi mäkké tkanivo v blízkosti kĺbu – zánet
- vzácne môže dôjsť k malígnej transformácii chrupavčitej čapičky – sekundárny chondrosarkom (vzácne)
 - ak veľkosť chondrogénnej čapičky presiahne 2cm

CHONDROBLASTOM

- vzácny benígny nádor
- ojedinele môže metastázovať do pľúc
- postihuje adolescentov a mladých dospelých
- typicky rastie v epifýzach dlhých kostí (najčastejšie koleno)
 - väčšinou v tesnom susedstve kĺbnej plochy
 - v pokročilých prípadoch hrozí zrútenie kĺbu s následnou ťažkou deformujúcou artrózou

CHONDROSARKOM

- 3. najčastejší primárny malígny nádor kostí (po plazmocelulárnom myelome, osteosarkome)
- zahŕňa skupinu lézií s odlišným biologickým chovaním
- viac ako 90% - tzv. konvenčný chondrosarkom (väčšinou low grade)
- vzniká u starších pacientov
- **KONVENČNÝ CHONDROSARKOM**
 - typicky sa vyskytuje v kostiach trupu (panva, rebrá), dlhých kostiach končatín alebo v lopatke
 - vyskytuje sa u dospelých pacientov (väčšinou + 50 rokov)
 - grade je najdôležitejší prognostický ukazovateľ
 - ETIOPATOGENÉZA:
 - vzniká väčšinou de novo (primárny chondrosarkom)
 - vzácne sekundárne chondrokarcinomy
 - na podklade preexistujúcej benígnej chrupavčitej lézie (enchondrom, enchondromatóza)
 - vzácnejšie malignizácia chrupavčitej čapičky osteochondrómu
 - obvykle postihuje mladších jedincov (x primárny chondrosarkom)
 - časť pacientiek s estrogén – pozitívnym karcinómom prsníka má zvýšené riziko vzniku konvenčného chondrosarkomu
 - PATOLÓGIA:
 - MAKROSKOPICKY: splyvajúce noduly chrupavčitého tkaniva lesklej belavej farby a modravými odleskami
 - dôležité je zhodnotiť vzťah nádoru ku kortikálnej oblasti (deštrukcia kortikalis, invázia do kortikálnej kosti)
 - stupeň diferenciácie:
 - G1 – LOW GRADE – dobre diferencovaný nádor
 - G2 – stredne diferencovaný nádor
 - G3 – HIGH GRADE – nízko diferencovaný nádor
 - KLINICKÝ PRIEBEH:
 - bolesť – typicky prerušovaná, vystupňovaná v noci
 - pri lokalizácii v bedrovej kosti – chondrosarkom narastá do veľkých rozmerov – rezistencia v dutine brušnej
 - dlhé kosti – patologické fraktúry, obmedzenie pohyblivosti kĺbov
 - u recidivujúcich lézií – tendencia k postupnému zvyšovaniu stupňa malignity
 - low – grade chondrosarkomy sa postupne transformujú do high grade nádorov
- **DEDIFERENCOVANÝ CHONDROSARKOM**
 - vysoko malígny
 - bifázický – low grade chondrosarkom + high grade malígny nechrupavčitý tumor (najčastejší nediferencovaný sarkóm alebo osteosarkom)
 - rýchlo a masívne metastázuje do pľúc
 - nekrózy, hemoragie

OBROVSKOBUNKOVÝ NÁDOR KOSTÍ (OBN)

- lokálne agresívny tumor tvorený zmesnou populáciou jednojadrových nádorových buniek a obrovských mnohjadrových buniek typu osteoklastov

- nádor neistého biologického chovania
 - o málokedy metastázuje, ale rastie lokálne agresívne (osteolýza)
- relatívne vzácny tumor
- typicky v epifýzach dlhých kostí
 - o najmä oblasť kolenného kĺbu, ďalej v distálnom konci rádia a proximálnej epifýze humeru
 - o často je tu umiestnený excentricky
- postihuje dospelých pacientov – najčastejšie okolo 30 rokov
- vzácne môže zakladať sekundárne ložiska v pľúcach (v súvislosti s chirurgickým zákrokom)
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o nádorové bunky produkujú mediátor pre diferenciáciu a aktiváciu osteoklastov – indukcia osteoklastogenézy
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o bolesť, zdureníe a obmedzenie pohybu v susednom kĺbe
 - o vzácne patologické fraktúry
 - o agresívnym lokálnym rastom dochádza k rozšíreniu kontúry postihnutej časti kosti + prerastanie do okolitých mäkkých tkanív (nie je známka malignity)
 - o asi u 1% dochádza ku skutočnej malignizácii tumoru

OBROVSKOBUNKOVÝ NÁDOR ŠLACHOVEJ POŠVY

- upína sa na šľachu – pohybuje sa so šľachou
- lokálne deštruuje tkanivo, väčšinou nemetastázuje
- dôležité je kompletne chirurgické odstránenie

EWINGOV SARKOM

- vysoko malígny mezenchymálny kostný nádor z malých modrých buniek
- môže primárne vyrastať aj v extraskeletálnych mäkkých tkanivách
- typicky postihuje deti a adolescentov
 - o 3. najčastejšia malignita kostí (po ALL, osteosarkóme)
- môže sa vyskytovať v ktorejkoľvek časti skeletu
 - o najčastejšie diafýzy dlhých kostí a panvovej kosti
 - o typicky postihuje dreňovú dutinu kosti
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o vznik z nediferencovanej mezenchymálnej bunky, ktorá má potenciál k čiastočnému vyzrievaniu neuroektodermálnym smerom
- PATOGENÉZA:
 - o zle ohraničený deštruktívny proces v dreňovej dutine
 - o nádorová infiltrácia má kašovitú konzistenciu a makroskopicky napodobňuje hnis
 - o tumor býva čiastočne nekroticky a prekrvácany
 - o makroskopicky môže pripomínať hnisavú osteomyelitídu
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o výrazná bolestivosť postihnutej kosti
 - o často spojené so zvýšenou teplotou
 - o pokročilé prípady – propagácia do extraoseálnych mäkkých tkanív
 - o extrémne agresívny tumor s vysoko metastatickým potenciálom a tendenciou k lokálnym recidívam
 - metastázy do pľúc a do kostí (u ¼ pacientov v dobe diagnózy)
 - o prognóza sa odvíja od mnohých faktorov (70% pacientov dlhodobo preživa)

CHORDOM

- 4. najčastejší primárny malígny nádor kosti charakterizovaný notochordálnou diferenciáciou
- postihuje dospelých pacientov starších ako 40 rokov
- väčšinou vyrastá v sakrokokcygeálnej oblasti, v kostiach lebečnej báze alebo v telách stavcov
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o pravdepodobne vyrastá z embryonálnych zvyškov notochordu
 - o väčšinou vzniká sporadicky
- PATOLOGIA:

- MAKROSKOPICKY: gelatinózne hlienovité oblasti a úseky chondroidného vzhľadu
- KLINICKÝ PRIEBEH, KOMPLIKÁCIE:
 - chordom rastie pomaly, ale lokálne agresívne
 - symptómy vyplývajú z primárnej lokalizácie nádoru – bolesť
 - príznaky spôsobené útlakom okolitých štruktúr – neurologický deficit, diplopia, poškodenie fyziologických funkcií (zápcha, dysúria)
 - môže metastázovať do pľúc, kostí, LU a do podkožia
 - úmrtie väčšinou nastáva v dôsledku lokálneho poškodenia vitálnych štruktúr (najmä v oblasti bázy lebnej)

SYNOVIÁLNY SARKÓM

- nádor neistej histogenézy
- asi 10% všetkých sarkómov
- LOKALIZÁCIA: mäkké tkanivo končatín, v okolí veľkých kĺbov – kolenný kĺb, hrudná stena, pľúca
- mladí dospelí pacienti – 20 – 40 rokov
- MIKROSKOPICKY: bifázický a monofázický
- PROGNOZA:
 - agresívny nádor
 - často hematogénne metastázy

NÁDORY KÍBOV

- kĺbné tkanivá a juxtaartikulárne – mezenchymálne nádory
 - najčastejšie hemangiomy, lipomy, schwannomy, neurofibromy
- vnútro kĺbov raritne zasahujú kostné tumory (napr. chondroblastom, obrovskobunkový kostný tumor)
- primárne postihnutie synoviálnej membrány vzácne (difúzny typ tenosynoviálneho obrovskobunkového tumoru)

TENOSYNOVIÁLNY OBROVSKOBUNKOVÝ TUMOR (DIFÚZNY TYP)

- „pigmentovaná vilonodulárna synovitída“
- lokálne deštruktívna proliferácia histologicky identická s obrovskobunkovým nádorom kostí
- typicky v kolennom alebo bedrovom kĺbe
- u jedincov mladších ako 40 rokov
- synoviálna membrána je zhrubnutá s uzlovitými výbežkami, fokálne býva patrná hnedá hemosiderínová pigmentácia
- KO: bolesť, zdurenie, obmedzenie pohybu kĺba
- hrozia recidívy a rozvoj sekundárnej osteoartritídy

SYNOVIÁLNA CHONDROMATÓZA

- nie je pravý nádor – difúzna chrupavkovitá metaplázia z nejasných príčin
- postihuje šľachové pošvy a vnútrokľbové tkanivo
- typicky rastie v oblasti veľkých nosných kĺbov (najčastejšie koleno)
- synoviálna membrána je deformovaná mnohopočetnými uzlíkmi, ktoré sa postupne odlučujú a uvoľňujú sa do vnútra kĺbu
- KO: bolesť, zdurenie a obmedzená hybnosť kĺbu
- KOMPLIKÁCIE:
 - trvalé poškodenie kĺbných štruktúr
 - rýchlo progredujúca osteoartritída
 - vzácne malignizácia – infiltrácia do okolitých tkanív vrátane kostí

FIBROCYSTICKÉ ZMENY

- jedna z najčastejších lézií prsnej žľazy
- = „*dysplázia prsnej žľazy, fibrózna/fibrocystická mastopatia, fibrocystické ochorenie*“
- prosté fibrocystické zmeny nie sú prekanceróza
- postihuje viac ako 2/3 populácie postmenopauzálnych žien
- spravidla bez klinických príznakov
- spravidla vznikajú v perimenopauzálnom veku alebo postmenopauzálnom veku
 - o súvisí s nepravidelnou involúciou (atrofiou) žľazového parenchýmu
- dochádza ku zmnoženiu väziva -> tvorí hmatné uzly
 - o dochádza ku cystickej dilatácii vývodov a stagnácii sekrétu
 - o výstelka cýst naberá apokrinného vzhľadu = APOKRINNÁ METAPLÁZIA
 - o niekedy dystrofická kalcifikácia
- môže dôjsť k zvýšenej proliferácii epitelu vývodov = DUKTÁLNA HYPERPLÁZIA alebo lobulov = LOBULÁRNA HYPERPLÁZIA v dôsledku nerovnováhy v hormonálnej stimulácii (prevaha estrogénu nad gestagénmi v období menopauzy)
 - o ak bez atypíí = TYPICKÁ HYPERPLÁZIA
 - o ak dôjde k proliferácii izolovaného bunkového klonu = tzv. ATYPICKÁ HYPERPLÁZIA (duktálna alebo lobulárna)
 - prekancerózne stav
- výhradne mikroskopická diagnostika

ĎALŠIE NENÁDOROVÉ LÉZIE PRSNÍKA

ADENÓZA

- častá benígna proliferatívna lézia
- vzniká typicky v 30 – 40 rokoch
- žľaza si zachováva pôvodné mikroskopické usporiadanie
- dochádza ku zmnoženiu acinárnych štruktúr a k celkovému architektonicky neusporiadanému rastu
- objemnejšie ložiska môžu byť hmatné = tzv. adenózový tumor
 - o pseudotumorózne lézie
 - o často združené s mikrokalcifikáciami
- MAKROSKOPIA:
 - o nenápadné ložisko (často nie je možné identifikovať)
 - o väčšie ložiska – neohraničené, elastické konzistencie, odlišné od karcinómu
- MIKROSKOPIA:
 - o podtypy adenózy: sklerozujúca (najčastejšia), tubulárna, mikroglandulárna, apokrinná
 - nelíšia sa od seba klinicky ani prognosticky

RADIÁLNA JAZVA

- = radiálna či komplexná sklerozujúca lézia
- relatívne častý benígny proliferatívny proces prsnej žľazy
- nemá prekancerózne potenciál
- väčšina prípadov je mikroskopickej veľkosti (do 3mm)
 - o hmatné prípady sú vzácne
- MAKROSKOPIA:
 - o spravidla nie je možné rozoznať v teréne fibrózne zmenenej žľazy
 - o väčšie lézie – ohraničené, cípaté, tuhšia konzistencia, žltavej farby, neodlíšiteľné voľným okom od karcinómu
 - o imituje karcinóm prsníka

LIPOFAGICKÝ GRANULOM

- nie je ochorenie vlastnej žľazy
- regresívne reaktívne zmeny v tukovej strome prsníka
- ak dôjde k ložiskovej nekróze tuku (trauma), vznikajú pseudocysty vyplnené tukom = tzv. olejové cysty (ALE! nie sú cysty, ale pseudocysty)
 - o nekroza sa hojí fagocytózou tukových kapénok s následnou akumuláciou lipofágov a jazvením
 - o časté sú dystrofické kalcifikácie

- benígna povaha
- MAKROSKOPIA:
 - o palpačne hmatný
 - o mamograficky napodobňuje ložisko karcinómu (nebolestivé centrálne zjazvené neostré alebo cípaté ložisko s mikrokalcifikáciami)
 - vyžaduje histologické overenie

INFARKT PRSNEJ ŽLAZY

- vzácne
- spontánne – žľaza sa veľmi rýchlo zväčšuje (tehotenstvo, laktácia)
- MAKROSKOPIA:
 - o tuhé, neostré ohraničené ložisko, väčšinou bolestivé
- klinicky sa podobá rýchlo rastúcemu karcinómu
- môže vzniknúť v súvislosti s liečbou (pacientky s defektom proteínu C, ktoré začnú užívať warfarín)

IATROGÉNNE ZMENY PO ZAVEDENÍ PRSNÝCH IMPLANTÁTOV

- obsah implantátu môže vyvolávať obrovskobunkový granulomatózny zánet nasledovaný jazvením so vznikom väzivovej slupky (tzv. kapsuly)
- niekedy sa môže vytvoriť priestor medzi implantátom a kapsou v tkanive
 - o priestor sa vyplní tkanivovým mokom
 - o implantát sa v priestore môže pohybovať – chronické mechanické dráždenie steny – vznik tzv. SYNOVIÁLNE METAPLÁZIE
- kvapôčky silikónového oleja drenované do spádových lymfatických uzlín vyvolávajú výrazné zväčšenie uzlín s prítomnosťou obrovských mnohояdrových buniek (tzv. SILIKÓNOVÁ LYMFADENOPATIA)

BENIGNÉ NÁDORY

FIBROADENOM A TUBULÁRNY ADENOM PRSNÍKA

- najčastejší benígny nádor prsníka, bifazický (fibroepiteliálny)
- vychádza zo štruktúr terminálnej duktulo – lobulárnej jednotky
- vyskytuje sa najčastejšie u žien v priebehu FERTÍLNEHO VEKU (väčšina vzniká pred 30. rokom života)
- MAKROSKOPIA, KLINIKA:
 - o pomaly rastúce nebolestivé ložisko
 - o voľne pohyblivé voči okoliu
 - o väčšinou nepresahuje veľkosť 3cm (menej často viacpočetné väčšie ložiska)
 - o DOBRE ohraničený, môže byť opúzdrený, s hladkým povrchom, belavej farby, elastickej konzistencie
 - o u dlhotrvajúcich nádorov – hyalinizácia, dystrofická kalcifikácia – nádor je kameňovo tuhý (benígne nádory sú tuhé ale elastické! X malígne nádory – tvrdé)
- MIKROSKOPIA
 - A) INTRAKANALIKULÁRNY FIBROADENOM (štrbinovité priestory lemované výstelkou z myoepitelií a buniek výstelky vývodov, stroma vypĺňa priestory medzi epiteliálnymi vývodmi)
 - B) PERIKANALIKULÁRNY FIBROADENOM (tubulárne štruktúry obdobnej úpravy, stroma rastie cirkulárne okolo)
 - C) TUBULÁRNY ADENOM = prevaha/výhradný výskyt čisto tubulárne usporiadaných partií
- pri nekompletnom odstránení môže fibroadenom lokálne recidivovať
- malígna transformácia sa nevyskytuje
- tzv. KOMPLEXNÉ FIBROADENOMY
 - o obsahujú okrsky proliferatívnych zmien
 - o nádory s okrskami atypickej hyperplázie môžu mať prekancerózne charakter

LAKTAČNÝ ADENOM PRSNÍKA

- u fibroadenomu či tubulárneho adenomu môže v priebehu tehotenstva a laktácie dôjsť k tzv. laktačnej premene
 - o = luminálne bunky vykazujú sekreторické rysy a produkujú sekrét odpovedajúci mlieku
- nádor sa spravidla zväčší, stáva sa palpačne citlivým
- riziko malígnej transformácie sa nezvyšuje

PAPILOM PRSNÍKA

- 2. najčastejší benígny nádor prsníka
- charakterizovaný prítomnosťou dvoch vrstiev nádorových buniek
- môžu vznikať v akomkoľvek veku (najčastejšie 40 – 50 rokov)
- vznikajú v prsníku buď centrálné (vo veľkých vývodoch) alebo periférne (v menších vývodných vetvách)
- CENTRÁLNE PAPILOMY
 - o hmatné ložisko často s regresívnymi zmenami (nekróza, fibróza)
 - o môže byť zdrojom krvácania do vývodu
 - o častý príznak – serózna, serosanguinolentná či krvavá sekrécia z bradavky
- PERIFÉRNE PAPILOMY
 - o menšie, nehmatné ložisko
 - o prítomnosť sekrécie z bradavky je vzácna
- v papilómoch často dochádza k regresívnym zmenám
 - o často je dlaždicovobunková metaplázia povrchového epitelu, mikrokalcifikácia
 - o tzv. pseudoinvázia = stav, ktorý mikroskopicky napodobuje pravý invazívny rast
- PROGNOZA je priaznivá:
 - o k malígnej transformácii dochádza vzácne (spravidla z nich vzniká karcinóm in situ = DCIS)
 - o malígna varianta papilomu = PAPILOKARCINOM vzniká takmer výhradne de novo

VZÁCNEJŠIE BENÍGNE NÁDORY PRSNÍKA

- vzácne lézie bez malígneho potenciálu
- EPITELOVÉ nádory (napr. adenom bradavky, adenomyoepiteliom, pleomorfný adenom)
- MEZENCHYMÁLNE nádory (napr. lipom, hemangiom, myofibrosarkom)
- NEUROEKTODERMÁLNE nádory (napr. neurofibrom, neurinom)
- HEMATOGENNE nádory (napr. tzv. pseudolymfom bradavky)

MALÍGNE NÁDORY

KARCINOM PRSNÍKA

- najčastejšia epitelová malignita žien v rozvinutých zemiach (cca ¼ všetkých malignít u žien)
 - o incidencia výrazne stúpa s vekom
 - o vplyv environmentálnych faktorov
- etiológia je multifaktorálna
- RIZIKOVÉ FAKTORY:
 - o familiárny výskyt (genetické faktory)
 - 15 – 20% prípadov (skoro každý nádor má cca 10%)
 - zárodočná mutácia génu BRCA1, BRCA2 (ale existuje celá rada ďalších génov – PTEN, TP53 atď.)
 - o západný štýl života (diéta, nedostatok pohybu)
 - o obezita
 - ženy s vysokým BMI v premenopauze majú nižší výskyt karcinómu prsníka
 - obézne ženy majú často anovulačné cykly – nižšia koncentrácia pohlavných hormónov
 - obézne ženy v postmenopauzálnom veku majú ľahko zvýšené riziko vzniku karcinómu prsníka
 - o fajčenie, alkohol
 - o expozícia pohlavným hormónom
 - endogénny pôvod (estrogény)
 - exogénny pôvod
 - vplyv predlžovania expozície prsnej žľazy hormónom – predĺžený reprodukčný cyklus (skoré menarché, neskorá menopauza, nuliparita) zvyšuje riziko vzniku karcinómu prsníka
 - hormonálna antikoncepcia má minimálny efekt na zvýšenie rizika vzniku karcinómu prsníka
 - o PREKANCERÓZNE STAVY
 - väčšina karcinómov prsníka vzniká na podklade prekanceróz
 - atypická duktálna/lobulárna hyperplázia
 - lobulárny/duktálny karcinóm in situ
 - u časti dochádza k dystrofickým kalcifikáciám (možné diagnostikovať na mamografe – len malá časť)
 - nehmateľné lézie
 - o štýl života (nízka fyzická aktivita, reprodukčné chovanie)
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o vpáčenie bradavky (retrakcia)
 - o výtok z bradavky
 - o zarudnutie
 - o „pomarančová koža“
 - o palpačný nález (samovyšetrenie prsníka)
 - o axilárna lymfadenopatia
 - o asymetria prsníka
 - o bolesť prsníkov či bradavky
 - o neskoršie príznaky – únava, nechutenstvo, chudnutie
- DIAGNOSTIKA
 - o MAMOGRAFIA (RTG)
 - raz za 2 roky, ženy nad 40 rokov – screening
 - hľadanie mikrokalcifikácií
 - o mladšie pacientky – sonografia
 - o MRI
 - o BIOPSIA TKANIVA – prevádza sa pod UZ
- odber vzorku tkaniva (peroperačne/terapia)
 - o pre šetriaci výkon – PŠV (lumpektómia, segmentektómia)
 - o mastektómia
- PREKURZOROVÉ LÉZIE
 - o karcinóm in situ = duktálny x lobulárny
 - DCIS = duktálny karcinóm in situ
 - LCIS = lobulárny karcinóm in situ
 - o = prekursorové lézie pre všetky karcinómy prsníka (neplatí, že z DCIS vzniká len duktálny karcinóm a naopak)

- 2 základné skupiny karcinómu prsníka:
 - INTRADUKTÁLNY/INTRALOBULÁRNY KARCINOM (carcinoma in situ)
 - nádorové elementy sú lokalizované výhradne v preformovaných priestoroch vývodov
 - nemôžu metastázovať
 - INVAZÍVNY KARCINOM
 - prienik nádorových buniek cez bazálnu membránu do okolitej stromy
 - prístup ku krvným aj lymfatickým cievam – METASTATICKÉ ŠÍRENIE
 - LYMFOGÉNNE METASTÁZOVANIE – do najbližších spádových regionálnych lymfatických uzlín
 - prvá uzlina v tejto dráhe = sentinelová uzlina
 - najmä axilárne uzliny
 - nádory blízko strednej čiary – parasternálne uzliny
 - môžu prenikať aj do krvného obehu
 - HEMATOGÉNNE METASTÁZOVANIE (bez predchádzajúceho postihnutia LU) – najčastejšie do pľúc, kosti, jater a mozgu
 - POROGÉNNE ŠÍRENIE – v prípade sekundárneho postihnutia pľúc – diseminácia po pleure (karcinomatózna pleuritída, perikarditída)
- MOLEKULÁRNE SUBTYPY KARCINÓMU PRSNÍKA
 - nádorové bunky môžu exprimovať (ako normálne bunky prsnej žľazy) hormonálne receptory – estrogénové a progesterónové
 - ak pozitívne (>1%) – hormonálna liečba
 - negatívne/nízka expresia (<1%) – chemoterapia
 - nádor môže exprimovať membránový receptor HER – 2/neu (HER 2)
 - patrí do skupiny receptorov pre epidermálny rastový faktor (EGFR)
 - je zvýšene exprimovaný asi u 15% invazívnych nádorov
 - vedie k trvalej aktivácii signálnych dráh, ktoré sú zodpovedné za rýchlu proliferáciu, nesmrteľnosť nádorových buniek, angiogézu a atď.
 - HER2 pozitívne karcinómy sú zreteľne agresívnejšie
 - amplifikácia HER2 – zablokovanie receptora
 - imunohistochemické vyšetrenie, cytogenetické vyšetrenie (FISH)
 - liečba: monoklonálna protilátka (napr. trastuzumab)
 - prognóza je horšia, ale dobrá reakcia na liečbu
 - prediktívne markery – ER, PER, MIB, HER2
 - 3 základné skupiny invazívnych karcinómov prsníka podľa expresie hormonálnych receptorov a HER2
 1. LUMINÁLNE (hormonálne – dependentné) karcinómy
 - TERAPIA: blokácia estrogénových receptorov (antiestrogény)
 2. HER2 pozitívne karcinómy
 - TERAPIA: protilátky proti HER2 receptoru
 3. TRIPLE (trojito) negatívne karcinómy
 - rýchlo proliferujúce, vysoko agresívne
 - TERAPIA: chemoterapia

DUKTÁLNY KARCINOM IN SITU (DCIS)

- = duktálna intraepiteliálna neoplázia (DIN)
- = nenádorová lézia tvorená malígnymi epiteliálnymi bunkami, ktorých rast je obmedzený výhradne na vývody a prípadne na terminálne duktulo – lobulárne jednotky prsnej žľazy („kancerizácia lobulov“)
- nedochádza k prieniku nádorových buniek cez bazálnu membránu do stromy
- na základe prítomnosti výrazných jadrových atypii rozlišujeme:
 1. HIGH GRADE DCIS (DCIS grade 3) – DCIS s nízkym stupňom diferenciácie
 - agresívny s vysokou tendenciou prechodu do invazívneho karcinómu
 2. NON – HIGH GRADE DCIS
 - bez jadrových atypii, priaznivejšia prognóza
 - DCIS grade 1 (bez centrálnej nekrózy) – extrémne nízke riziko invázie
 - DCIS grade 2 (s nekrozou – tzv. komedonekróza – mikrokalcifikácie)

- **MAKROSKOPIA:**
 - o takmer vždy nehmatná lézia (mamografia je jediná metóda ako ju preukázať)
 - o môže postihovať veľké vývody – sekrécia z bradavky
 - o vzácne kožné zmeny bradavky (prerastanie intraepiteliálne do epidermis) = PAGETOVA CHOROBA BRADAVKY
- DCIS predstavuje spravidla skorú formu karcinómu prsníka = tzv. non – obligátny prekursor
 - o v niektorých prípadoch k prechodu do invazívneho karcinómu vôbec nedôjde
 - o u nádorov dobre diferencovaných (grade 1) dochádza k prechodu do invazívneho karcinómu po zhruba 15 rokoch, u nízko diferencovaných DCIS je interval kratší (cca 5 rokov) – čím nižšie grade, tým lepšia prognóza
- pri nedostatočnom odstránení nádoru dochádza k lokálnej recidíve
 - o v 1/2 prípadov charakter DCIS, zvyšok tvorí invazívne karcinómy

LOBULÁRNY KARCINOM IN SITU = LCIS

- lobulárna intraepitelová neoplázia (LIN)
- = skupina lézií vznikajúcich primárne v terminálnej duktulo – lobulárnej jednotke
- pre diagnózu je zásadné, že nikde nesmie byť zachytený prienik nádorových buniek cez bazálnu membránu
- je charakterizovaný proliferáciou buniek, ktoré postrádajú známky kohezivity (súdržnosti)
 - o bunky postupne vyplňajú a dilatujú jednotlivé lobuly
 - o neskôr sa šíri do príslušných vývodov
 - o za dyskohezivitu buniek je zodpovedná strata expresie E – cadherinu na povrchu nádorových buniek
 - v dôsledku straty funkcie génu CDH1
- **MAKROSKOPIA:**
 - o nehmatná lézia
 - o väčšinou nie je združená s mikrokalcifikáciami (nie je možné zachytiť na mamografe) – väčšinou ako náhodný nález v punkčnej biopsii či chirurgickom resekáte
- priaznivá prognóza
- pacientky majú zvýšené riziko vzniku INVAZÍVNEHO KARCINOMU PRSNÍKA = tzv. indikátorová lézia

INVAZÍVNY KARCINOM PRSNÍKA

- je charakterizovaný infiltratívnym rastom čepov nádorových buniek v strome
- nádor získava prístup ku krvným a lymfatickým cievam – možnosť metastázovať
- **MAKROSKOPIA:**
 - o v nádoroch dochádza k tvorbe reaktívnej väzivovej (tzv. desmoplastickej) stromy
 - o neostré ohraničenie nádoru
 - o pohmatovo tuhá konzistencia, fixácia k okolitému tkanivu, vťahnutie kože nad nádorom, retrakcia (inverzia) bradavky
- tzv. zánetlivý (inflatórny) karcinóm prsníka
 - o málo častý typ, extrémne agresívny
 - o nádor nevytvára solídne ložisko
 - o masívne postihuje lymfatické cievy (karcinomatózna lymfangiopatia) – edém prsníka, zarudnutie
 - vzhľad napodobňuje akútnu mastitidu (nereaguje na ATB liečbu – nutná biopsia, možné zachytiť len v LU, netvorí ložisko)
 - o spravidla HER2 pozitívne
 - o nepriaznivá prognóza (agresívny, pokročilý v dobe diagnózy)
- **KLASIFIKÁCIA:**
 1. INVAZÍVNY DUKTÁLNY KARCINOM
 - karcinóm NST (no special type)
 - 70% všetkých invazívnych karcinómov – najčastejší
 - prognostické ukazovatele – grade, stage, expresia hormonálnych receptorov a HER2 (+ rozhoduje o liečbe)
 - šírenie – hematogénne, lymfogénne, porogénne
 - o intraepiteliálne šírenie - Pagetova choroba bradavky
 2. INVAZÍVNY LOBULÁRNY KARCINOM
 - najčastejší (10 – 15% invazívnych karcinómov)

- typická je expresia E-cadherinu na povrchu nádorových buniek, ktoré potom rastú v strome dyskohezívne, infiltratívnym rastom, často v jednobunkových radoch („fenomén husieho pochodu“)
- o prístup ku krvným a lymfatickým cievam – metastázovanie
- nízka kohezivita je zodpovedná za metastázovanie (sliznica GIT, endometria, mozgových plien a atď.)

3. VZÁCNEJŠIE TYPY

- sú prognosticky priaznivé
- TUBULÁRNY KARCINOM – hormonálne dependentný, pomaly rastúci, neskôr metastázujúci
- MUCINÓZNY KARCINOM – typický u starších žien, hormonálne dependentný
- PAPILÁRNY KARCINOM – tvorený výhradne epitelialnymi bunkami
- prognosticky nepriaznivý vzácnejší karcinóm
 - o tzv. MEDULÁRNY KARCINOM – heterogénna skupina nádorov zahrňujúca karcinómy so sarkomatoidnou diferenciáciou, choroidnou, či dlaždicobunkovou diferenciáciou
 - triple negatívne nádory s vysoko agresívnym chovaním

PAGETOVA NEMOC BRADAVKY

- v naprostej väčšine prípadov ide o spôsob šírenia ductálneho karcinómu prsníka
 - o vo viac ako 1/2 prípadov ide o invazívny ductálny karcinóm (väčšinou nízko diferencovaný)
 - o ďalších cca 30 – 40% - high grade DCIS
 - o menej ako 10% - bez preukázateľného karcinómu
- KLINICKÝ OBRAZ
 - o nehojace sa zmeny na koži dvorca a bradavky
 - o koža je zarudlá s eróziami, krustami či rohovitými šupinami (makroskopicky – droľivé krusty)
 - o napodobňuje mnoho mesiacov trvajúci ekzém či dermatitídu doprevádzanú svrbením a krvácaním
 - o v niektorých prípadoch je možné pod bradavkou hmatat' tuhé nádorové ložisko
- podstatou kožných zmien je INTRAEPITELIÁLNE (intraepidermálne) šírenie buniek ductálneho karcinómu
 - o nádorová infiltrácia vedie k reaktívnym zmenám epidermis (hyperkeratóza) a jej ulcerácie
 - o vzhľadom k prítomnosti nádorovej infiltrácie sa defekty nehoja
- u viac ako 80% je možné preukázať expresiu HER2
- nutné indikovať mamografiu – vylúčenie karcinómu prsníka

PHYLLOIDES TUMOR

- bifazický fibroepiteliálny nádor napodobujúci intrakanalikulárny fibroadenom s epitelovou zložkou (vždy benígne) a stromálnou mezenchymálnou zložkou (jej charakter rozhoduje o biologickom chovaní)
 - o zmiešaný fibroepiteliálny nádor (rovnaká skupina s fibroadenomom – benígny nádor)
 - o môže byť benígny, border-line aj malígny
- vzácny nádor
- typicky sa vyskytuje u žien medzi 40. – 50. rokom
- rastú spravidla rýchlo, sú nebolestivé, pohmatovo elastickej konzistencie
- MAKROSKOPIA:
 - o prítomnosť štrbinovitých priestorov medzi uzlami väziva
 - niekedy môžu svojim tvarom pripomínať cievnu kresbu na javorom liste
- dochádza k lokálnej recidíve (najmä pri neúplnom odstránení)
- metastázy sú vzácne (v malígnych prípadoch)
 - o takmer sa nestretávame s metastázovaním do uzlín
 - o šírenie je výhradne hematogénne – najčastejšie do pľúc a kostí

PATOLOGIA MUŽSKÉHO PRSNÍKA

- GYNEKOMASTIA
 - o relatívne bežné nenádorové ochorenie mužskej prsnej žľazy
 - o vyskytuje sa v ktoromkoľvek veku (častejšie v puberte a potom v 60. – 70. rokoch)
 - o hyperplázia stromy a epitelu vývodov
 - reaktívny proces
 - nepredstavuje zvýšené riziko karcinómu prsníka
 - o reverzibilné lézie väčšinou vymiznú spontánne

- v prípadoch kedy pretrváva, či robí klinické obtiaže (bolesť, kozmetický defekt), je postihnutá žľaza odstránená
- príčinou je hormonálna dysbalancia
 - častejšie sa preto vyskytuje v puberte, u pacientov s jaternou cirhózou, u hormonálne liečených pacientov
 - častejší je výskyt u fajčiarov marihuany a u športovcov užívajúcich anabolické steroidy
- MAKROSKOPIA:
 - prsná žľaza je zväčšená, tuhšia, pružnej konzistencie, neohraničená

- KARCINOM MUŽSKÉHO PRSNÍKA

- je vzácny, histologicky identický so ženským karcinómom prsníka
- najčastejšie ide o INVAZÍVNY DUKTÁLNY KARCINOM (NST), prípadne papilokarcinóm
 - invazívny lobulárny karcinóm je veľmi vzácny (rovnako ako ostatné histologické typy)
- väčšina je hormonálne dependentná (s expresiou estrogénových a progesterónových receptorov)
- vyskytuje sa v priemere vo vyššom veku ako u žien (67 rokov vs. 61 rokov u žien)
 - vyšší výskyt u obéznych mužov, u mužov s kryptorchizmom, s poškodením varlat v rámci vírusovej orchitídy (príušnice) alebo traumou
 - častejšie sú postihnutí muži s jaternou cirhózou, diabetom a hypotyreózou, tiež pacienti liečení hormonálnymi prípravkami (napr. terapia karcinómu prostaty)
 - vyšší výskyt u mužov s gynekomastiou
- ETIOLOGIA:
 - geneticky podmienených je asi 20% prípadov (BRCA1/2, KLINEFELTEROV SYNDROM)
 - vplyv hormónov
 - faktory vonkajšieho prostredia
- MAKROSKOPIA
 - unilaterálne tuhé neostré ohraničené belavé ložisko, nepohyblivé
 - často fixované ku koži, prípadne ku svalu
 - obojstranný výskyt je veľmi vzácny
- KO: krvavá sekrécia z bradavky
- prognóza sa určuje podľa štádia (TNM) a grade nádoru
 - väčšinou nepriaznivá (neskorá diagnóza)

- ANGIOSARKOM PRSNÍKA

- vzniká extrémne vzácne
- väčšinou ide o následok ožiarenia prsného tkaniva (terapia karcinómu prsníka)

PORUCHY FUNKCIE ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

- poruchy funkcie štítnej žľazy (najmä zníženie funkcie) sú najčastejšími patologickými stavmi endokrinného systému vôbec

HYPERTYREÓZA A TYREOTOXIKÓZA

- = hypermetabolické stavy kvôli zvýšeným hladinám voľného cirkulujúceho T₃ a T₄
- TYREOTOXIKÓZA = hyperfunkcia štítnej žľazy so zvýšenými účinkami tyreoidálnych hormónov z exogénneho zdroja alebo pri expozícii veľkým dávkam jódu (lieky), príp. prechodné aktivácie štítnej žľazy (zánety)
- TYREOTOXICKÉ PRÍZNAKY
 - o celkové príznaky – urýchlenie metabolizmu, úbytok hmotnosti, koža je teplá, opotená, pacient neznáša teplo
 - o psychická dráždivosť – neklud, nesústredenosť, nespavosť, hyperreaktívna, hypomania, nervozita, emočná labilita, chýba súhyb viečka pri pohľade dole (GRAFEHO PRÍZNAK)
 - o postihnutie GIT – prujmy, malabsorpcia
 - o postihnutie KVS – tachykardia, palpitácie, arytmia (riziko fibrilácie)
 - o neuromuskulárne postihnutie – svalová slabosť, tres
 - o neliečená tyreotoxikóza môže vyústiť v nebezpečnú TYREOTOXICKÚ KRÍZU s poruchami srdcového rytmu (až zlyhanie obehu)
- MORFOLOGICKÉ PREJAVY:
 - o chudé
 - o komplex zmien najmä v myokarde = TYREOTOXICKÁ KMP, v kostrovom svale = TYREOTOXICKÁ MYOPATIA
- PRÍČINY TYREOTOXIKÓZY
 - o väčšinou sa týkajú štítnej žľazy – difúzna toxická struma (Graves – Basedowova nemoc), toxický adenom, toxická viacuzlová struma, jód, zánety
 - o diagnostikuje sa najmä pomocou hladiny TSH – u tyreotoxikózy je znížená (až k nule)
 - o výnimka – TSH secernujúci hypofyzárny adenom

HYPOTYREÓZA

- znížená funkcia štítnej žľazy
- DETSKÁ FORMA – kretinizmus / DOSPELÁCKA FORMA – myxedém

KRETENIZMUS (vrodená hypotyreóza)

- ENDEMICKÝ KRETENIZMUS – spôsobený faktormi prostredia (hl. nedostatok jódu)
- SPORADICKÝ KRETENIZMUS – individuálne faktory (vrodený enzymatický defekt, agenéza, hypoplázia)
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o vyústi najmä v poruchy vývoja mozgu s neurologickými defektami (slaboduchosť, hluchonemota)
 - o charakteristický rys tváre – tupý výraz s hypomimiou
 - o často sa vyskytuje umbilikálna hernia
 - o poruchy rastu (tyreoidálne trpaslíctvo)
 - o retardácia sexuálneho vývoja

MYXEDÉM (adultná hypotyreóza)

- vyskytuje sa častejšie u žien
- ETIOLÓGIA:
 - o v minulosti bola častá príčina nedostatok jódu v potrave
 - o dnes – chirurgické/radiačné odstránenie žľazy (pre karcinóm, strumu či hypertyreózu) s nedostatočnou substitúciou tyreoidálnych hormónov, chronická autoimunitná tyreoiditída
- je sprevádzaný hromadením mukopolysacharidových substancií v kóriu kože, tiež v myokarde, endokarde a cievach
- dochádza ku zníženiu metabolizmu s HYPERCHOLESTEROLÉMIOU a AKCELERÁCIU ATEROSKLERÓZY
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o únava, spavosť, nevykonnosť
 - o poruchy pamäti, depresia – psychické spomalenie
 - o má reverzibilný charakter
 - o neznášanlivosť chladu
 - o bradykardia, zníženie MSV
 - o svalová slabosť, hypotonia

- u žien – sekundárna oligomenorea až amenorea
- neliečený myxedém môže vyústiť v MYXEDÉMOVÉ KÓMA s hypotermiou a obehovým zlyhaním

HYPERPLÁZIA ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

- = zväčšenie štítnej žľazy nad normu (u žien nad 18ml, u mužov nad 22ml) = struma (vole)
- príčiny strumy: hyperplázia ŠŽ, amyloidová struma, zánetlivá struma, nádorová struma
- KLASIFIKÁCIA:
 - podľa architektonického usporiadania:
 - DIFÚZNA STRUMA
 - UZLOVITÁ STRUMA (nodózna)
 - podľa pomeru parenchýmu a koloidu
 - PARENCHYMATÓZNA STRUMA (prevažuje tkanivo) – napr. Graves – Basedowova choroba
 - KOLOIDNÁ STRUMA (prevažuje koloid) – častejšie uzlovitá (nodózna)
 - RETROSTERNÁLNA STRUMA – ak je ŠŽ natoľko zväčšená, že presahuje do mediastína

GRAVES – BASEDOWOVA CHOROBA

- autoimunitná najčastejšia príčina hypertyreózy
- najčastejšie postihuje ženy okolo 30 – 40 rokov (stredného veku)
- ETIOPATOGENÉZA:
 - príčiny vzniku nie sú úplne objasnené
 - rozvíja sa v dôsledku prítomnosti autoprotilátok proti TSH receptoru
 - na rozvoji sa predpokladá aj pôsobenie vírusov spolu s patologickou expresiou MHC antigénov II. triedy
 - je často združená s inými autoimunitnými chorobami
- MAKROSKOPIA:
 - ŠŽ je symetricky difúzne zväčšená
 - na reze je hnedočervená, mäsitého vzhľadu (difúzna parenchymatózna struma)
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - TRIÁDA PRÍZNAKOV
 1. TYREOTOXIKÓZA – vždy prítomná
 2. TYREOTOXICKÁ ORBITOPATIA s exoftalmom (Grafeho príznak, lagoftalmus, diploipia)
 3. PRETIBIÁLNY MYXEDÉM (t.j. hromadenie mukopolysacharidov v podkoží – tzv. infiltratívna dermatopatia) – vzácne
- KO:
 - difúzna struma – mäkká, vaskularizovaná, môže byť počut' šelesty
 - príznaky tyreotoxikózy (nervozita, nesústredenosť, potenie, intolerancia tepla, tachykardia, dysrhythmia, hypertenzia, jemný tres rúk, osteoporóza, myopatia)
 - exoftalmus (otok mäkkých tkanív za bulbom)
 - Grafeho príznak – viazne pohyb viečka dole (zvýšený tonus m. levator palpebrae sup.)
 - lagoftalmus (nedovieranie viečok)
 - myxedém (pretibiálny) – vzácne
- CAVE! – zvýšené riziko vzniku karcinómu štítnej žľazy!

NODÓZNA KOLOIDNÁ STRUMA

- ETIOPATOGENÉZA:
 - vzniká hyperpláziou ŠŽ vplyvom aktivácie hypotalamo – hypofyzárno – tyreoidálnej osy
 - ŠŽ na zvýšenú stimuláciu TSH reaguje hyperpláziou
 - prvý z dôvodov – nedostatok jódu v potrave (endemická struma)
- ženy sú postihnuté častejšie – staršia populácia
- MAKROSKOPIA:
 - uzlovitá struma (môže dosiahnuť hmotnosti až 1kg – retrosternálna struma)
 - môže vyvolať príznaky KOMPRESIE HRUDNÝCH ORGÁNOV (najmä jícen, krčné žily)
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - môže byť struma hypofunkčná, eufunkčná aj hyperfunkčná (môže sa stať toxickou)
 - potenciálne riziko rozvoja TYREOTOXIKÓZY u pacientov, ktorí sú pri prípadnej antiarytmickej liečbe (amiodaron) vystavení vysokej záťaži jódom

- heterogénna skupina ochorení
- najvýznamnejšia je skupina autoimunitných chronických tyreoiditíd

CHRONICKÁ AUTOIMUNITNÁ TYREOIDITÍDA = HASHIMOTOVA TYREOIDITÍDA = chronická lymfocytárna tyreoiditída

- postihuje prevažne ženy (najčastejšie mladšieho a stredného veku)
 - môže postihovať aj deti
- ETIOPATOGENÉZA
 - o rozvíja sa u predisponovaných jedincov pôsobením AUTOPROTILÁTOK (autoimunitné ochorenie)
 - o protilátky sú cielené najčastejšie proti MIKROZÓMOM (peroxidáze), menej často proti tyreoglobulínu alebo proti T₃/T₄
 - o mnohí pacienti majú aj protilátky proti TSH receptoru (funkciu stimulujúcu účinky)
- MAKROSKOPIA: ŠŽ je spravidla parenchymatózna, hnedá s drobnými belavými ložiskami
- MIKROSKOPIA: žľaza je nahradená lymfatickým tkanivom (zväčšené lymfatické uzly takmer úplne nahrádzajú pôvodné štruktúry)
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o ochorenie väčšinou prebieha dlhšie obdobie rokov, (časť sa spontánne vyhojí)
 - o niekedy sa prejaví strumou, prípadne prechodne zvýšenou funkciou
 - o typický príznak: HYPOFUNKCIA so stratami funkčného parenchýmu (môže byť doprevádzané fibrotizáciou)
 - o CAVE! – pacienti sú výrazne často postihnutí primárnym B (MALT) lymfómom

SUBAKÚTNÁ GRANULOMATÓZNA TYREOIDITÍDA (DE QUERVAINOVA)

- veľmi pravdepodobne vírusového pôvodu
- KO: bolestivé zdurenie štítnej žľazy, štítna žľaza je asymetricky zväčšená
- postihnuté sú hlavne ženy stredného veku (najmä po prebehlej vírusovej infekcii, najčastejšie respiračnej)
- väčšinou odoznie spontánne (ale má tendenciu k recidívam)
- prechodná hypofunkcia sa po odoznení zánetu upravuje k norme

CHRONICKÁ SKLEROTIZUJÚCA (INVAZÍVNA) TYREOIDITÍDA (RIEDELOVA)

- raritný fibrotizujúci zánet
 - o postihnutý úsek je nahradený tuhým väzivom
- môže postihovať len časť žľazy, väčšinou však prestupuje cez púzdro na okolité štruktúry (najmä krčné cievy)
- KO: nebolestivý, tuhý až kamenný tvrdý infiltrát (imituje nádorový proces)
 - o priebeh môže byť komplikovaný parézou n. recurrentis, stenózou priedušnice a rozvojom hypotyreózy

NÁDORY ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

- najčastejšie nádory celého endokrinného systému
- najčastejšie sú EPITELOVÉ, z väčšiny majú BENÍGNU POVAHU
- klinickou manifestáciou je najčastejšie SOLITÁRNY UZOL

KLASIFIKÁCIA:

BENIGNÉ NÁDORY:

- FOLIKULÁRNY ADENOM
- ONKOCYTÁRNY ADENOM

MALÍGNE NÁDORY

- KARCINOM ŠTÍTNEJ ŽLÁZY
 - o PAPILÁRNY – 85%
 - o FOLIKULÁRNY – 5%
 - o MEDULÁRNY – 5 – 10%
 - o NEDIFERENCOVANÝ (ANAPLASTICKÝ)
 - o Z FOLIKULÁRNYCH BUNIEK – PAPILÁRNY KARCINOM, FOLIKULÁRNY KARCINOM
 - o Z PARAFOLIKULÁRNYCH BUNIEK – MEDULÁRNY KARCINOM
- LYMFOM
- METASTÁZY (karcinóm ledvín, pľúc, prsníka, melanóm)

FOLIKULÁRNY ADENOM

- MAKROSKOPIA: ostro ohraničený solitárny uzol
- často sú v adenomy vyjadrené regresívne zmeny
- klinicky sa adenom môže prejaviť HYPERTYREÓZOU (tzv. TOXICKÝ ADENOM)
 - o väčšinou býva afunkčný
- zvláštna jednotka: ONKOCYTÁRNY ADENOM

KARCINOMY ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

- vznikajú z:
 - o FOLIKULÁRNYCH BUNIEK – folikulárny, papilárny, onkocytárny adenom
 - o PARAFOLIKULÁRNYCH BUNIEK – medulárny karcinóm
- ETIOPATOGENÉZA:
 - o faktory prostredia + hormonálne + genetické faktory
- sú častejšie u žien (môžu sa vyskytovať aj v detskom veku)
- v oblastiach s jódovým deficitom sa kvôli aktivácii HYPOTALAMO- HYPOFYZO – TYREOIDÁLNEJ OSI zvyšuje podiel folikulárnych karcinómov
- v oblastiach s vysokým príjmom jódu prevažujú PAPILÁRNE KARCINOMY
- pri HASHIMOTOVEJ TYREOIDÍTE a GRAVES – BASEDOWOVEJ TYREOTOXIKÓZE vznikajú často PAPILOKARCINOMY

PAPILÁRNY KARCINOM

- najčastejší typ karcinómu ŠŽ (85%)
- PATOGENÉZA:
 - o vysoký príjem jódu
 - o prestavba génu
 - o radiácia
- vyskytuje sa prevažne u mladých žien
 - o môžu sa vyskytovať už v 1. dekáde života, ale väčšinou sú postihnuté ženy stredného veku
- MIKROKARCINOMY – nádory do priemeru 1cm
 - o často asymptomatické, ale aj cez to už môžu metastázovať lymfatickou cestou
 - o často je viaczložkový
- MAKROSKOPICKY:
 - o belavý, ohraničený (opúzdrený) uzol, inokedy neohraničený, cystický útvar vyplnený KOLOIDOM (medová farba)
 - o definujúcim znakom pre diagnózu je prítomnosť tzv. MATRICOVÝCH JADIER!

FOLIKULÁRNY KARCINOM

- patogenéza nie je veľmi známa:
 - o môže vznikať malígnym zvratom FOLIKULÁRNEHO ADENOMU
 - o líši sa od neho len inváziou cez celú šírku puzdra a/alebo do ciev a prípadnou prítomnosťou metastáz (inak sú od seba nerozoznateľné)
- 3 kategórie:
 1. MINIMÁLNE INVAZÍVNY BEZ ANGIOINVÁZIE (len s prienikom cez puzdro)
 - o indolentné chovanie, metastázuje raritne
 2. MINIMÁLNE INVAZÍVNY S ANGIOINVÁZIOU
 3. ŠIROKO INVAZÍVNY
 - o najagresívnejší
 - o prerastá do okolia, preniká do ciev, často metastázuje
- metastázy vznikajú takmer výhradne HEMATOGÉNNE – najmä do kostí, pľúc a mozgu
- nádor si zachováva produkciu tyreoidálnych hormónov a akumuluje jód

NEDIFERENCOVANÝ (ANAPLASTICKÝ) KARCINOM

- agresívny, malígny karcinóm
- rôznorodá morfológia – môže imitovať iné nádory
- prevažne sa vyskytuje vo vyššom veku (70 – 80 rokov)
- vzniká najčastejšie dediferenciáciou preexistujúceho papilokarcinomu či (vzácnejšieho) folikulárneho karcinómu
- rýchlo lokálne progreduje a skoro metastázuje (lymfogénne aj hematogénne)
- MAKRO – nápadne tuhý, často s nekrotizmi a hemoragiami

MEDULÁRNY KARCINOM

- ako jediný vzniká z PARAFOLIKULÁRNYCH BUNIEK (C – bunky), ktoré produkujú KALCITONÍN
- sporadické formy
- FAMILIÁRNE formy – izolované vo forme FAMILIÁRNEHO MEDULÁRNEHO KARCINOMU ŠŽ alebo v rámci mnohotnej endokrínnej metaplázie (MEN 2)
 - o často multifokálny
- vznikajú okolo 50 rokov
- MAKRO – šedavý nádor
- MIKRO – obsahuje amyloid hormonálneho pôvodu
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o hypokalcémia, prujmy, obehové poruchy
 - o daná hormonálnou produkciou kalcitonínu
 - o prognóza sporadických foriem je priaznivá (generalizácia je výnimočná, metastázovanie neskoré)
 - o formy združené so syndrómami mnohopočetnej endokrínnej neoplázie (najmä MEN 28) majú agresívnejší priebeh

OSTATNÉ NÁDORY

PRIMÁRNE LYMFOMY ŠŽ

- prakticky vždy NON – HODGKINOVE LYMFOMY (najčastejšie B – LYMFOM typu MALT)
- môže dôjsť k transformácii do agresívnej formy B non – Hodgkinovho lymfomu (najčastejšie DLBCL)

SEKUNDÁRNE NÁDORY ŠŽ (metastázy)

- vzhľadom k bohatému prekrveniu pomerne časté
- najčastejšími nádormi metastazujúcimi do ŠŽ – karcinomy ledviny, pľúc, prsníka, melanom a malígne lymfomy

38. NEUROGÉNNÉ NÁDORY (PREHL'AD, PODROBNEJŠIE NÁDORY PERIFERNÉHO NERVSTVA A VEGETATÍVNEHO NERVSTVA)

NEUROEKTODERM = pozdĺžny pruh ektodermálneho zárodočného listu

- je tvorený neurálnou ploténkou, ktorá sa neskôr vchlipuje a dáva vzniknúť nervovej trubici
- z tejto trubice vzniká CNS (miecha, mozog)
- z okrajov neurálnej ploténky (neurálne valy) vzniká ďalšie embryonálne tkanivo – NEURÁLNA LIŠTA
- bunky z neurálnej lišty putujú dorzálnou trasou cez budúci dermis a prenikajú otvormi v bazálnej lamine do ektodermu (epidermis), kde sa diferencujú v melanocyty kože a vlasových folikulov
- ďalej cestujú aj ventrálnou trasou cez somity, kde sa diferencujú do neurónov a gliových buniek spinálnych a autonómnych ganglií, vytvárajú Schwannove bunky, bunky mozgových obalov, bunky drene nadledvin, bunky enterického nervového systému

NEUROEKTODERMOVÉ NÁDORY predstavujú veľmi široké spektrum nádorov

- NÁDORY Z CNS
- NÁDORY Z MELANOCYTOV (pigmentové névy, melanóm)
- NEUROENDOKRINNÉ NÁDORY

NÁDORY Z POCHVY PERIFÉRNEHO NERVOU

- vznikajú najmä zo Schwannových buniek
- bunkovej populácie niektorých nádorov sa aleúčastnia aj perineurálne bunky a fibroblasty
- benígne nádory (schwannom, neurofibrom)
- malígne nádory (malígny nádor z pochvy periférneho nervu)
- v časti prípadov vzniká v rámci neurofibromatózy 1. a 2. typu (familiárny neurokutánný syndróm)

SCHWANNOM = neurinom

- benígny nádor dospelého veku
- je tvorený proliferáciou Schwannových buniek
- vzniká sporadicky
- niekedy je asociovaný s neurofibromatózou 2. typu
- nemajú tendenciu k malígnej transformácii
- najčastejšie vzniká na hlavových nervoch a miešnych koreňoch
 - o objaviť sa môže na ľubovoľnom periférnom nerve
 - o príznaky sú spôsobené kompresiou postihnutého nervu alebo útlakom okolitých štruktúr
- **VESTIBULÁRNY SCHWANNOM (neurinom akustiku)**
 - o patrí medzi najčastejšie schwannomy
 - o väčšinou vychádza z vestibulárnej porcie akustického nervu
 - o najskôr pomaly rastie vo vnútornom sluchovom kanále alebo v oblasti akustického meatu
 - o prejavuje sa unilaterálnou poruchou sluchu, tinitom či poruchami rovnováhy
 - o neskôr sa nádor propaguje do dutiny lebnej do oblasti cerebello – pontinného uhla, kde utláča V. a VII. hlavový nerv, ale tiež mozoček a mozgový kmeň
 - závažnejšie komplikácie - rozvoj hydrocefalu a nitrolebnej hypertenzie
 - o unilaterálne schwannomy akustiku - sporadické, nie sú združené s neurofibromatózou
 - o bilaterálne schwannomy akustiku – definujúci znak neurofibromatózy 2. typu
- **SPINÁLNY SCHWANNOM**
 - o miešne schwannomy rastú intradurálne extramedulárne
 - o najčastejšie vznikajú na zadných (senzitívnych) miešnych koreňoch
 - o prejavy: koreňové bolesti, príznaky z kompresie miechy
- **PERIFÉRNE SCHWANNOMY**
 - o vznikajú na periférnych nervoch hlavy a krku alebo končatín
- **MAKROSKOPICKY:**
 - o tuhé, oválne, dobre ohraničené nádory
 - o na reze šedobielej farby

- schwannomy rastú na rozdiel od neurofibrómov excentricky na okraji zväzku vlákien periférneho nervu (umožňuje resekciu nádoru bez poškodenia postihnutého nervu)
- **MIKROSKOPICKY:**
 - proliferácia Schwannových buniek
 - väčšinou je možné podľa nádoru zastihnúť zmes dvoch morfológických obrazov:
- 1. **ANTONIA**
 - proliferácia z vretenovitých Schwannových buniek s eozinofilnou cytoplazmou, ktoré majú tendenciu k tvorbe rytmických štruktúr
 - jednak tzv. zošíkovanie jadier (husto nakupené jadra sa nachádzajú v jednej rovine – v šiku)
 - jednak tzv. Verocayove telieska (palisádovito nahromadené nádorové bunky do útvaru s centrálnou bezjadrovou zónou tvorenou len bunkovými výbežkami)
- 2. **ANTONI B**
 - vretenovité alebo hviezdicovité bunky riedko usporiadané v myxoidnej strome
- v centre schwannomov často dochádza k rôznym degeneratívnym zmenám – prekrvenie, jazvenie a k hyalinizácii ciev
- bývajú prítomné penité makrofágy alebo vzniká pseudocystická premena = starý schwannom
- vzhľadom ku spoločnej neuroektodermálnej línii majú niektoré schwannomy schopnosť produkovať melanín (melanotické schwannomy)

NEUROFIBROM

- väčšinou rastie vo forme fuziformného zhrubnutia periférneho nervu (znemožňuje resekciu bez poškodenia postihnutého nervu)
- neurofibrom je na rozdiel od schwannomu tvorený zmiešanou proliferáciou Schwannových buniek, perineurálnych buniek a fibroblastov (nádorovými bunkami sú Schwannové bunky)
- mnohopočetné neurofibromy môžu byť asociované s neurofibromatózou 1. typu
- majú tendenciu k malígnej transformácii
- môžu vznikať u detí aj dospelých
- najčastejšie postihujú drobné kožné nervy za vzniku podkožných nádorov, ale môžu postihnúť aj väčšie nervy vrátane nervových plexov
- môžu vznikať v stene viscerálnych orgánov (napr. v GIT) alebo v retroperitoneu
- neurofibromy sú väčšinou ohraničené (neopúzdrené) ložiska v podkoží alebo vytvárajú vo väčších nervoch ložiska fuziformného rozšírenia
- 2 základné varianty:
 1. **KOŽNÝ NEUROFIBROM** = tzv. fúzny neurofibrom
 - drobný neohraničený mäkký tumorok v dermis alebo podkoží (niekedy pendulujúci útvar)
 - tvorený proliferáciou zvlnených vretenovitých buniek s rôznym množstvom kolagénu v interstíciu
 - stroma nádorov býva myxoidne zmenená
 - väčšina nemá asociáciu s neurofibromatózou
 - u pacientov s neurofibromatózou 1. typu sa neurofibromy vyskytujú mnohotne, bývajú väčšie a môžu časom malignizovať do malígneho nádoru z pochvy periférneho nervu (MPNST)
 2. **PLEXIFORMNÝ NEUROFIBROM**
 - dochádza k difúznemu intrafascikulárnemu rastu neurofibromu v postihnutom nerve vrátane jeho vetvenia, čím dochádza k výraznému rozšíreniu týchto vetviacich sa vlákien za vzniku hrubých zväzkov belavého nádoru
 - môžu vznikať kdekoľvek (najčastejšie v mäkkých tkanivách najmä končatín)
 - diagnostické pre neurofibromatózu 1. typu

MALIGNÝ NÁDOR Z POCHVY PERIFÉRNEHO NERVOU (MPNST)

- nízko diferencovaný high grade vretenobunkový nádor s lokálne agresívnym chovaním
- potenciál k metastázovaniu (najmä do pľúc)
- môže vznikať v každej vekovej kategórii
- nevzniká malígnou transformáciou schwannomov
 - môžu vznikať buď de novo alebo malígnou transformáciou neurofibromu (najčastejšie plexiformného)
- môžu sa rozvinúť ako sekundárny nádor u pacientov po terapeutickom ožarovaní pre iný nádor
- prognóza je veľmi nepriaznivá

- v časných fázach – neohraničené vretenovité zhrubnutie postihnutého nervu
- v neskorších štádiách – infiltratívny rast v mäkkých tkanivách alebo v orgánoch makroskopicky neodlíšiteľný od sarkómov
- MI: striedanie relatívne hypocelulárnych oblastí s výrazne hypercelulárnymi, dochádza ku kondenzácii nádorových buniek okolo ciev alebo na rozhraní, vysoká mitotická aktivita, divergentné zmeny, jadrové nepravidelnosti
- v MNPST je možné občas sledovať rôzne divergentné zmeny:
 - o napr. produkcia melanínu (melanotický MNPST)
 - o epiteloidná morfológia (epiteloidný MNPST)
 - o oblasti s heterogénnou diferenciáciou (najčastejšie rhabdomyoblastickou – malígny tritónsky nádor)

Do skupiny nádorov z pochvy periférneho nervu sa tiež vzácné radí:

- Perineuriom (vrátane malígnej formy)
- Neurothekom (myxom pochvy periférneho nervu)
- Nádor z granulárnych buniek
- môžu sa vyskytnúť v mnohých lokalizáciách – v koži aj vo viscerálnych orgánoch

NÁDORY Z AUTONÓMNYCH GANGLII A PARAGANGLII

- bunky neurálnej lišty sa v období vývoja najprv diferencujú v sympatogónie, z nich postupne vznikajú buď neuroblasty ANS (diferencujú sa v neuróny sympatických ganglií) alebo FEOCHROMOBLASTY (diferencujú sa v chromafínne bunky drene nadledvin a extraadrenálnych paraganglií produkujúcich katecholamíny)
- podľa toho rozoznávame medzi nádormi z ANS 2 skupiny nádorov:
 - o NEUROBLASTICKÉ NÁDORY
 - o NÁDORY Z CHROMAFÍNNYCH BUNIEK (PARAGANGLIOMY)

NEUROBLASTICKÉ NÁDORY ANS

- nezrelý malígny nádor – neuroblastom
- nádor s intermediárnym chovaním – GANGLIONEUROBLASTOM (obsahuje zrelú aj nezrelú komponentu)
- benígny nádor – GANGLIONEUROM (tvorený zrelými komponentami ganglií – gangliovými bunkami – neurónmi a Schwannovými bunkami)
- môžu sa objaviť v oblastiach, kde sa neuroblastické deriváty neurálnej lišty vyskytujú:
 - o v dreni nadledvin
 - o extraadrenálne v retroperitoneu
 - o v zadnom mediastine

NEUROBLASTOM

- najčastejšie lokalizovaný v dreni nadledvin, môže vzniknúť aj v retroperitoneu či mediastine
- patrí medzi najčastejšie malígne extrakardiálne solídne nádory detského veku
- nádor z „malých modrých guľatých buniek“ („small round blue cell tumor“)
 - o je tvorený proliferáciou drobných nezrelých neuroblastov, ktoré miestami vytvárajú Homer – Wrightove rozety okolo výbežkov charakteru neuritov (tzv. neurogénne vláknenie)
- nádor s výraznou variabilitou klinického chovania
 - o väčšina sa chová ako malígny metastázujúci nádor
 - o existujú aj prípady spontánneho vyzrievania do ganglioneuromu a dokonca prípady spontánnej regresie
- môže metastázovať hematogénnou aj lymfatickou cestou
 - o v novorodeneckom a kojeneckom veku – metastázy v jatrech, kostiach a lymfatických uzlinách
- ak obsahuje aj zrelú komponentu = GANGLIONEUROBLASTOM

GANGLIONEUROM

- benígny nádor diagnostikovaný prevažne u dospelých pacientov
- tuhy, ohraničený
- najčastejšie lokalizovaný v mediastine alebo v retroperitoneu
- tvorí ho zmes zrelých gangliových buniek a podporných Schwannových buniek

PARAGANGLIOMY A FEOCHROMOCYTOM

- deriváty neurálnej lišty – feochromocytoblasty – sú postgangliové neuróny ANS produkujúce katecholamíny
- diferencujú sa ďalej:
 - a) do chromafínných buniek drene nadledvin
 - b) do extraadrenálnych chromafínných buniek, ktoré vytvárajú základ paraganglií

- paraganglia sú pridružené sympatickým gangliám a pleteniam alebo k parasympatickým nervom
- vyskytujú sa v rade lokalizácii (glomus caroticum, glomus jugulotympanicum, aortopulmonálne paraganglia, Zuckermandlov orgán (paraganglion brušnej aorty) – regulačné funkcie, chemoreceptory)
- FEOCHROMOCYTY (hlavné bunky) obsahujú granula s katecholamínmi
 - sú usporiadané do funkčných celkov s podpornými bunkami (sustentakulárne bunky), ktoré majú mnoho spoločných vlastností so Schwannovými bunkami
 - nádory s touto diferenciáciou (paragangliomy) napodobňujú fyziologickú štruktúru týchto tkanív
 - sú tvorené solídne alveolárne usporiadanými polygonálnymi hlavnými bunkami, ktoré obklopujú podporné sustentakulárne bunky s imunopozitívou S100 proteínu – usporiadanie tzv. Zellballen
- paragangliom sa môže vyskytovať v drení nadledvín = FEOCHROMOCYTOM
- v oblastiach extraadrenálnych paraganglií = PARAGANGLIOMY (napr. paragangliom glomus caroticum – tiež tumor glomus caroticum, paragangliom glomus jugulotympanicum – tiež chemodektom, paragangliom aortopulmonálnych paraganglií)
- Nádory neistého biologického chovania
 - väčšinou sú ohraničené a benígne
 - existujú aj vzácne malígne formy s metastatickým potenciálom
 - môžu ohroziť pacienta produkciou katecholamínov za vzniku ťažkej arteriálnej hypertenzie (až hypertenzná kríza)
 - metabolity katecholamínov sú detekovateľné vo zvýšenej miere v moči (VMA – kys. vanilmandlová, HVA – kys. homovanilová)

39. NÁDORY CNS A JEHO OBALOV (PREHĽAD A ZÁKLADNÉ CHARAKTERISTIKY)

- primárne nádory CNS sú pomerne vzácne (najčastejším nádorom CNS v dospelom veku sú metastázy)
- v detskom veku sú nádory CNS 2. najčastejším nádorom po hematologických malignitách
 - sú najčastejšou príčinou úmrtia detí v dôsledku nádorového ochorenia
- 2 fázový vekový výskyt
 - 1. vrchol – v detstve (pod 5 rokov)
 - 2. vrchol – v neskoršej dospelosti s maximom po 65. roku
- v detstve sú nádory častejšie lokalizované INFRATENTORIÁLNE (v zadnej jame lebnej a mieche)
 - najčastejšie nádory v detstve – PILOCYTÁRNY ASTROCYTOM, MEDULOBLASTOM, EPENDYMOM
- v dospelosti sú nádory častejšie lokalizované SUPRATENTORIÁLNE (v mozgových hemisférach)
 - najčastejšie nádory CNS dospelého veku sú metastázy z primárneho zdroja mimo CNS
 - primárne nádory – high grade gliomy (hl. glioblastom), meningiomy a oligodendrogliom

ETIOLÓGIA:

- väčšinou sporadický výskyt
 - expozícia terapeutickým dávkam ionizujúceho žiarenia (jediný preukázaný vonkajší etiologický faktor)
- menej ako 10% - HEREDITÁRNY VÝSKYT
 - neurokutánne ochorenie (neurofibromatóza typu 1 a 2, tuberózna skleróza, syndróm von Hippel – Lindau)
 - Gorlinov syndróm
 - Turcotov syndróm
 - Syndróm Li – Fraumeni
- neboli identifikované žiadne premalígne alebo in situ lézie!

BIOLOGICKÉ CHOVANIE:

- dôležitým kritériom je lokalizácia v CNS
 - aj pomaly rastúce (benígne) nádory môžu infiltrovať dôležité štruktúry CNS a tak viesť k závažným neurologickým poruchám až ku smrti
- prakticky nikdy nádory CNS spontánne nemetastazujú mimo dutiny CNS
 - rozsev nádoru môže nastať likvorovými cestami v rámci CNS alebo iatrogénnym zavlečením mimo CNS
- WHO klasifikácia – 4 grady malignity (grade I – IV)

KLINICKÉ PREJAVY

- známky nitrolebnej hypertenzie – bolesť hlavy, nauzea
- iritačné príznaky – napr. epilepsia
- zánikové príznaky – obrny, poruchy zmyslového vnímania a pod.
- zmeny chovania a osobnosti (nádory vo frontálnej lokalizácii)

KLASIFIKÁCIA

- GLIOVÉ NÁDORY (GLIOMY) – najčastejšie primárne nádory CNS
- EMBRYONÁLNE NÁDORY – agresívne nezrelé nádory najmä detského veku
- GLIONEURÁLNE NÁDORY („long term epilepsy – associated tumors“)
 - pacienta ohrozujú farmakorezistentnou epilepsiou
- NÁDORY MOZGOVÝCH OBALOV A PLEN (najmä MENINGIOMY)
- OSTATNÉ NÁDORY (napr. LYMFOMY)

GLIOMY

- najčastejšie primárne nádory CNS
- heterogénna skupina nádorov s diferenciáciou astrocytárnou, oligodendroglálnou a ependymálnou, nádory choroideálneho plexu

DIFÚZNY ASTROCYTOM (WHO GRADE II - IV)

- najčastejšie gliomy dospelého veku
- vyskytujú sa v ktoromkoľvek veku (najčastejšie medzi 40 – 70 rokmi)
- väčšinou vznikajú v MOZGOVÝCH HEMISFÉRACH, môžu byť lokalizované kdekoľvek v CNS
- 3 skupiny malignity:

- GRADE II – difúzny astrocytom
 - GRADE III – anaplastický astrocytom
 - GRADE IV – glioblastom (najčastejší)
- difúzne astrocytomy majú tendenciu ku spontánnej malígnej progresii (tzv. upgrade)
 - neliečený sa transformuje do anaplastického astrocytomu a ten bez liečby do glioblastomu = TZV. sekundárny glioblastom
 - naprostá väčšina glioblastómov vzniká de novo = tzv. PRIMÁRNY GLIOBLASTOM
 - má horšiu prognózu ako sekundárny glioblastom
- vysoko infiltratívne nádory (tzv. high grade gliomy)
 - môže infiltrovať (nádorové bunky) ďaleko od makroskopicky zreteľnej nádorovej masy – obtiažna resekabilita
- MAKROSKOPIA:
 - neohraničená šedobiela masa mäkkej (gelatinóznej) konzistencie s edémom
 - rozsah infiltrácie býva často obrovský

PILOCYTÁRNY ASTROCYTOM (WHO GRADE I)

- gliomy detského veku
- expanzívne chovanie (neinfiltrujú okolité tkanivo)
 - väčšinou dobre ohraničené nádory
 - nádor býva bohato vaskularizovaný
- najčastejšie sa vyskytujú v mozočku, v hypotalame a v oblasti optického nervu či chiasmy (tzv. gliom optika)
- ak je diagnostikovaný včas – je možné ho chirurgicky odstrániť (veľmi dobrá prognóza)
 - ak nie je včas diagnostikovaný – pacient môže oslepnúť (v prípade optického gliomu), problémy s endokrinnou reguláciou v hypotalamickej lokalizácii

OLIGODENDROGLIOM

- objavujú sa v dospelosti
- rastú väčšinou v mozgových hemisférach
- infiltratívne nádory
- interstícium je bohato kapilarizované
 - časté sekundárne hemoragie do nádoru
 - typická je prítomnosť mikrokalcifikácií
- typicky je prítomná mutácia génu pre IZOCITRÁT DEHYDROGENÁZU, KODELÉCIA 1P/19Q (súčasne lepšia prognóza)

EPENDYMOM

- nádory najmä detského veku
- vznikajú typicky v oblasti ependymálnej výstelky komôr (hlavne v IV. komore mozgovej) a v mieche
 - nádorová masa môže vypĺňať celú komoru
 - obštrukciou komory vzniká HYDROCEFALUS
- 2 stupne malignity
 - GRADE II – EPENDYMOM
 - GRADE III – ANAPLASTICKÝ EPENDYMOM
- prognóza je závislá na možnostiach chirurgického odstránenia nádoru
 - v zadnej jame lebečnej – horšia prognóza x v laterálnych komorách a v mieche

NÁDORY CHOROIDEÁLNEHO PLEXU

- častejšie sa vyskytujú u detí v laterálnych komorách vo forme kvetákovitej masy
- väčšinou ide o PAPILOM CHOROIDEÁLNEHO PLEXU (grade I)
- vzácné existujú aj agresívne varianty – KARCINOM CHOROIDEÁLNEHO PLEXU (GRADE III)
 - často u pacientov so syndrómom Li – Fraumeni
- najčastejšie sa prejaví HYDROCEFALOM
- vzácné gliové nádory:
 - DIFÚZNY STREDOČIAROVÝ GLIOM (diffuse midline glioma, DIPG = difúzny intrinický pontínny gliom)
 - rastie v mozgovom kmeni v detskom veku (fatálny)
 - GLIOMATOSIS CEREBRI
 - nevytvára makroskopickú nádorovú masu, ale skôr rozsiahlo infiltruje mozgové štruktúry

EMBRYONÁLNE NÁDORY

- vysoko malígne nádory detského veku z nezrelých buniek
- majú vždy vyšší stupeň malignity – GRADE IV

MEDULOBLASTOM

- vzniká v mozočku
 - o obvykle vychádza z VERMIS MOZOČKA a vrasť do IV. komory mozgovej
 - o u dospelých – skôr v MOZOČKOVÝCH HEMISFÉRACH
- vzniká v ktoromkoľvek veku – najčastejšie medzi 2. a 8. rokom
- LEPTOMENINGEÁLNY ROZSEV v dutinách CNS
- výrazne hypercelulárny

ATYPICKÝ TERATOIDNÝ/ RHABDOIDNÝ NÁDOR (AR/RT)

- definovaný inaktíváciou génu pre proteín INI 1
- nádor skorého detského veku
- môže sa vyskytovať v mozočku, v hemisférach
- často dosahuje obrovských rozmerov
- vysoko malígny nádor

ZMIEŠANÉ GLIONEURONÁLNE NÁDORY

- skupina nádorov s nízkym malígnym potenciálom (grade 1), bez infiltratívneho chovania
- sú tvorené zmiešanou populáciou gliových buniek a nádorových neurónov
- vyvolávajú epilepsiu
- bývajú väčšinou menšie, lokalizované povrchovo (kortikálne, subkortikálne) a často v TEMPORÁLNOJ LALOKU
- neohrozujú pacienta svojím rastom, ale skôr farmakorezistentnou epilepsiou
- 2 zástupcovia – GANGLIOM, DYEMBRYOPLASTICKÝ NEUROEPITELIÁLNY TUMOR (DNET)

NÁDORY MOZGOVÝCH A MIEŠNYCH PLEN

- najčastejším nádorom mozgových plien – MENINGIOM
- môžu sa tu vzácné vyskytnúť prakticky všetky typy mezenchymálnych nádorov
- klinicky sa označujú ako tzv. EXTRAAXIÁLNE NÁDORY

MENINGIOM (MENINGEOM)

- pomaly rastúci nádor z meningoteliálnych buniek arachnoidey
- nádory dospelého veku
- tuhý útvar nasadajúci na mozgovú obalu a vtlačujúci sa do príslušného mozgového tkaniva (svojím chovaním sa tak môže stať nebezpečne malígnym)
- prakticky sa môže vyskytovať kdekoľvek na mozgu a mieche, ale aj v komorách mozgu
 - o najčastejšie nad konvexitami v blízkosti žilných splavov
- naprostá väčšina je BENÍGNA (GRADE 1) – povrchová lokalizácia, nemetastázuje (ľahko chirurgicky odstrániteľné)
 - o vzácné sú agresívnejšie varianty – infiltratívne chovanie a nepriaznivá prognóza (tzv. ANAPLASTICKÝ MENINGIOM, GRADE 1)
- klinická symptomatológia vzniká z útlaku mozgového tkaniva a z lokalizácie nádoru

OSTATNÉ PRIMÁRNE NÁDORY CNS

- **HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY**
 - o hl. difúzny veľkobunkový B lymfóm (DLBCL) – primárny
 - o leukémie – sekundárne postihnutie
- **Nádory epifýzy**
 - o nádory s pineocytárnou diferenciáciou (PINEALOCYTOM, PINEALOBlastom)
- **GERMINÁLNE NÁDORY**

- **KRANIOFARYNGEOM**
- **NÁDORY INTRAKRANIÁLNYCH NERVOV (hl. schwannomy)**
- **KRANIOFARYNGEOM**
 - derivovaný zo zvyškov Rathkeho výčlipky
 - supraselárne masy utlačujúce optické chiasma, hypotalamus a hypofýzu
 - KO: poruchy zraku, poruchy endokrinných regulácií
 - **BENÍGNE NÁDORY (GRADE I)**
 - o problematická je lokalizácia v blízkosti vitálnych štruktúr (obmedzenie resekability)

MOZGOVÉ METASTÁZY

- viac ako 1/2 nádorov mozgu a miechy v dospelom veku
 - o väčšina metastáz sú karcinómy (najčastejšie pľúc, prsníka, GIT a ledvin) alebo melanómu
 - o často na rozhraní medzi bielou hmotou a mozgovou kôrou
- v detskom veku je metastatické postihnutie menej časté
 - o hlavne u leukémii

NÁDORY Z PERIFÉRNYCH NERVOV

SCHWANNOM = NEURINOM

- vestibulárny – z pochvy periférnych nervov vestibulokochleárneho nervu
- ak bilaterálny -> neurofibromatóza 2. typu
- KO: hypakúzia, vertigo, tinitus, mozočkové príznaky

MOZGOVÉ CYSTY

- nenádorové cysty – arachnoidálna cysta (epidermoidná cysta), cysta z Rathkeho výčlipky, koloidná cysta
- sú väčšinou asymptomatické

PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

- autoprotilátky proti niektorým nádorovým antigénom, ktoré zároveň reagujú s antigénmi v mozgovom tkanive
- vzniká autoimunitný proces – môže byť asymptomatický
- 2 hlavné triedy ANTINEURONÁLNYCH PROTILÁTK
 - o proti intracelulárnym antigénom
 - o proti povrchovým antigénom neurónov

SUBAKÚTNA CEREBELÁRNA DEGENERÁCIA

- autoimunitná deštrukcia Purkyňových buniek
- mozočkové príznaky

LIMBICKÁ ENCEFALITÍDA

- klinicky sa prejaví epileptickými záchvatmi
- rýchlo progredujúca demencia a deteriorácia
- najčastejšie spojené s malobunkovým karcinómom pľúc a germinálnymi nádormi varlat

ENCEFALITÍDA s anti – NMDA protilátkami

- môže byť vyvolaná benígnym teratomom ovária

ADENOMY HYPOFÝZY

- benígny nádor z hormónov produkujúcich bunky adenohypofýzy
- u dospelých – až 15% intrakraniálnych nádorov, u detí sú vzácnejšie (tzn. sú to nádory skôr dospelého veku)
- klinicky sa prejavujú príznakmi HORMONÁLNEJ HYPERFUNKCIE
 - o existujú ale aj tzv. AFUNKČNÉ/NESEKREČNÉ ADENOMY – neprodukujú hormóny, ale môžu dorastať väčších rozmerov – tlaková atrofia hypofýzy – hypofunkcia hypofýzy (výpadok spravidla všetkých hormónov = PANHYPOPITUITARIZMUS)
- MIKROADENOMY – vymedzené veľkosti do 10mm
 - o väčšina sa intravitálne neprejaví a zostáva asymptomatická (bez biologicky aktívnej sekrécie, bez významných tlakových účinkov na okolité tkanivo)
- MAKROADENOMY – nádory väčšie ako 10mm
 - o väčšina z nich je nesekrečných a prejaví sa PANHIPOPITUITARIZMOM
 - o obrovské adenomy – nad 40mm (v priemere) – spôsobujú útlak CHIASMA OPTICUM
 - príznakom je BITEMPORÁLNA HEMIOPHIA = TUNELOVÉ VIDENIE
 - môže spôsobovať bolesti hlavy (vnútrolebečnú hypertenziu), hyperprolaktinémiu, vzácnejšie diabetes insipidus
- ADENOMY Z NULOVÝCH BUNIEK = imunohistochemicky nepreukážeme žiadnu prítomnosť z hypofyzárnych hormónov (klinicky sa neprejavuje endokrinopatiou x afunkčný adenom – detekovateľné zvýšené hladiny hormónu)
- MAKROSKOPIA:
 - o šedoružové mäkké tumory
 - o na ZM – remodelácia alebo deštrukcia tureckého sedla
 - o niektoré klinicky manifestné adenomy môžu rásť lokálne agresívne a viesť k deštrukcii tureckého sedla = ATYPICKÉ ADENOMY
- KLINICKÉ PRÍZNAKY
 - o asymptomatický priebeh
 - o galaktorea, amenorea (PRL)
 - o gigantizmus, akromegália (STH)
 - o hyperkortizolizmus (ACTH)
 - o kompresia chiasma opticum (TUNELOVÉ VIDENIE)
 - o hypopituitarizmus (z nádorového útlaku)
- KLASIFIKÁCIA:
 - o najčastejšie sú prolaktinomy, adenomy s nadprodukciou STH a adenomy s kombináciou (STH + PRL)
 - o hormonálne aktívne tumory je možné lokalizovať pomocou MRI
 - o prípadne „acidofilné/bazofilné adenomy“
- 1. PROLAKTINOMY
 - o najčastejšie hormonálne aktívne adenomy hypofýzy (30%)
 - o prejavy: amenorea u žien, gynekomastia u mužov, porucha libida (nutné je cielene sa opýtať), sterilita, galaktorea (u oboch pohlaví)
 - o liečba: dopaminergní agonisti
- 2. ADENOMY S PRODUKCIOU RASTOVÉHO HORMÓNU (STH)
 - o prejavy:
 - o GIGANTIZMUS – v období detstva
 - o AKROMEGÁLIE – po ukončení rastového obdobia
 - zväčšenie akrálnych partíí (ruky, nohy, brada, nadočnicové oblúky, hrtan)
 - splachnomegália (makroglosia, hypertrofia srdca)
 - v jätách vedie zvýšená hladina STH k nekontrolovanej produkcii IGF – 1 – zvyšuje riziko nádorového ochorenia (najmä karcinómy GIT), porucha glukózovej tolerancie, svalová slabosť, hypertenzia, osteoporóza (zvýšené riziko patologických fraktúr – typicky potom kompresné fraktúry obratlov)

3. ADENOMY S PRODUKCIOU ACTH

- vyvolávajú Cushingovu nemoc (hyperkortizolizmus)
 - o z inej príčiny – Cushingov syndróm (periférny, iatrogénny, ektopický)
- pacienti sa prejavujú obezitou v oblasti trupu a hlavy (faciotrunkulárna obezita), ukladaním tuku v zátylku (byčia šija) a nad kľúčnymi kosťami, mesiačkovitou tvárou (facies lunata), atrofiou kože so striami, ekchymózami až sufúziami aj pri minimálnych traumách v dôsledku hypertenzie.
- KOMPLIKÁCIE:
 - o hypertenzia
 - o steroidný diabetes
 - o osteoporóza (patologické fraktúry)
 - o imunosupresia
- KLASIFIKÁCIA:
 - o exogénna (iatrogénna)
 - o endogénna
 - o ACTH – dependentné (80%)
 - o ACTH – independentné – adrenálne adenomy
- VZÁCNEJŠIE NÁDORY:
 1. Adenomy s produkciou TSH
 - o sú vzácne
 - o hypertyreóza z tejto príčiny je tiež vzácna
 2. Adenomy gonadotropné
 3. Plurihormonálne adenomy

ĎALŠIE NÁDORY HYPOFÝZY A TURECKÉHO SEDLA

KRANIOFARYNGEOM

- veľmi vzácny nádor tureckého sedla
- vychádza z embryonálnych zvyškov dlaždicového epitelu faryngeálnej výčlipky
- 2 vrcholy výskytu – 1. 5 – 15 rokov, 2. v strednom dospeláckom veku
- často sa šíri extraselárne a vedie k poruchám zraku
- u detí – endokrinologické poruchy (výpady adenohipofyzárnych hormónov – najmä STH, kognitívne poruchy, hypotalamické – hyperfágia, obezita)
- lokálne agresívny nádor
- malígna transformácia je vzácna

METASTATICKÉ NÁDORY

- bývajú väčšinou v NEUROHYPOFÝZE s priamym cievny zásobením z a. carotis interna
- zdroj:
 - o KARCINOMY – pľúc, mliečnej žľazy, ledvin, GIT, prostaty
 - o MELANOM
 - o HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY

KARCINOMY HYPOFÝZY

- sú extrémne vzácne
- až ¾ majú preukázateľnú hormonálnu produkciu
- pre kvalifikáciu adenohipofyzárneho tumoru ako karcinómu je jediným kritériom prítomnosť metastáz (najčastejšie v LIKVOROVÝCH PRIESTOROCH)
 - o môžu sa objaviť v jätrech, pľúcach, kostiach a cervikálnych LU

NEUROHYPOFYZÁRNE SYNDROMY

- neurohypofýza secernuje hypotalamické hormóny – OXYTOCIN a ADH
- Poruchy sekrécie ADH
 - znížená sekrécia – DIABETES INSIPIDUS
 - o prejavuje sa polyúriou, polydipsiou, v krajnom prípade aj dehydratáciou
 - o zamedzenie koncentrovaného moču v ledvinách
 - nadmerná sekrécia – SIADH = syndróm neprimeranej sekrécie ADH
 - o = syndróm hyponatrémie Schwartz – Barterov

- spravidla sekrécia mimohypofyzárna – najčastejšie paraneoplastická pri pľúcnom karcinóme (vzácnejšie aj u iných nádorov)
- tzv. „otrava vodou“
- prejavuje sa nauzeou, zvracaním, svalovou slabosťou, psychickými zmenami, stratou chuti k jedlu
- v ťažších prípadoch – bulbárna paralýza, kŕče, kóma
- neliečená hyponatrémia ohrozuje pacienta najmä EDEMOM MOZGU

NÁDORY NEUROHYPOFÝZY

- sú vzácnejšie ako nádory adenohypofýzy
- vychádzajú z gliových buniek – tzv. PITUICYTOMY alebo z hviezdicovitých folikulárnych buniek – tzv. VRETENOBUNKOVÉ ONKOCYTOMY a nádory z granulárnych buniek
- po novom sú radené do spoločnej skupiny ako TTF – 1 pozitívne vretenobunkové nádory hypofýzy

HYPOFYZÁRNE SYNDRÓMY

- HYPOFUNKČNÝ – panhypopituitarizmus, selektívna hypofunkcia
- HYPERFUNKČNÝ – mohohormonálne, kombinované

NÁDORY KÔRY NADLEDVIN

ADENOMY, KARCINOMY

- v kôre nadledvin vznikajú adenomy a karcinómy (karcinómy sú vzácne – častejšie sú metastázy)
- typický vek/pacient:
 - o adenomy sa vyskytujú spravidla od 30. roku veku s narastajúcou incidenciou (s vekom)
 - o adrenokortikálne karcinómy majú 2 vrcholy výskytu:
 - do 20. roku veku
 - okolo 70. roku veku
- klinicky zrejmu hormonálnu aktivitu majú spravidla tumory väčšie ako 25mm v priemere
 - o adenomy najčastejšie secernujú KORTIZOL a ALDOSTERON, niekedy s doprovodnou produkciou ANDROGÉNOV (výnimočne estrogénov)
 - o hormonálna aktivita je bežná aj u karcinómov kôry nadledvin
- MAKROSKOPIA:
 - o adenomy sú oválne či guľaté, väzivovo opúzdrené, na reze homogénne žlté – okrová farba
 - o karcinómy sú taktiež žlté, ale sú väčšie (veľkosť presahuje 50mm v priemere)
 - vykazujú často lokálne invazívny rast do okolitých orgánov (ledviny, jatra)
 - regresívne zmeny – nekróza, hemorágia
 - o v dif. dg. je nutné odlíšiť FEOCHROMOCYTOM, prípadne metastázy (z karcinómu pľúc, ledvin)
- väčšina adrenokortikálnych tumorov vzniká sporadicky
 - o len malý diel vzniká ako súčasť vzácných syndrémov (syndróm von Hippel – Lindau – hemangiomy, hemangioblastomy, karcinom ledvin, feochromocytom, Li – Fraumeni syndróm – sarkómy mäkkých tkanív, karcinom prsníka)
- prognóza závisí na štádiu

MYELOLIPOM

- benígny mezenchýmový nádor kôry nadledviny stredného a staršieho veku
- klinicky zostáva nemý
- môže dorásť veľkých rozmerov – prejavuje sa potom útlakom okolitých orgánov (klinicky manifestné), nekrózou, krvácaním
- čierne (hnedočervené) okrsky – HEMOPOÉZA
- KOMPLIKÁCIE: ruptúra, krvácanie

NÁDORY DRENE NADLEDVIN

FEOCHROMOCYTOM

- = intraadrenálny sympatický paragangliom
- neuroektodermálny nádor
- väčšinou sporadický tumor stredného veku
 - o 10 – 30% - familiárny výskyt (manifestácia v mladšom veku) – syndróm von Hippel – Lindau, neurofibromatóza 1. typu
- „nádor 3x10%“ (4x10%)
 - o v 10% - sa vyskytuje obojstranne
 - o v 10% môže vznikáť extraadrenálne = PARAGANGLIOM
 - o v 10% sa chová malígne (v 90% benígny)
 - o (v 10% u detí)
- nádor 90% - v 90% benígny a v 90% asociovaný s hypertenziou
- MAKROSKOPIA:
 - o šedorúžový, mäkký, niekedy prekrvácaný uzol, väzivovo opúzdrený
 - o ak je väčší – regresívne zmeny (hemorágia, jazvenie, pseudocystická premena)
- MIKROSKOPIA:
 - o polygonálne solídne alveolárne upravené chromafínne bunky
 - o difúzny rast s vymiznutím sustentakulárnych buniek, invázia cez púzdro a do ciev, bunková polymorfia a jadrová hyperchromázia sú znaky, ktoré napomáhajú stanoviť biologický potenciál
- KLINICKÝ PRIEBEH:
 - o odráža nekontrolovanú produkciu katecholamínov (hl. noradrenalínu)

- hypertenzia – častejšie kontinuálna, klinicky nápadnejšia, hypertenzia záchvatovitá (paroxysmálna) – bolesti hlavy
- život ohrozujúce komplikácie:
 - mozgové hemoragie
 - kardiálne zlyhanie
 - môžu byť aj prvým prejavom!

MALÍGNY FEOCHROMOCYTOM

- makroskopicky býva väčší ako benígna forma
- môže vykazovať známky lokálneho invazívneho rastu
- metastázuje najčastejšie do LU, jater, kostí a pľúc
- zlá prognóza

NEUROBLASTOM

- malígny, málo diferencovaný neuroektodermálny tumor
- najčastejšie v dreni nadledviny
 - môže sa vyskytnúť aj extraadrenálne v brušnej alebo hrudnej dutine
 - vzácny nádor v strope dutiny nosnej – tzv. OLFAKTORICKÝ NEUROBLASTOM
- vzácny nádor u malých detí
 - 40% - v priebehu 1. roku života
 - 10% - po 5. roku života
- klinicky imponuje ako masa v retroperitoneu
- dif. dg. – NEFROBLASTOM (Wilmsov tumor, detský vek) – podľa veku
- MAKROSKOPIA:
 - belavý, často s regresívnymi zmenami (nekrózy, hemoragie, pseudocystická premena, dystrofické kalcifikácie)
- MIKROSKOPIA:
 - neuroblasty tvoriace Homer – Wrightove rozety, niekedy sa v nádore tvorí aj neuropil

EXTRAADRENÁLNE PARAGANGLIA – PARAGANGLIOMY

- rovnaký embryonálny pôvod ako dreň nadledviny
- sympatické paraganglia lokalizované okolo paravertebrálnej osy a sledujú priebeh sympatika
- paraganglia hlavy, krku a mediastína súvisia s parasimpatikom
- PARAGANGLIOMY – NÁDORY PARAGANGLII
 - môžu sa vyskytovať na všetkých miestach výskytu normálnych paraganglií
 - väčšina paragangliómov vychádzajúcich zo sympatických paraganglií sú CHROMAFÍNNE – funkčne aktívne, produkcia katecholamínov
 - paraganglia na hlave a krku sú väčšinou achromafínne a nefunkčné
 - MA, MI obraz a biologické chovanie sú rovnaké ako u feochromocytomu
 - malígnych je asi 10%

- nádorové proliferácie i pseudotumory môžu postihnúť:
 - o **EPIDERMIS** (najčastejšie – bazalióm, dlaždicovobunkový karcinóm)
 - *Merkelove bunky* – karcinóm z MB
 - *Langerhansove bunky* – Langerhans cell histiocytosis
 - o **MELANOCYTY** (melanóm, pigmentové névy)
 - o **KOŽNÁ ADNEXA** (vzácnejšia, sebaceózný karcinóm)
 - o **MEZENCHYMÁLNE ŠTRUKTÚRY** (hemangiomy, dermatofibróm)
- v koži sa vyskytujú aj **hematologické malignity** (primárne kožné lymfómy, sekundárne postihnutie kože pri inom hematologickom ochorení)
- kožné nádory sú **časté** – koža je vystavená mnohým exogénnym faktorom (napr. UV žiarenie – hlavný rizikový faktor)

NÁDORY A PSEUDOTUMORY EPIDERMIS

BENIGNÉ NÁDORY A PSEUDOTUMORY

- **SEBOROICKÁ KERATÓZA** (seboroická veruka, senilná veruka)
 - o častá kožná infekcia najmä starších pacientov neznámej etiopatogenézy („senilná“ – u pacientov staršieho veku + 70 rokov)
 - o lokalita: v ľubovoľnej lokalizácii (okrem dlaní a plosky nohy)
 - tvár, trup
 - o tmavopigmentované vyvýšené bradavičnaté papuly s nepravidelnými okrajmi a hrubým povrchom
 - veruky s drobným masným povrchom, šupinami, tmavé (hnedé), tuhé
 - môže imitovať maligné procesy (melanóm) na makroskopickú úroveň (je možné rozpoznať dermatoskopom dermatológom)
 - o klinicky väčšinou nemajú väčší význam (kozmetický význam)
 - o náhly výskyt viacpočetných seboroických keratóz môže byť prejav združený s niektorými malignitami (adenokarcinom žalúdka)
- **CORNU CUTANEUM** („kožný roh“)
 - o kožný kužeľovitý výrastok z rohoviny – podobá sa zvieračiemu rohu
 - o lokalizovaný predovšetkým na tvári starších osôb
- **KERATOAKANTOM**
 - o maligný nádor kože – dobre diferencovaný SSC (občas brané ako synonymum pre keratoakantom)
 - o vyvýšený **rýchlo rastúci** kožný nádor
 - centrálna ulcerácia (prehlbenina), na periférii naválité okraje epidermis okolo ulcerácie, rohovania
 - o vzhľadom pripomína *dlaždicovobunkový karcinóm*
 - o vyskytuje sa v pokročilom veku na koži exponovanej UV žiarením (najmä v tvári)
 - o veľmi **rýchlo rastúci** tumor (v priebehu 3 týždňov), môže aj **regredovať**
 - o **nemetastazuje** – dobrá prognóza
 - o po období rýchleho rastu do niekoľkých mesiacov často sám ustupuje so zanechaním jazvičky
 - o vzácne môže malignizovať

PREKANCERÓZY KOŽE

- **AKTINICKÁ KERATÓZA** (solárna keratóza)
 - o **PREMALIGNÁ LÉZIA** – pre epiteliálne lézie
 - o **ETIOLÓGIA** : chronické ochorenie úzko viazané na expozíciu UV žiarením (slnenie, solária)
 - o výskyt na tvári a dorze ruky, chrbte, ramena, hlava (pri alopecii)
 - o **MAKROSKOPIA**: červeno – šedo – hnedé ložiska so šupinami keratínu na povrchu, drobné
 - koža vyzerá staršia – degradácia elastických vlákien
 - o keratinocyty vykazujú architektonické aj cytologické atypie (dysplázia)
 - o lézie môžu byť stabilné, niekedy aj regredovať
 - o **DOSLEDOK**: možná progresia do SCC (dlaždicovobunkový karcinóm)
 - opakované iritácie kože – vznik dysplázie (LG -> HG) -> vznik invazívneho SCC

- BOWENOVA CHOROBA
 - o = dlaždicovobunkový karcinóm in situ
 - o častejšie sa vyskytuje u starších ľudí (najmä na koži dolných končatín, hlavy a krku)
 - o zarudlá alebo červená plocha, často mokvajúca
- ARZÉNOVA KERATÓZA (v súvislosti s expozíciou arzénom)
- PUVA KERATÓZA (u pacientov s dlhodobou terapiou UV – A žiarením a psoralénmi)

NÁDORY KOŽE

BAZOCELULÁRNY KARCINOM (BAZALIOM) = BCC

- najčastejší malígny kožný nádor
- karcinóm z bazaloidných buniek (pluripotentných buniek bazálnej vrstvy epidermis), interfolikulárna dermis a/alebo vlasového folikulu
- typicky sa vyskytuje predovšetkým u belochov, predovšetkým u starších jedincov (dlhodobá expozícia UV žiareniu)
- CHOVANIE:
 - o typicky je lokálne agresívny
 - o môže spôsobiť významné deštrukcie – **ULCUS RODENS** (zvredivateľný bazaliom)
 - o metastázuje celkom raritne (vzácné usmrcuje)
- ETIOLÓGIA: expozícia UV žiareniu
- LOKALIZÁCIA: vyskytuje sa na slnkom poškodenej koži, často v tvári, zvlášť u starších jedincov so svetlou kožou
- TYPY BAZALIOMU:
 - o **SUPERFICIÁLNY BAZALIOM** – zčervenalé, šupinaté, ostro ohraničené ložiská
 - o **NODULÁRNY BAZALIOM** – s tvorbou nad povrch vyvýšených uzlov (papula s perleťovým leskom, cievami)
 - o **MORFEIFORMNÝ BAZALIOM** – hladké ľahko vyvýšené neostro ohraničené ložisko žltej alebo belavej farby pripomínajúce jazvenie (niekedy s krustami na povrchu)
 - o **PIGMENTOVÝ BAZALIOM** – v bunkách bazaliomu môže byť prítomný melanín (napodobňuje melanóm)
- jediná liečba – (skorá) resekcia; ožarovanie (záleží na lokalizácii)

DLAŽDICOVOBUNKOVÝ KARCINOM = SPINOCELULÁRNY KARCINOM (SCC), SPINALIOM

- 2. najčastejší malígny nádor kože (po bazaliome)
- nádor z **keratinocytov** (spinálne vrstvy) s rôznym stupňom diferenciácie
 - o CAVE! Melanóm – neuroektodermová diferenciácia (tzn. nie je karcinóm – nevychádza z epitelovej bunky)!
- ETIOLÓGIA:
 - o UV žiarenie
 - o chronická imunosepsia
 - o HPV infekcia (penis, vagína, deložný čípok..)
 - o expozícia chemickým karcinogénom (arzén, dehet), ionizujúce žiarenie
 - o chronické zánety kože
 - o premaligné lézie – AKTINICKÁ KERATÓZA
- LOKALIZÁCIA:
 - o najmä v oblastiach kože exponovanej UV žiarením – na tvári (pery), ušiach (ušné lalôčky) a dorzách rúk starších jedincov
- MAKROSKOPIA: ulcerácia na povrchu, krusta (mokvavá – opakovane, na periférii rigidná (tuhá) lézia
 - o tuhé, infiltrované ložisko na koži, niekedy s hrboľatým povrchom
 - o niekedy môže byť povrch exulcerovaný alebo je tu hyperkeratóza
- 3 formy – difúzne rastúca, ulcerózna a exofytická
- často asymptomatické (t.j. nebolestivé, nesvrbiace)
- HISTOLOGICKY:
 - o proliferácia dlaždicovobunkového epitelu – invaduje cez bazálnu membránu do dermis
 - o často prítomné tzv. keratínové perly
 - o u agresívnych foriem – ANGIOINVÁZIA či PERINEURÁLNA propagácia nádoru
- na rozdiel od bazaliomu má tendenciu k metastázovaniu lymfatickou cestou do regionálnych lymfatických uzlín (k hematogénnej generalizácii – vzácné - pľúca, kosti, CNS, jatra)
 - o ako náhle invaduje do dermis, môže metastázovať (sú tu prítomné cievy)
- KOMPLIKÁCIE: môže vrasť do kosti a spôsobiť patologickú fraktúru

KARCINOM Z MERKELOVÝCH BUNIEK

- vzácny neuroendokrinný nádor epidermis

- je v naprostej väčšine prípadov združený s infekciou Merckell cell molymavirusom s integráciou sekvencie vírusovej DNA do bunkového genómu
- solitárny červenofialový uzol – najčastejšie v oblasti hlavy a krku
- hlavný etiologický faktor – *dlhodobá expozícia UV žiarenia*
 - o tiež u mladších imunosupresovaných jedincov v dôsledku vírusovej infekcie, autoimunitného ochorenia, po orgánovej transplantácii
 - o u týchto pacientov veľmi agresívny priebeh
- veľmi zlá prognóza

HISTIOCYTÓZA Z LANGERHANSOVÝCH BUNIEK (HISTIOCYTÓZA X)

- histiocytózy sú heterogénna skupina ochorení, charakterizovaná nádorovou proliferáciou histiocytov (makrofágy v strome LU, sú súčasťou retikuloendotelového systému)
- =LCH
- *monoklonálna proliferácia Langerhansových buniek* (špeciálne dendritické bunky kože – APC)
- najčastejšie medzi 1. – 3. rokom života
- etiológia je nejasná (predpokladá sa vírusový pôvod, primárny imunodeficit alebo malignita)
- dochádza k proliferácii Langerhansových buniek, ku ktorej normálne nedochádza + migrujú do ďalších orgánov
- KLINICKY – osteolytické kostné lézie, postihnutie kože (papuly), hepatopatie

MEZENCHYMÁLNE NÁDORY KOŽE

- sú časté – najčastejšie **lipom, neurinom, neurofibrom**

FIBROEPITELOVÝ POLYP

- „pendlujúci fibrom“, „akrochordon“
- často polypózný, niekedy stopkatý benígny útvar
- LOKALIZÁCIA: krk, tvár – viečka, axilla
- početné polypy bývajú asociované s tehotenstvom, DM alebo obezitou

DERMATOFIBROM

- častý benígny nádor tvorený fibroblastami a histiocytmi
- príčina vzniku nie je známa
- MAKRO: tuhý uzol alebo plôška okrúhleho tvaru
 - o väčšinou je vystúpený na povrch
 - o ružová alebo hnedá farba
- LOKALIZÁCIA: kdekoľvek – najčastejšie končatiny

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- nádor neistého malígneho potenciálu (neisté biologické chovanie)
- pomaly rastúci uzol alebo plaky
- lokalizácia: najčastejšie *trup, končatiny*
- vyskytuje sa hlavne u mladých dospelých
- riziko opakovaných recidív
- v 10% metastázuje (typicky do pľúc)

HEMANGIOMY

- časté mezenchymálne nádory kože
- **KAPILÁRNY HEMANGIOM** – je v tejto lokalizácii najčastejší
- MAKRO: tmavočervené, ostroohraničené kupulovité ložisko
- LOKALIZÁCIA: kdekoľvek – najtypickejšie v oblasti **hlavy, krku a trupu**
- rýchlo rastie, podlieha regresii a involúcii bez jaziev
- obvykle prítomný už pri narodení alebo sa objaví v priebehu prvých 2 – 3 mesiacov života
- **ČEREŠŇOVITÝ HEMANGIOM** – na trupe a končatinách jedincov stredného a staršieho veku

PYOGÉNNY GRANULOM

- „lobulárny kapilárny hemangiom“
- benígny nádor
- rýchlo rastúci, prekrvácany, často exulcerovaný uzol

- LOKALIZÁCIA: predilekčne na prstoch, na hlave a krku
 - o tiež na slizniciach nosa a dutiny ústnej
- môže lokálne recidivovať

KAPOSIHO SARKOM

- vaskulárny malígny nádor **u imunodeficientných stavov** (pacienti s AIDS)
- ETIOLÓGIA: infekcia ľudským herpetickým vírusom 8 (HHV – 8)
- vyvíja sa mnoho rokov
 - o najprv forma červených makúl – štádium škvrn
 - o neskôr vo forme uzlov až rozsiahlych infiltrátov – štádia plakov a nodulov
- lokalizácia – hlavne na dolných končatinách
 - o neskôr aj inde na tele a slizniciach
 - o u viscerálnej formy je riziko smrteľného krvácania
- v neskorších štádiách metastázuje do pľúc

KOŽNÝ ANGIOSARKOM

- najčastejšie vzniká na **slnkom poškodenej koži starších ľudí** alebo ako následok rádioterapie
- LOKALIZÁCIA: *koža prsníka* alebo *hrudnej steny pacientok* s karcinómom prsníka po ožarovaní alebo v teréne dlhodobého lymfedému
- agresívny nádor s častými recidívami a metastázami (pľúca, lymfatické uzliny)

MELANOCYTÁRNE LÉZIE

- BENIGNÉ MELANOCYTÁRNE LÉZIE – NÉVY, PEHY, LENTIGO SIMPLEX
- MALIGNÉ MELANOCYTÁRNE LÉZIE – MELANOM

LENTIGO SIMPLEX (prosté lentigo)

- malá pigmentovaná škvrna na koži spôsobená lineárnym **zmnožením jednotlivých melanocytov** v bazálnej vrstve
 - o HYPERPIGMENTOVANÁ
 - o nedochádza k tvorbe melanocytárnych hniezd – typické pre pigmentové névy
- lentigo musíme odlíšiť od pehy (ephelis), ktorej príčinou je lokálne zmnoženie melanínu (normálny počet melanocytov)
- CAVE – lentigo a peha vyzerajú makroskopicky rovnako

PIGMENTOVÉ NÉVY (MELANOCYTÁRNE NÉVY)

- hamartomy zložené z melanocytov
- **benígne nádory** z melanocytov (neoplastická proliferácia névoidných buniek)
 - o névoidné bunky = névocyty – typ melanocytu, ktorý je väčší, často obsahuje pigment
- lézie odvodené od melanocytov (za normálnych okolností v bazálnej vrstve epidermis)
- melanocyty (tzv. névové bunky = névocyty) sa zoskupujú do hniezd
 - o MAKROSKOPICKY – ohraničené okrúhle (homogénne) hyperpigmentované ložiska na koži, spravidla <5mm v priemere)
 - o nemusí sa vyskytovať len v koži
- **MATURÁCIA**
 - **JUNKČNÉ PIGMENTOVÉ NÉVY** – v dermoepidermálnej junkcii (junkčná zóna)
 - **ZMIEŠANÉ PIGMENTOVÉ NÉVY** – časť névových buniek je v oblasti dermoepidermálnej junkcie a časť v dermis (dermis, junkčná zóna)
 - **INTRADERMÁLNE PIGMENTOVÉ NÉVY** – v dermis
 1. K proliferácii névocytov dochádza prv **v oblasti junkcie** (junkčné névy majú vzhľad drobných pigmentových makul alebo mierne vyvýšených papul)
 2. **Névocyty** postupne migrujú do koria za vzniku **névov zmiešaných** (sú väčšie, často svetlejšej farby, s nepravidelne zhrubnutým povrchom)
 3. Posledné štádium – **intradermálne névy** – tvoria na povrchu vyvýšené noduly farby kože (produkujú už len malé množstvo melanínu)
- **Dysplastický névus**
 - o névus s aberantným ložiskovým rastom
 - o býva väčší s nepravidelnými okrajmi
 - o névocyty vykazujú **architektonické atypie** (fokálne nepravidelné splývanie junkčných hniezd) aj cytologické atypie (bunky majú väčšie atypické jadra)

- môže sa transformovať v **MELANOM** (prekurzorová lézia) – riziko vzniku 30%
- Menej časté typy pigmentových névov
 - **KONGENITÁLNY NÉVUS**
 - asi u 1% narodených detí
 - môžu byť drobné, ale častejšie tvoria **rozsiahle hyperpigmentované plochy**
 - hniezda névocytov môžu dosahovať až do subcutis
 - u **veľkých** kongenitálnych névov je vyššie riziko malígnej transformácie do melanómu
 - **NÉVUS SPITZOVEJ (REEDOVEJ)**
 - melanocytárna lézia tvorená vretenovitými alebo epiteloidnými melanocytmi
 - typický výskyt u detí a adolescentov, menej u mladých dospelých
 - rýchlo rastúci, vyvýšený, guľatý, naružovelý uzlík
 - lézia môže mikroskopicky napodobňovať malígny melanóm
 - **MODRÝ NÉVUS**
 - v detstve, u adolescentov
 - najmä na lícach, rukách, nohách a zadku, kde tvorí tmavomodré až šedočierne papuly
 - hlboká lokalizácia (v podkoží) spôsobuje namodralé presvietenie lézie na povrchu

MALIGNÝ MELANOM (MELANOM) = MM

- **vysoke malígy nádor z melanocytov** (neuroektodermálny pôvod)
- má v čase narastajúcu incidenciu a v poslednej dobe je zreteľný posun výskytu aj do mladších vekových skupín
- onkologická diagnóza s **najhoršou prognózou** (medián prežitia diagnózy je len 8 – 10 mesiacov)
- vznik prevažne v koži, vzácne aj **na slizniciach** (dutina ústna, nosná, anorektálny prechod), v sietnici alebo v mäkkých plénach mozgových
 - muži – najčastejšie na trupe (hlavne v proximálnej oblasti chrbta)
 - ženy – na dolných končatinách (bérec)
 - čierna a ázijská rasa – na ploskách, dlaniach a subunguálne
 - Aziati – slizničný melanóm
- niektoré sa vyvíjajú z dysplastických névov, väčšina melanómov vzniká de novo
- vysoká genómová nestabilita
 - pôsobenie UV žiarenia – mutácia génov
- **RIZIKOVÉ FAKTORY**
 - EXPOZÍCIA UV žiareniu – najmä excesívna expozícia slnečnému žiareniu v detstve, bulózna dermatitída po spálení slnkom v detstve a vyššia citlivosť na slnečné žiarenie
 - vek na 50 rokov
 - zvýšený počet dysplastických névov alebo veľký kongenitálny névus
 - rodinný výskyt melanómu
 - imunosupresia
 - užívanie solária
- melanómy sú tvorené proliferáciou atypických melanocytov
 - niekedy strácajú schopnosť produkcie melanínu (tzv. amelanotické melanómy)
- diagnostické odhalenie – imunohistochemické vyšetrenie
- fáze rastu:
 1. **časná – radiálna fáza**
 - horizontálne šírenie malígnych melanocytov v epidermis
 - Lentigo maligna melanóm, SSM, akrálny lentiginózný melanóm
 2. **pozdňá – vertikálna fáza**
 - infiltrácia koria
 - určuje biologické chovanie melanómu, priamo koreluje s jeho agresivitou
 - nodulárny melanóm
- preinvazívna lézia melanómu = melanom in situ
- Lentigo maligna – melanóm in situ vznikajúci v teréne poškodenej kože dlhodobým slnečným žiarením (najčastejšie na tvári u starších osôb)
 - histologicky – proliferácia atypických melanocytov v epidermis (bez invázie cez bazálnu membránu)
- 4 hlavné typy melanómov:
 1. **LENTIGO MALIGNA MELANOM** – Hutchinsonova melanotická škvrna – 5%
 - najmä na tvári starších osôb

- typicky na koži chronicky vystavenej slnečnému žiareniu (najčastejšie na hlave a krku, u mužov ďalej na ušiach a lysom skalpe)
- vzniká z lentigo maligna – in situ lézia
- 2. SUPERFICIÁLNE SA ŠIRIACI MELANOM (SSM – „superficial spreading melanoma“ – 75%)
 - najčastejšia forma
 - šíri sa len v epidermis – radiálny rast (neskôr sa nahradzuje vertikálnym rastom)
 - hniezda atypických melanocytov hlavne v epidermis s ich intraepidermálnym pagetoidným šírením
 - kdekoľvek na koži – najčastejšie v oblastiach intermitentne vystavených slnečnému žiareniu (nohy, chrbát, ramena)
- 3. NODULÁRNY MELANOM – 15%
 - melanom s prevažujúcou vertikálnou fázou rastu (chýba epitelová radiálna fáza rastu)
 - väčšinou je diagnostikovaný vo forme rôzne veľkého uzla v korii, bez zastihnutej iniciálnej radiálnej fázy
 - charakterizovaný agresívnym chovaním a vysokou tendenciou k metastázovaniu
- 4. AKRÁLNY LENTIGINÓZNY MELANOM - 2 – 3%
 - na ploskách a dlaniach a v oblastiach nechtov
 - častejšie u tmavej rasy, u bielej rasy vzácny
 - etiológia nie je jasná (akrálne oblasti nebývajú vystavené UV žiareniu)
 - patogenéza – trauma, stres, macerácia či iná iritácia
 - prognóza je špatná – je horšia ako u melanómov iných typov podobného štádia
- k vzácnejším typom melanómu patrí desmoplastický melanóm
 - prevažne u starších jedincov na slnku vystavenej koži (hlava, krk)
 - plaky, papuly, noduly
 - asi polovica prípadov neobsahuje pigment

STAGING MELANOMU

- hĺbka invázie je najdôležitejším prognostickým znakom
- dnes sa využíva klasifikácia podľa Breslowa (t. j. meranie najväčšej hĺbky invazívnej komponenty melanómu od stratum granulosum) – v mm
 - Breslow predikuje prognózu pre pacienta
 - najhoršie štádium – nad 4mm (Breslow 4)
 - je presnejší (meria sa presne v mm)
- skôr klasifikácia podľa Clarka (t.j. hĺbka prerastania melanómu vo vzťahu k jednotlivým anatomickým vrstvám kože a podkožia udávaná vo stupňoch I -V)
- k ďalším prognostickým faktorom – prítomnosť ulcerácie, mitotická aktivita v dermálnej komponente, nádorová invázia krvných a lymfatických ciev a perineurálne šírenie
- ďalšie prognostické faktory:
 - ulcerácia
 - angioinvázia
 - TNM – pokročilé štádium
 - vysoký mitotický index
 - postihnutie LU

Šírenie:

- iniciálna lézia - malígny melanóm in situ (lentigo maligna)
- intraepidermálny rast – šírenie v epidermis (SSM)
- vertikálny rast – invazívny, šíri sa do dermis (nodulárny melanóm)

PRIEBEH A PROGNÓZA

- agresívny malígny nádor s rozsiahlym časným metastatickým rozsevom v organizme (prakticky kamkoľvek) – kedykoľvek, kamkoľvek
- typické sú neskoré metastázy (aj po mnohých rokoch od odstránenia primárneho ochorenia)
 - najmä do LU, jater, plic, kostí, CNS, do kože
- klinicko – patologické znaky – tzv. ABCDE KRITÉRIA
 - Assymetry – NEPRAVIDELNÝ TVAR
 - Border – ohraničenie, krvácanie (Bleeding)

- Color - sfarbenie (hyperpigmentácia, hypopigmentácia, nehomogénne)
 - Diameter – priemer väčší ako 6mm
 - Evolving/elevation – postupný rozvoj lézie
- mikroskopické potvrdenie diagnózy je nezbytné pre definitívne určenie diagnózy
 - prognózu zhoršuje prítomnosť ulcerácií
 - dôležitými znakmi malignity melanocytárnej lézie je aj rýchlosť zmien pigmentácie, veľkosť a ohraničenie preexistujúceho pigmentovaného névu, svrbenie či bolestivosť lézie.
 - približne u 20% primárnych kožných melanómov dochádza ku spontánnej regresii (väčšinou parciálne, vzácne kompletne)
 - liečba:
 - základom je radikálna resekcia s bezpečnostným lemom (spoločne so spádovou LU)
 - rádioterapia – v prípade nedostatočnej resekcie alebo u metastáz, ktoré nie je možné chirurgicky odstrániť
 - chemoterapia – u metastatického ochorenia
 - cielená biologická liečba, imunoterapia, vakcinácia