

9. Daganatok I.

A DAGANATOK PATOLÓGIÁJA

- Neoplasia (új növedék) - daganat
- Rokontelmű: 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 rosszindulatú daganat parazitaként elszívja az energiát és a tápanyagokat

- proteolízist indukáló faktor termel $\Rightarrow$ a vázizmok fehérjei lebontódnak
- lipid mobilizáló faktort termel $\Rightarrow$ elfogy a zsírszövet
- a macrophagokból TNF szabadul fel $\Rightarrow$ megszűnik az étvágy

Következmény: daganatos senyvedés (**cachexia**)

Jellegzetességei:

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

Halálok a betegek harmadában

Semimalignus daganatok

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

Határeset (borderline) daganatok

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

A DAGANATOK SZERKEZETE

Két összetevő

Parenchyma: a proliferáló daganatos őssejtek és utódsejtek képezik

Stroma: a daganat támasztó szövete, a tumorsejtekből 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 érződését

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) transzkripció faktor képződik $\Rightarrow$ endothelialis növekedési faktorok: VEGF, bázikus FGF termelődnek

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 sejtéből indul ki - leiomyoma, lipoma, fibroma, stb.

Malignus

- Hámsejt eredetű - carcinoma
- Mesenchymalis sejt eredetű - sarcoma: leiomyosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, stb.
- Gliasejtéből - glioma
- Lymphoid sejtéből - lymphoma
- Vérbépző sejtéből - leukaemia
- Naevus sejtéből - melanoma

9. Daganatok I.

- Blastoma - a daganatsejtek a szerv embryonalis szövete sejtjeire emlékeztetnek: retinoblastoma, neuroblastoma, nephroblastoma, stb. - jobbra a gyermekkorban fordulnak elő

Leírója után elnevezett daganatok

- Hodgkin kór
- Kaposi sarcoma
- Wilms tumor

Teratoma

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

Hamartoma

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

A DAGANATOK MAKROSZKÓPOS JELLEGZETESSÉGEI

Felszínhez közel: 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 finomtüvel: fej-nyak tájék, emlő, stb.,
- szövettani vizsgálat vastagtüvel (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 (kicsi, lapos), a villosus (szemölcsszerű) növedék, ill. a kocsányos polyp;
- rosszindulatú daganatra utal a gombaszerű (fungosus), a kifehélyesedő, ill. a szalvétagyűrűszerűen infiltráló (annuláris) növedék
- A rákos fekély sáncszerűen felhányt szélű, egyenetlen alapú. A distalis vastagbélben a carcinoma szalvétagyűrűszerűen terjed; következménye bélszűkület (stenosis), ill. occult vérzés ⇒ vashiányos anaemia

Az endoscopos vizsgálat során észlelt növedék biopsziás vizsgálata kötelező!

A DAGANATOK MIKROSZKÓPOS JELLEGZETESSÉGEI (differenciáltság és anaplasia)

Differenciáltság: a daganatszövet mennyire emlékeztet a kiindulási szövetre

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

Malignus daganat

A daganatsejtek citológiai 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
- Atypusos mitosis

A malignus tumorszövet a normális szövet összerendezettségéhez képest rendezetlen szerkezetű

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

9. Daganatok I.

A ROSSZINDULATÚ DAGANATOK TERJEDÉSE

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

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

- Végül a nyirokerekben lévő daganatsejtek a ductus thoracicuson és a truncus lymphaticus dexterén keresztül a vénás véráramba kerülnek

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

a) **Áttétképződés venulák, kis vénák segítségével**

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

- A primér tumor a v. cava rendszerében van $\Rightarrow$ tüdőáttét
- A primér tumor a v. portae rendszerében van $\Rightarrow$ májáttét (*legyenek tisztában, mely szervek tartoznak a v. portae gyűjtőrendszerébe!!!!*)
- A primér tumor a tüdőben van $\Rightarrow$ metastasisok bárhol a szervezetben

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

4. **Áttétet transcoelomás terjedés révén**

A carcinoma közvetlen terjedés révén eléri a serosai felszínt $\Rightarrow$ disszeminálódik a savós hártán:

- carcinosis pleurae
- carcinosis peritonei

A sebészi eltávolítás lehetetlen, a kórjóslat rossz!!!!!!

5. **Daganatos terjedés egyéb módon**

- Az epidermisben intraepithelialisan: pl. emlőbimbó Paget-kórja (emlőrák egy fajtája); felszínesen terjedő melanoma malignum
- Perineurális: prostatarák, pancreasrák - fájdalom
- Liquorral: medulloblastoma

ROSSZINDULATÚ DAGANATRA HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

Szerzettek és örökletesek lehetnek

Szerzett állapotok

- Gyakoriak
- Várható a 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; citológiai atípusos sejtek kóros szerkezetű szövetet (szöveti atípiá) hoznak létre
- Gócos folyamat; gyakori hámszövetben
- Súlyossági fokozatai: alacsony grádusú dysplasia + magas grádusú dysplasia + cc in situ, egybevonva: intraepithelialis neoplasia (IN)

Rákelőző állapotra példák

Dohányzás kiváltotta laphámmetaplasia $\rightarrow$ 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	Invasív ductalis cc az emlőben
Prostaticus intraepithelialis neoplasia (PIN)	Prostatarák

A malignizálódás folyamata több évig tart: alacsony grádusú dysplasia $\Rightarrow$ magas grádusú dysplasia $\Rightarrow$ carcinoma in situ $\Rightarrow$ microinvasív carcinoma

Az invazív vá válás lépései

- Az intercellularis junkciók meglazulnak (E-cadherin $\downarrow$)
- A daganatsejtek elválnak egymástól
- Lebontják a basalis membránt
- A subepithelialis kötőszövetbe nyomulnak
- Angiogenesis

Öröklődő daganatszindrómák

Ritkák; **minden esetben létrejön malignus daganat**

9. Daganatok I.

Felosztásuk

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 (Adenomatous Polyposis Coli) örökletes vastagbél polyposisban; 500-2500 polyp a vastagbélben; fiatal felnőttkorra valamelyik biztosan carcinomába alakul
- *VHL* gén von Hippel Lindau sz-ban; kétoldali vesesejtes carcinoma alakul ki

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 javítható
⇒ a bőrben laphámrák, basalis sejtes cc, melanoma
- Autoszóm domináns: **nempolyposishoz társult örökletes vastagbélrák** (hereditary non-polyposis colorectal cancer) a DNS átírása során spontán keletkező hibát javító *MSH2* és *MLH1* gének inaktiválódnak; a mutációs ráta a normális 1000x-e, főként a mikroszatelliták régiójában ⇒ mikroszatellita instabilitás ⇒ vastagbélrák 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

Felsőzíni hámból, ductus hámból indul ki. Szerkezete: kesztyűujszerűen elágazódó stroma hyperplasiás epithelium

Előfordul

- bőr
- gége
- orr és melléküregek
- emlő ductus, stb.

Papilloma a bőrön

Formái: seborrheás keratosis, szemölcs

Seborrheás 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 létrejövő condyloma acuminatum-nak nevezik
- Szöv.: papillomatosis epidermalis hyperplasia; hyperkeratosis, a fertőzött sejtek cytoplasmája hólyagos (koilocyták), a vírus hatására eosinophil intracytoplasmikus fehérje aggregátumok

Gége papilloma

- Hangszalagon papillomatosis laphámproliferáció; HPV 6, ill. 11 okozza
- Felnőtnél magányos (soliter), gyermeknél többes (multiplex): juvenilis laryngealis papillomatosis; kiújulhat
- Rekedséget okoz

Sinonasalis papilloma (Schneider papilloma)

- Felnőttkorban az orrüreg légzőhámával fedett részében, továbbá a paranasalis sinusokban keletkezik
- Morfológia: megőrzött basalis membránú, csillós hengerhám-, vagy laphámproliferáció türemkedik a nyálkahártya stromájába (invertált papilloma); rosszindulatúvá válhat
- Orrregi elzáródást ± epistaxis okoz; eltávolítása nehéz, kiújulhat

Az emlő intraductalis papillomája

- Menopausa előtti korban, emlőbimbóhoz közeli nagy ductus lactiferus-ban keletkezik
- FM: Az érktőszövetes tengelyen két sejtrétegű tumorparenchyma: basalis myoepithel sejtek (aktin-pozitív), lumenárisan hengerded sejtek
- Klinikailag véres váladékozást okoz