

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Α Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, ΕΚΠΑ

Σ. Σακελλαρίου

Επίκουρη Καθηγήτρια

Α. Στόφας

Παθολογοανατόμος

Σ. Τσελένη Μπαλαφούτα

Τ. Καθηγήτρια Παθ. Ανατομικής

ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

**Αυτόνομος κυτταρικός
πολλαπλασιασμός**

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Μοριακές μεταβολές

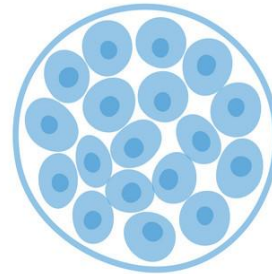
- Κληρονομικές, σωματικές
- Γενετικές (DNA) και επιγενετικές

Νεοπλάσματα

- Καλοήθη: εντοπισμένος όγκος, δε διηθεί, δεν καταστρέφει, αλλά απωθεί τους παρακείμενους ιστούς
- Κακοήθη: διηθητική ανάπτυξη, μετάσταση σε απομακρυσμένα όργανα

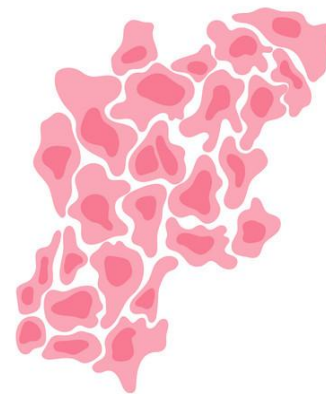
Καλοήθη νεοπλάσματα

- Περιγράπτα
- Κυτταρική μορφολογία παρόμοια των φυσιολογικών κυττάρων
- Χαμηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού
- Μετά από πλήρη αφαίρεση δεν υποτροπιάζουν



Benign tumor

- Non-cancerous
- Capsulated
- Non-invasive
- Slow growing
- Do not metastasize (spread) to other parts of the body
- Cells are normal

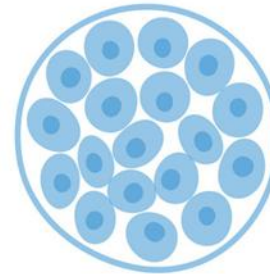


Malignant tumor

- Cancerous
- Non-capsulated
- Fast growing
- Metastasize (spread) to other parts of the body
- Cells have large, dark nuclei; may have abnormal shape

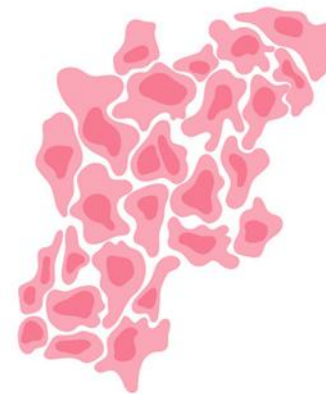
Κακοήθη νεοπλασμάτα

- Διηθητική ανάπτυξη
- Κυτταρική/αρχιτεκτονική ατυπία
- Υψηλότερος ρυθμός πολλαπλασιασμού
- Συχνή η υποτροπή μετά από αφαίρεση
- Μεταστάσεις



Benign tumor

- Non-cancerous
- Capsulated
- Non-invasive
- Slow growing
- Do not metastasize (spread) to other parts of the body
- Cells are normal



Malignant tumor

- Cancerous
- Non-capsulated
- Fast growing
- Metastasize (spread) to other parts of the body
- Cells have large, dark nuclei; may have abnormal shape

Ονοματολογία Κακοήθων νεοπλασμάτων

- Καρκίνος: Κακοήθης νεοπλασία
- Καρκίνωμα: Επιθηλιακή κακοήθης νεοπλασία
- Σάρκωμα: Μεσεγχυματογενής κακοήθης νεοπλασία
- Καρκινοειδές-ΝΕΚ: Νεοπλασία ΝΕ διαφοροποίησης
- Λέμφωμα: Λεμφοϋπερπλαστική κακοήθης νεοπλασία
- Μελάνωμα: Κακοήθης νεοπλασία μελανοκυττάρων
- Τεράτωμα: Νεοπλασία με διάφορους ιστούς

Είδη καρκινωμάτων

- **Επιδερμοειδές**
(πλακώδες/ακανθοκυτταρικό, βασικοκυτταρικό)
- **Αδενοκαρκίνωμα**
(σωληνώδες, θηλώδες, βλεννώδες, κυσταδενοκαρκίνωμα, σκιρρώδες, μυελοειδές κ.λ.π.)
- **Ουροθηλιακό**
- **Αδιαφοροποίητο**

Νεοπλασμάτα

Καλοήθη

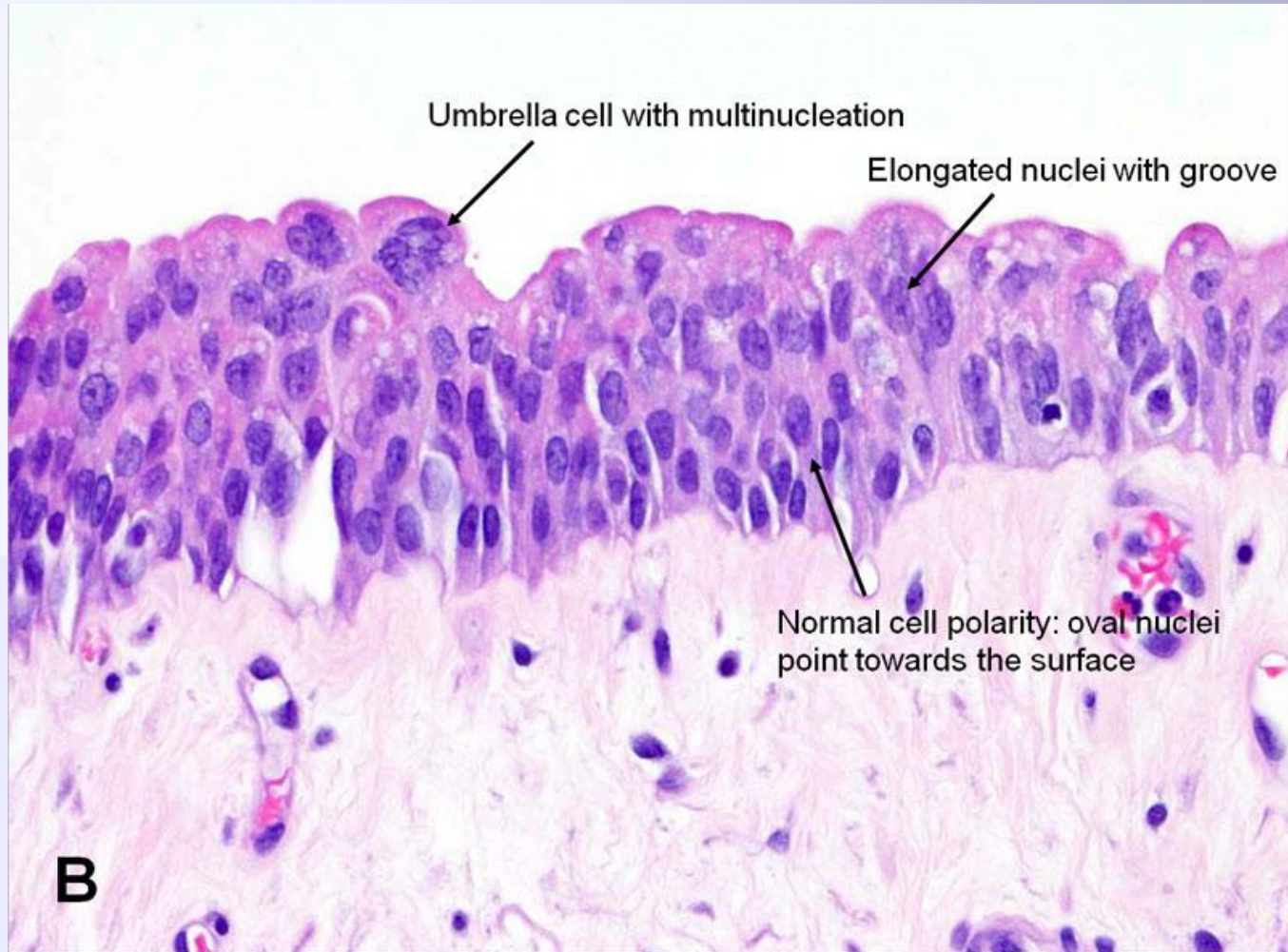
- Θήλωμα
- Αδένωμα
- Ίνωμα
- Χόνδρωμα
- Λίπωμα
- Νευρίνωμα
- Λειομύωμα
- Αιμαγγείωμα

Κακοήθη

- Επιδερμοειδές Ca
- Αδενοκαρκίνωμα
- Ινοσάρκωμα
- Χονδροσάρκωμα
- Λιποσάρκωμα
- Νευρινοσάρκωμα
- Λειομυοσάρκωμα
- Αγγειοσάρκωμα

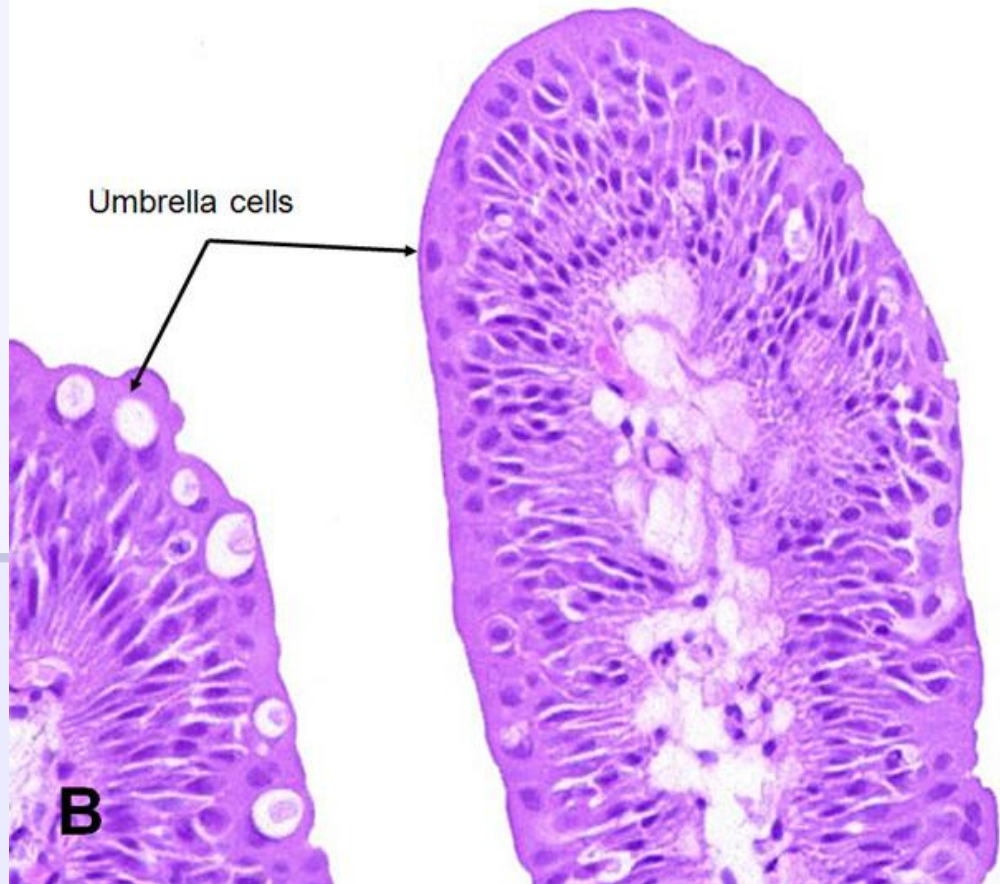
Παραδείγματα Καλοήθων Νεοπλασμάτων

Θήλωμα

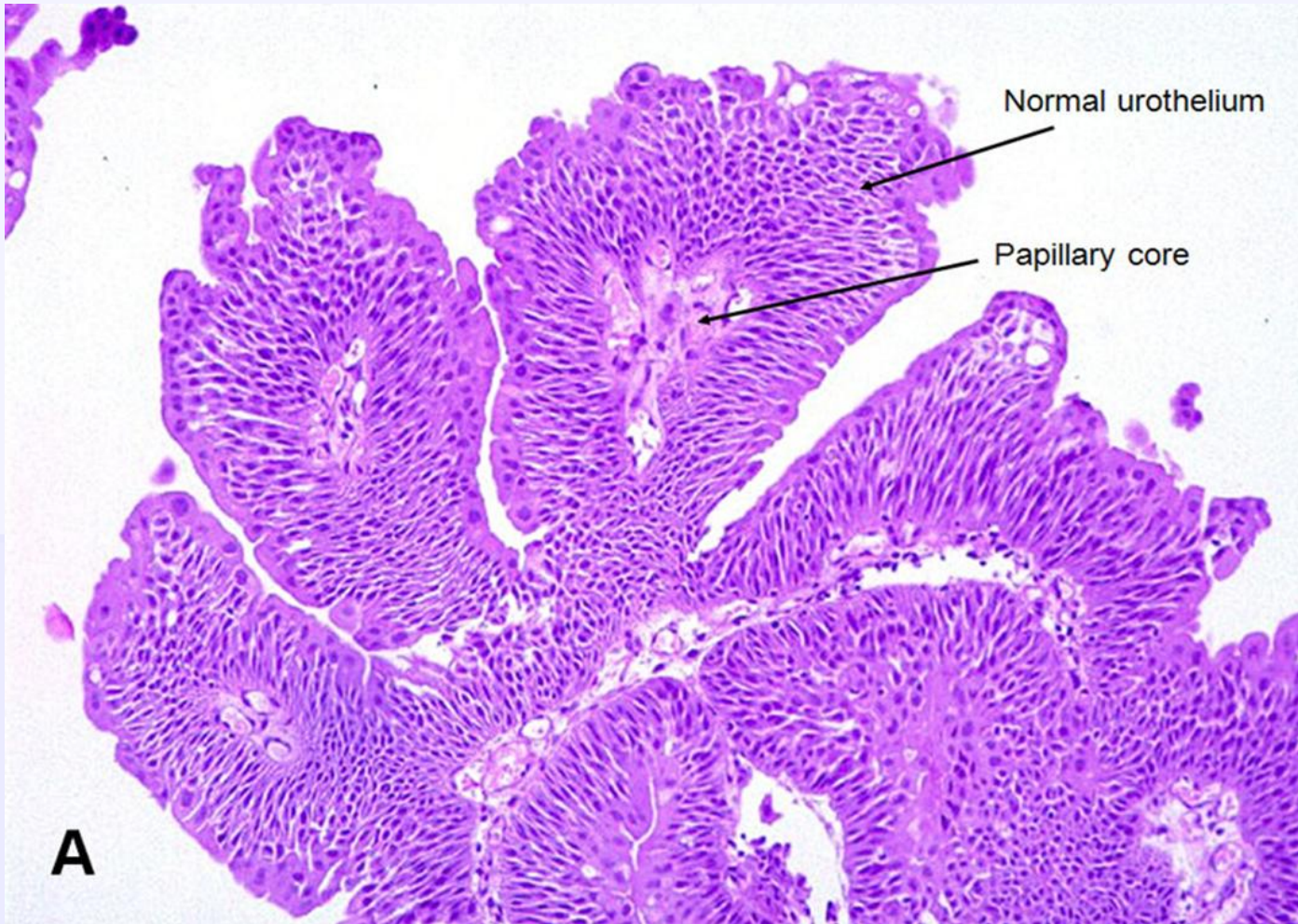


Θήλωμα

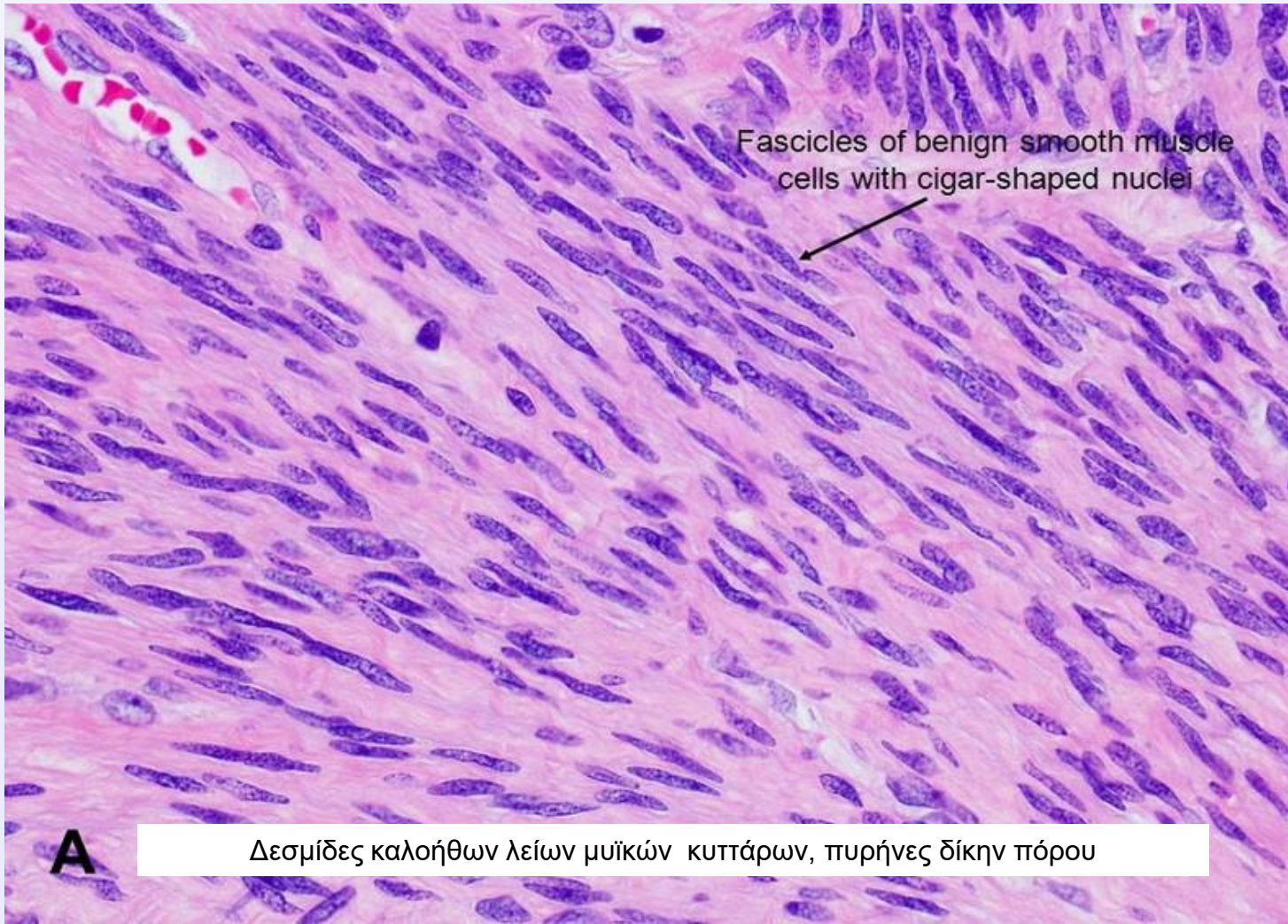
- Διατήρηση των στιβάδων του φυσιολογικού ουροθηλίου, συμπεριλαμβανομένων των ομπρελοειδών κυττάρων (umbrella cells)
- Διατήρηση πολικότητας των κυττάρων και απουσία ατυπίας



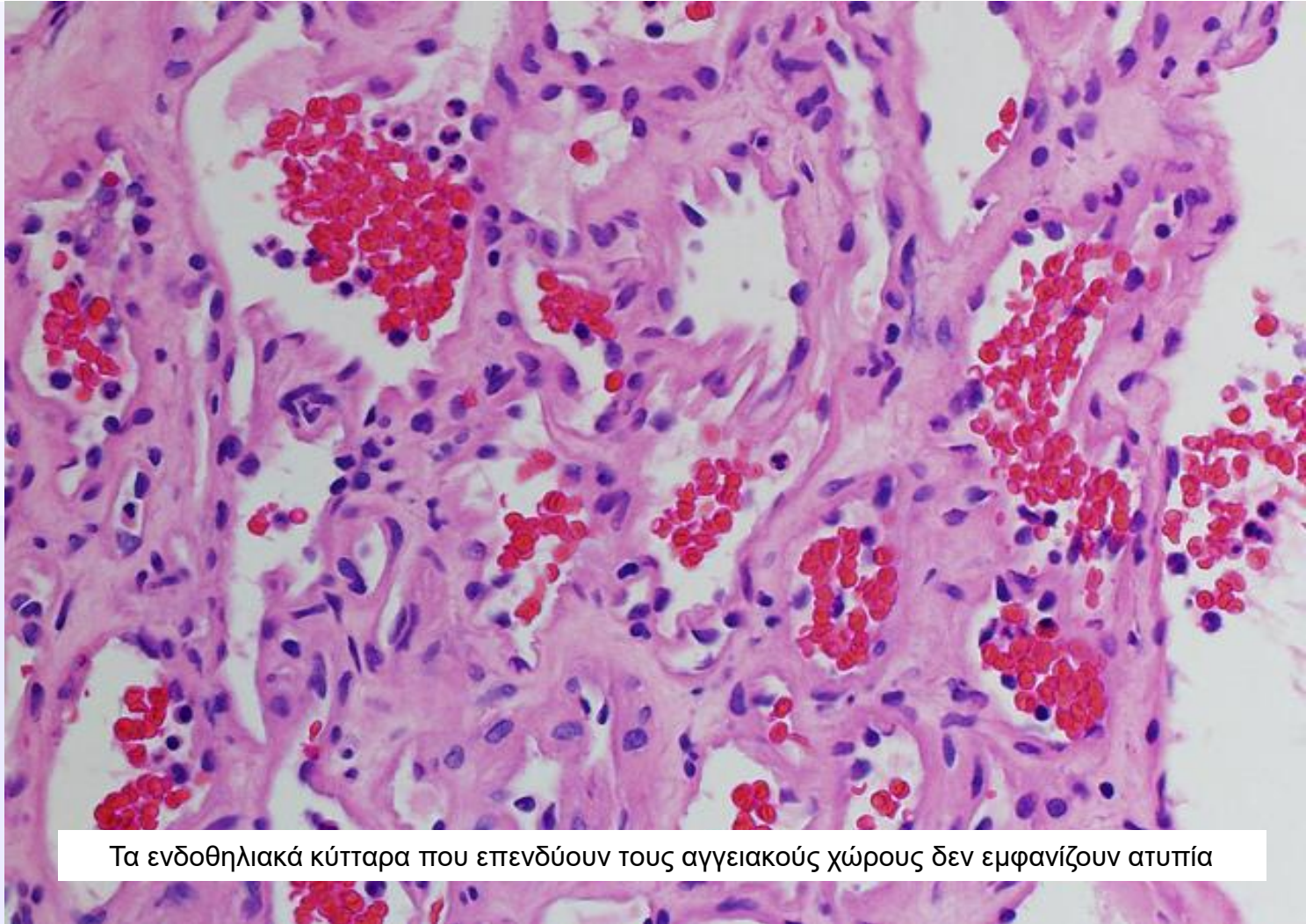
Θήλωμα



Λειομύωμα



Αιμαγγείωμα



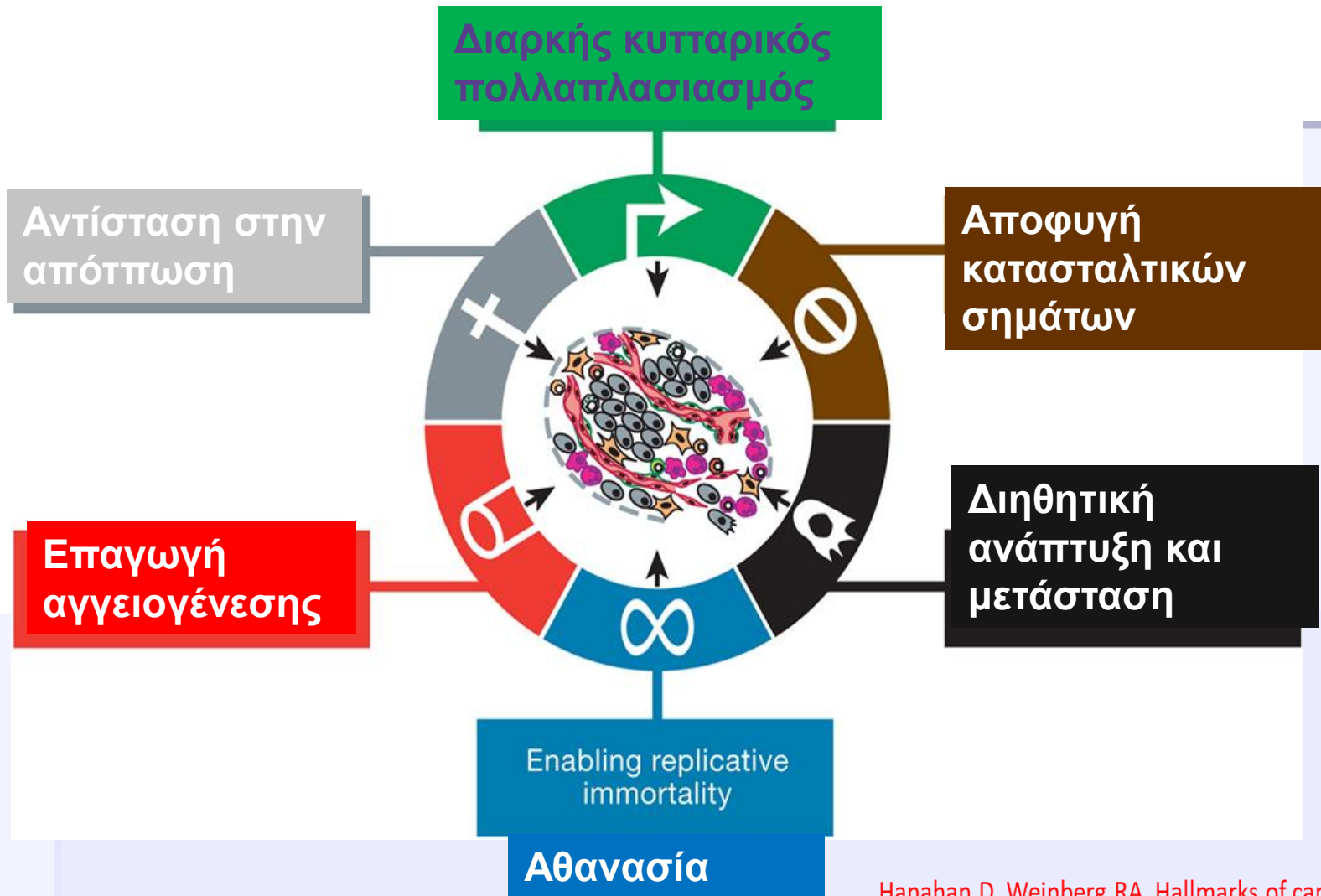
Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τους αγγειακούς χώρους δεν εμφανίζουν ατυπία

Κακοήθη Νεοπλάσματα

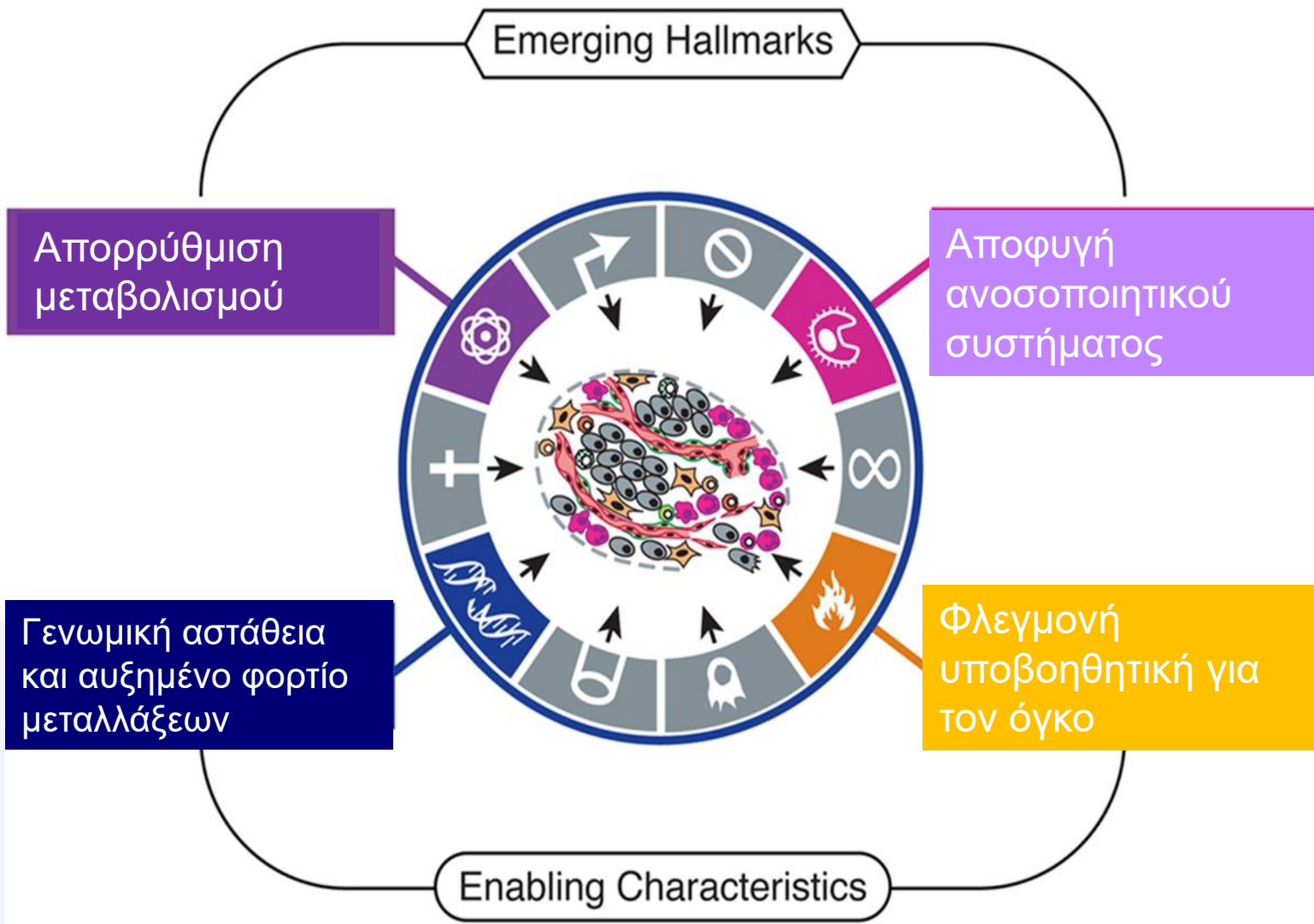
Κακοήθη Νεοπλασμάτα

- Σταδιακή συσσώρευση γενετικών και επιγενετικών αλλαγών (hits)
- Απορρύθμιση του συνόλου των κυτταρικών λειτουργιών
- Διαρκής ενεργοποίηση κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- Αναστολή απόπτωσης

Hallmarks of cancer



Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.



Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.

Κακοήθη Νεοπλάσματα

Σταδιακή εξέλιξη από προδιηθητικές (προκαρκινικές αλλοιώσεις):

- Παχύ έντερο: αδένωμα
- Πάγκρεας, προστάτης, τράχηλος μήτρας, κ.α.: ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία

Colitis associated cancer

Environmental mutagens/
ROS RNI

Tissue injury and repair

↑TNF
↑IL-17
↑IL-23
↑IFN- γ
↑IL-6

DNA
↓ repair genes

↑NF- κ B
↑Stat3

↑ β -catenin

Crypt fission

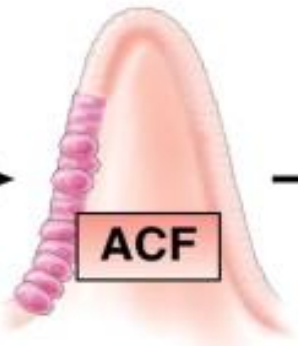
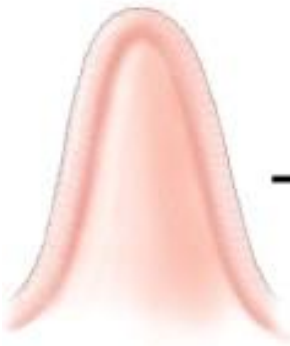
↑K-Ras

COX-2?

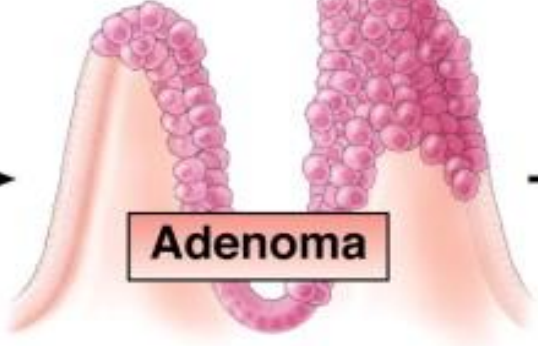
↑↑NF- κ B
↑↑Stat3

↓APC
↓GSK3 β

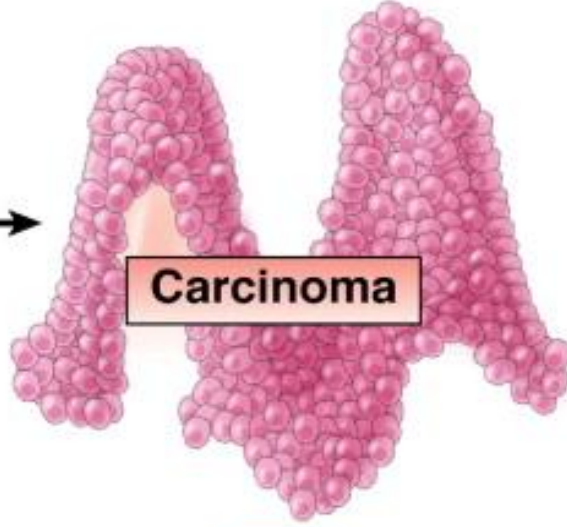
↓p53



ACF



Adenoma



Carcinoma

Environmental mutagens

Hereditary mutations

Spontaneous colon cancer

↓APC
↑ β -catenin

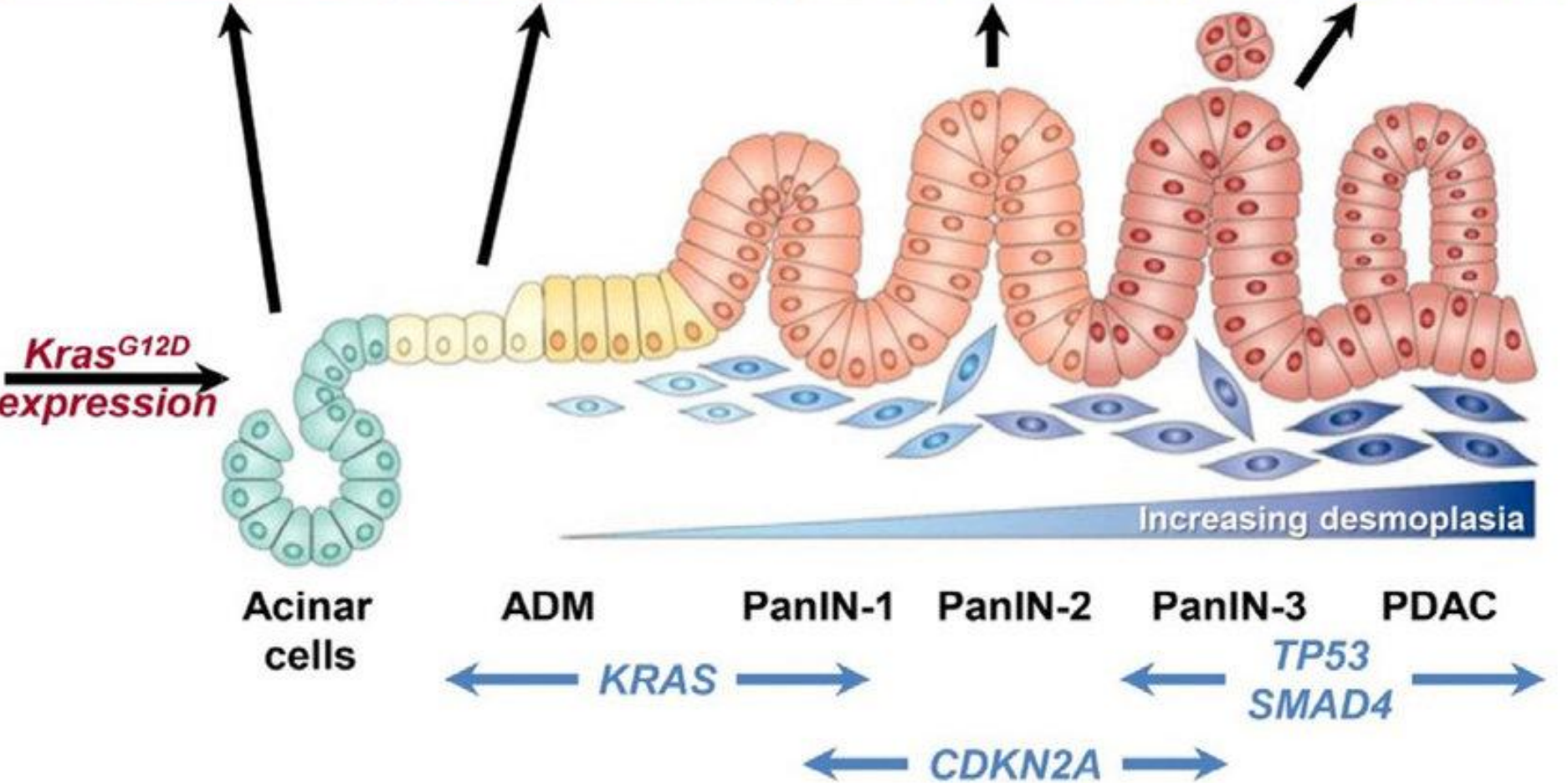
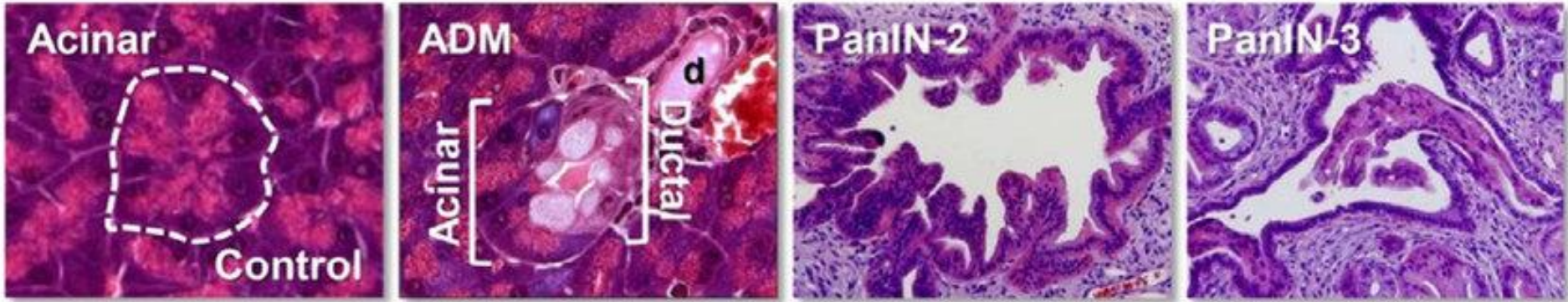
↑K-Ras

↑COX-2

Crypt fission and outgrowth

↓p53

↓TGF β R

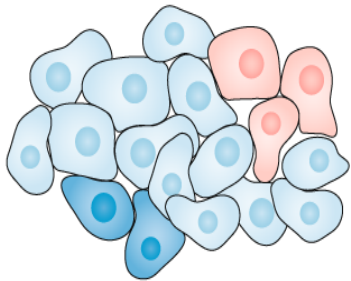


Κακοήθη νεοπλασμάτα

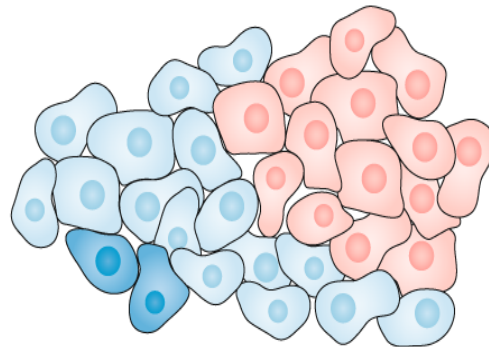
- Η εμφάνιση γενετικών κι επιγενετικών αλλαγών οδηγεί στη δημιουργία νέων κυτταρικών κλώνων
- Σταδιακή ανάπτυξη διηθητικού νεοπλασματος, αποτελούμενου από πολλαπλούς κλώνους κυττάρων με διακριτό γενετικό προφίλ

Ετερογένεια κακοήθων όγκων

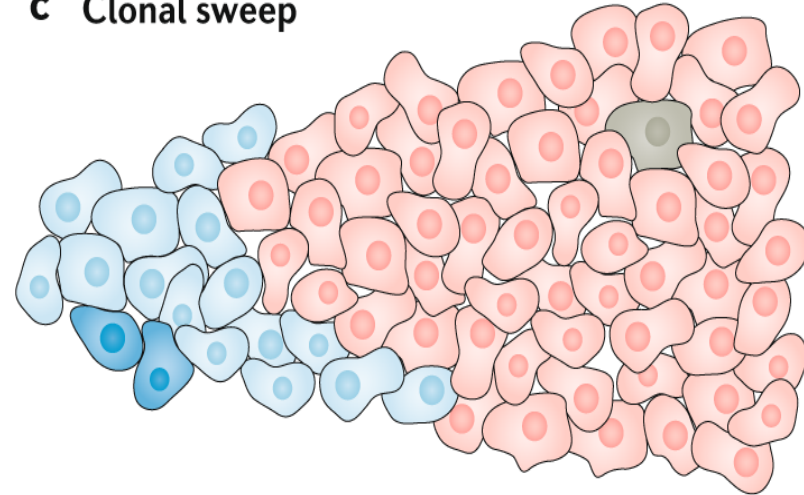
a Driver heterogeneity in small lesions



b Incomplete clonal sweep



c Clonal sweep







Competing driver subclones arise

Pink subclone expands

Pink subclone drives light blue subclone to extinction

Time

 Tumour cell subclone with driver mutations A and B
 Tumour cell subclone with driver mutations A, B and D

 Tumour cell subclone with driver mutations A, B and C
 Tumour cell subclone with driver mutations A, B, C and E

Ετερογένεια κακοήθων νεοπλασμάτων

- Οι διαφορετικοί κλώνοι κυττάρων που προκύπτουν από τις διαρκείς γενετικές κι επιγενετικές μεταβολές ανταγωνίζονται μεταξύ τους και διαμορφώνουν την ετερογένεια του όγκου
- Ορισμένοι κλώνοι είναι πιο «ισχυροί» (fitness) και επικρατούν έναντι των υπολοίπων

Μικροπεριβάλλον

- Εξωκυττάρια ουσία-ακυτταρική (ECM: Extracellular Matrix)
- Σχετιζόμενες με τον όγκο ινοβλάστες (CAFs: Cancer Associated Fibroblasts)
- Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος

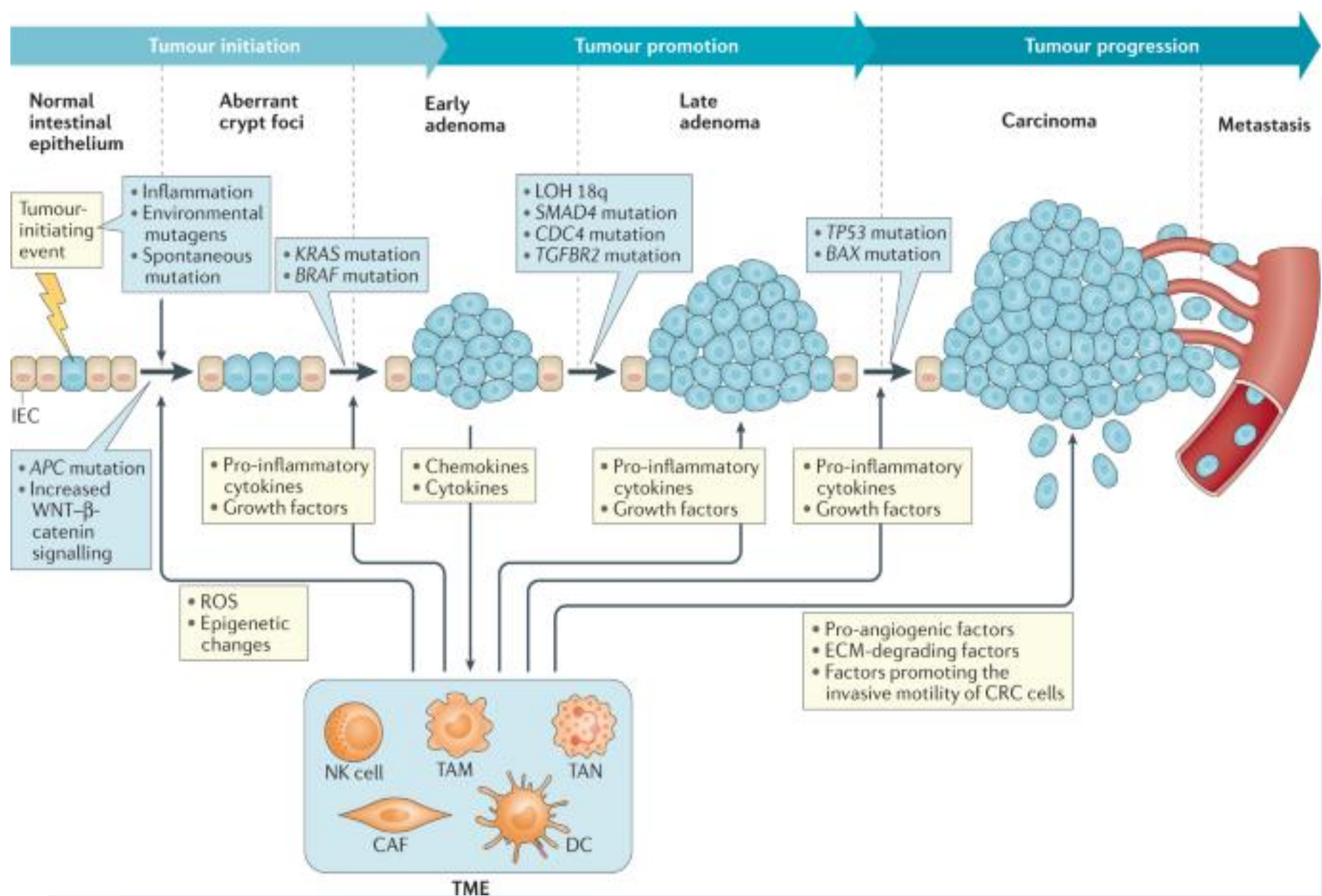
Μικροπεριβάλλον

- Ορισμένα νεοπλάσματα έχουν ελάχιστο στρώμα: Νευροενδοκρινείς όγκοι
- Άλλα νεοπλάσματα συνοδεύονται από ανάπτυξη εκτεταμένου στρώματος: πορογενές αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος

Μικροπεριβάλλον

Ενεργός συμμετοχή στην εξέλιξη του όγκου:

- Παραγωγή κυτταροκινών/αυξητικών παραγόντων που επιδρούν στα νεοπλασματικά κύτταρα
- Ρύθμιση ανοσολογικής απόκρισης



ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Ο ιστός προέρχεται από:

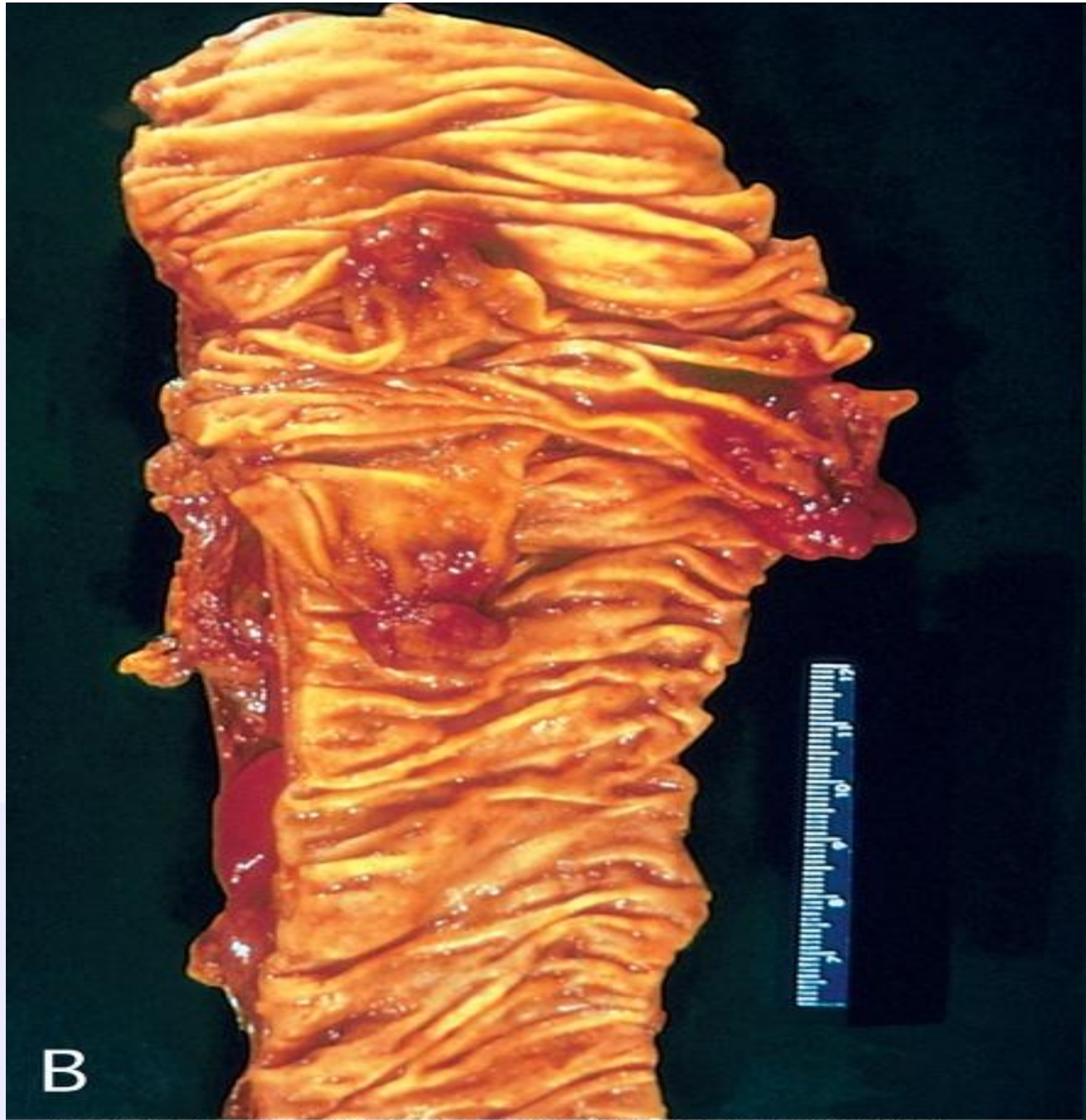
- Εκτομή βλάβης (Excision biopsy)
- Ανοικτή βιοψία (Incision biopsy)
- Ενδοσκοπική βιοψία
- Βιοψία με βελόνη (Cutting needle biopsy)
- Βιοψία με λεπτή βελόνη (Fine needle asp.)
- Αποφολιδωτική κυτταρολογία
- Εξέταση υγρών σώματος

Μακροσκοπική περιγραφή

- Συμπαγής
- Κυστική (μονόχωρη/πολύχωρη)
- Πολυποειδής (κοίλα όργανα)
- Ανθοκραμβοειδής
- Πινακιοειδής-ελκωτική
- Στενωτική
- Διάχυτη διηθητική

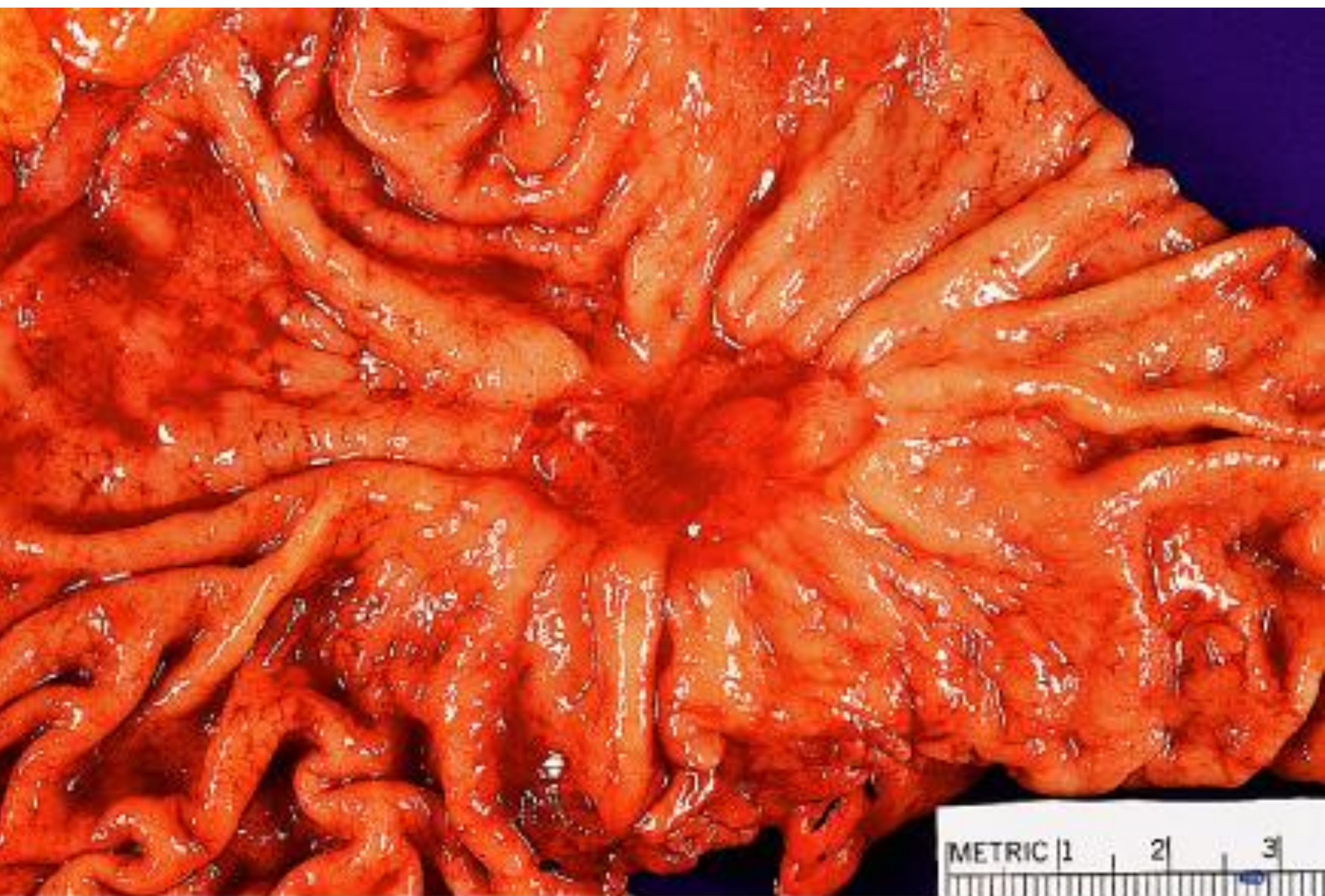
Μακροσκοπική περιγραφή Όρια νεοπλασματος

- Περίγραπτο
- Εγκαψωμένο
- Διηθητικό
- Λοβιώδες
- Απώστικό



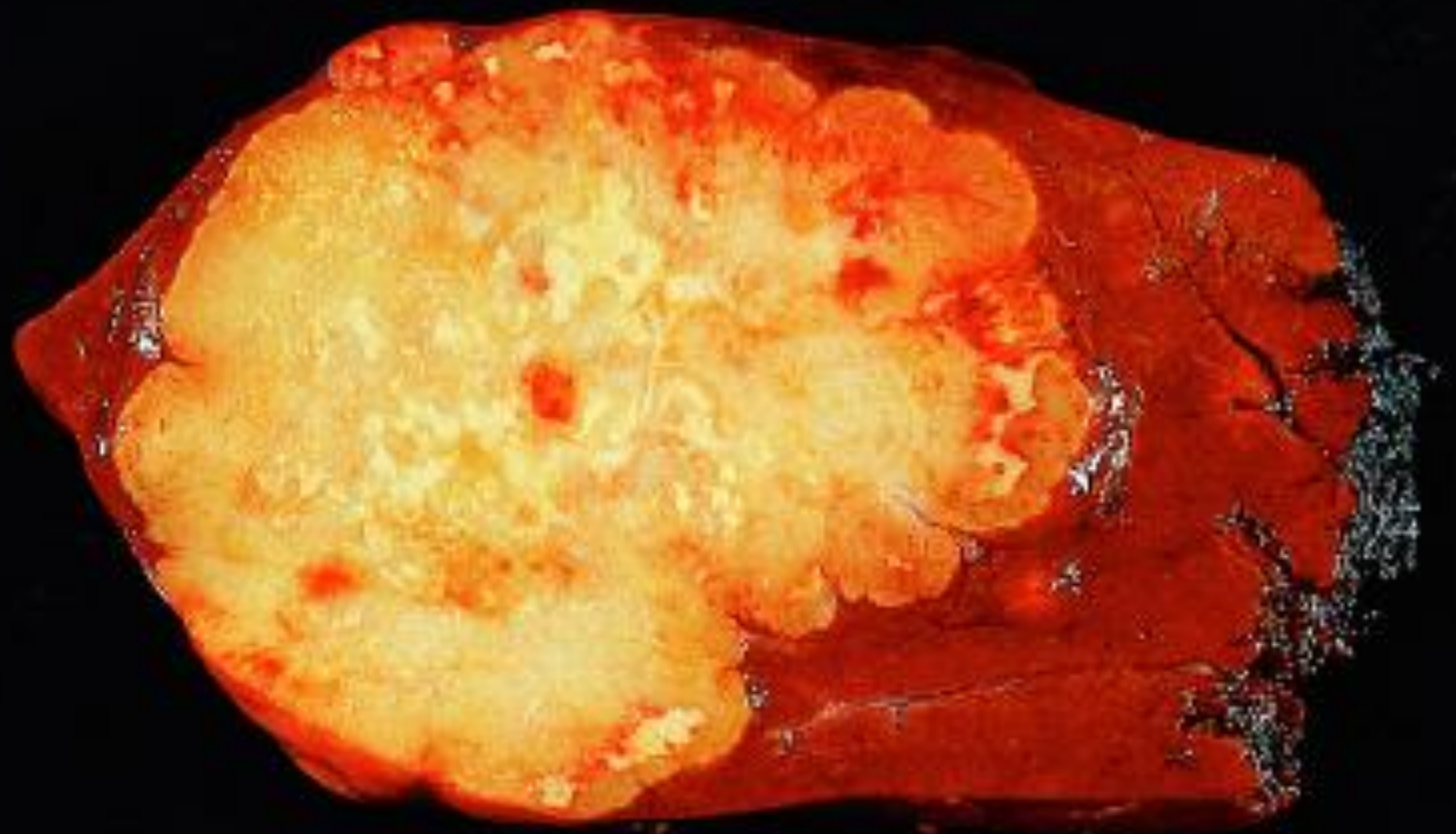
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

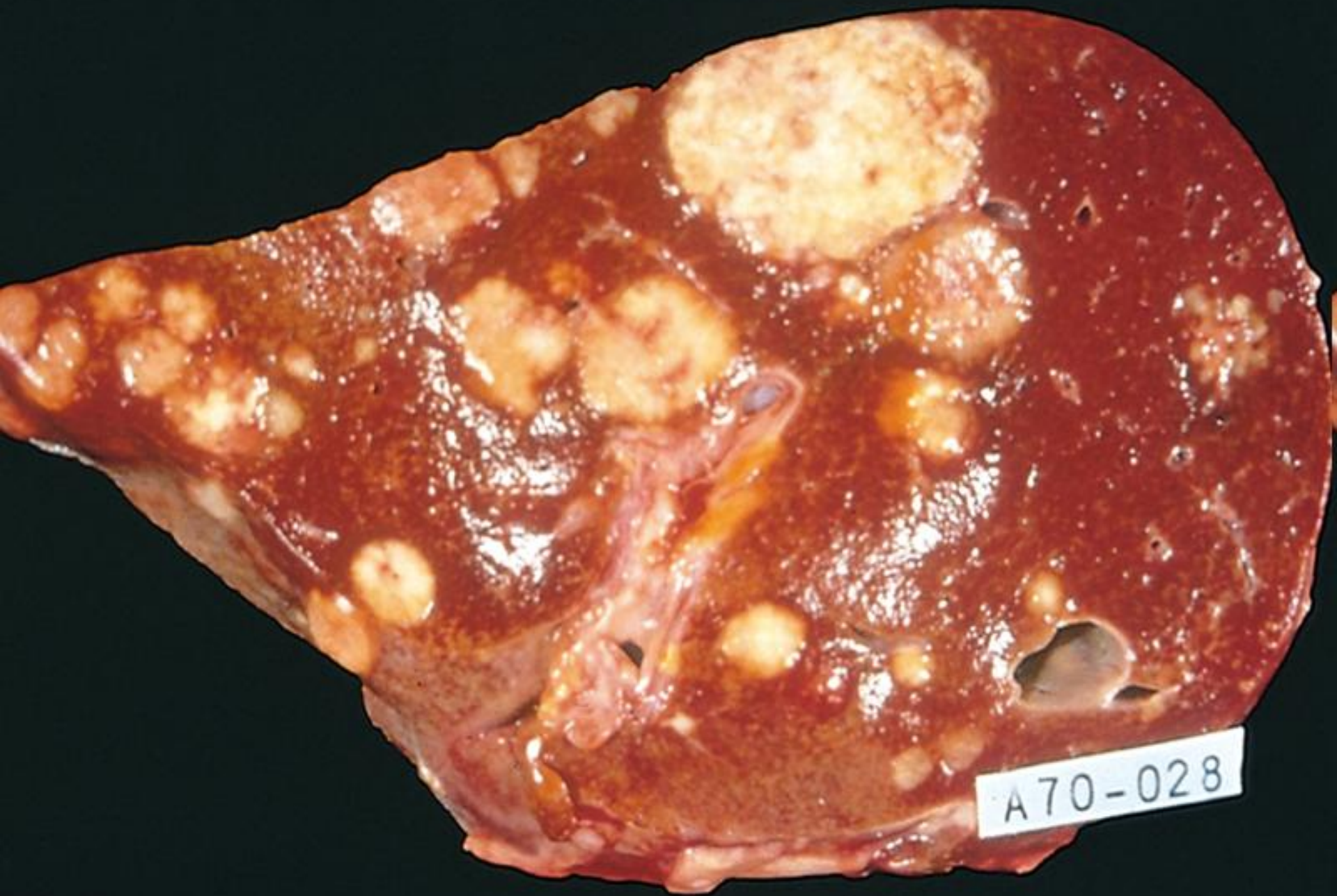






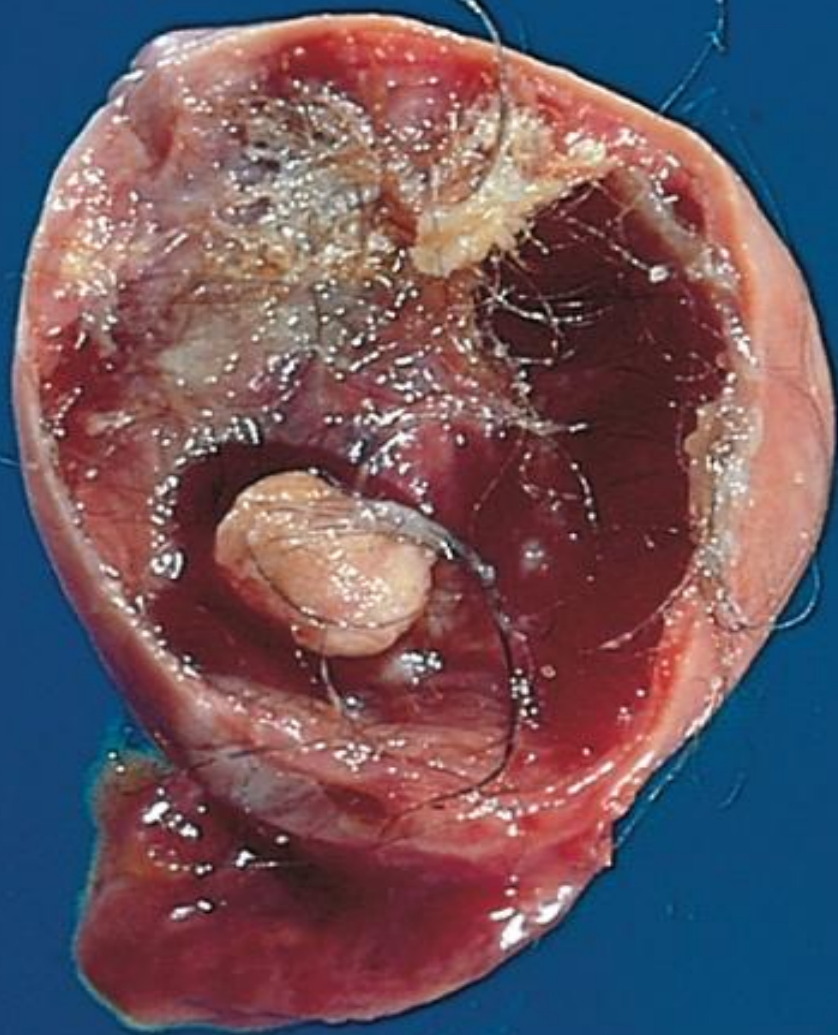






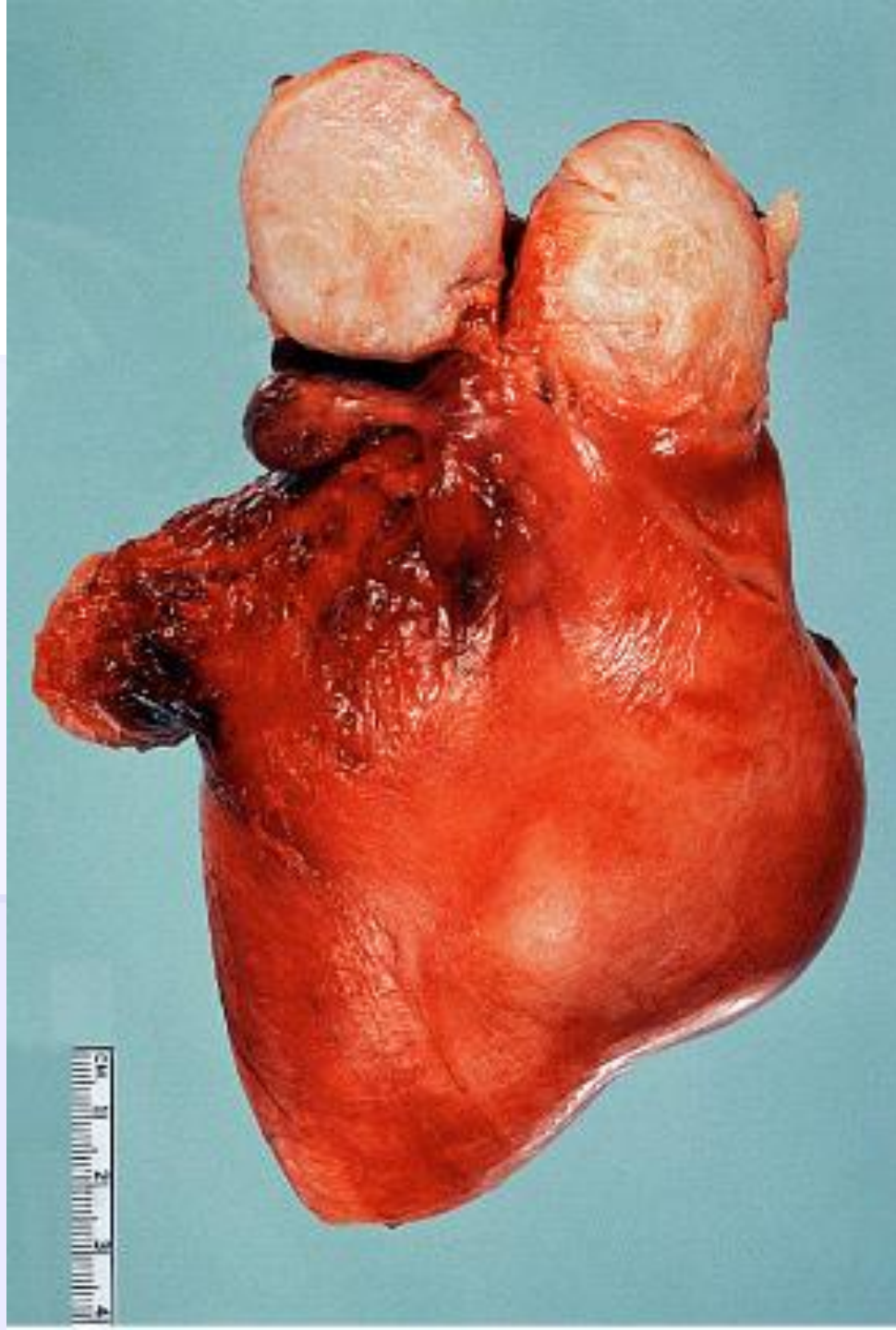
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.





A







Μικροσκοπική περιγραφή Αρχιτεκτονικά πρότυπα

- Θηλώδες
- Μικροθηλώδες
- Σωληνώδες
(αδενικό)
- Ηθμοειδές
- Δοκιδώδες
- Κυψελιδώδες
- Συμπαγές
- Συγκυτιακό
- Μικροκυστικό
- Χαμηλής συνοχής
- Διφασικό
- Ροζετοειδές
- Ψευδοροζετοειδές
- Δεσμιδωτό
- Θυσανωτό

Μικροσκοπική περιγραφή

Υπόστρωμα νεοπλάσματος

- Ινώδες-Δεσμοπλαστικό
- Υαλοειδοποιούμενο
- Οιδηματώδες
- Μυξοειδές

Μικροσκοπική περιγραφή

Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά

- Επιθηλιόμορφα
- Ατρακτοειδή
- Πλειόμορφα
- Ραβδοειδή
- Γιγαντοκύτταρα

Μικροσκοπική περιγραφή

Κυτταρολογικά χαρακτηριστικά

- Μέγεθος
- Κυτταρόπλασμα
- Πυρήνας
- Πυρήνιο
- Μιτώσεις

Βαθμός κακοήθειας Διαφοροποίηση

- Δείκτης επιθετικότητας ενός νεοπλασματος
 - Ομοιότητα με τον ιστό προέλευσης
 - Βαθμός κυτταρικής/πυρηνικής ατυπίας
 - Ταχύτητα ανάπτυξης νεοπλασματος

Βαθμός κακοήθειας Διαφοροποίηση

- Grade 1
 - Ανώτερη/καλή διαφοροποίηση
- Grade 2
 - Μέση διαφοροποίηση
- Grade 3
 - Χαμηλή/πτωχή διαφοροποίηση

Ιστολογική αξιολόγηση grade/διαφοροποίησης

Ομοιότητα με τον ιστό προέλευσης

- Αδενοκαρκίνωμα: σχηματισμός αδενίων
- Πλακώδες καρκίνωμα: παραγωγή κερατίνης

Ιστολογική αξιολόγηση grade/διαφοροποίησης

Βαθμός κυτταρικής/πυρηνικής ατυπίας

- Σχέση πυρήνα-κυτταροπλάσματος
- Υπερχρωμασία πυρήνων
- Κατανομή χρωματίνης
- Πολυπύρηνες μορφές
- Πυρήνιο
- Άλλα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά

Ιστολογική αξιολόγηση grade/διαφοροποίησης

Στοιχεία ενδεικτικά ταχύτητας ανάπτυξης

- Κυτταροβρίθεια
- Μιτωτικός δείκτης
- Άτυπες μιτώσεις
- Πηκτική νέκρωση

Ετερογένεια grade/διαφοροποίησης

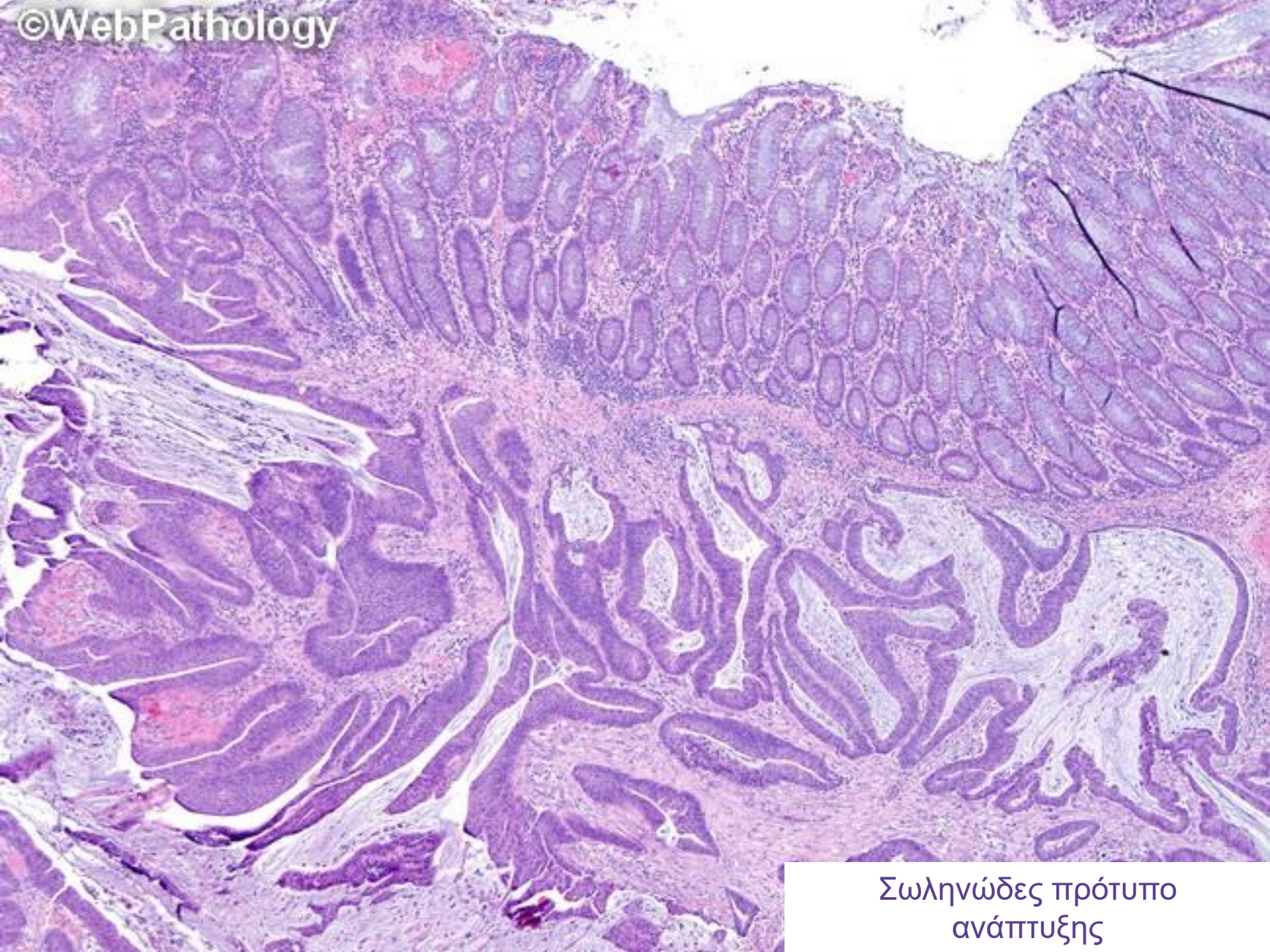
Σε έναν όγκο μπορεί να υπάρχουν

- περιοχές καλής/ανώτερης (χαμηλού grade)
- περιοχές πτωχής διαφοροποίησης (υψηλού grade), οι οποίες προκύπτουν μέσα από τη διαδικασία εμφάνισης νέων κλώνων

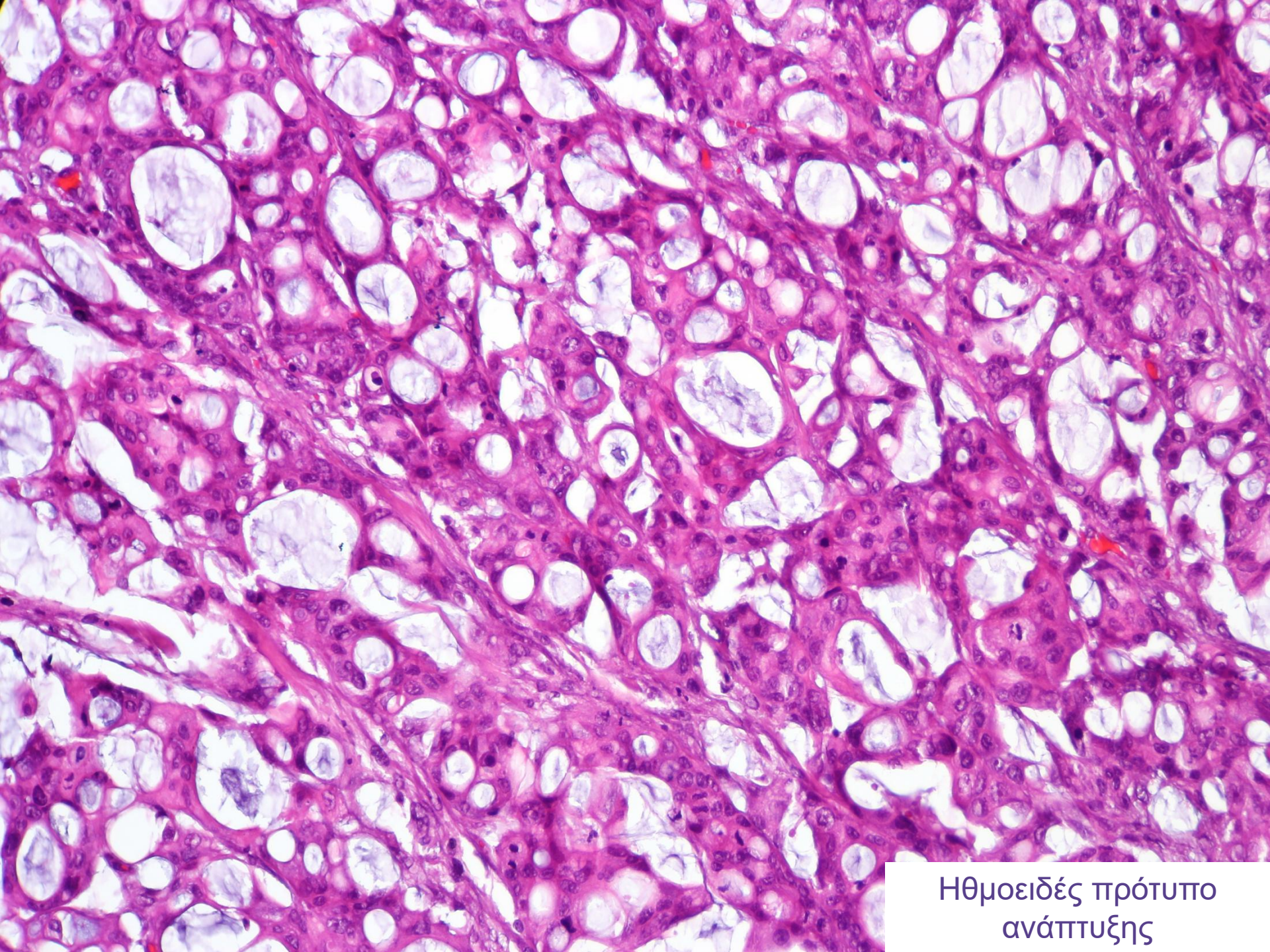
Παραδείγματα ιστολογικής αξιολόγησης διαφοροποίησης

Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου:

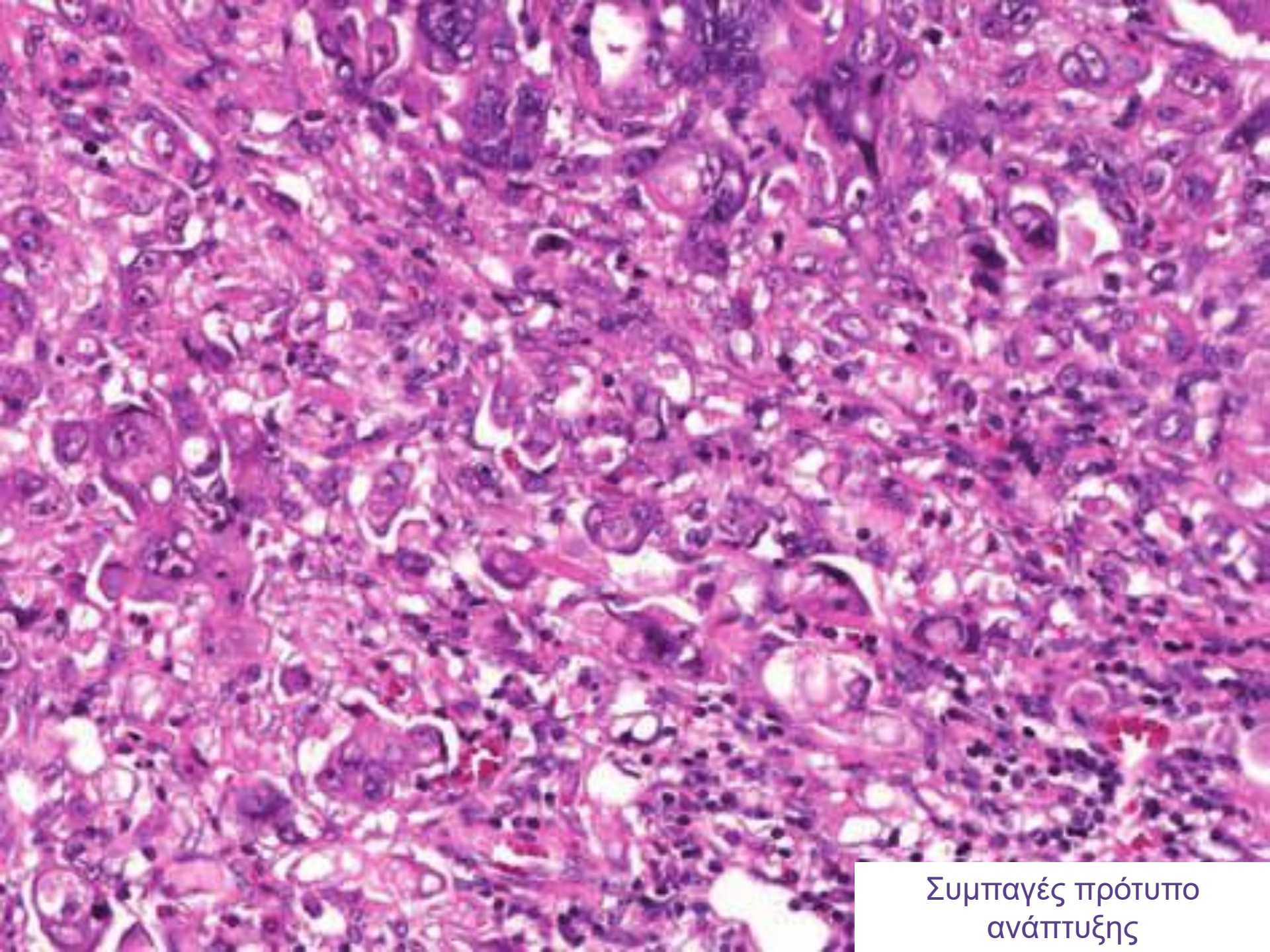
- Καλή διαφοροποίηση: σαφείς αδενικοί σχηματισμοί (σωληνώδες πρότυπο)
- Μέση διαφοροποίηση: πτωχά σχηματισμένοι-συγχωνευμένοι αδένες (ηθμοειδές πρότυπο)
- Χαμηλή διαφοροποίηση: συμπαγής ανάπτυξη



Σωληνώδες πρότυπο
ανάπτυξης



Ηθμοειδές πρότυπο
ανάπτυξης

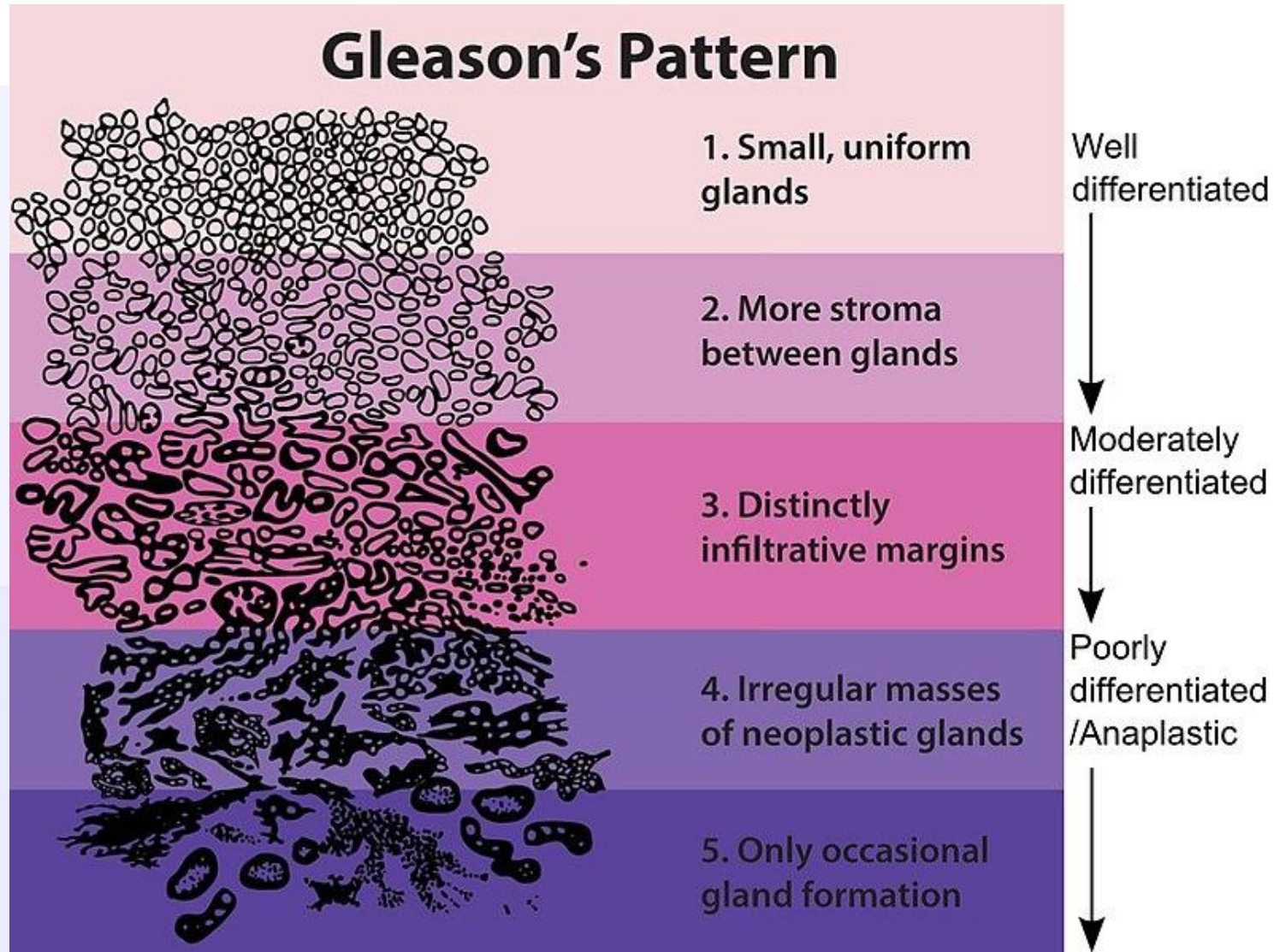


Συμπαγές πρότυπο
ανάπτυξης

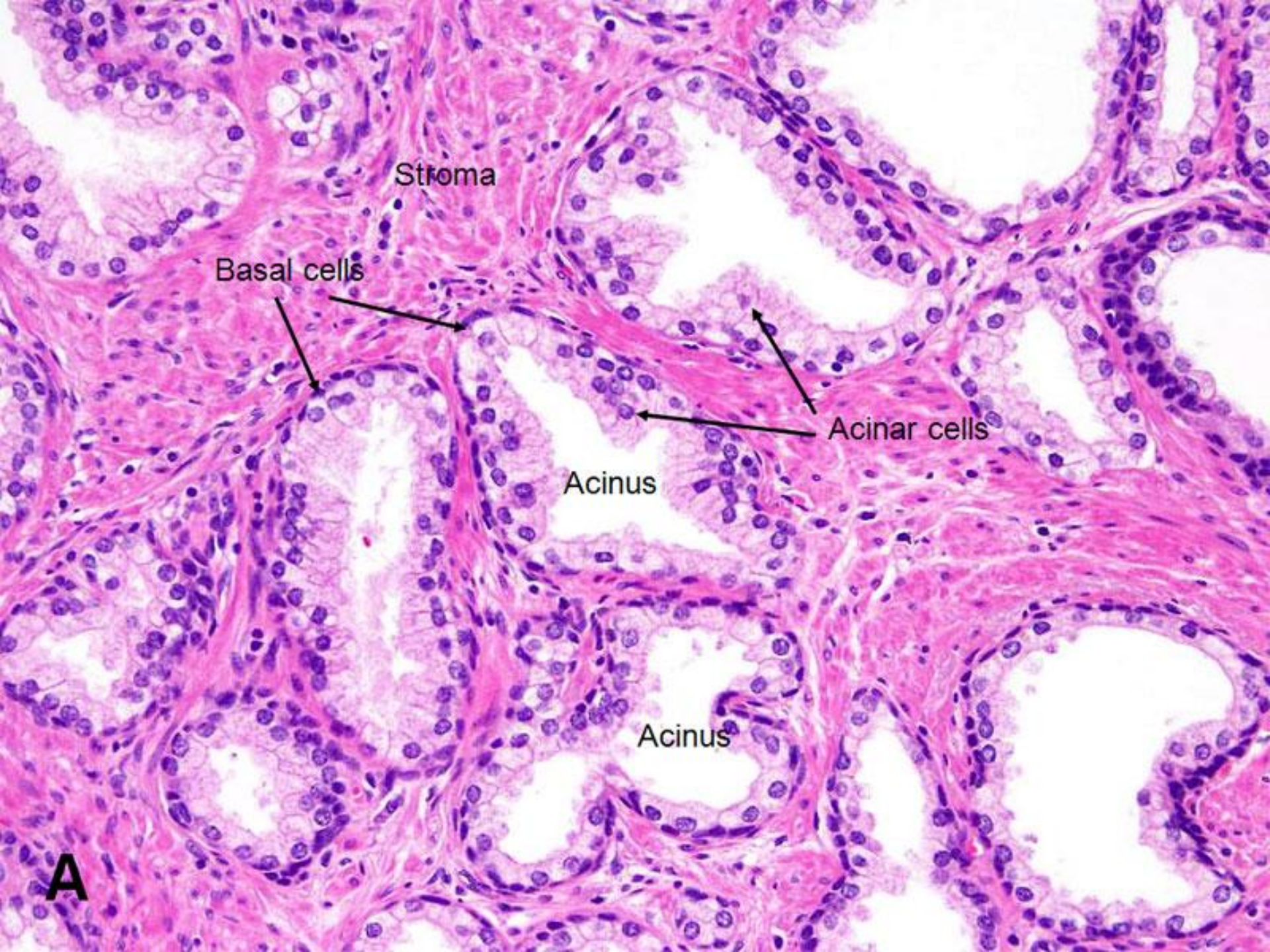
Grading-Παραδείγματα

- Προστάτης (Gleason)
- Μαστός (Nottingham)

Αδενοκαρκίνωμα προστάτη



TRADITIONAL GLEASON SCORE	NEW GRADING SYSTEM GROUP 1
GLEASON 3+3=6 Only individual discrete well-formed glands	GRADE 1
GLEASON 3+4=7 Predominantly well-formed glands with a lesser component of poorly-formed/fused/cribriform glands.	GRADE 2
GLEASON 4+3=7 Predominantly poorly-formed/fused/cribriform glands with a lesser component of well-formed glands.	GRADE 3
GLEASON 4+4=8 Only poorly-formed/fused/cribriform glands or -Predominantly well-formed glands with a lesser component lacking or -Predominantly lacking glands with a lesser component of well-formed glands.	GRADE 4
GLEASON 9-10 Lacks gland formation (or with necrosis) with or without poorly-formed/fused/cribriform gland.	GRADE 5



Stroma

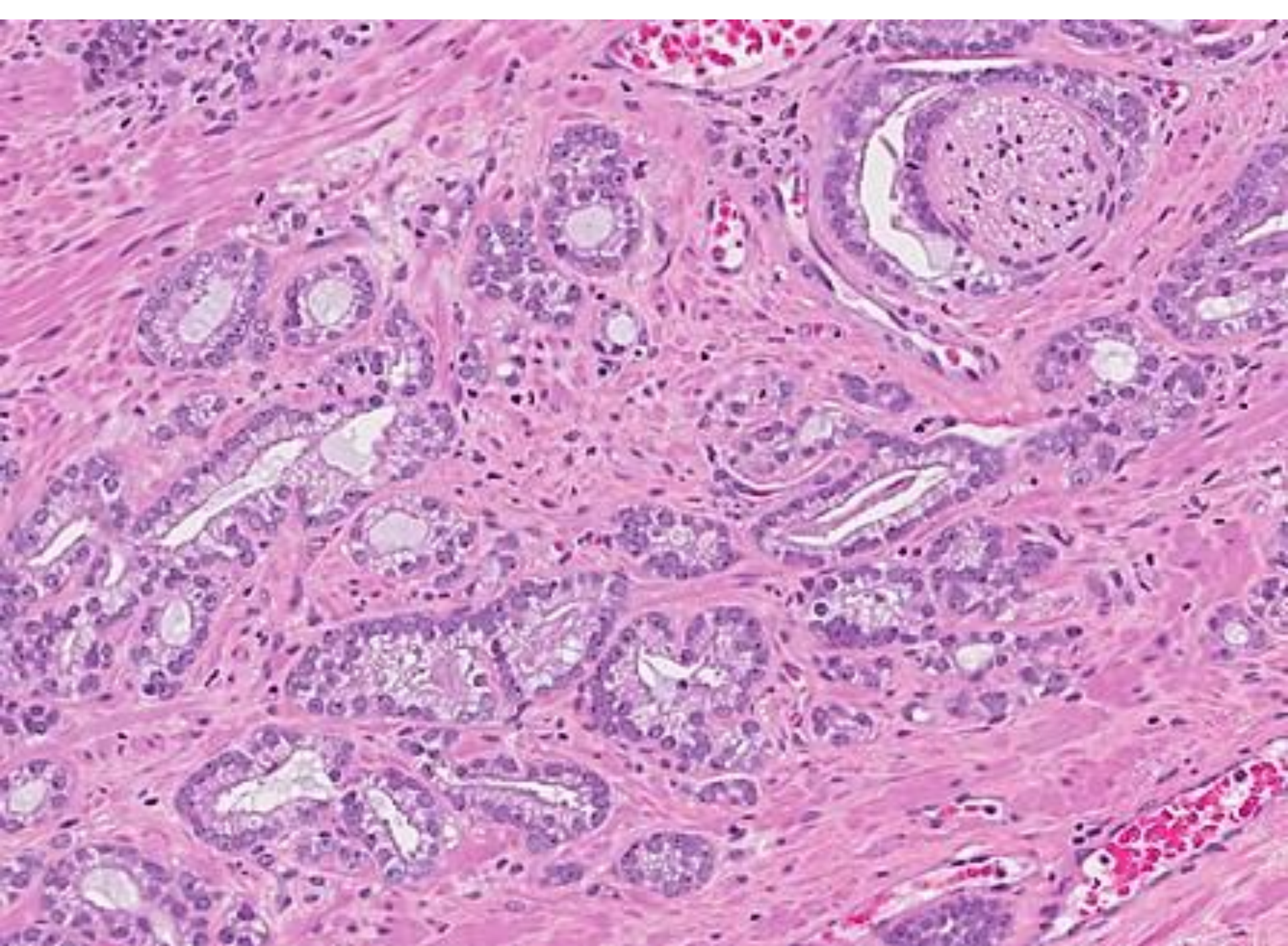
Basal cells

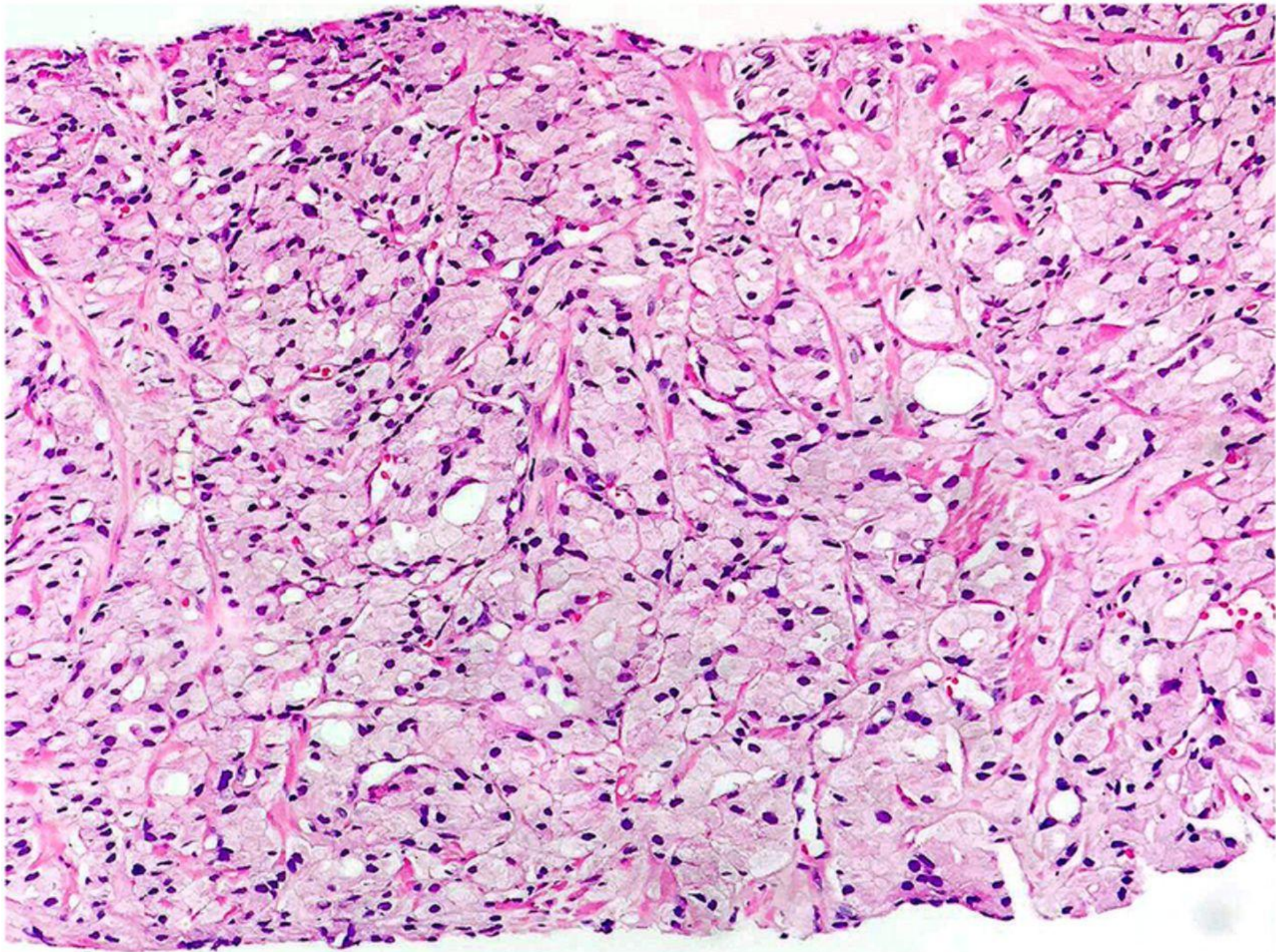
Acinar cells

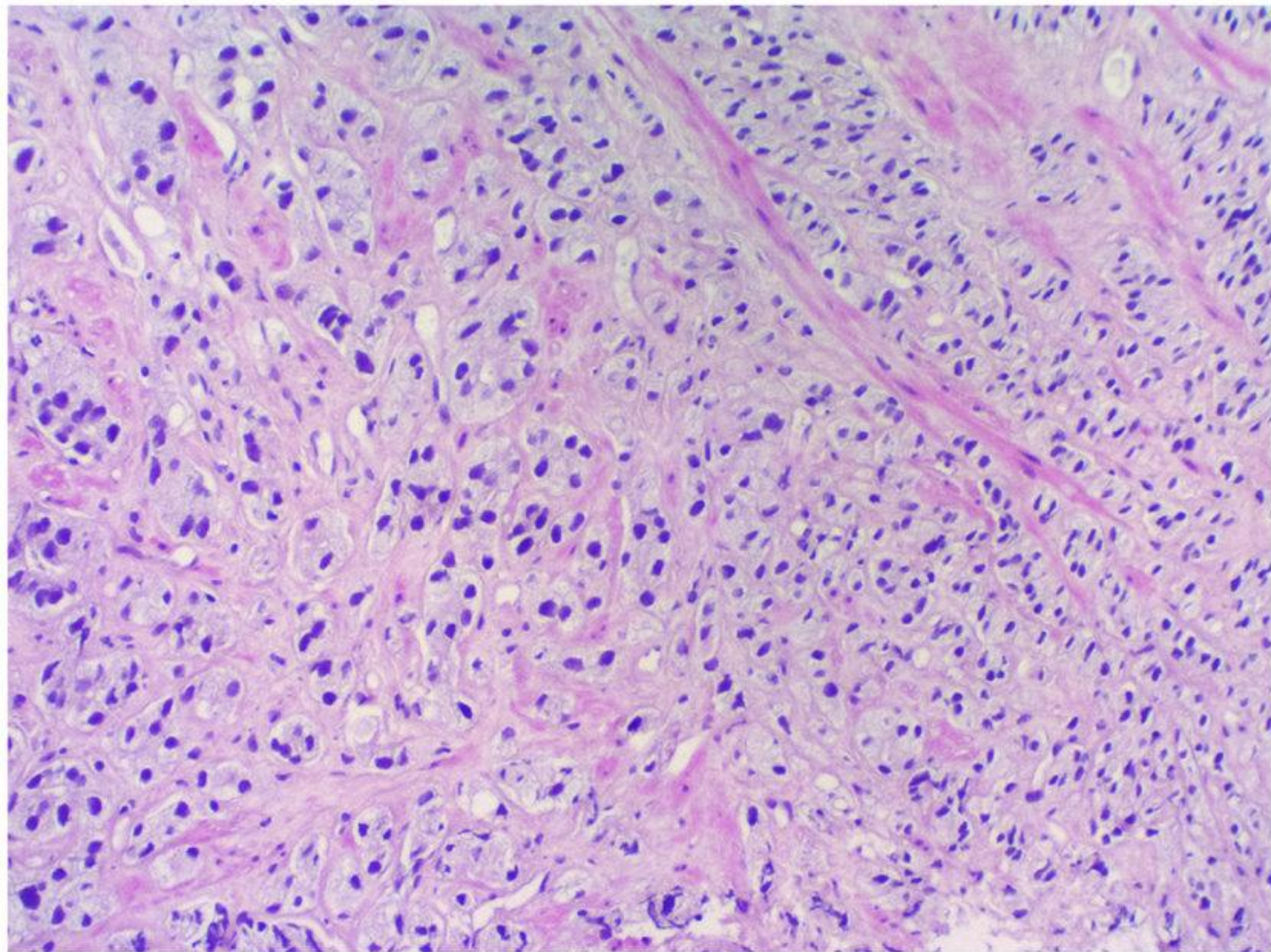
Acinus

Acinus

A



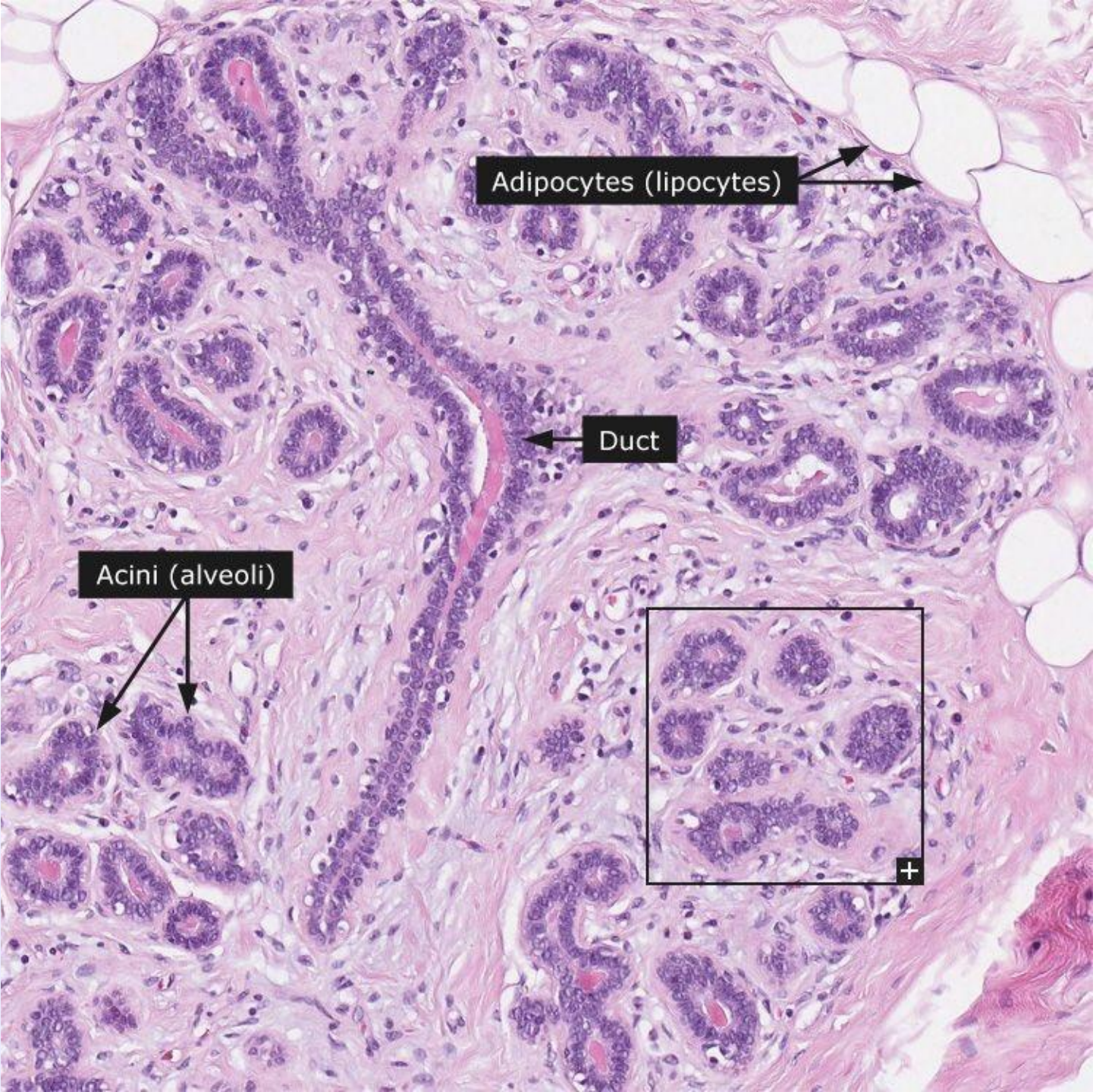




Καρκίνωμα μαστού (Grade)

- Σωληνώδεις σχηματισμοί: score 1-3
- Πυρηνική ατυπία: score 1-3
- Μιτώσεις: Score 1-3

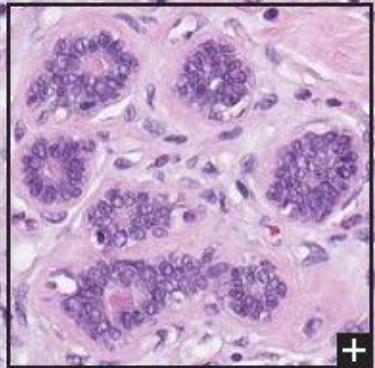
- Συνδυασμένο ιστολογικό grade:
 - Score 3-5: Ανώτερης διαφορ. (Grade I)
 - Score 6-7: Μέσης διαφορ. (Grade II)
 - Score 8-9: Χαμηλής διαφ. (Grade III)

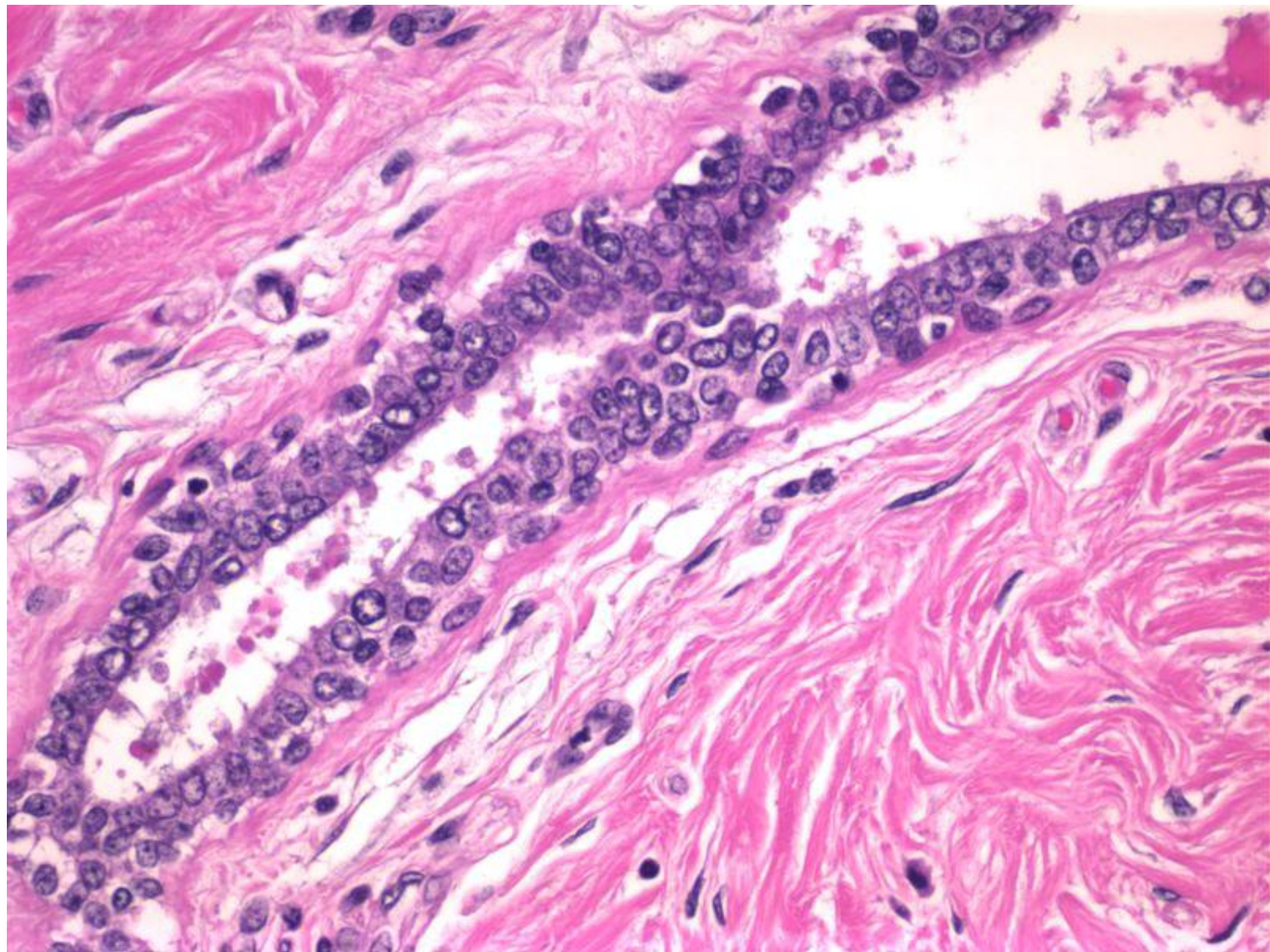


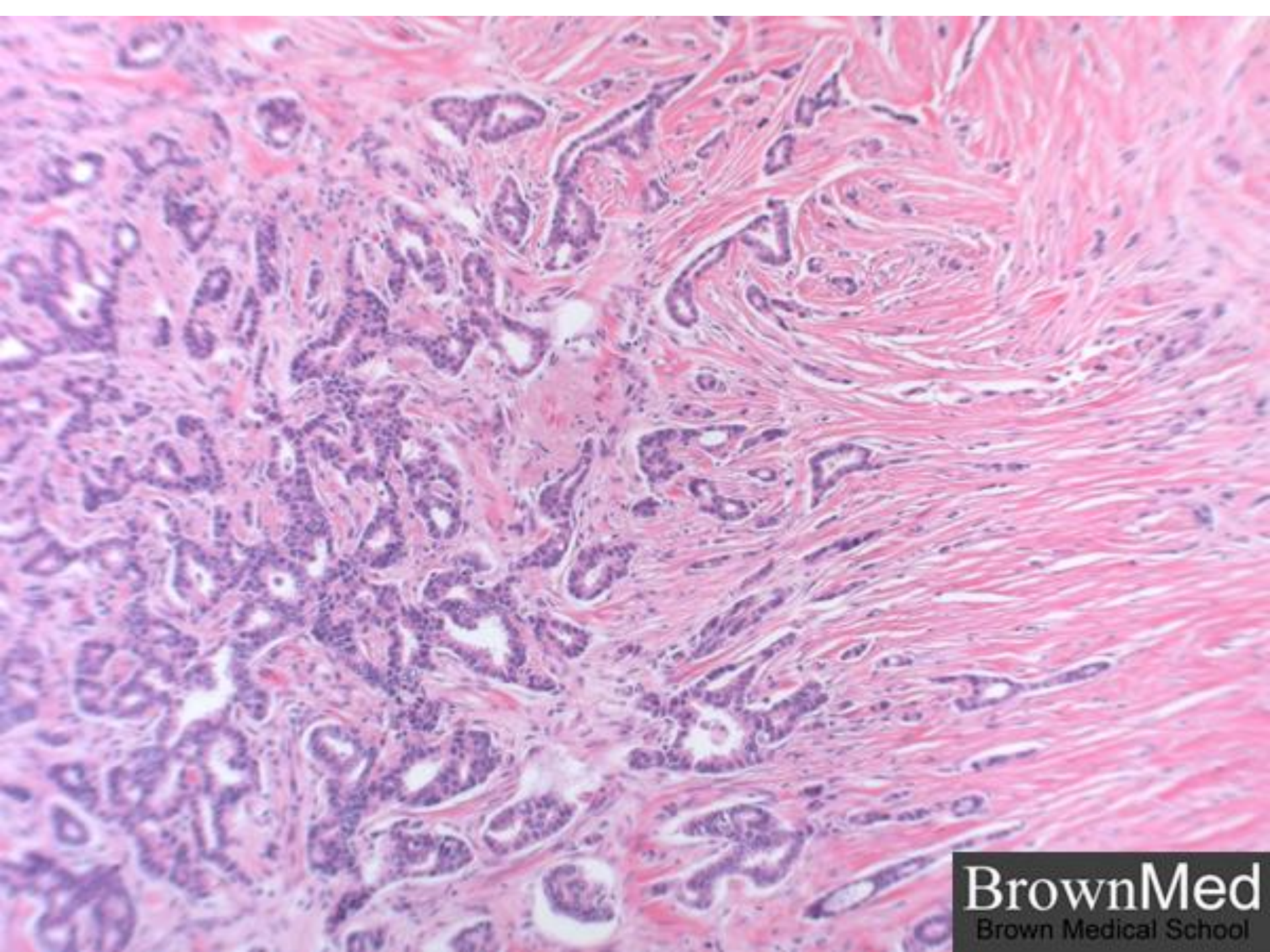
Adipocytes (lipocytes)

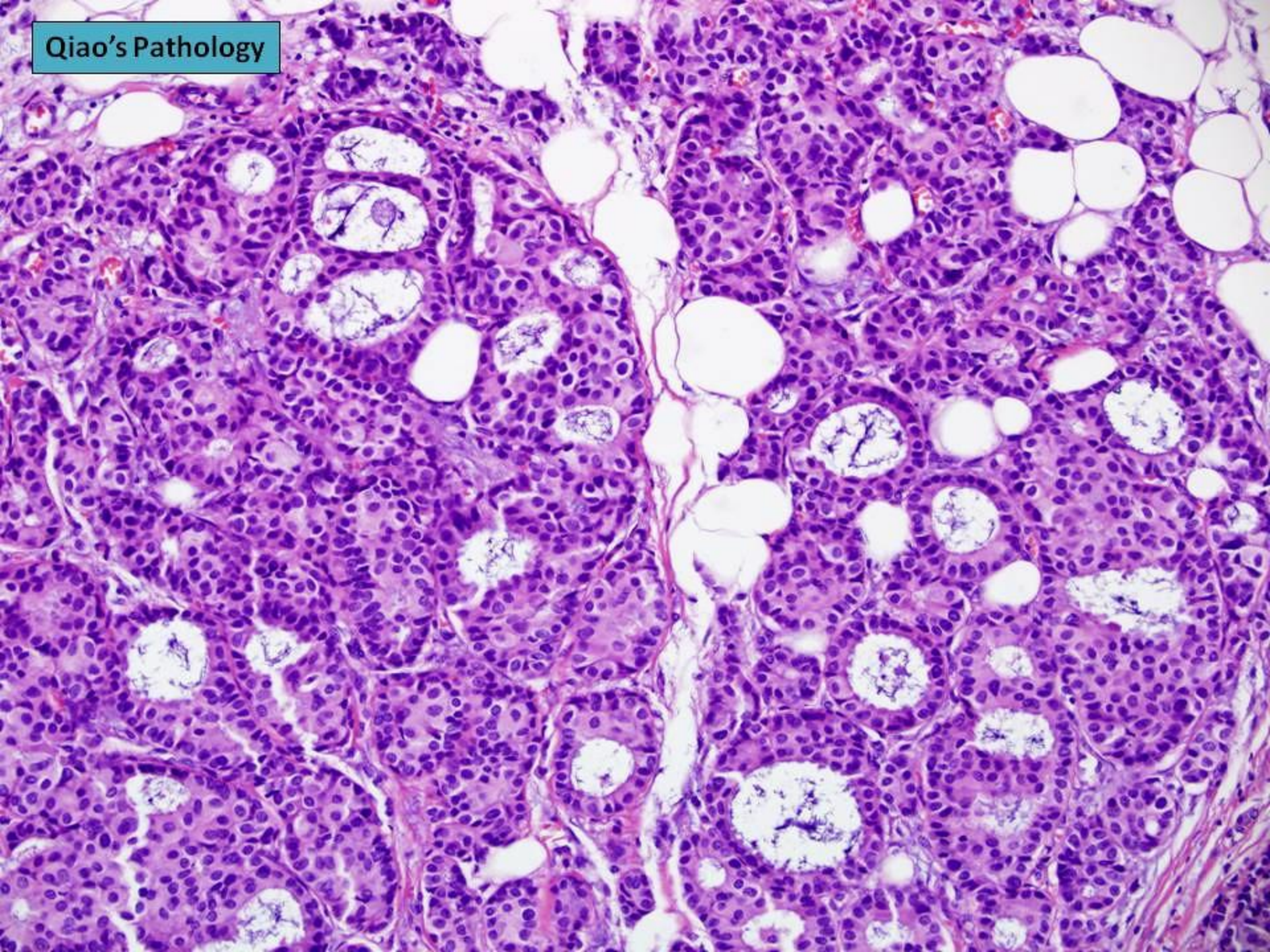
Duct

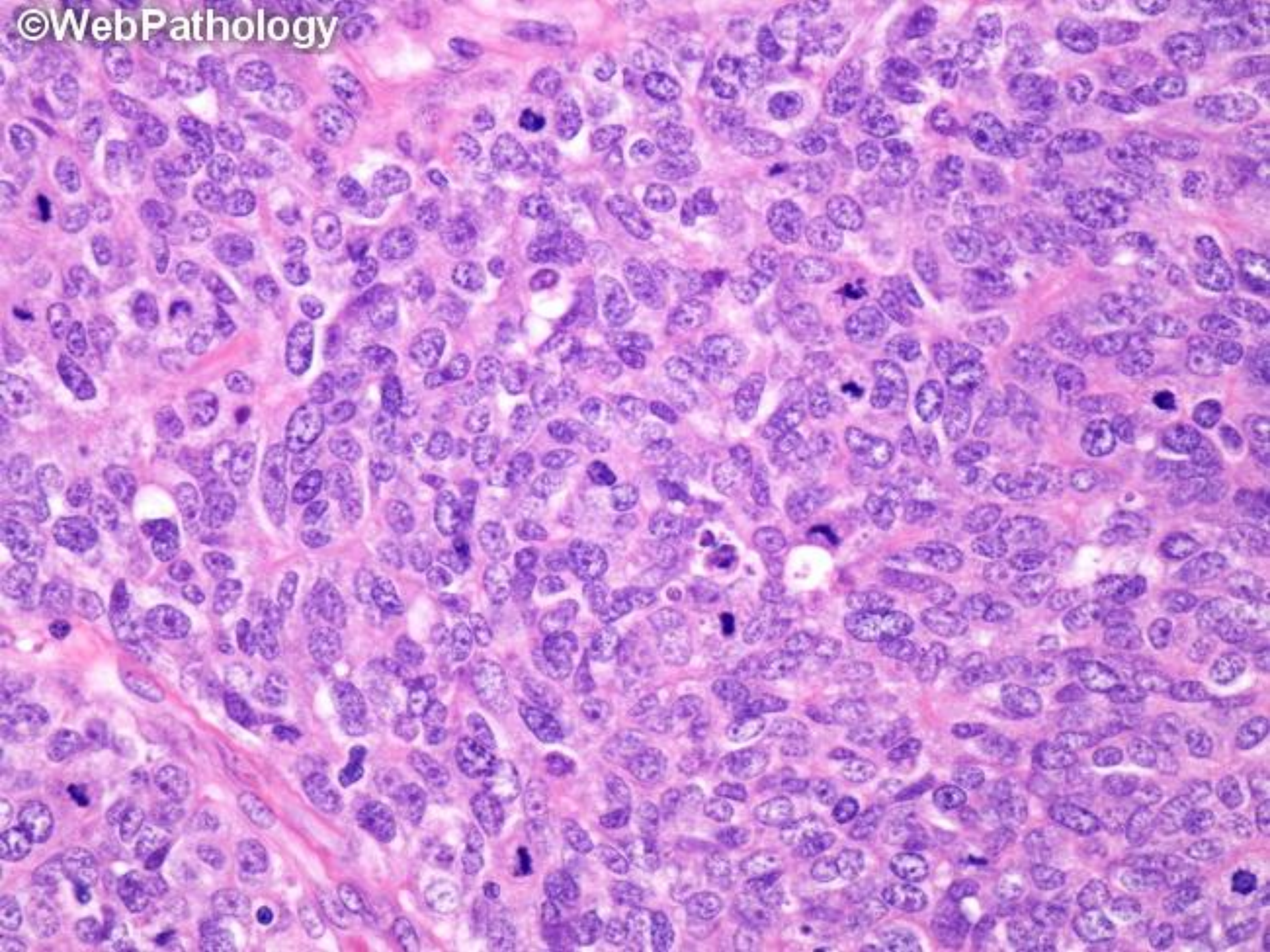
Acini (alveoli)







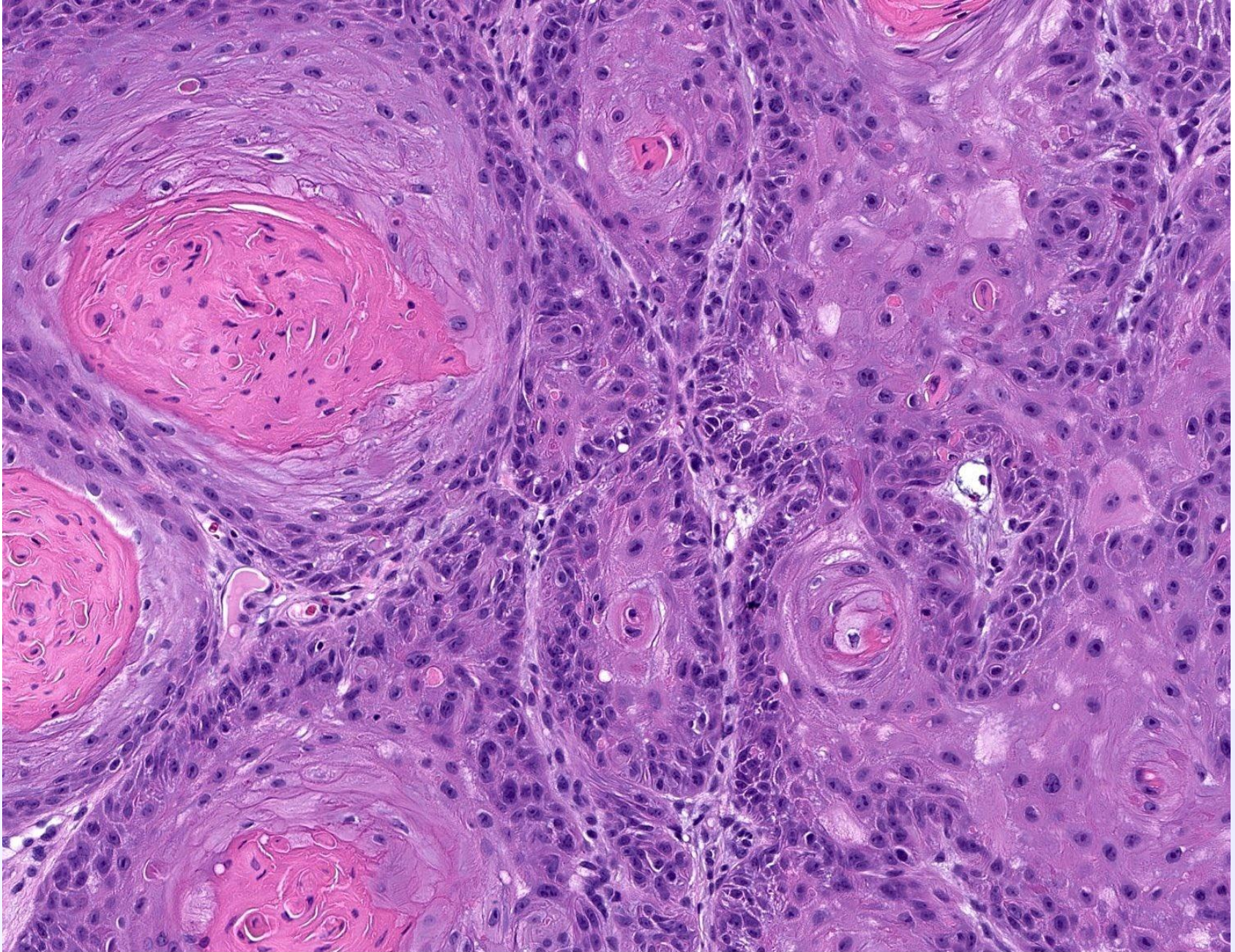




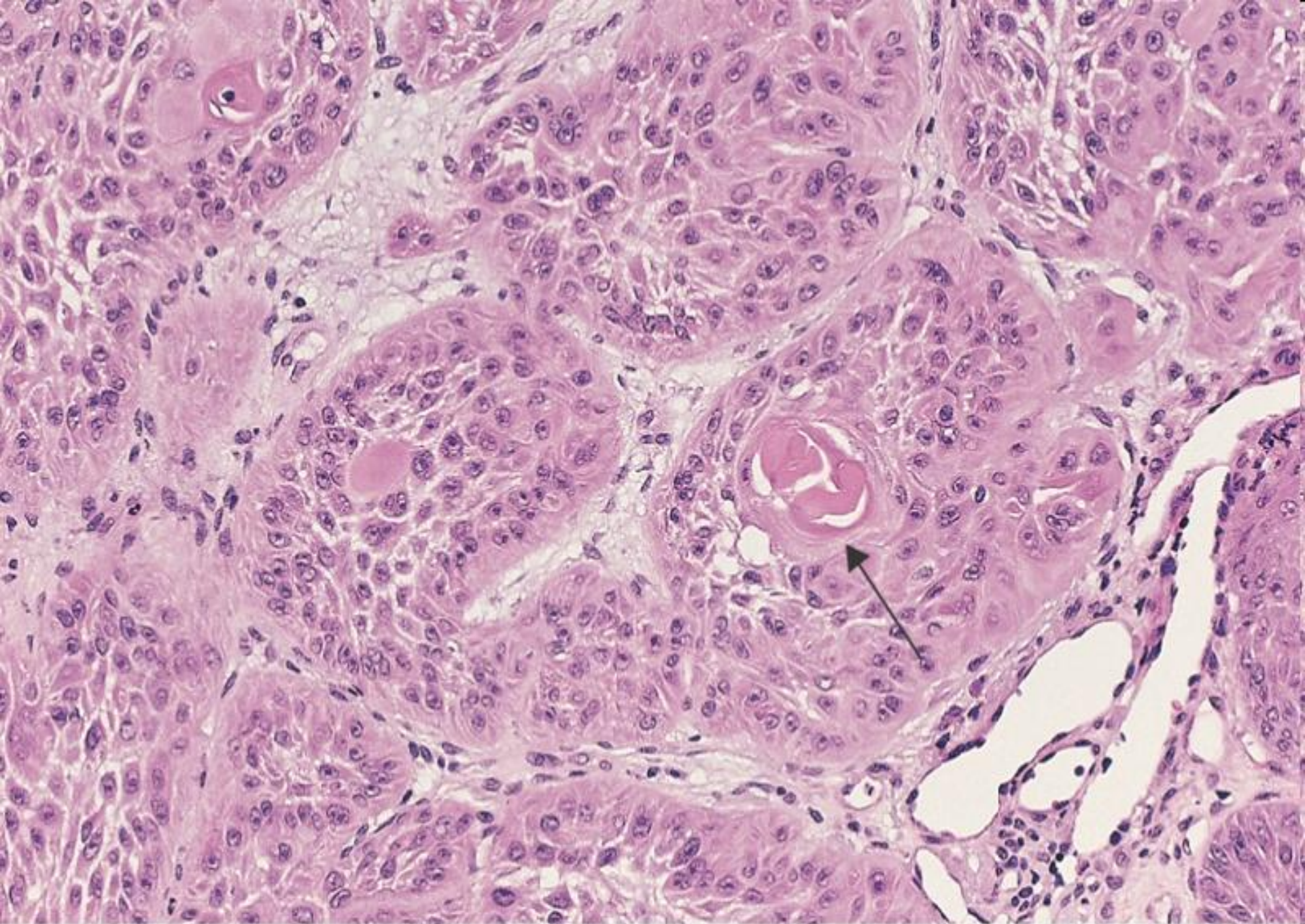
Ιστολογική αξιολόγηση διαφοροποίησης

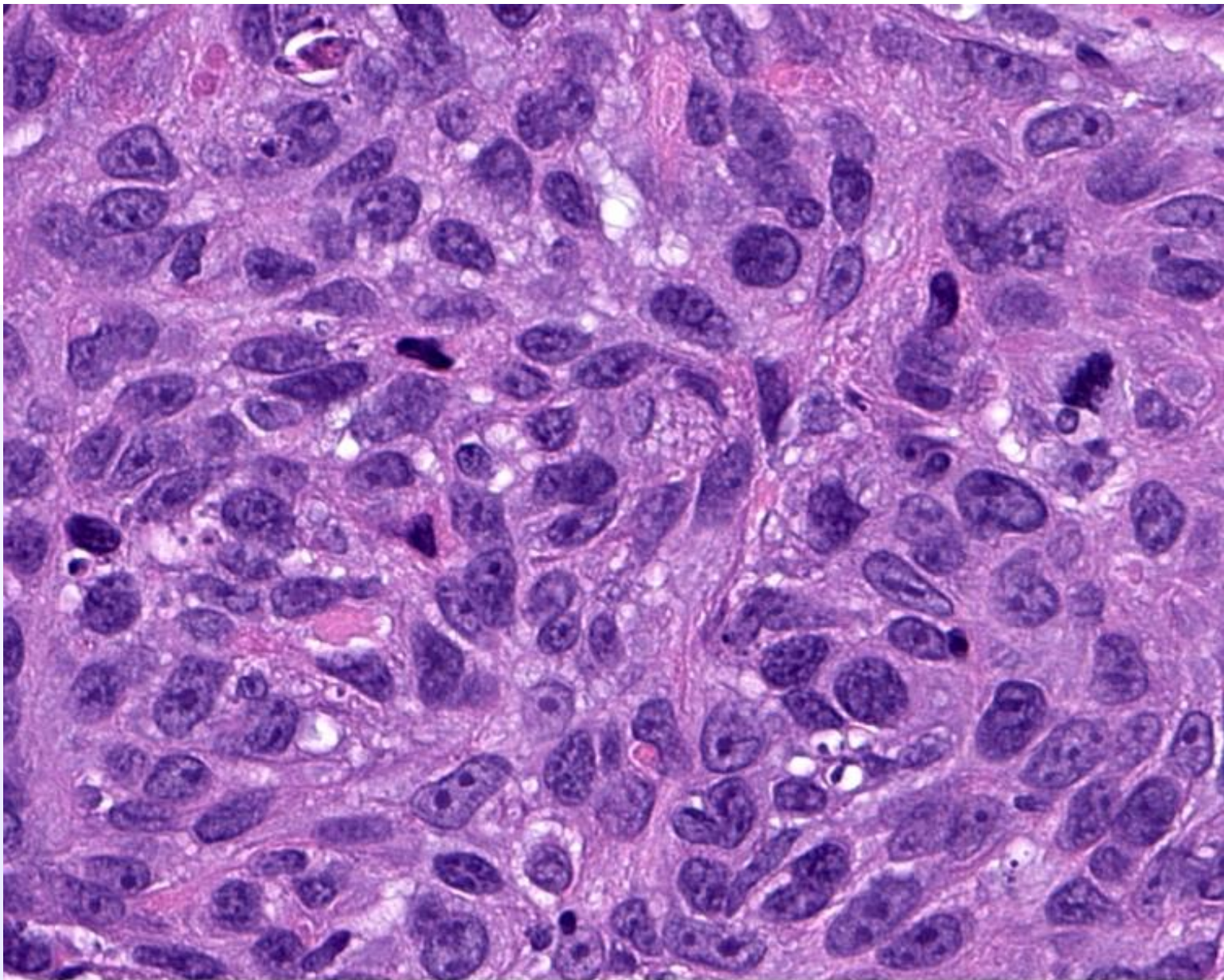
Πλακώδες καρκίνωμα:

- Κυτταρική ατυπία
- Παραγωγή κερατίνης

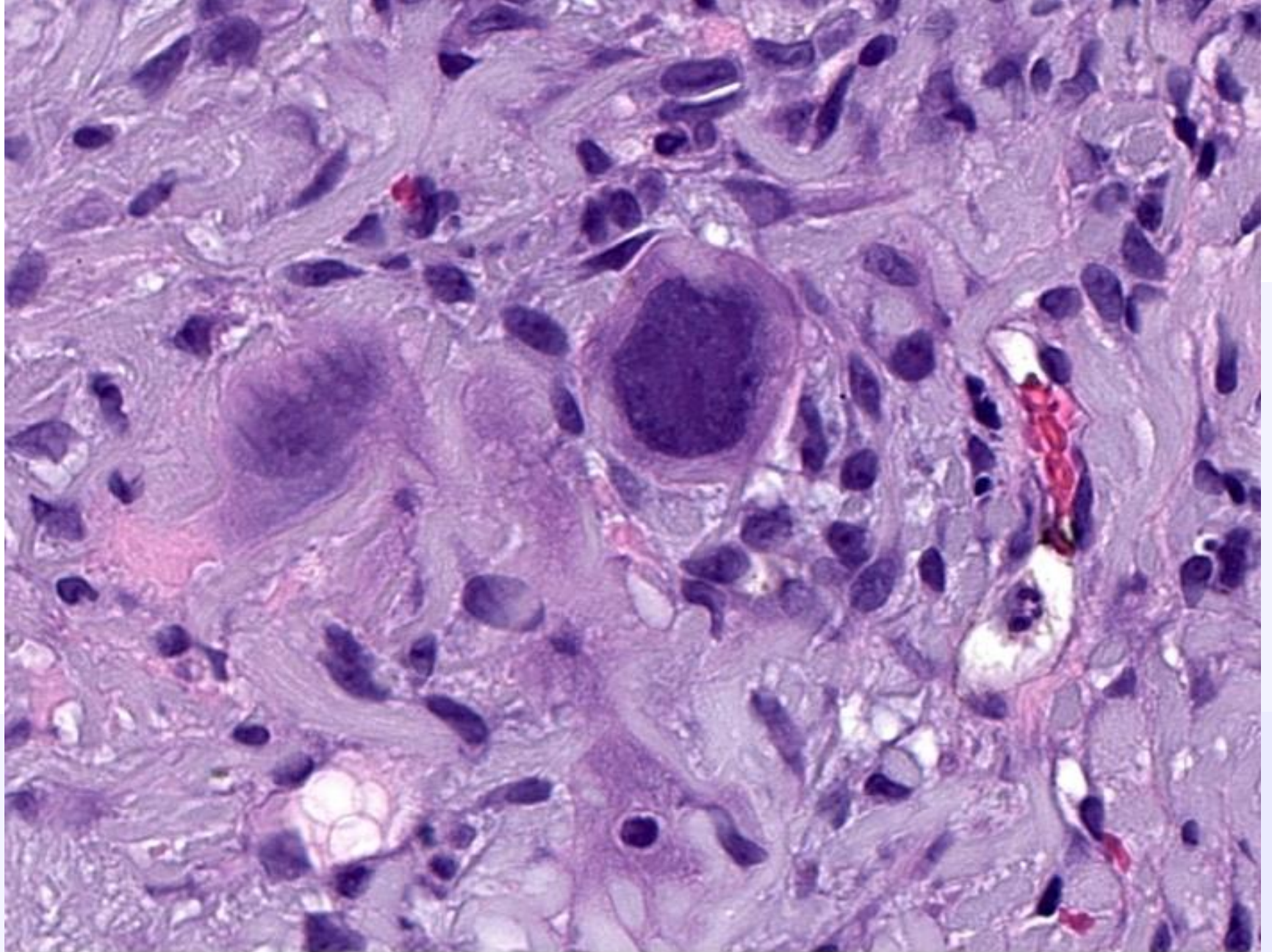


Squamous cell carcinoma, well differentiated: epithelium shows marked keratinization and minimal nuclear pleomorphism

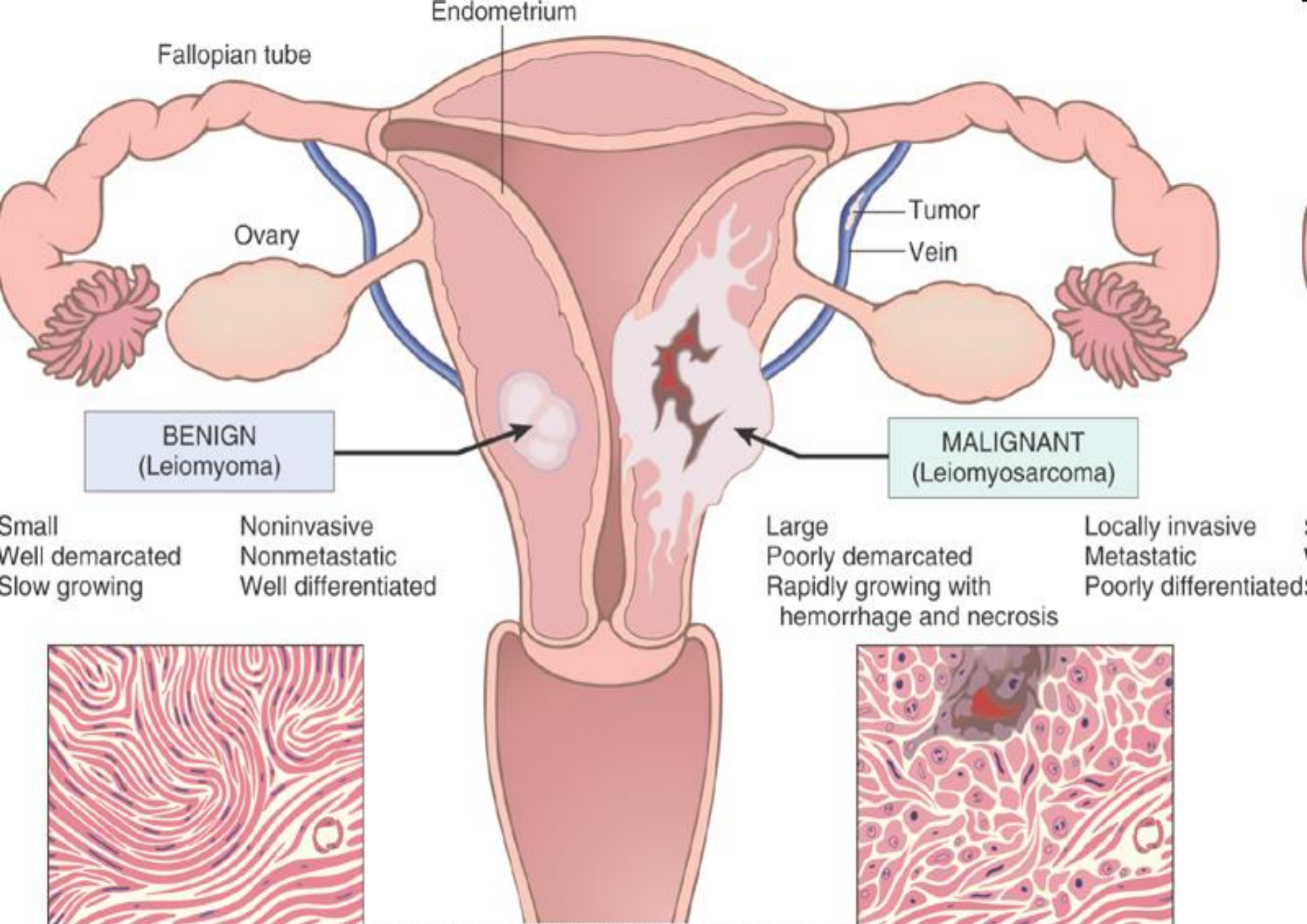


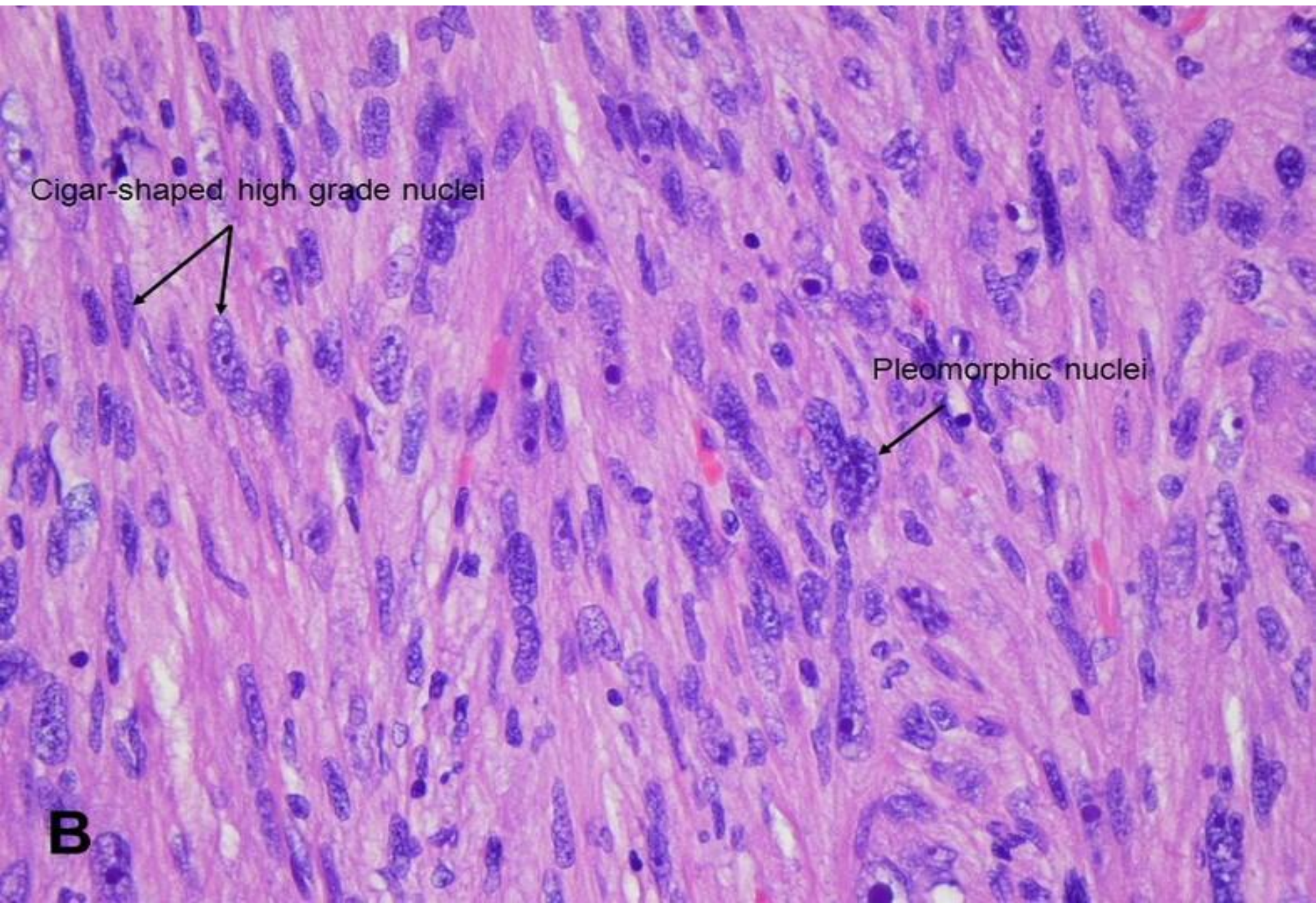


Squamous cell carcinoma, moderately differentiated: there is more obvious pleomorphism but the squamous nature of the tumor is still apparent



Squamous cell carcinoma, poorly differentiated: there is marked nuclear pleomorphism and keratinization is not obvious

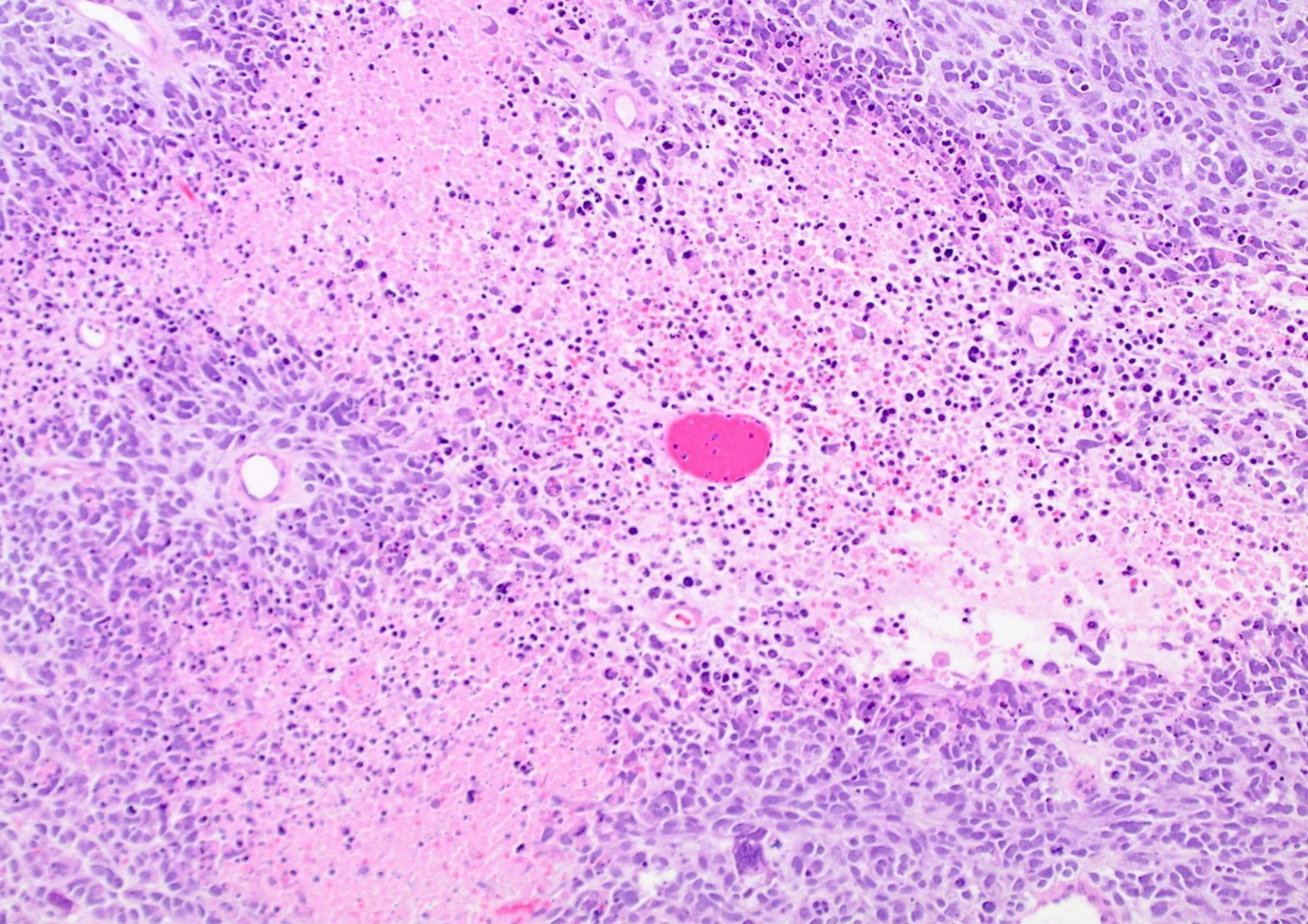




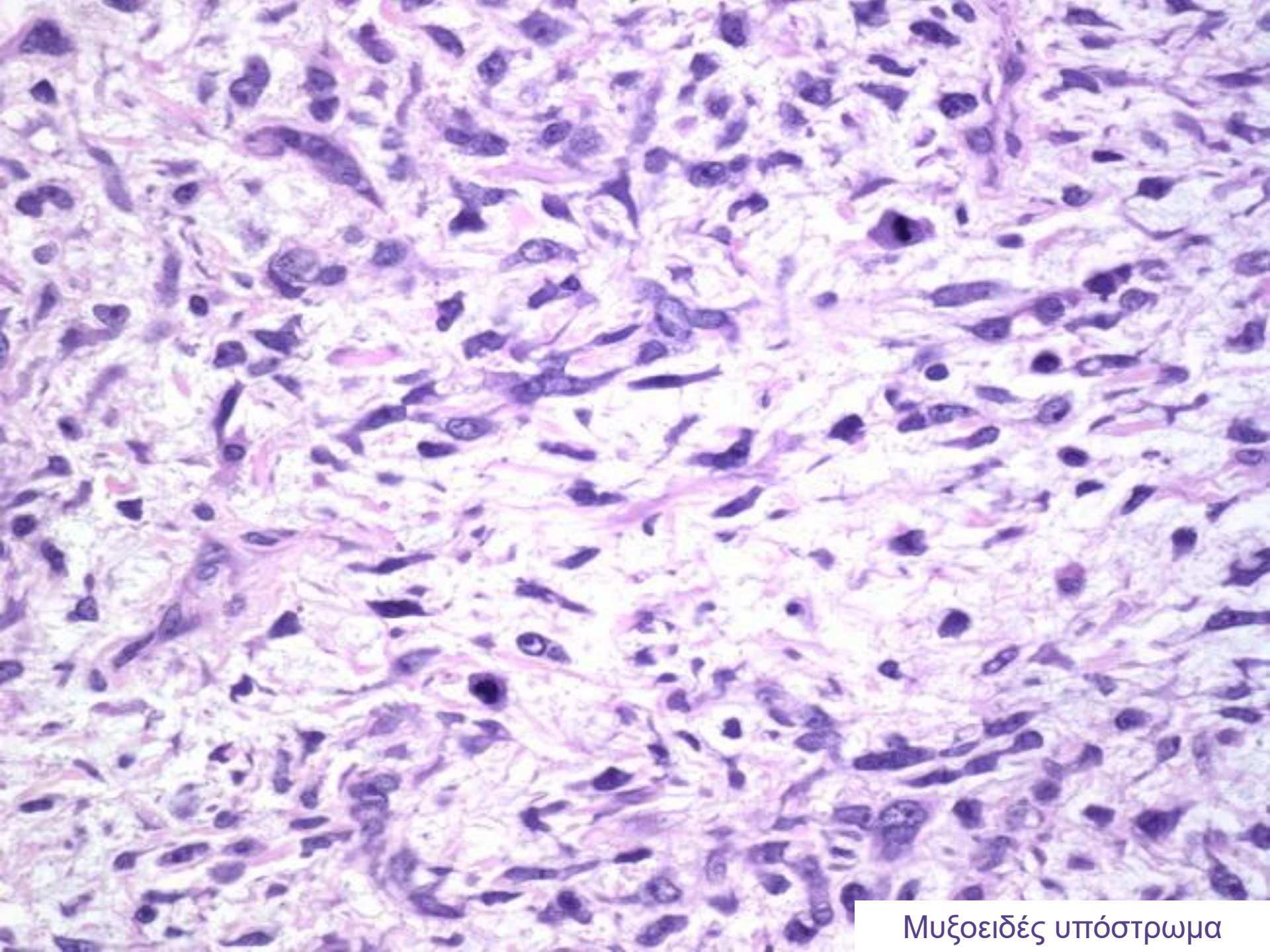
Cigar-shaped high grade nuclei

Pleomorphic nuclei

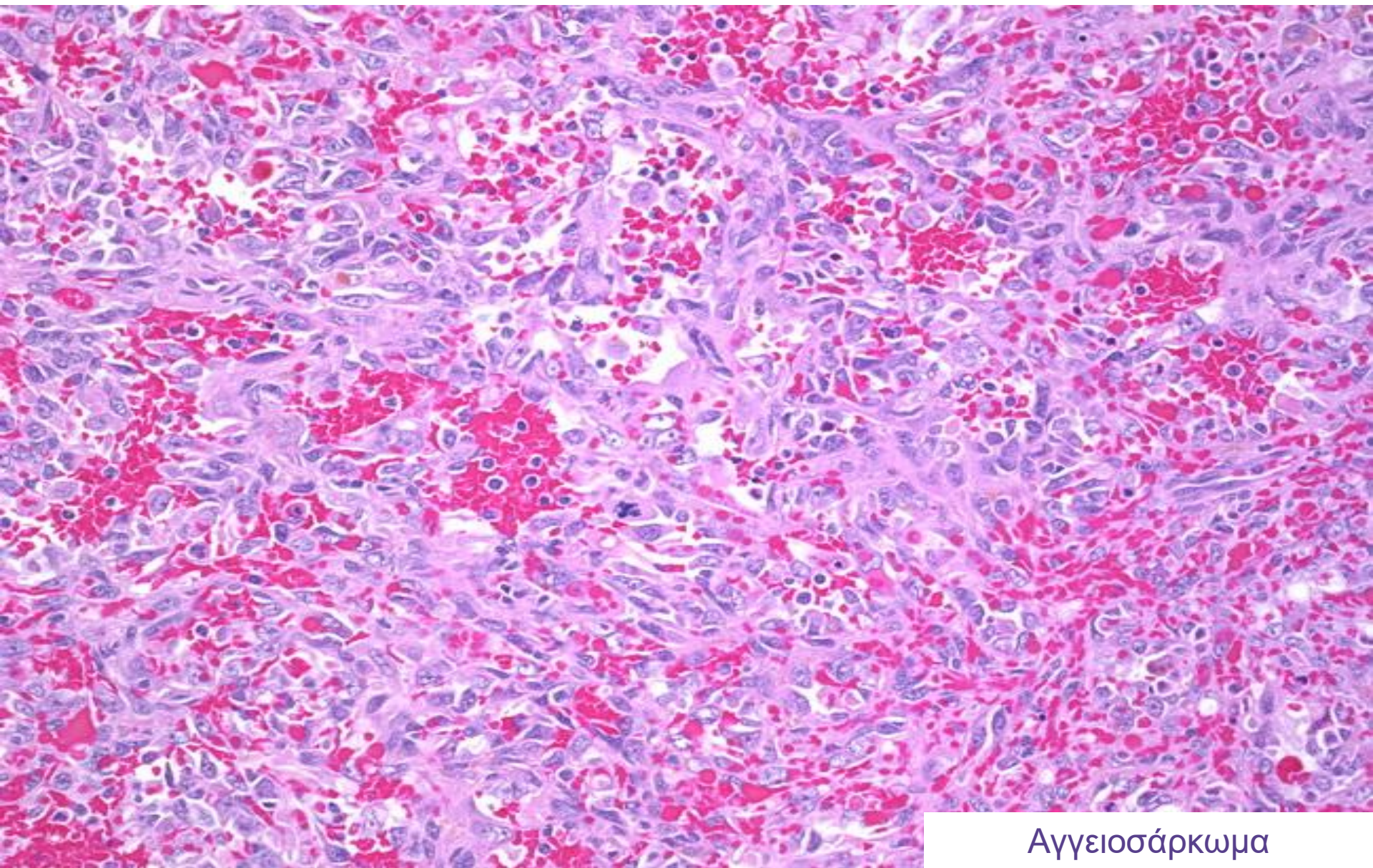
B



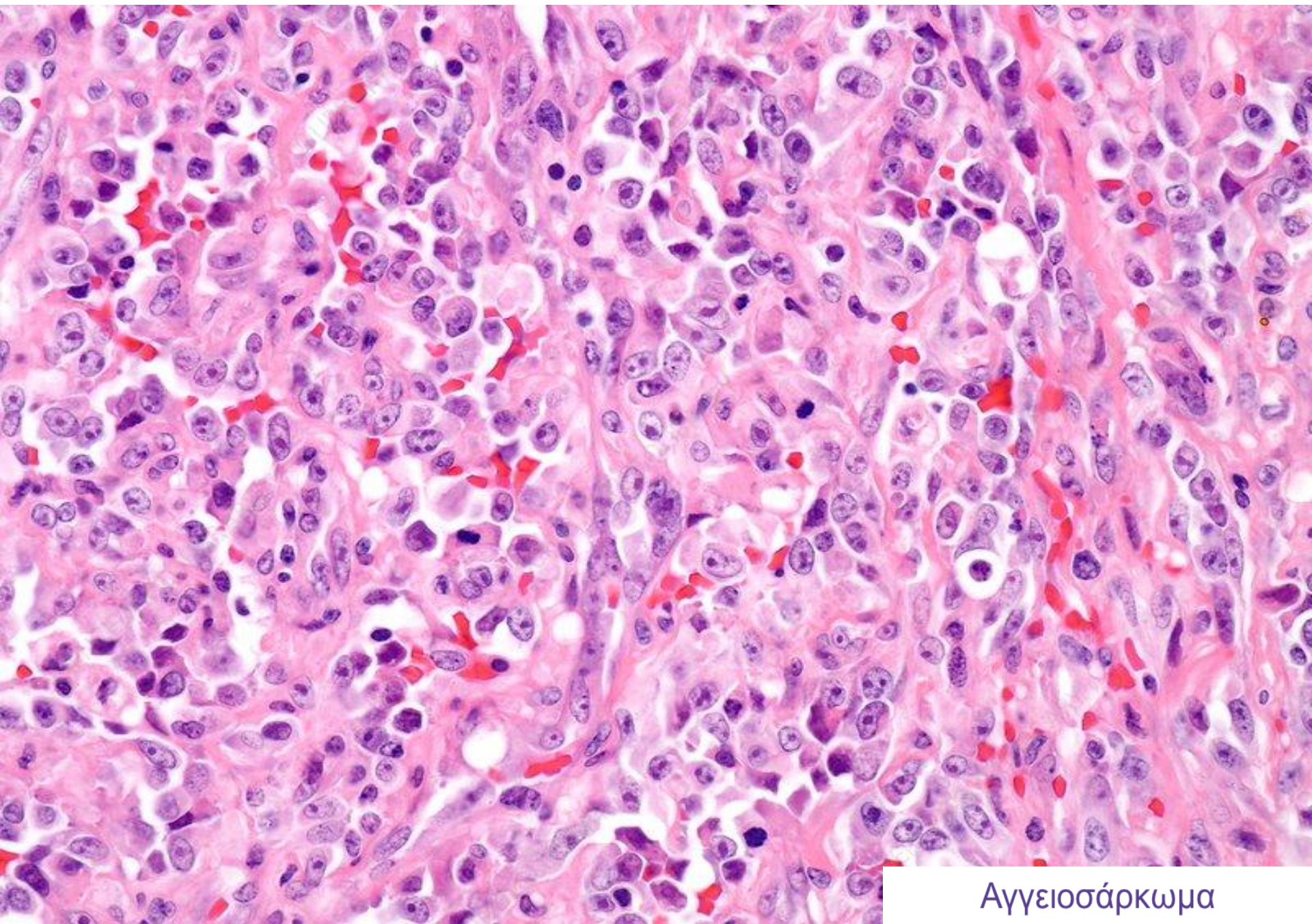
Areas of tumor cell necrosis are seen throughout the mass



Μυξοειδές υπόστρωμα



Αγγειοσάρκωμα



Αγγειοσάρκωμα

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ (staging)

- Διάφορα συστήματα
- Επικρατέστερο TNM

- T :Tumor

- N: Node

- M: Metastasis

STAGE I - IV

Καρκίνωμα σταδίου 0

Ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα, χωρίς
διηθητική ανάπτυξη

Πρόκειται για τοπική ακόμη νόσο!

Πρόκειται για τοπική ακόμη νόσο?

TNM -Πρωτοπαθής εστία (T) (Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου)

- Tis Ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα
- T1 Διήθηση υποβλεννογονίου
- T2 Διήθηση μυϊκού χιτώνα
- T3 Διήθηση περικολικού λίπους
- T4 Διάτρηση ορογόνου-διήθηση παρακείμενων οργάνων

TNM–Λεμφαδενικές μεταστάσεις (Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου)

- N0 Αρνητικοί επιχώριοι λεμφαδένες
- N1 Μεταστάσεις σε 1-3 λεμφαδένες
- N2 Μεταστάσεις σε ≥ 4 λεμφαδένες

TNM–Απομακρυσμένες μεταστάσεις (Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου)

- M0 Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
- M1 Απομακρυσμένες μεταστάσεις
 - M1a Σε ένα όργανο
 - M1b Σε δύο ή περισσότερα όργανα
 - M1c Περιτοναϊκές μεταστάσεις

TNM – Προθέματα

- y: Προεγχειρητική ΑΚΘ / ΧΜΘ
- m: Πολυεστιακότητα
- r: υπολειπόμενος όγκος
- LVI: λεμφαγγειακές διηθήσεις
- PNI: περινευριδιακές διηθήσεις
- Sn/SLN: φρουρός λεμφαδένας (μαστός)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ