

# GIS Tümörleri - 1

Arzu Ensari







# GİS TÜMÖRLERİ

Benign

- Polipler
- Mezaşimal tmler

Malign

- Karsinomlar
- Mezaşimal tmler
- Lenfomalar

Biyolojik davranışı  
belirsiz

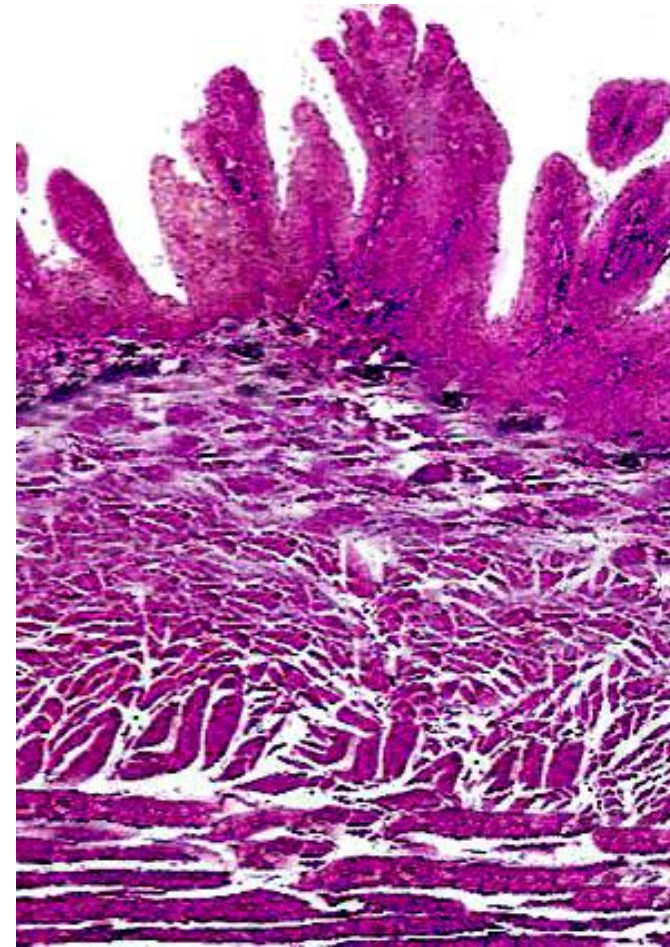
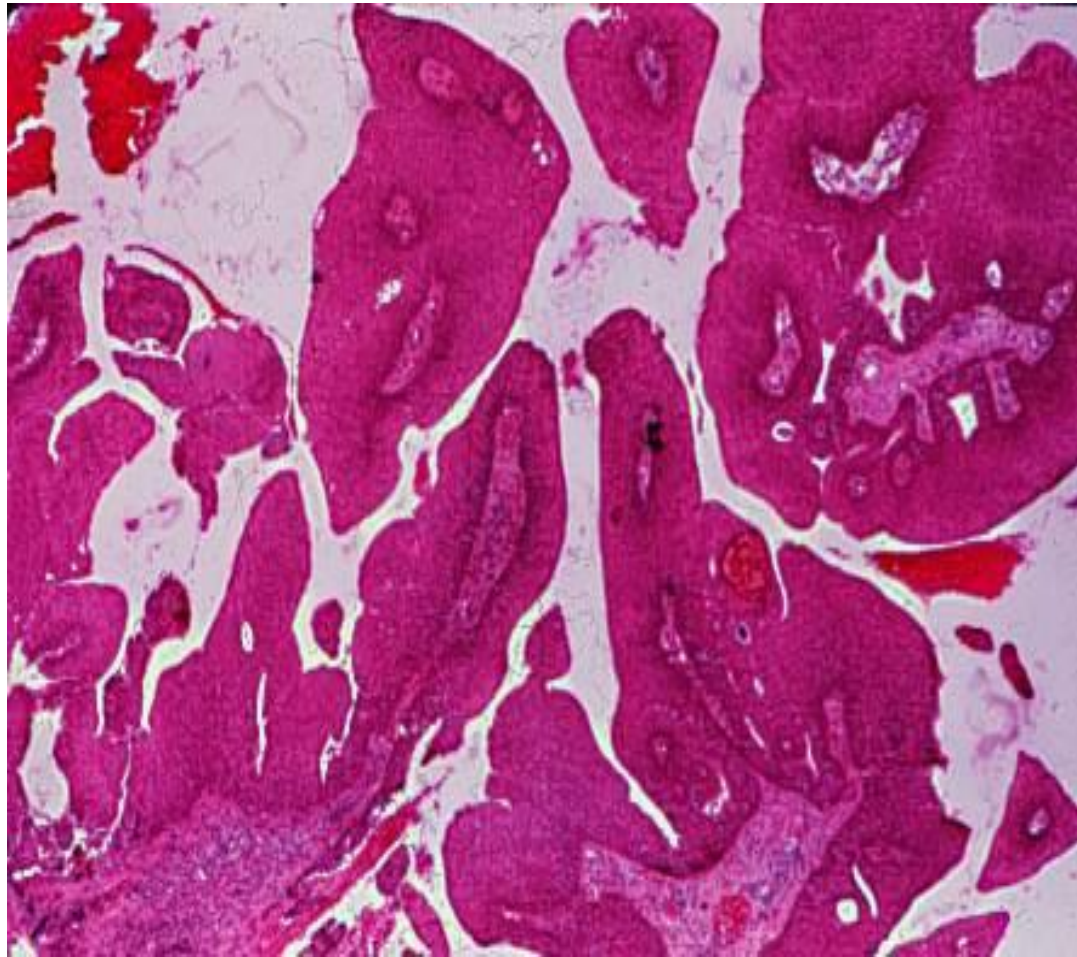
- Nöroendokrin tümörler
- Gastrointestinal stromal tümörler (GIST)

# Özofagus tümörleri

- Epitelyal
  - benign - polipler (skuamöz hücreli papillom, fibrovasküler polip, inflamatuvar polip)
  - malign - karsinomlar (skuamöz hücreli ve adenokarsinom)
- Mezanşimal

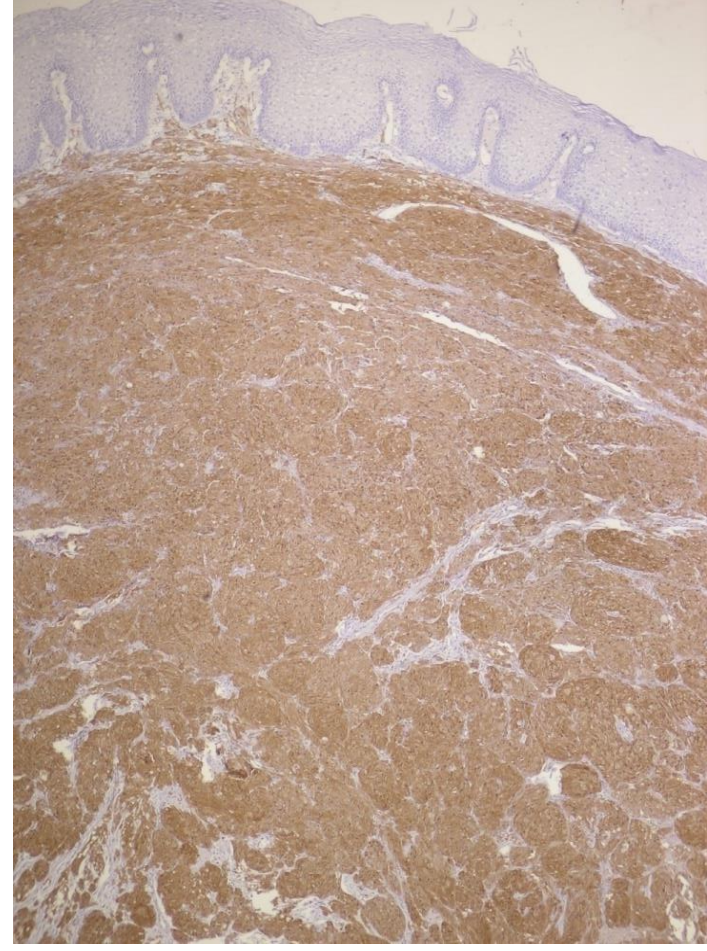
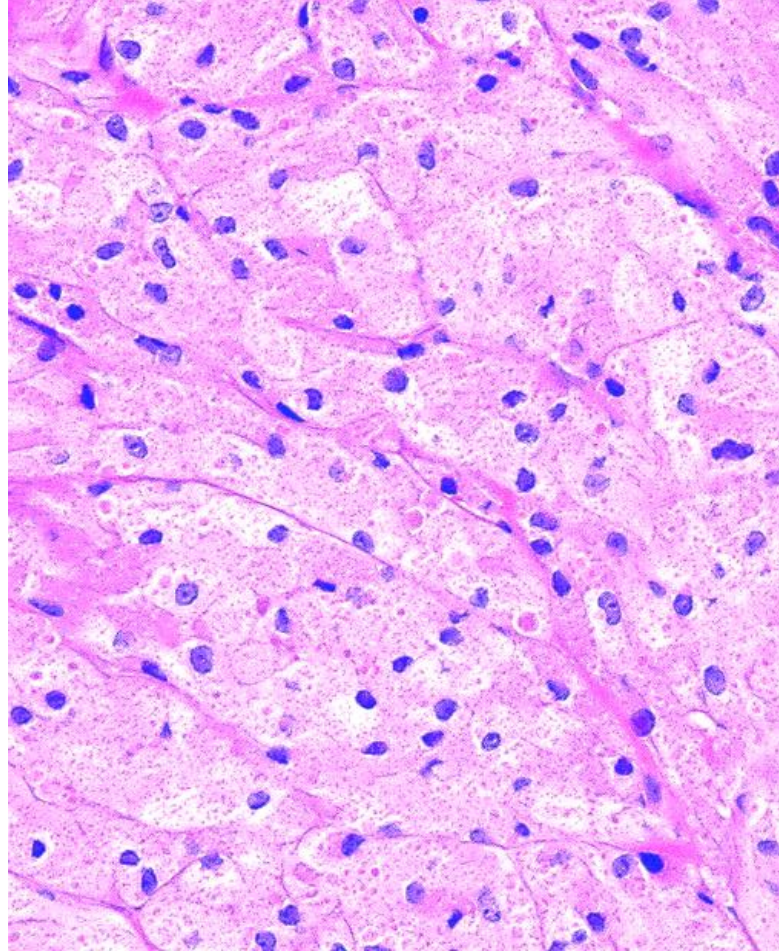
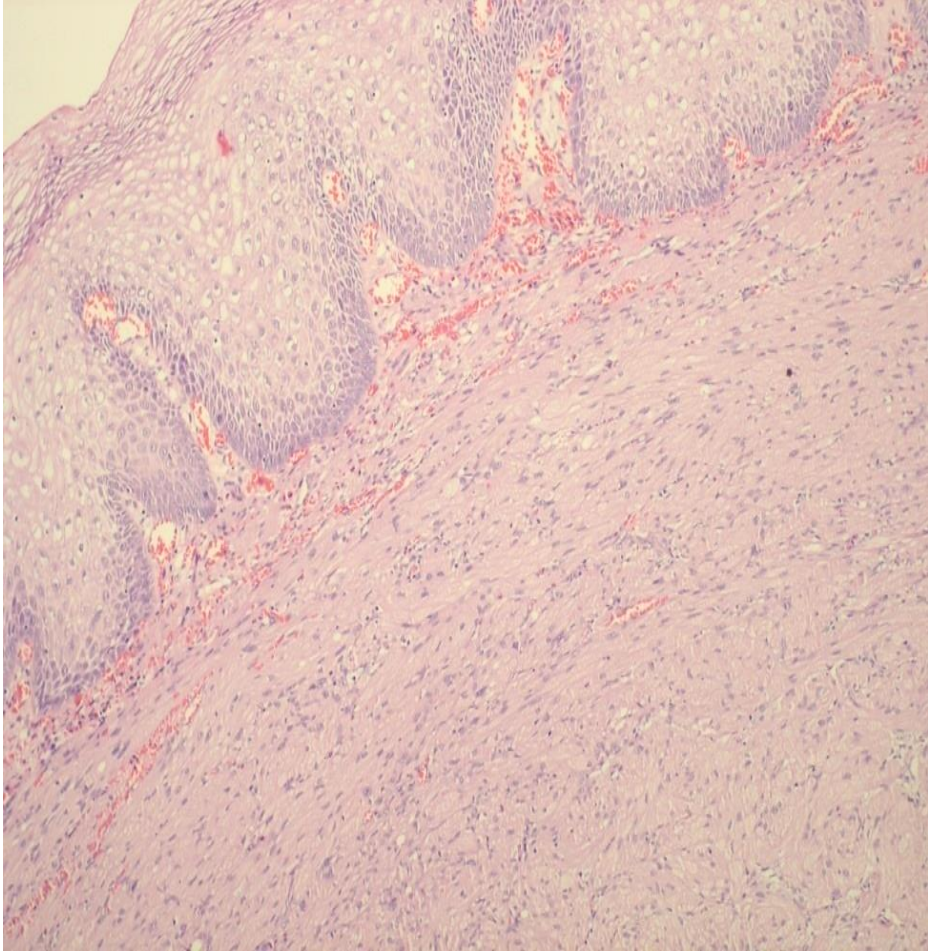
Granüler hücreli tümör, lipoma, leiomyoma, hemanjioma, GIST...
- Neuroendokrin (küçük hücreli NE CA en sık)
- Lenfoma (yok/çok ender)

# Skvamöz papillom





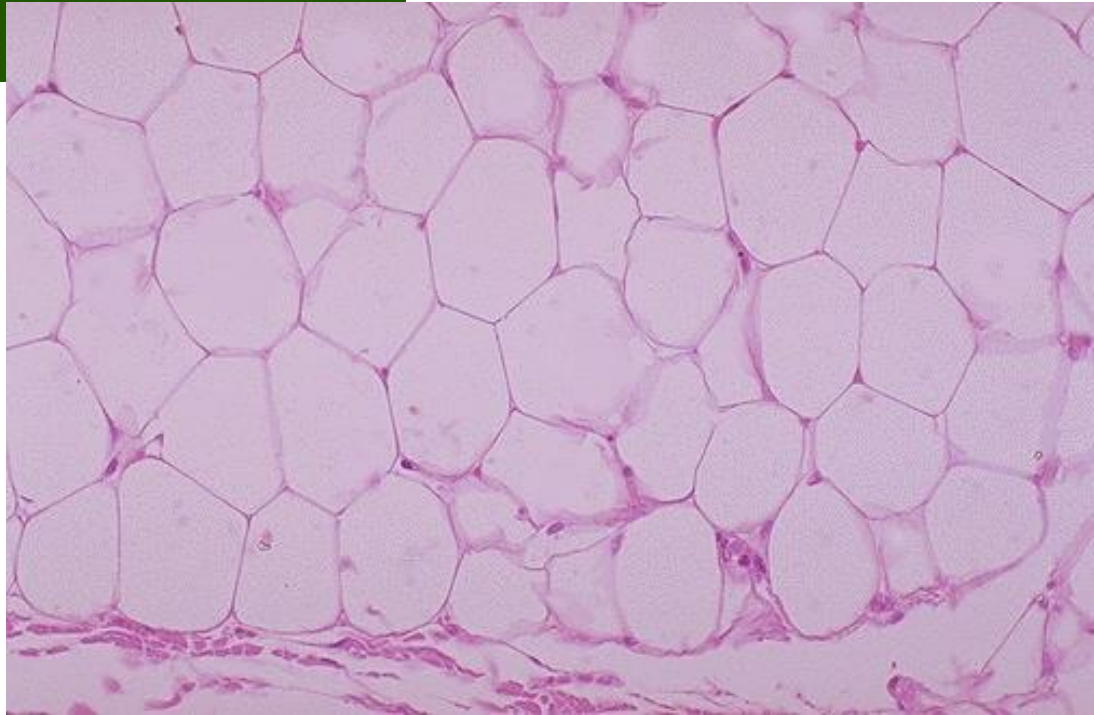
# Granüler hücreli tümör





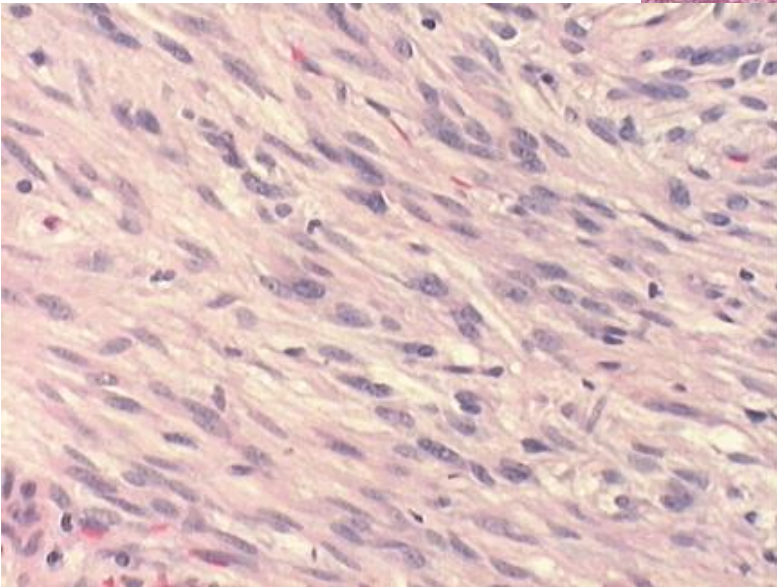
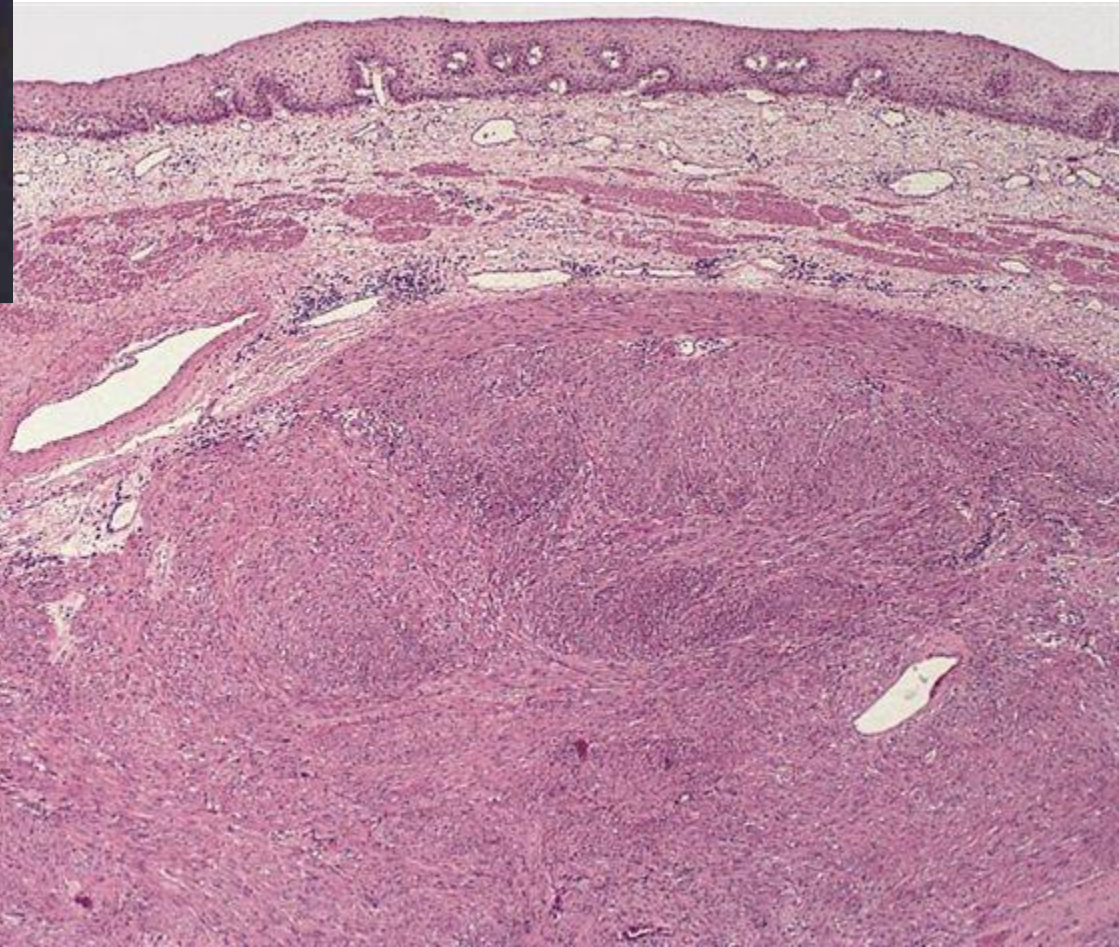


Lipoma





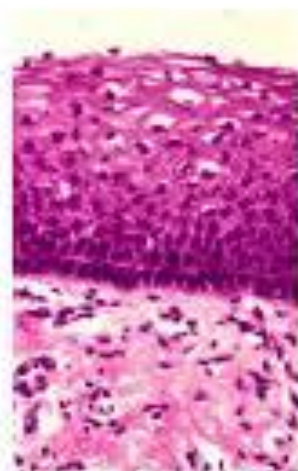
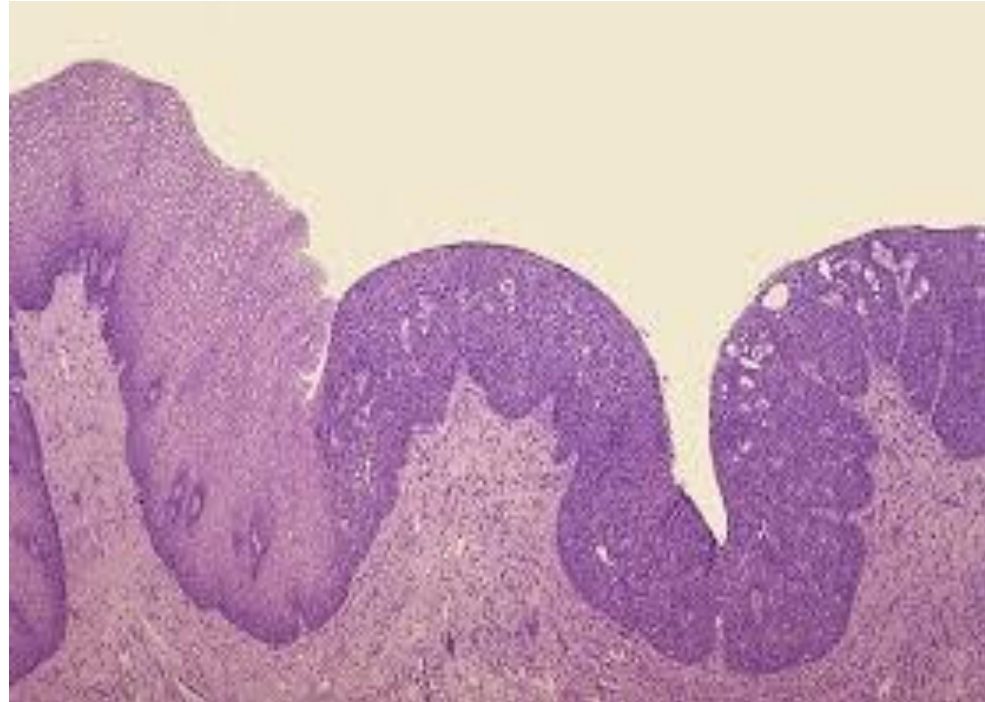
# Leiomyoma



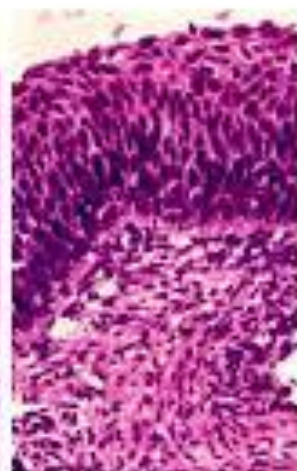


# ÖZOFAGUS KARSİNOMLARI

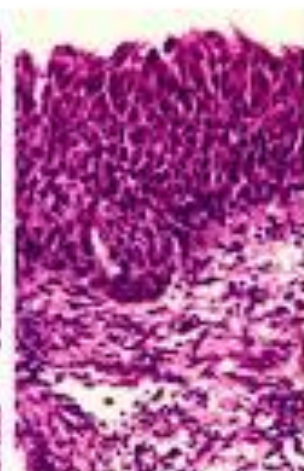
- **Özofagus karsinomları:**
    - Yassı hücreli karsinom
    - Adenokarsinom
  - **Tümörlerin;**
    - %99 malign,
    - %1 benign,
    - Tanı anında >%70 ileri evrede (T3/N1)
  - Submukozadaki zengin lenfatik ağı, lateral ve derine yayımı arttırır
  - Serozanın olmayışı mediasteninin erken invazyonuna neden olur
- **Yassı hücreli karsinom**
    - %60'ı özofagusun orta 1/3'ünde
    - %40'u distal ve üst 1/3'te
    - İleri yaşta görülür
    - E/K:1,5-3/1
    - Skuamöz intraepithelial neoplazi (displazi)den gelişir



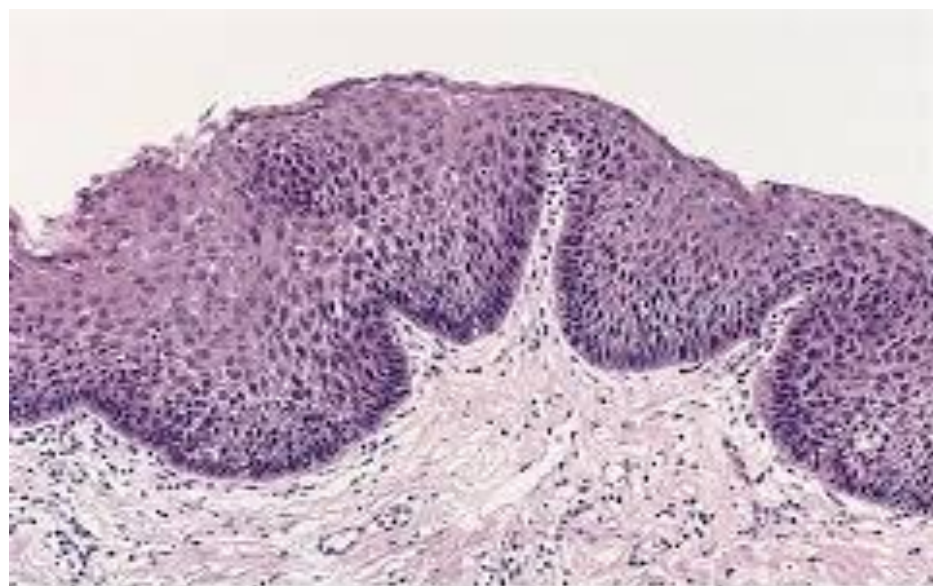
Normal squamous epithelium



Moderate dysplasia

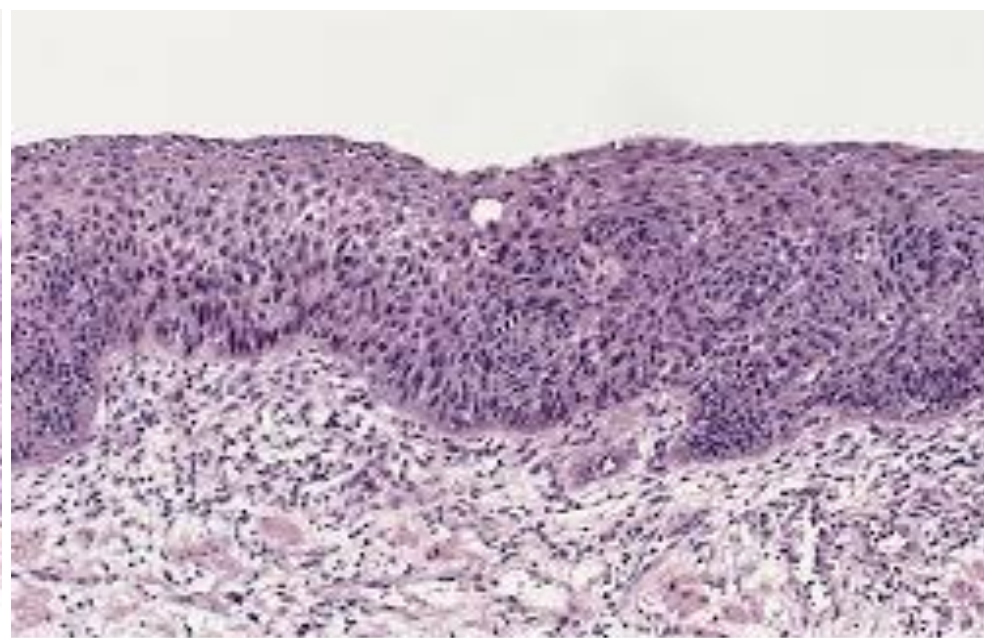


Severe dysplasia



**SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA/DYSPLASIA**

Figures 4-1 to 4-4 show increasing epithelial disorganization with progressive loss of maturation and involvement of the surface, accompanied by progressive loss of orientation, pleomorphism and cell crowding. This figure has obvious squamous differentiation in the upper half.

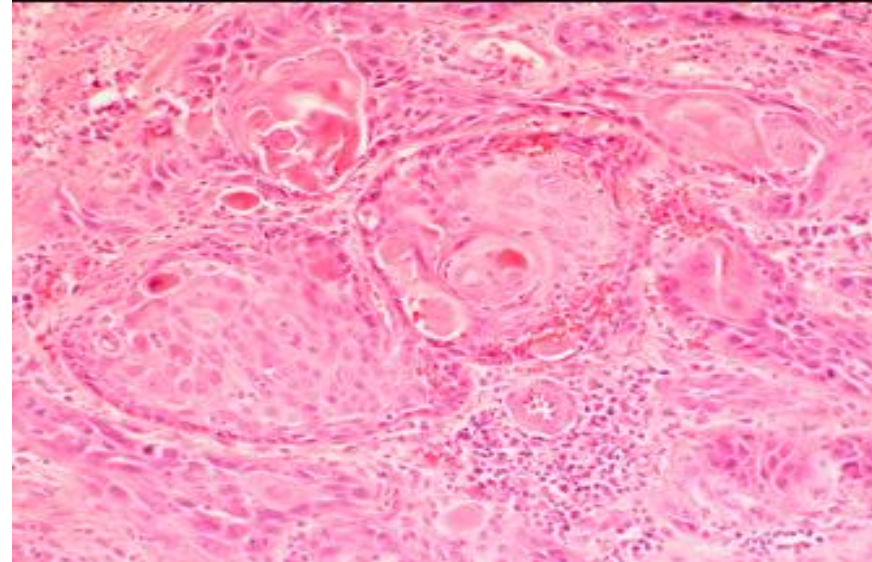
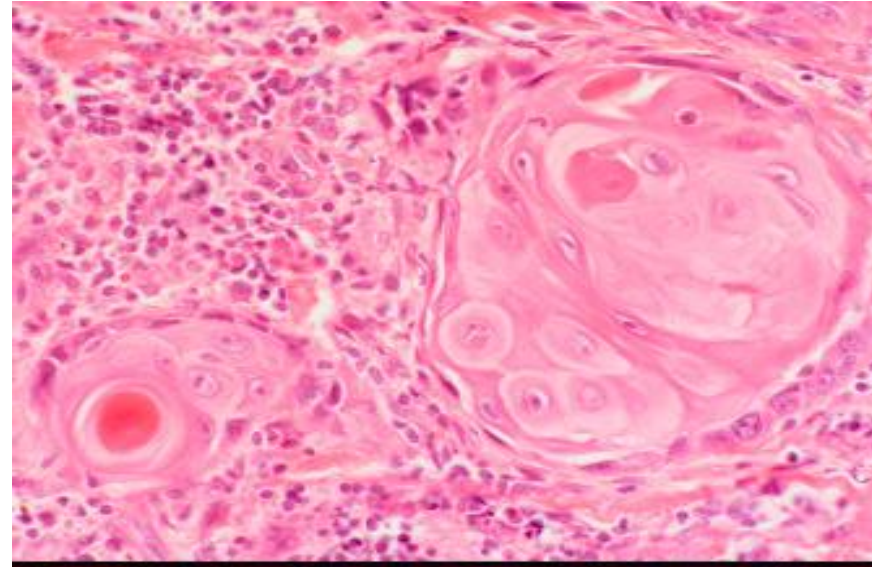


**SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA/DYSPLASIA**

Epithelial disorganization is increased compared with figure 4-1.



# Yassı hücreli CA



# Özofagus adenokarsinomu

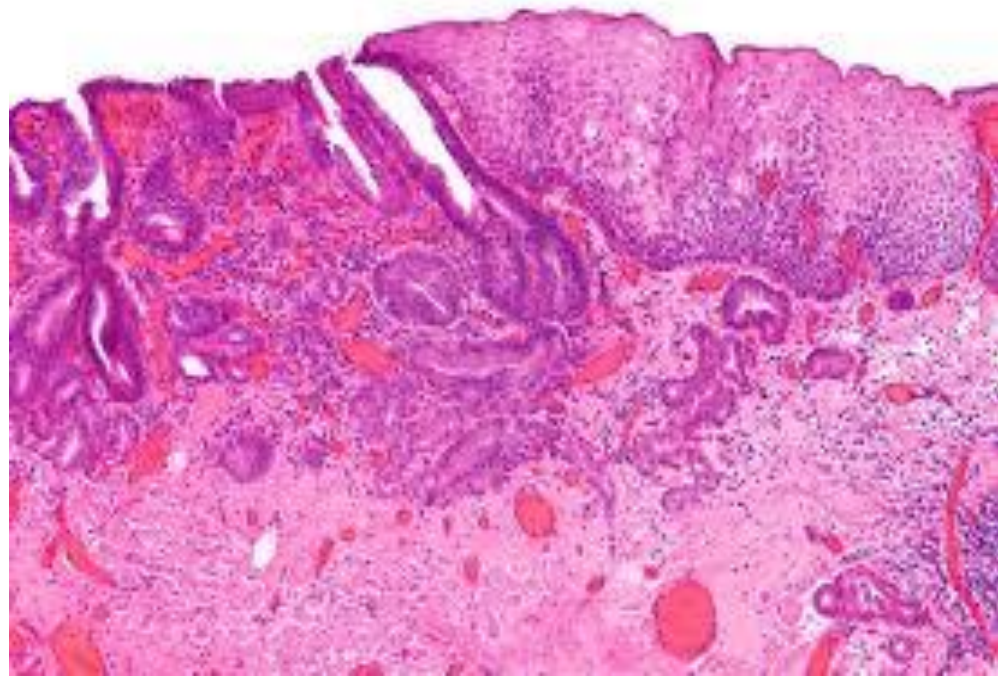
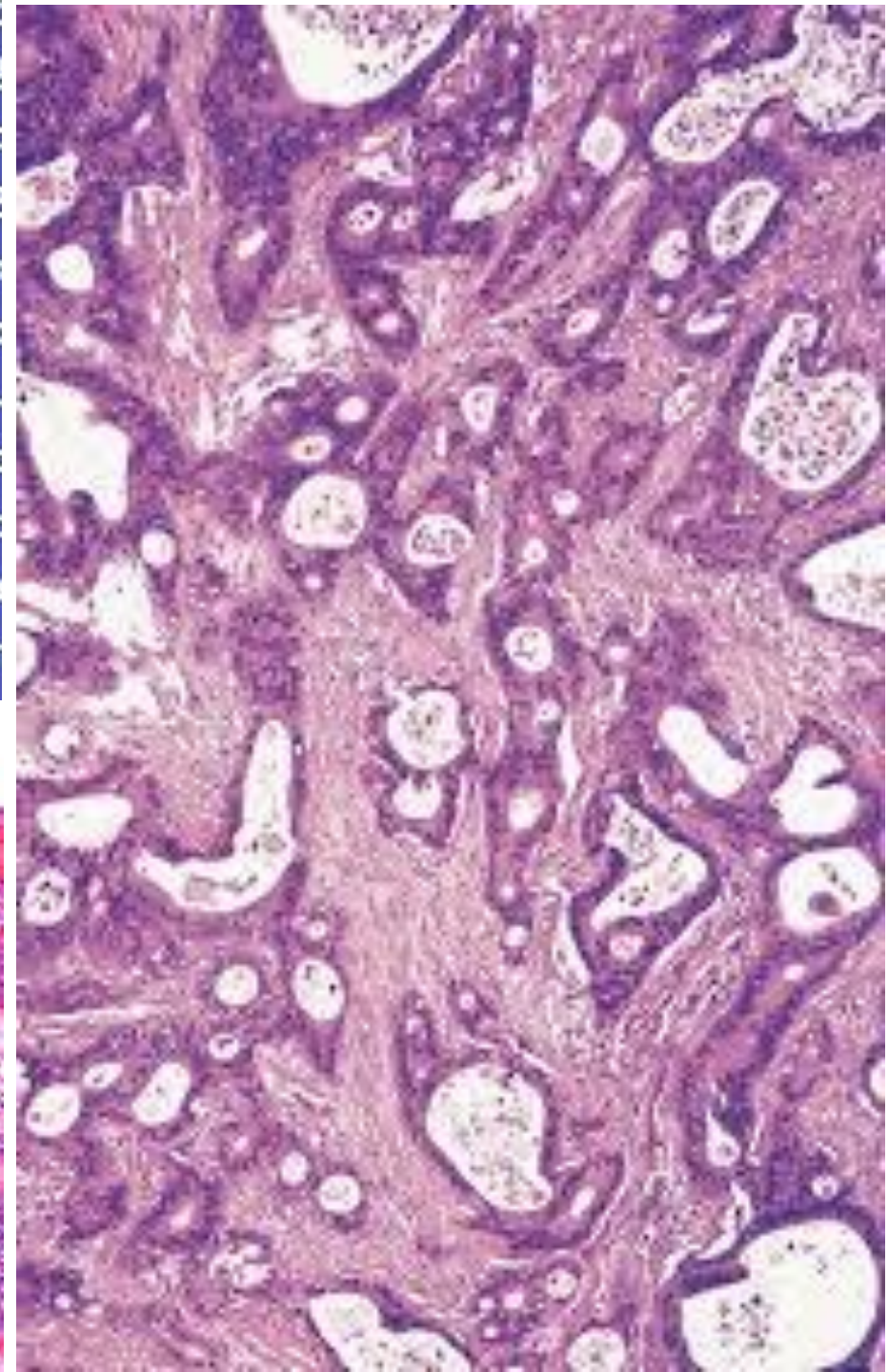
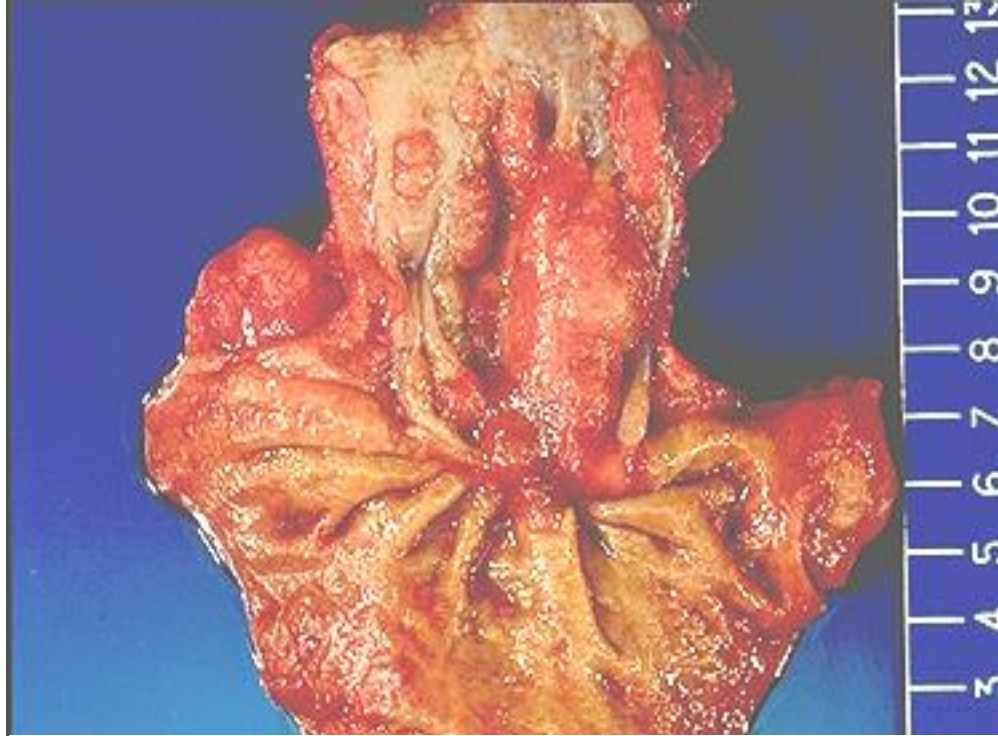
- **Adenokarsinom**

- Alt özofagusta
- GÖJ bölgesinde görülür
- ABD ve Avrupa'da görülme oranı en fazla artan kanserdir ( son 20 yılda %350 artış mevcut)
- Beyaz/ siyah: 4/1
- E/K: 8/1

- **Özofagus adenokarsinomu üç orijinden köken alır.**

- İntestinal metaplazili kolumnar epitelin malign dejenerasyonu (Barrett özofagusu)
- Gastrik heterotopik adacıklar
- Özofagusun submukozal glandları





# Mide tümörleri

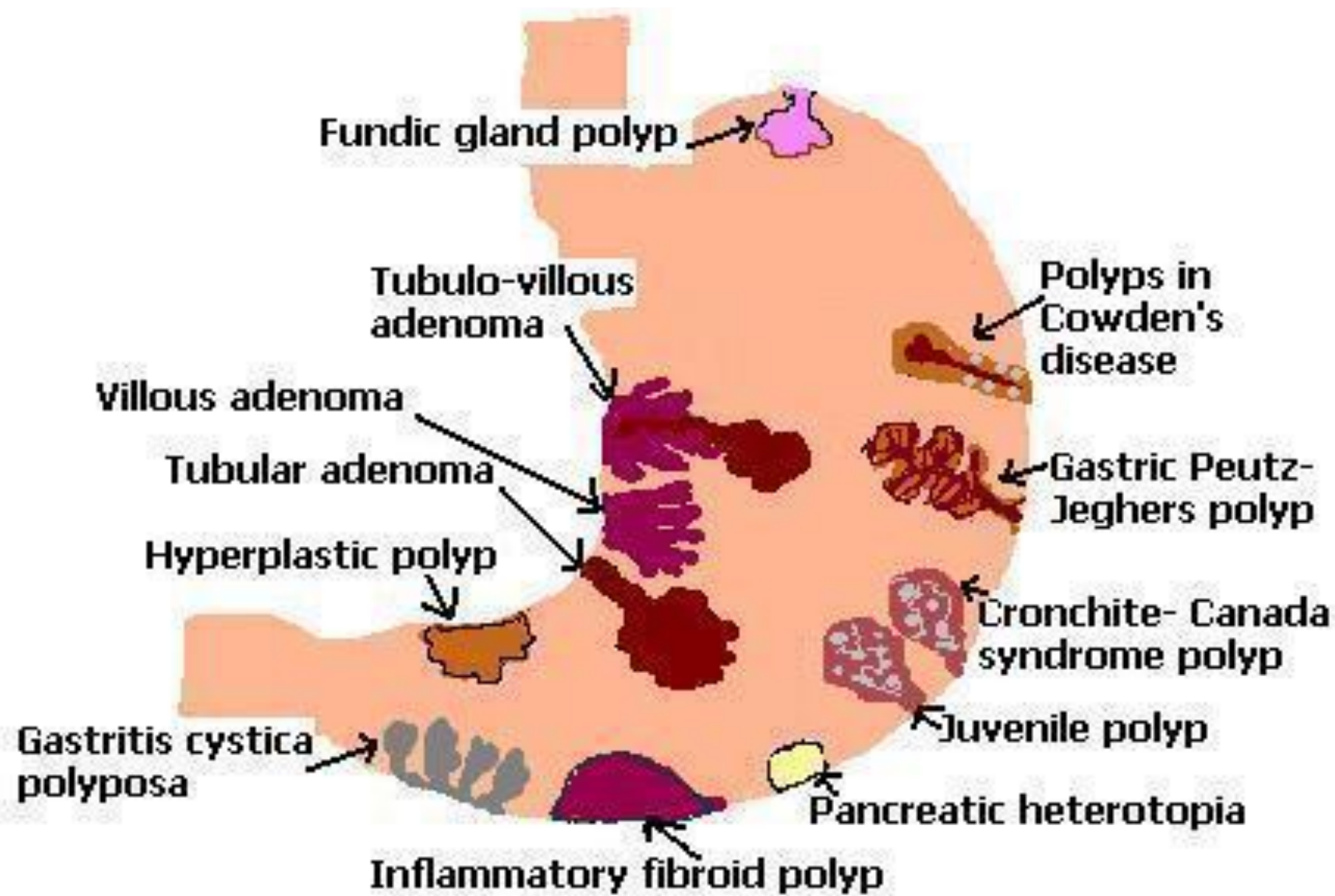
- Epitelyal
  - benign - polipler
  - malign - karsinomlar (adenokarsinom)
- Mezanjimal  
GIST ve diğerleri
- Lenfomalar
- Neuroendokrin tmler



# Mide polipleri

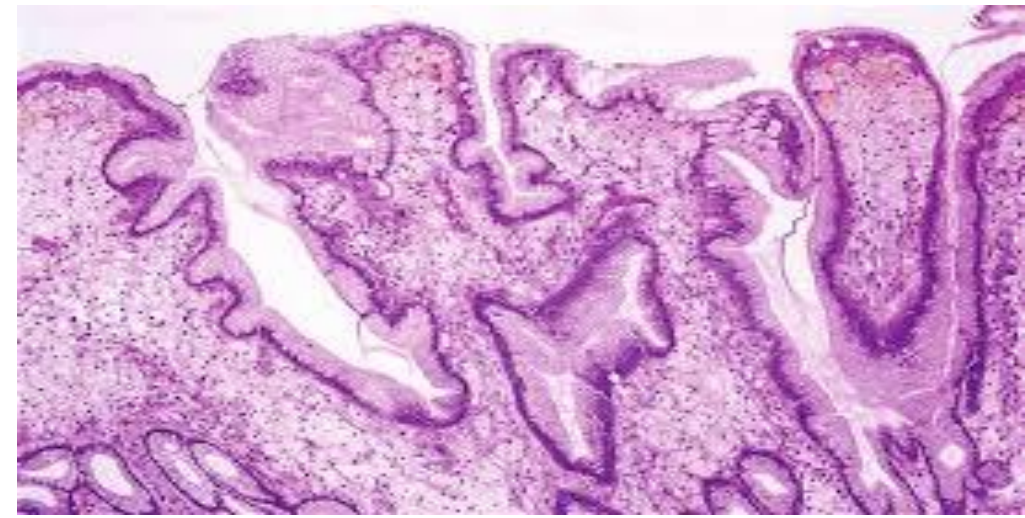
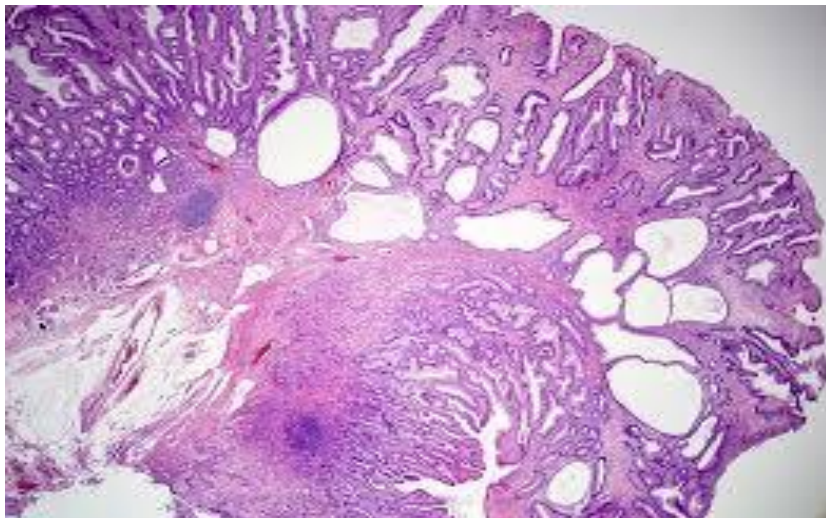
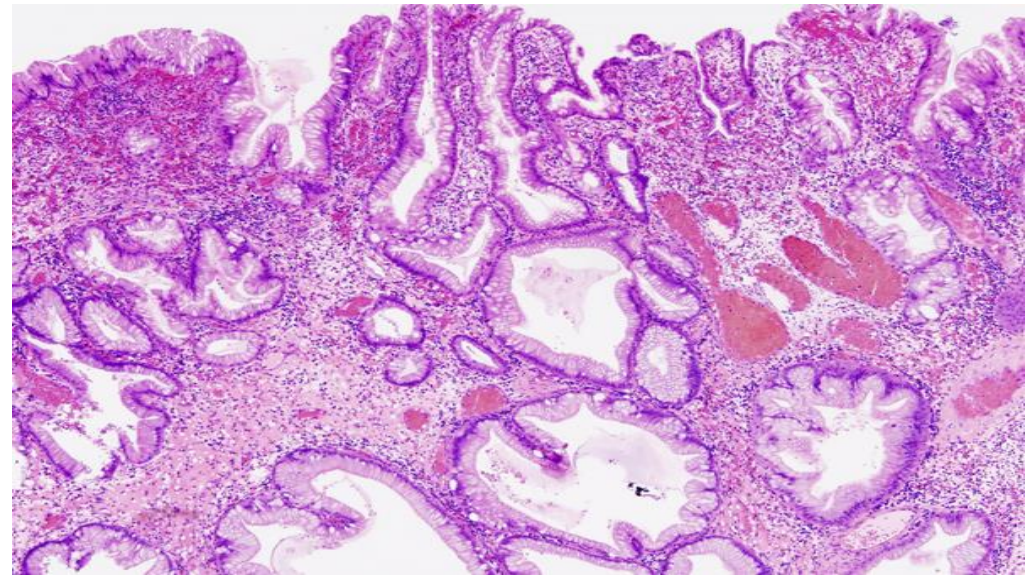
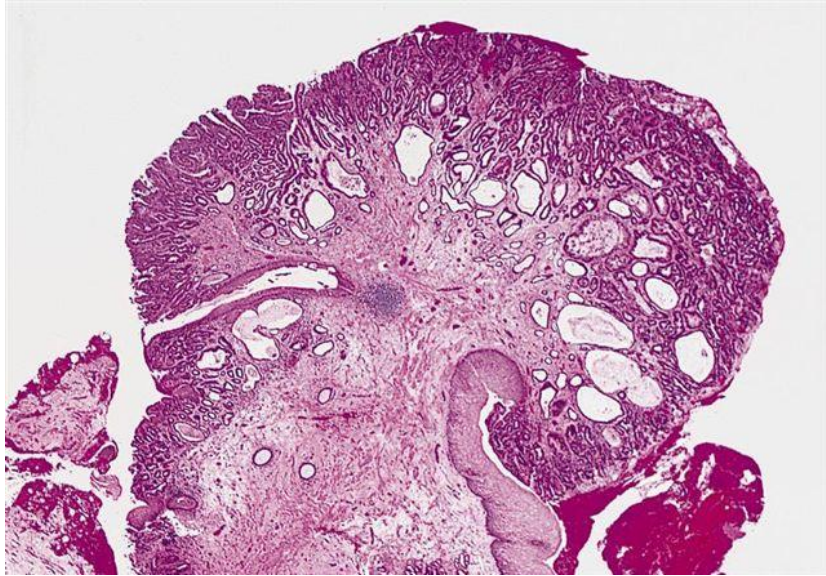
- Non-neoplastik (%90):
  - Hiperplastik polip: Küçük, sesil, antrumda
  - Fundik gland polibi: Fundus/korpusta multipl olabilir (FAP-assosiyeye:  $\beta$ -catenin mutasyonu)
  - Pilorik gland adenomu: Korpusta, atrofik gastrit zemininde pilorik metaplaziden gelişir
  - Hamartomatöz: Peutz-Jeghers / Cowden / Jüvenil polipozis ve Cronkite Canada sendromları
  - İnflamatuvar fibroid polip
- Neoplastik = Adenoma (%5-10): Sesil/pedinküle, 3-4cm çaplı, korpus-antrumda bileşkesi, küçük kurvaturda sık

Endoskopik ayırım güç- tüm poliplerin eksizyonu şart!



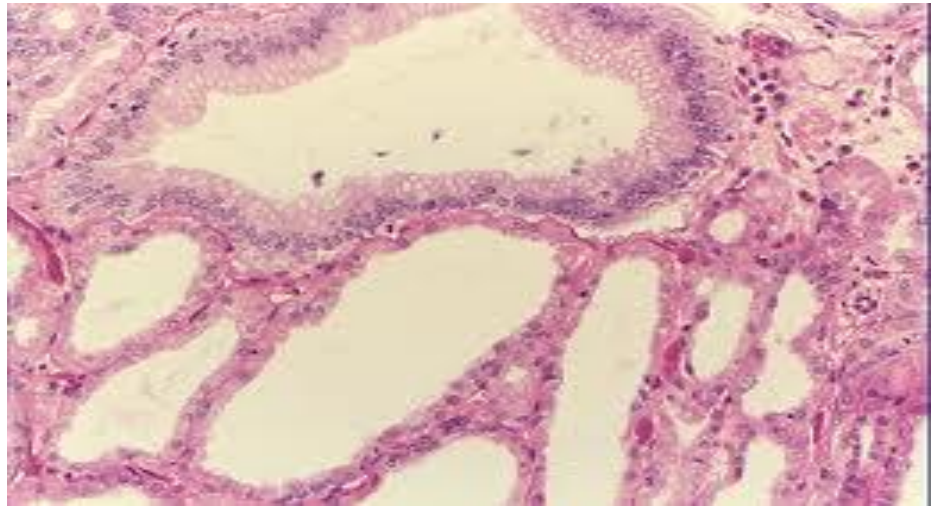
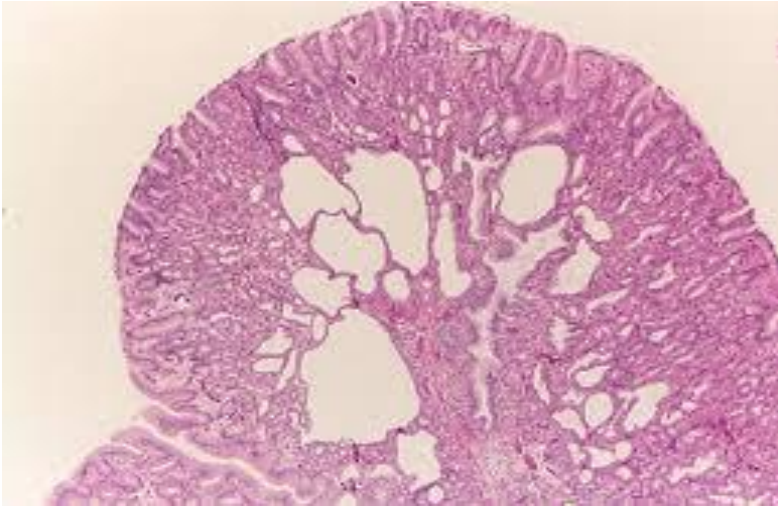
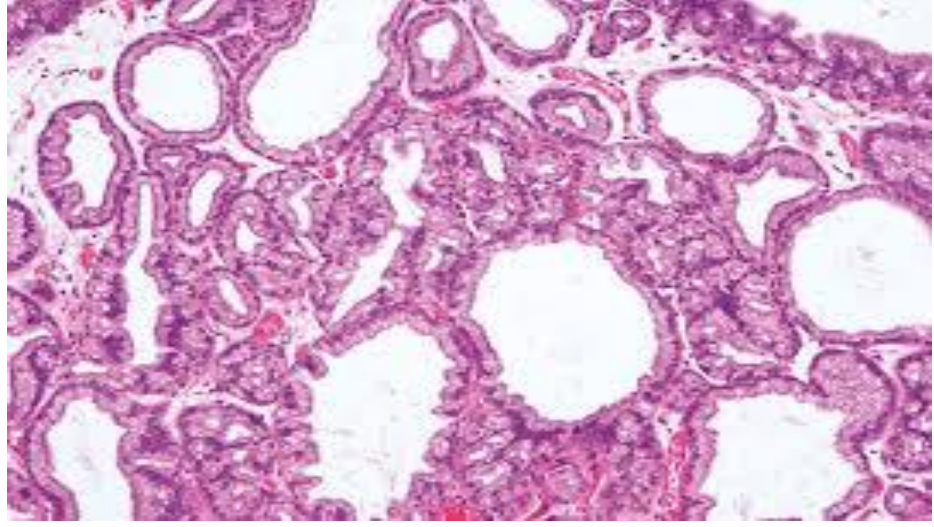
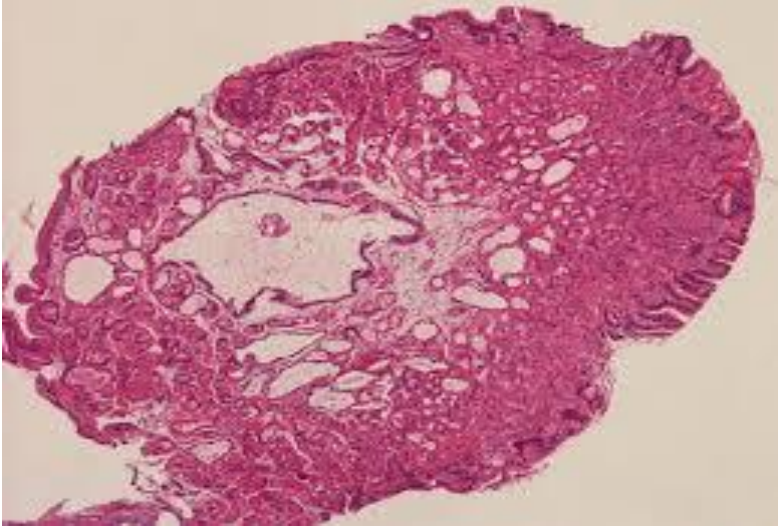


Hiperplastik polip - mide kolumnar/foveolar epitelden gelişir!



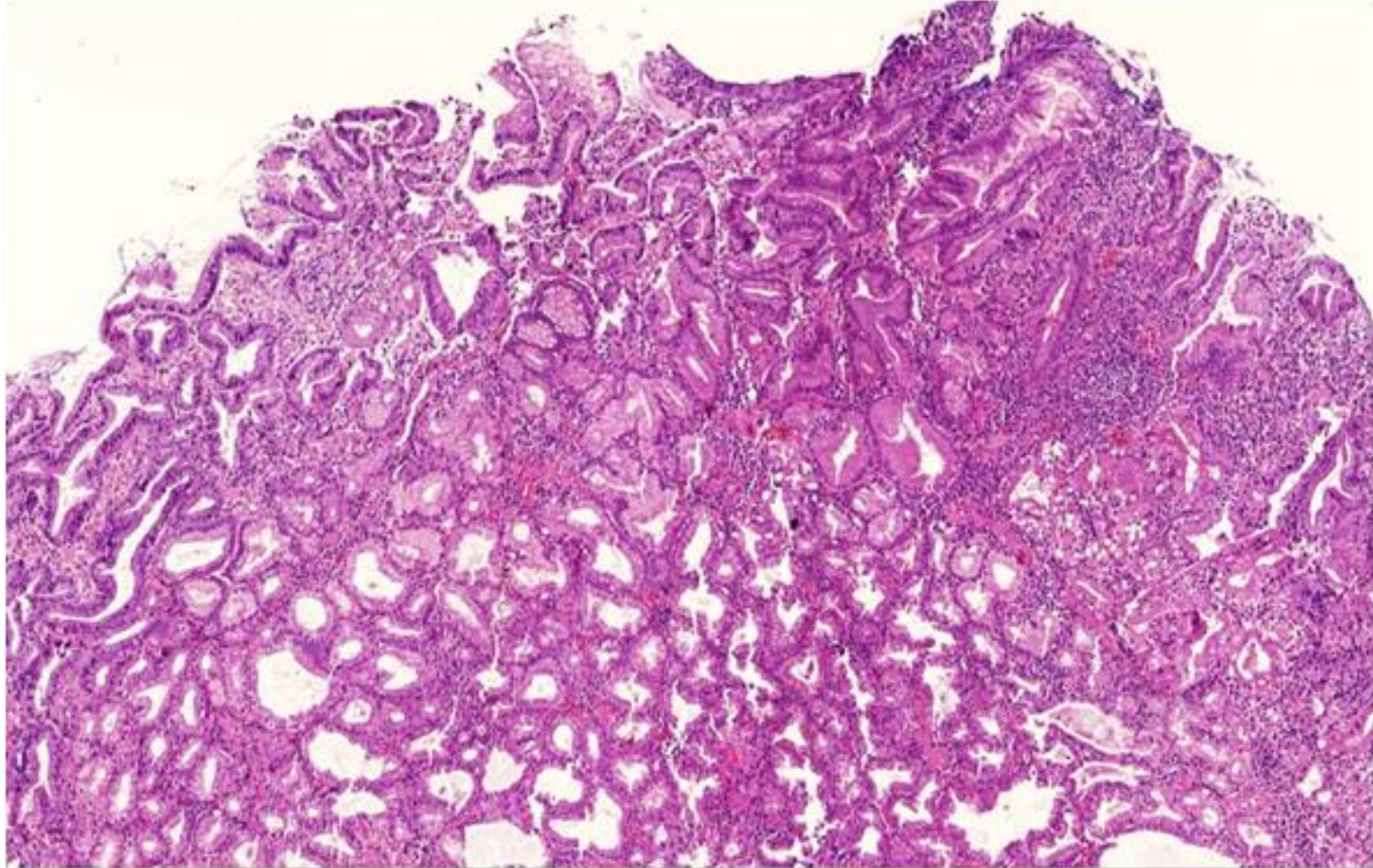


Fundik gland polipi korpus mukozasından/oksintik glandlardan gelişir!





Pilorik gland adenomu korpusta pilorik metaplazi gösterenden glandlardan gelişir!



# Mide karsinomu - prekürsör lezyonlar

1. Kr. Gastrit, Atrofi ve intestinal metaplazi

- H.pylori assosiye gastrit
- Otoimmün gastrit

2. Displazi/İntraepitelyal neoplazi

- Gastrik ya da intestinal epitelde olabilir

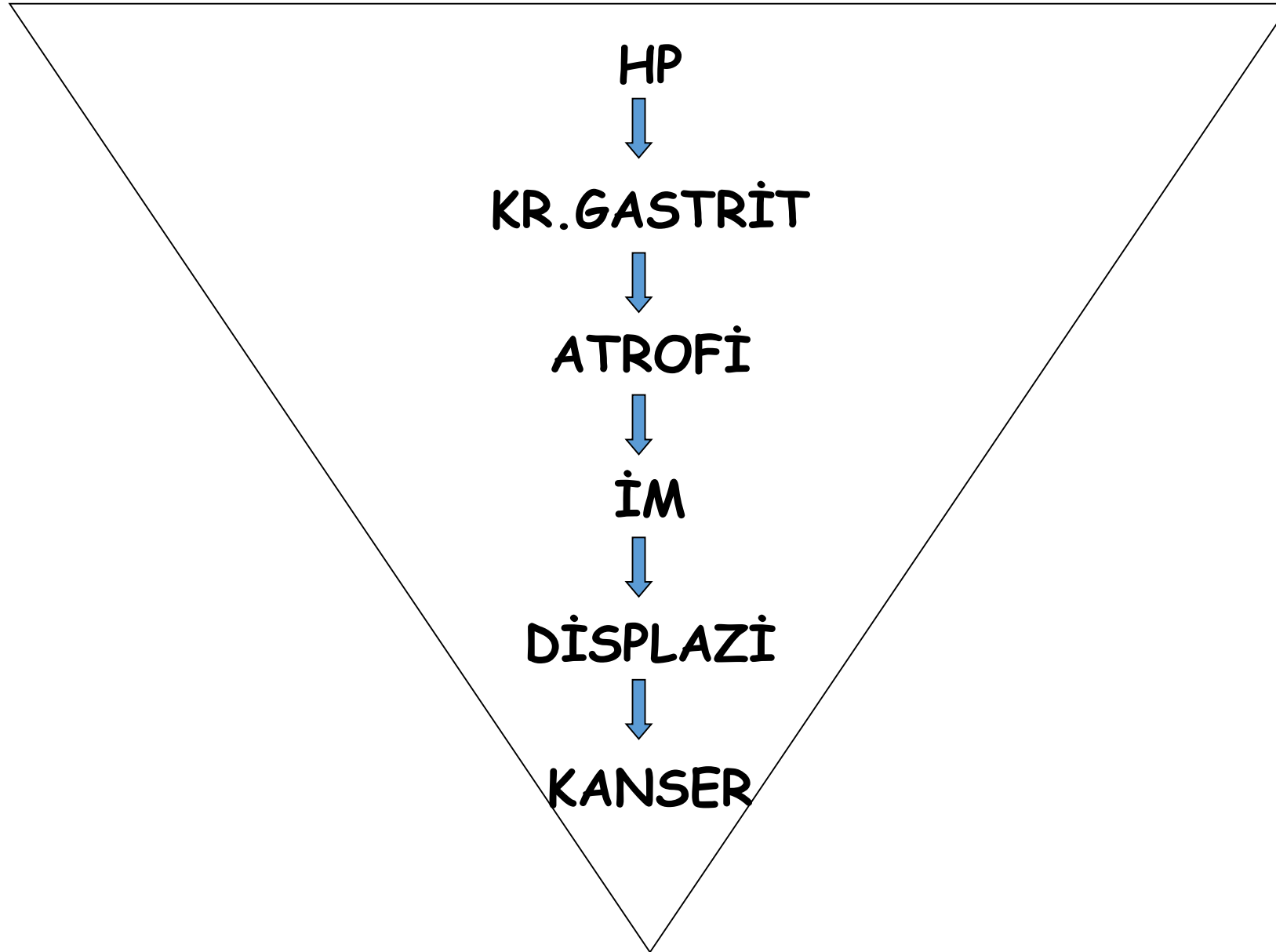
3. Adenoma

4. Polipler

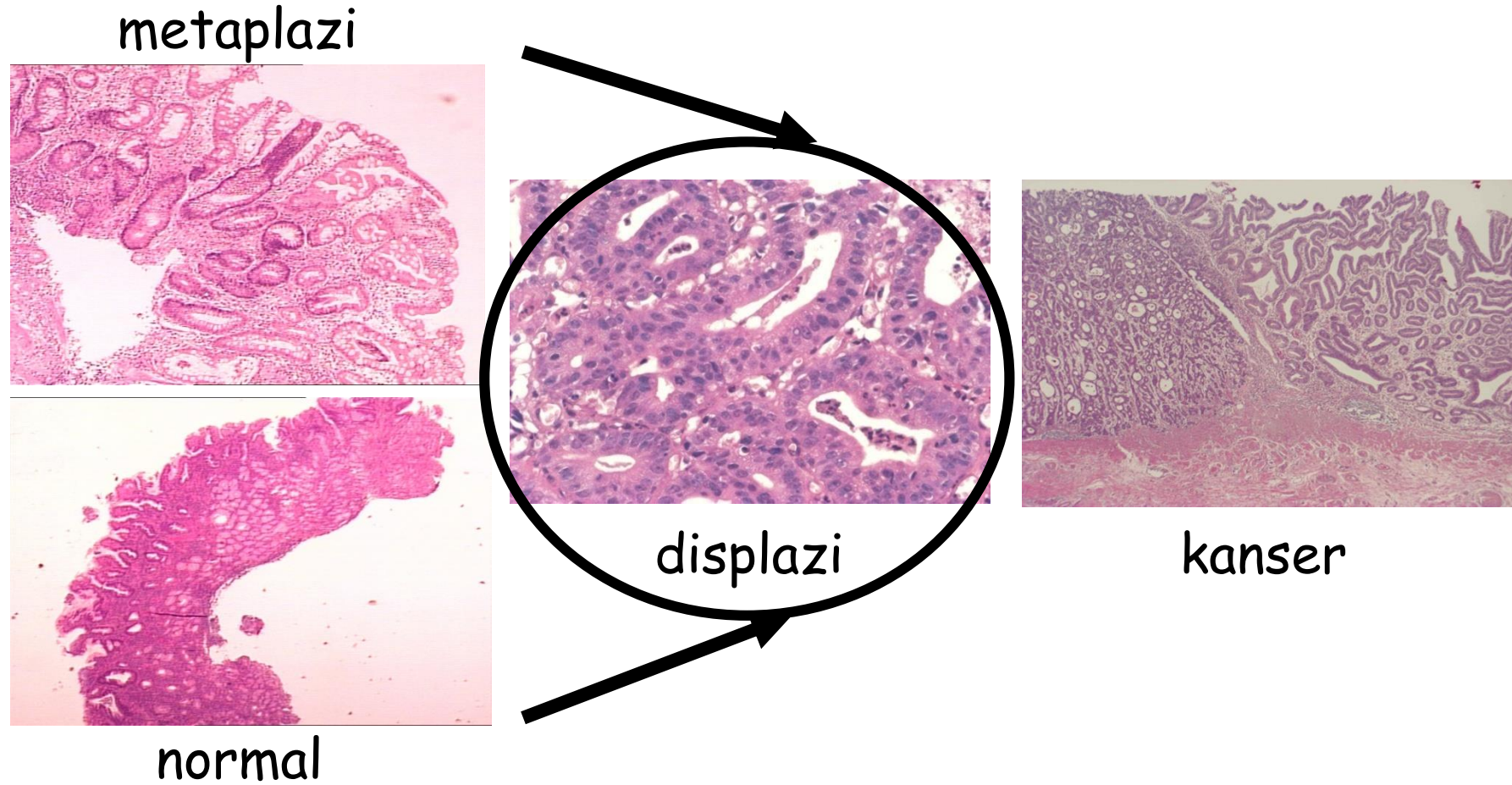
- Hiperplastik polip
- Fundik gland polibi
- Polipozis sendromları



# Gastrik karsinogenez (Correa, 1984)



# Gastrik karsinogenez modeli



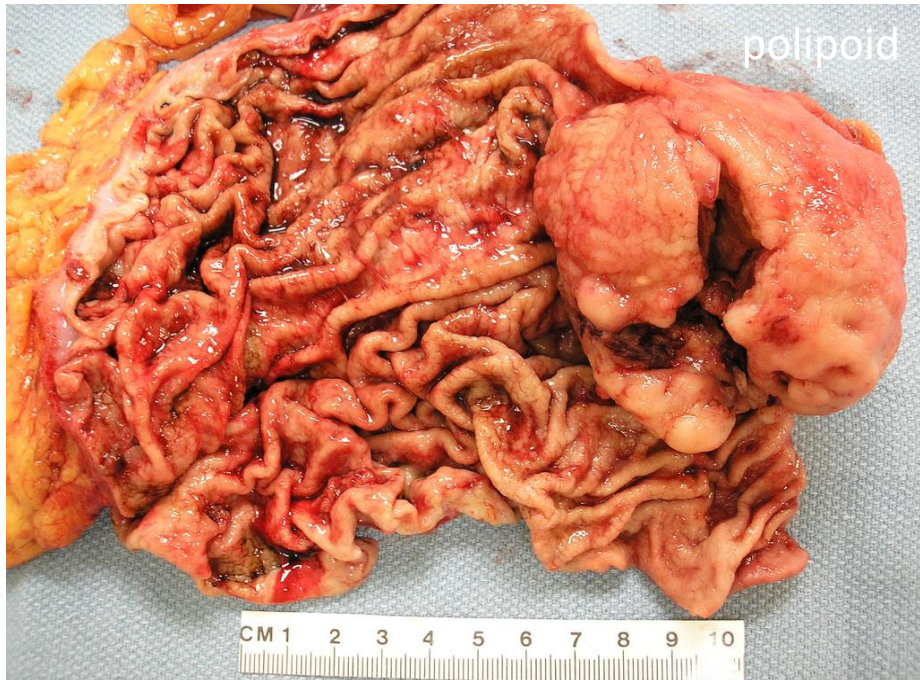




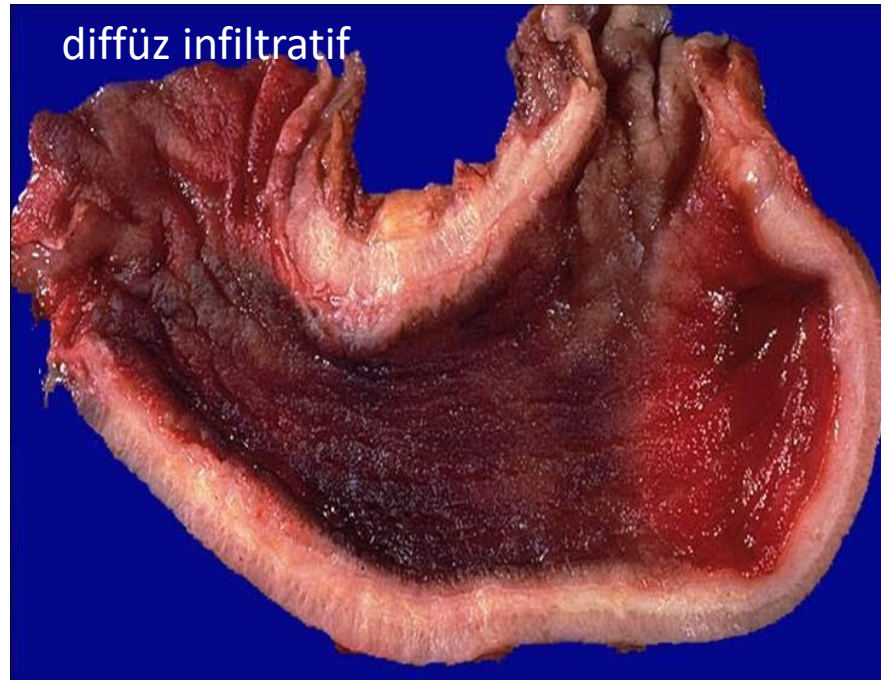
ülserovejetan



ülser



polipoid

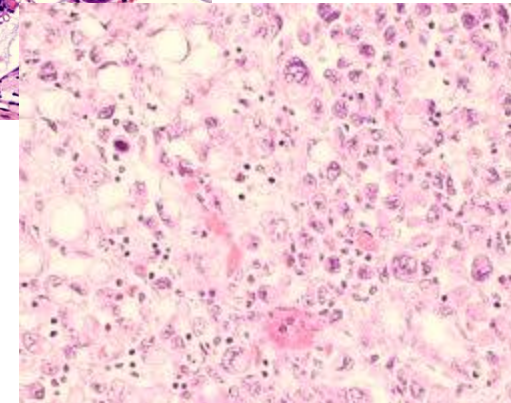
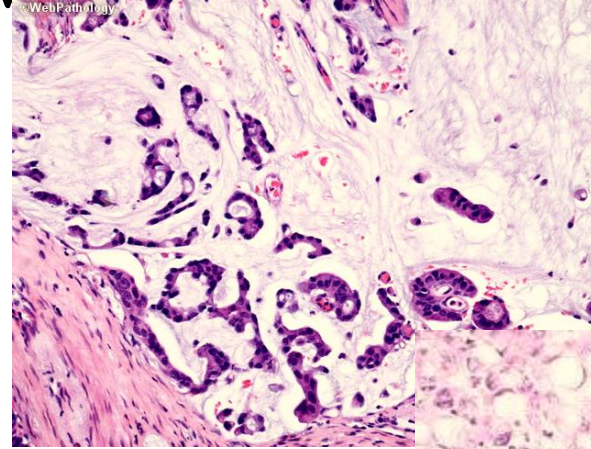
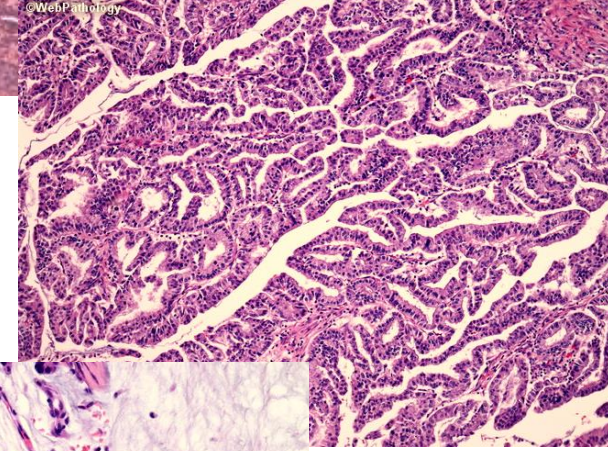
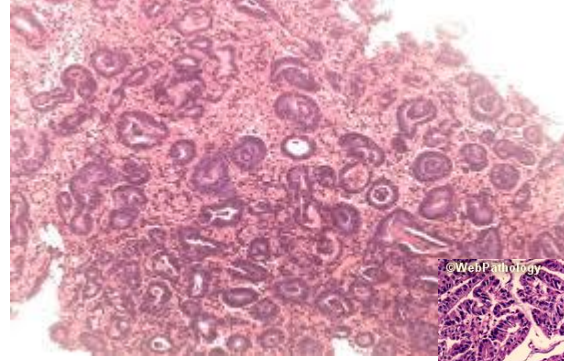


diffüz infiltratif



# Mikroskopi

- Adenokarsinoma
  - Papiller
  - Tubuler
  - Müsinöz
  - Zayıf koheziv (Diskoheziv)  
(Taşlı yüzük hücreli)
    - Mikst adenoca
- Adenoskuamöz karsinoma
- Medüller karsinoma
- Hepatoid adenokarsinoma
- Andifferansiye karsinoma





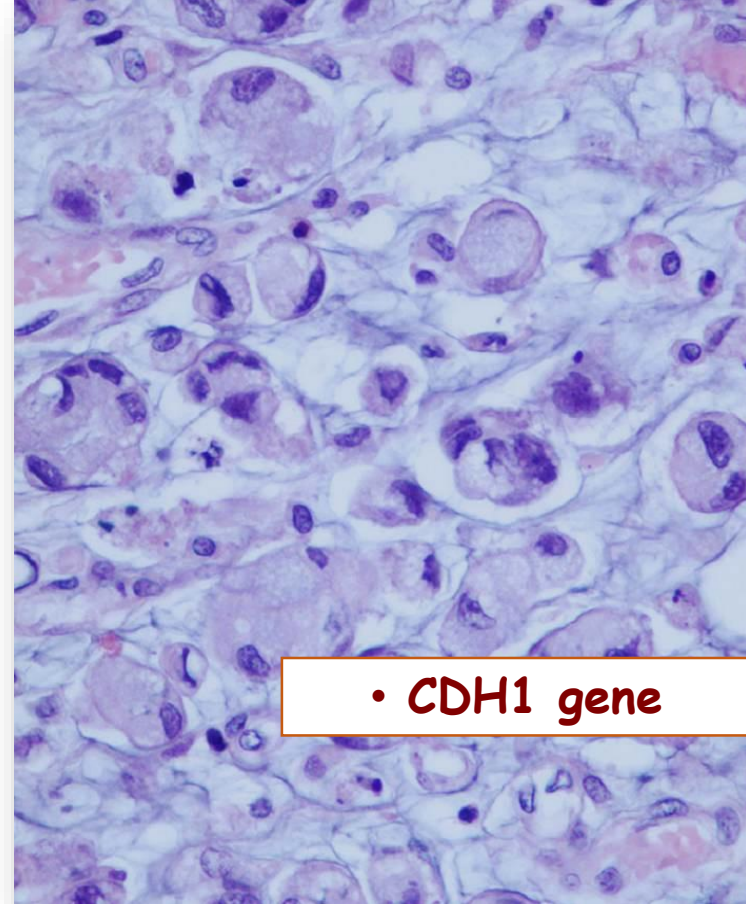
**Tubulo-papillary ca. (WHO)  
"Intestinal" carcinoma (Lauren)**



- **HER2**
- **EGFR**
- **MSI**

- yaşlı, erkek hasta
- sıklığı azalıyor
- kan yoluyla uzak metastaz sık

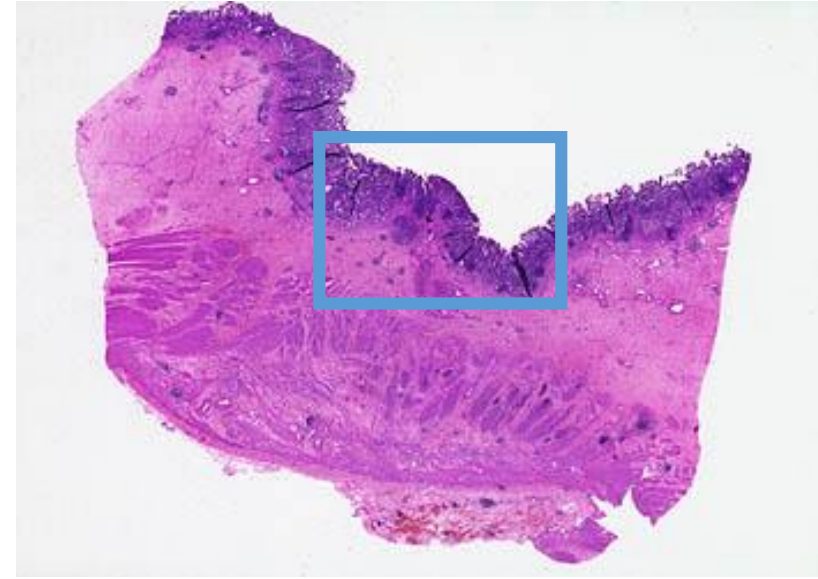
**Poorly cohesive/signet ring ca. (WHO)  
"Diffuse" carcinoma (Lauren)**



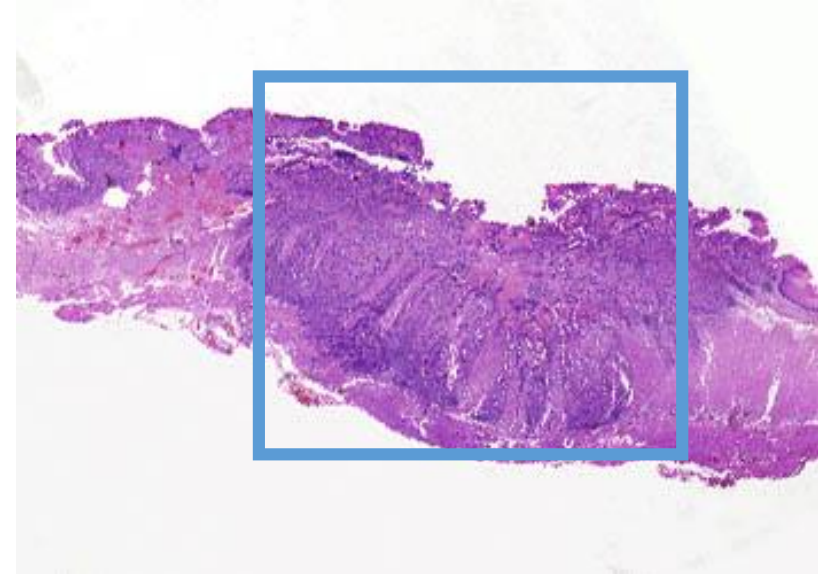
- **CDH1 gene**

- genç, kadın hasta
- Familial/herediter
- peritona yayım sık

Erken mide kanseri  
Mukoza/submukozaya  
sınırlı, lenf nodu met  
(±) kanserlerdir



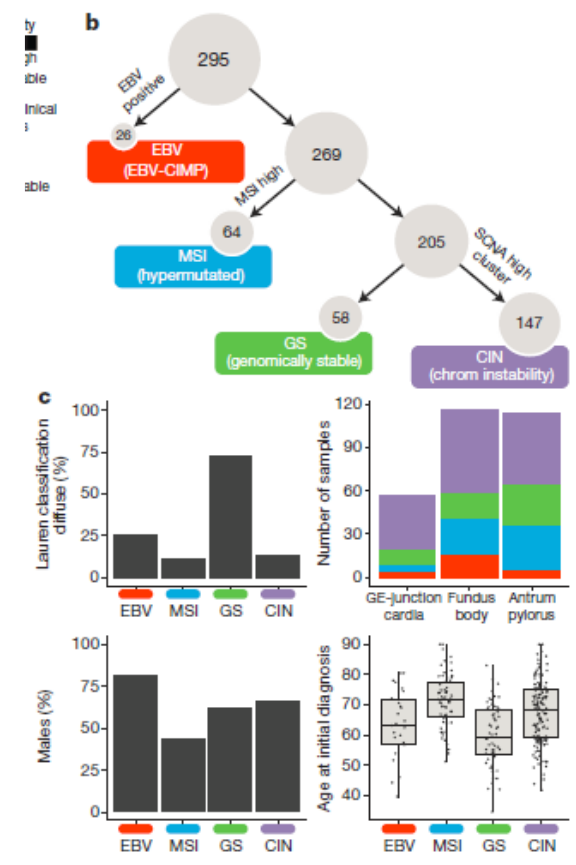
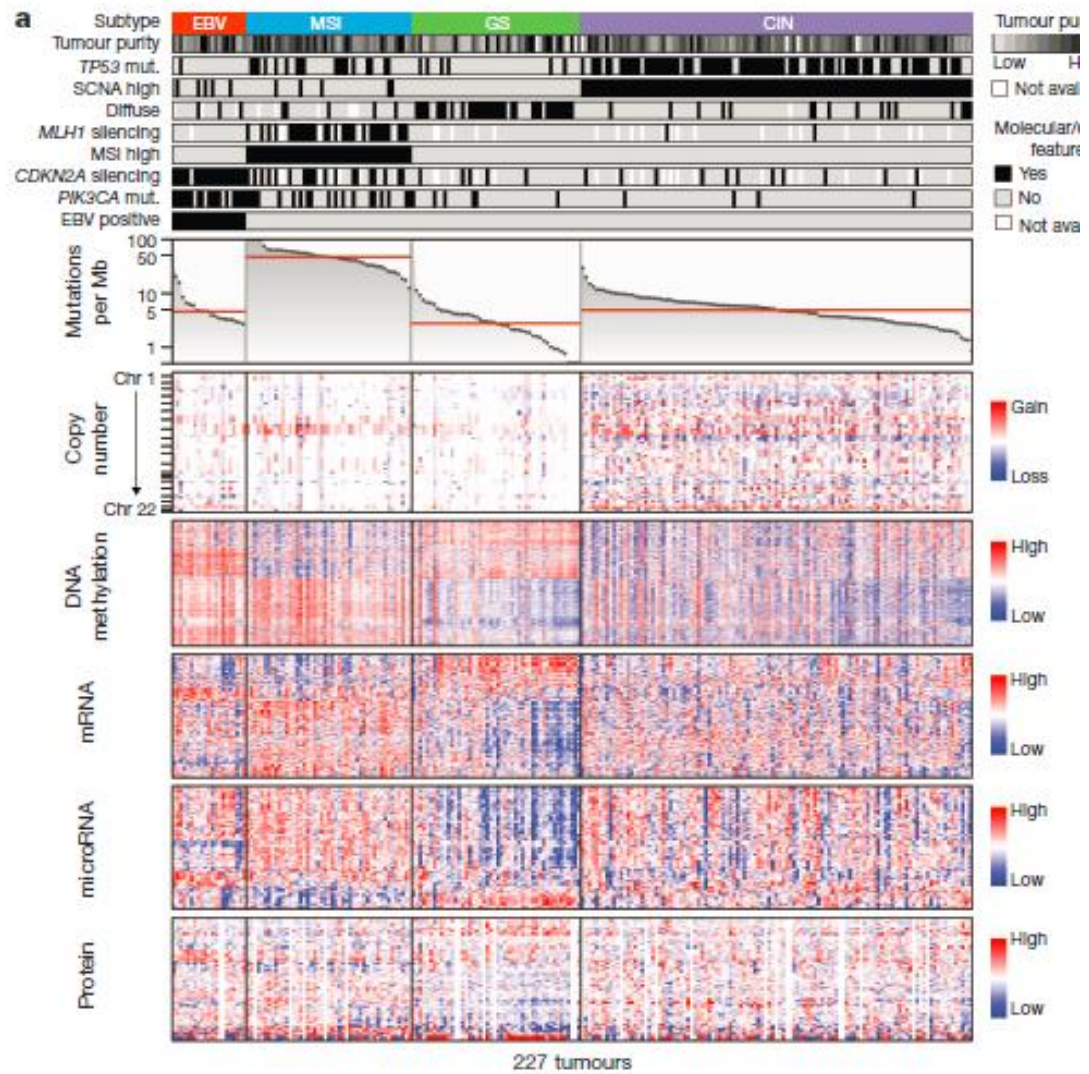
İleri mide kanseri  
Submukozadan daha  
derine invazedir





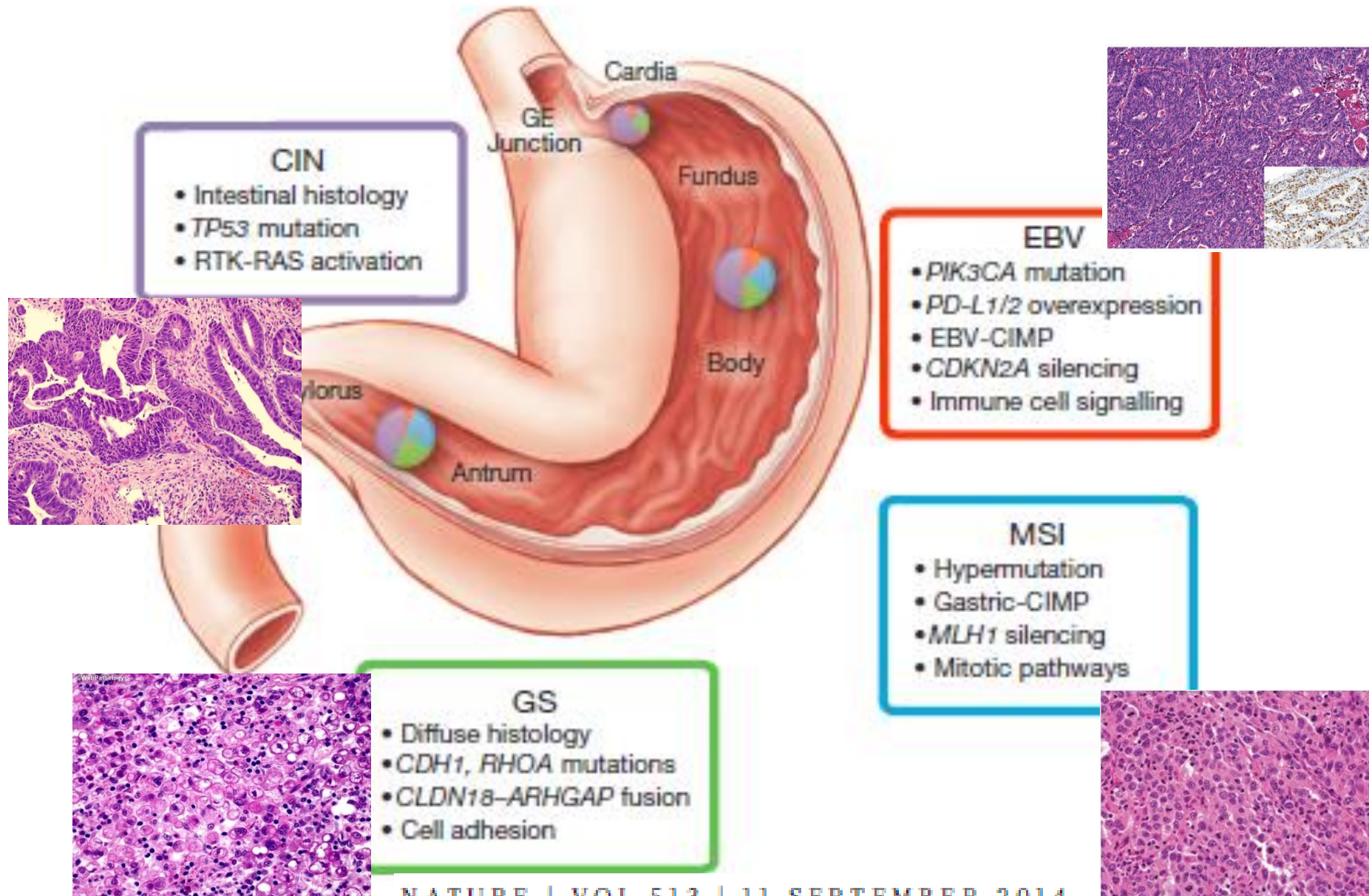
# Lokalizasyon

- Pilor-antrum = %50-60
- Kardia = %25
- Korpus/fundus = %15
- Küçük kurvatur % 40, büyük kurvatur %12
- Antropilorik bölge küçük kurvatur lokalizasyonu en sık!
- Büyük kurvaturdaki bir ülserin malign olma olasılığı ↑





# Mide CA - Moleküler subtipler



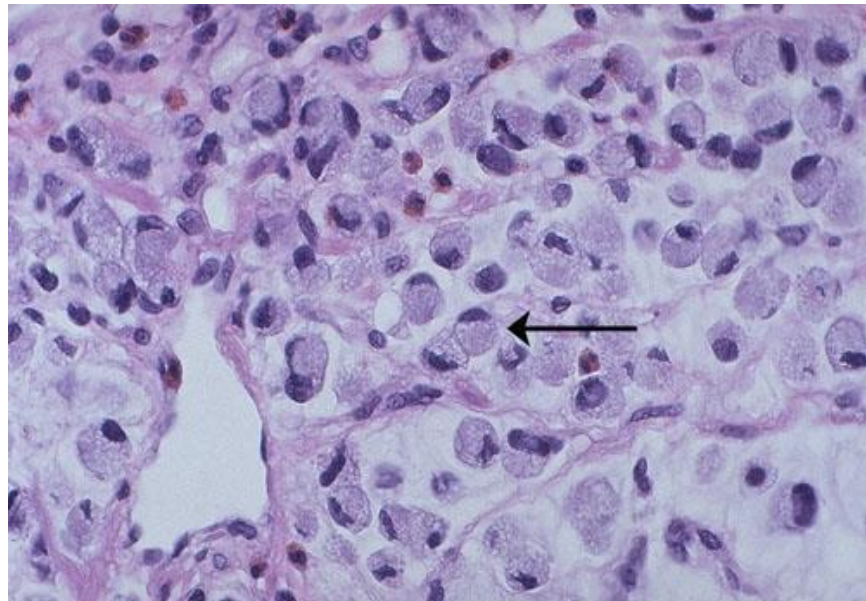
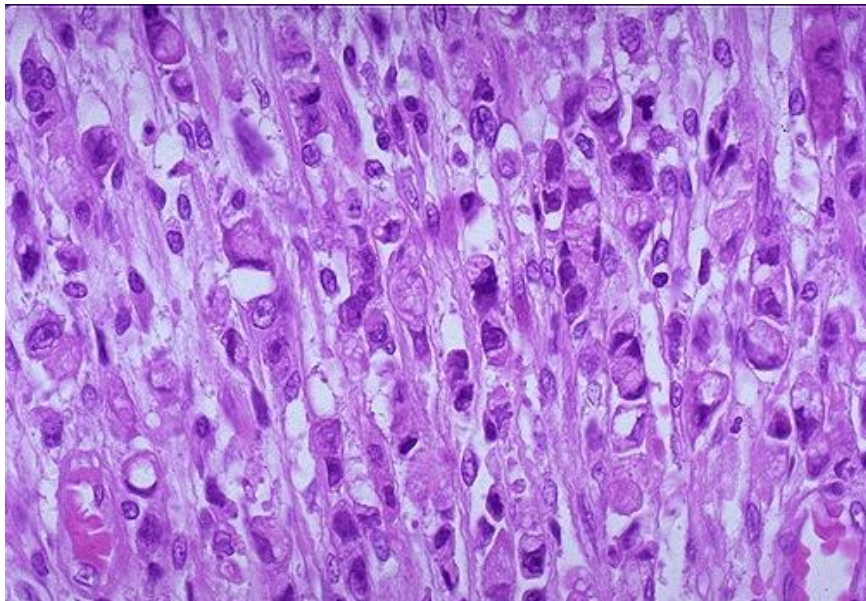
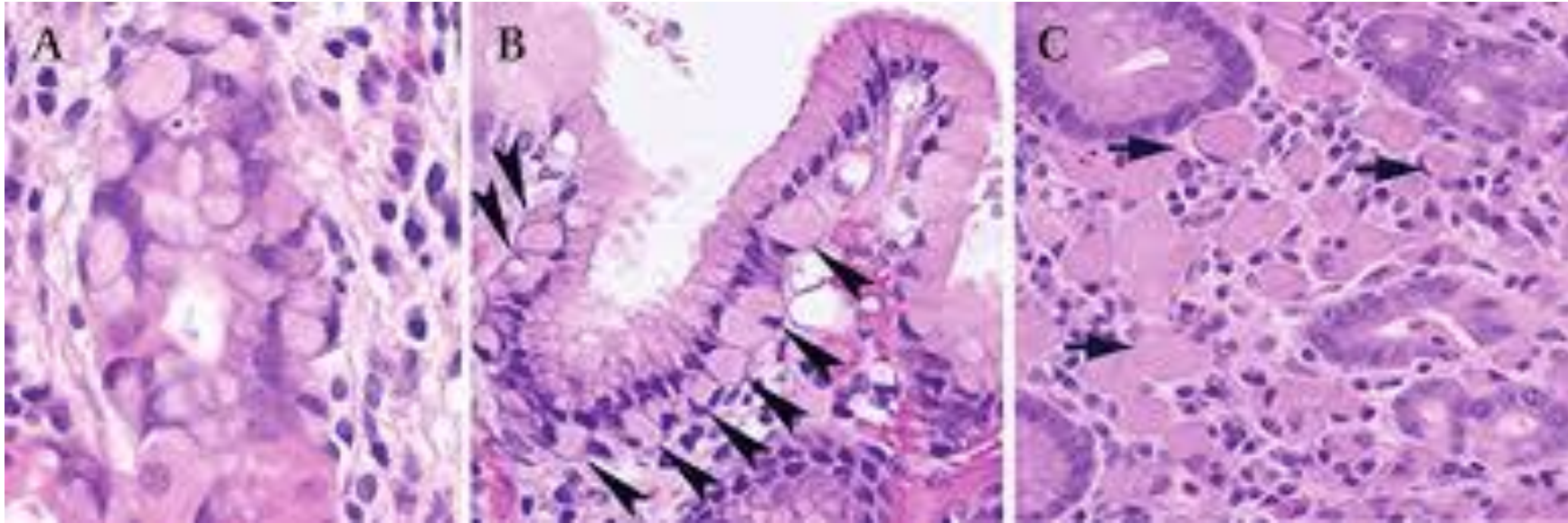
# Hereditör gastrik kanser (1-3%)

1. Hereditör Diffüz Tip Gastrik kanser (HDGC)  
*CDH1 ,CTNNA1 ve diğer genler*

2. Hereditör İntestinal Tip Gastrik kanser (HIGC)  
Gastrik AdenoCA + proksimal gastrik polipozis (GAPPS)  
APC geni

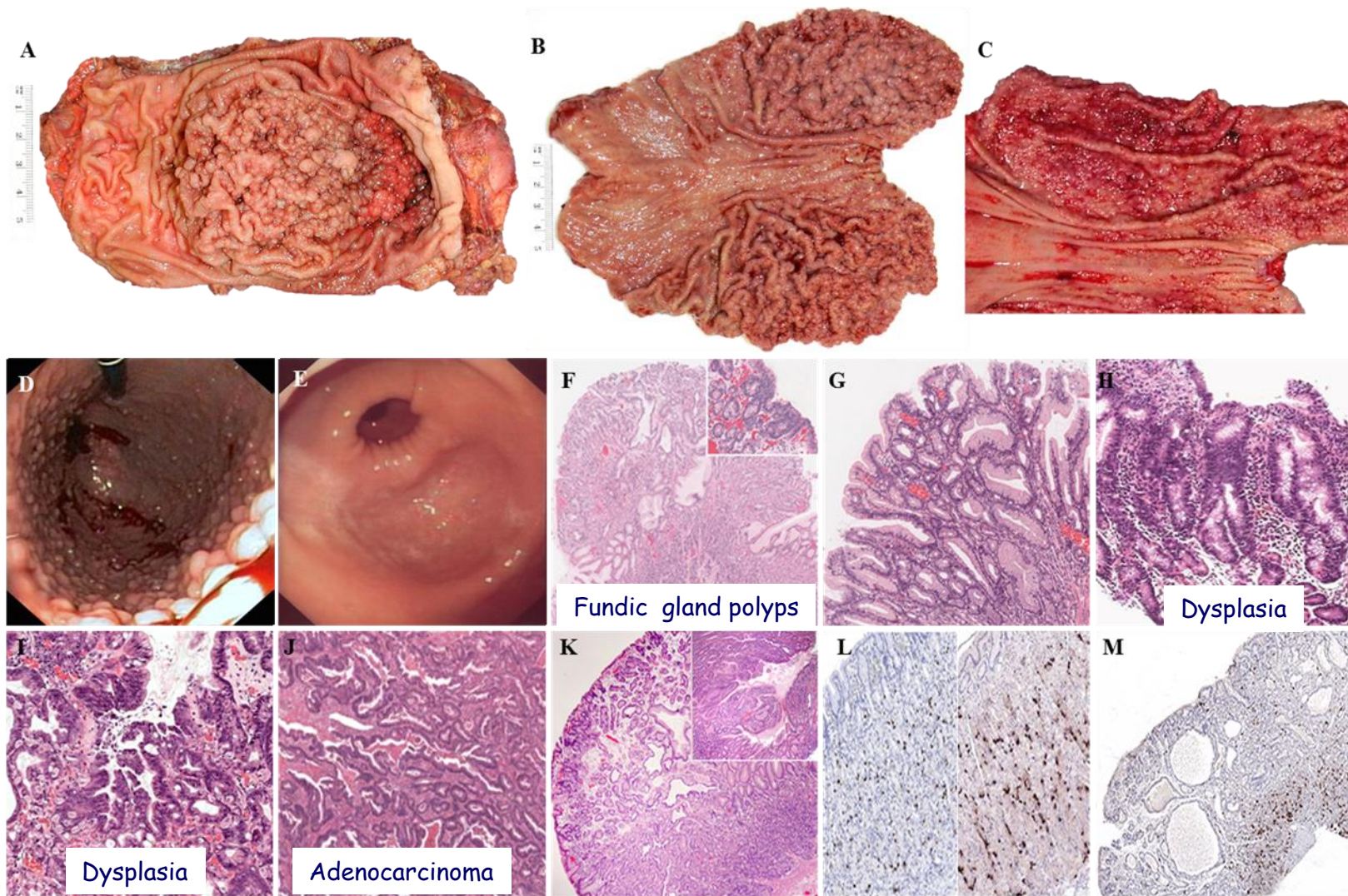


# Hereditær Diffus Gastrisk kancer





# Gastric AdenoCA ve Proksimal gastrik polipozis (GAPPS): otosomal dominant sendrom



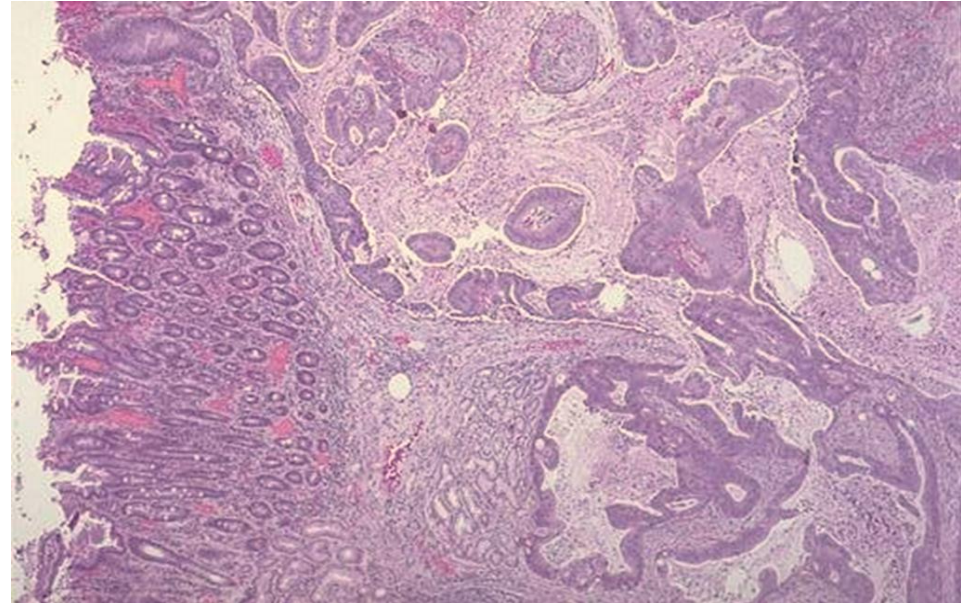


# İnce barsak tümörleri

- Epitelyal
  - benign - polipler (adenomlar, hamartomatöz polipler -PJS)
  - malign - karsinomlar (adenokarsinom)
- Mezanjimal  
GIST ve diğerleri
- Lenfomalar
- NE tmler

# İnce barsak karsinomları

- Malign tümörler arasında en sık adenokarsinom görülür.
- Çoğu duodenumda, ampulla çevresinde gelişir ve obstrüktif sarılığa yol açar.
- Genellikle tanı sırasında ileri evrededir.

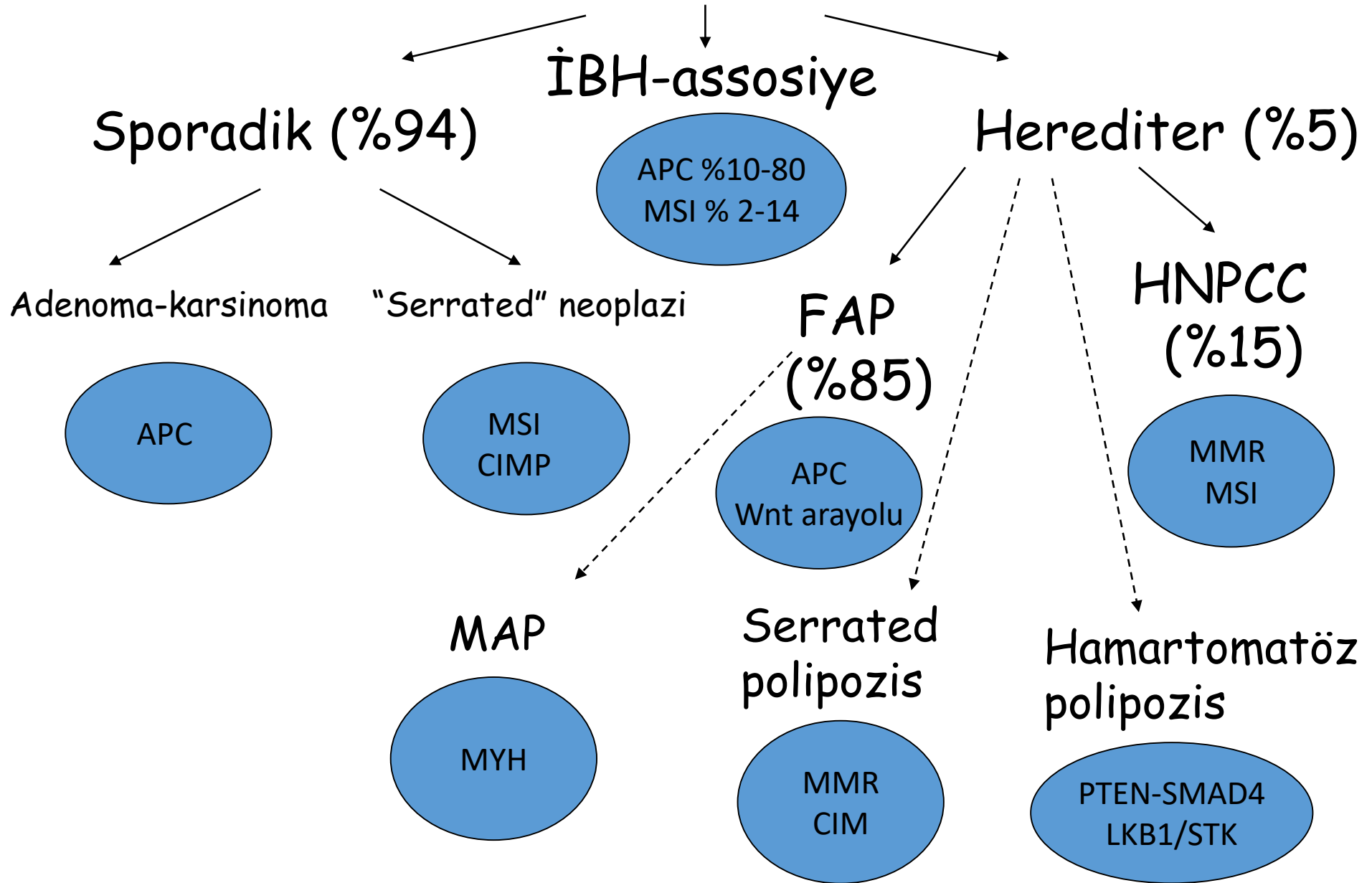




# Kolon tümörleri

- Epitelyal
  - benign - polipler (adenomlar, hamartomatöz polipler, juvenil polip, inflamatuvar polip)
  - malign - karsinomlar (adenokarsinom)
- Mezañşimal  
GİST ve diğeri
- Lenfomalar
- NE tmler

# Kolorektal kanser





# Kolorektal Karsinogenez

3 moleküler arayoldan gelişir

1. Kromozomal instabilite (APC/ $\beta$ -catenin) arayolu:

Sporadik KRK'in %75'i bu arayoldan gelişir.

- kromozomal instabilite sonucu onkogen ve tümör süpressör genlerdeki mutasyonların akümüasyonu
- Adenoma-karsinoma sekansı morfolojik spektrumu oluşturur

APC inaktivasyonu

K-ras mutasyonu

SMAD inaktivasyonu

p53 mutasyonu/LOH

telomeraz aktivasyonu

# 1 - APC/ $\beta$ -Catenin Arayolu

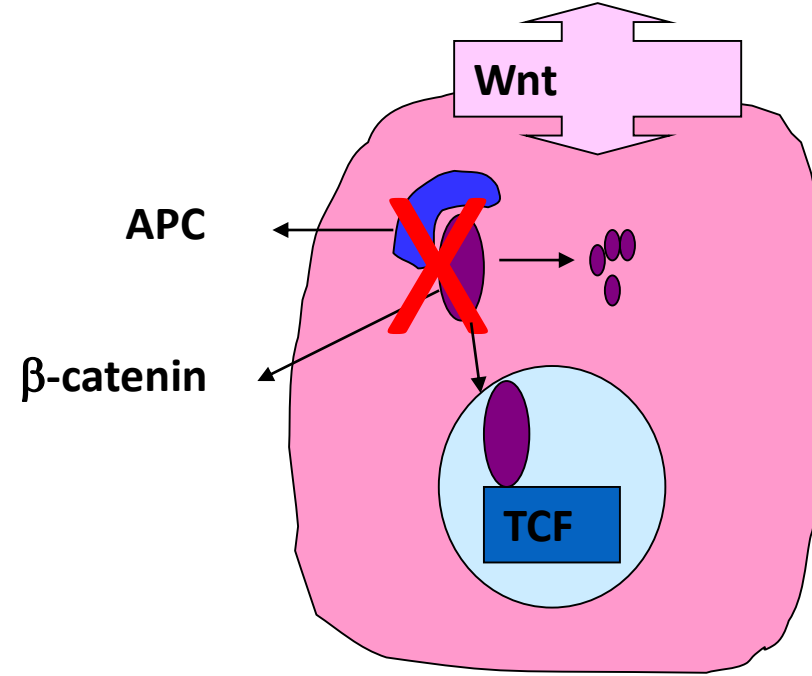
## APC geni:

- 5q21'de lokalize
- APC proteini **Wnt (Wingless) sinyal** iletim arayolunda yer alır
- WNT Arayolu
  - Embryolojik gelişim,
  - hücre proliferasyonunun düzenlenmesi
- APC'de izlenen **mutasyon** sonucunda APC ile degrade edilmeyen serbest  $\beta$ -catenin nükleusa geçerek TCF4/Lef4 ile kompleks oluşturur ve karsinogenezde rolü olabilecek hedef genlerin ( *c-myc*, *cyclin D1*, *MMP-7*, *Gastrin*, *PPAR  $\gamma$* , *COX2*) transkripsiyonuna neden olur



# APC / $\beta$ -catenin

- APC inaktivasyonu sonucu serbest kalan  $\beta$ -catenin nükleusa geçerek TCF-LEF ile kompleks oluşturup nükleer transkripsiyon faktörlerinin sürekli aktivasyonuna yol açar = hücre proliferasyonu



# Kolorektal Karsinogenez

## 2. Mikrosatellit instabilite arayolu:

Sporadik KRK'in %15'i bu arayoldan gelişir.

- DNA MMR genlerindeki mutasyonların akümüasyonu
- Germline mutasyonlar sonucu Herediter Non Polipozis Kolorektal Karsinoma gelişir (HNPCC-Lynch sendromu)

MSH2

MLH1

MSH6

PMS1

PMS2

}

Mutasyonların % 90'ı



## 2- MSI Arayolu

### DNA "mismatch repair" genler (MMR):

- **Mikrosatellit:** Tekrarlayan baz sekanslarıdır. DNA replikasyonunda bu sekanslarda kayma (**mismatch**) olur.
- MMR genler spontan mutasyonlar sonucu DNA'da oluşan uyumsuz baz çifti eşleşmelerini belirler ve hatanın ortadan kaldırılması ve düzeltilmiş nükleotidin yerleştirilmesinden sorumludur
- Replikasyon boyunca doğru DNA sentezinin sağlanması ve genomun stabilizasyonu sağlanır
- Etkin MMR gen aktivitesinin yokluğunda **mikrosatellit instabilite ("replication error")** gözlenir.

### 3. CIMP (CpG island methylation) arayolu:

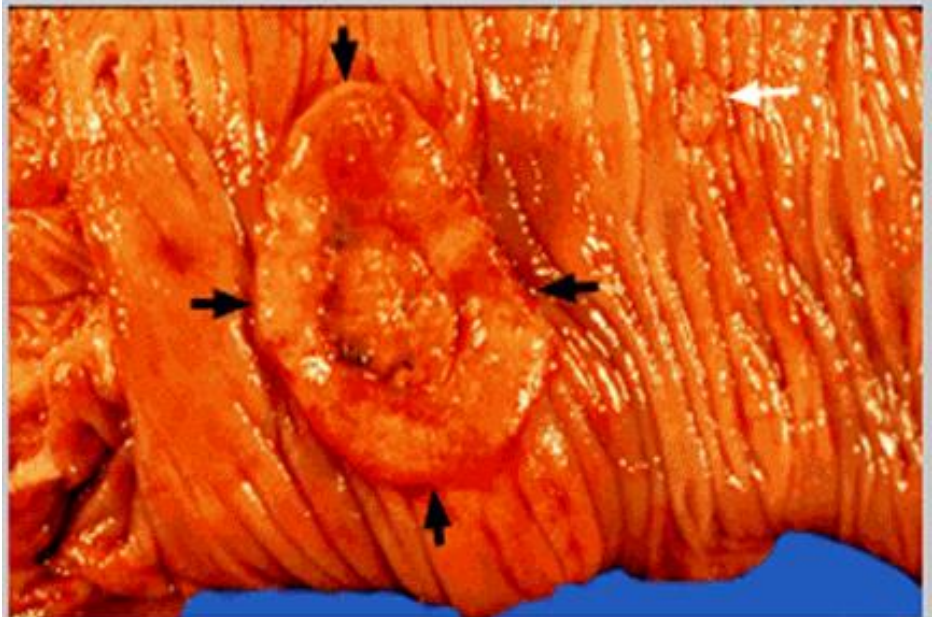
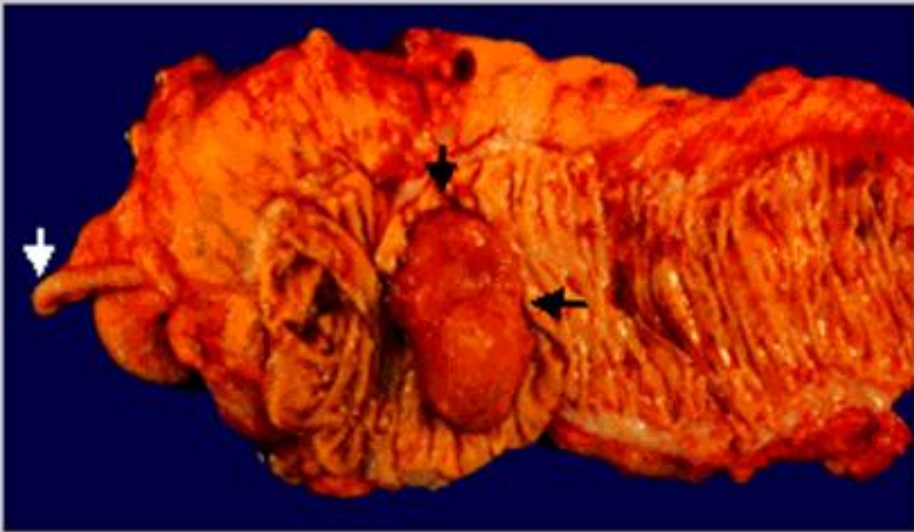
Sporadik KRK'in %10'u CIMP + tümörlerdir.

- Genlerin promotor bölgelerinde Cytosine-Guaninden zengin bölgeler (CpG adaları)
- CpG adalarının metilasyonu gen sessizleşmesi ve protein ekspresyon kaybına yol açar
- MMR genlerinde ise bu durum - MSI'e yol açar
- Bu yolla gelişen tümörler MSI / MSS olabilir
- Sıklıkla serrated poliplerden gelişirler



# Lokalizasyon

- % 22 - çekum/asendan kolon
- % 11 - transvers kolon
- % 6 - desendan kolon
- % 55 - rektosigmoid bölge
- % 6 - diğer



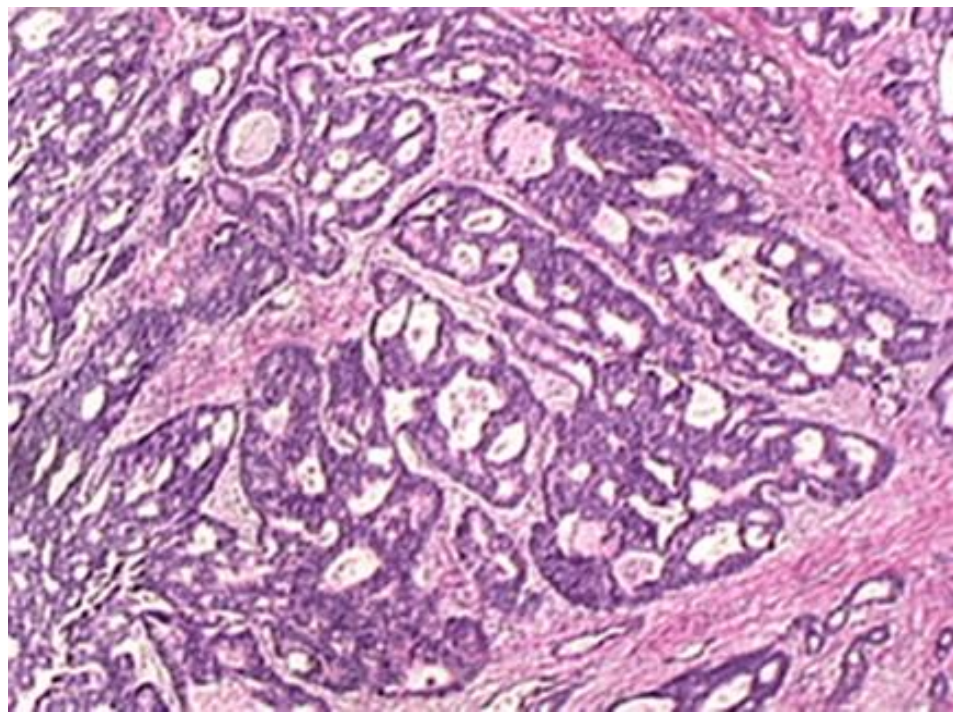
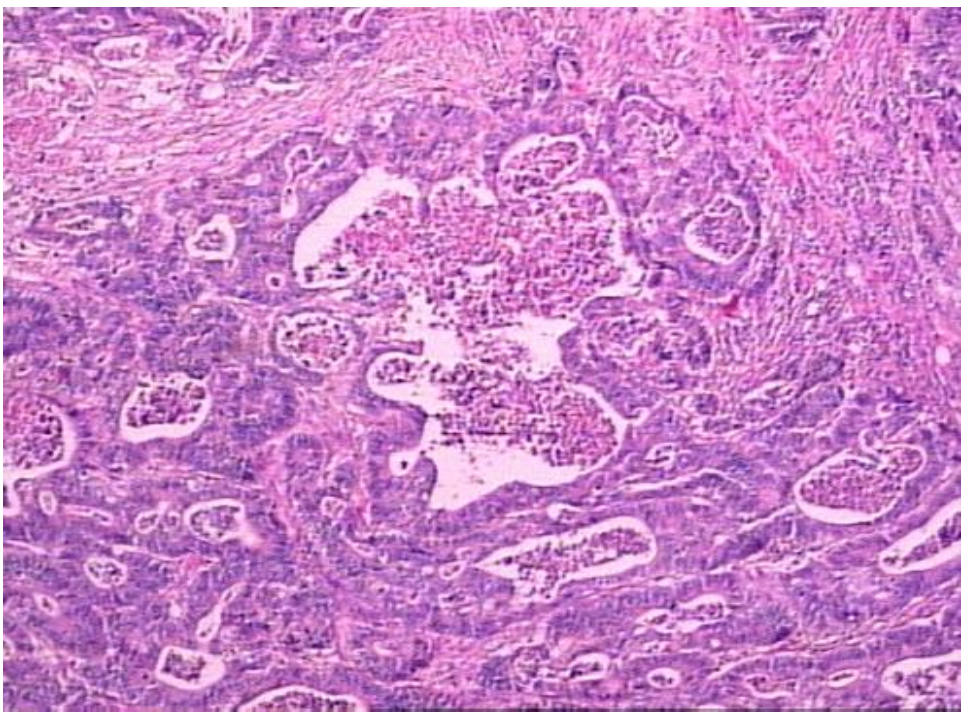
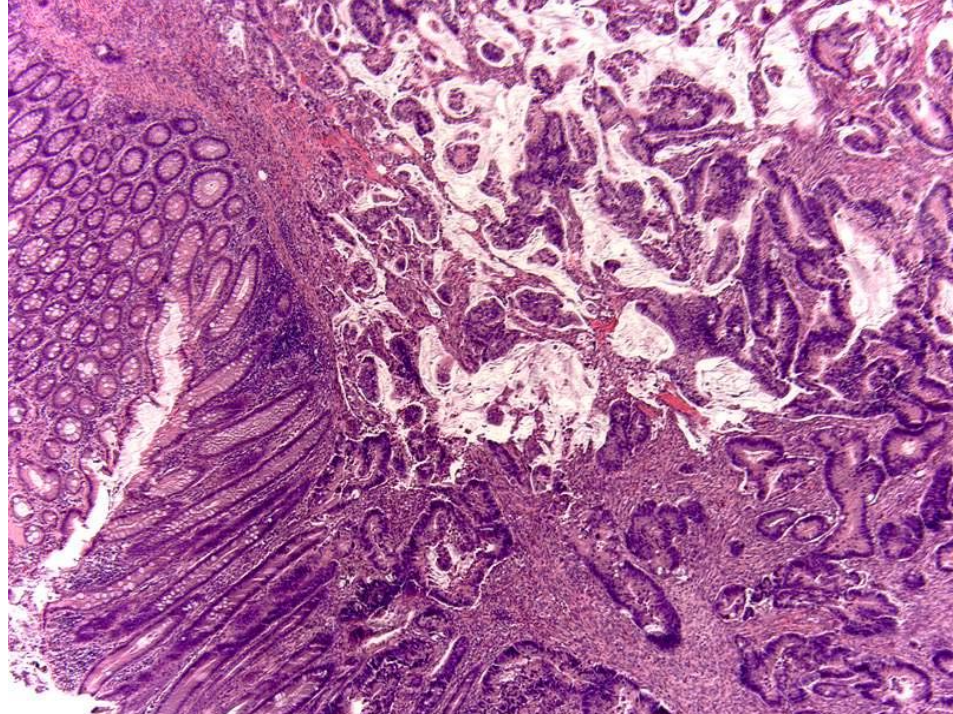
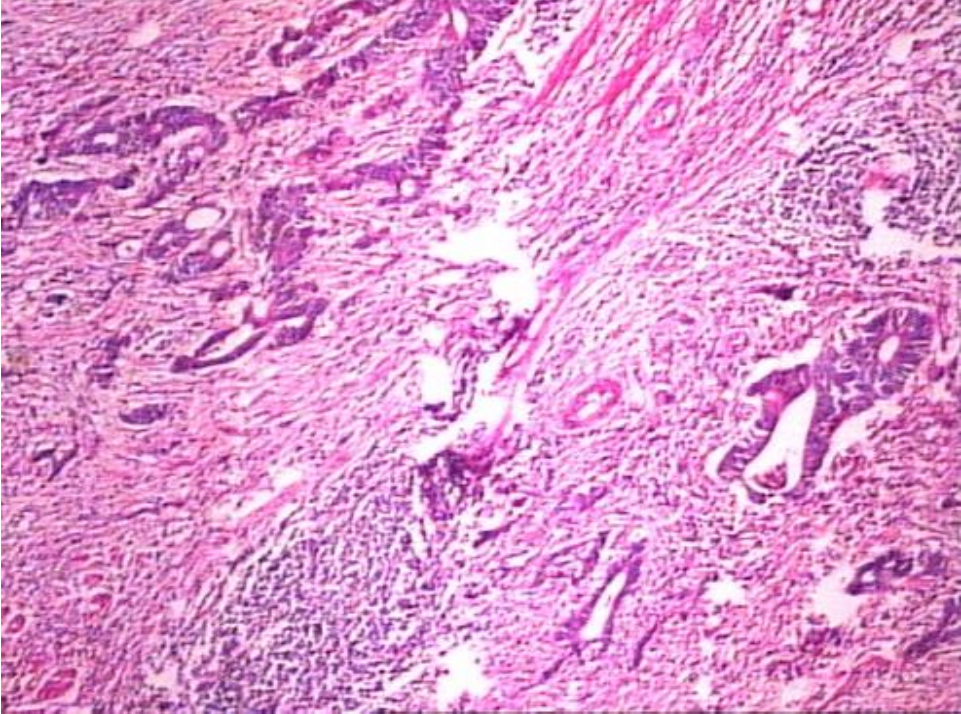
## Makroskopik tipler

- Polipoid/ekzofitik
- Anüler/ülsere
- Ülserovejetan

## Mikroskopik tipler

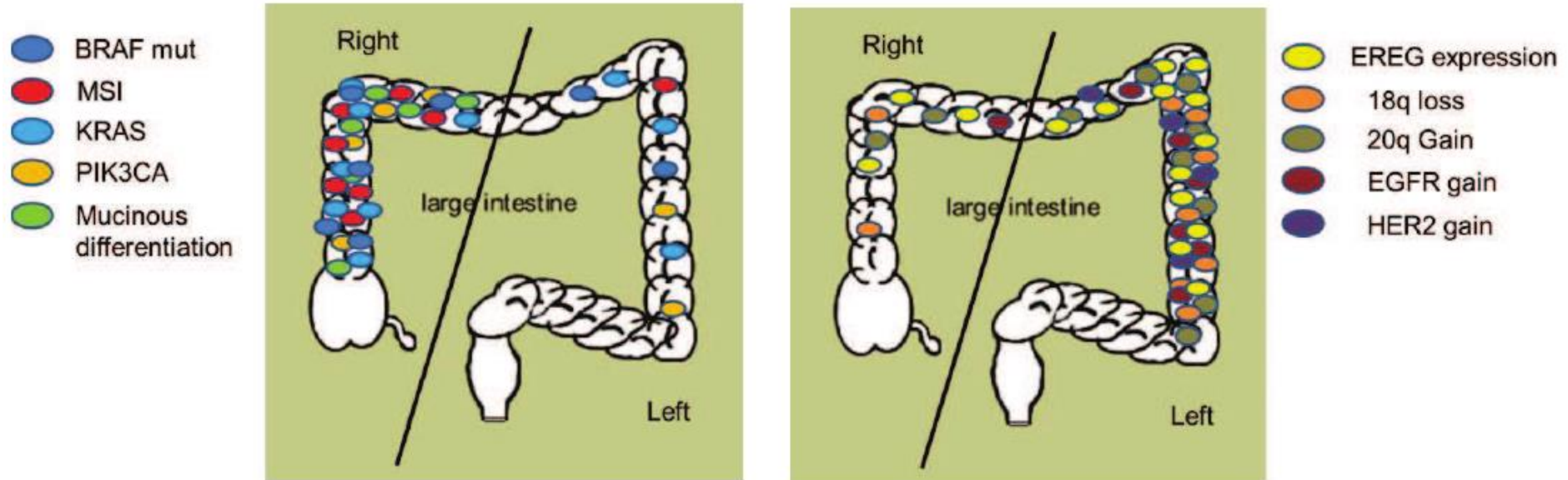
- Konvansiyonel adenokarsinoma
  - Kribriform-komodo karsinoma
  - Medüller karsinoma
  - Mikropapiller adenokarsinoma
  - Müsinöz karsinoma
  - Serrated adenokarsinoma
  - Taşlı yüzük hücreli karsinoma
- Adenoskuamöz karsinoma
- Spindle cell karsinoma
- Andiferansiye karsinoma





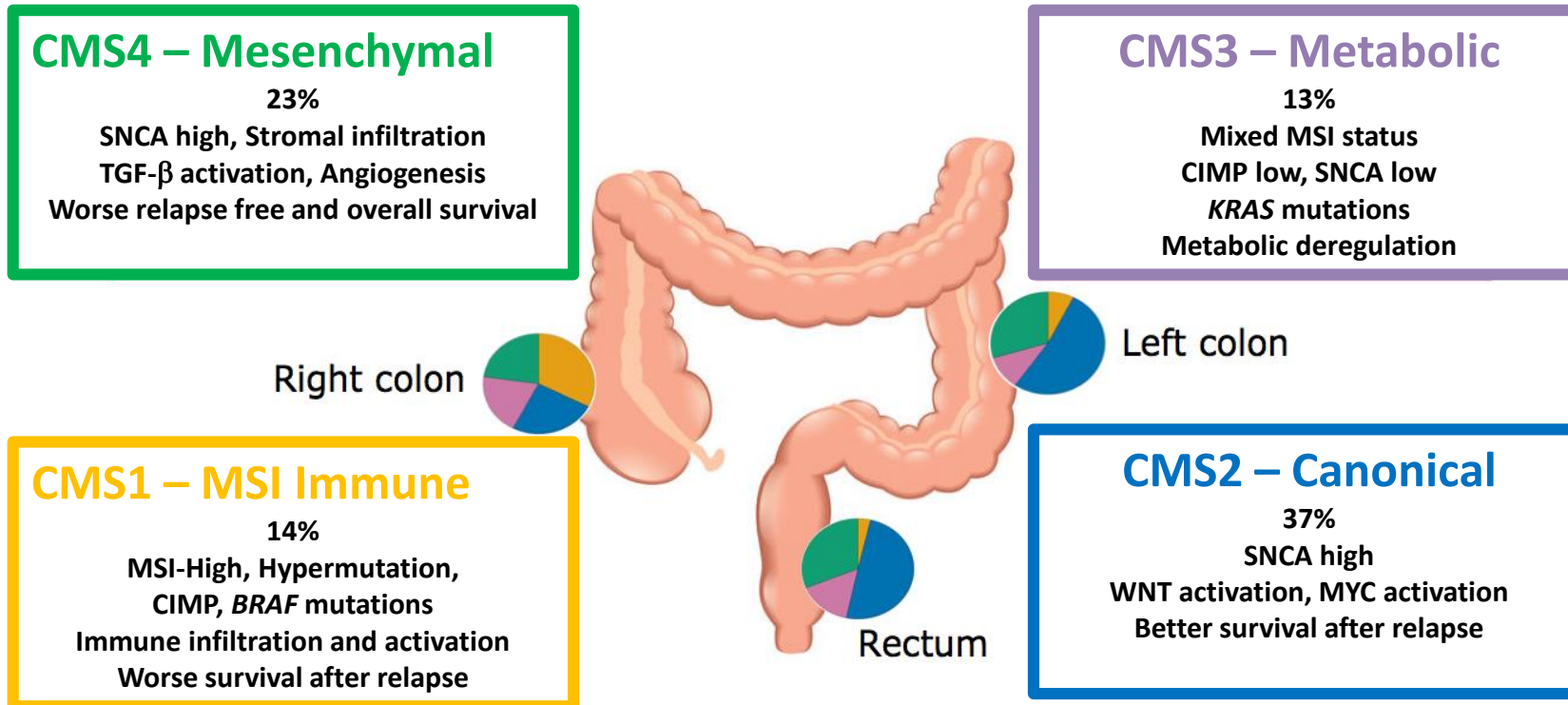


# Proksimal ve distal kolon CA'nın biyolojik davranışı farklı!



# Moleküler subtipler

Guinney et al. 2015 Nat.Med.





# Histological subtypes in CRC

combination of patterns: heterogeneous morphology

