

A daganatok patológiája

Alapfogalmak

Neoplasia (új növedék) - daganat

Rokonértelmű: **tumor** - „duzzanat”

Oncologia (görög: *onkos*; „duzzanat”) daganatos betegségek vizsgálatával foglalkozó tudományág

A DAGANATOK BIOLÓGIAI VISELKEDÉSE

- Benignus – jóindulatú
- Malignus – rosszindulatú: kezelés nélkül halálos
- Semimalignus
- Határeset

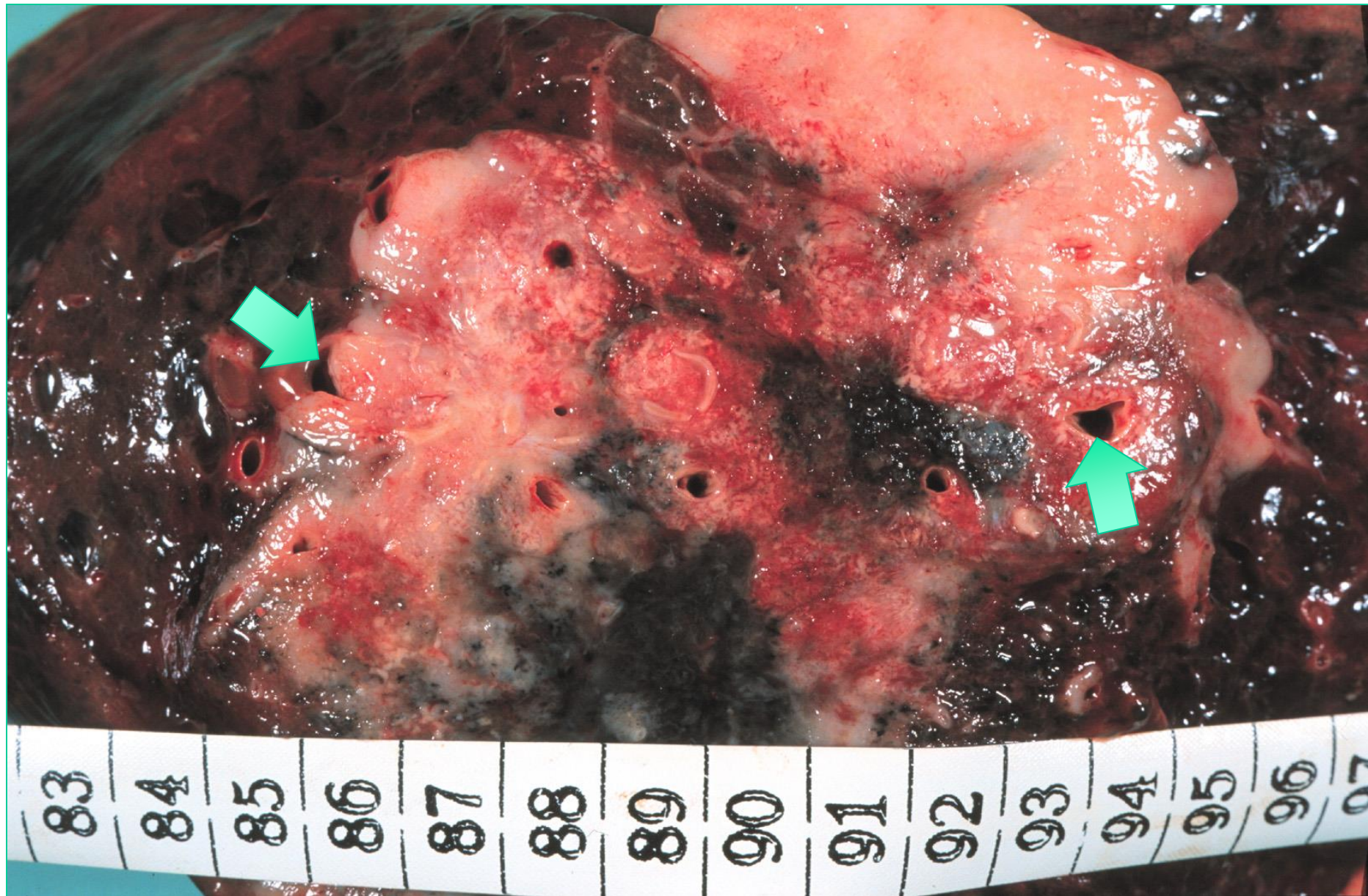
A jó- és a rosszindulatú daganatok jellegzetességei

	Benignus	Malignus
Növekedés	Expanzív	Infiltratív: daganatos nyúlványokat bocsát a környezetébe
Határa	Éles; gyakran tok övezi	Elmosódott; tok Ø
Terjedés	Lokalizált marad	Áttétet képez (metastasis)
Eltávolítás után kiújul (recidiva)	Ø	Előfordul
Cachexia	Ø	Igen

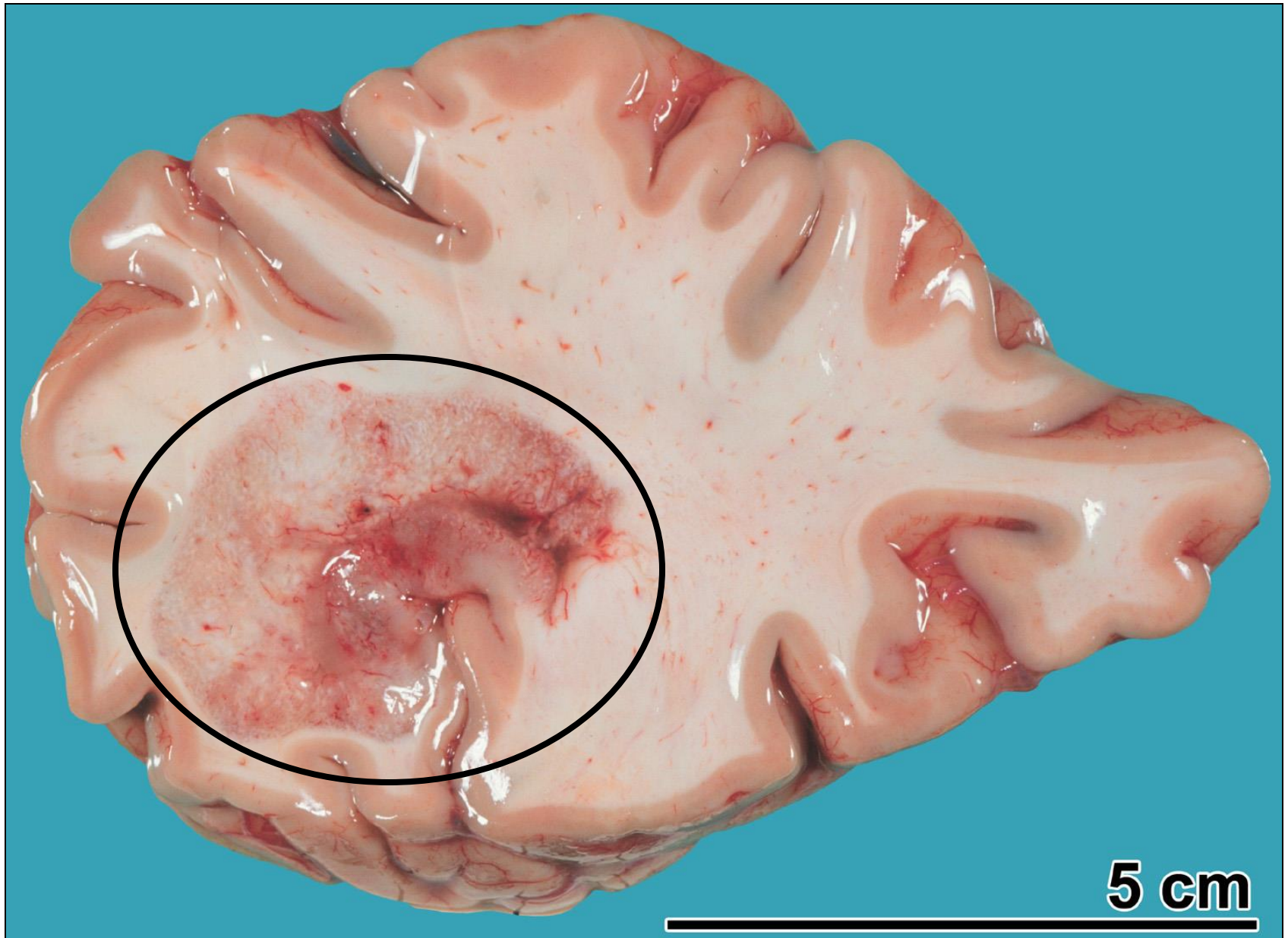
A méhizomzat többgócú benignus daganata
Éles határú, expanzívan növekvő, egynemű gócok



Hörgő malignus daganata: tok Ø, a környezetét beszűri, elmosódott határú, elhalásokkal tarkított, erekre terjed (nyíl)



Az előbbi hörgődaganat agyi áttéte



A rosszindulatú daganat parazitaként elszívja az energiát és a tápanyagokat

- proteolízist indukáló faktor termel → a vázizmok fehérjéi lebontódnak
- lipid mobilizáló faktort termel → elfogy a zsírszövet
- a macrophagokból TNF → megszűnik az étvágy

Következmény:

daganatos senyvedés (**cachexia**)

Jellegzetességei:

- fokozott katabolizmus, étvágytalanság (**anorexia**)
- fogyás + fokozódó izomgyengeség, anaemia
- majd csont-bőr soványság

Halálok a betegek harmadában

Semimalignus daganatok

- Infiltratívan terjednek, de nem adnak áttétet
- Példák:
 - bőr - basalsejtes carcinoma
 - féregnyúlvány - carcinoid tumor

Határeset (borderline) daganatok

- Szövetileg a malignitás számos jellegzetessége megfigyelhető, de nem biztos, hogy rosszindulatúan viselkednek
- Példa: a petefészek egyes daganatai

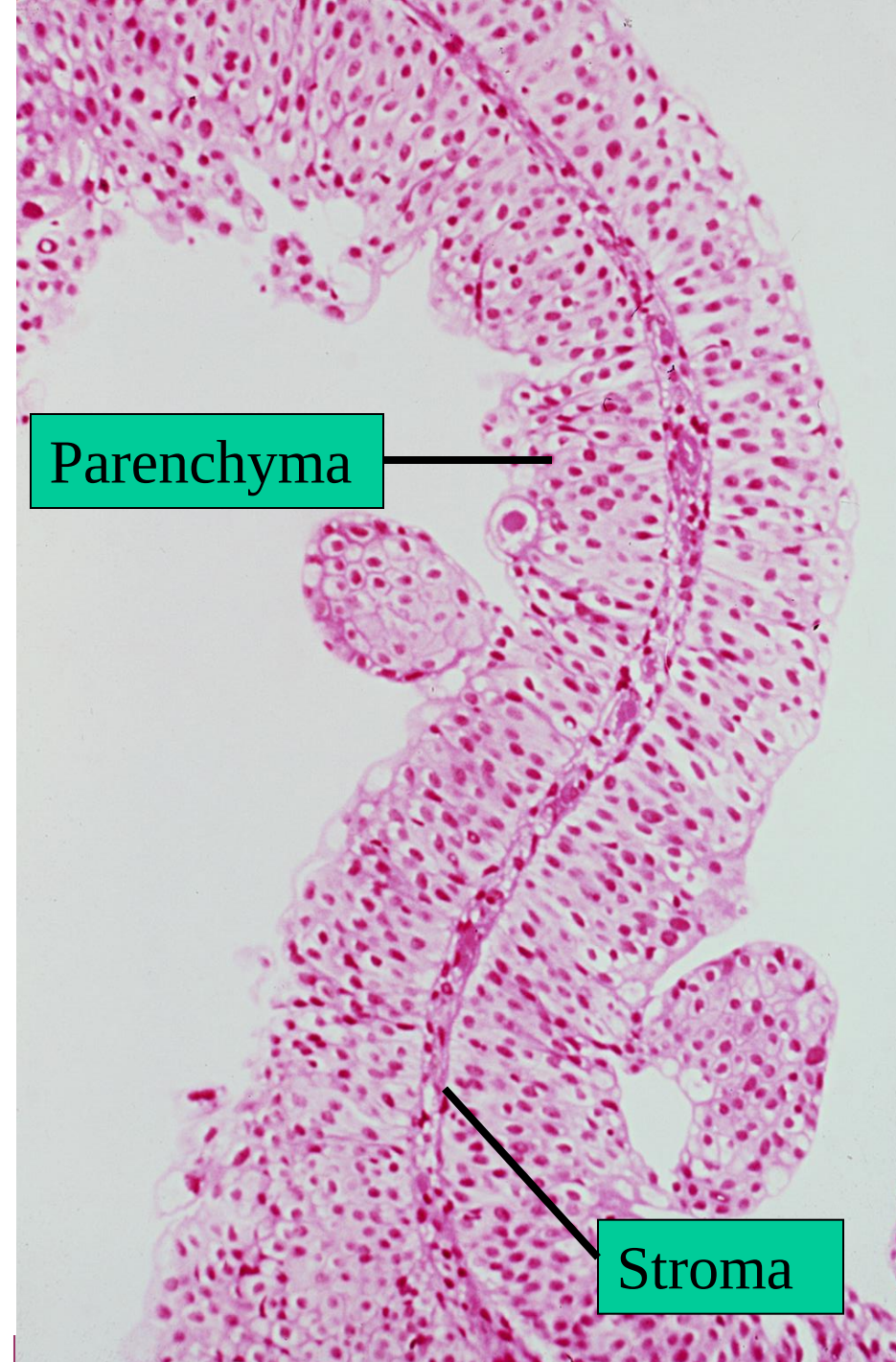
A daganatok szerkezete

Két komponensű

Parenchyma: a proliferáló daganatos őssejtek és utódsejteik képezik

Stroma: a daganat támasztó szövete, a daganatsejtekből származó stimulusok hatására keletkezik; 3 összetevője

- Fibroblastok (cancer-associated fibroblasts) + ECM
- Egyszerű szerkezetű erek tápanyag és O_2 ellátás, lebomló sejtek elszállítása, áttétképzés céljára.
- Gyulladásos sejtek; serkentik a daganat ereződését



Daganatos angiogenesis

- A 2 mm-nél nagyobb daganatok a növekedésük biztosítására a szervezet ereiből új ereket képeznek
- A hypoxiás daganatsejtekben HIF1 α (hypoxia-inducible factor) transzkripciós faktor képződik → endothelialis növekedési faktorok termelődnek: VEGF, bázikus FGF

A DAGANATOK NEVEZÉKTANA

- A daganat parenchyma eredete alapján hisztogenetikai besorolás
- Az -“oma” végződést illesztik a kiindulási szövet/sejt nevéhez

Benignus

- Hámból indul ki - papilloma, adenoma
- Mesenchymalis sejtből indul ki - leiomyoma, lipoma, fibroma, stb.

Malignus

Hámsejt eredetű - **carcinoma**

Mesenchymalis sejt eredetű - **sarcoma**:
leiomyosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, stb.

Gliasejtből - **glioma**

Lymphoid sejtből - **lymphoma**

Vérképző sejtből - **leukaemia**

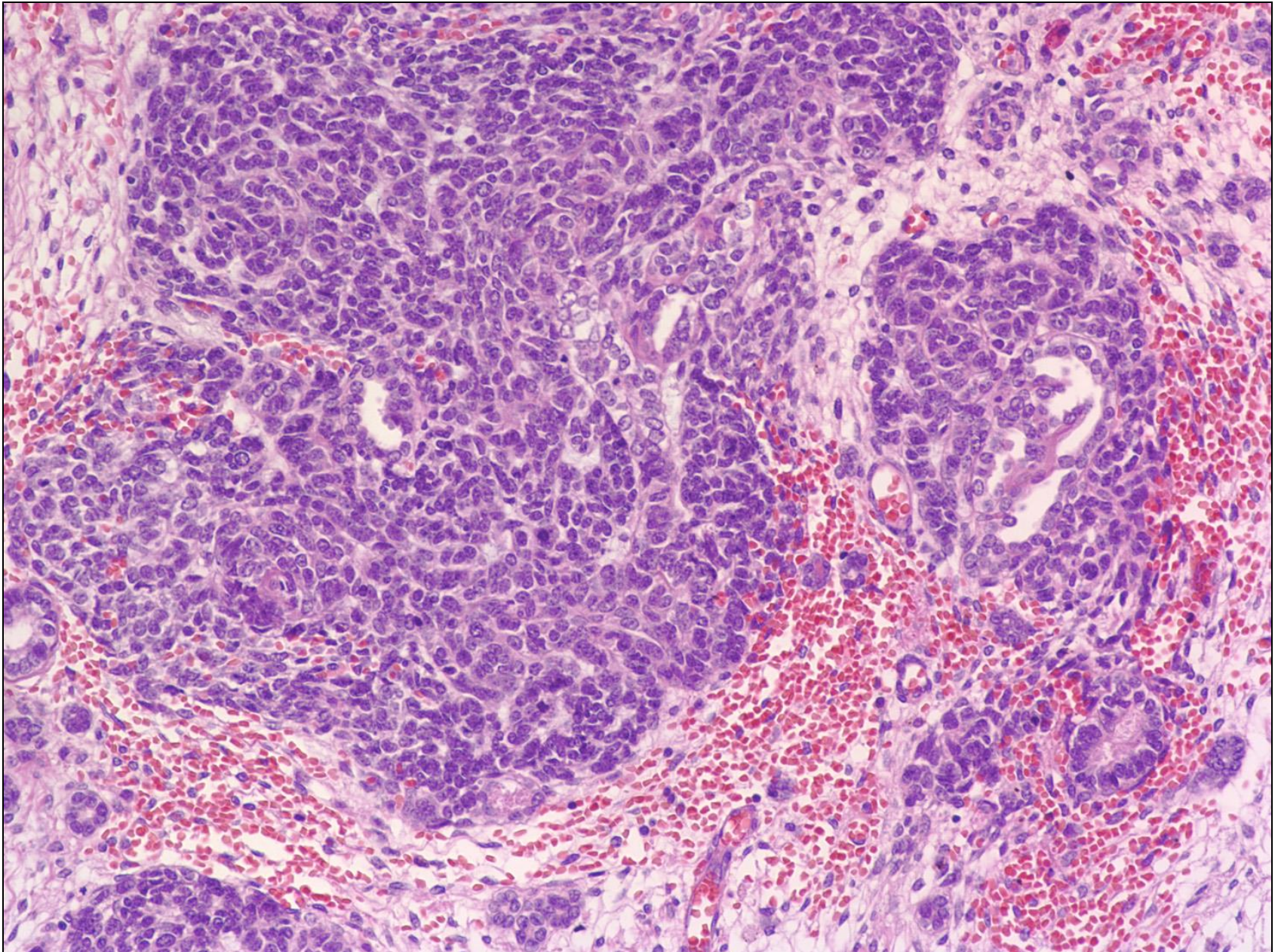
Naevus sejtből – **melanoma**

Blastoma - a daganatsejtek a szerv embryonalis szövete sejtjeire emlékeztetnek:

- retinoblastoma,
- neuroblastoma,
- nephroblastoma, stb.

Jobbára a gyermekkorban fordulnak elő

Nephroblastoma embryonale: embrionalis blastemára hasonlító sejtek primitív tubulusokat és glomerulus-szerű képződményeket formálnak



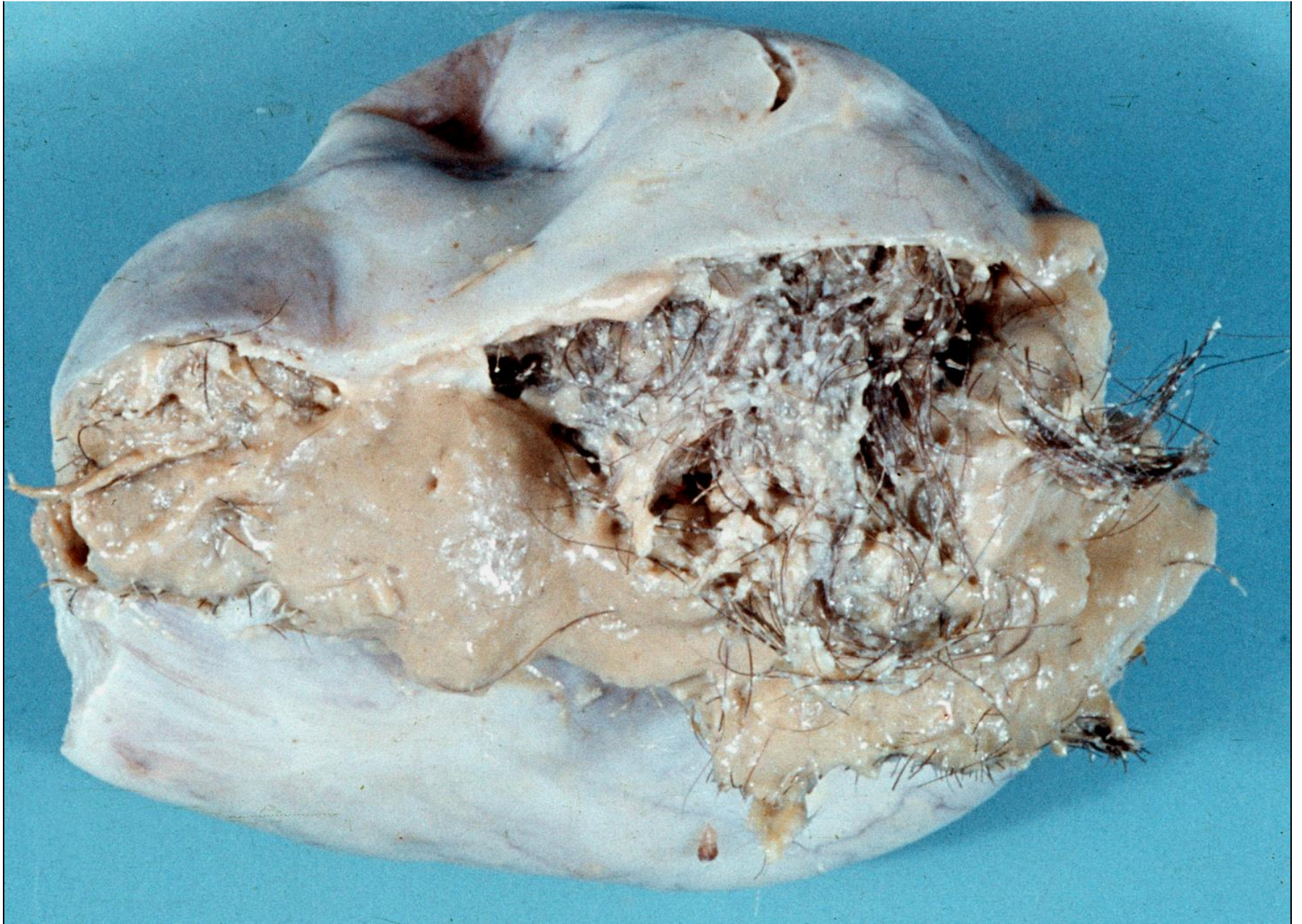
Leírója után elnevezett daganatok

- Hodgkin kór
- Kaposi sarcoma
- Wilms tumor

Teratoma

- A daganatparenchymát 3 csírasejtvonalból (ectoderma, endoderma, mesoderma) származó szövetek képezik
- Gyakori a petefészekben; előfordul a herében; rendszerint jóindulatú
- A petefészekben tömlős (cisztikus) szerkezetű; epidermis béleli (cysta dermoides) → a tömlőt szőrszálak, faggyú, szaruanyag töltik ki; nagyra nőve megcsavarodhat → „acut has”

Cysta dermoides ovarii.
Tömlőtartalom: szőrszálak, faggyú, szaruanyag.



Hamartoma

- Tumorszerű szövetszaporulat
- Érett sejtek és szövetek véletlenszerűen keverednek
- Gyakori a tüdőben (hamartochondroma pulmonis)

A DAGANATOK MAKROSZKÓPOS JELLEGZETESSÉGEI

Tapintható, a környezeténél tömöttebb csomó

- emlőben
- pajzsmirigyben
- prosztatában

Ha a csomó elmozdítható (mobilis) - jóindulatú daganatra utal;

ha a környezetével összekapaszkodott (fixált) - malignus daganatra utal

A kórisme biztosítására mintavétel

- aspirációs citológiai vizsgálat finomtűvel: fej-nyak tájék, emlő, stb.,
- szövettani vizsgálat vastagtűvel (1 mm átm.): prostata, máj, vese, stb.

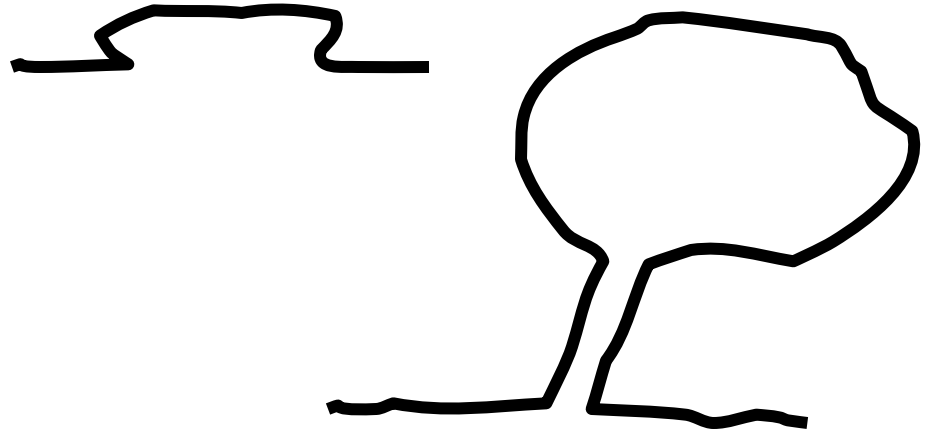
**Daganatok növekedése üreges szerv
nyálkahártyájában, a bőrön**

Exophyticus: a lumenbe, a külvilágba („kifelé”)

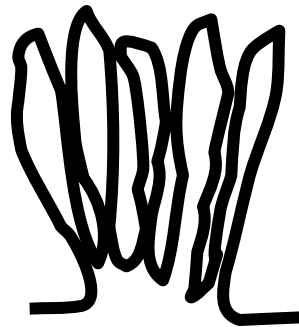
Endophyticus: a submucosa, a subcutis irányába
(„a mélybe”)

Tápcsatornai nyálkahártyán jóindulatú daganatra utal a sessilis, a villosus növedék, ill. a kocsányos polyp

Sessilis (kicsi, lapos)



Kocsányos polyp



Villosus
(szemölcsszerű)

Tápcsatornai nyálkahártyán

rosszindulatú daganatra utal

- a gombaszerű (fungosus)
- a kifelélyesedő
- a szalvétagyűrűszerűen infiltráló (annuláris) növedék

Az endoscopos vizsgálat során észlelt növedék
biopsziás vizsgálata kötelező!!!

Ajakrák fungosus (gombaszerű) növedéke

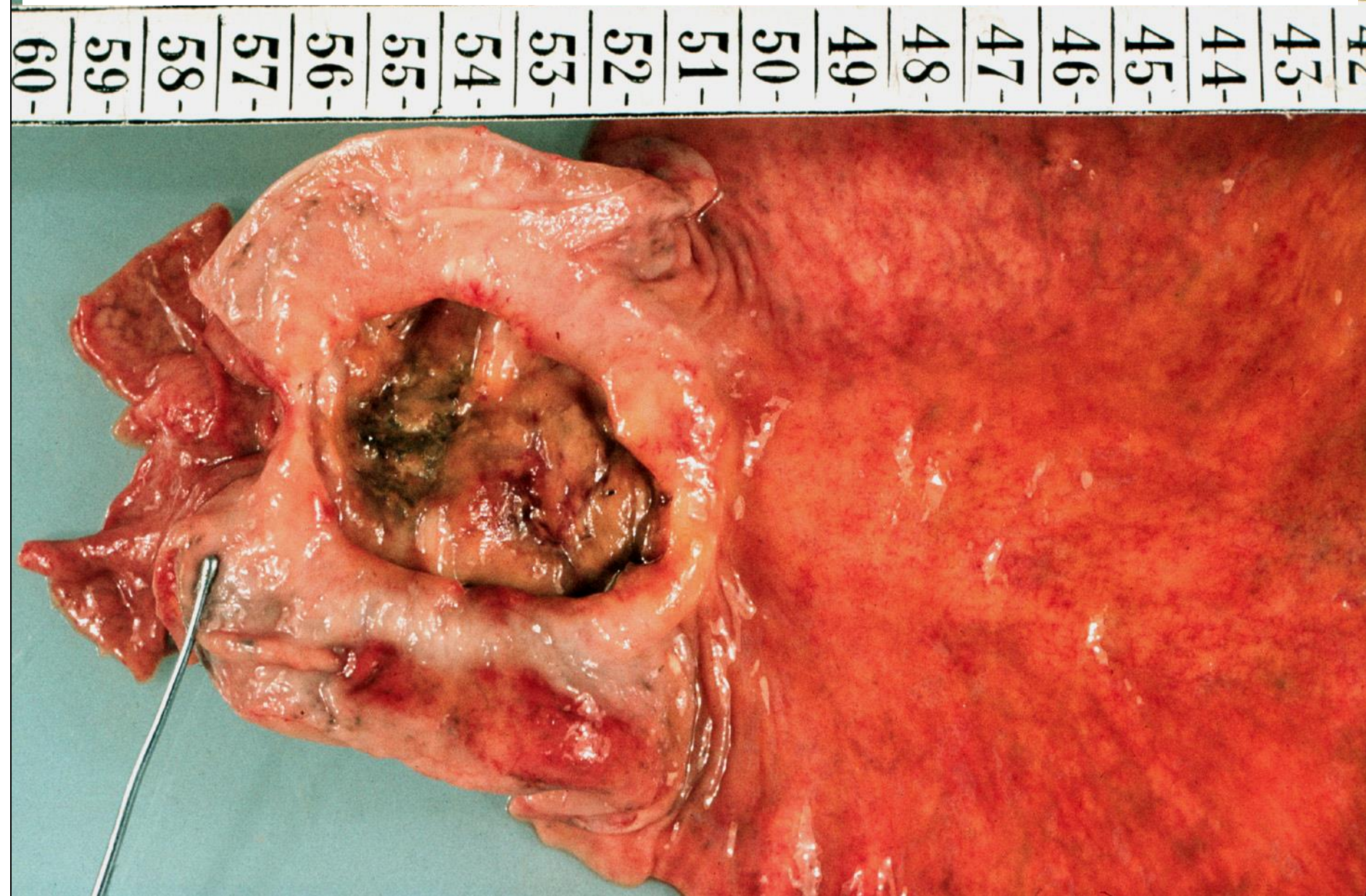


Dr. Sonkodi István, Fogászati KI

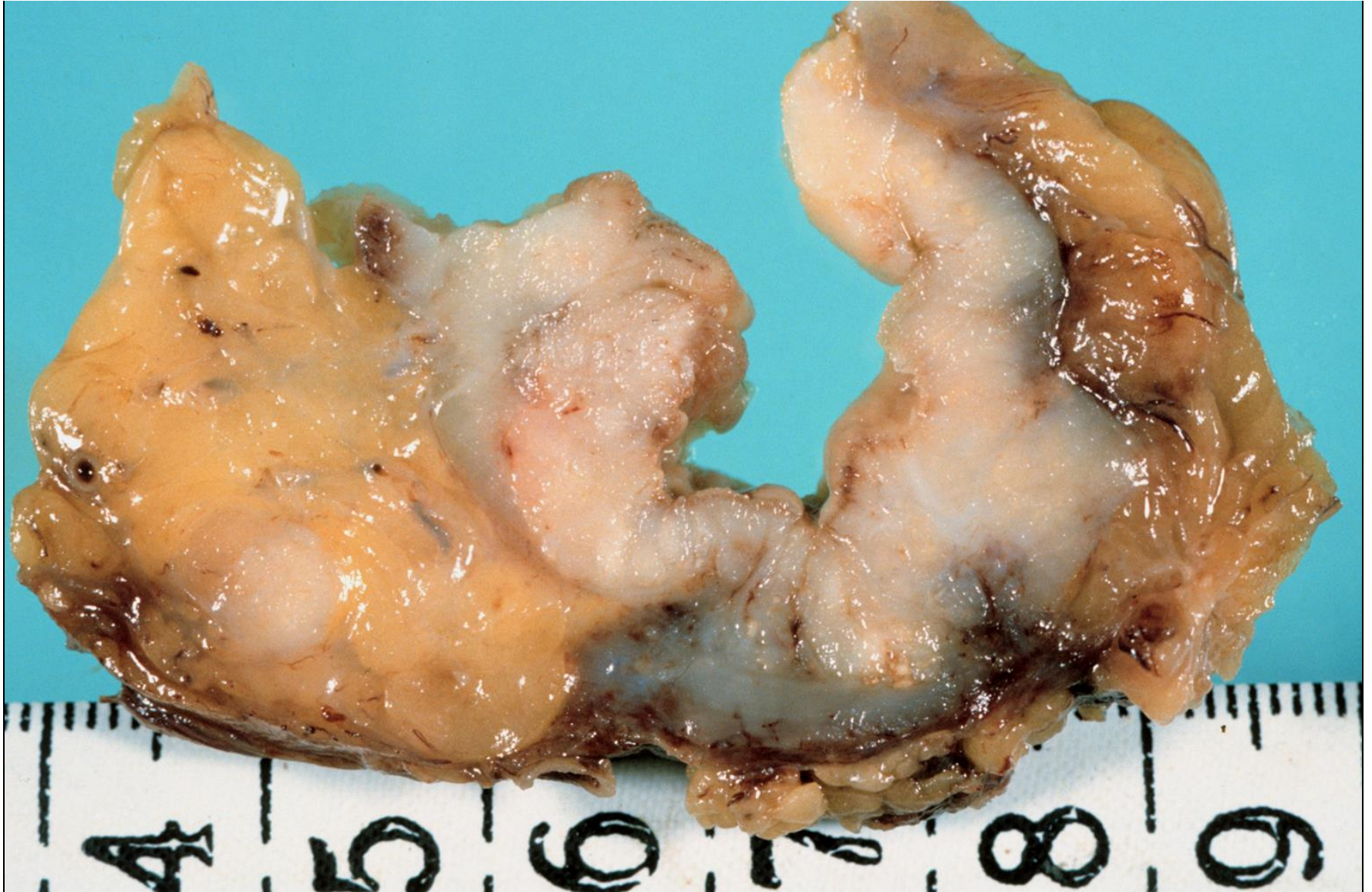
Fungosus nyelőcsőrák



Antrum pylori-ban kifelékelyesedő carcinoma:
széle sáncszerűen felhányt, alapja egyenetlen



A distalis vastagbélben a carcinoma szalvétagyűrűszerűen terjed; következménye bélszűkület (stenosis), ill. occult vérzés
→ vashiányos anaemia



A DAGANATOK MIKROSZKÓPOS JELLEGZETESSÉGEI (differentiáltság és anaplasia)

Differentiáltság

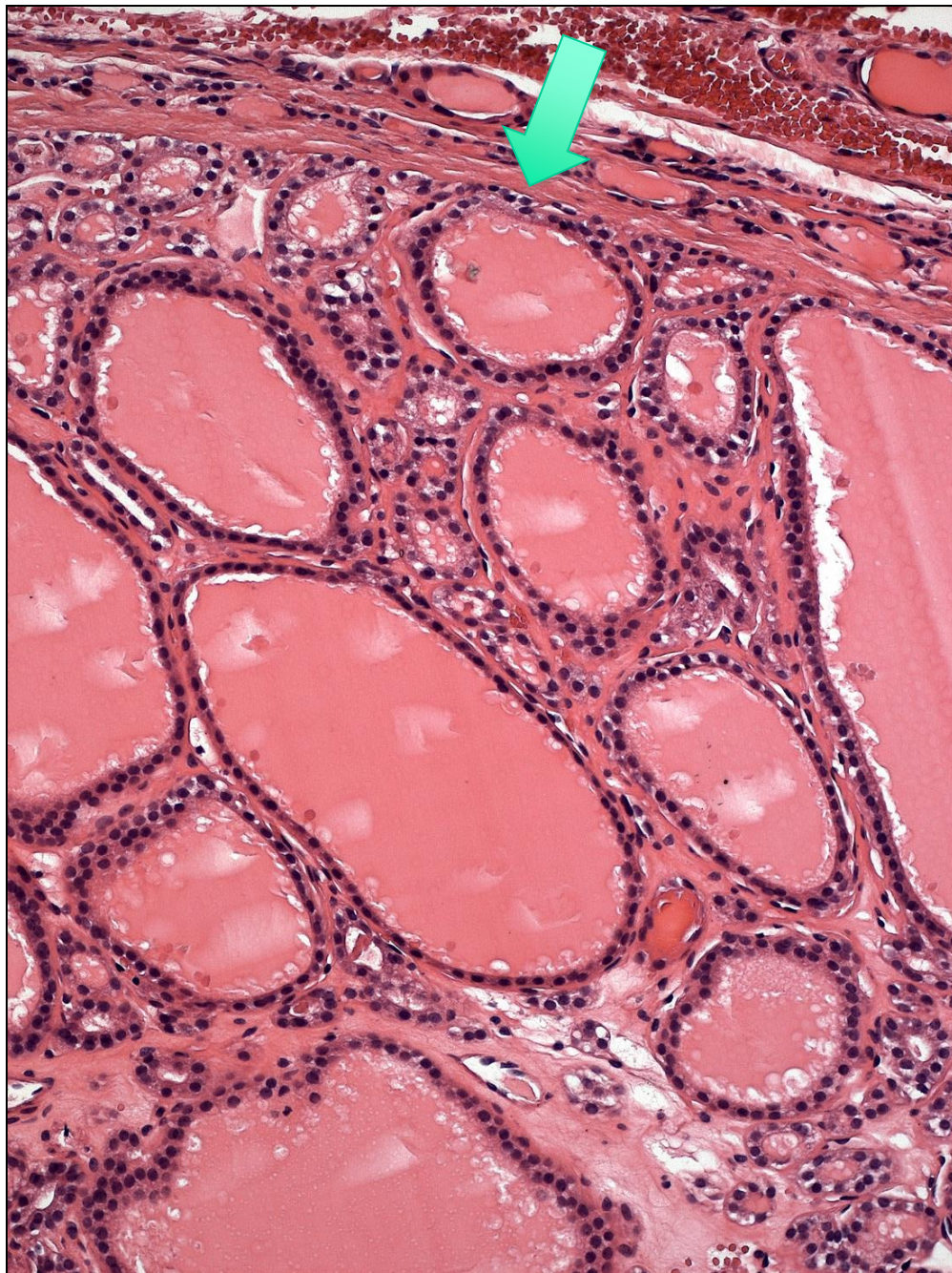
A daganatszövet mennyire emlékeztet a kiindulási szövetre

A pajzsmirigy jóindulatú daganata
– a nyíl a keskeny kötőszövetes
tokra mutat

Benignus daganat

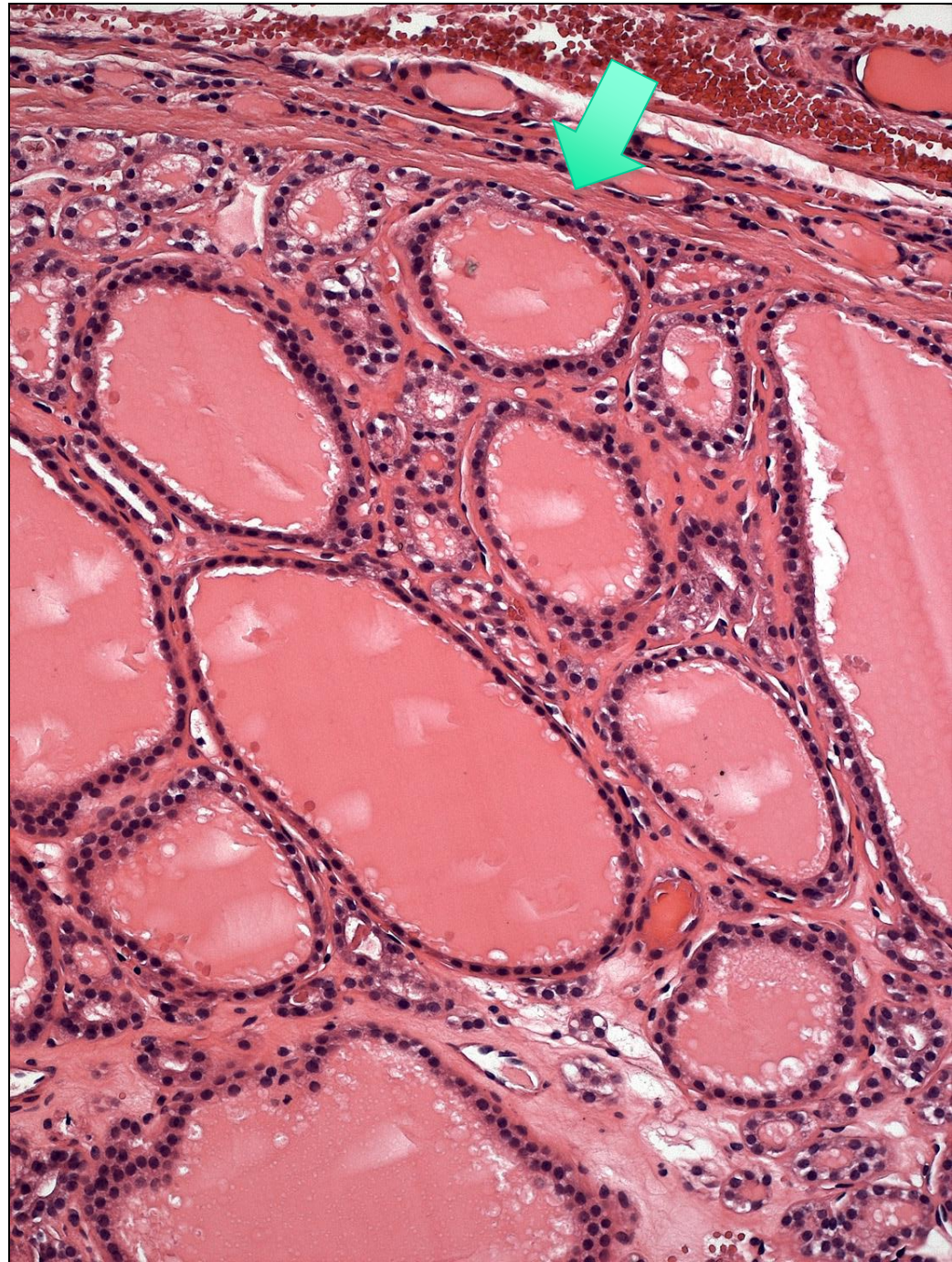
Igen jól differenciált

- a daganatsejtek egyforma nagyságúak és alakúak
- a daganatsejtek a kiindulási szövet sejtjeire hasonlítanak
- a daganat szerkezete a kiindulási szövet szerkezetéhez hasonlít



Benignus daganat

- Lassan növekszik → a magoszlások ritkák; ha vannak: bipolárisak;
- Nem jellemző a necrosis
- Funkcionálisan aktív lehet: pl. hormont termel

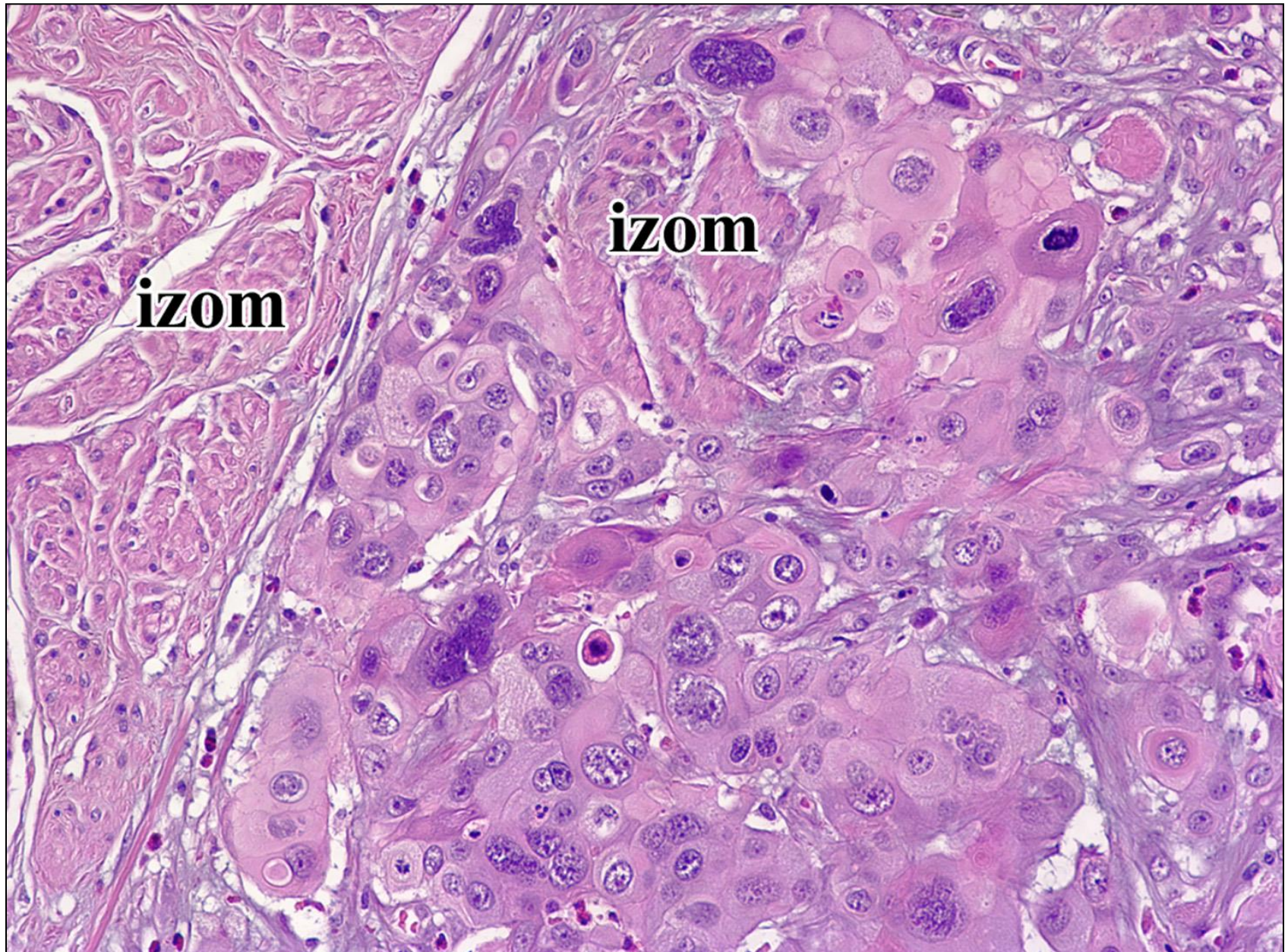


Malignus daganat

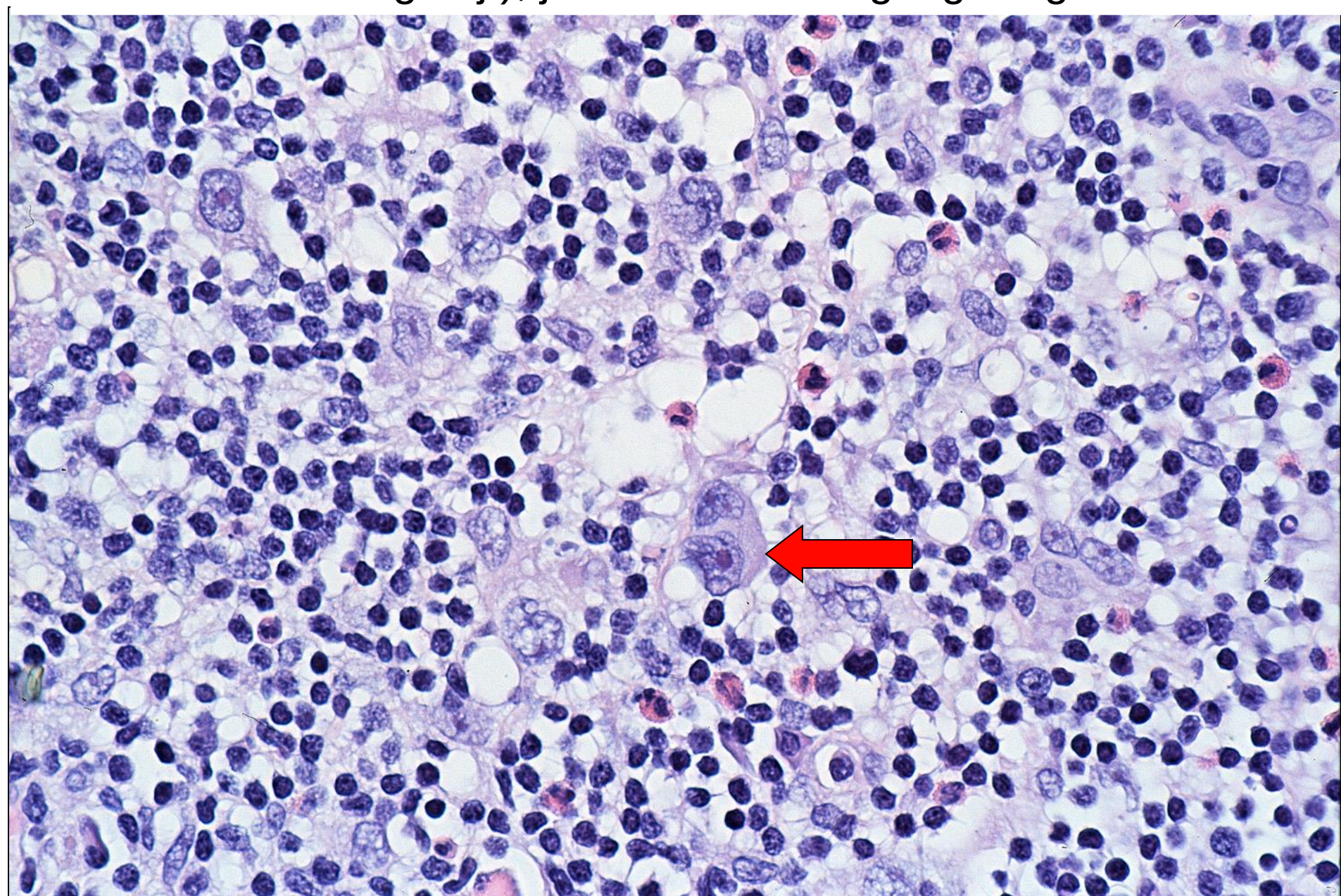
A daganatsejtek citológiailag atipusosak

- Pleiomorphia: a daganatsejtek és magjainak alaki és nagyságbeli eltérései
- Hyperchromasia: a sejtmagok eltérő festődése (az eltérő DNS tartalom miatt)
- Nagy sejtmag (cytoplasma/mag aránya 1:1 vs 4:1)
- Prominens, gyakran több sejtmagvacska
- Bizarr, többmagvú daganatos óriássejt
- Atipusos mitosis

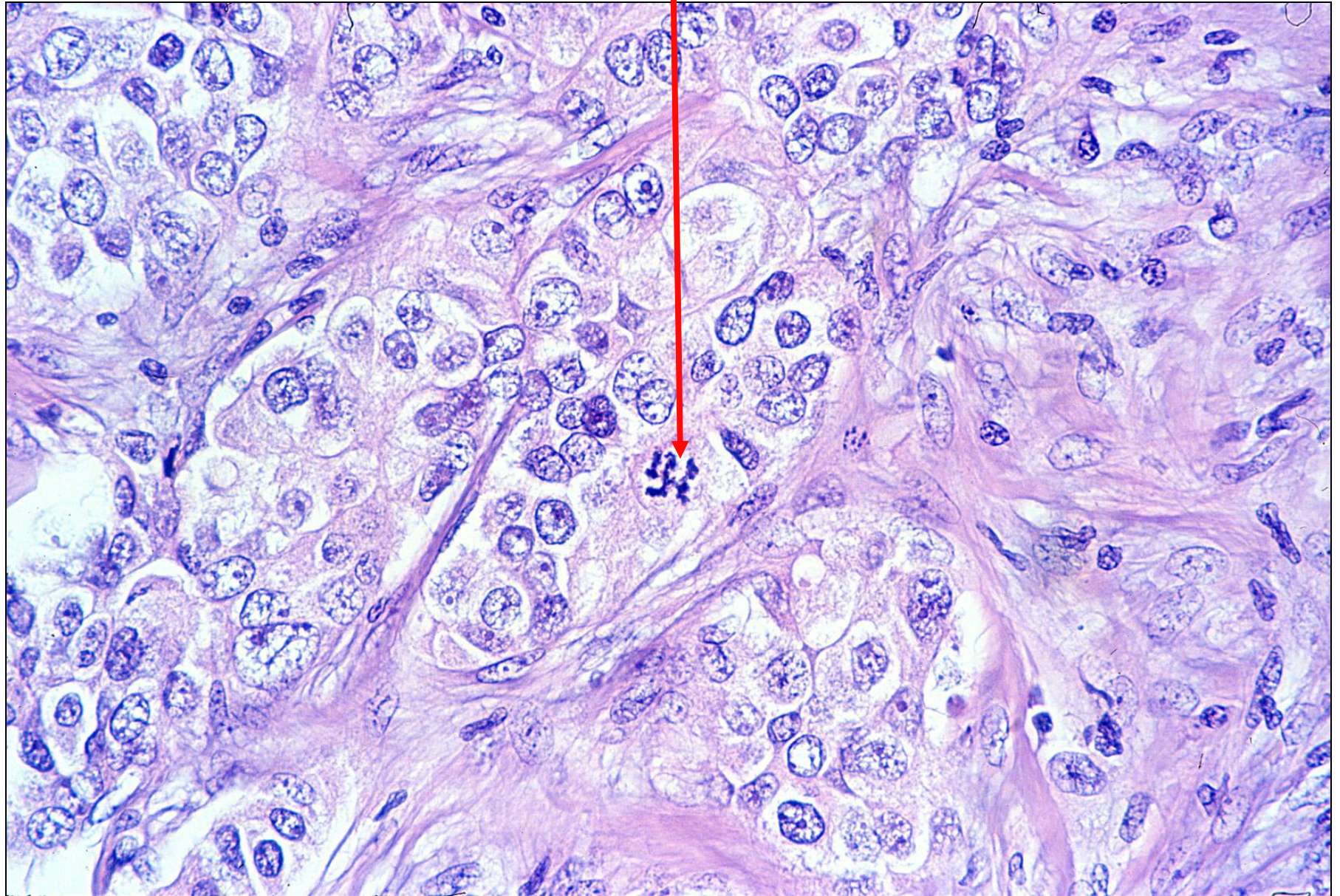
Sejtatípiá húgyhólyagrákban



Kétmagvú daganatos óriássejt Hodgkin lymphomában (Reed-Sternberg sejt); jelenlétük a betegségre dg-us

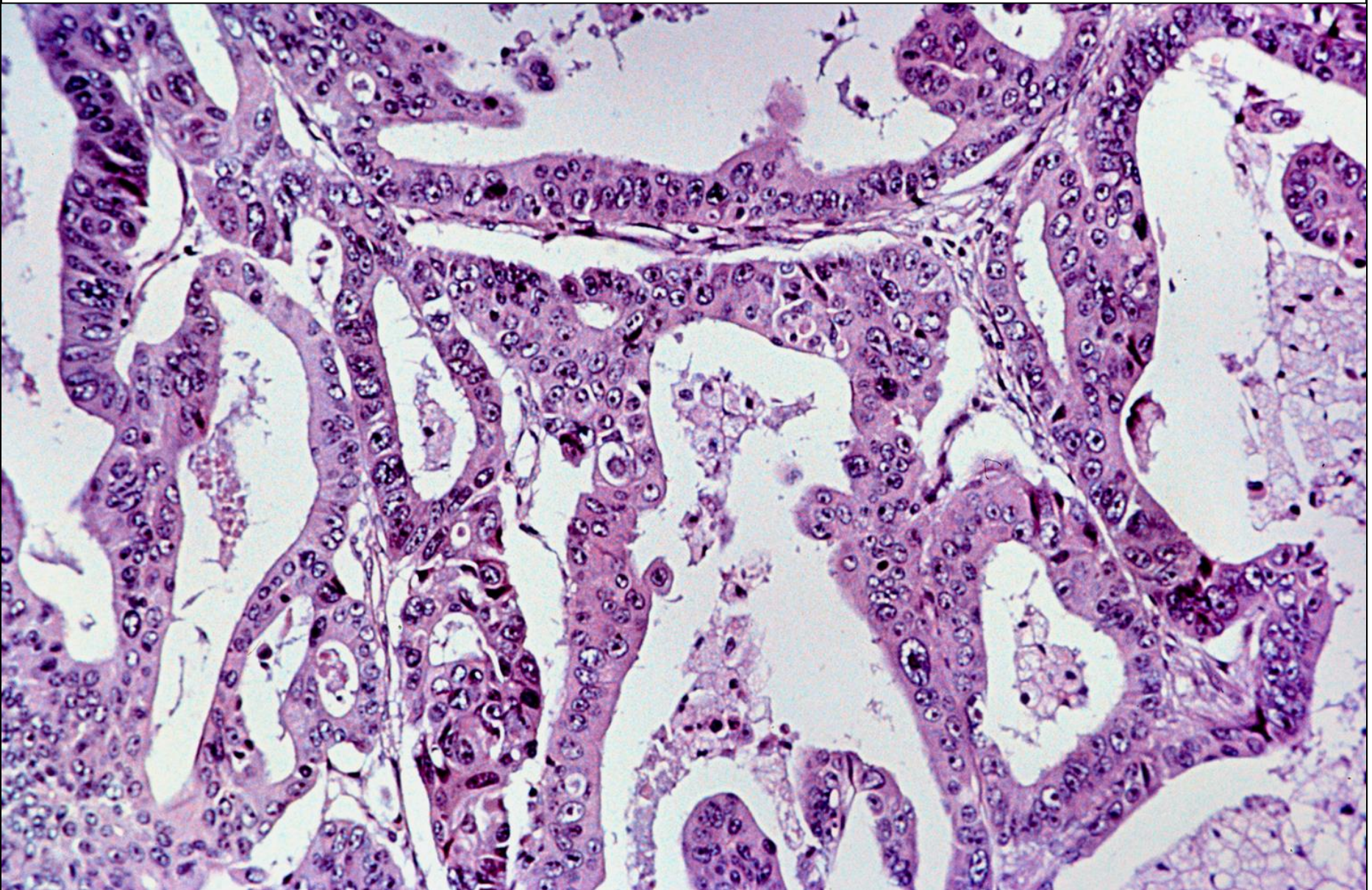


Atypusos mitosis



A malignus tumorszövet
a normális szövet összerendezettségéhez képest
rendezetlen szerkezetű

Összerendezetlen szerkezetű, atípusos mirigyszerű struktúrák. Carcinomából fényképezve



Attól függően, hogy mennyire emlékeztet a kiindulási szövetre lehet

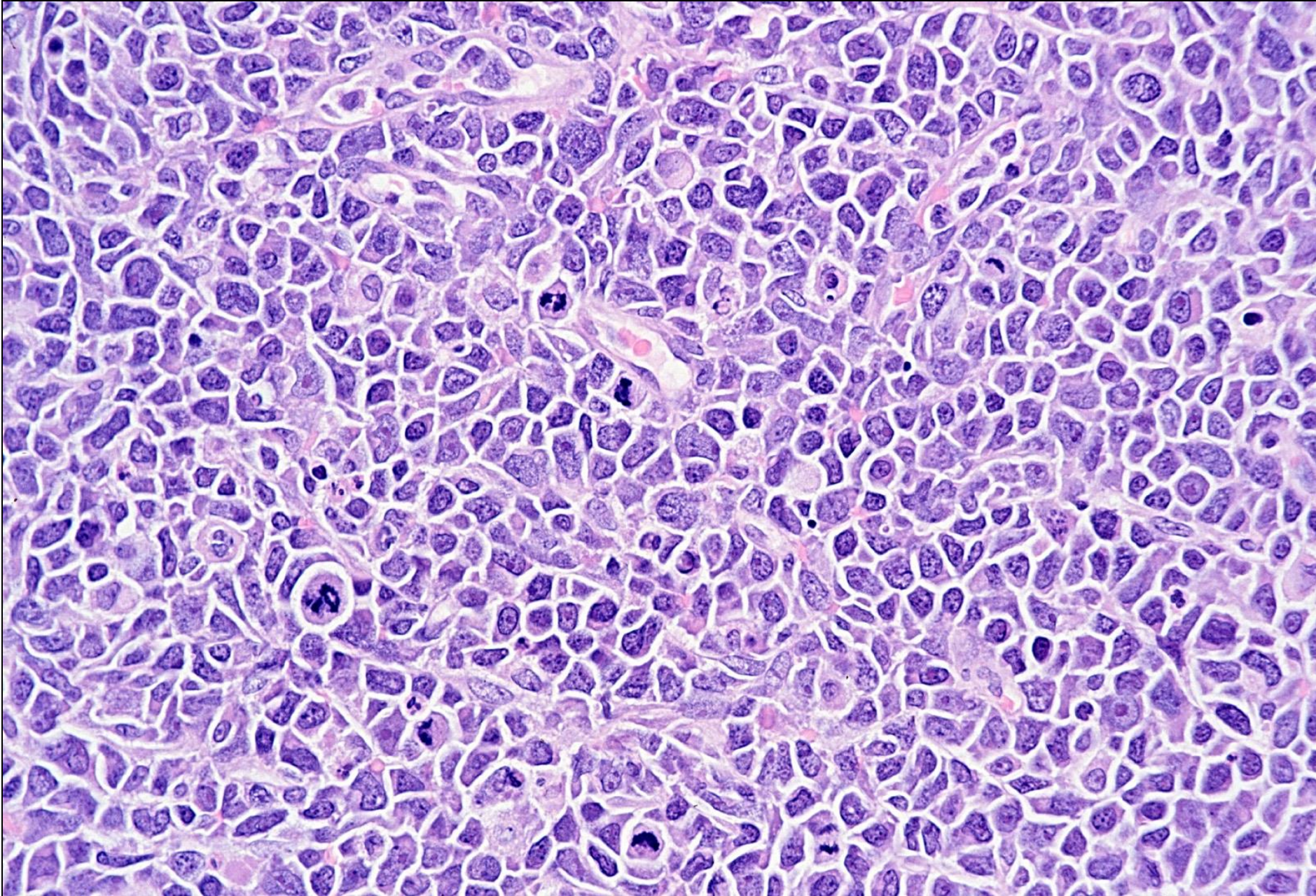
- jól
- közepesen
- rosszul differenciált

Gyorsan növekszik ➔ számos mitosis; gyakoriak a spontán gócos necrosisok

Anaplasia

- A szöveti és a sejtes differenciáció hiánya
- A hisztogenezist HE festéssel nem lehet megállapítani
- Immunfestések segíthetnek

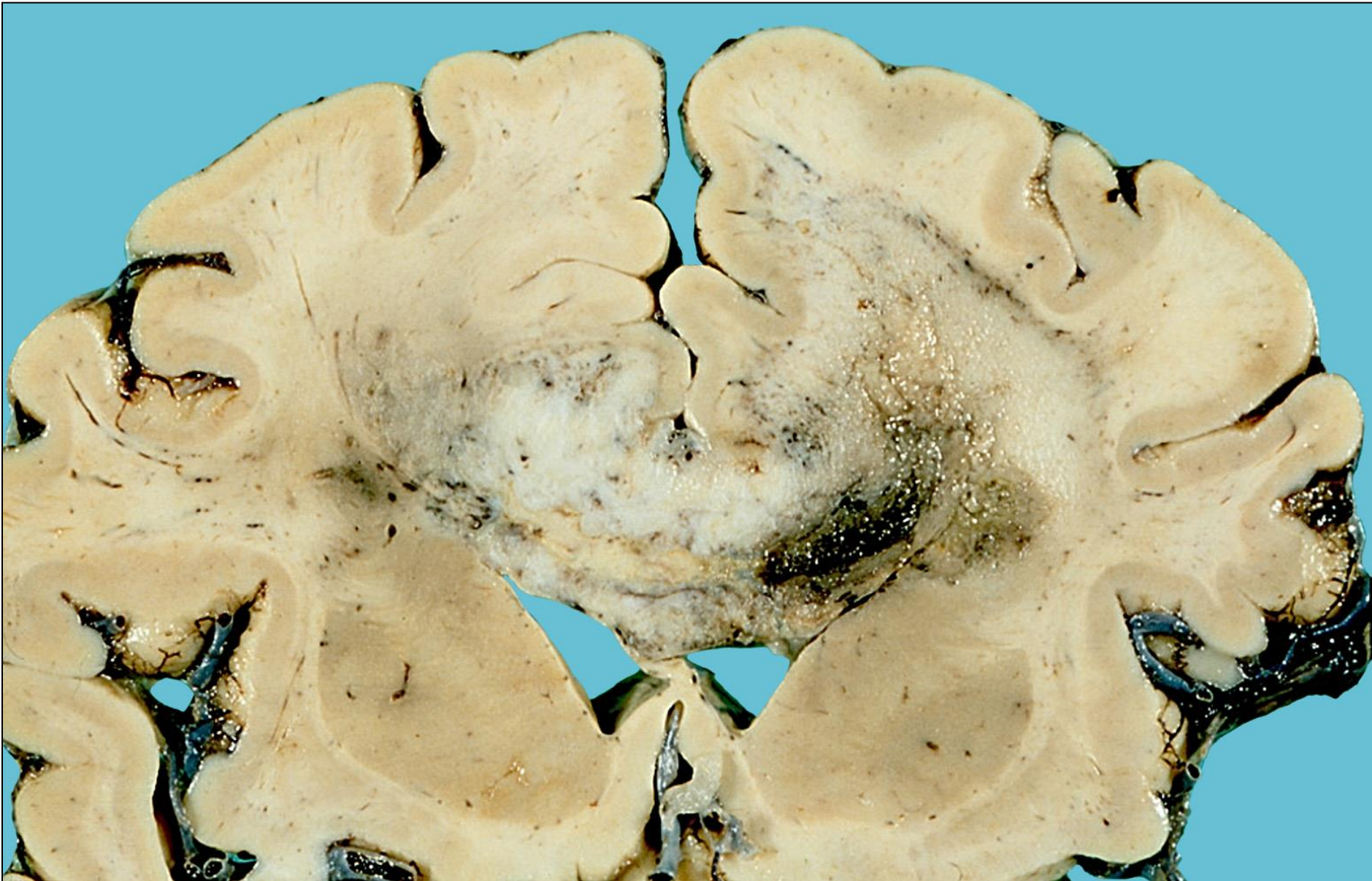
Gyomorban anaplasziás malignus tumor; immunfestésekkel
lymphomának bizonyult



A ROSSZINDULATÚ DAGANATOK TERJEDÉSE

1. Közvetlen terjedéssel (per continuitatem) -
beszűri és destruálja a környező szöveteket

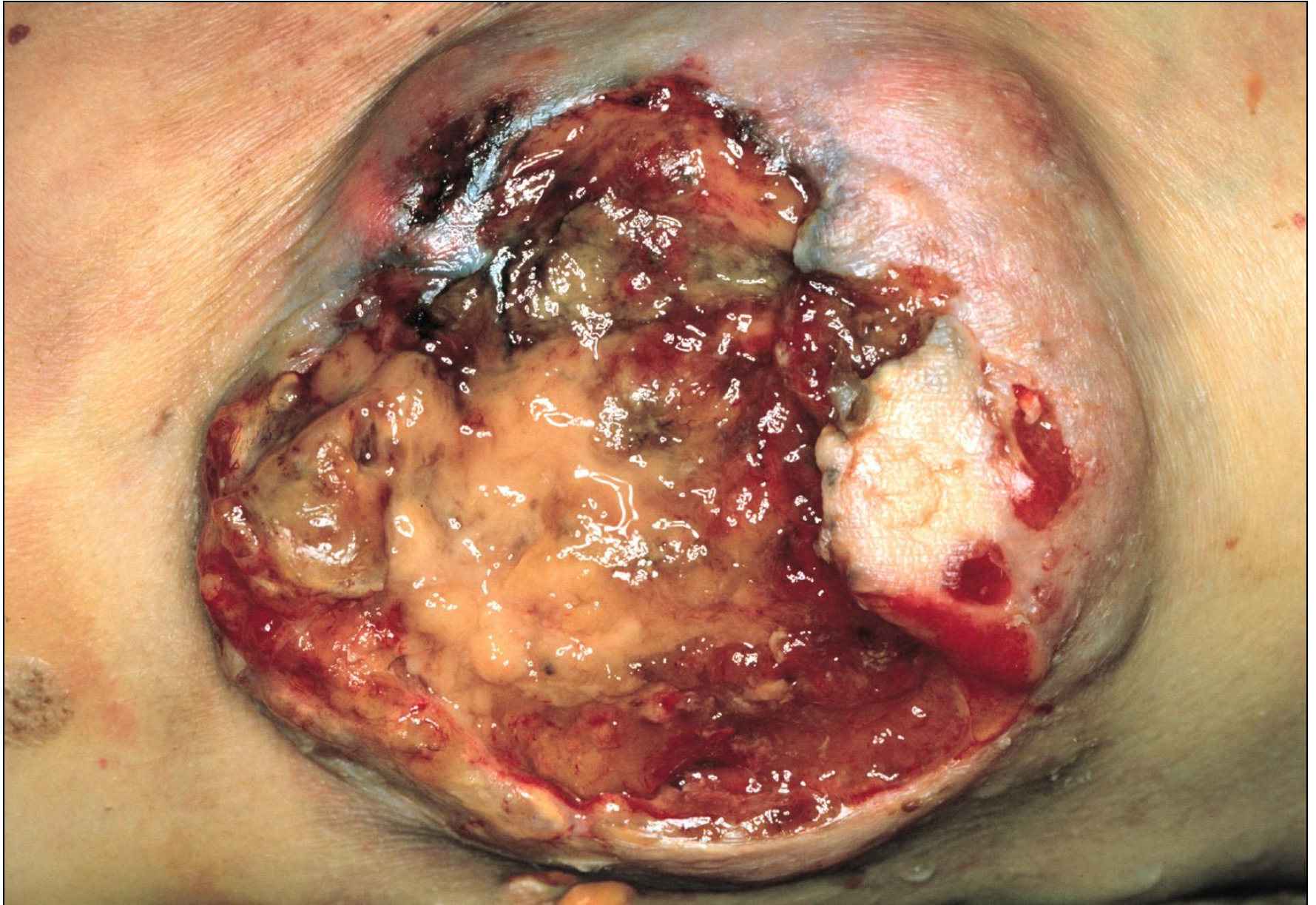
Per continuitatem terjedés révén jön létre
a „pillangótumor” glioblastomában



Veserák per continuitatem terjedéssel beszűri a
vesemedencét, a hilusi ereket



Emlőrák per continuitatem a bőrre terjed

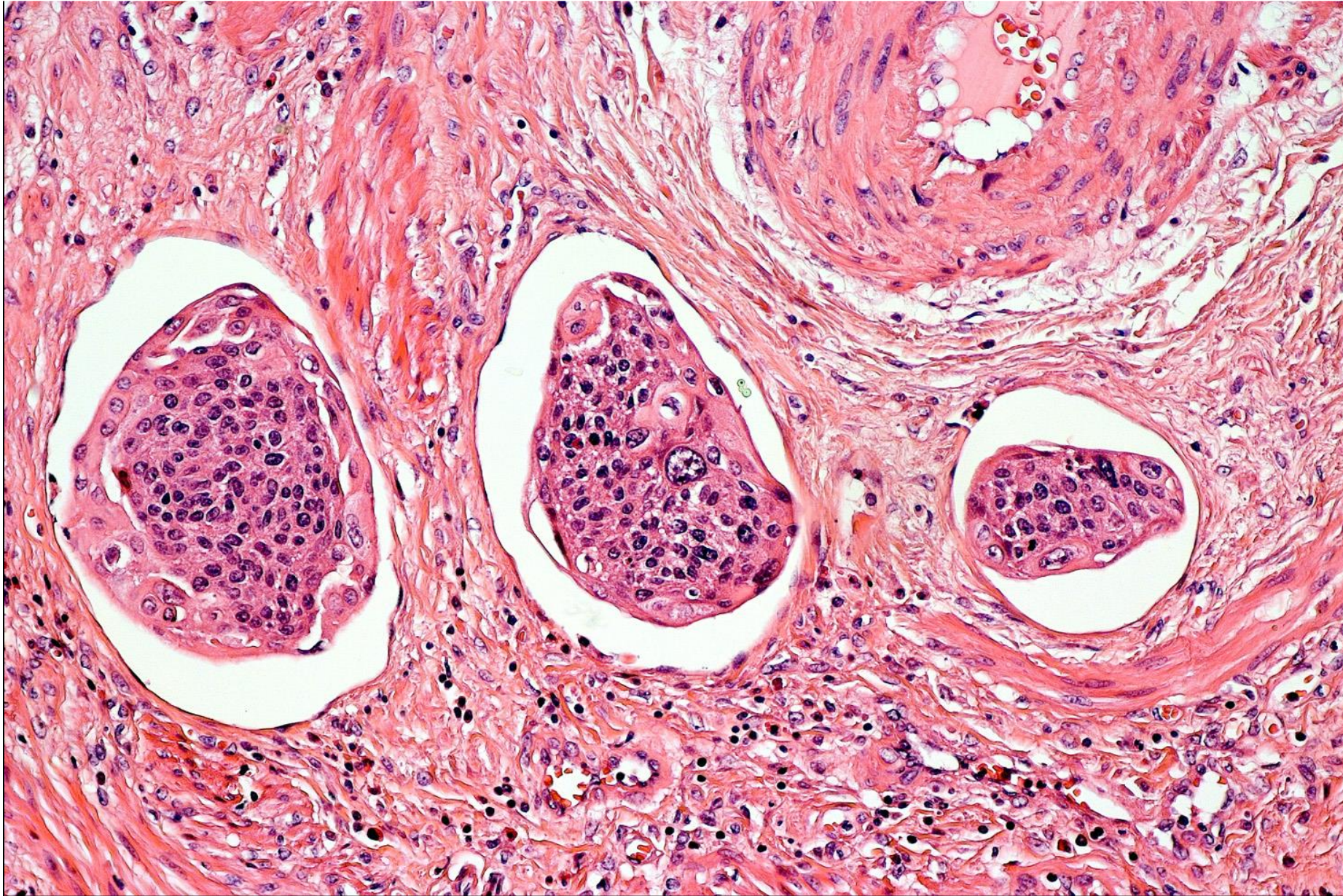


1. Közvetlen terjedéssel (per continuitatem)

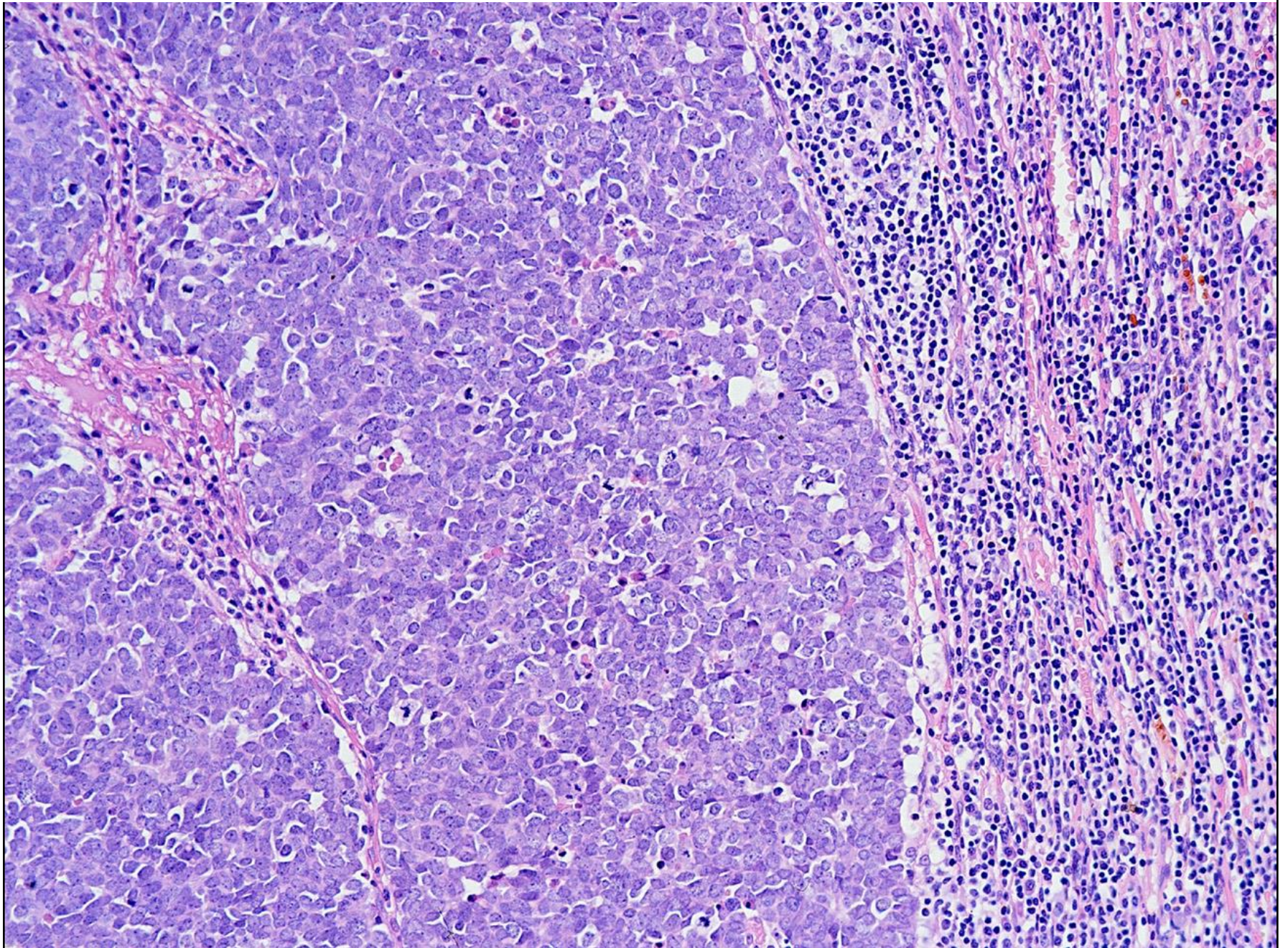
2. A carcinomák a nyirokerek révén áttétet adnak a regionális nyirokcsomókba

Végül a nyirokerekben lévő daganatsejtek a ductus thoracicuson és a truncus lymphaticus dexteren keresztül a venás véráramba kerülnek

Lymphogén terjedés: a daganat nyirokerekbe tör
(itt méhnyakrák terjed nyirokerekben)



Carcinoma áttét a nyirokcsomóban



3. A carcinomák és a sarcomák a vérerek révén áttétet adnak távoli szervekbe

a) Áttétképződés venulák, kis venák segítségével



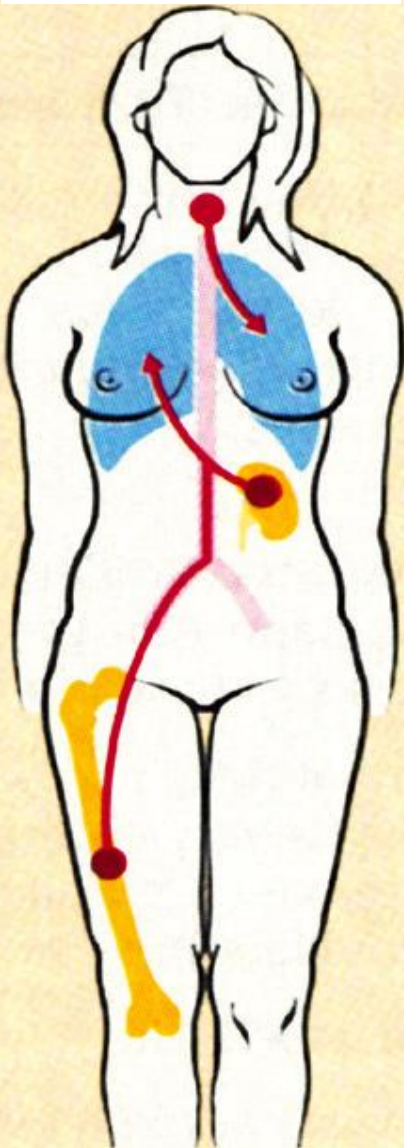
a) Áttétképződés venulák, kis venák segítségével

A daganatsejtek venulákat, kis venákat infiltrálnak, majd a vérárammal elsodródva távoli szerv capillarishálózatában filtrálódnak

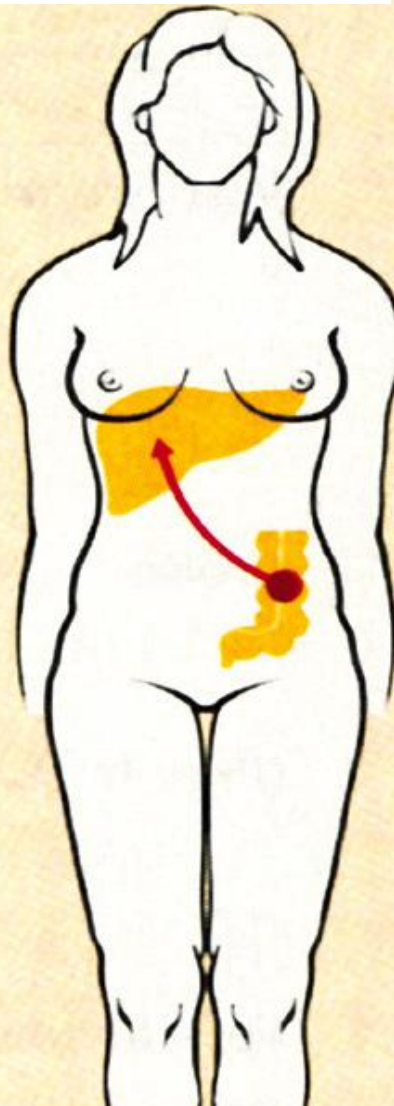
- A primér tumor a v. cava rendszerében van → tüdőáttétek
- A primér tumor a v. portae rendszerében van → májáttétek
- A primér tumor a tüdőben van → metastasisok bárhol a szervezetben

Áttétképződés venulákon, kis vénákon keresztül

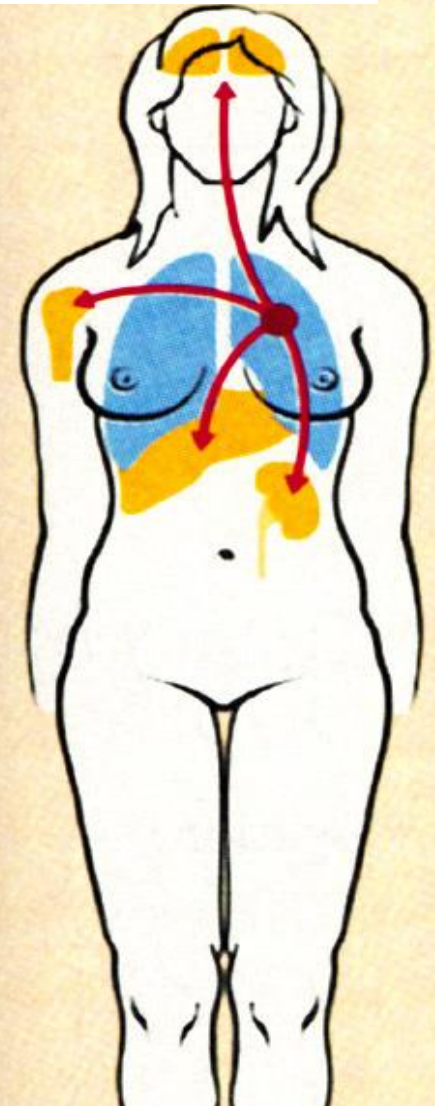
Cava típusú



Porta típusú



Tüdő típusú

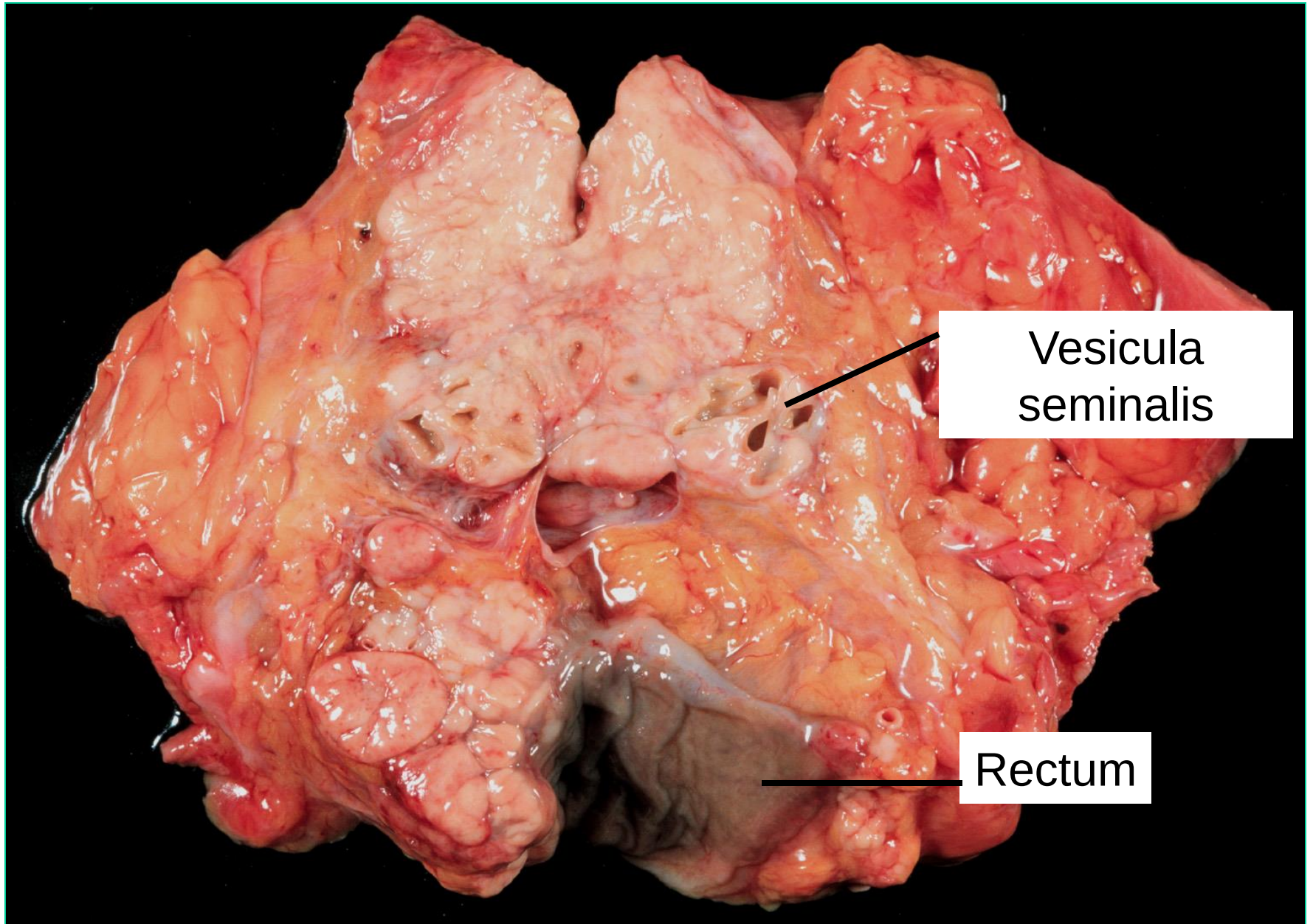


b) Áttétképződés **retrográd vénás terjedéssel**

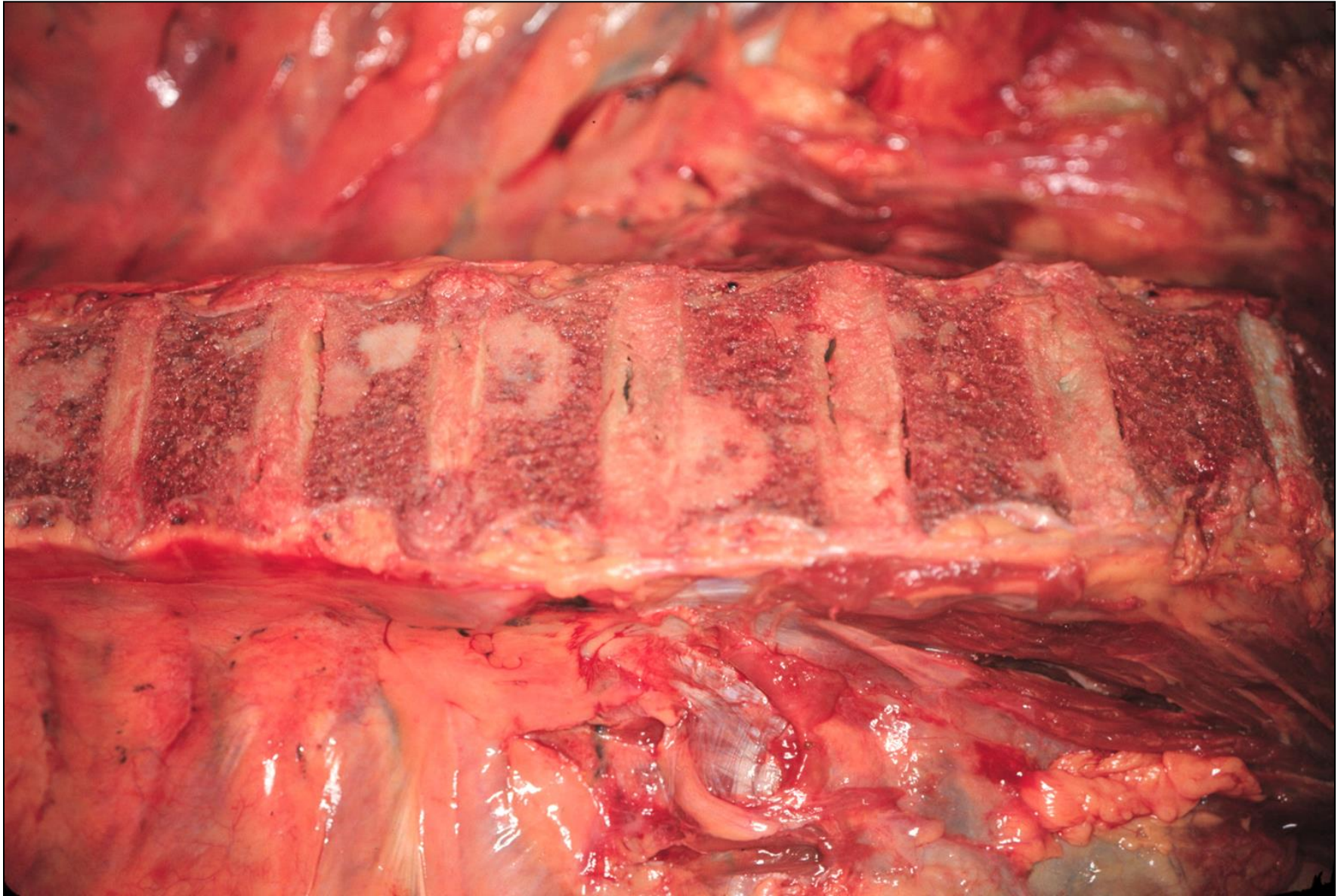
Prostata carcinoma a paravertebralis plexusokon keresztül a csigolyákba ad áttétet

A plexusokban nincsenek billentyűk, a vér az intraabdominalis nyomás emelkedésekor a csigolyák irányába áramlik

Prostata rák



Csigolyaáttétek prosztatarákban



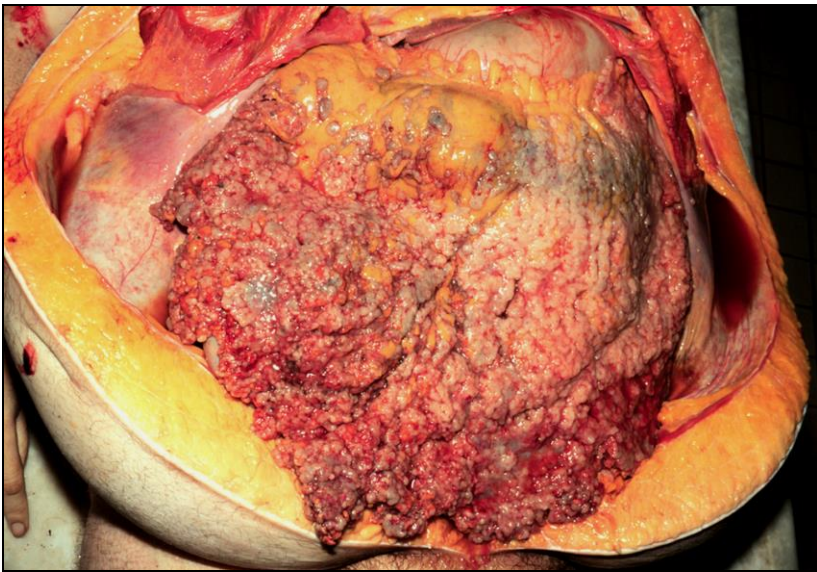
4. Áttétképződés transcoelomás terjedés révén

A carcinoma közvetlen terjedés révén eléri a serosai felszínt → disszeminálódik a savós hártyán:

- carcinosis pleurae
- carcinosis peritonei

Sebészi eltávolítás lehetetlen, a kórjóslat rossz!!!!!!

Carcinosis peritonei: áttétek a nagycsepleszben



5. Daganatos terjedés egyéb módon

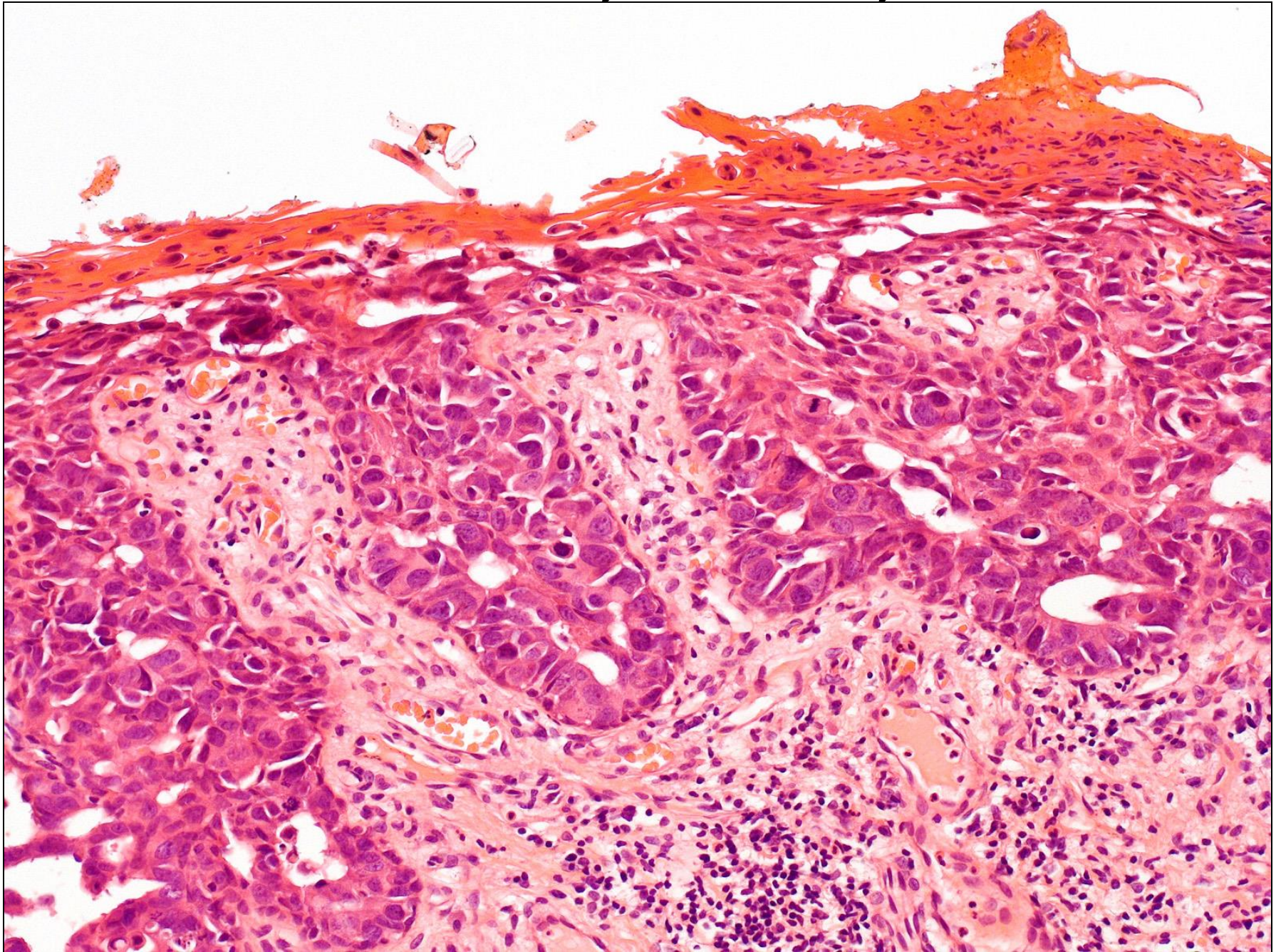
Az epidermisben intraepithelialisan

emlőbimbó Paget-kórja (emlőrák egy fajtája);
felszínesen terjedő melanoma malignum

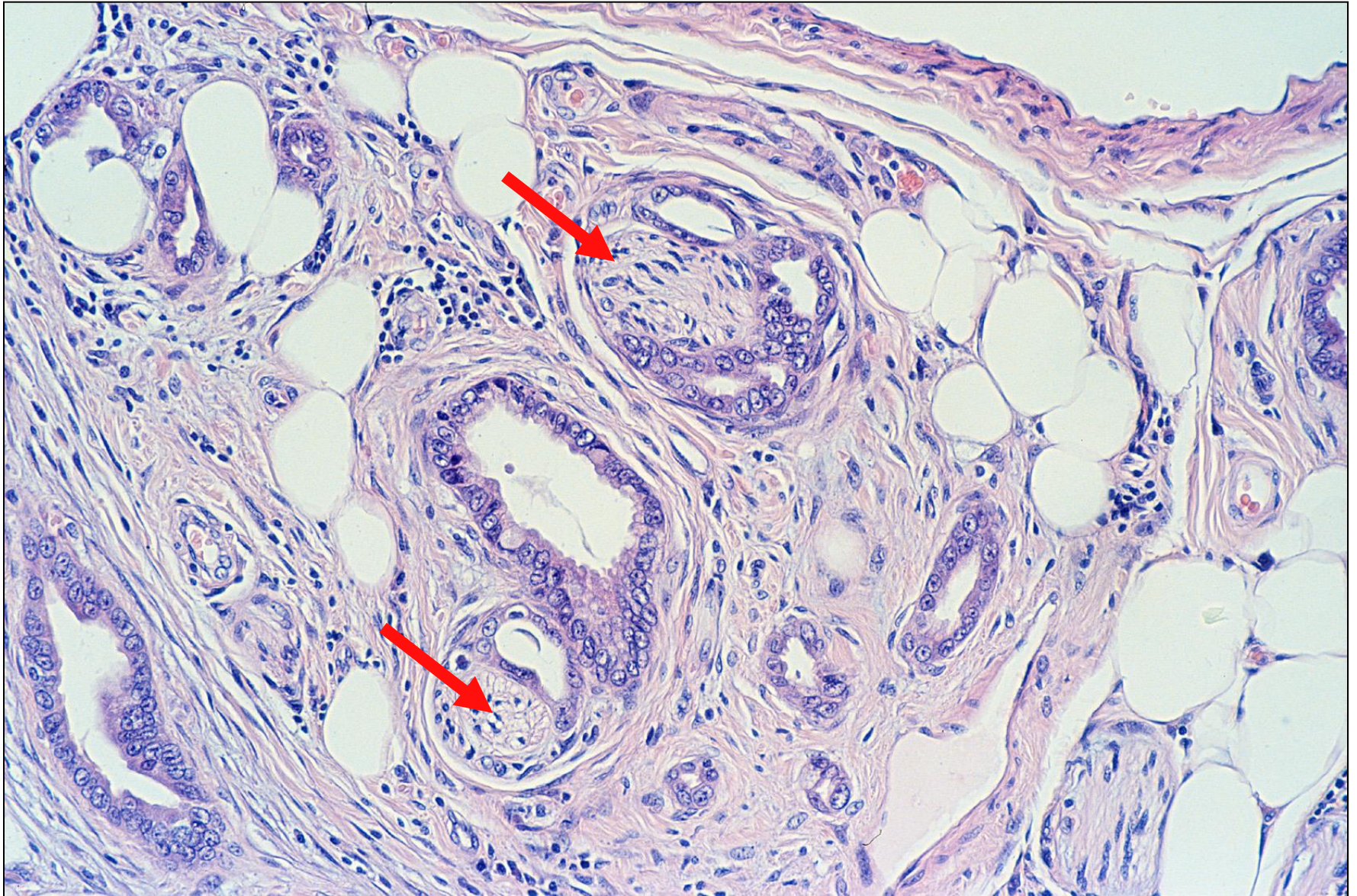
Perineurálisan: prostatarák, pancreasrák

Liquorral - medulloblastoma

Az emlőbimbóban a hámsejtek mentén terjedő carcinoma



Perineuralis terjedés (pancreas cc, prostata cc; fájdalom)



ROSSZINDULATÚ DAGANATRA HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

Szerzettek és örökletesek lehetnek

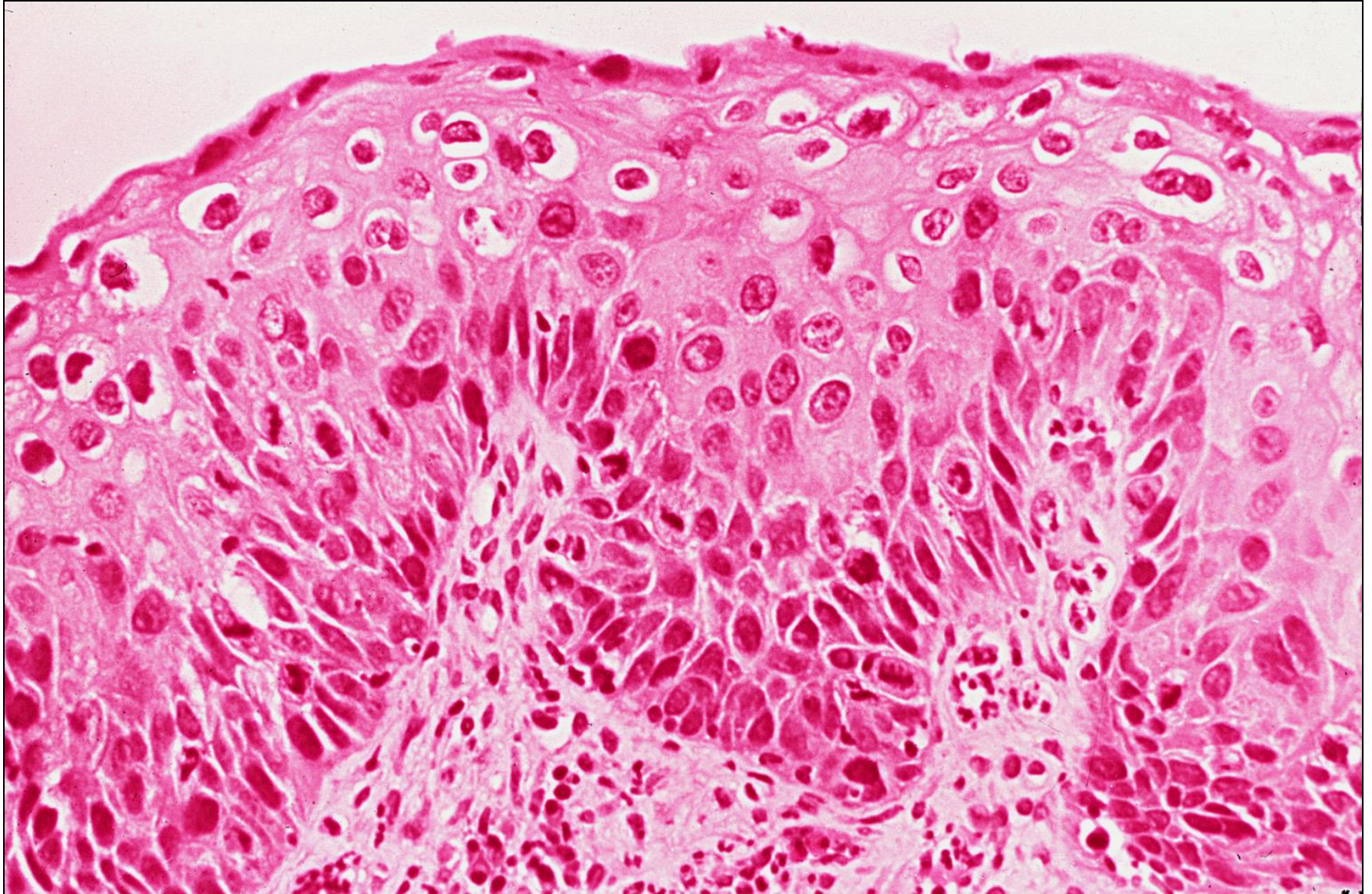
Szerzett állapotok

- Gyakoriak
- Várható malignizálódás, **de nem minden esetben**
- Sejtproliferációval járó állapotokban (regeneratív, hyperplasticus vagy dysplasiás) a sejtek genetikai anyagában daganatkeltő mutációk halmozódnak fel

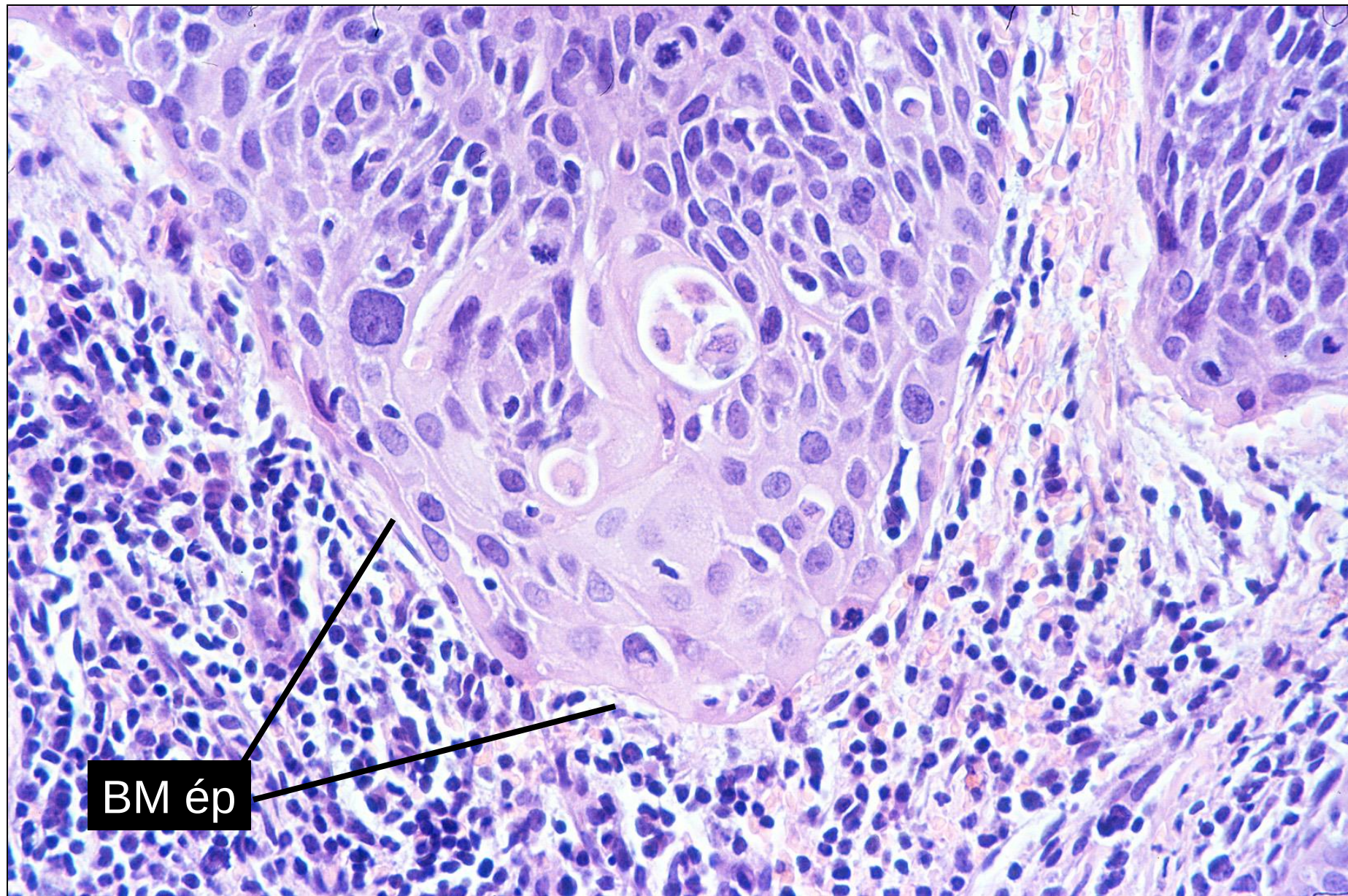
Dysplasia és intraepithelialis neoplasia

- Praemalignus állapot; citológiaiilag atípusos sejtek kóros szerkezetű szövetet (szöveti atípia) hoznak létre
- Gócos folyamat; gyakori hámszövetben
- Súlyossági fokozatai: alacsony grádusú dysplasia + magas grádusú dysplasia + cc in situ, egybevonva: intraepithelialis neoplasia (IN)

Alacsony grádusú intraepithelialis neoplasia: atípiá **csak** a basalis rétegben



Magas grádusú intraepithelialis neoplasia:
atypia a hám **teljes vastagságában**



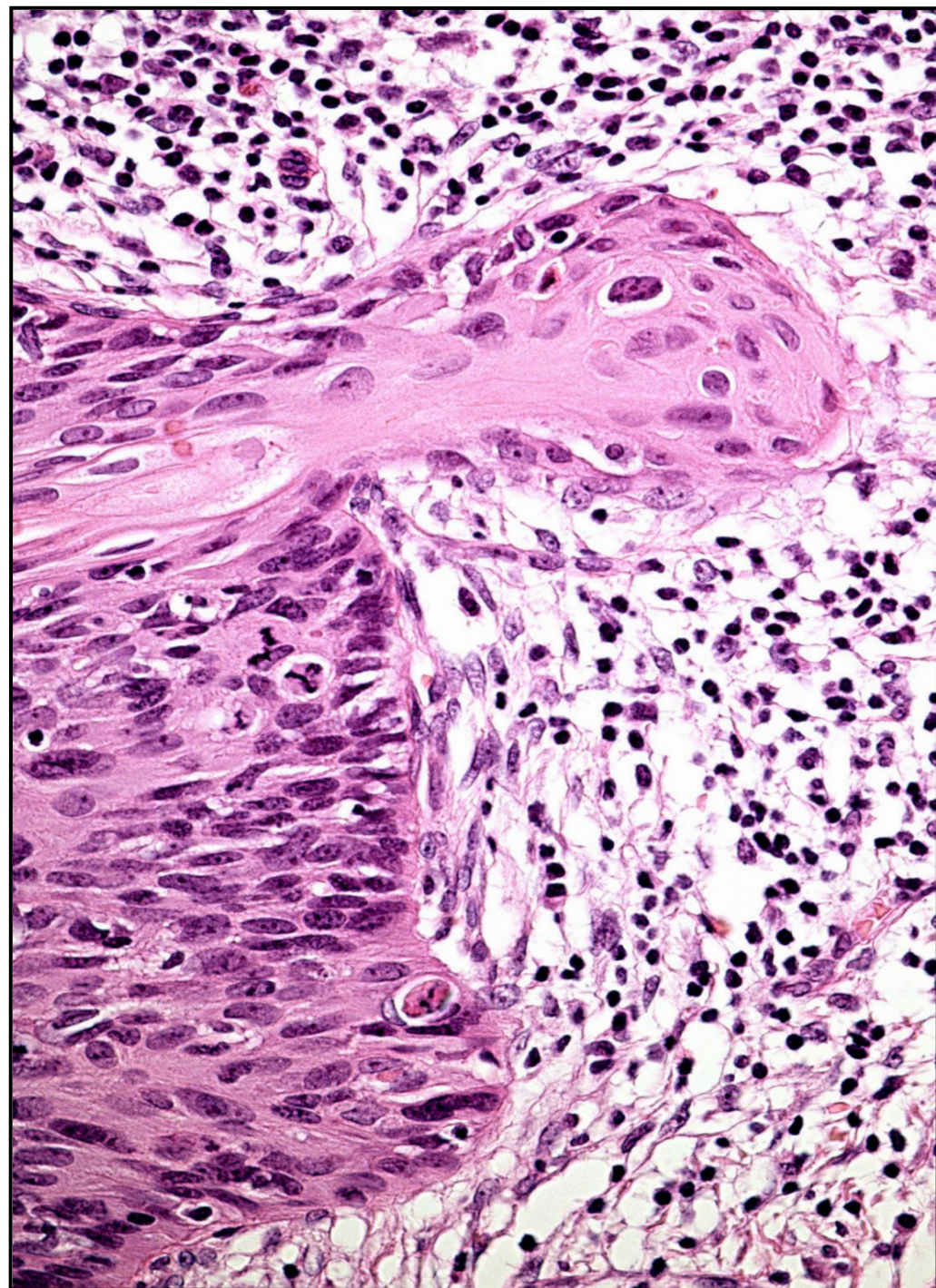
Rákelőző állapotra példák

Dohányzás kiváltotta laphámmetaplasia → dysplasia a bronchus nyálkahártyában	Bronchusrák
Colorectalis adenomában dysplasia	Colorectalis rák
Cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN)	Méhnyakrák
Endometrialis intraepithelialis neoplasia (EIN)	Méhtestrák
In situ ductalis cc az emlőben	Invasiv ductalis cc az emlőben
Prostaticus intraepithelialis neoplasia (PIN)	Prostatarák

A malignizálódás folyamata több évig tart: alacsony
grádusú dysplasia → magas grádusú dysplasia →
carcinoma in situ → microinvasiv carcinoma

Az invazívvá válás lépései

- Az intercellularis
junkciók meglazulnak
(E-cadherin ↓)
- A daganatsejtek
elválhatnak egymástól
- Lebontják a BM-t
- A subepithelialis
ksz-be nyomulnak
- Angiogenesis

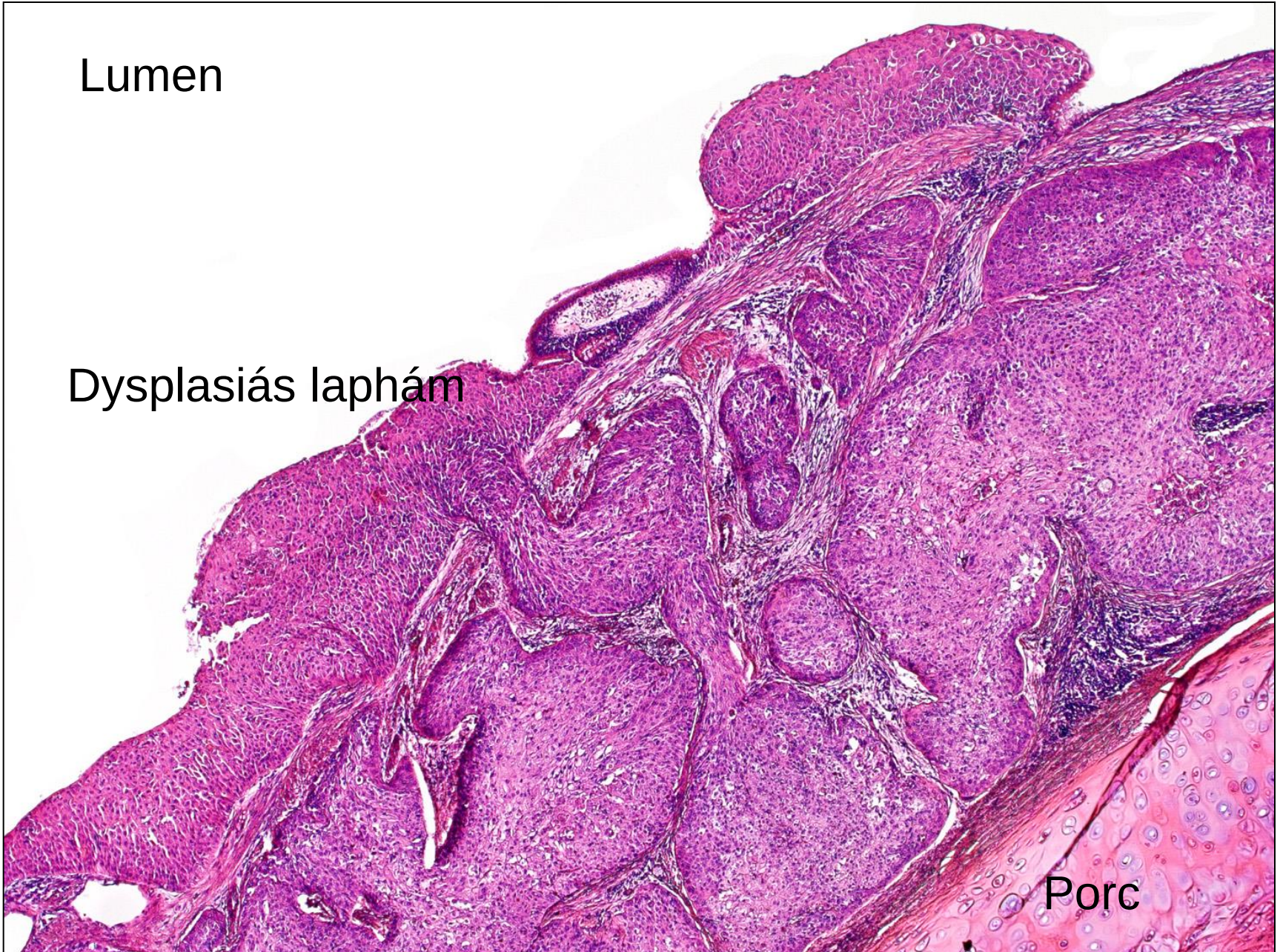


Invazív hörgőrák: tumor a submucosában

Lumen

Dysplasiás laphám

Porc



Örökletes állapotok:

Öröklődő daganatszindrómák, ritkák; **a malignus daganat minden esetben létrejön**

3 csoportba sorolják

1. Autoszóm domináns öröklődésű szindrómák

Egy tumor szuppresszor gén egyik alleljában pontmutáció; a másik allel kromoszóma deléció vagy rekombináció során kapcsolódik ki

- *RB* gén retinoblastomában
- *APC* gén örökletes vastagbél polyposisban
- *VHL* gén von Hippel Lindau sy-ban; kétoldali vesesejtes carcinoma alakul ki

Familiaris vastagbél polyposis: az APC (adenomatous polyposis coli) gén mutációja; 500-2500 polyp a vastagbélben; fiatal felnőttkorra valamelyik biztosan carcinomába alakul



2. A DNS-javítás károsodásával kapcsolatos sy-k

A környezetből származó carcinogének a DNS instabilitását, leromlását eredményezik

- Autoszóm recesszív: **xeroderma pigmentosum**
Az epidermisben az UV-fény okozta DNS-károsodás nem javítódik → a bőrben laphámrák, basalsejtes cc, melanoma

2. A DNS-javítás károsodásával kapcsolatos sz-k

A környezetből származó carcinogének a DNS instabilitását, leromlását eredményezik

- Autoszóm recesszív: **xeroderma pigmentosum**
Az epidermisben az UV-fény okozta DNS-károsodás nem javítódik → a bőrben laphámrák, basalsejtes cc, melanoma
- Autoszóm domináns: **hereditáris nem poliposzhoz társult örökletes vastagbélrák** (hereditary non-polyposis colorectal cancer) a DNS átírása során spontán keletkező hibát javító *MSH2* és *MLH1* gének inaktivációja → a mutációs ráta 1000x-re szökik, főként a mikroszatelliták régiójában → mikroszatellita instabilitás alakul ki

3. Családi halmozódású rákok

Egyes családokban bizonyos rákok, pl. az emlőrák, a petefészekrák, a pancreasrák halmozottan fordulnak elő

- Az öröklődés nem minden esetben tisztázott
- A rák többgócú, páros szervben gyakran kétoldali, jóval fiatalabb korban jelentkezik, mint a sporadikus rák

Jóindulatú hámdaganatok

- Papilloma
- Adenoma

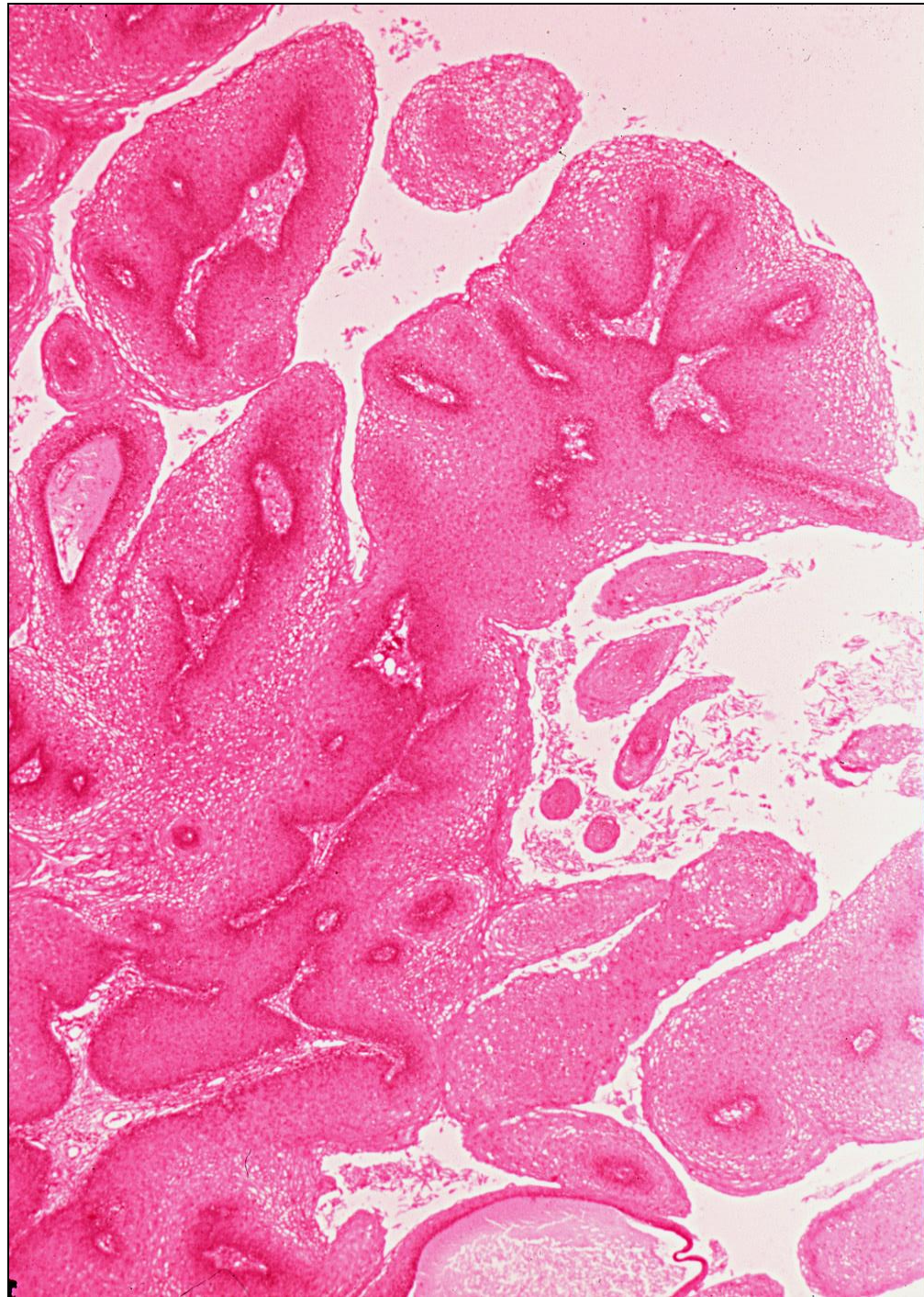
Papilloma

Felszíni hámból, ductus hámból indul ki

Szerkezete:

Kesztyűujjszerűen
elágazódó stromán
hyperplasiás epithelium
Előfordul

- bőr
- gége; orr és melléküregek
- húgyhólyag
- emlő ductus



Papilloma a bőrön

- Seborrhoeás keratosis
- Szemölcs (verruca)

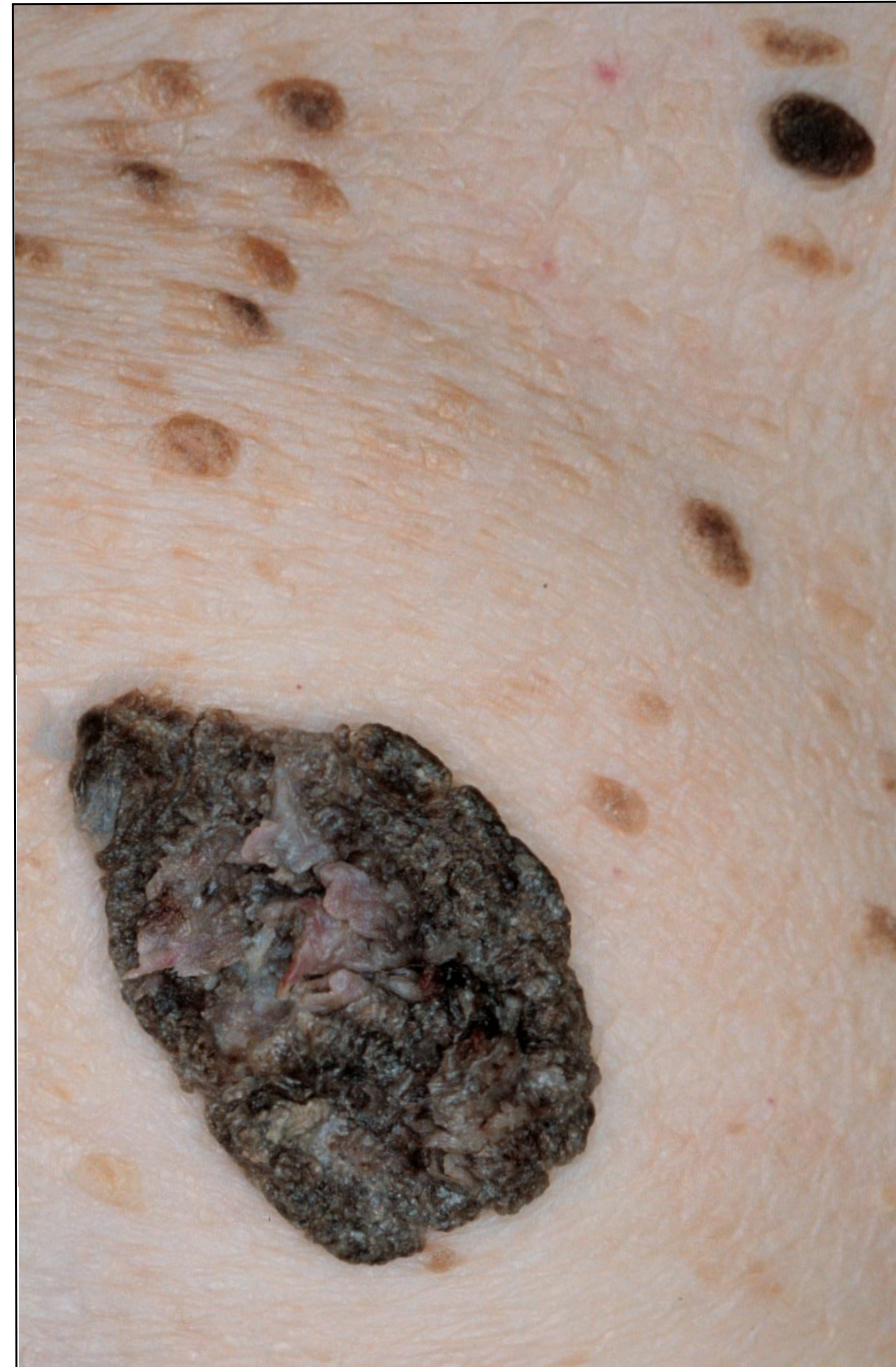
Seborrhoeás keratosis

Igen gyakori,

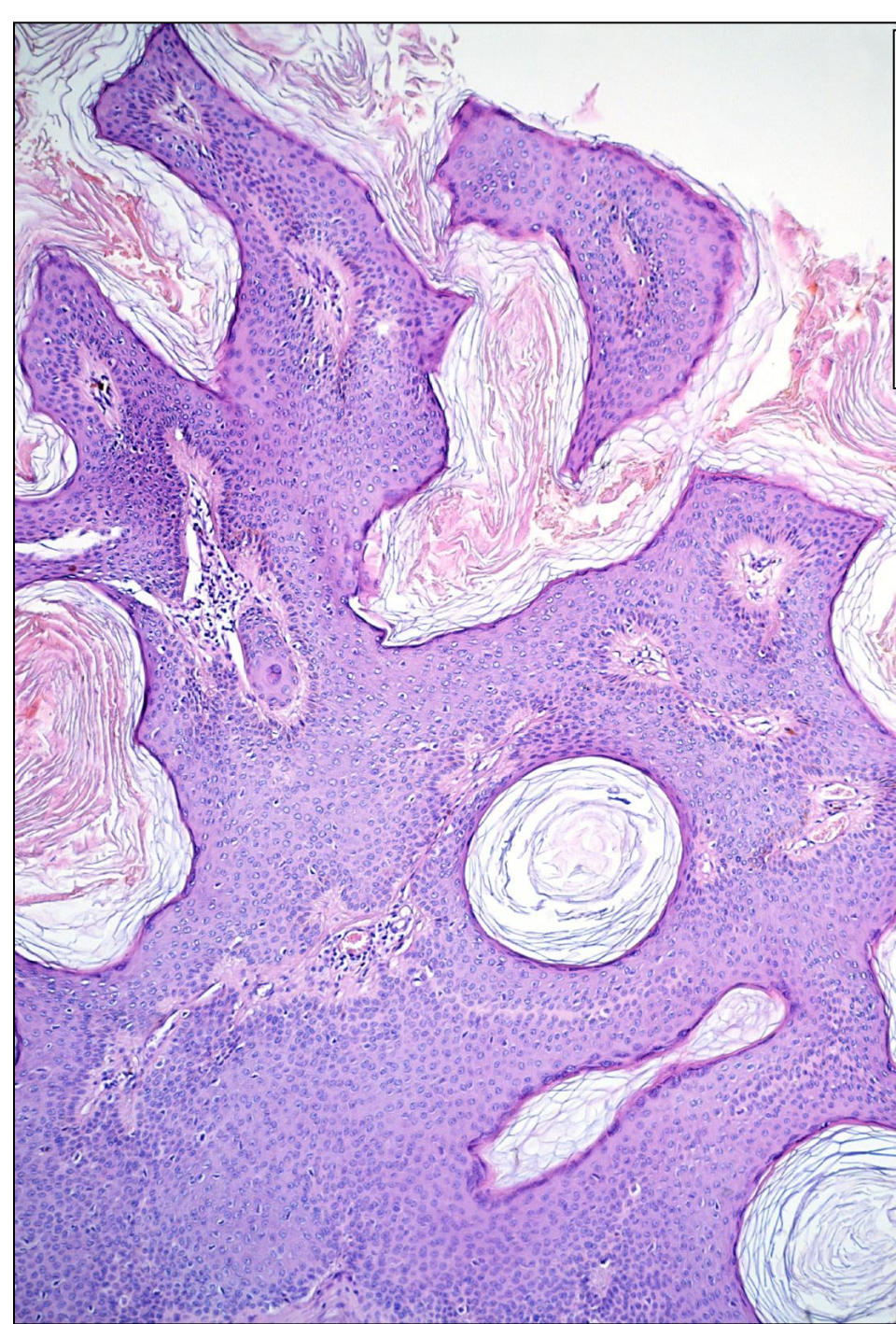
közép- és időskorúakban;
többnyire a törzsön,
többszörös is lehet

Makro:

Sötétbarna, szemcsés
felszínű, éles határú



FM: **papillomatosis**: a papillaris dermis hyperplasiája, a papillák kiszélesedtek/megnyúltak;
acanthosis (str. spinosum ↑),
hyperkeratosis (str. corneum ↑),
szarucysták



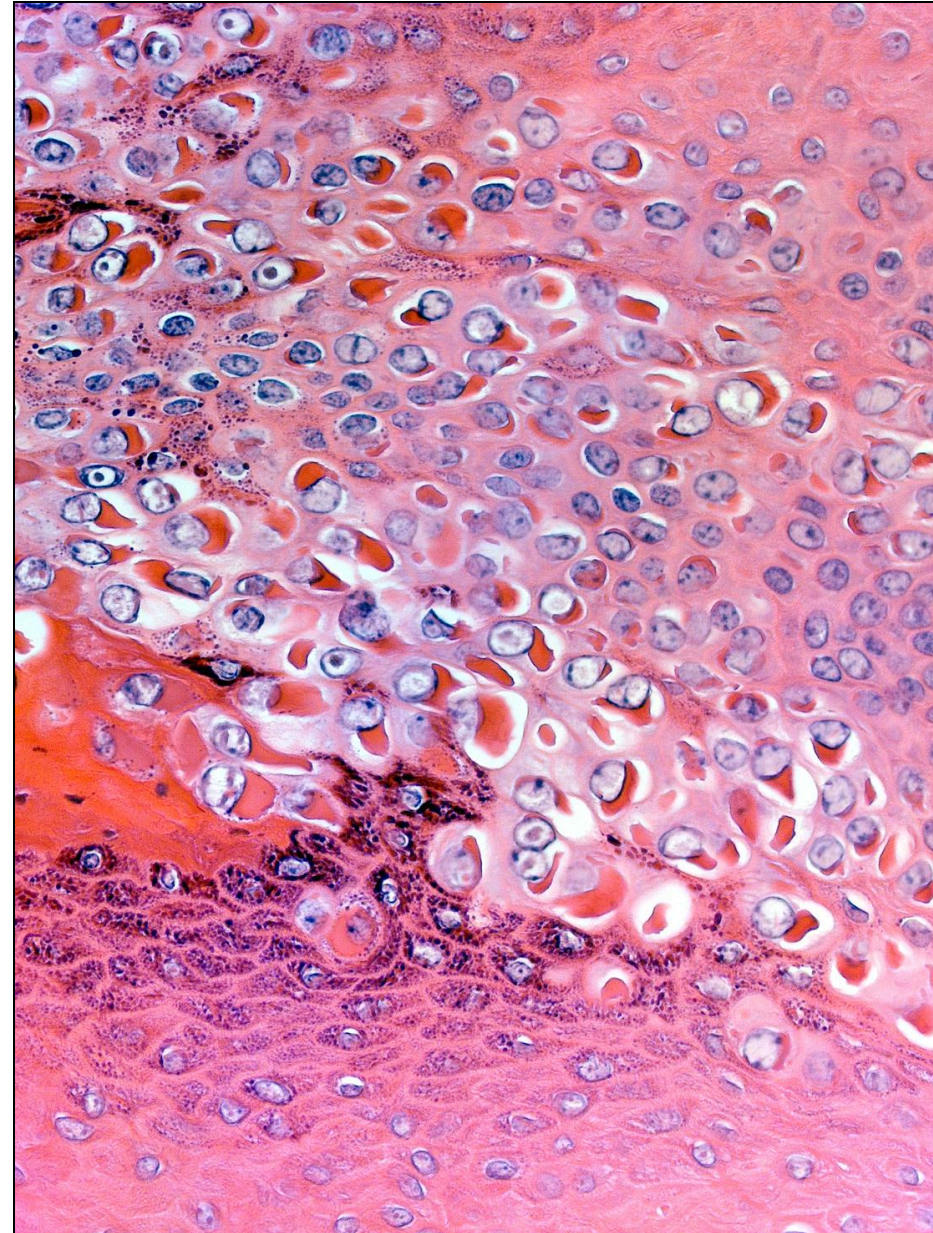
Szemölcs (verruca)

Kórokozó: humán papilloma vírus

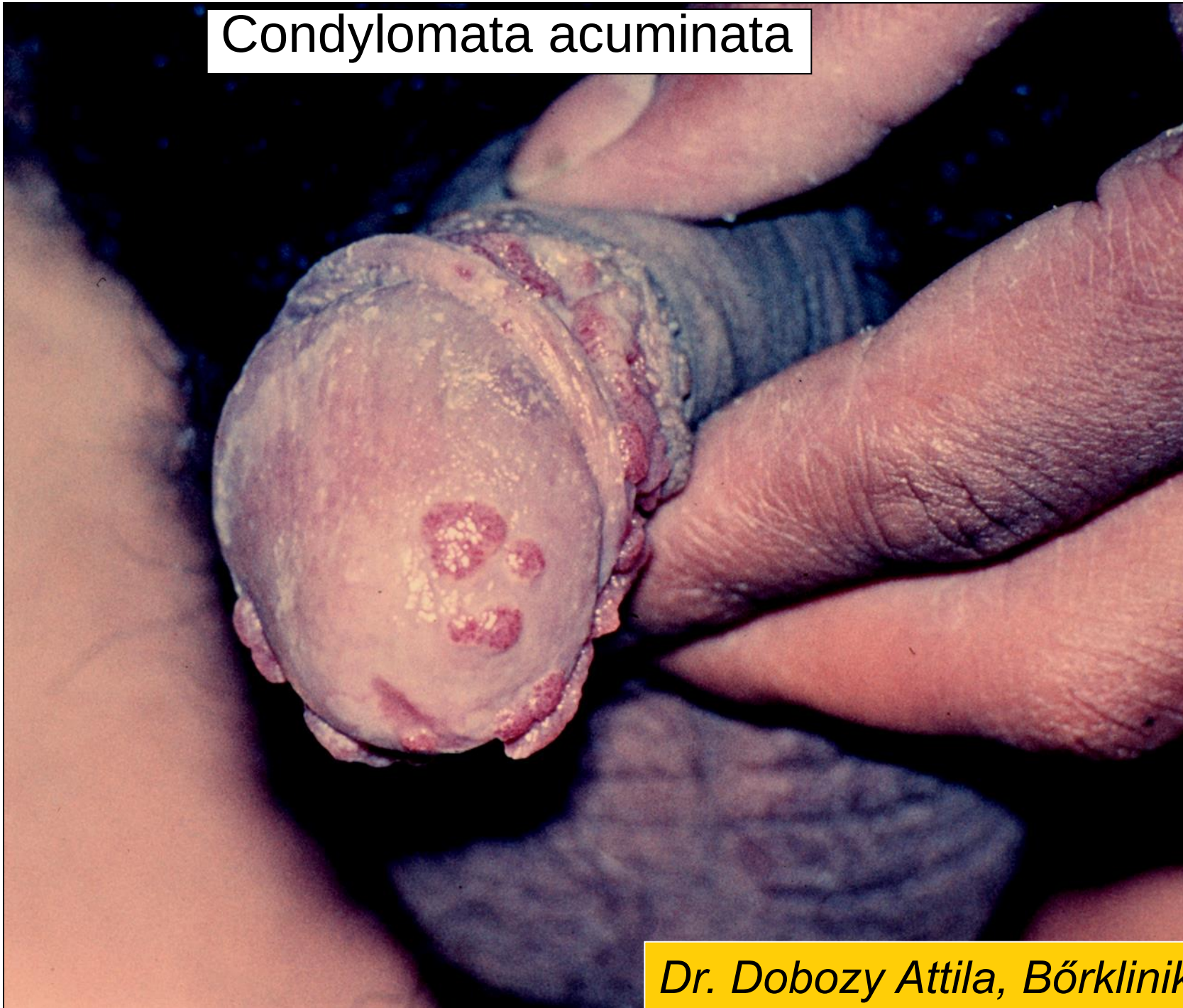
A bőrön bárhol kialakulhat, a genitálián és környékén nemi érintkezéssel létrejövőt condyloma acuminatum-nak nevezik

Szöveti kép:
papillomatosus epidermalis hyperplasia;
a fertőzött sejt cytoplasmája hólyagos (koilocyta)

Verruca: acanthosis, hyperkeratosis, eosinophil intracytoplasmikus fehérje aggregátumok (jobb oldal)

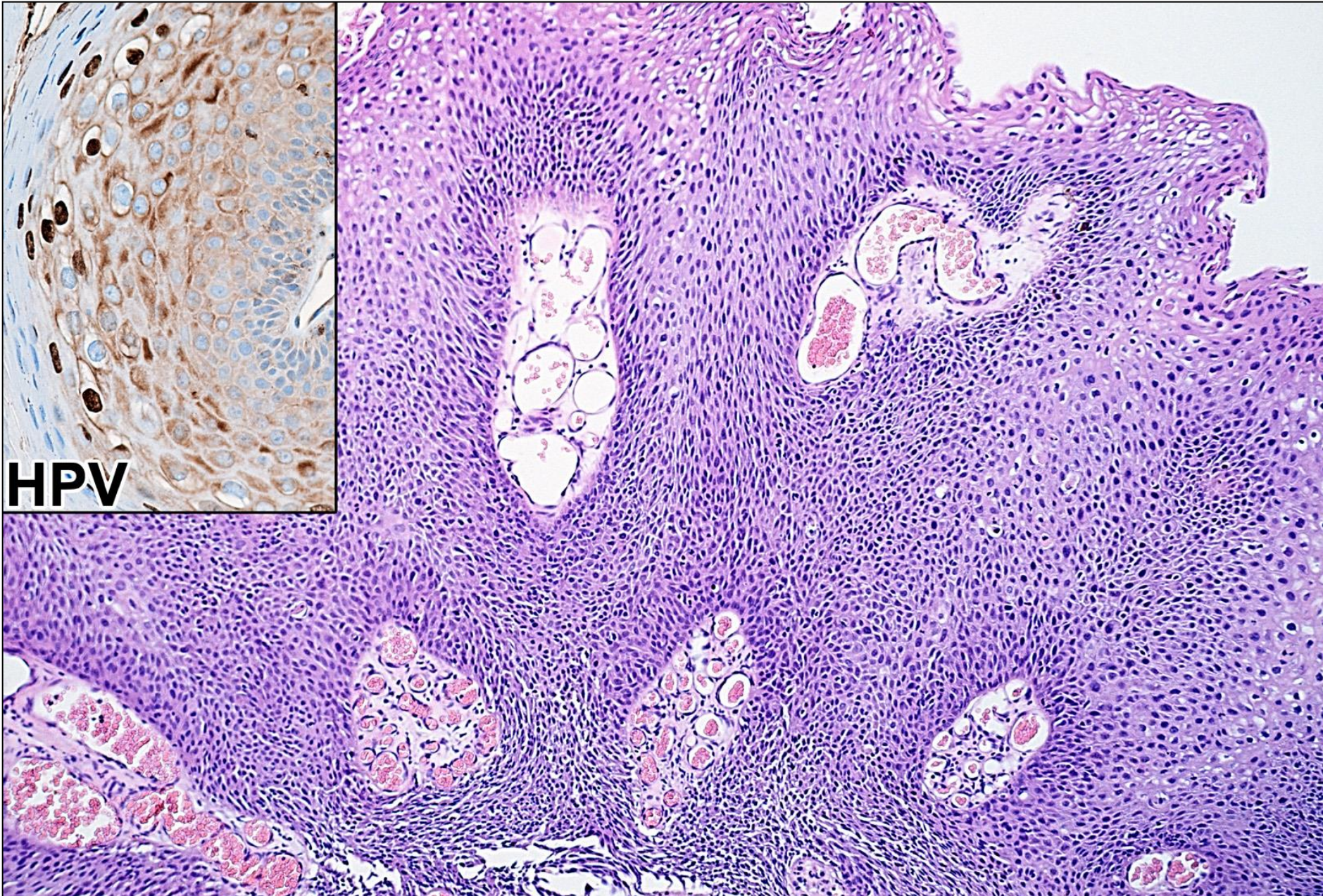
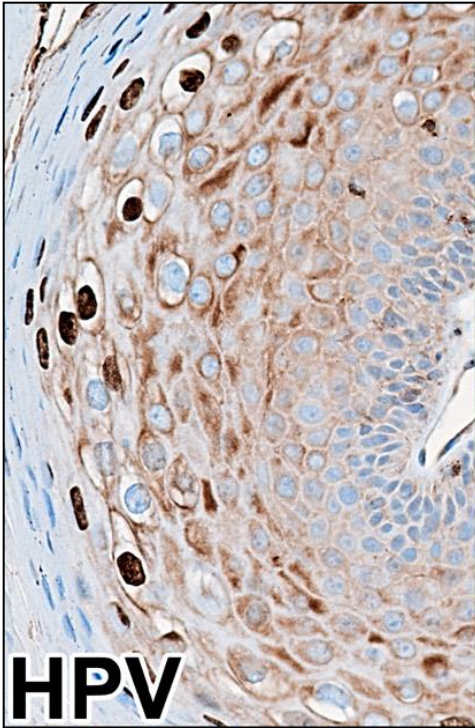


Condylomata acuminata



Dr. Dobozy Attila, Bőrklinika

Condyloma: acanthosis, koilocyták



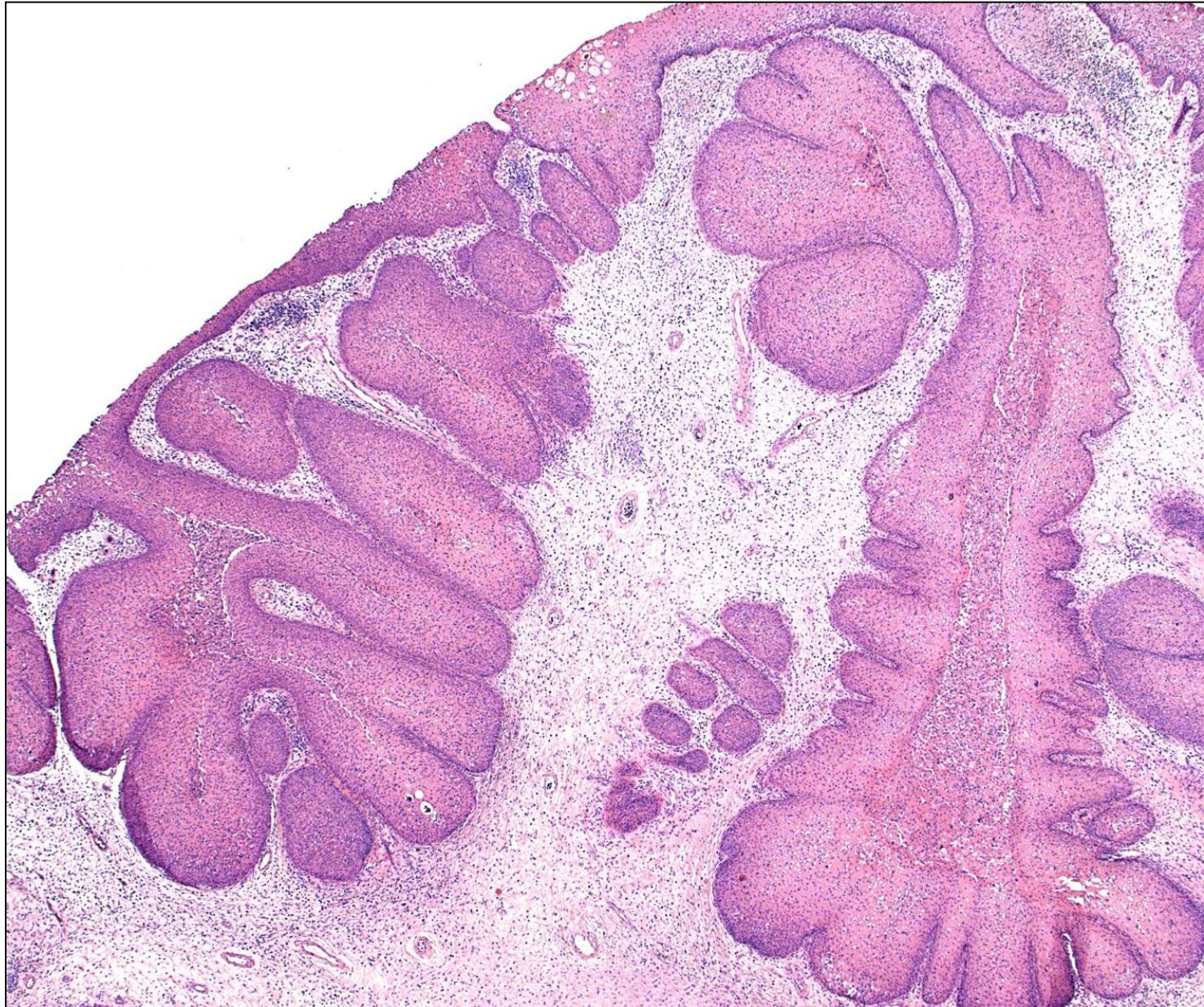
Gége papilloma

- Hangszalagon papillomatosus laphámproliferatio
- HPV 6, ill. 11 okozza
- Felnőtnél magányos (soliter), gyermeknél többes (multiplex): juvenilis laryngealis papillomatosis
- Kiújulhat
- Rekedtséget okoz

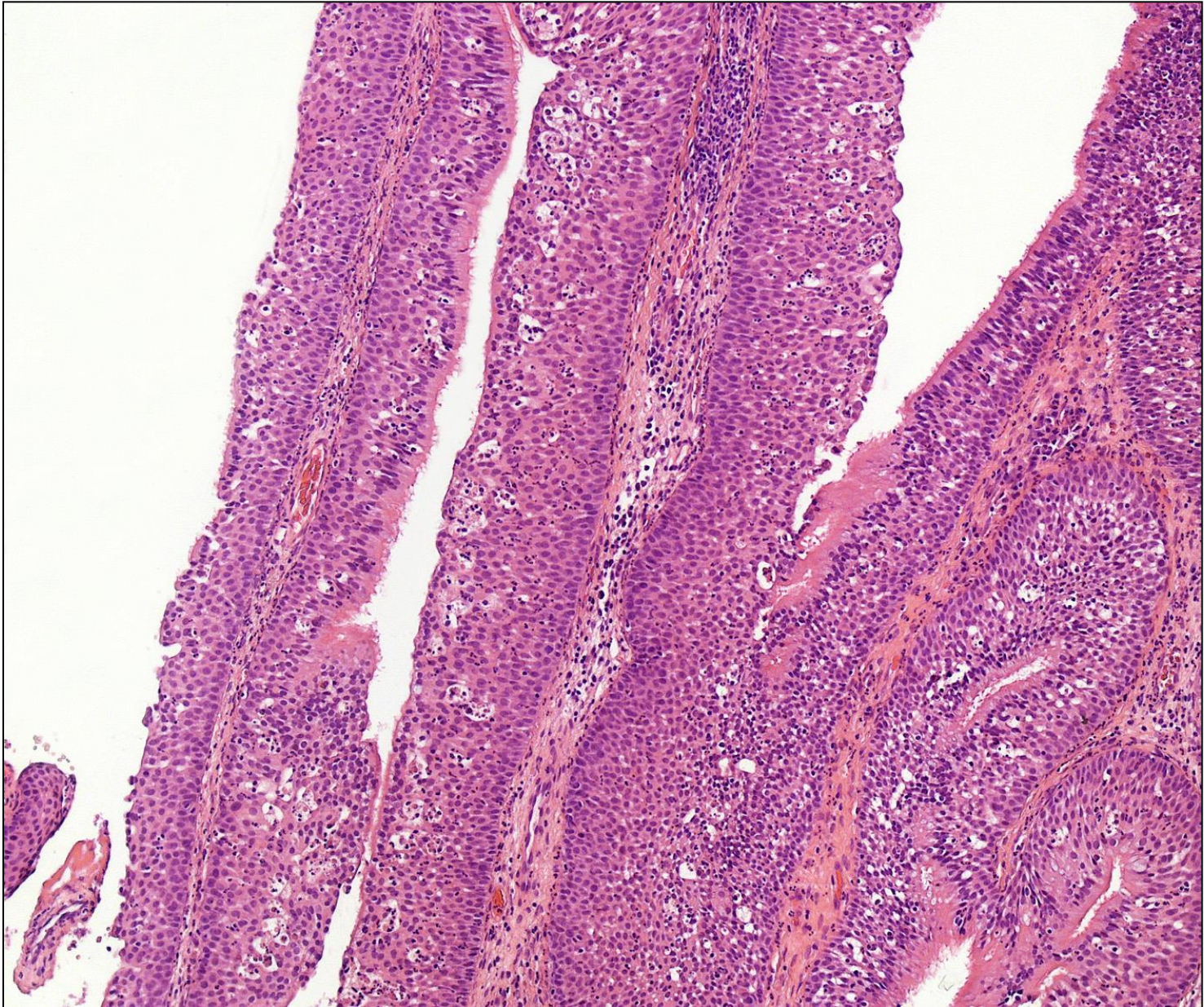
Sinonasalis papilloma (Schneider papilloma)

- Felnőttkorban az orrüreg légzőhámmal fedett részében, továbbá a paranasalis sinusokban keletkezik
- Morfológia: megőrzött basalis membránú, csillós hengerhám-, vagy laphámproliferáció türemkedik a nyálkahártya stromájába (invertált papilloma); rosszindulatúvá válhat
- Orrüregi elzáródást $\pm$ epistaxist okoz; az eltávolítás nehéz, kiújulhat

Papilloma sinonasale: a proliferáló laphám a stromába nyomul
(endophyticus, azaz invertált papilloma)



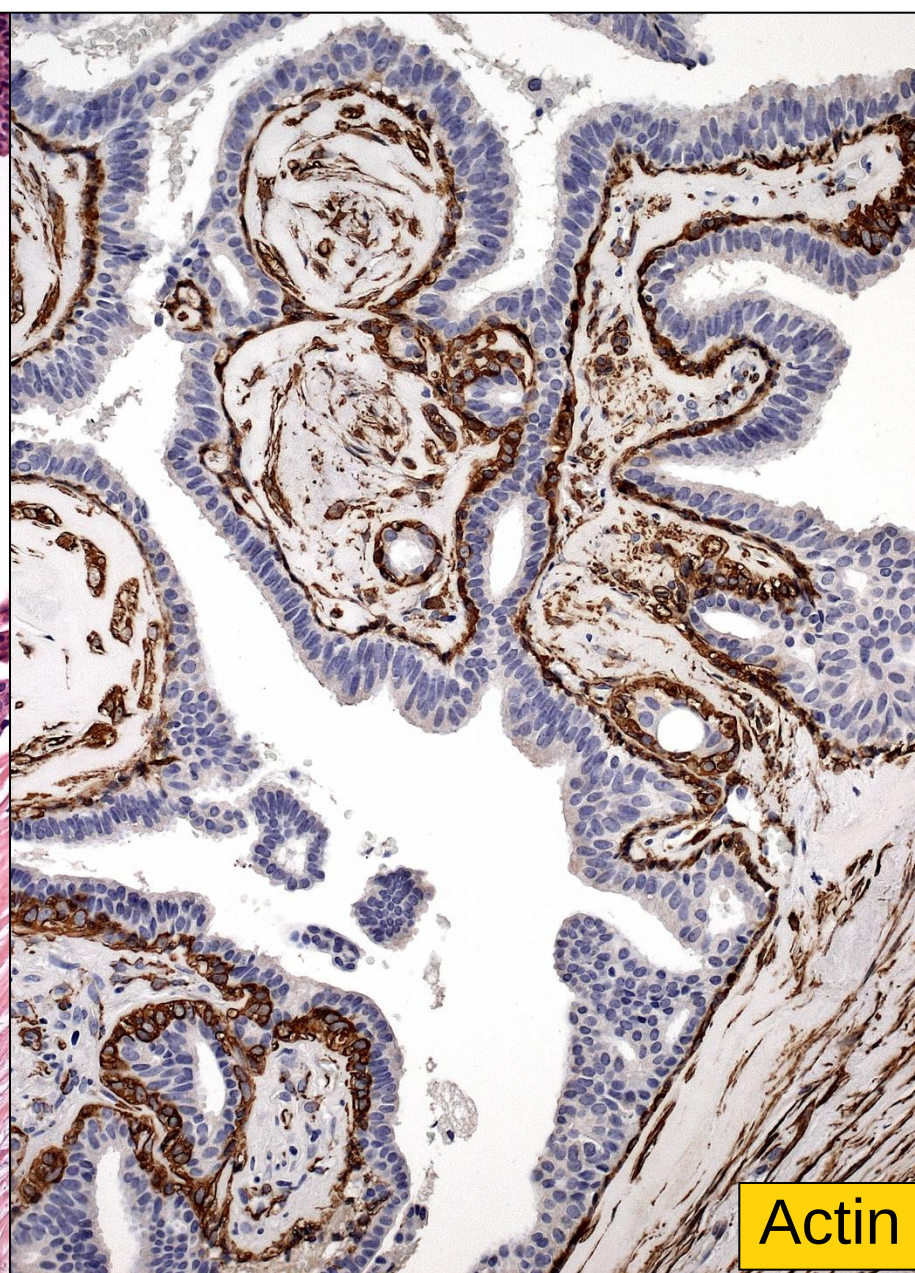
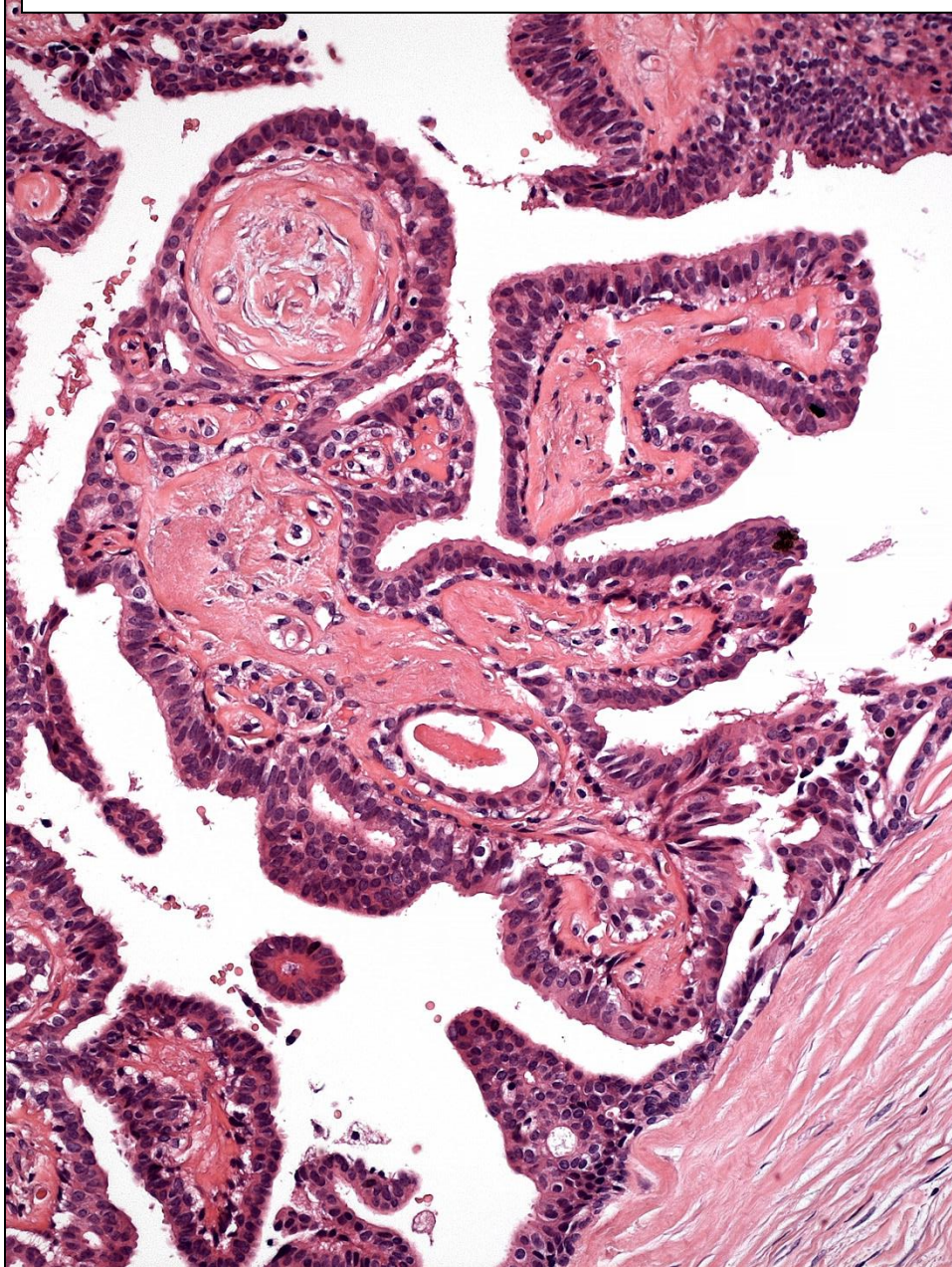
Papilloma sinonasale: ugyanez a tumort másutt légzőhám képezte és exophyticusan növekedett



Az emlő intraductalis papillomája

- Menopausa előtti korban, emlőbimbóhoz közeli nagy ductus lactiferus-ban keletkezik
- Az érkötszövetes tengelyen *két* sejtrétegű tumorparenchyma: basalisán myoepithel sejtek (aktin-pozitívak), luminálisan hengerded sejtek
- Klinikailag véres váladékozást okoz

Érkötőszövetes tengely, rajta alul az actin-pozitív myoepithelialis sejtréteg, felül a luminális sejtek rétege



Actin