

UPOZORNĚNÍ PRO STUDENTY a návštěvníky www

Abychom vyhověli žádostem z řad studentů, předkládáme textovou část prezentací vybraných přednášek z patologie pro usnadnění orientace v přednášené látce. **Nejedná se v žádném ohledu o učební text**, ale pouze o doprovodná hesla, případně o krátké orientační texty nebo schémata, které tak není potřeba, považoval-li by to někdo za nutné, při přednášce opisovat.

To však nebylo nutné ani doposud – přednášky vnímáme jako jedinečný moment vysokoškolského studia, při kterém je možné vysvětlit a diskutovat vybranou problematiku v kontextu širším než umožňuje učebnicový text a nabídnout přemýšlivému studentovi nahlédnout hlouběji do problému a vyzdvihnout důležité nebo kontroverzní momenty.

Předkládaný materiál na veřejném www našeho pracoviště tedy v žádném případě nenahrazuje výklad učitele a jeho komentář a nenahrazuje obrazovou dokumentaci, na které je většina přednášek postavena. Výklad učitele a jeho obrazová dokumentace představují pilíř pro pochopení patologie.

Pro nezainteresovaného studenta, který se přednášek neúčastní nebo pro osobu, která otevírá dokumenty jako neúčastněný návštěvník webových stránek **neslouží níže uvedená heslovitá dokumentace jako studijní materiál, ani nemůže sloužit k posuzování kvality výuky na naší fakultě.**

kolektiv učitelů Ústavu patologie a molekulární medicíny 2, LF UK a FN v Motole, Praha

Nádory dětského věku, frekvence výskytu u dětí do 15 let

2005
dospělých s hlášenými novotvary 71,5 tis.
dětí 156 případů
tj. 0,218%

ale
u dospělých s hlášenými i prekancerózy a
relativně nízké maligní bazaliomy kůže tj. přibližně
50 tis nemocných s malignitami

... i tak 0,312%

přesto jde o jednu z nejdůležitějších kapitol onkopatologie a medicíny vůbec

Nádory dětského věku, frekvence výskytu u dětí do 15 let

• leukémie	35%
• nádory CNS	28%
• lymfomy	11%
• neuroblastické nádory	6%
• nádory ledvin	6%
• rabdomyosarkom	6%
• osteosarkom	2,9%
• retinoblastom	2,7%
• Ewingův sarkom	2%
• hepatoblastom	0,7%

• germinální nádory

Nádory dětského věku, frekvence výskytu u dětí do 15 let

• leukémie	35%
• nádory CNS	28%
• lymfom	11%
• neuroblastom NB-GNB-GN	6%
• nádory ledvin	6%
• rabdomyosarkom	6%
• osteosarkom	2,9%
• retinoblastom	2,7%
• Ewingův sarkom	2%
• hepatoblastom	0,7%

věkové rozdíly v incidenci

do 5 let: ALL, embryonální nádory – MB, NB, WT, RMS, HB
10-15let: lymfomy (NHL, HL), kostní nádory, germinální nádory

Leukémie

ALL

B řady

prekurzorová B leukémie

T řady

prekurzorová T leukémie

AML

problematika již uvedena v rámci hematopatologie

Leukémie

ALL

AML

Prognosticky a diagnosticky významné fúzní geny:

TEL/AML1
x
BCR/ABL
MLL/AF4

PML/RAR α
CBF β /MYH11
AML1/ETO

Ig, TCR klonalita

Lymfomy

B lymfomy

Burkittův lymfom

DLBCL

prekurzorový B lymfom (B lymfoblastický lymfom/leukémie)

T lymfomy

velkobuněčný anaplastický (anaplastic large cell lymphoma)

prekurzorový T lymfom (T lymfom lymfoblastický)

Hodgkinův lymfom

klasický

nodulární lymfocytárně predominantní

problematika již uvedena v rámci hematopatologie

Lymfomy

Burkittův lymfom BL

-translokace $t(8;14)$ *c-myc* pod *IgH*

-translokace $t(2;8)$ *c-myc* pod *IgK*

-translokace $t(8;22)$ *c-myc* pod *IgL*

c-myc → overexprese

Ig klonalita, průkaz *EBV*

Anaplastický velkobuněčný lymfom ALCL, ALK+

-aktivace onkogenu *ALK*

-nejčastěji *NPM/ALK*, *TPM3/ALK*, *ATIC/ALK*...

TCR klonalita

Nádory CNS

astrocytomy – juvenilní / pilocytický, fibrilární, anaplastický glioblastom

PNET - meduloblastom

ependymomy – klasický, anaplastický

germinom

kraniofaryngeom

dysembryoblastický glioneurální nádor

problematika bude podrobněji uvedena v rámci neuropatologie

Neuroblastické nádory

nádory sympatického nervového systému

neuroblastom – ganglioneuroblastom x ganglioneurom

maligní

benigní

stupeň malignity variabilní

vysoce maligní intermediální příznivé

Neuroblastické nádory

heterogenní skupina: neuroblastom (NB), ganglio-neuroblastom (GNB), ganglioneurom (GN)

V pokročilém stádiu:

amplifikace genu *N-Myc*

monozomie chromozomu 17 (p53)

Expres *TrkA* (receptor pro NGF-neurotrophin nerve growth factor)

hladina exprese spojená s prognózou

Neuroblastom a gen MYCN

2p24.1

25

24

23

22

21

20

19

18

17

16

15

14

13

12

11

10

9

8

7

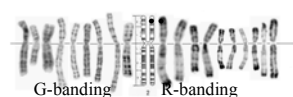
6

5

4

3

2



Claude Léonard

GEN

3 exony

PROTEIN

- 464 AMK
- fosforylační místo
- kyselá doména
- HLH motif
- leucinový zip

Funkce - fyziologická

- heterodimerizuje s MAX
- jaderný transkripční faktor
- rozpoznává CACCTG
- ? role v diferenciaci
- fetální vývoj

Funkce patologická - amplifikace
retinoblastom, neuroblastom, malobuněčný karcinom

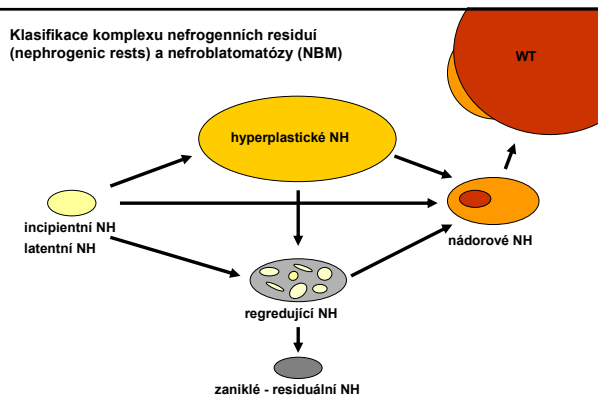
Neuroblastické nádory

Skupina	1	2	3
Přežití	>90%	asi 50%	<5%
Amplifikace N-myc	Neg.	Neg.	Pozit.
DNA-aneuploidie	Pozit.(hyperdipl.)	Neg.	Neg.
Expres TrkA	vysoká	nízká	bez exprese
Klinické stádium	I, II, IVs	III, IV	Libovolné
Věk	< 12m	> 12m	1-5 let

Nádory ledvin

- **nefroblastom / Wilmsův nádor**
- **sarkom ze světlých buněk**
(clear cell sarcoma, bone metastasizing renal tumor of childhood BMRTCh)
nebyl odpřednesen, vzácný, vysoce maligní, patří do postgraduálního vzdělávání
- **rabdoidní nádor** *nebyl odpřednesen, vzácný, vysoce maligní, postgraduální problematika*
- **karcinom z renálních buněk (konvenční karcinom, varianty)**
- **mesoblastický nefrom**

Klasifikace komplexu nefrogenních residuí (nephrogenic rests) a nefroblastomatózy (NBM)



Wilmsův tumor (nefroblastom)

Delece nádorově supresorového genu WT1

- exprese během raného stádia formování nefronu
- vysoká frekvence s vrozenými malformacemi (WAGR syndrom, Denys-Drash s., Beckwith-Wiedeman s.)
- Del (1) (p36.2) prognosticky nepříznivé

Nádory měkkých tkání

- **rabdomyosarkomy**
embryonální
alveolární
- **Ewingův sarkom / PNET**
- **synoviální sarkom**
- **fibromatózy**
- **infantilní fibrosarkom**
- **myofibroblastický zánětlivý tumor**
- **hemangiomy**
- **lymfangiomy**

problematika uvedena v rámci nádorů měkkých tkání

Molekulární diagnostika rabdomyosarkomů (E-RMS a A-RMS)

- Expres regulačního jaderného myogenního genu MyoD1
- Expres regulačního myogenního genu Myogenin
- Expres genu pro nikotinový acetyl cholinový receptor AChR α_7 podjednotky
(v koster. svalectech je AChR pentamerický iontový kanál ze 4 podjednotek – adultní typ $\alpha_2\beta\epsilon\delta$ x fetální typ v nezralých neinervovaných myoblastech $\alpha_2\beta\gamma\delta$)

Molekulární diagnostika RMS

- 55 % A-RMS t(2;13) PAX3/FKHR
- 22 % A-RMS t(1;13) PAX7/FKHR
- zbytek bez translokace, nebo s neznámou translokací

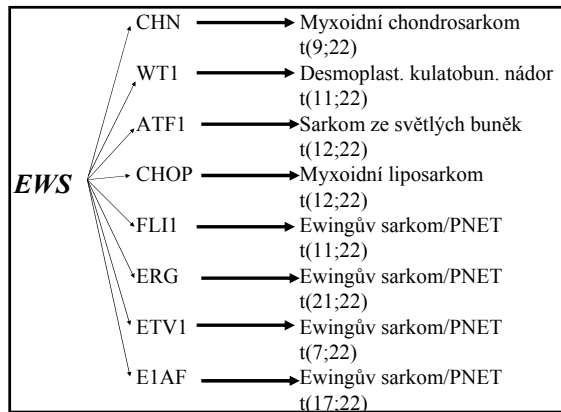
X
E-RMS

Fúzní geny PAX3-7/FKHR

- PAX geny – role ve vývoji svalu během embryogeneze (PAX3 – časná embryogeneze, PAX7- emryonál. a postnatál. vývoj svalů)
- Chimerický protein aktivuje transkripci díky vazebné PAX doméně
→
silnější TK faktor než samotný PAX

Ewingův sarkom/PNET

- malignita kostí dětského věku (2-3 % nádorů dětského věku)
- nádor postihuje: 50% kostí dolních končetin
20 % kostí páneve
15 % hrudní stěny
6 % obratle
- Metastázy při dg u 25 % pacientů - nejčastěji v plicích, kostní dření a kostech.
- ~ 90 % EWS/PNET - translokace t(11;22) s fúzním genem EWS-FLI1
- Další translokace: t(21;22) EWS-ERG
t(7;22) EWS-ETV1
t(17;22) EWS-E1AF



Synoviální sarkomy

- 5-10% sarkomů měkkých tkání (typické pro mladé dospělé)

část buněk diferencuje směrem k buňkám epitelovým

- 1) **bifazický typ** (s epitelialními a vřetenitými buňkami) histologická diagnóza většinou snadná
- 2) **monofazický typ** (histologická diagnóza obtížnější) dif. Dg.: vřetenobuněč. sarkomy, maligní schwanom, fibrosarkom, epitelální tumory, světlobuněčný sarkom (malig. melanom měkkých tkání)...

typ sarkomu	Chromosomální abnormalita	Zapojené geny	Prevalence
Myxoidní liposarkom	t(12;16) (q13;p11) t(12;22) (q13;q12)	FUS(TLS)-CHOP/DDIT3 EWS-CHOP/DDIT3	95% vzácně
Alveolární rhabdomyosarkom	t(2;13) (q35;q14) t(1;13) (p36;q14) t(X;2) (q13;q35) t(2;2) (q35;p23)	PAX3-FKHR(FOXO1A) PAX7-FKHR(FOXO1A) PAX3-FOX PAX3-NCOA1	60-80% 10-20% vzácně vzácně
Světlobuněč. sarkom	t(12;22) (q13;q12) t(2;22) (q32;q12)	ATF1-EWS EWS-CREB1	>90% vzácně
Extraskelální myxoidní chondrosarkom	t(9;22) (q22;q12) t(9;17) (q22;q11)	EWS - TEC(NR4A3/CHN/TEC) TAF2N(RBP66)-TEC/CHN	75% 25%
Desmoplastický tumor	t(9;15) (q22;q21) t(11;22) (p13;q12)	TCF12-TEC/CHN WT1-EWS	vzácně >90%
Low-grade fibromyxoidní sarkom	t(7;16) (q32-34;p11) t(11;16) (p11;p11)	FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1	90% 10%
Dermatofibrosarcoma protuberans /giant cell fibroblastoma	t(17;22) (q22;q13) ring 17q, ring 22q, der(22)	COL1A1-PDGFB COL1A1-PDGFB	>90% 75%
Alveolární sarkom měkkých tkání	t(X;17) (p11.2;q25) t(12;15) (p13;q25)	ASPL-TFE3 ETV6(TEL)-NTRK3(TRKC)	>90% 80-90%
Inflamatorní myofibroblastický tumor	t(2;19) (p23;p13.1) t(1;2) (p22-23;p23) t(2;17) (p23;q23) t(2;11) (p23;p15.5) t(2;2) (p23;q15) jiné 2p23 přestavby	TPM4-ALK TPM3-ALK CLTC-ALK CARS-ALK RANBP2-ALK ALK-ostatní partneri	
Rabdoideální tumor	-22q11.2	INI1 (hSNF5/SMARCB1) ztráta	70%

Molekulární diagnostika SynSa

- u více než 95% pacientů

t(X;18)(p11;q11) SYT/SSX

Gen SYT – transkripční aktivátor

Rodina genů SSX (SSX1-6) – vysoce homologní, vznikly duplikací transkripčního represora

Retinoblastom

Del (13) (q14) RB1 gen

Četnost: 1 nádor na 18 000 novorozenců za rok.
~ 20-30% dětí má při diagnóze nádor oboustranný

Germinální nádory, frekvence výskytu u dětí do 15 let

• teratom zralý	30,6%
• teratom nezralý	17,6%
• yolk sac tumor	23,5%
• embryonální karcinom	2,4%
• germinom (seminom, dysgerminom)	9,4%
• choriokarcinom	1,2%
• smíšené germinální nádory	15,3%

Zárodečné mutace nádorových supresorů

Syndromy genomové nestability:

Xeroderma pigmentosum

Fanconiho anémie

Bloomův sy

Ataxia telangiectasia

Nijmegen breakage sy

problematika probírána na specializovaném semináři v zimním semestru

Zárodečné mutace nádorových supresorů

Neurofibromatóza

Násobné benigní neurofibromy, riziko neurofibrosarkomů, riziko AML

Mutace NF1 (17q11.2)

NF2- mutace NF2 (22q)

problematika probírána na specializovaném semináři v zimním semestru

Zárodečné mutace nádorových supresorů

Li Fraumeni

časný a častý výskyt malignit různého typu
postižení dětí a mladých dospělých, často násobné primární nádory
1/50 000

Mutace p53 (17p13)

Často ve sporadických tumorech

Germinální mutace- penetrance 50% ve 30 letech
90% v 60 letech

problematika probírána na specializovaném semináři v zimním semestru