

# Tümörün konak üzerindeki etkileri, evre ve grade kavramı

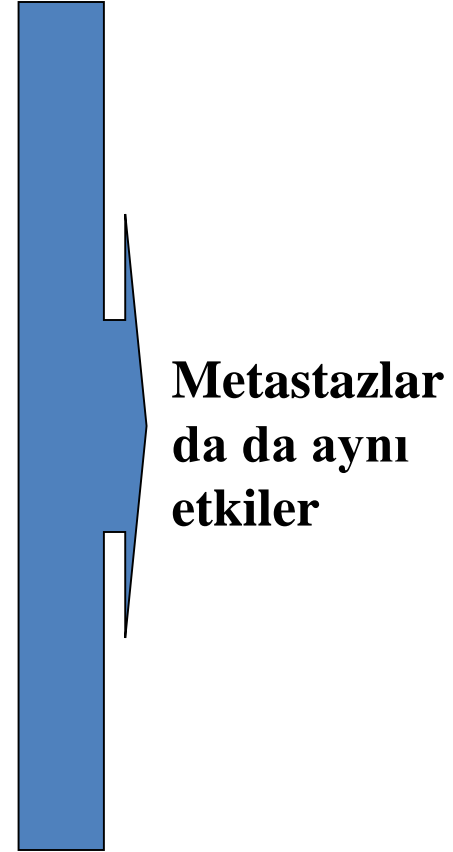
Dr. Öğr. Üyesi Ayça Kırmızı

Patoloji Anabilim Dalı

# Tümörlerin Klinik Etkileri

# Tümör Hastaya Nasıl Zarar Verir

- Yerleşim yeri ve çevre yapılara basısı
- Hormon sentezi
- Ülserasyon, kanama ve sekonder enfeksiyonlar
- Rüptür ve infarktüs
- Kaşeksi
- Paraneoplastik sendrom



## Lokal ve hormonal etki

- Hipofiz adenomu: Benign, hormon sentezi olmasa da ekspansif büyüme nedeniyle hipofiz destrüksiyonuna ve endokrinopatiye neden olabilir.
- Eroziv destrüktif büyüme (ülser, sekonder infeksiyon, kanama, vd.)
- Endokrin bez neoplazileri hormon sentezleyebilir

# Kanser Kaşeksisi

Vücut yağ ve kas kaybı, zayıflık, güçsüzlük, anoreksi, anemi.

- Kas ve yağ kaybı eşit
- Bazal metabolizma artar
- İştah azalır
- Sistemik enfeksiyonlar (akut faz reaktanları artar)

Mekanizma net bilinmiyor

# Kanser Kaşeksisi

– Sitokinler sorumlu tutuluyor

TNF  $\alpha$  (“cachectin”)

IL1

IFN gamma



TNF ile sinerjist etki

-Tm'den salınan proteoliz indükleyici faktör  
kas yıkımından sorumlu

- Etkin kemoterapiyi engeller (doz ↓)
- Tdv tümörün ortadan kaldırılması...

# Paraneoplastik sendrom

Tümörün ya da metastazlarının lokal ve hormonal etkileri ile açıklanamayacak semptomları

- Malignitelerin %10 kadarında
  - Bazen ilk bulgu
  - Bazen çok ciddi klinik (ölüme neden) sorun
  - Metastazı taklit edip tabloyu ve tedaviyi zorlaştırır.

# Paraneoplastik sendrom

- **Endokrinopati:** Sık görülür. Tümörler endokrin organ orijinli değil.
  - Ektopik hormon yapımı: Endokrin fonksiyonu olmayan dokudan köken alan tümörlerden ektopik hormon salınımı olması.

Cushing Sendromu: en sık görülen endokrinopatik paraneoplastik s. (ACTH-ACTH benzeri maddeler); Akciğer kanseri (küçük hc ca.)



- Hiperkalsemi; en sık görülen paraneoplastik send.

Tümör ilişkili hiperkalsemide;

*i)* malign tümör infiltrasyonu nedeniyle ortaya çıkan osteoliz; primer kemik tümörü veya kemiğe metastaz sonucu oluşan hiperkalsemi → paraneoplastik send değil!

*ii)* extraosseöz neoplazilerce kalsemik humoral madde PTHRP, PTH, TNF, TGF $\alpha$ , vd. üretimi → Paraneoplastik Sendrom. AC Yassı hc CA, Meme Ca., Renal Hc Ca.

- **Hipoglisemi**; insülin, insülin benzeri hormon
- **Polistemi**; eritopoetin üretimi (Renal Hc Ca, Serebral hemanjioma, Gastrik karsinoma, HCC)
- **Karsinoid Sendrom**: Serotonin ve bradikinin sentezi (HCC, Bronşial karsinoid, pankreas karsinomu)

- **Nöromyopatik sendromlar;** periferel nöropatiler, kortikal serebellar dejenerasyon, myastenia gravis benzeri tablo.
- **Vasküler, hematolojik bulgular (Trousseau fenomeni);** migratuar tromboflebit. (Pankreas Ca., AC Ca.)
- **Akantosis nigrikans**
- **Hipertrofik osteoartropati;** uzun kemiklerin uçlarında periosteal yeni kemik oluşumu, artrit, parmak uçlarında çomaklaşma.
- **Nefrotik Sendrom;** tm antijenleri, immüno kompleksler
- **Non-bakteriel trombotik endokardit;** hiperkuagulopati

Clinical Syndromes	Major Forms of Underlying Cancer	Causal Mechanism
<b>Endocrinopathies</b>		
Cushing syndrome	Small cell carcinoma of lung Pancreatic carcinoma Neural tumors	ACTH or ACTH-like substance
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Small cell carcinoma of lung Intracranial neoplasms	Antidiuretic hormone or atrial natriuretic hormones
Hypercalcemia	Squamous cell carcinoma of lung Breast carcinoma Renal carcinoma Adult T-cell leukemia/lymphoma	Parathyroid hormone-related protein (PTHrP), TGF- $\alpha$ , TNF, IL-1
Hypoglycemia	Ovarian carcinoma Fibrosarcoma Other mesenchymal sarcomas	Insulin or insulin-like substance
Polycythemia	Renal carcinoma Cerebellar hemangioma Hepatocellular carcinoma	Erythropoietin
Osteomalacia	Phosphaturic mesenchymal tumor	FGF-23

<b>Nerve and Muscle Syndromes</b>		
Myasthenia	Bronchogenic carcinoma Thymic neoplasms	Immunologic
Disorders of the central and peripheral nervous systems	Breast carcinoma	
<b>Dermatologic Disorders</b>		
Acanthosis nigricans	Gastric carcinoma Lung carcinoma Uterine carcinoma	Immunologic; secretion of epidermal growth factor
Dermatomyositis	Bronchogenic carcinoma Breast carcinoma	Immunologic

<b>Osseous, Articular, and Soft Tissue Changes</b>		
Hypertrophic osteoarthropathy and clubbing of the fingers	Bronchogenic carcinoma Thymic neoplasms	Unknown
<b>Vascular and Hematologic Changes</b>		
Venous thrombosis (Trousseau phenomenon)	Pancreatic carcinoma Bronchogenic carcinoma Other cancers	Tumor products (mucins that activate clotting)
Disseminated intravascular coagulation	Acute promyelocytic leukemia Prostatic carcinoma	Tumor products that activate clotting
Nonbacterial thrombotic endocarditis	Advanced cancers	Hypercoagulability
Red cell aplasia	Thymic neoplasms	Unknown
<b>Others</b>		
Nephrotic syndrome	Various cancers	Tumor antigens, immune complexes

# Tümörlerde grade kavramı ve evreleme

- Hasta ve hekim bir tümörle karşılaştığında
  - Prognoza ait bir öngöründe bulunmak ister
- Bir kolon kanseri olgusu (Kolon adenokarsinomu)
  - 20 yıl yaşayıp, kalp krizinden ölürken
- İkinci kolon kanseri olgusu (Kolon adenokarsinomu)
  - Tanı konduktan 2 ay sonra ölebilir



- Aynı organlara ait aynı isimli tümörler
  - Prognoz açısından büyük farklılıklar gösterebilirler

Bu farklılığı objektif bir skala  
üzerinde deęerlendirebilir miyiz?

- Grade
- Stage (evre)

# Grade

- Tümör derecesi

Hücresel görünüm → davranış ve diferansiyasyon ilişkilidir (az diferansiye tümörler daha agresif davranışlıdır)

# Grade

- Tümör hücrelerinin diferansiyasyon derecesi ile belirlenir. Yapısal özellikler veya mitoz sayısında bazı tümörlerin grade'ni belirlemede kullanılır
- Diferansiyasyon derecesi; tümör hücrelerinin “normal” hücreye olan benzerlik derecesi
- Bir tümör dokusu normal dokuya ne kadar benziyorsa o kadar iyi diferansiyedir.

# Diferansiyasyon-Grade

- İyi (Grade 1) (normal hücreye çok benziyor)
- Orta (Grade 2) (normal hücreye orta derecede benziyor)
- Az (Grade 3) (kötü) (normal hücreye çok az benziyor)
- Anaplastik- İndiferansiye (Grade 4) (normal hücreye hiç benzemiyor)

# Benign Tümörler

- Daima iyi diferansiyedir



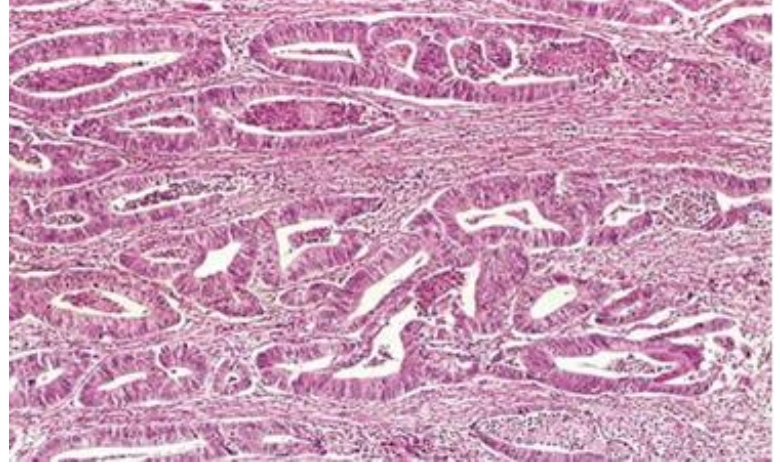
Cancer: uncontrolled cell growth

# Malign Tumor

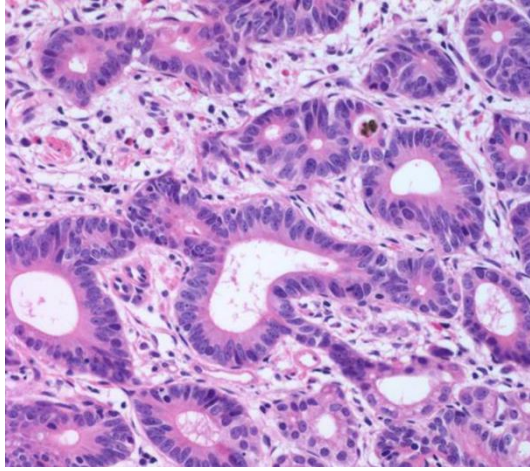
- Diferansiyasyon
  - İyi (Grade 1) (Grade I)
  - Orta (Grade 2) (Grade II)
  - Az (Grade 3) (Grade III)
  - Yok – Anaplastik (Grade 4) (Grade IV)



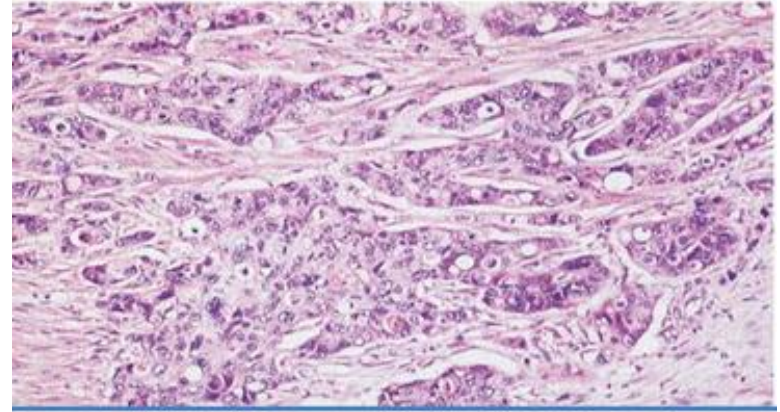
Normal mukoza



Orta derecede diferansiye  
(grade2) adenoca

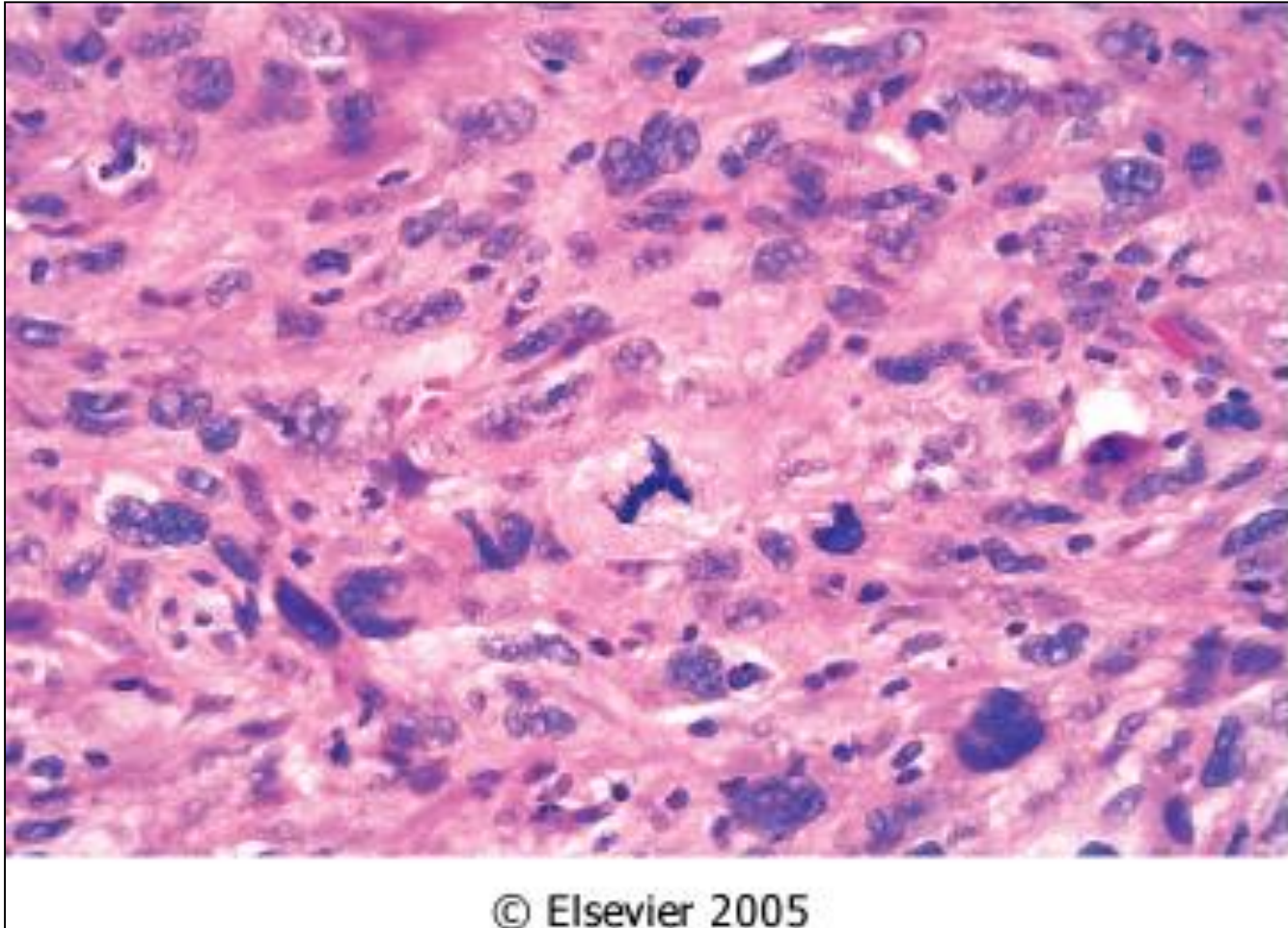


İyi diferansiye (grade1) adenoca



Az diferansiye (grade3) adenoca





Anaplastik tümör, Grade IV

Evre (Stage) Nedir ?

- Hastalık progresyonunun standardize edilmiş şekilde sınıflandırılması

Önemi;

- Prognoz ve tedavinin belirlenmesi
- Literatür verileri ile karşılaştırmak

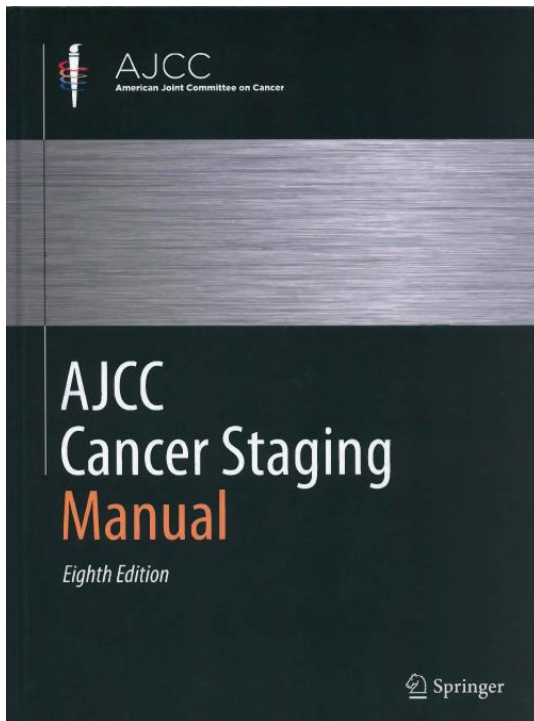
# Evre

- Primer tümörün büyüklüğü (T)
- Bölgesel lenf nodlarına tümör yayılımı (N)
- Uzak organ metastazı varlığı (M)

“TNM”

# Evreleme Sistemleri

- Union Internationale Contre Cancer (UICC)
- **American Joint Commitee (AJCC)**



# TNM

- **T**ümör boyutu T (is), 1, 2, 3, 4  
(Tis; in-situ)
- **N**od – bölgesel lenf nodu tutulumu N 0, 1, 2
- **M**etastaz varlığı M 0, 1, 2

**pTNM**  
↓  
**patolojik evreleme**

**cTNM**  
↓  
**Klinik evreleme**

# Displazi (İntraepitelial neoplazi)

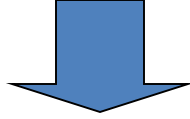
- 'Düzensiz büyüme'
- Temel olarak epitelde
- Uniformitenin kaybı ve arkitektürel düzensizlik gelişimi ile karakterli değişiklikler
- Displastik hücrelerde; pleomorfizm, hiperkromazi ve  
↑ nükleer-sitoplazmik oran.
- Mitoz daha fazla

- **Metaplazi**; bir hücre tipinin yerini diğer hücre (~ çevresel etkilere daha dayanıklı) tipinin alması → ~ doku hasarına, tamir ve rejenerasyona bağlı.
- **Displazi**; düzensiz (“disordered”) büyüme.  
~ metaplastik epitelde, ama her metaplastik epitel displastik değil!!!

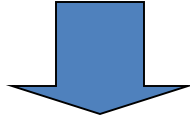


- Displazi her zaman kansere ilerlemez.
- Displazi genellikle invaziv kanserlerin komşuluğunda görülür.

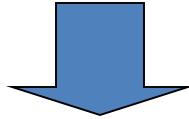
Hafif şiddette displazi



Orta şiddette displazi



Şiddetli-ağır- displazi



**Karsinoma in-situ**

# Karsinoma in-situ pTis

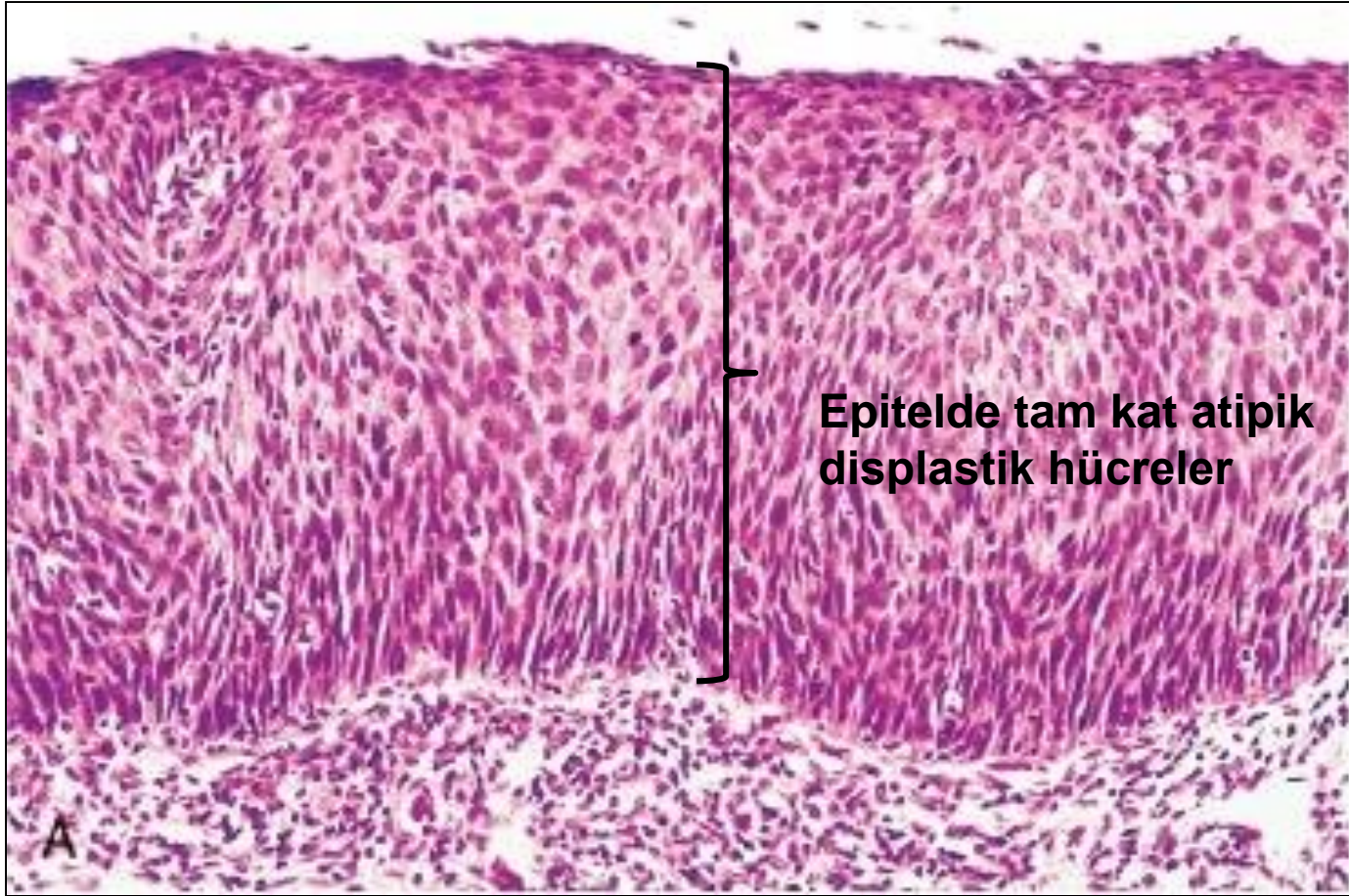
- Epitelin tümüyle atipik hücrelerle dolduğu ama neoplastik hücrelerin bazal membranı geçmediği durum (invazyon yok)



## **Preinvaziv” neoplazi**

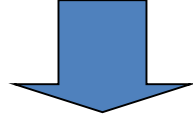
\* Hafif, orta şiddetteki displazi geri dönüşümlü olabilir. Karsinoma in-situnun invaziv tümör halini alması yıllar sürebilir.

- Neoplastik hücrelerin bazal membranı parçalayıp aşması → **“İnvaziv” neoplazi / Karsinoma**

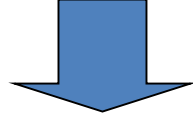


Karsinoma in-situ

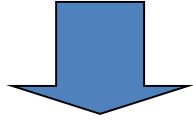
Hafif Displazi



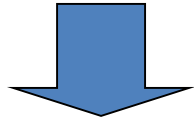
Orta şiddette displazi



Şiddetli-ağır- displazi



Karsinoma in-situ



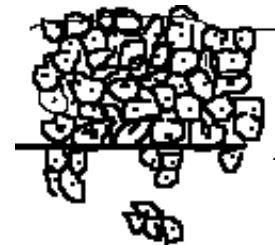
İnvaziv (infiltratif, bazal membranı aşmış) kanser



Bazal membran

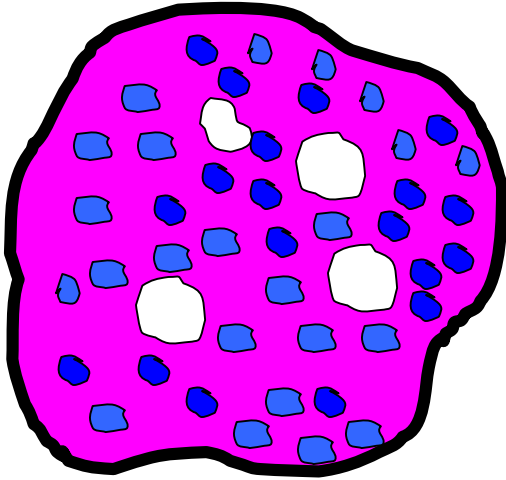


Bazal membran sağlam !



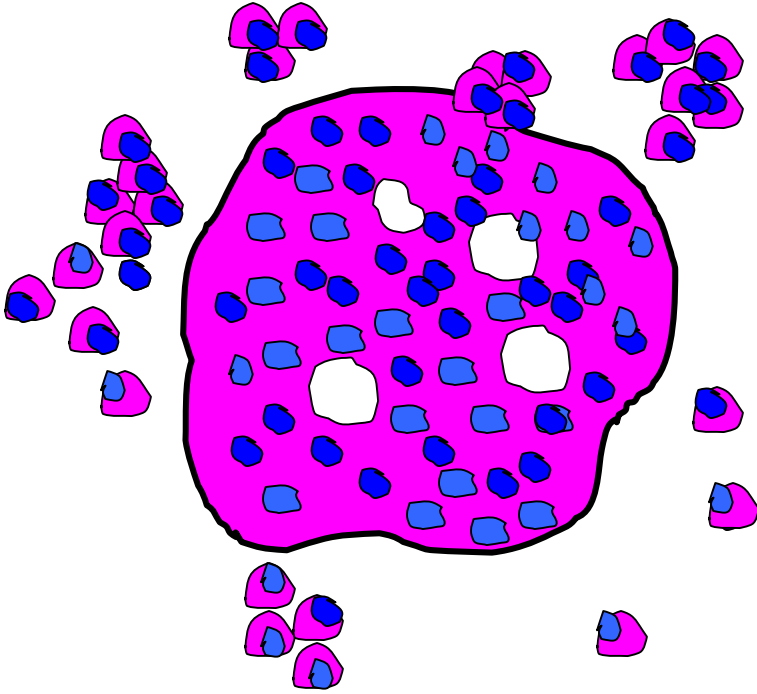
Bazal membran aşılımış !

# Bir rnek: Meme Duktal Karsinoma İn Situ



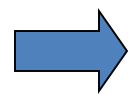
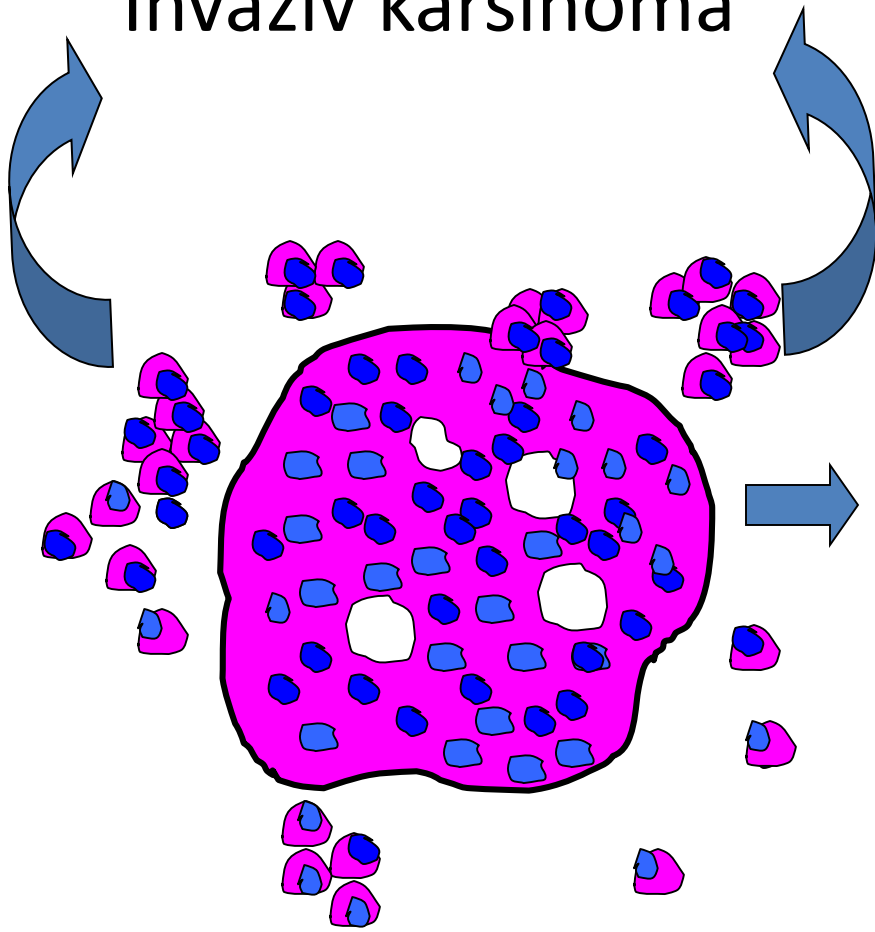
- Bazal membran iinde sınırlı malign hcre proliferasyonu

# İnvaziv Karsinoma



- Duktus bazal membranını aşmış stromaya invazyon gösteren karsinoma

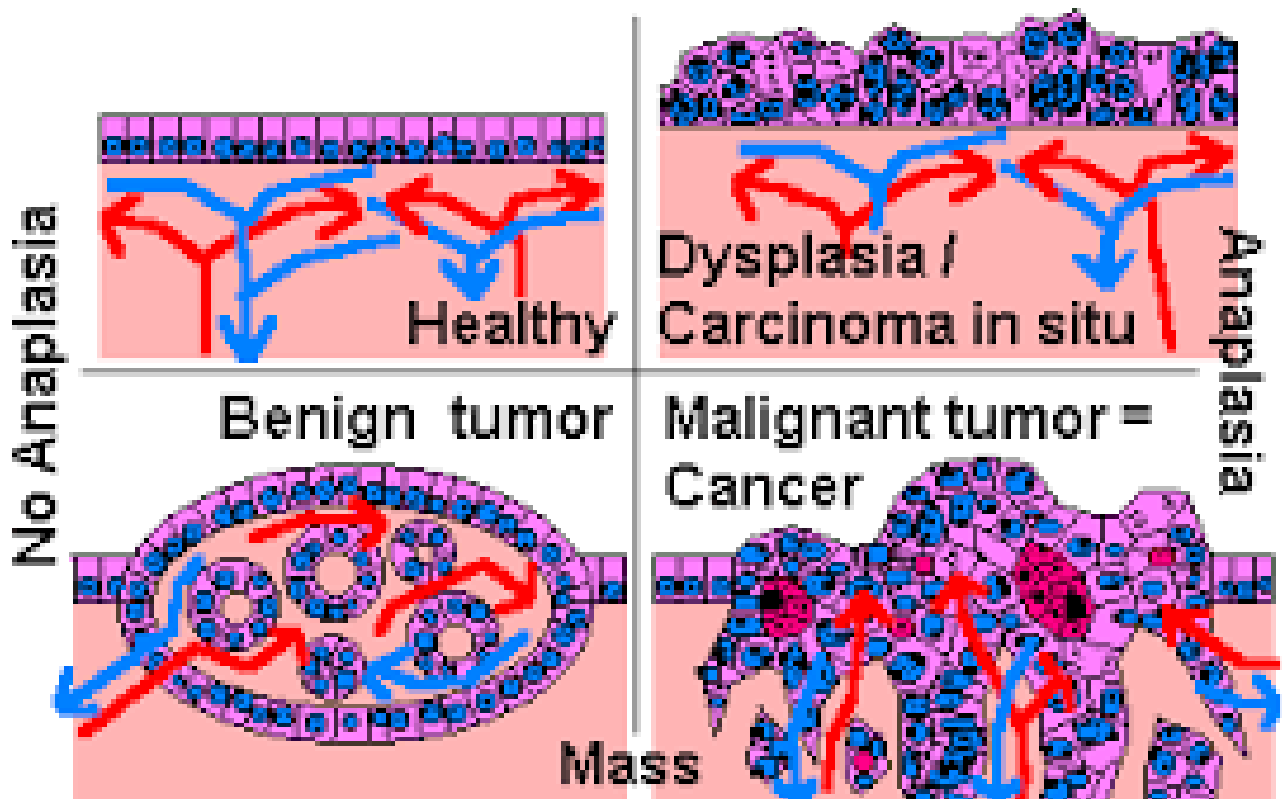
Invaziv karsinoma



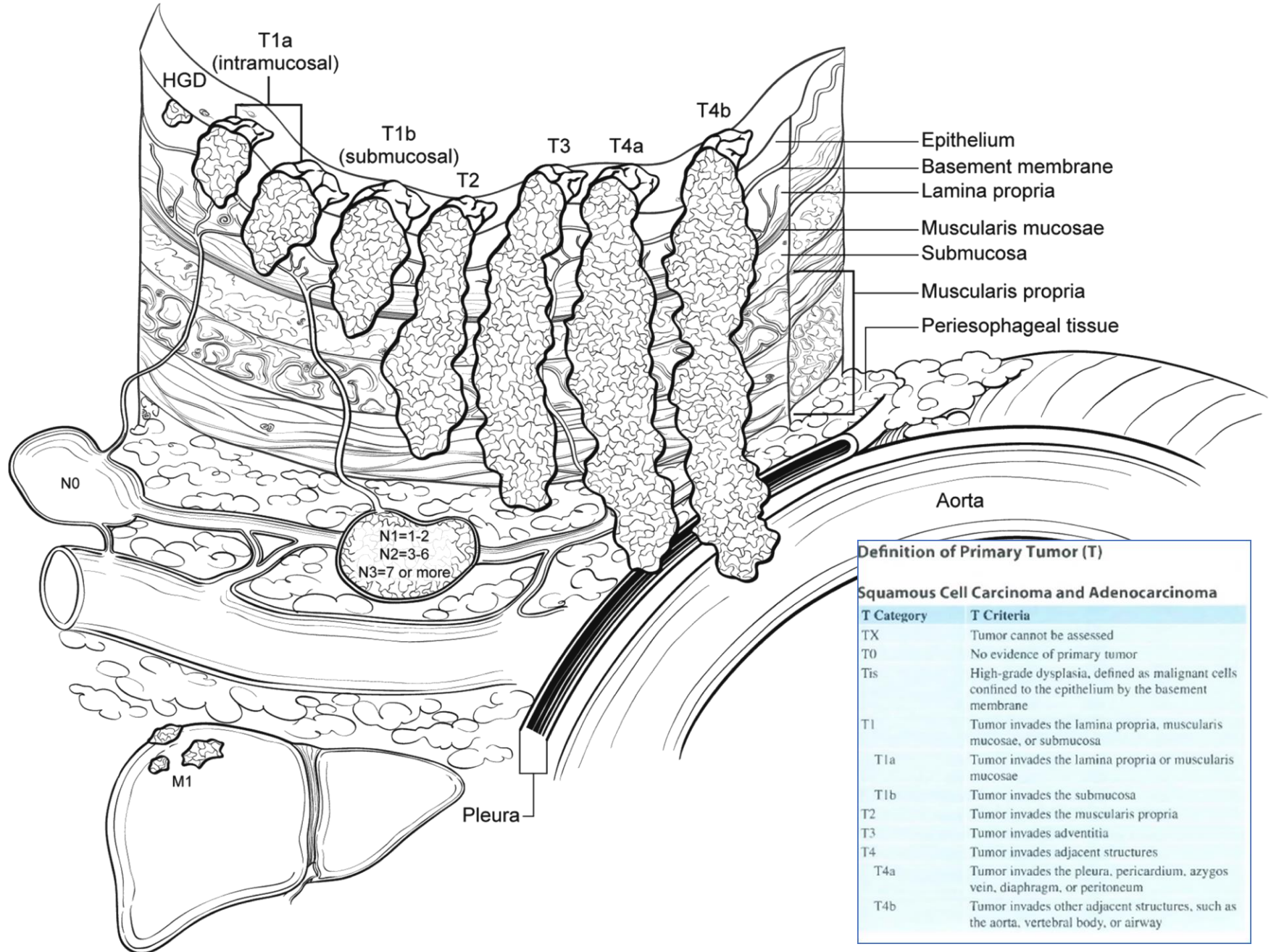
Intraduktal komponent  
(karsinoma in-situ)



No Mass



# ÖRNEK: Özofagus ve Özofagokardiyak Bileşke Tümörlerinde Patolojik Evreleme



**Definition of Primary Tumor (T)**

**Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma**

T Category	T Criteria
TX	Tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined to the epithelium by the basement membrane
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structures
T4a	Tumor invades the pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum
T4b	Tumor invades other adjacent structures, such as the aorta, vertebral body, or airway

## Definition of Primary Tumor (T)

### Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma

T Category	T Criteria
TX	Tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined to the epithelium by the basement membrane
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structures
T4a	Tumor invades the pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum
T4b	Tumor invades other adjacent structures, such as the aorta, vertebral body, or airway

## Definition of Regional Lymph Nodes (N)

### Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma

N Category	N Criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one or two regional lymph nodes
N2	Metastasis in three to six regional lymph nodes
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes

## Definition of Distant Metastasis (M)

### Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma

M Category	M Criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

- T3, N1, M0 =
- T4a, N2, M0 =
- T2, N0, M1 =

# ÖRNEK: Özofagus ve Özofagokardiyak Bileşke Tümörlerinde Evreleme

American Joint Committee on Cancer • 2017

**Clinical (cTNM) (Fig. 16.6)**

When cT is...	And cN is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0-1	M0	I
T2	N0-1	M0	II
T3	N0	M0	II
T3	N1	M0	III
T1-3	N2	M0	III
T4	N0-2	M0	IVA
Any T	N3	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB

**Pathological (pTNM) (Fig. 16.7)**

When pT is...	And pN is...	And M is...	And G is...	And location is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	N/A	Any	0
T1a	N0	M0	G1	Any	IA
T1a	N0	M0	G2-3	Any	IB
T1a	N0	M0	GX	Any	IA
T1b	N0	M0	G1-3	Any	IB
T1b	N0	M0	GX	Any	IB
T2	N0	M0	G1	Any	IB
T2	N0	M0	G2-3	Any	IIA
T2	N0	M0	GX	Any	IIA
T3	N0	M0	Any	Lower	IIA
T3	N0	M0	G1	Upper/middle	IIA
T3	N0	M0	G2-3	Upper/middle	IIB
T3	N0	M0	GX	Any	IIB
T3	N0	M0	Any	Location X	IIB
T1	N1	M0	Any	Any	IIB
T1	N2	M0	Any	Any	IIIA
T2	N1	M0	Any	Any	IIIA
T2	N2	M0	Any	Any	IIIB
T3	N1-2	M0	Any	Any	IIIB
T4a	N0-1	M0	Any	Any	IIIB
T4a	N2	M0	Any	Any	IVA
T4b	N0-2	M0	Any	Any	IVA
Any T	N3	M0	Any	Any	IVA
Any T	Any N	M1	Any	Any	IVB

## AJCC: EVRE I - IV

- Evre I; En küçük tm.
- Evre II, III; büyük tümörler, lokal yayılım daha fazla.
- Evre IV; en büyük tm, Metastaz

- T3, N1, M0 = Stage IIIB
- T4a, N2, M0 = Stage IVA
- T2, N0, M1 = Stage IVB

# Prognoz

- İyi
  - Düşük grade
  - Düşük evre
- Kötü
  - Yüksek grade
  - Yüksek evre
- Genel olarak evrenin prognoza olan etkisi grade göre daha belirgindir.