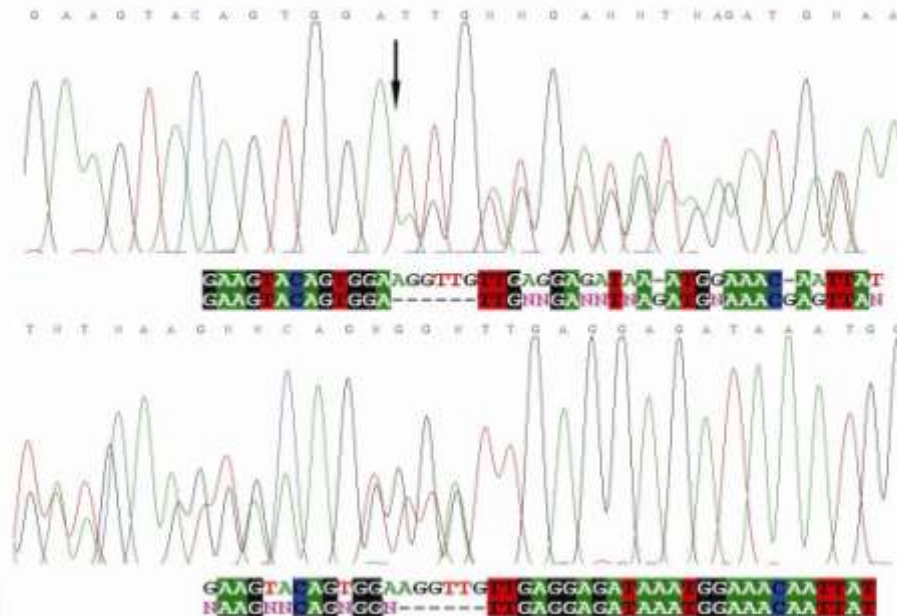


A gasztrointestinális daganatok általános és molekuláris patológiája



Sápi Zoltán
SE I. Sz. Patológiai és
Kísérleti Rákkutató Intézet



Nyelőcső tumorok

Papilloma

Laphám carcinoma (>90%)

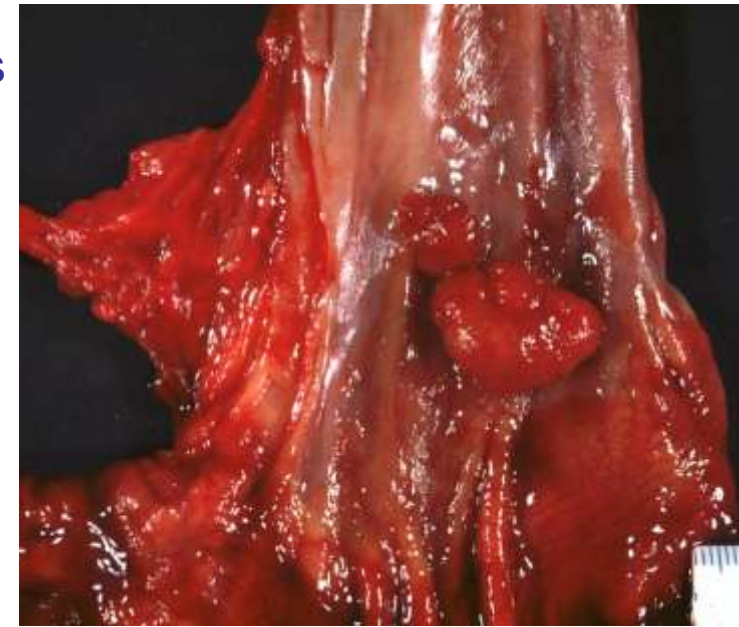
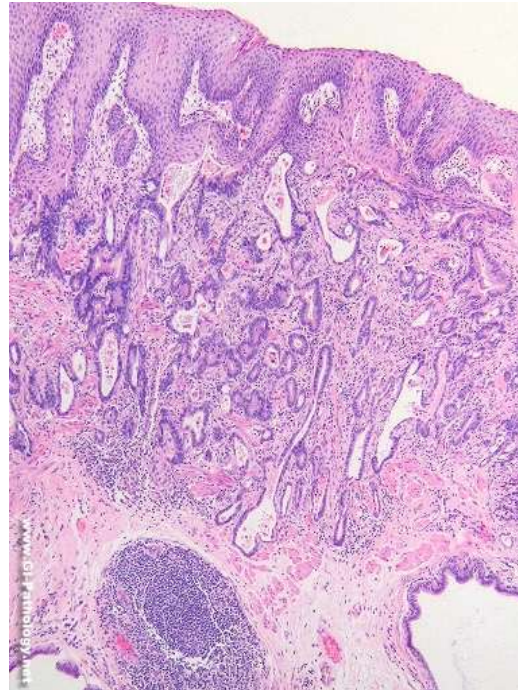
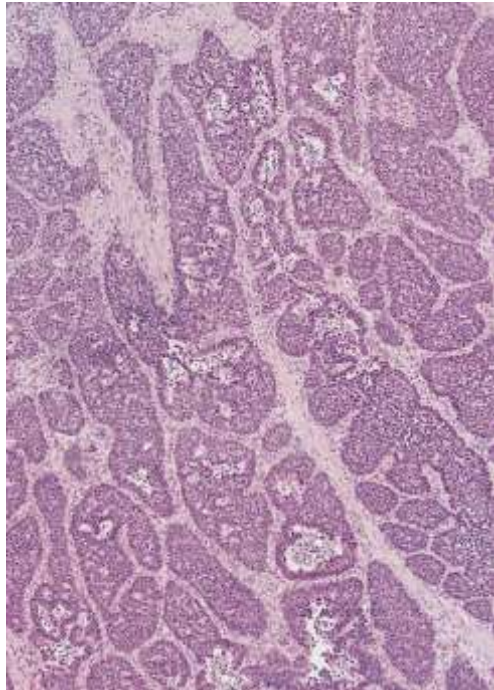
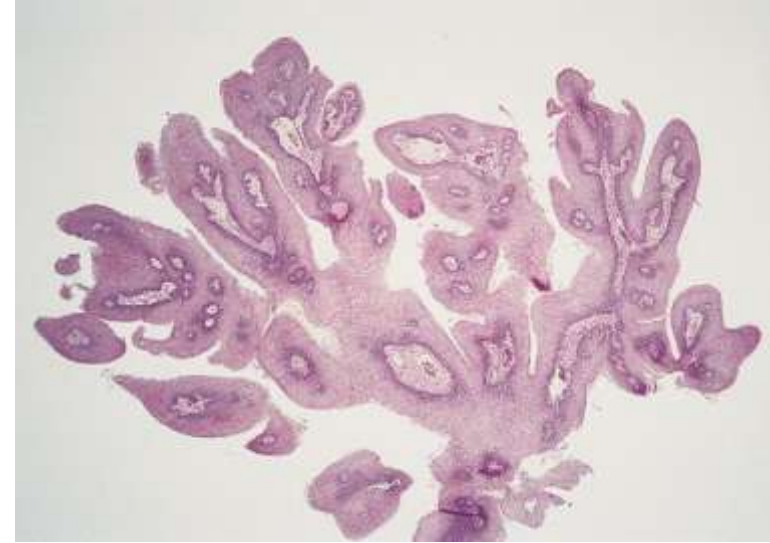
speciális formák:

- verrucosus cc. (nehéz dg., jobb prognózis)
- orsósejtes cc. (sarcomatoid jellegű komponens, de CK +)
- basaloid laphám cc.

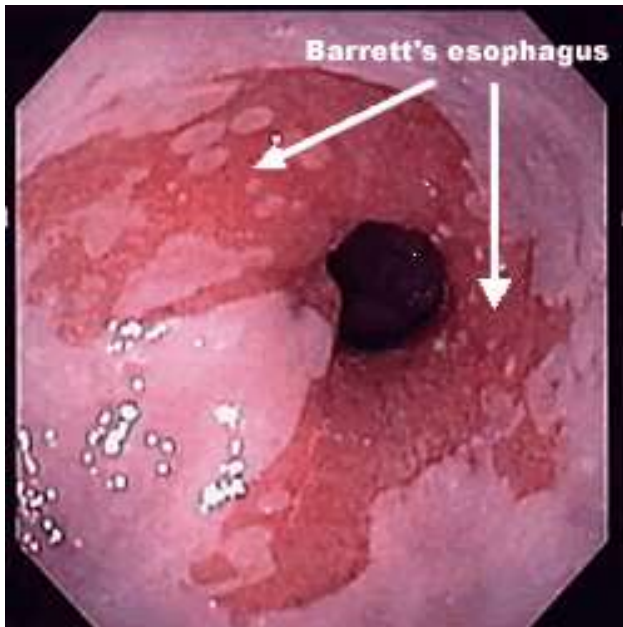
Adenocarcinoma (<10%)

csaknem mindig Barrett-metaplasia talaján

Ritka tumorok: lymphoma, mesench. tu., metastasis



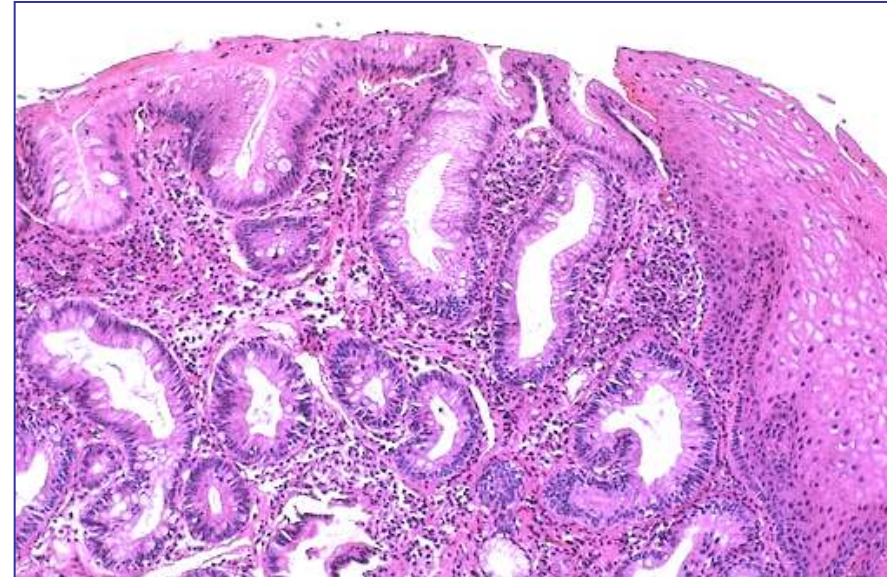
Adenocarcinoma (<10%)
csaknem mindig Barrett-metaplasia talaján



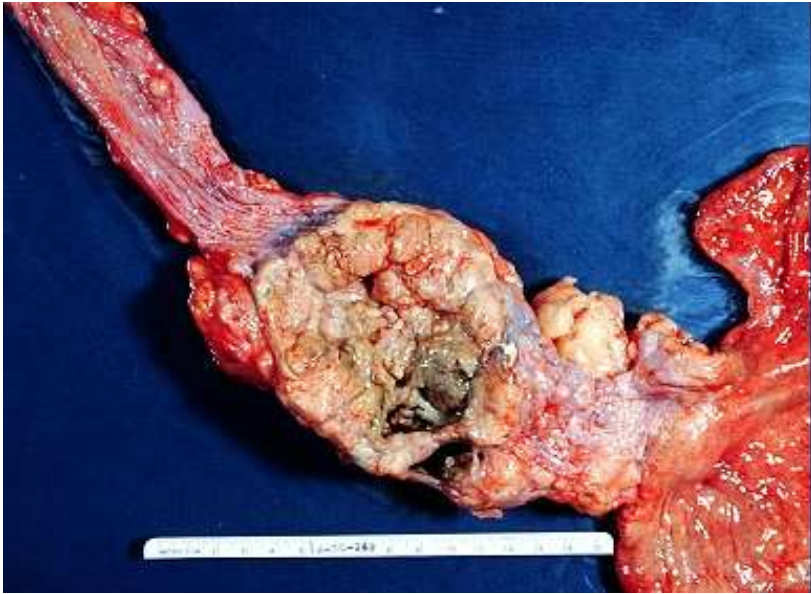
bársonyos,
vörhenyes
mucosa

metaplasticus
collumnáris
epithelium
kehely sejtekkel

dysplasia



Oesophagealis carcinoma



Polypoid gombaszerű; necrotizáló kifeléelyesedő

6/100.000 USA-ban – 1-2% összes halál
100/100.000 Kínában és Iránban ~ 20%

Etiologia:

Dohányzás + alcohol

Gomba contaminatio

Reflux oesophagitis

Barret esophagus

Histologia:

Squamous cell carcinoma

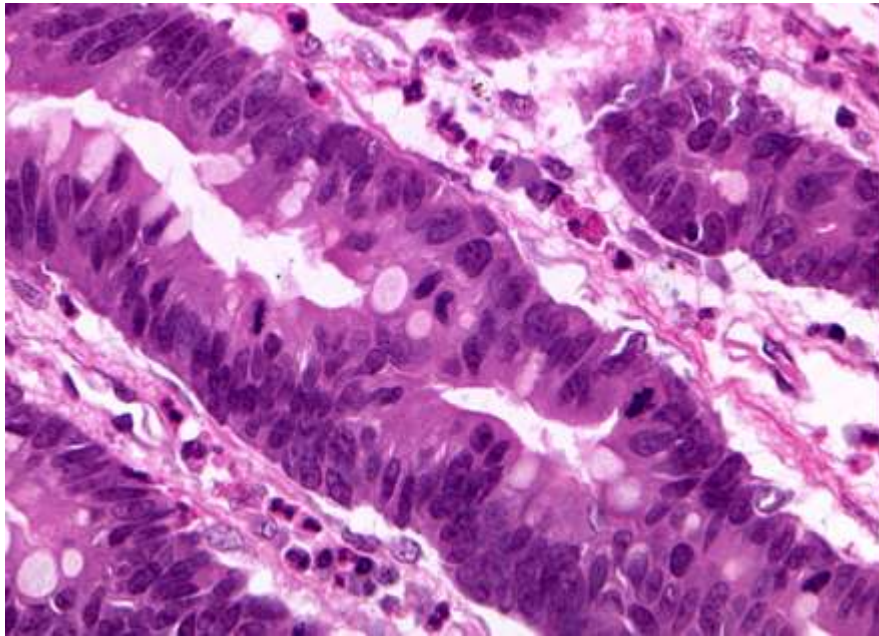
Adenocarcinoma

Komplikációk:

Mechanicus strictura (cachexia)

Tracheo-esophagealis fistula

Mediastinitis



Gyomor tumorok

Gyomor polypusok

A/ Epithelialis

neoplasticus:
(ritkák)

adenoma
- tubulare
- villosum

nem neoplasticus:

hyperplasticus (leggyakoribb)
hamartomatosus

- Peutz-Jeghers
- juvenilis
- fundus mirigy polypus
- foveolaris polypus

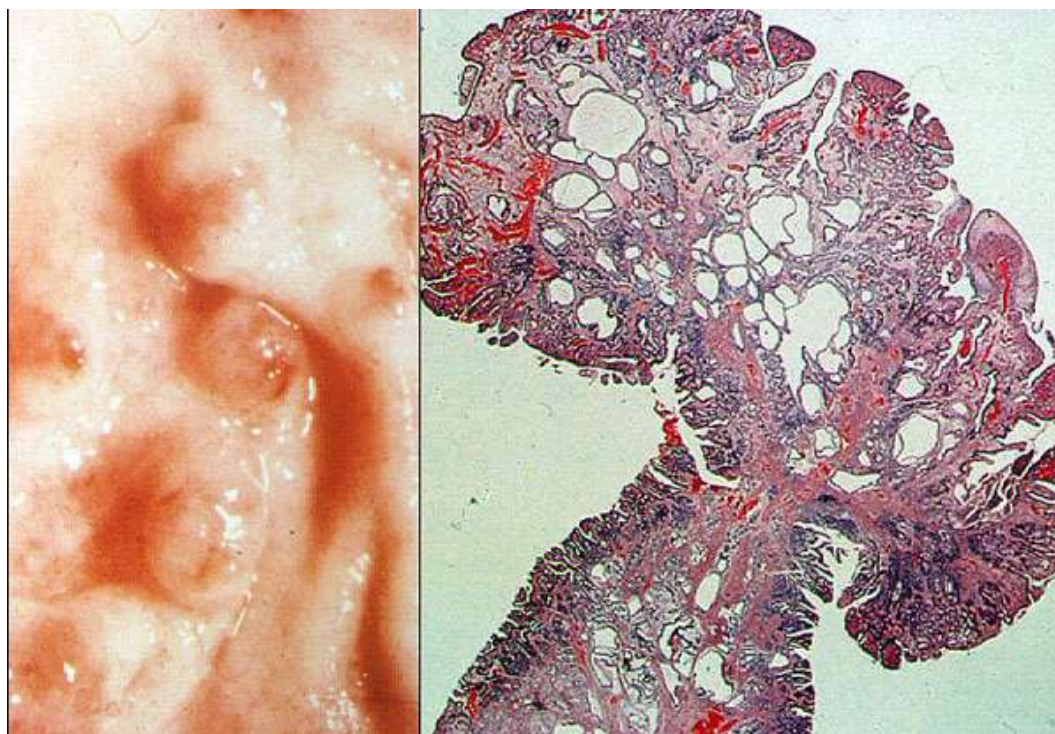
inflammatoricus

heterotopiás (pl. pancreas)

B/ Nem epithelialis (GIST, stb.)

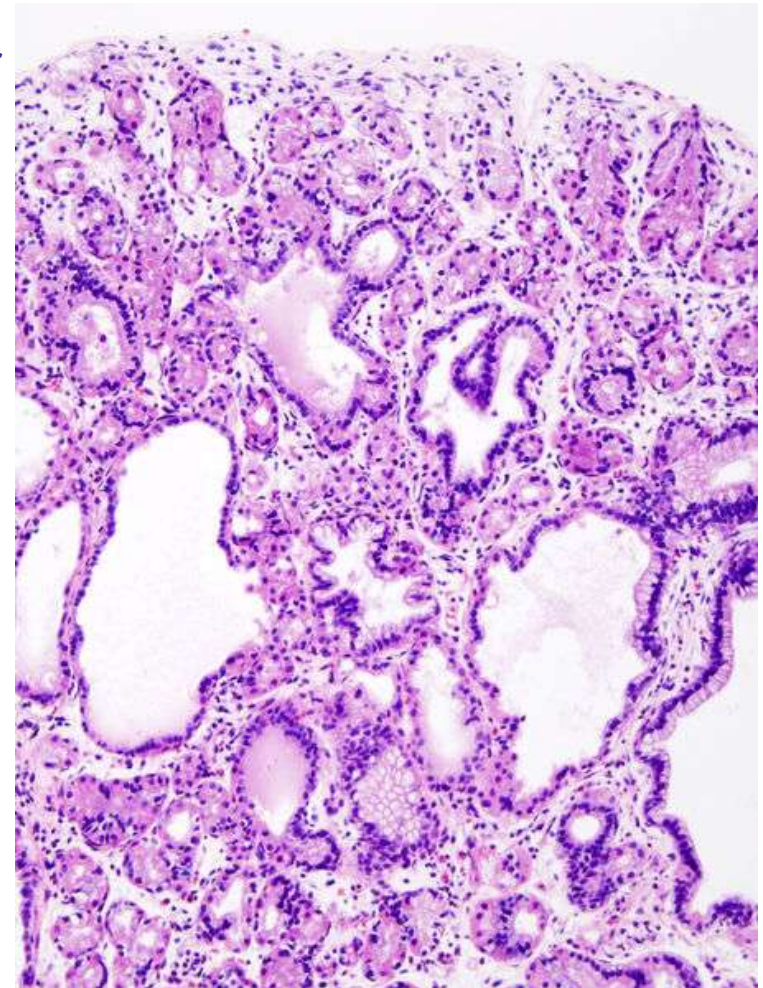
Polypus hyperplasticus ventriculi

- gyakori, ált. antrumban, H. pylori asszociált
- sessilis vagy nyeles, ált. <2 cm
- döntően a foveolaris réteg szélesedett ki
- kanyargós, erősen különböző tágasságú mirigyek
- egysoros, monomorph, nyáktermelő hengerhám
- gyakori az erosio és intestinális metaplasia
- nem praecancerosis



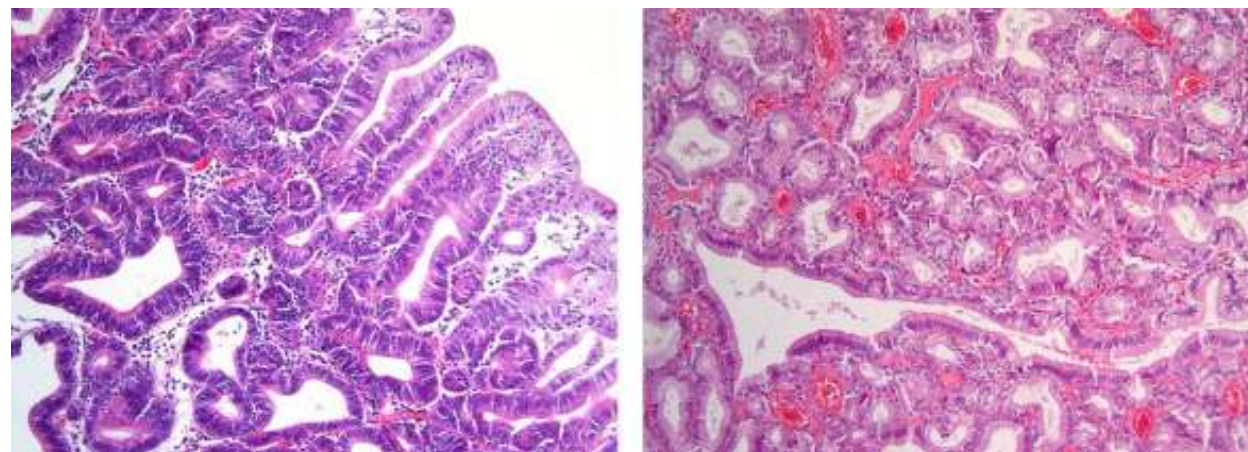
Fundus mirigy polypus

- fundus/corpus, ált. nem *H. pylori* asszociált
- ált. sessilis, kicsi, gyakran multiplex
- döntően a specializálódott fundus típusú mirigyek proliferációja
- közöttük cysticusan tágult, nyáktermelő henger köbhámmal bélelt mirigyek
- nem praecancerosis (sporadikus esetben)



Adenoma ventriculi

- ritka
- ált. >2cm, polypoid vagy „flat”
- tubularis, villosus
- szöveti képe: mint a vastagbél adenomának (többmagsoros hengerhám, cytoplasmaticus basophilia)
- dysplasia/in situ cc.: mint a vastagbél adenoma esetén (súlyos dysplasia/ in situ cc. esetén 1 éven belül 60-85%-ban invazív carcinoma!)
- adenocarcinoma in polipo: ált. intestinális típusú, submucosa infiltráció vagy nem éppen történt **eltávolítás esetén rezekciós műtét javasolt**



Neuroendocrin tumorok

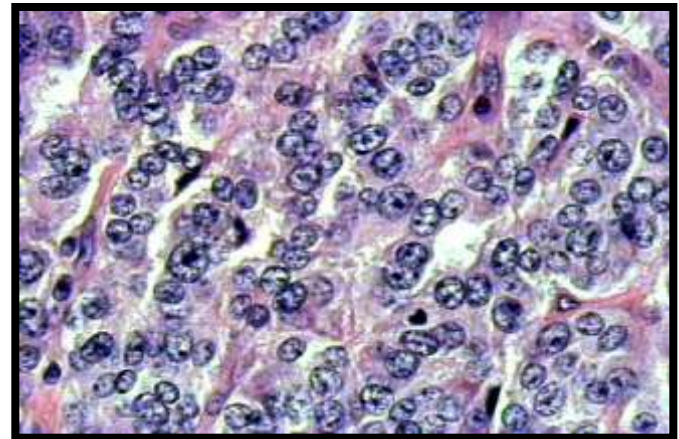
Neuroendokrin (APUD) sejtek

Neurotransmitter, neuromodulátor vagy neuropeptid termelése

Dense core neuroszekrécións granulumok jelenléte, melyekből a hormonok exocytosisal távoznak

Axonok és synapsisok hiánya

NE markerek jelenléte



| WHO 1980 GEP-NET | WHO 2000 GEP-NET | WHO 2010 GEP-NET |
|---|--|--|
| 1. Carcinoid | 1. Jól diff. NE tumor (WDNET) - Adenoma - G1 - Bizonytalan természetű/ borderline - G2 | 1. Jól diff.NET G1 2. Jól diff.NET/C G2 |
| | 2. Jól diff. NE cc.-G3 (WDNEC) | |
| | 3. Rosszul diff. NE cc. /kissejtes cc. (PDNEC)-G3 | 3. Rosszul diff.NEC G3 kis/nagysejtes |
| 2. Mucocarcinoid Kevert carcinoid-adenocarcinoma | 4. Kevert exocrin-endocrin cc. (MEEC) | 4. Kevert adenoneuro-endocrin cc. (MANEC) |
| 3. Pseudotumor lézió | 5. Tumorszerű lézió (TLL) | 5. Tumorszerű lézió (TLL) |

Neuroendocrin gyomor tumorok

| | Hypergastrinemia | Gastric Acid Secretion | Typical Size, cm | No. Tumors | Clinical Features |
|---|--|-------------------------------|-------------------------|-------------------|--|
| Type 1 (in setting of chronic atrophic gastritis type A) | Yes (as a result of achlorhydria) | Low | <1 | Multifocal | Rarely invasive; endoscopic removal often adequate |
| Type 2 (in setting of ZES) | Yes (as a result of ectopic gastrin secretion) | High | <1 | Multifocal | Rarely invasive; may respond to somatostatin analogs |
| Type 3 (sporadic) | No | Normal | >1 | Solitary | Frequently invasive and metastatic |

Type 1: 80% - G1/2

Autoimmun gastritis: Parietalis sejtek csökkennek:
Antrumban G-sejt stimuláció: Korpusban ECL-sejtek: Hyperplasia,
majd multiplex tumorok, „**microcarcinoidosis**”

ECL, EC, Somatostatinsejtek

Endoscopos eltávolítás, antrectomia

Type 2: 3%: **MEN-1/ZES assz.** Typ2-NET: corpus-fundus - G1/2

MEN-1 gastrinoma a duodenumban (Zollinger-Ellison syndr.)

Multiplex, <1cm, tumormentes helyen ECL-hyperplasia

Type 3: 15%: „**sporadikus NET**”: normalis gastrinszint - G1/2

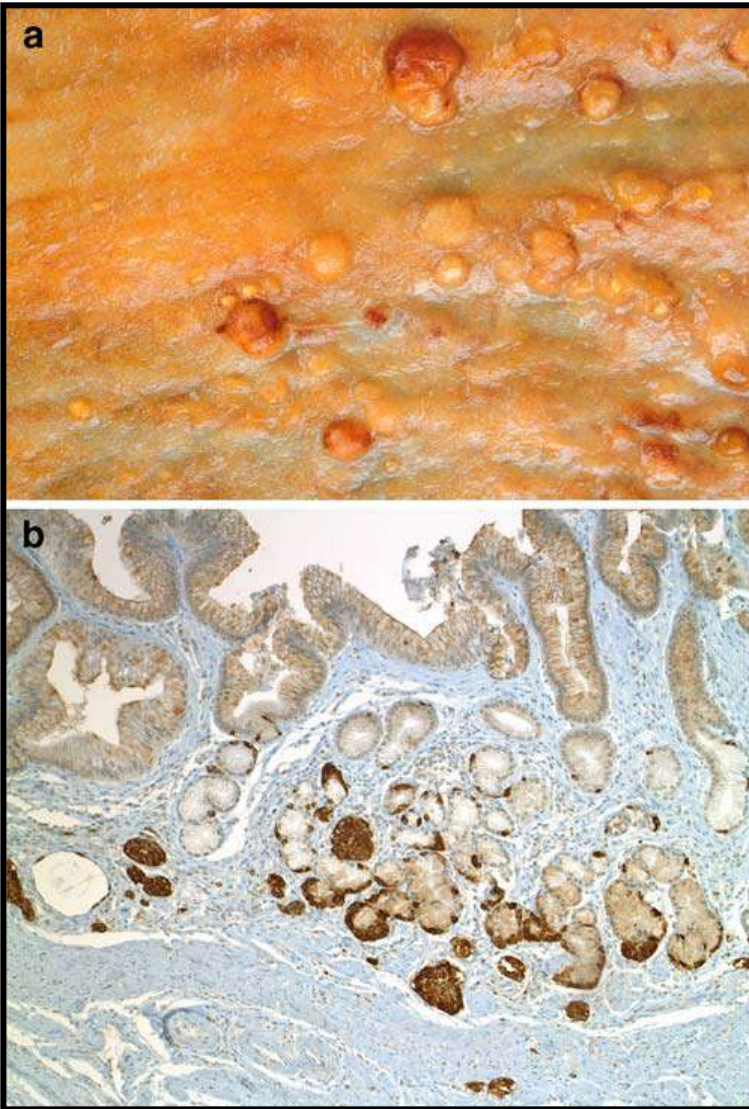
50 év, nincs spec. lokalizáció, nincs mellette ECL sejtes hyperplasia

Carcinoid syndroma

Type 4: nagyon ritka, rossz prognózis: rosszul diff. (G3)

Idős férfiak, 5-7cm, metastasis a diagnózis idején

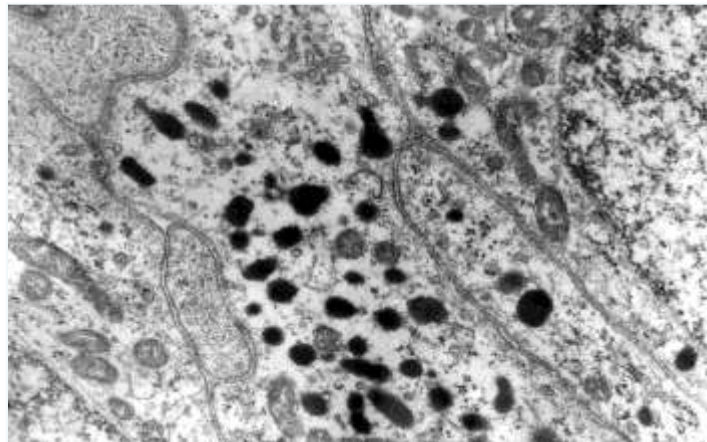
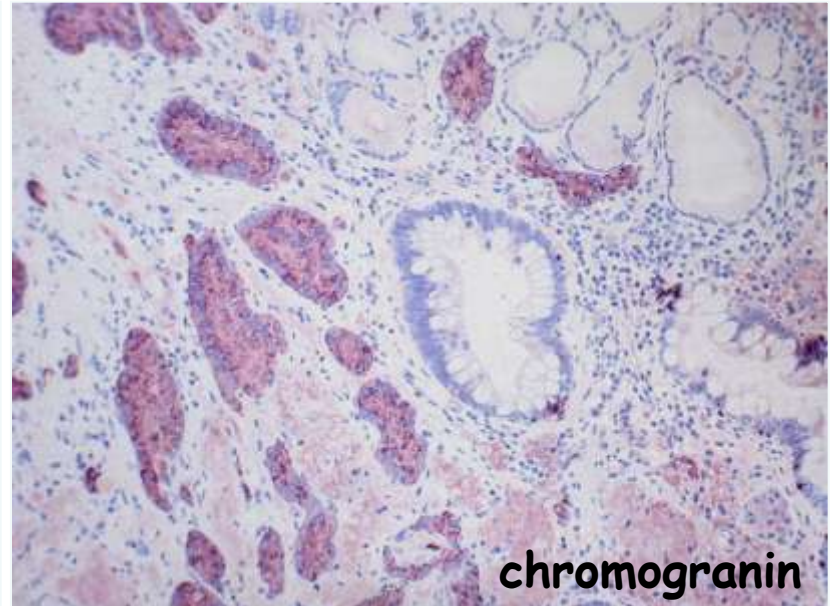
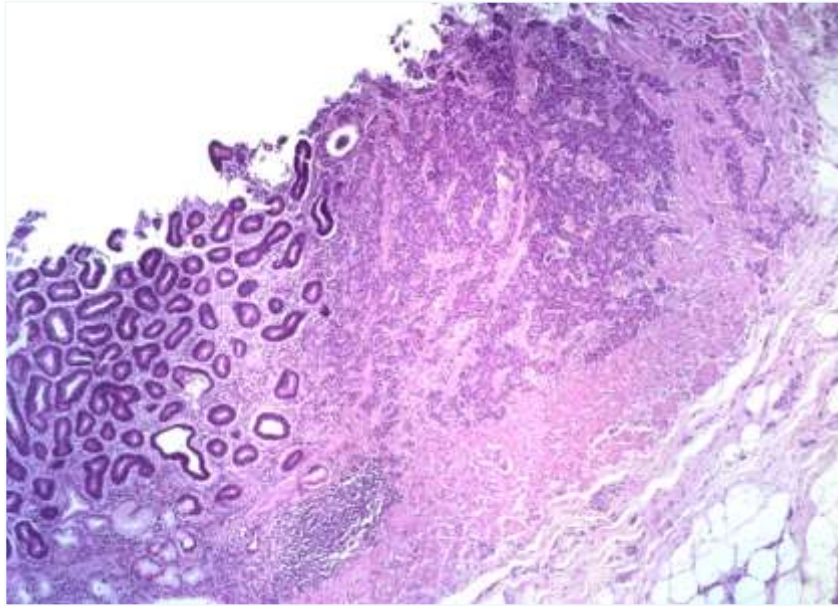
Type 1 gyomor NET



- Gastric carcinoids after **long-term use of a proton pump inhibitor** (Jianu et al, AP&T, 2012)

- PPIs - hypoaciditás – hypergastrinaemia: NE hyperplasia, tumor (és Fundic gland polyp)
- PPI felfüggesztése után visszafejlődik

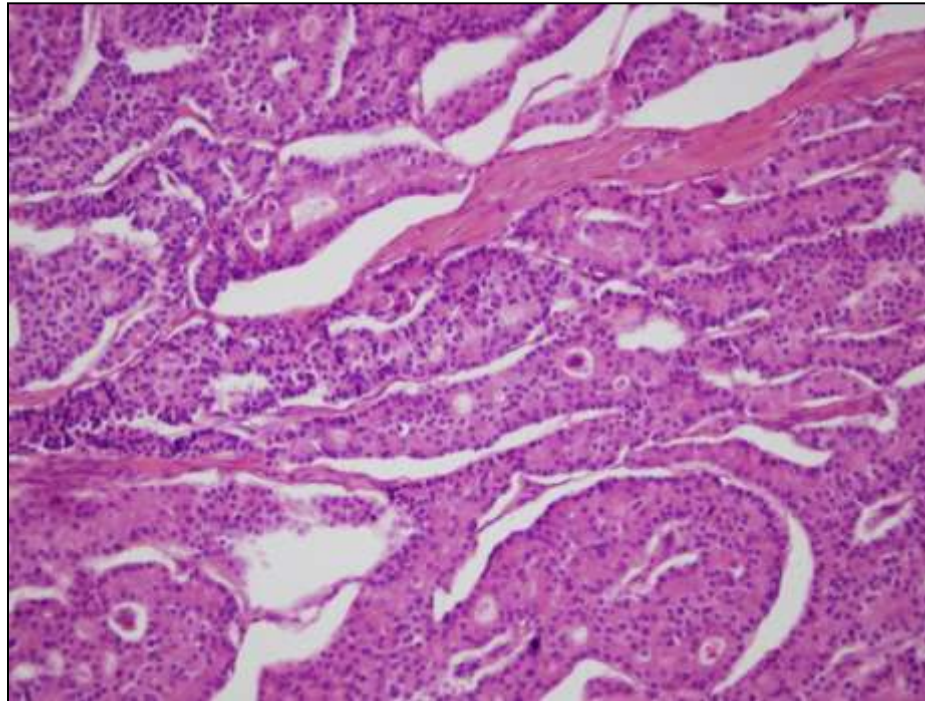
ECL (enterochromaffin-like) sejtes carcinoid fundusban



Gastrinoma antrumban / prox. duod.-ban / pancreas

G-sejtek, ált. kisméretű

Gastrin – parietalis sejtek hyperplasiaja - ZES



Jejunum, Ileum, Meckel divertikulum

Főként a distalis ileumban (EC sejtek)

50-70 év

Polyposus vagy lapos, 40%-ban multiplex (0,5-3 cm),
>2 cm 100%-ban ad metastasisist

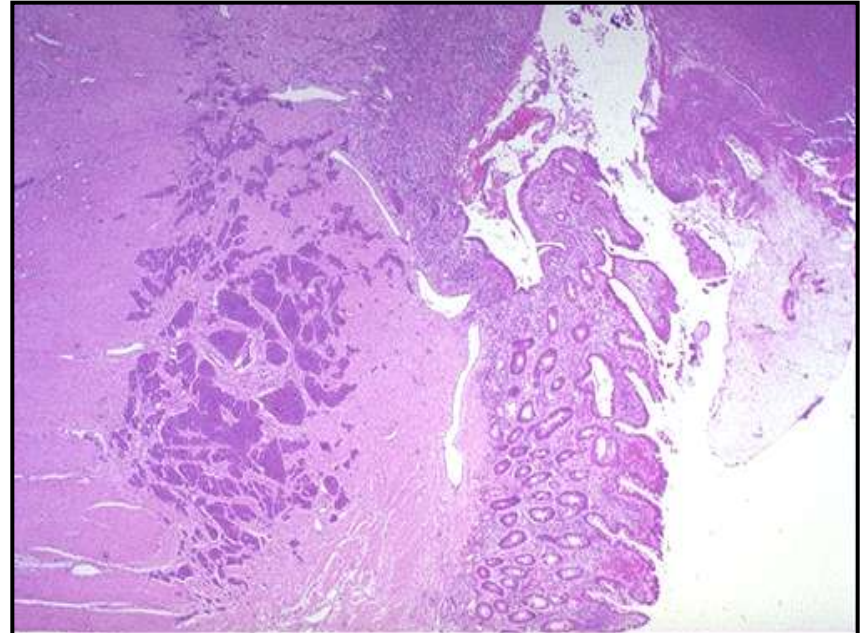
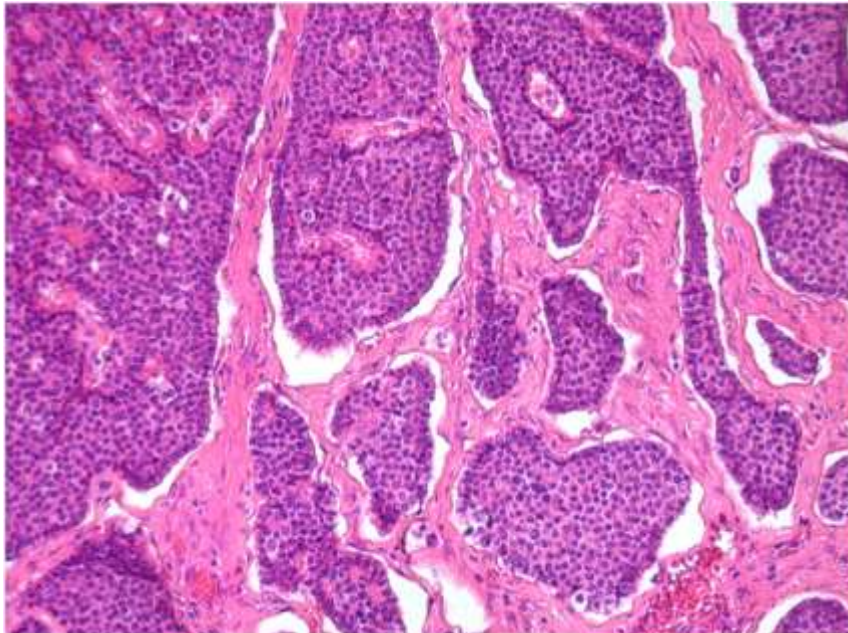
Insularis, solid

Kifejezett neostroma (FGF termelés)

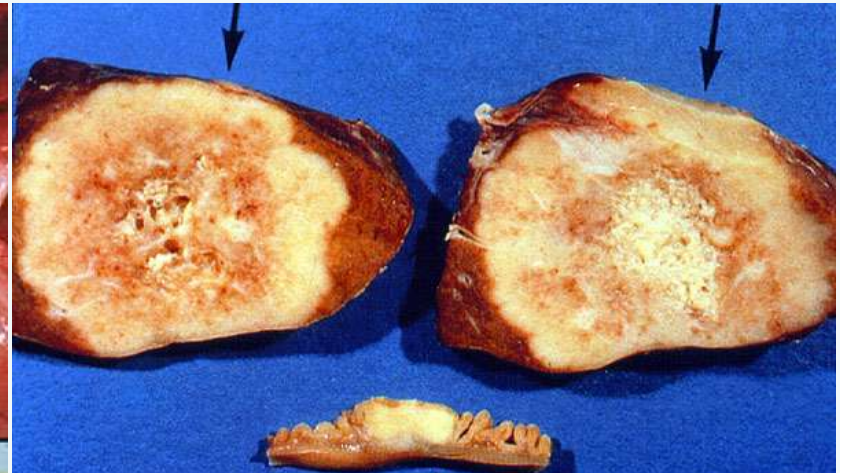
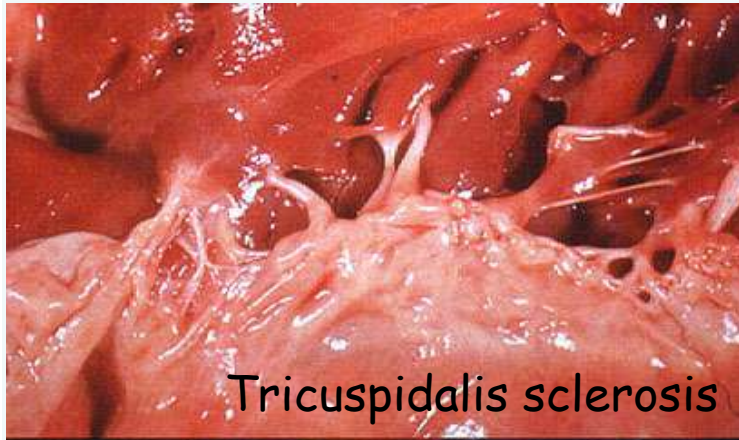
Serotonin és Substanz-P szekréciót

(Doppelexpression), Kallikrein, bradikinin

20%-ban funkcionáló: Carcinoid syndroma (ha
májmetastasis (serotonin itt lebomlik) van)

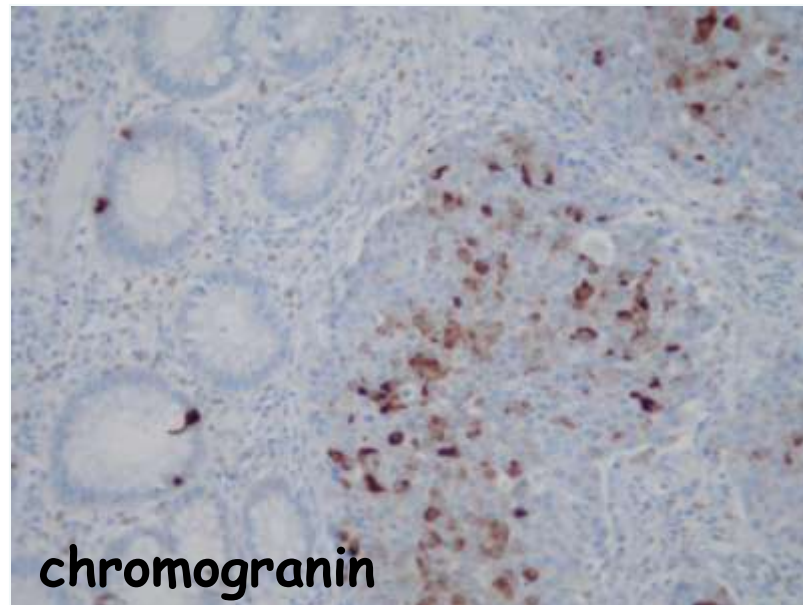
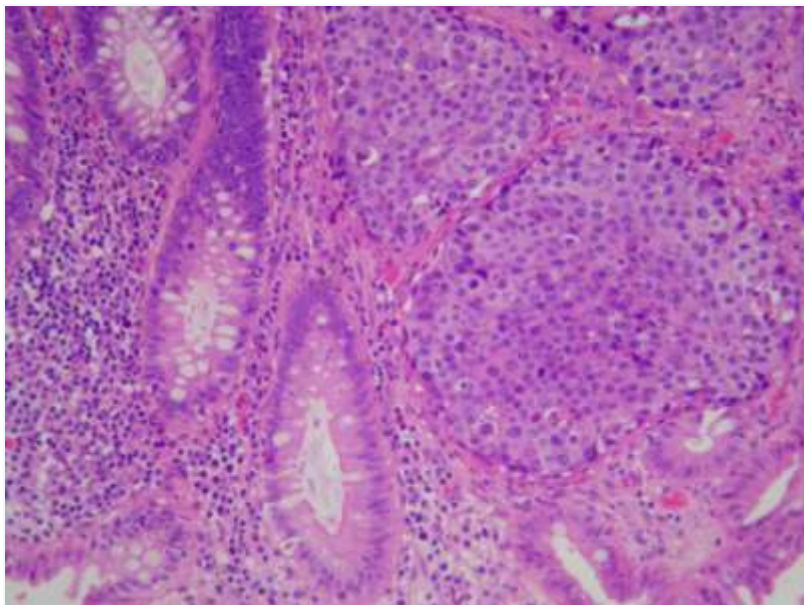
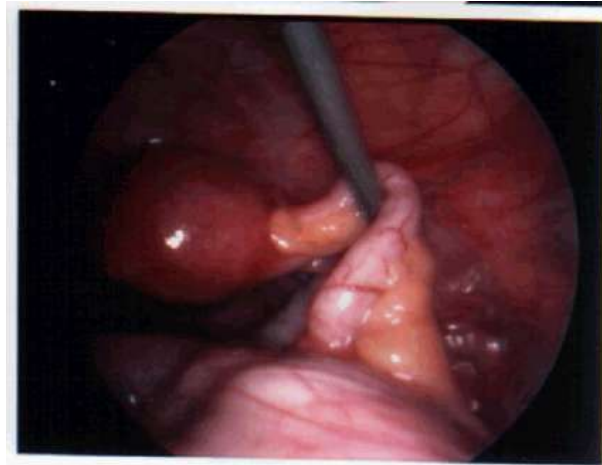


Carcinoid syndrome



APPENDIX

- NET a **leggyakoribb appendix daganat**
 - 40 éves nők, gyerekek
 - Klinikum: acut appendicitis
 - 1-2 cm distalis részen
 - 2% regionális nyctsm áttét
 - Insularis szerkezet
 - Serotonin (**EC** sejtek), Substanz P
-
- Carcinoid syndroma nagyon ritka (májáttét)



COLON, RECTUM

- 50-70 ÉV
- Colon: ritka, 3-4 cm polyposus, kifekélyesedett
- Rectum: 1-2 cm gyakoribb
- **>2 cm: 82% metastasis**
- Serotonin termelés, de Carcinoid syndroma ritka
Glukagon és PP sejtes lehet

Somatostatin analóg kezelés

Funkcionáló daganatok

Metastaticus daganat progressziója esetén,
függetlenül syndrome jelenlététől

Képalkotó eljárások: primer tumor, metastasis

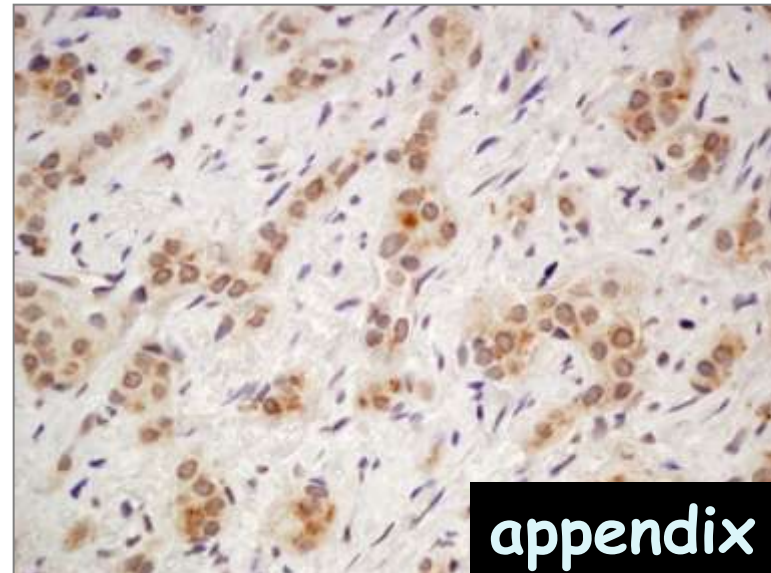
OctreoScan (Indium-111-DTPA, D-Phe-Octreotid) –

Somatostatin-Receptor-Scintigraphy (SRS) – 70-90%, >1 cm

PET-CT (Ga-labeled somatostatin analog) – 93% senz, spec

Radionuclearis (target) Terápia - DOTATOC

Inoperabilis, metastaticus tumorok



Gyomorrák

Praecancerosisok

- CAG (chronicus atrophias gastritis)
- intestinalis metaplasia (sulphomucin pozitív, vastagbél típ.)
- chronicus ulcus
- hypertrophias gastritisek
- gastrectomia (csonk carcinoma)
- dysplasia

Helicobacter pylori infectio 6-szorosára növeli a gyomorrák kockázatot !!

Klasszifikációk

1/ LAUREN:

intestinalis (ált. idősek, polypoid, szöveti kép hasonló a vastagbél tumorokhoz, jobb prognózis)

diffus (ált. fiatalabbak, invasiv növekedés, diffus infiltráció és szűk, abortív mirigyszerű strukturák, rosszabb progn.)

kevert forma (kb 50-50%-ban)

3/ WHO:

papillaris

tubularis

mucinosus (>50% mucin termelés)

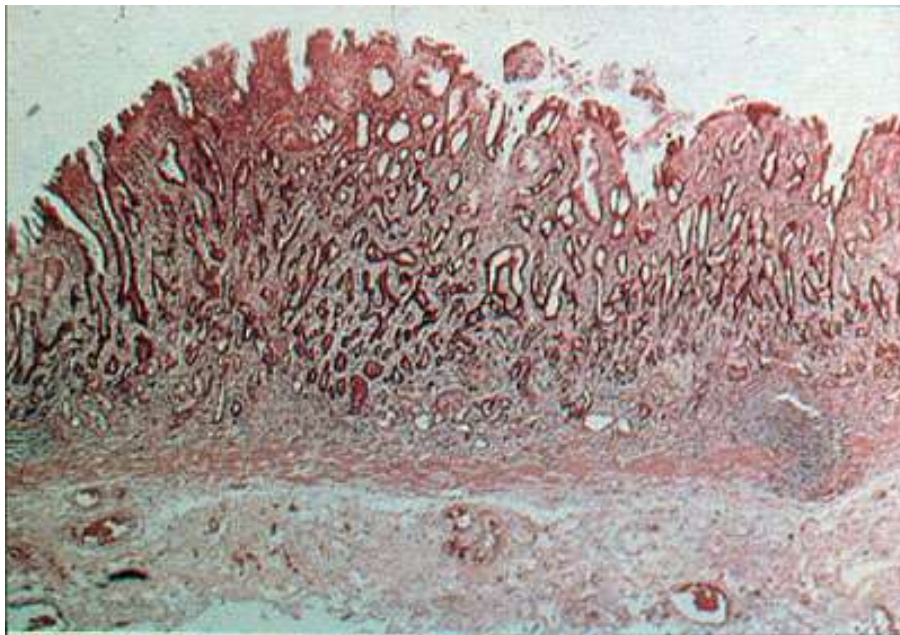
sigillocellularis

laphámrák

kis sejtes cc. (neuroendocrin differenciáció)

differenciálatlan

nem klasszifikálható



Intramucosális carcinoma

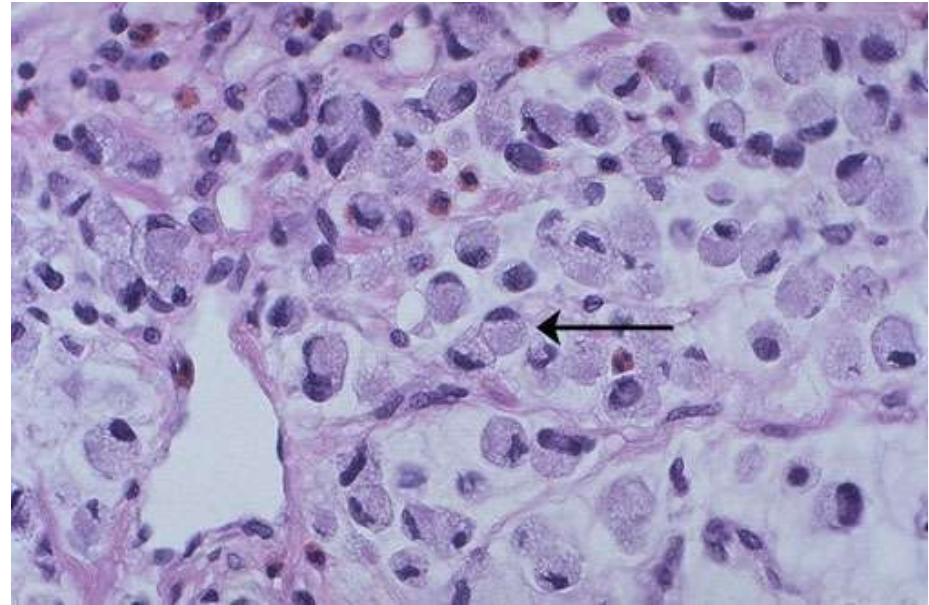
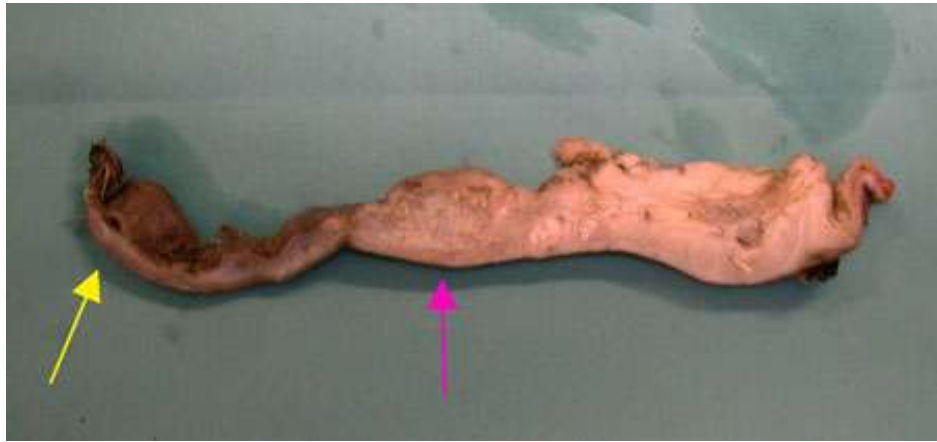
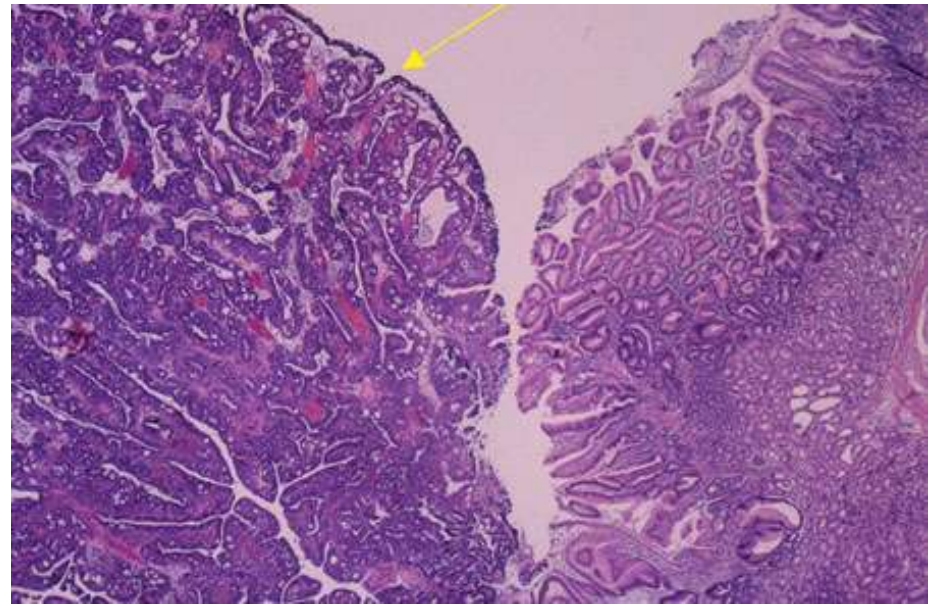
5%- ban metastatizál

5 éves túlélés: 80-95%



Korai gyomor rák: a tumor csak a mucosára és a submucosára terjed, függetlenül a nyirokcsomói metastasis meglététől.

Előrehaladott gyomor rák: submucosa alá terjed, az izmot infiltrálja



Nem epithelialis gyomor tumorok

GIST (leggyakoribb)

Leiomyoma (ritka!)

Schwannoma

Granular sejtes tumor

Glomus tumor

Kaposi sarcoma

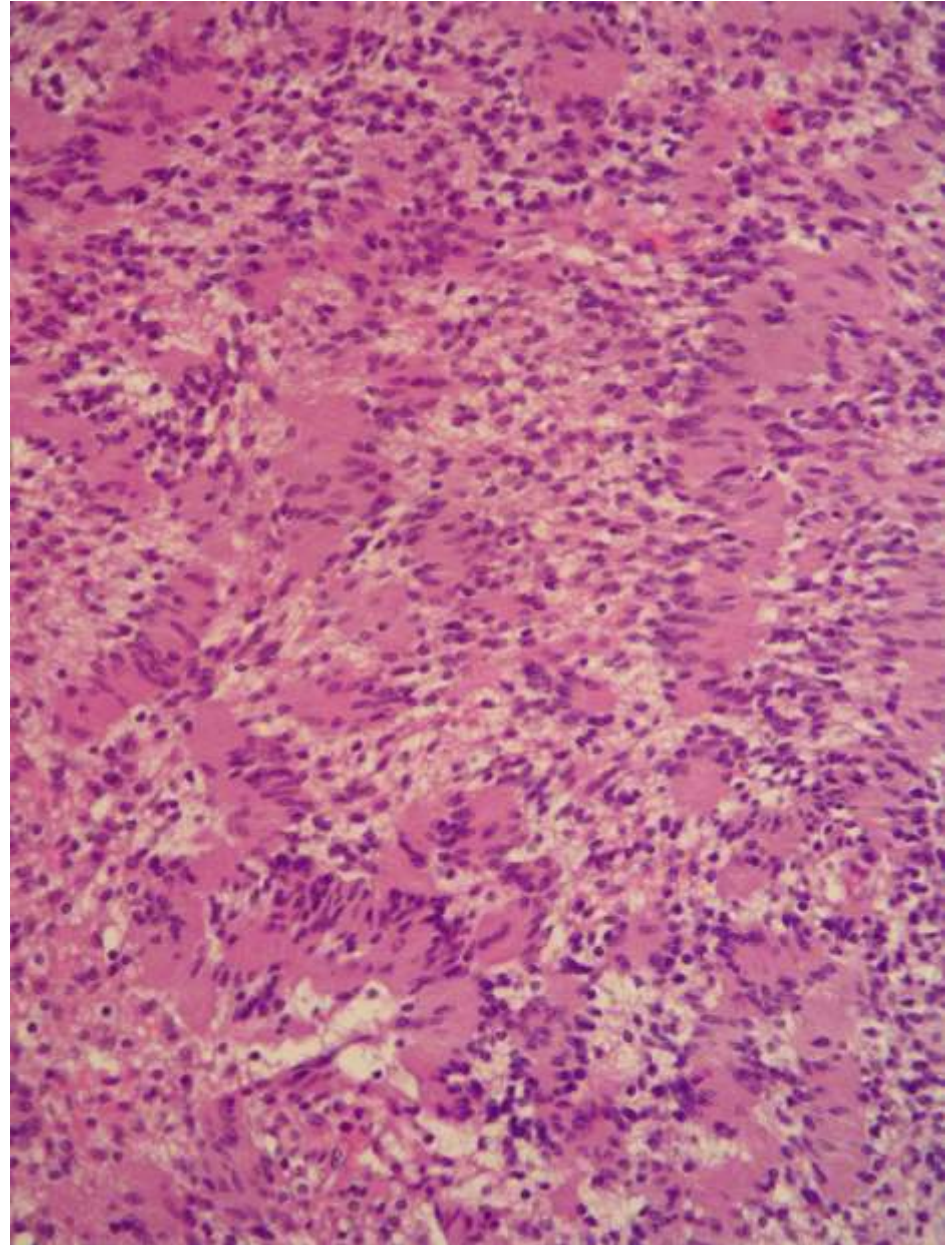
FDC sarcoma

Malignus lymphoma

- diffus, nagy B-sejtes lymphoma

- MALT lymphoma

- Köpenysejtes (mantle cell) lymphoma



MALT LYMPHOMA

DEFINÍCIÓ

Alacsony malignitású diffus non Hodgkin lymphoma, mely a Peyer-plakkok, mesenterialis nyirokcsomók, lép marginalis zónájából, ill. “acquired” MALT-ból indul ki, fenotípusa azokhoz hasonló, és nem sorolható be más ismert lymphoma típusba.

KLINIKUM

- gyomor, ritkán tüdő, belek, nyálmirigy, szem stb.
- gyomor: felnöttek, hasi fájdalom, diszkomfort
- endoszkópia: változatos megjelenés
- autoimmun betegségek, Helicobacter pylori

PATHOGENESIS

- Helicobacter pylori fertőzés (70-90%) (kóroki tényező)
- szerzett (acquired) MALT-ból indul ki
- Helicobacter eradikáció ált. gyógyulást eredményez
(low grade esetek felszínes infiltrációval, antigén dependencia!!!)
- Anti-H.p. T-sejtek szükségessége
- magas malignitású komponens - autonóm növekedés

HISTOLOGIA

- diffus interfollicularis infiltráció
- cellularis heterogenitas
- centrocyta-like sejtek, szélesebb cytoplasma
- kevés plasmocytoid ill. plazmasejt és blast sejt
- lymphoepithelialis laesio
- residualis folliculusok, tüszőkolonizáció

IMMUNFENOTÍPUS

- CD19, CD20, CD22, CD79a pozitív
- felszíni Ig (ált. IgM) pozitív (IgD sosem)
- cytoplasmaticus Ig 40%-ban pozitív
- CD23, CD43 ált. negatív, néha pozitív
- negatív: CD5, CD10, cyclin D1, Bcl-2

DIAGNÓZIS A GYAKORLATBAN

- endoszkópos biopszia: nehéz (diff. dg.: benignus lymphoproliferáció, diffus adenocarcinoma)
- hisztológiai jellemzők fontossága
- immunhisztokémia: T- és B-sejtes markerek (nem elég a biztos dg.-hoz)
- PCR (klonális IgG átrendeződés H.p. fertőzésben is!)
- FISH (transzlokációk kimutatása, vagy chr.3 trisomia - paraffinos anyag)



GENOTÍPUS

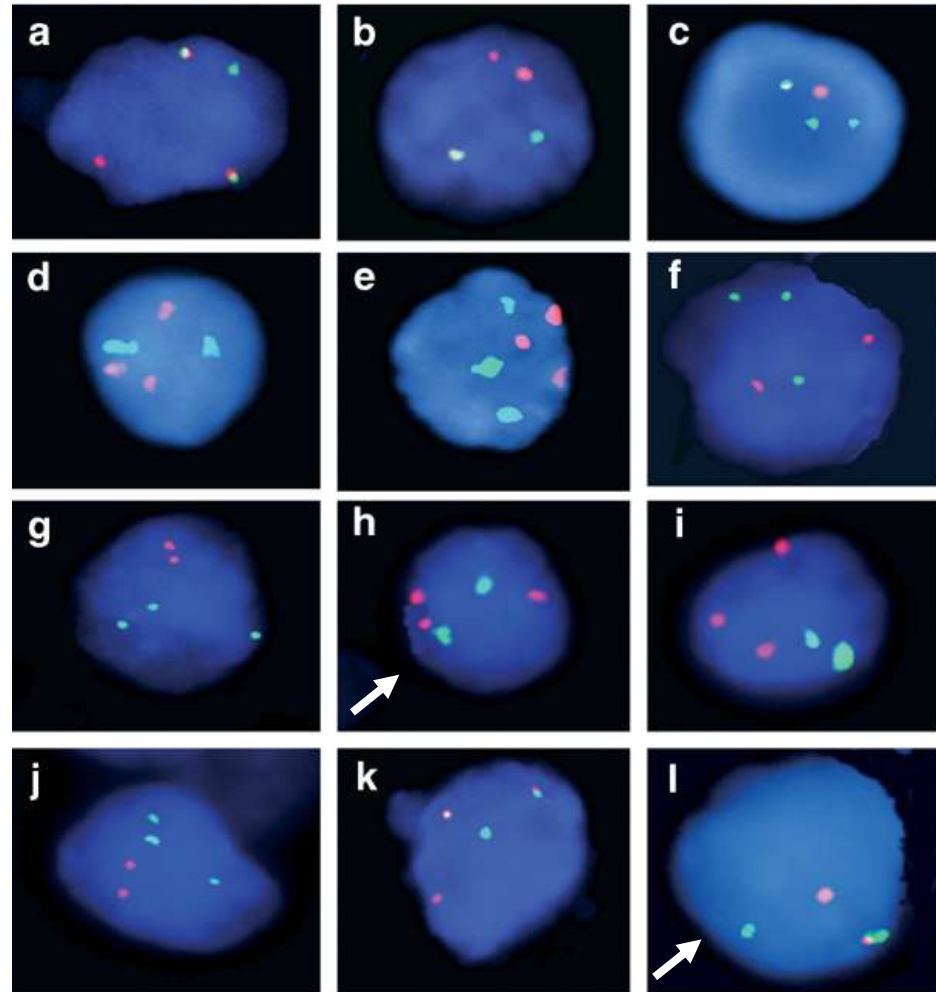
Korai molekuláris események:

- t(11,18) (q21,q21) (~30%)
(API2 gén MALT1 génhez - parakaszpáz)

- 3-as kromoszóma triszómia
- p53 és c-Myc mutáció

Késői molekuláris események:

- t(1,14) (p22,q32)
(Bcl-10 gén transzlokáció/mutáció,
proapoptotikus domén inaktiválódása
mellett az NFkB aktiválás fennmarad)
- p53 inaktiváció, c-Myc aktiváció
- t(8,14), (c-Myc/IgH)
- t(9,14) (p13,q32), (PAX5/IgH)



GASTROINTESTINALIS MESENCHYMALIS TUMOROK, TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

1980. előtt - Leiomyoma, leiomyosarcoma

SMT-UMP

1980. körül - GIST - adaptáció, STUMP

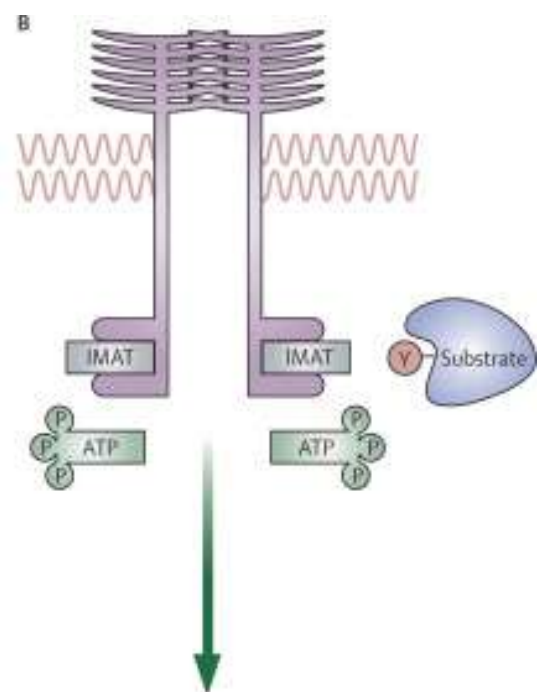
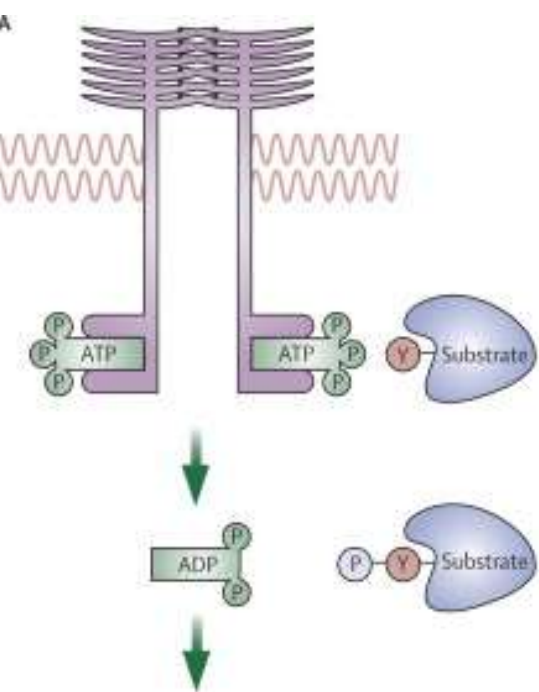
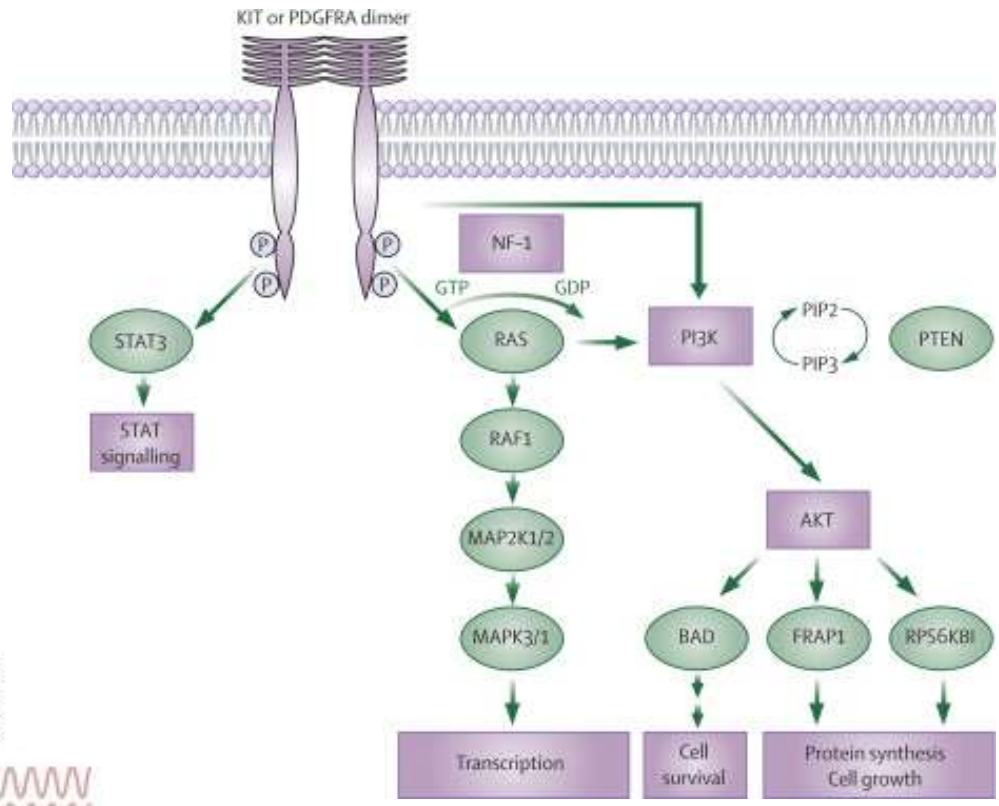
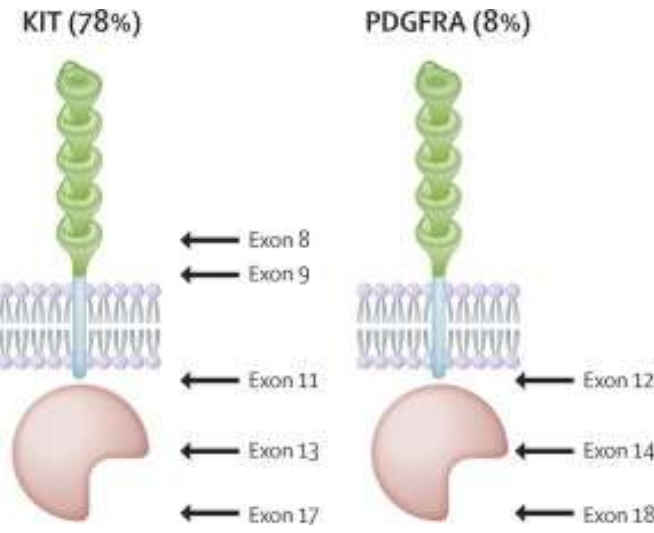
1980. vége

1990. eleje - GANT mint a GIST része

1998. Kindblom: GIPACT

C-KIT (CD-117)

- növekedési faktor receptor, tyrosin kináz funkcióval (3 típus)
- C-kit gén a chr. 4q11-21 szakaszon van
- a C-kit ligandja mint stem cell faktor (SCF), kit ligand (KL), illetve mint mast cell growth faktor (MGF) szerepel
- a liganddal való kötődés után a C-kit dimerizálódik, foszforilálódik és számos downstream signal molekulával kerül interakcióba, ami sejt proliferációhoz és/vagy differenciációhoz vezet



Rubin BP et al, Lancet, 2007; 369:1731-41

C-KIT GÉN MUTÁCIÓ

Germ-line mutáció

**Gain-of-function mutáció
mutáció**

**Familiáris GIST (systemás
mastocytosis)**

Loss-of-function

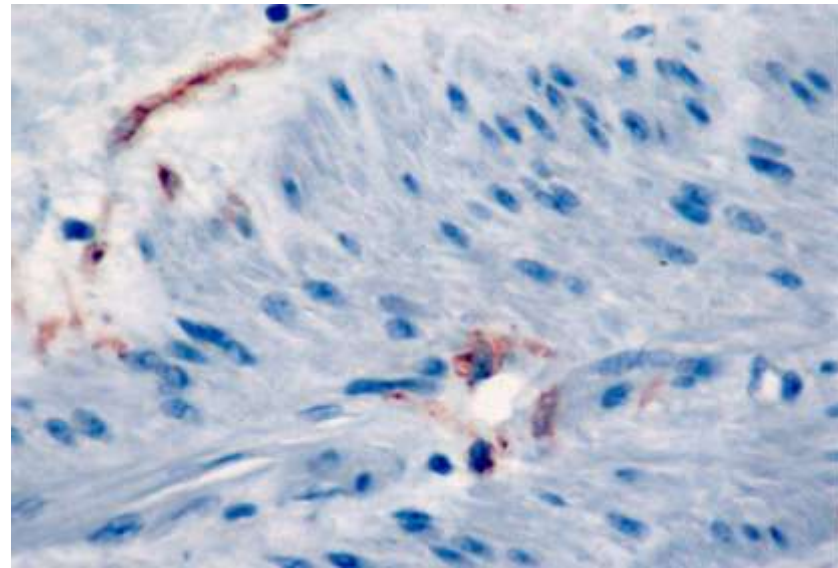
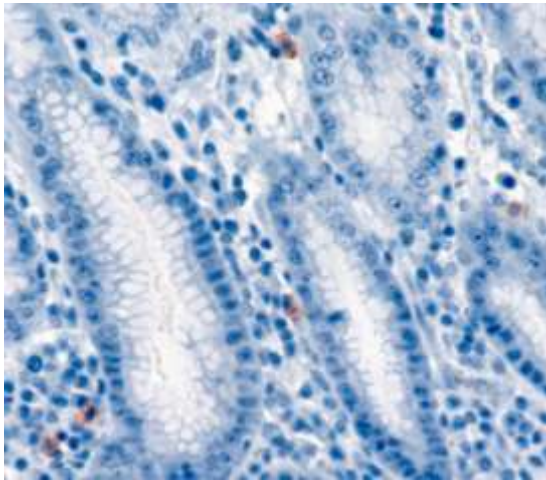
Piebaldismus

Somaticus mutáció (gain-of-function mutáció)

**GIST (sporadicus), mast cell disease, chr.
myeloproliferatív betegségek (ritka)**

C-KIT (CD-117) NORMÁL ELŐFORDULÁSA

- haematopoeticus őssejt, hízósejt (nem basophil), melanocyta, neavussejt, **Cajal-féle intersticialis sejt**, számos epithelialis sejtféleség (emlő, nyálmirigy, verejtékmirigy stb.), oocyták, differenciálatlan spermatogonialis sejtek, ovarium stroma
- haematopoesis, gametogenesis, melongenesis, Cajal-sejtek maturatioja



C-KIT (CD-117) TUMOROKBAN

- **GIST**
- **Melanoma malignum**
- **Kissejtes carcinoma és néhány egyéb carcinomaféleség**
- **Anaplastic large cell lymphoma**
- **Germinalis tumorok**
- **PNET / Ewing**

A GI traktus mesenchymalis tumorai

Gastrointestinalis stromalis tumor - GIST
c-kit (CD117)+, CD34 +, actin +/-, desmin -, S100 -

Leiomyosarcoma
Leiomyoma
Ritka: nyelöcső, rectum
c-kit -, CD34 -
actin +, desmin +

Schwannoma, neurofibroma
és MPNST
Igen ritka
c-kit -, CD34 -/+ , S100++

Más specifikus mesenchymalis tumor
pld. angiosarcoma, paraganglioma

GIST

- **az esetek döntő többsége**
- **igen nehéz a malignitás megítélése (nagyság, hisztológiai paraméterek, DNS, etc.)**
- **széles morfológiai spektrum (orsósejtes, epithelioid sejtes, myxoid, pecsétgyűrűsejtes morfológia)**
- **immun: C-kit (CD-117) pozitívitas, CD-34 gyakran pozitív, actin és S-100 fokális, Desmin negatív, NSE változó**

GIST

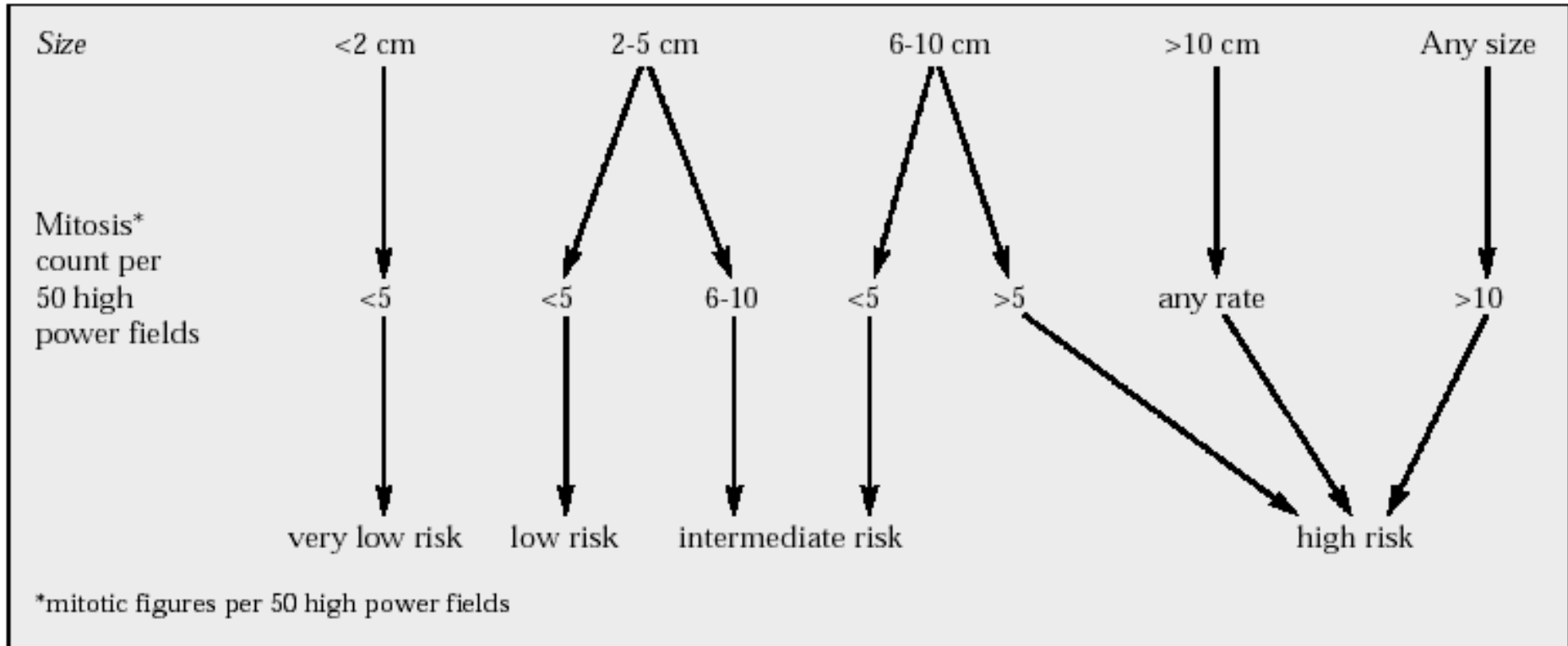
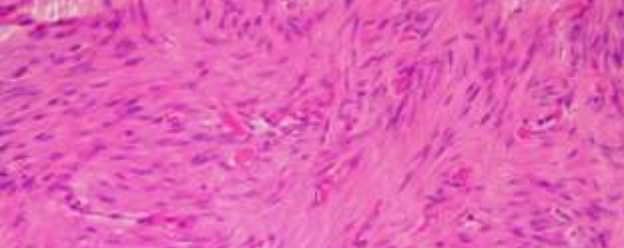


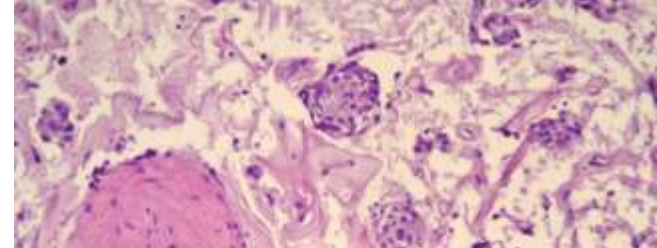
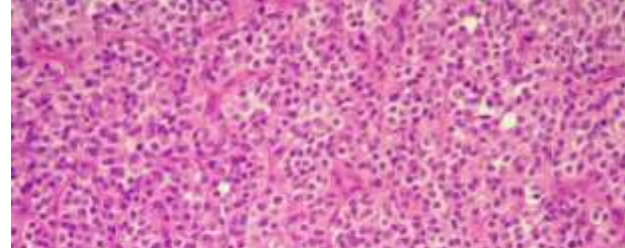
Figure 6. Algorithm based on the consensus approach for assessing the risk of malignancy of GIST reached at a National Institutes of Health workshop held in April 2001.¹⁰

Ki-67↑, AgNOR↑, p27 csökkenés↑, exon 9 mutáció↑
skenoid rostok↓, bcl-2↓

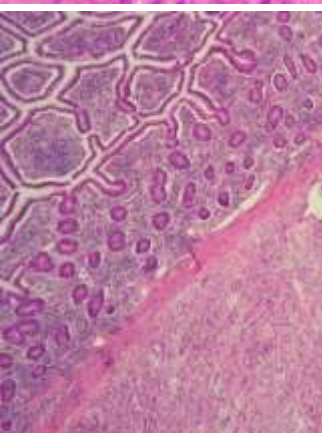
- A GIST-ek nagy része felfedezésekor nagy méretű, azaz a magas rizikójú csoportba tartozik
- Abdominalis mesenchymalis tumor – CD117 reakció elvégzése ajánlott
- „Benignus” és „malignus” GIST helyett javasolt a rizikócsoportha sorolás
- A méret prognosztikai jelentőségű !!
- Kezeléssel az áttétes vagy inoperabilis GIST-ek 50-55%-a részleges remisszióba kerül, 25-30%-a nem progrediál



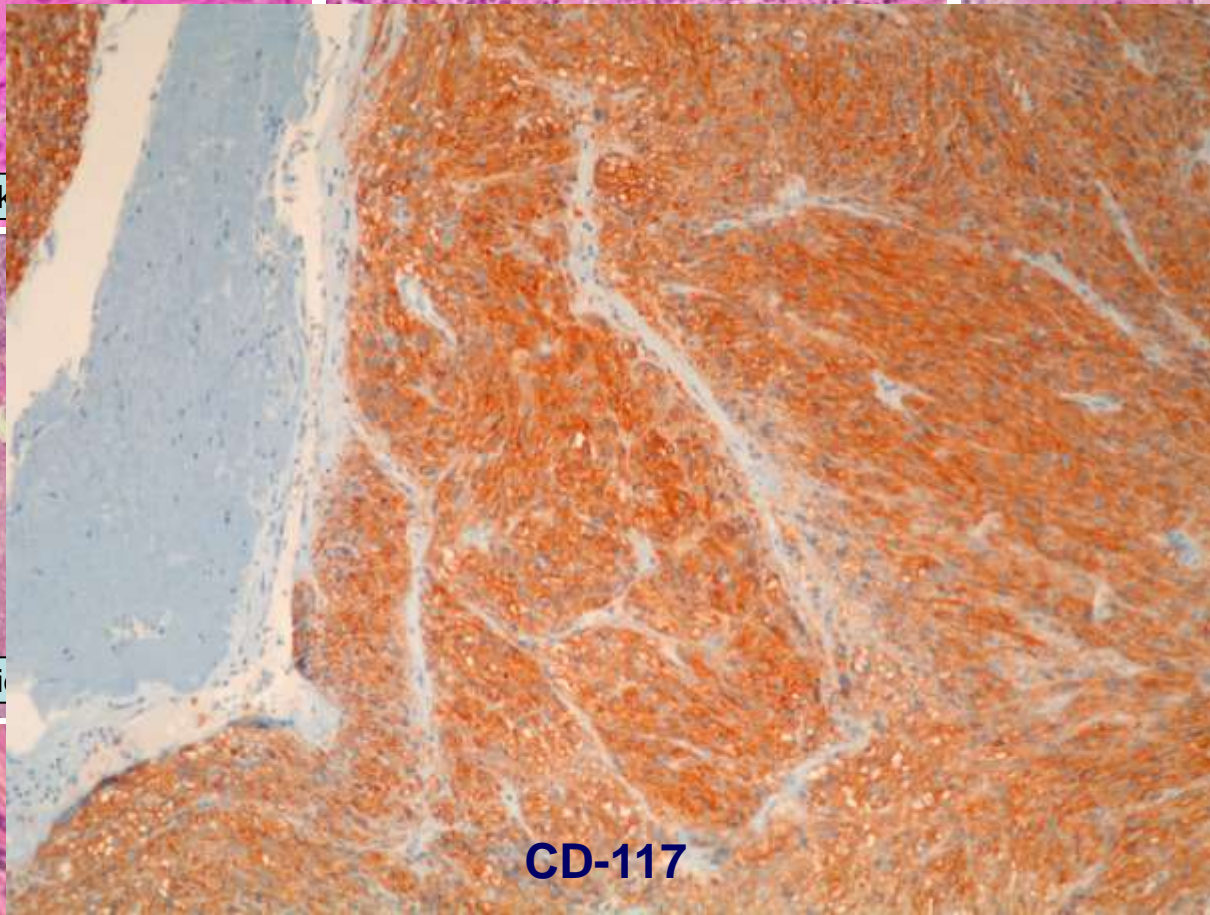
GIST skeinoid rostok



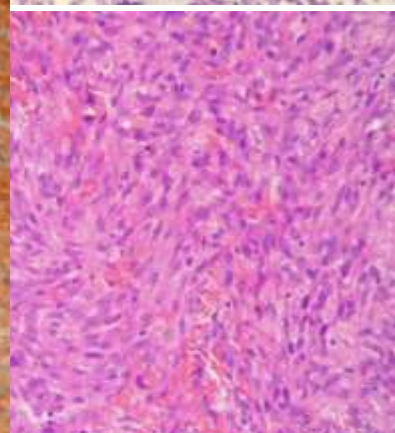
extragastrointestinalis GIST



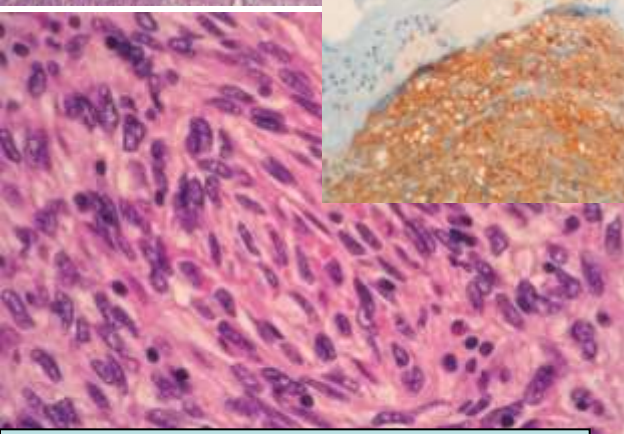
Inflammatoricus fibroid



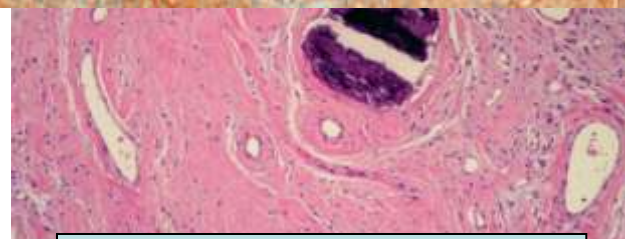
CD-117



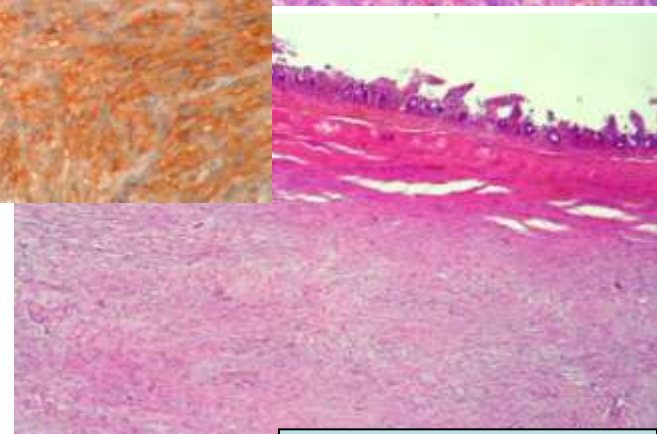
leiomyosarcoma atypicus



Follicularis D. Reticulumsejtes Sarcoma



Calcificáló fibrosus pseudotumor



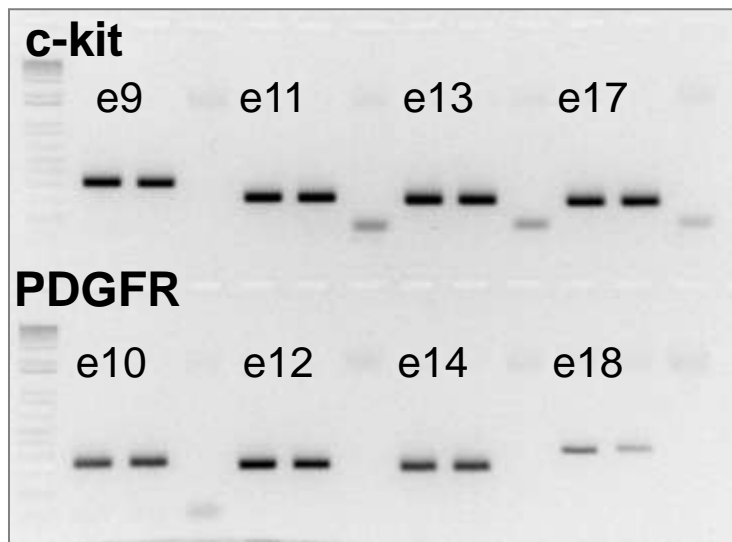
Mesenterialis fibromatosis

Molekuláris diagnosztika

Preoperatív (aspirációs cytologia)

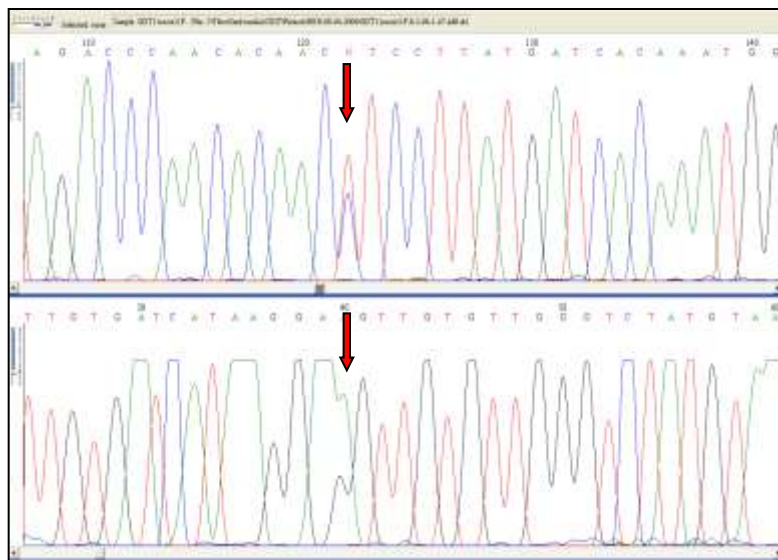
Friss tumorszövet

Paraffinos blokk



Magas rizikójú vagy metastaticus GIST → c-kit: exon 11 és 9

CD117 - és CD34 + GIST → PDGFRA: exon 10, 12, 14, 18



CD117 és CD34 – GI mesenchymalis daganat → c-kit: exon 11, 9, 13, 17
PDGFRA: exon 10, 12, 14, 18

Glivec rezistens daganat → c-kit: exon 11, 9, 13, 17, 14

Diagnosztikus esetek: 32

Nem GIST: 9 eset

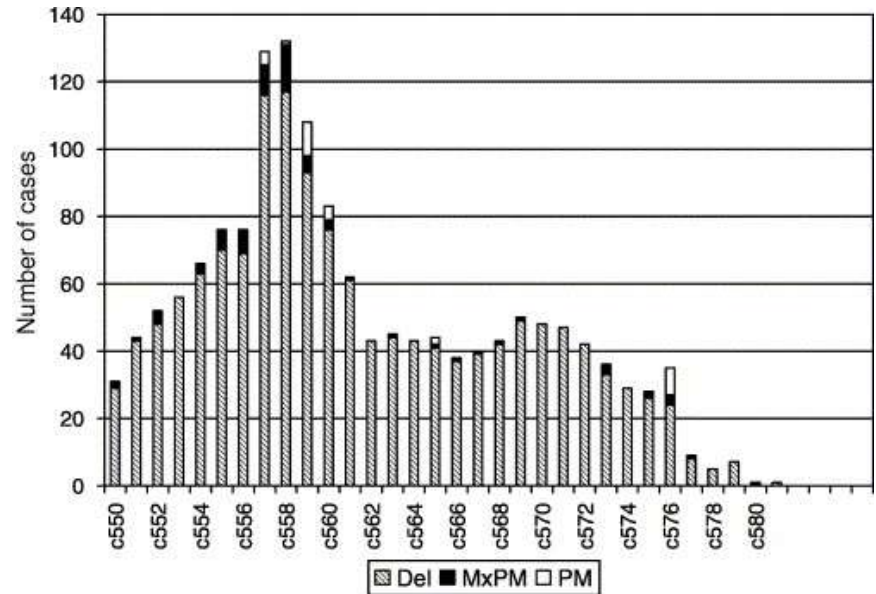
| | |
|-----------------------------|---|
| Soliter fibrosus tumor | 2 |
| Leiomyosarcoma | 3 |
| Fibrosarcoma | 1 |
| MPNST | 1 |
| Myofibromatosis | 1 |
| Low gr. myofibroblastos sc. | 1 |

GIST: 23 eset

| | |
|--------------|--------------------------------|
| Mutáció | 20 |
| Vad | 3 |
| Recidiv GIST | 1 (nincs rezisztencia mutáció) |

Mutáció: 20 eset

| | |
|-------------|----|
| Deléció | 10 |
| Tranzíció | 3 |
| Tranzverzió | 4 |
| Duplikáció | 3 |



C-KIT

| | |
|---------|----|
| Exon 11 | 15 |
| Exon 9 | 3 |
| Exon13 | 1 |

PDGFRFA

| | |
|---------|---|
| Exon 18 | 1 |
|---------|---|

Minden mutáció „kanonikus” helyen fordult elő

45 éves nő

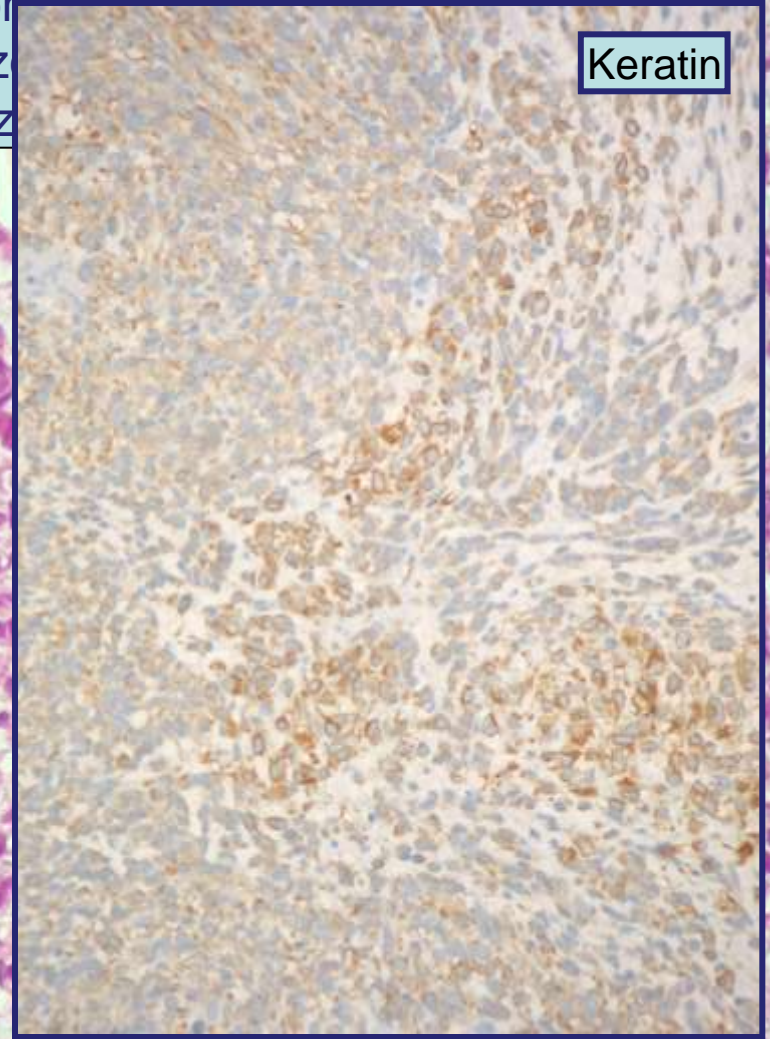
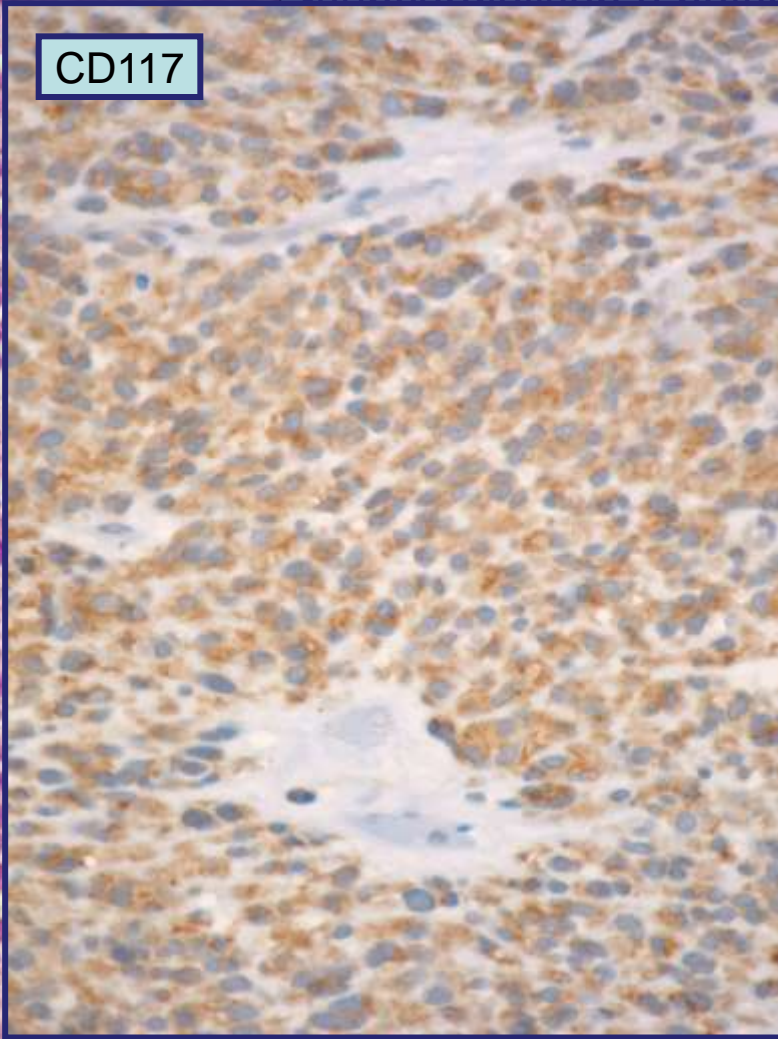
- hasi fájdalom, étvágytalanság, vérhányás
- sürgős gastroscopia

subcardiacan a hátsó falon a fundus területén

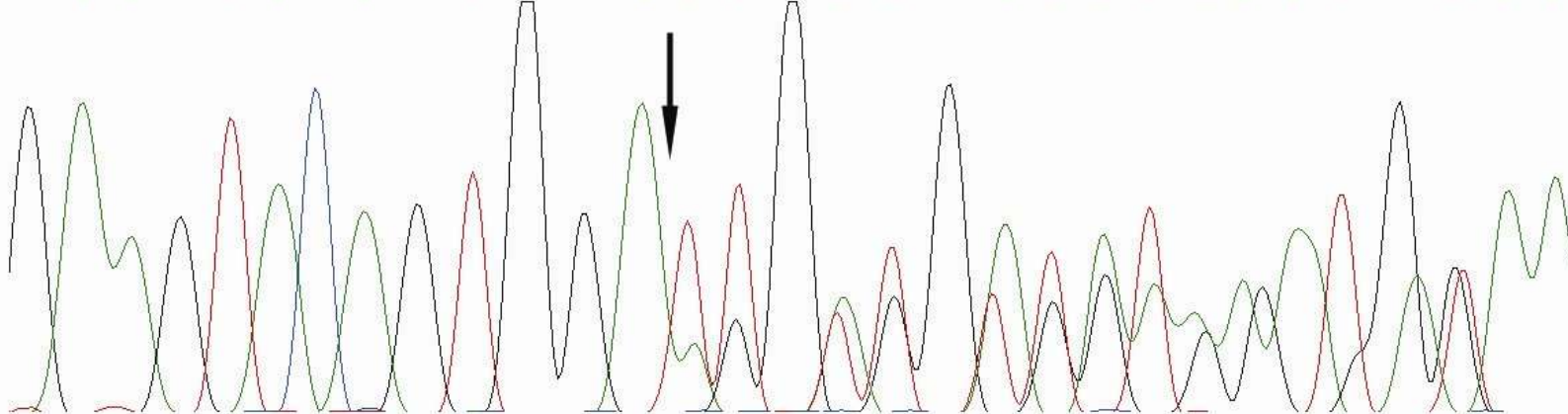
vérz
öbbsz

CD117

Keratin

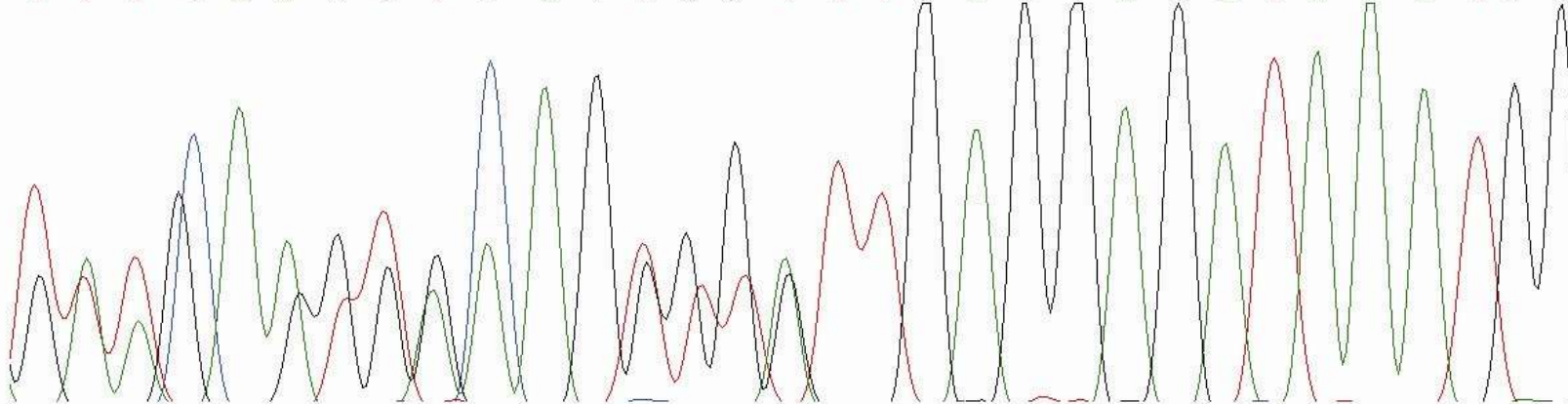


G A A G T A C A G T G G A T T G N N G A N N T N A G A T G N A A



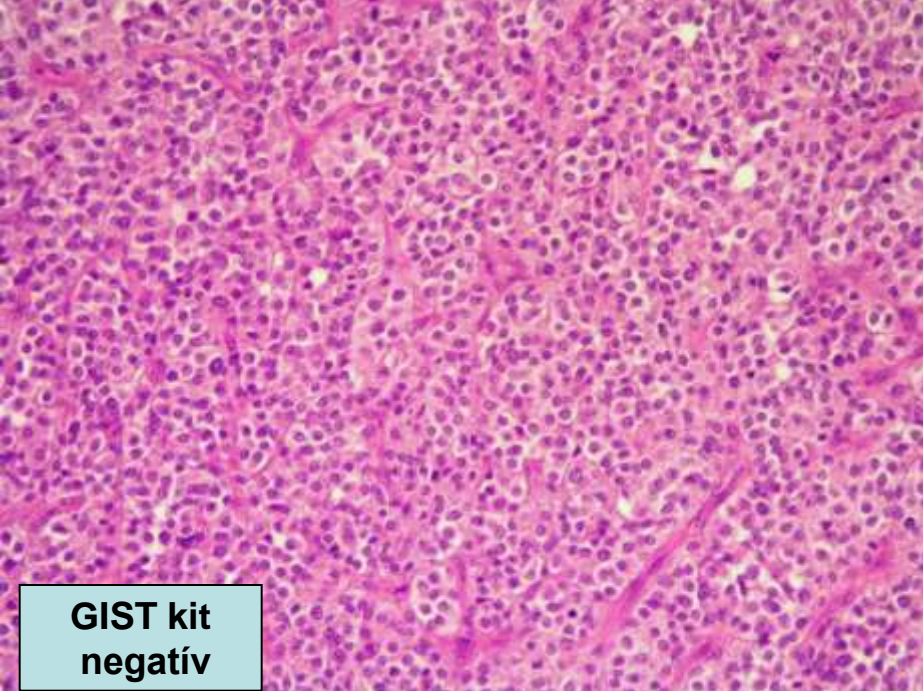
GAAGTACAGTGAAGGTTGTTGAGGAGATAAATGGAAACAAATTAT
GAAGTACAGTGA-----TTGNNGANNINAGATGNAAACGAGTTAN

T N T N A A G N N C A G N G G N T T G A G G A G A T A A A T G G

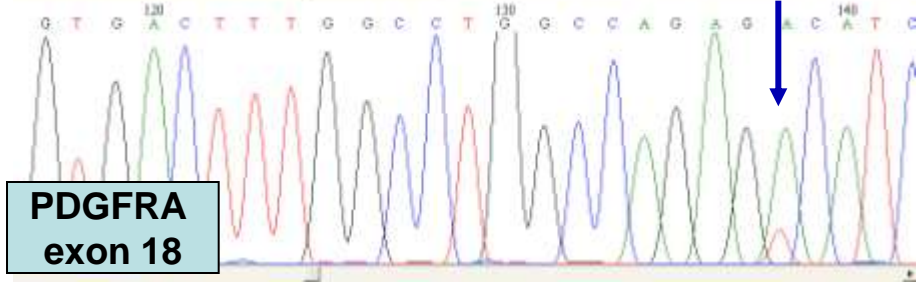
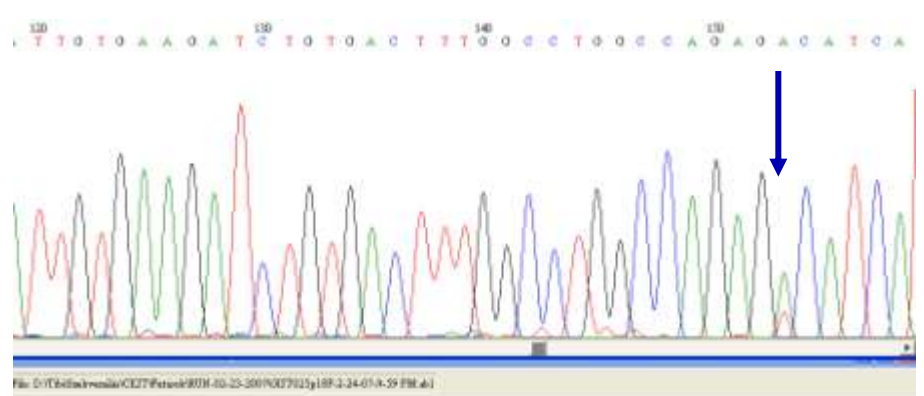


GAAGTACAGTGAAGGTTGTTGAGGAGATAAATGGAAACAAATTAT
NAAGNNCAGNNGN-----TTGAGGAGATAAATGGAAACAAATTAT

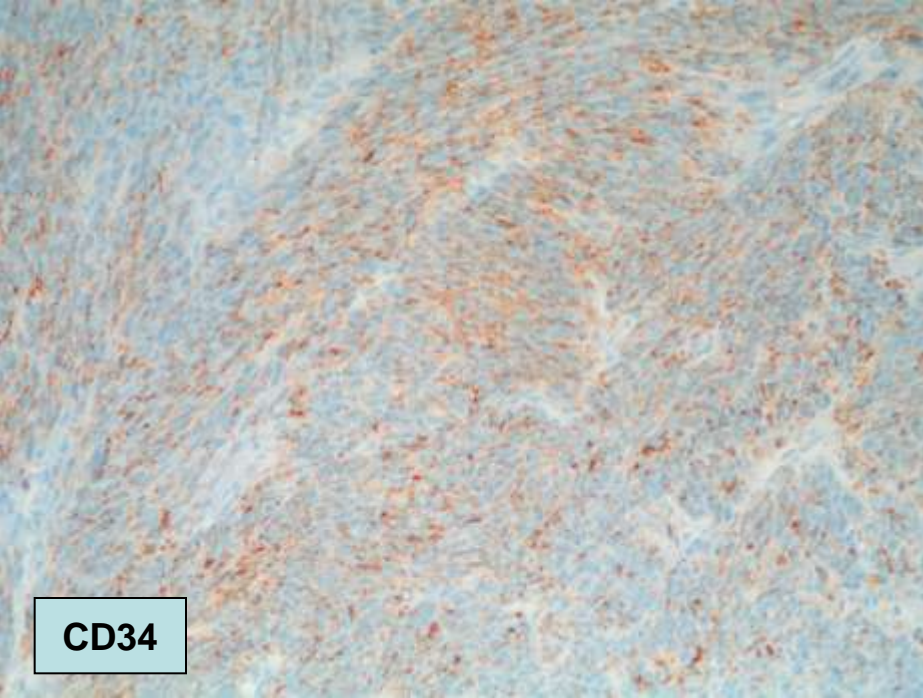
11-es exon-on hexanucleotid deléció (2 aminosav del) 558-560-as pozícióban
Dg.: G1ST, magas rizikójú csoport



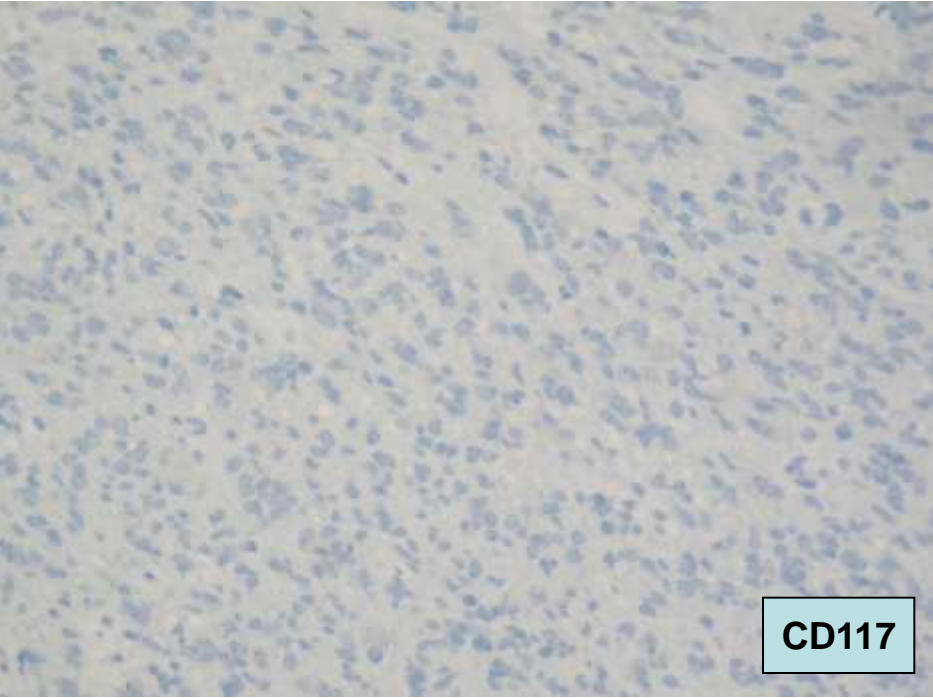
**GIST kit
negatív**



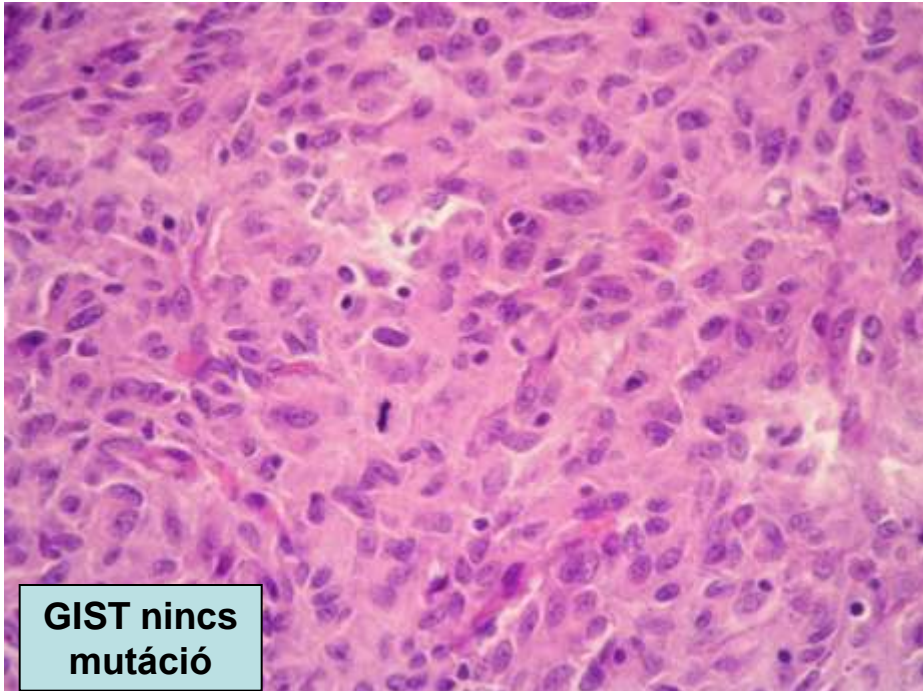
**PDGFRA
exon 18**



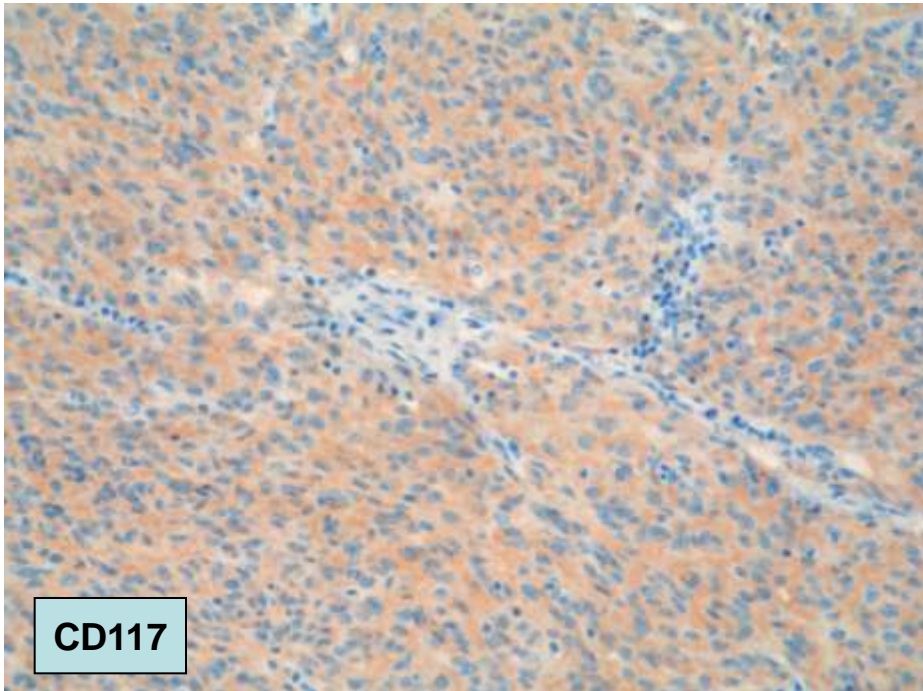
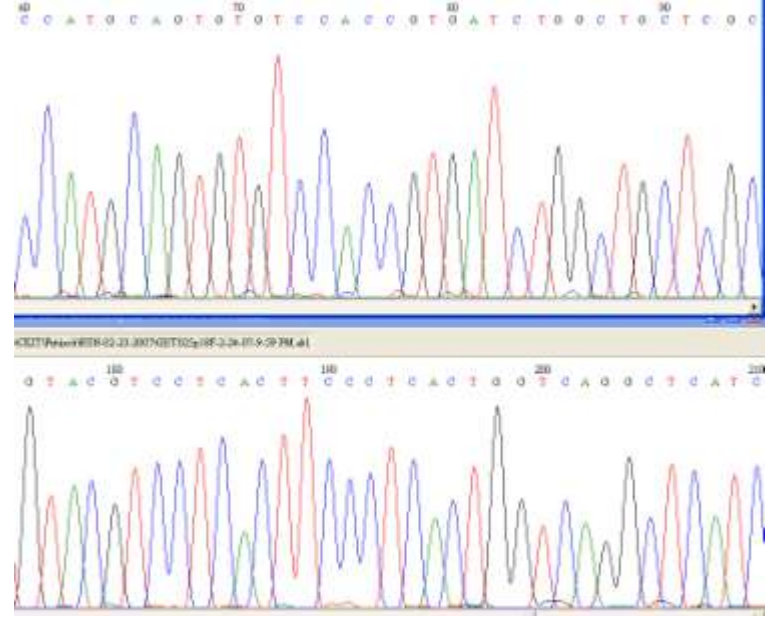
CD34



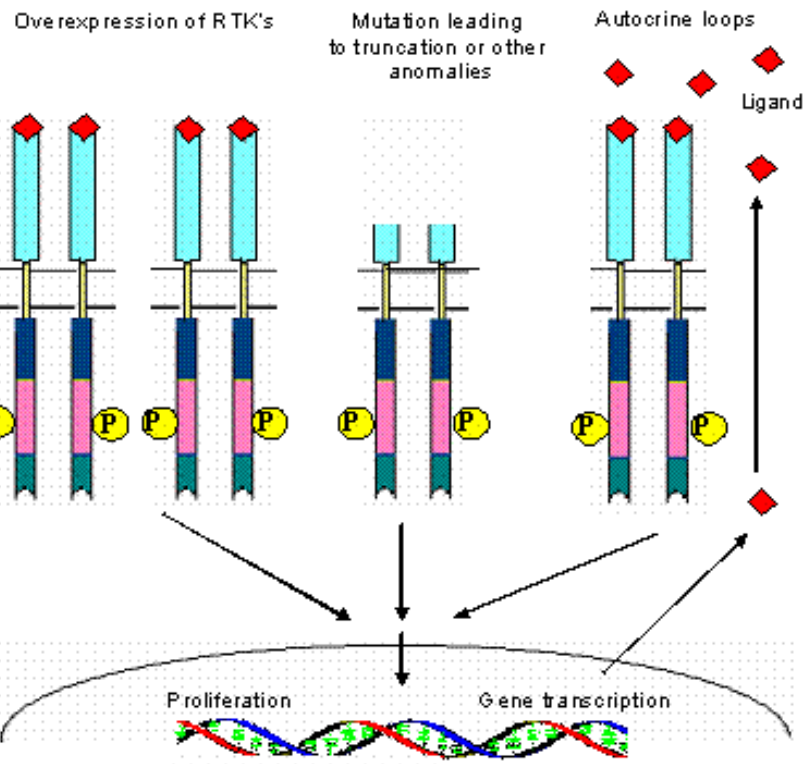
CD117

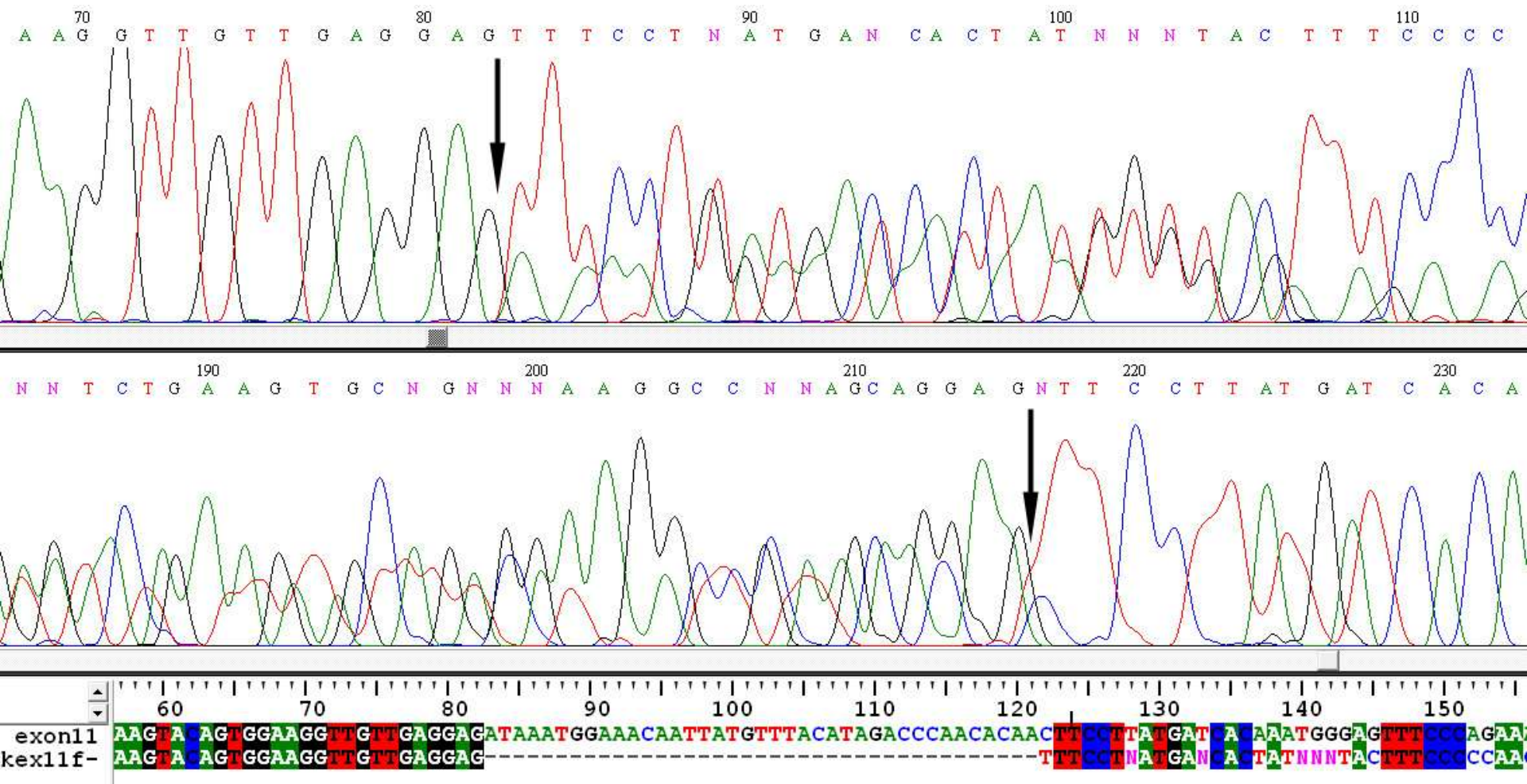


GIST nincs mutáció



CD117

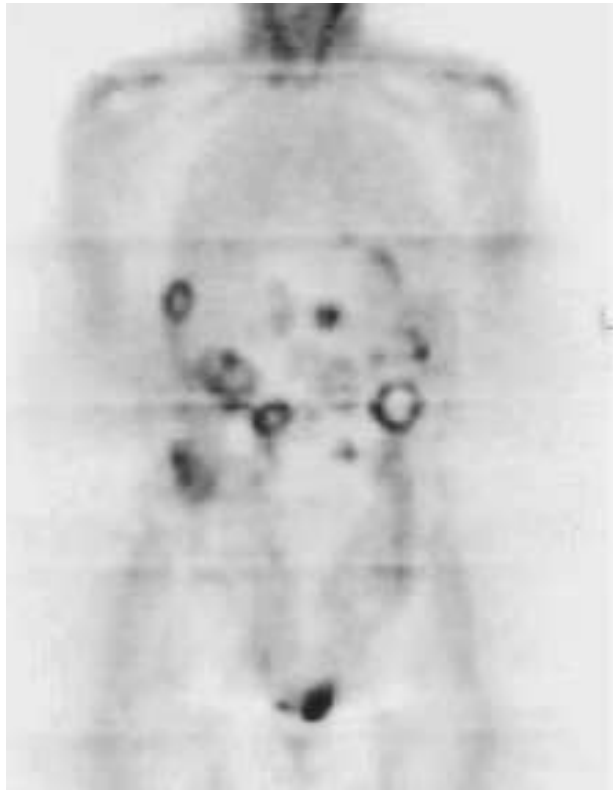




Mutáció helyétől függő prognózis

| | Frequency | Familial examples | In vitro sensitivity to imatinib | Objective responses*† | Progressive disease* |
|------------------------|-----------|-------------------|---|-----------------------|----------------------|
| <i>KIT</i> mutation | 80% | | | | |
| Exon 8 | <1% | None | Yes | .. | .. |
| Exon 9 | 10% | None | Yes | 34-40% | 17% |
| Exon 11 | 67% | 10 kindreds | Yes | 65-67% | 3% |
| Exon 13 | 1% | 2 kindreds | Yes | Responses reported | .. |
| Exon 17 | 1% | 2 kindreds | Yes | Responses reported | .. |
| <i>PDGFRA</i> mutation | 5-8% | | | | |
| Exon 12 | 1% | 2 kindreds | Yes | Responses reported | .. |
| Exon 14 | <1% | None | Yes | .. | .. |
| Exon 18 | 5% | None | D842V is resistant, most others are sensitive | Responses reported | Yes (D842V) |
| Wild-type | 12-15% | Yes | Yes | 23-40% | 19% |

Imatinib Mesylate for Nonresectable and Metastatic GIST: Case Study

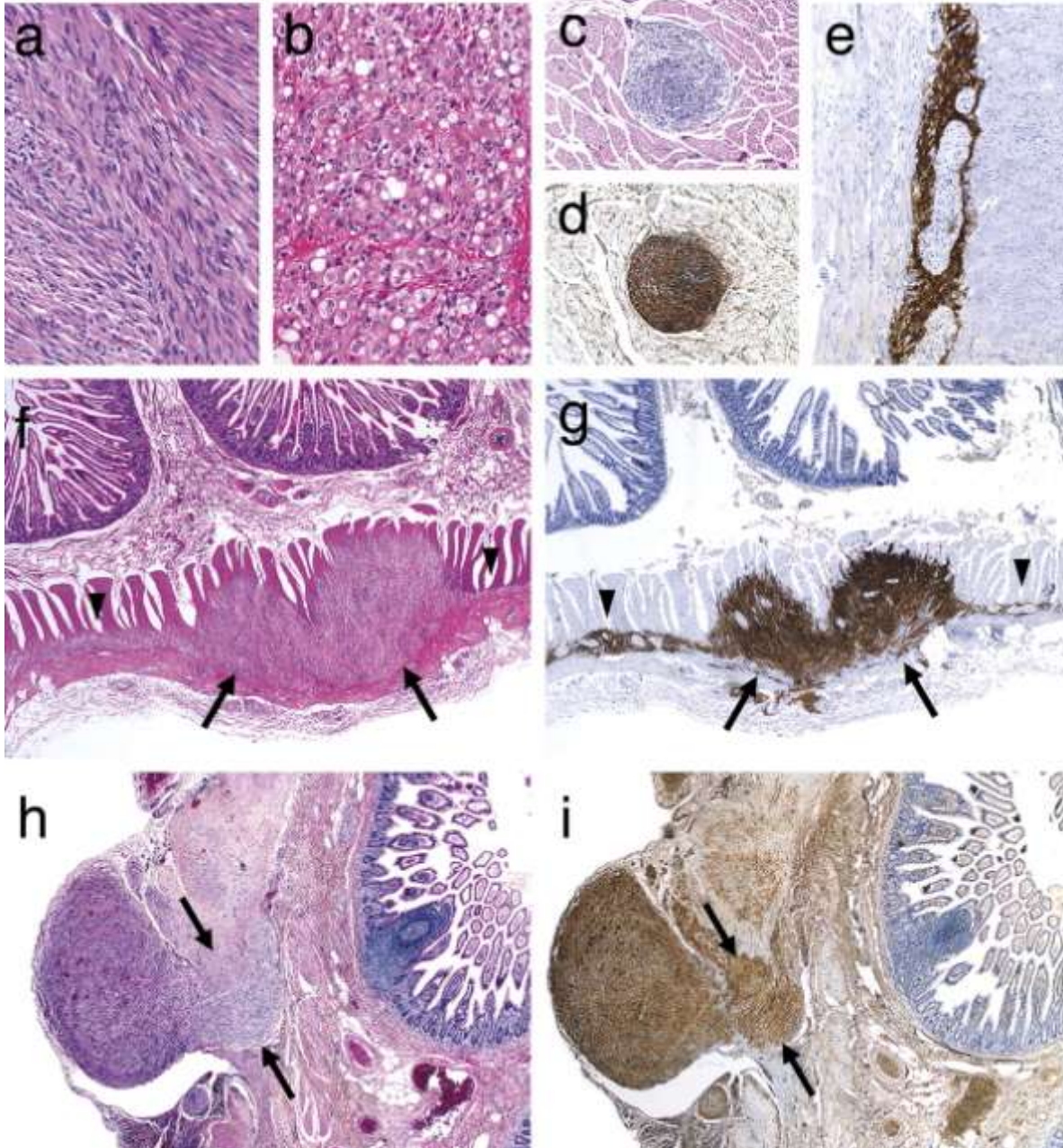


Multiple liver and upper abdominal ¹⁸F-FDG-accumulating metastases



A marked decrease in ¹⁸F-FDG uptake 4 weeks after starting imatinib mesylate (400 mg/d)

NF1-Associated Gastrointestinal Stromal Tumors Have Unique Clinical, Phenotypic, and Genotypic Characteristics. Andersson J, Kindblom LG, AM J Surg Path 2005



Duodenum

Multiplex

Gyakran incidentalis

Alacsony rizikójú csoport

Ritka metastasis

ICC hyperplasia

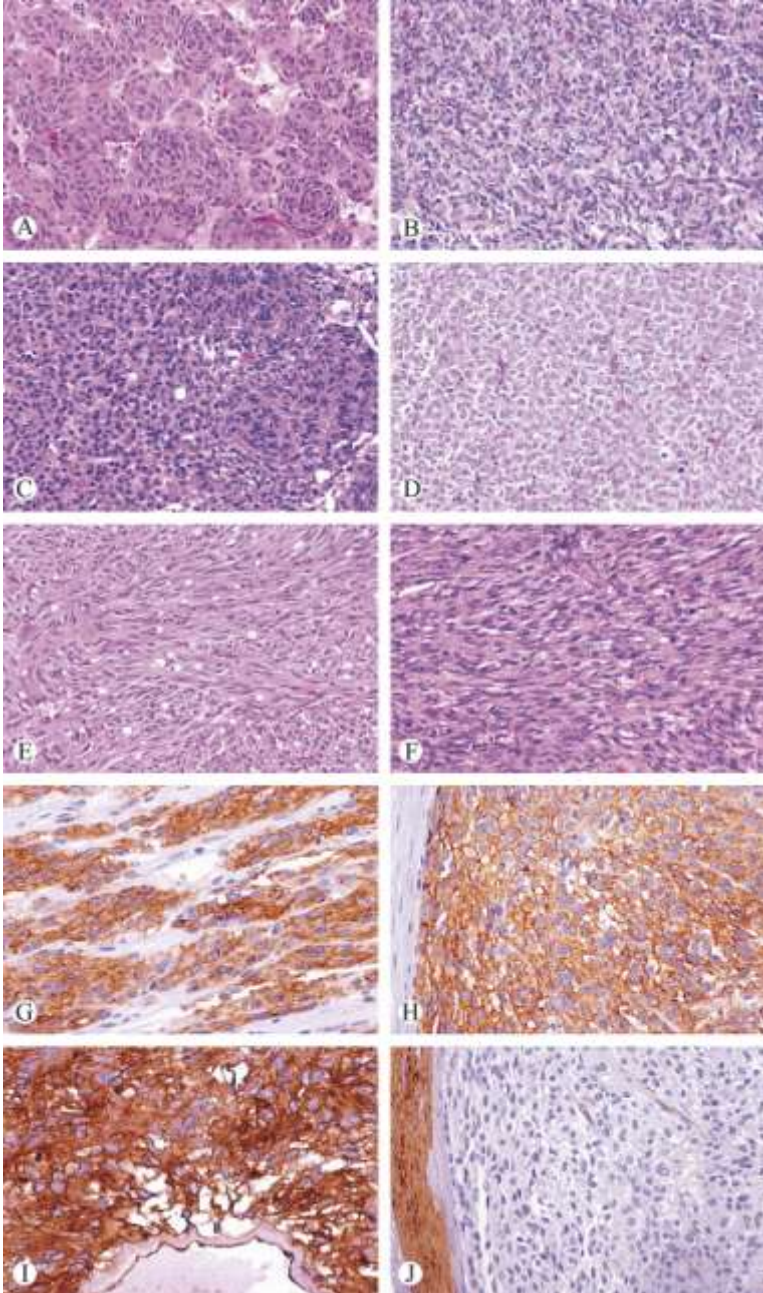
Nincs KIT ill. PDGFRA mutáció

Más molekuláris mechanizmus

Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach in **Children and Young Adults**

A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 44 Cases

Miettinen M Am J Surg Path 2005



Női túlsúly különösen 16 év alatt

Anaemia, GI vérzés

Gyomor

Gyakori máj és hasi metastasis

Nincs KIT III. PDGFRA mutáció

Lassú progresszió, nincs szoros összefüggés a rizikó csoport és a tényleges biológiai viselkedés között

Más molekuláris mechanizmus

Vastagbél tumorok

Vastagbél polypusok

A/ Epithelialis

neoplasticus: adenoma

- tubulare
- villosum
- tubulo-villosum
- „serrated” adenoma

nem neoplasticus: hyperplasticus (leggyakoribb!!!!)

juvenilis

inflammatoricus

(~ fibroid

(~ pseudopolipus

hamartomatosus

- Peutz-Jeghers

(polyposis syndromák: ált. adenomák)

B/ Nem epithelialis polypusok (pl. lipoma, leiomyoma stb)

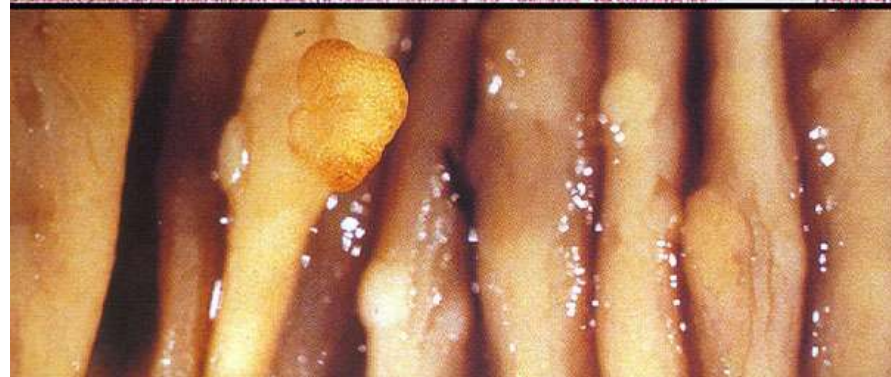
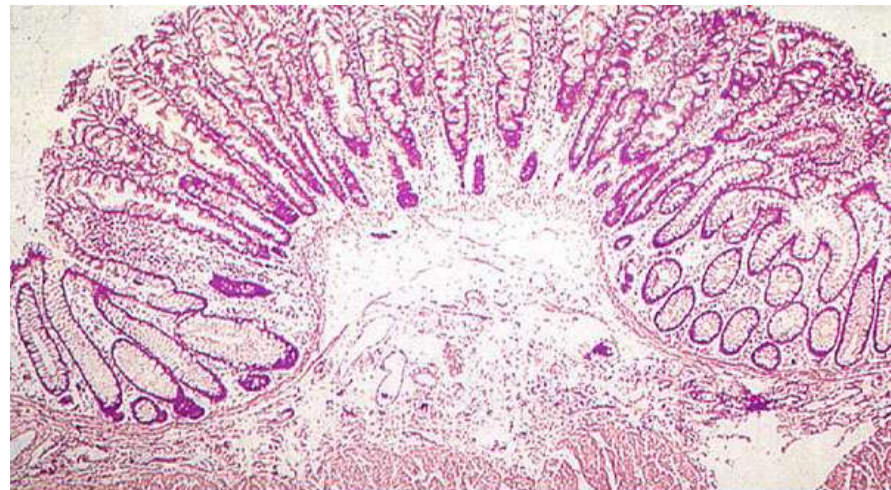
Polypus hyperplasticus intestini crassi

- ált. <1cm, ált. distális colon
- ált. secundaer reaktív elváltozás, gyakran gyulladás talaján (ras mutáció gyakori)
- megnyúlt, kanyargós mirigyek, egysoros, fogazott hámbéléssel, nyáktermelés nem csökkent
- fokális adenomatoid laesioval vagy anélkül
- sporadikus, *nem praecancerosis*

Hyperplasticus polyposis

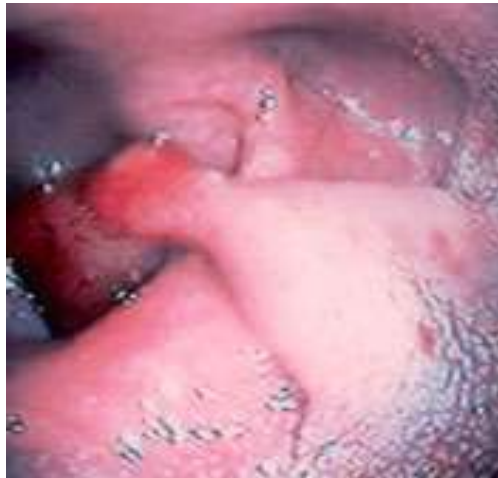
-dg.:

- (1) min. 5 hyperplasticus polypus a sigmabéltől proximálisan, melyek közül kettő 10mm-nél nagyobb
 - (2) 30-nál több hyperplasticus polypus szerte a vastagbélben, mérettől függetlenül
- *praecancerosis!!!*



Juvenilis (retenciós) vastagbél polypus

- gyermek vagy fiatal felnőtt
- nyeles, gömbölyded, lobulált, felszíne ált. erodált
- hamartomatosus
- stroma oedemás, lobos, granulatioos szövet
- mirigyek: ált. cysticus tágulat, nyákkal kitöltöttek, egysoros, reaktív hengerhám
- nem praecancerosis



Juvenilis polyposis (JP)

- ritka, átl. 5-20 polypus
- gyermek vagy felnőtt
- báhol a colonban, lehet gyomorban és vékonybélben is
- *praecancerosis!!!*

dg.:

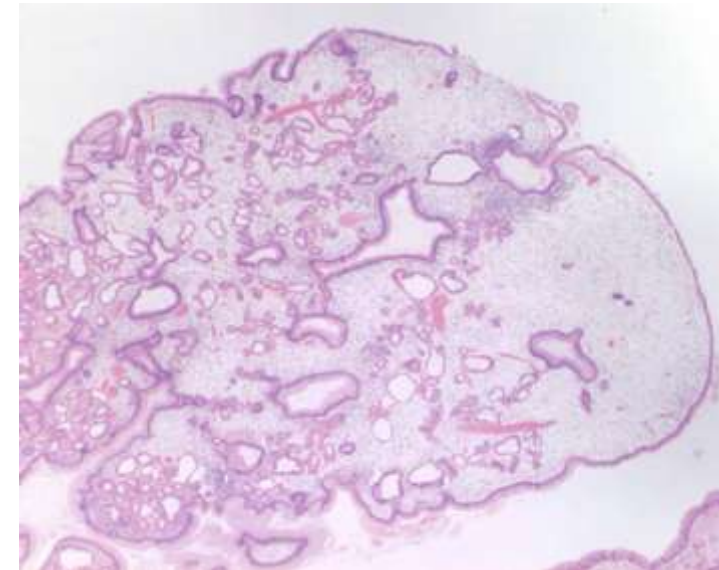
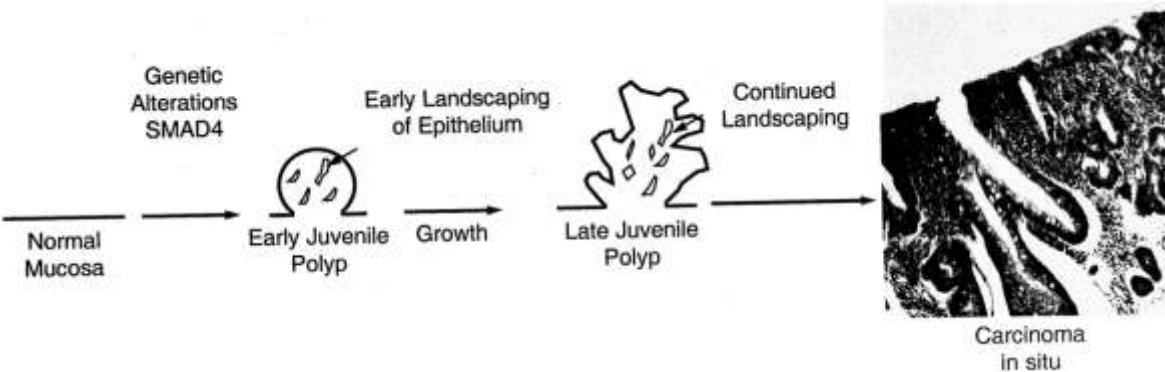
- (1) >5 polypus a colorectumban
- (2) polypusok szerte a GI traktusban
- (3) családi anamnézisben JP, a polypusok számától függetlenül

hisztológia:

mint a solitaer juvenilis polypus

genetika:

SMAD-4 mutáció (TGF- β jelátvitel)



Adenoma intestini crassi

- tubularis: ált. nyeles, lehet „flat”
- villosus: ált. sessilis
- többmagsoros hengerhám, nyáktermelés ált. csökkent, kehelysejt kevés, cytoplasma basofil

dysplasia az adenomában



- *dysplasia jelei:*

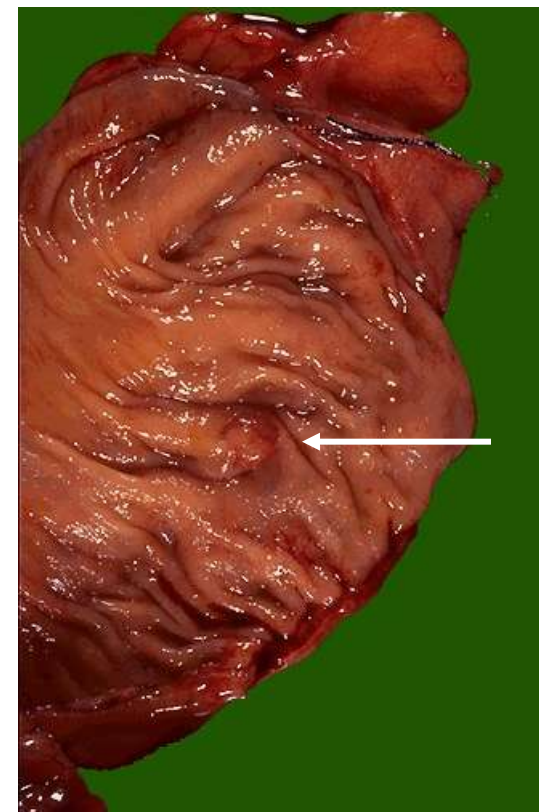
(a) strukturális atípiá:

- szabálytalan mirigylefutás
- polaritászavar a többmagsoros hámon belül

(b) celluláris atípiá:

- sejtmag:* -magnagyobbodás
- hyperchromasia/polychromasia
- polymorphia
- nagy nucleolus

cytoplasma: nyáktermelés csökken, bazofilia



JAVASOLT NOMENCLATURA:

(- enyhe dysplasia): - ne mondjuk, mindig jelen van

- közepes fokú dysplasia:

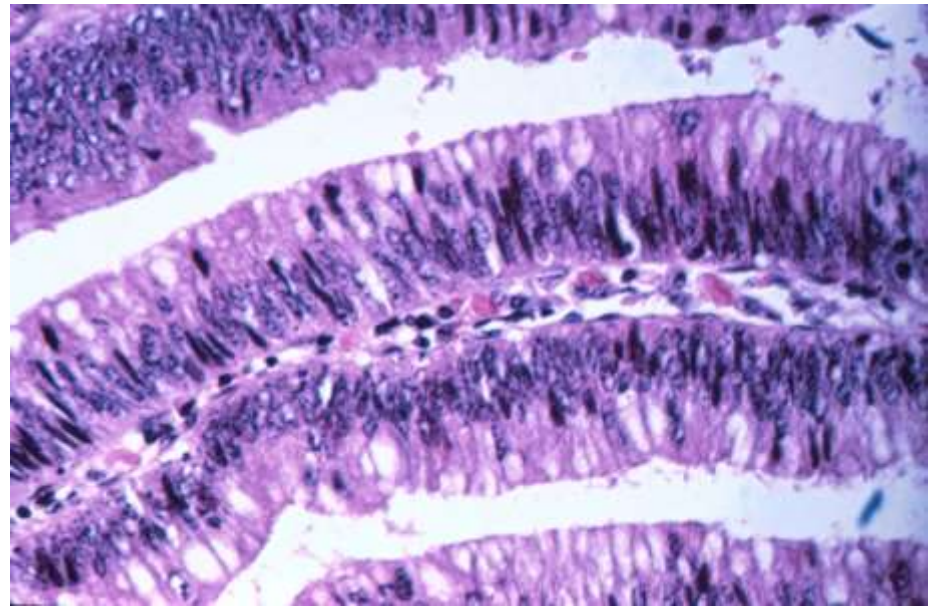
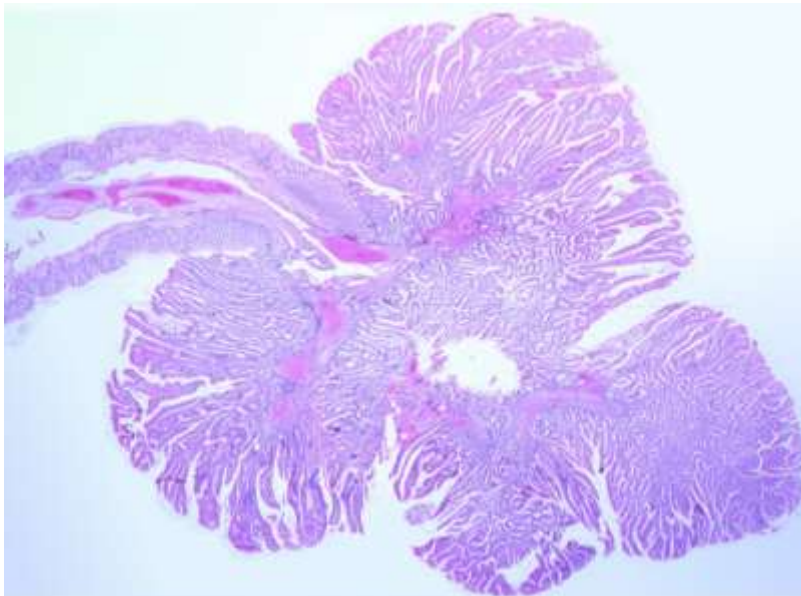
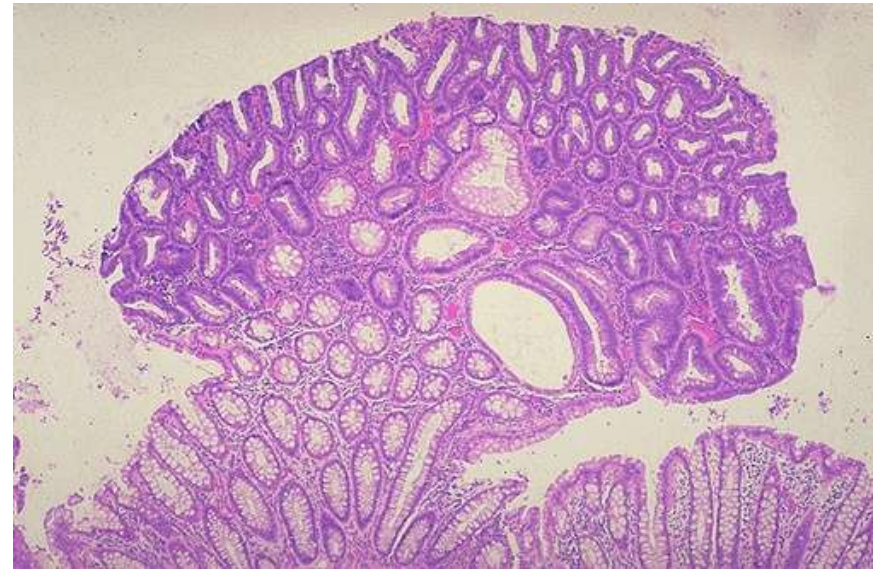
- mérsékelt strukturális és cellularis atípiá, nem meríti ki a súlyos dysplasia kritériumait

- súlyos dyspl./cc. in situ:

- bármelyik használható, de inkább a súlyos dysplasia javasolt a túlzott terápiás aktivitás megelőzése érdekében

- jelei: cribriform szerkezet, kifejezett polaritászavar és cellularis atípiá, néha necrosis, invasio nincs, normál stroma

terápia: ha éppen eltávolították, további teendő nincs



- intramucosalis adenocarcinoma

- invazív rák, csak a tunica propria infiltrációjával,
terápia: ha épben eltávolították, további teendő nincs

- adenocarcinoma invasivum in polipo

- csak akkor használjuk, ha submucosa (nem csak muscularis mucosae!!) infiltráció van jelen

- leletben közlendő:

(1) infiltráció kiterjedtsége (fej, nyak, nyél)

(2) hisztológiai grade

(3) rezekciós szél érintettsége

(4) nyirokérinvázió

terápia:

- rezekciós műtét kell, ha:

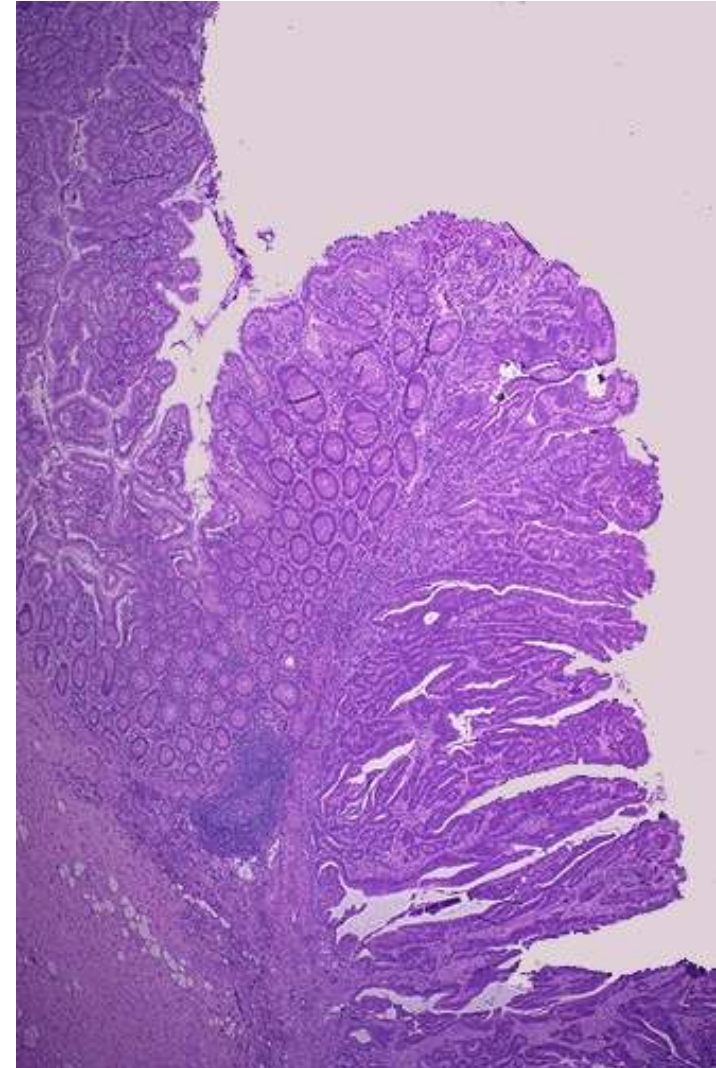
(A) rezekciós vonal érintett v.

tumor 1 mm-re megközelíti

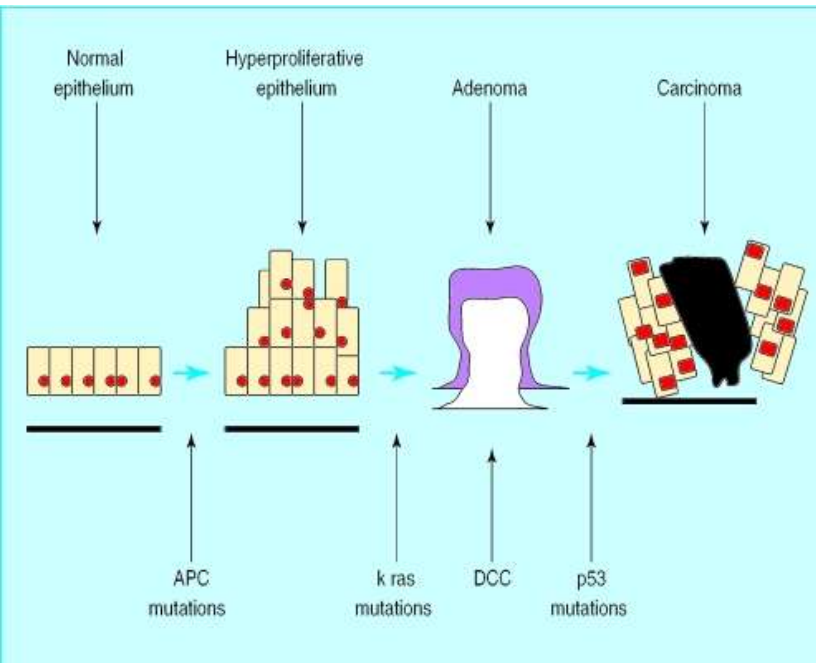
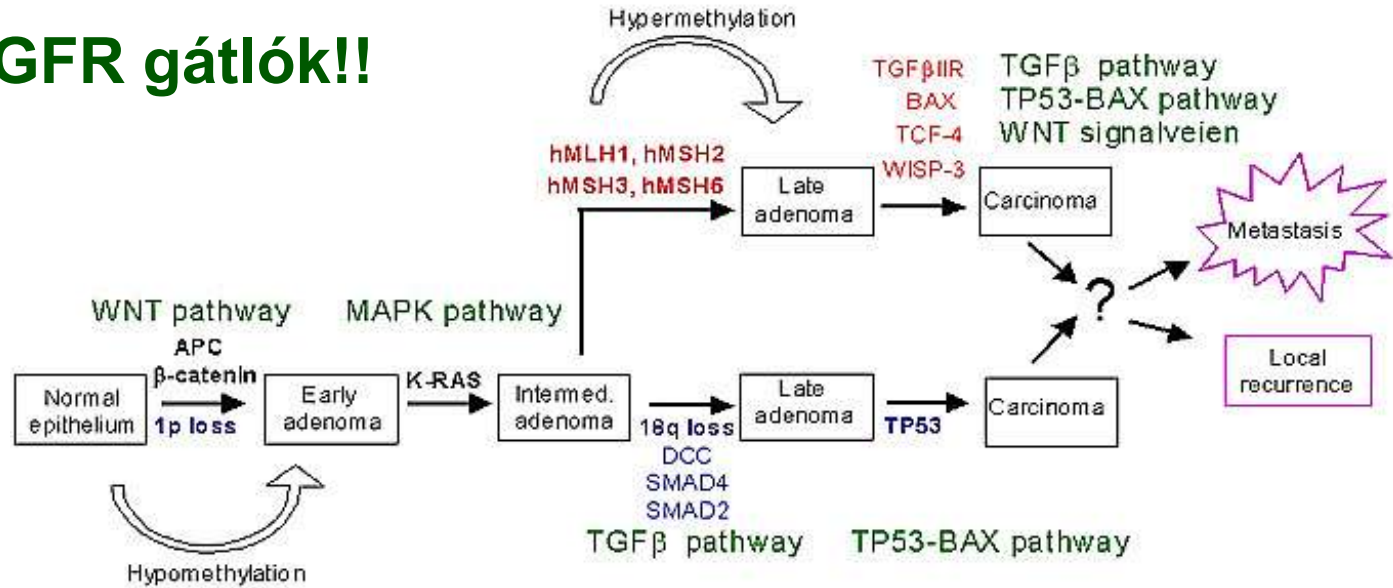
VAGY (B) grade III tumor áll fenn

VAGY (C) nyirokérinvasio esetén

- minden más esetben a polypectomia curativ!!



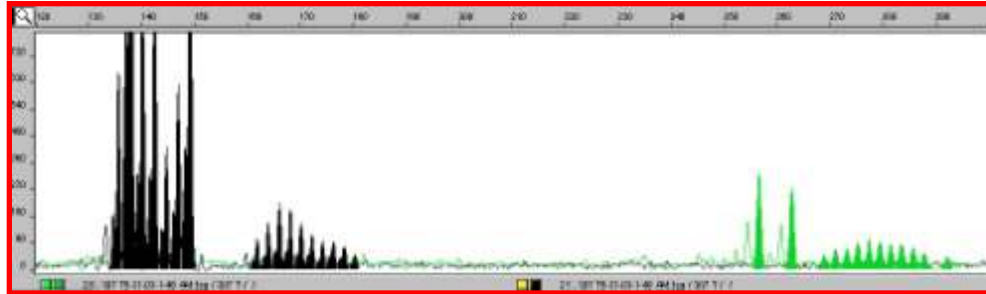
EGFR – EGFR gátlók!!



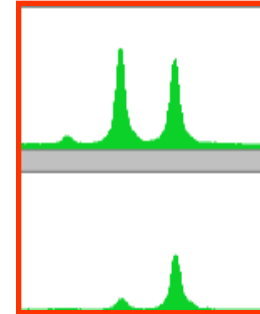
Chromosome instable (CIN) tumors

Proposed adenoma to carcinoma sequence in colorectal cancer. Adenomatous polyposis coli (APC) gene mutations and hypermethylation occur early, followed by k ras mutations. Deleted in colon cancer (DCC) (18q21 LOH) and p53 gene mutations occur later in the sequence, although the exact order may vary *BMJ*. 2000 October 7; 321(7265): 886–889.

- mikroszatellita instabilitás
(MMR gén hibája)



HNPCC hereditær nonpolyposis
colorectal cancer syndrome



K-ras



The DxS kit detects the following mutations in codons 12 and 13 against a background of wild type genomic DNA :

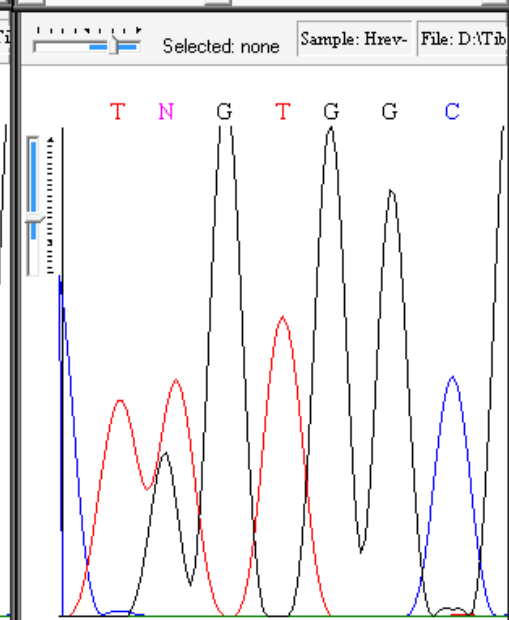
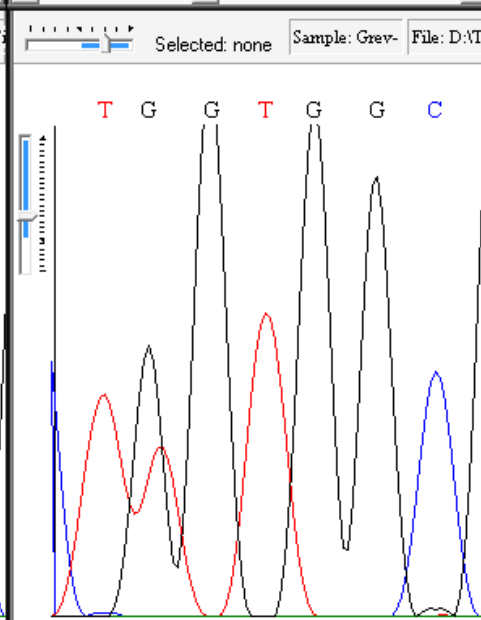
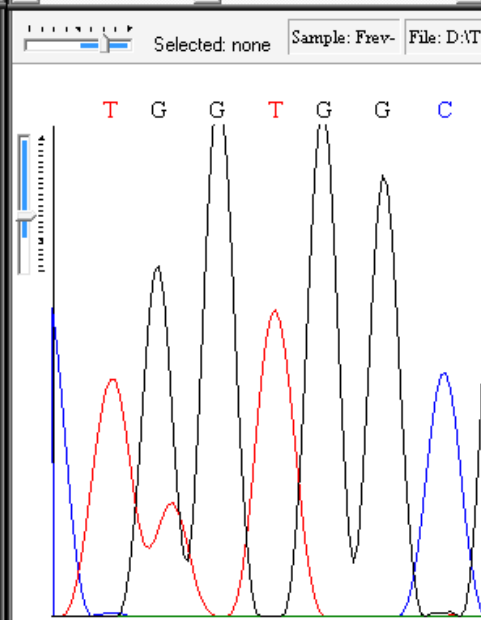
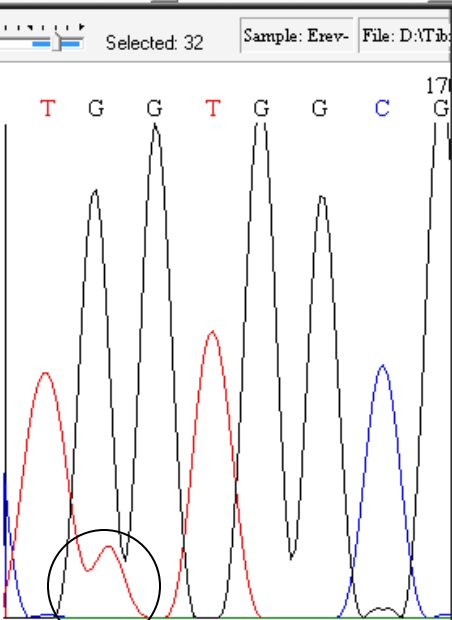
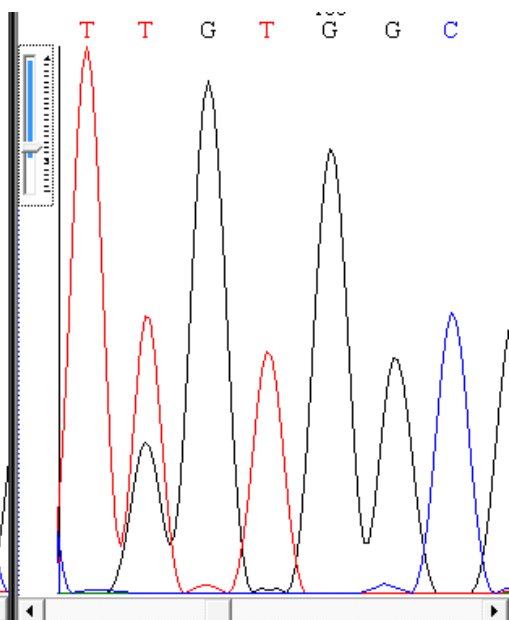
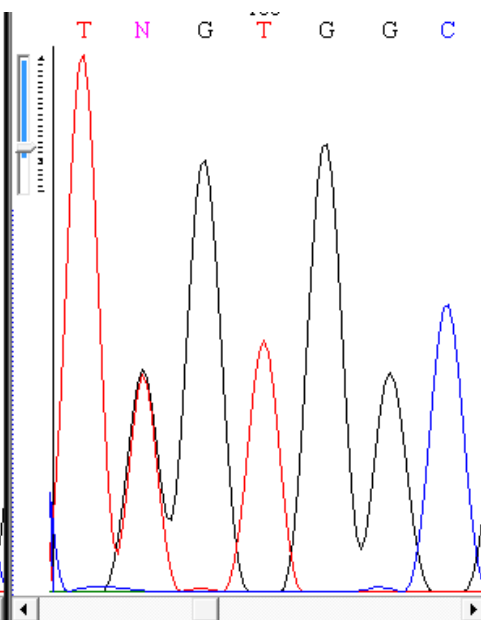
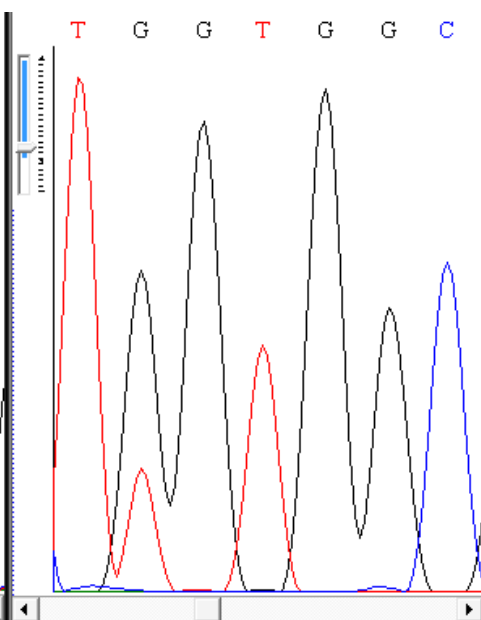
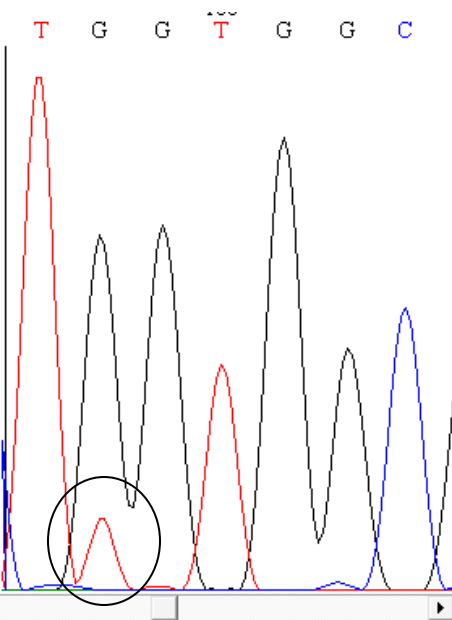
- 1 Gly12Asp (GGT>GAT)
- 2 Gly12Ala (GGT>GCT)
- 3 Gly12Val (GGT>GTT)
- 4 Gly12Ser (GGT>AGT)
- 5 Gly12Arg (GGT>CGT)
- 6 Gly12Cys (GGT>TGT)
- 7 Gly13Asp (GGC>GAC)

15% mutant allele
30% tumor cell

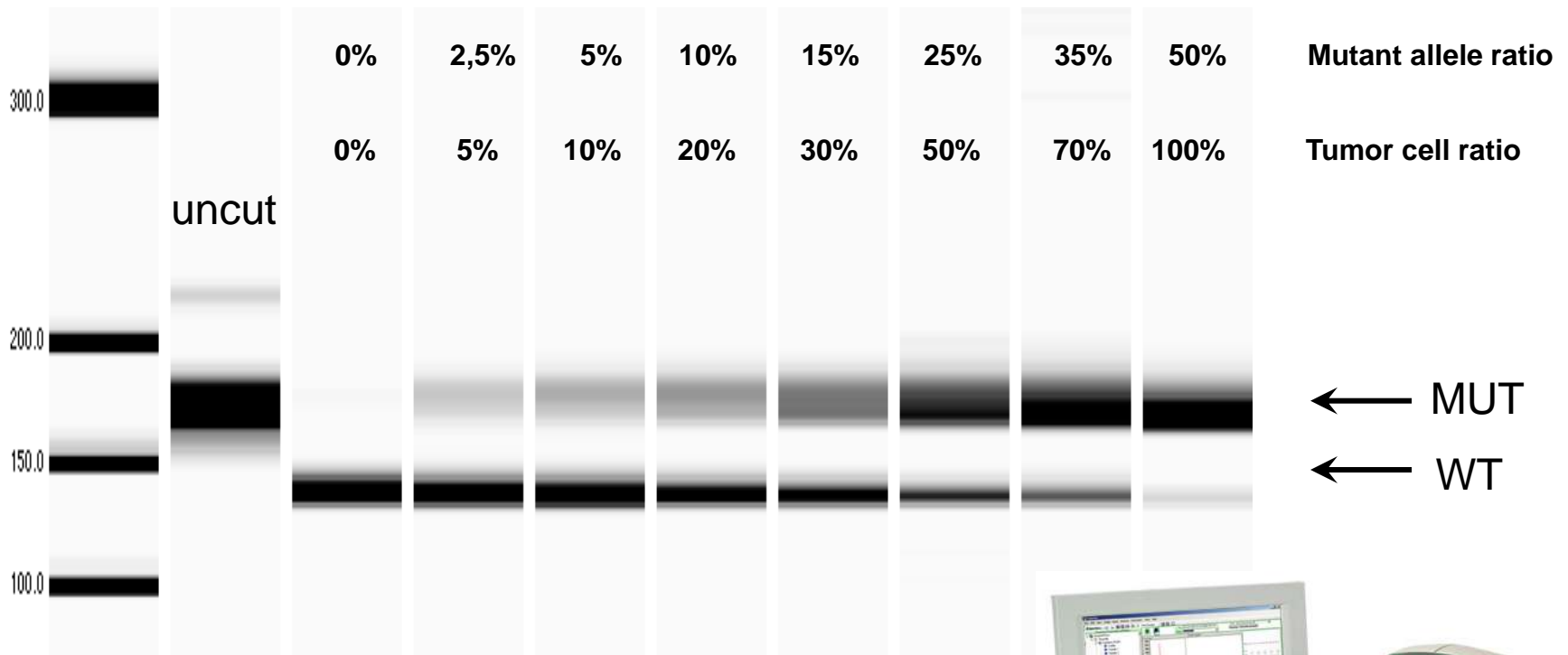
25% mutant allele
50% tumor cell

35% mutant allele
70% tumor cell

50% mutant allele
100% tumor cell



K-ras Codon 12 mutation sensitivity test RFLP - Microcapillary ELFO BioRad Experion Automated Electrophoresis System



- Specifikus: codon12 és 13
- Érzékeny: 1% mutáns allél alatt
- Olcsó
- Gyors
- Az ajánlásoknak megfelelő



A vastagbél adenomák diagnosztikájában gyakran felmerülő problémák:

- cribriform struktúra: általában súlyos dysplasia-t/in situ cc-t jelez, sokak szerint annak egyik kritériuma, de csak cellularis atipia mellett!

Kérdéses a súlyos cytológiai atipia cribriformitas nélkül.

- dysplasia foka erős gyulladás mellett: nehéz kérdés, a vélemények megoszlanak, mert:

(a) a gyulladás cytológiai atipiát eredményez

(b) a dysplasia gyulladásos választ indukál!

- invasio megítélésének nehézségei:

(a) submucosa invasio – anyag kivételi problémák

(pl. több darabban)

- anyag kezelési problémák

(helytelen indítás)

- pseudoinvasio (békés mirigyek a

submucosában, vagy

atípusos mirigyek tunica

propria stromával – „csak” tunica propria invasio!!!!!!))

(b) nyél invasio - sessilis polypoknál nem

alkalmazható, nyeles polypoknál

orientációs problémák)

(c) rezekciós szél megítélése – terápia szempontjából a

legkritikusabb - (anyagvételi, indítási hibák -

– orientáció, tus jelölés hiánya)

Familiaris adenomatosis polyposis (klasszikus)

APC gén defekt - 5q21

Autosomális domináns

Incidencia: 1/8-30,000 kb. 20% új mutatio

100%-os progresszió adenocarcinoma irányába, gyakran serdülő korban, leggyakrabban 30-as évek

>100 colon polypus (akár ezer),

többnyire tubuláris adenoma

Kezelés: profilaktikus colectomia – 20-25 éves korban

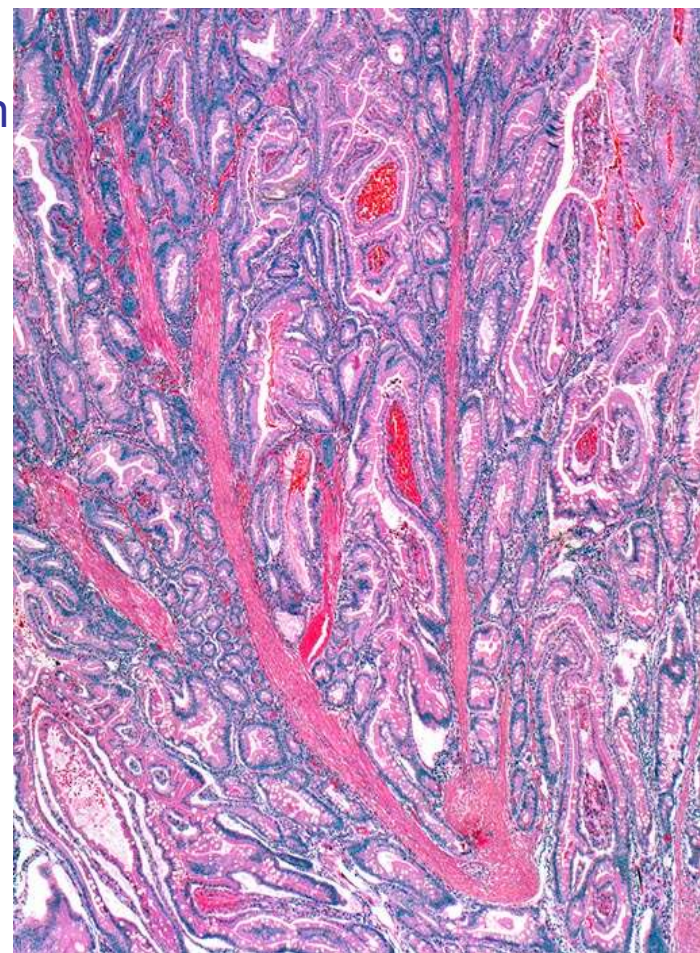
Peutz-Jeghers syndroma

Ritka; autosomális, diagnózis a 20-as életévekben

Mutatio: 19p13.3 (STK11/LKB1 gén) kb. 60%-ban

Hamartomatosus polypusok az egész GI traktusban kivéve oesophagus; melanoticus muco-cután pigm.

Magas rizikó a malignus átalakulásra kb. 60 éves korra



Vastagbélrák

Praecancerosisok:

- aberráns kripta fókusz (ACF)
(nyáktermelés csökkenése a kiszélesedett hámban – ras v. APC gén mutáció)
- adenoma (APC gén mutáció)
- FAP (familiaris adenomatosis polyposis)
- IBD (colitis ulcerosa és Crohn betegség)
- hyperplasticus polyposis
- juvenilis polyposis

Klasszifikáció (WHO)

Adenocarcinoma

Mucinosus adenocarcinoma (> 50% mucin)

Sigillocellularis carcinoma

Kis sejtes carcinoma

Laphám carcinoma

Adenosquamosus carcinoma

Medullaris carcinoma

Differenciálatlan carcinoma

Makroszkópia

Exophyticus (gombaszerű) - proximális colonban gyakoribb

Infiltratív, ált. exulcerált - disztális colonban gyakoribb

98% adenocarcinoma

Staging

TNM

Dukes (Astler-Coller modif.)

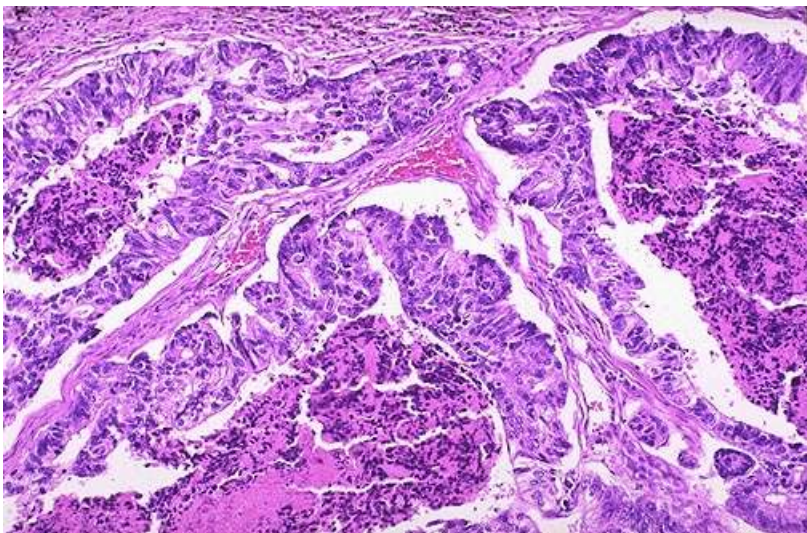
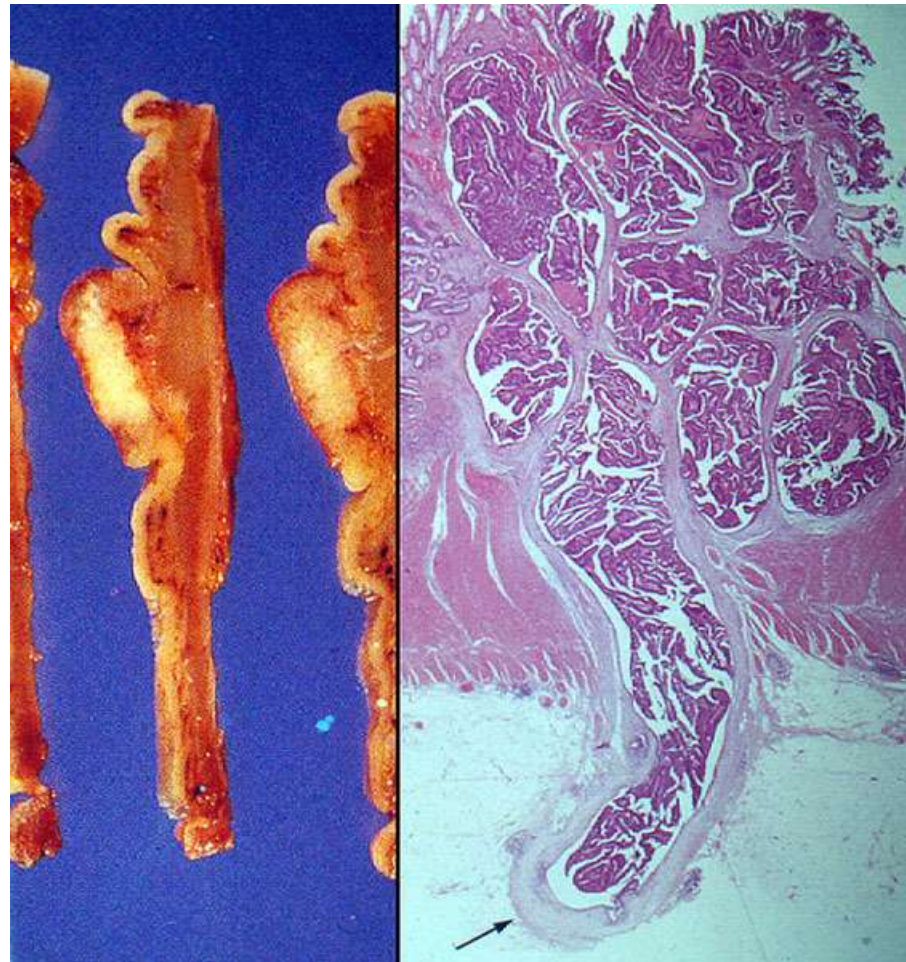
Grading

grade 1 (mirigyképzés >95%)

grade 2 (mirigyképzés 50-95%)

grade 3 ((mirigyképzés < 5%)

(sigillocellularis és mucinosus cc.: grade 3 !)



B/ Nem epithelialis tumorok (pl. lipoma, leiomyoma stb)

Lipoma

Leiomyoma

GIST

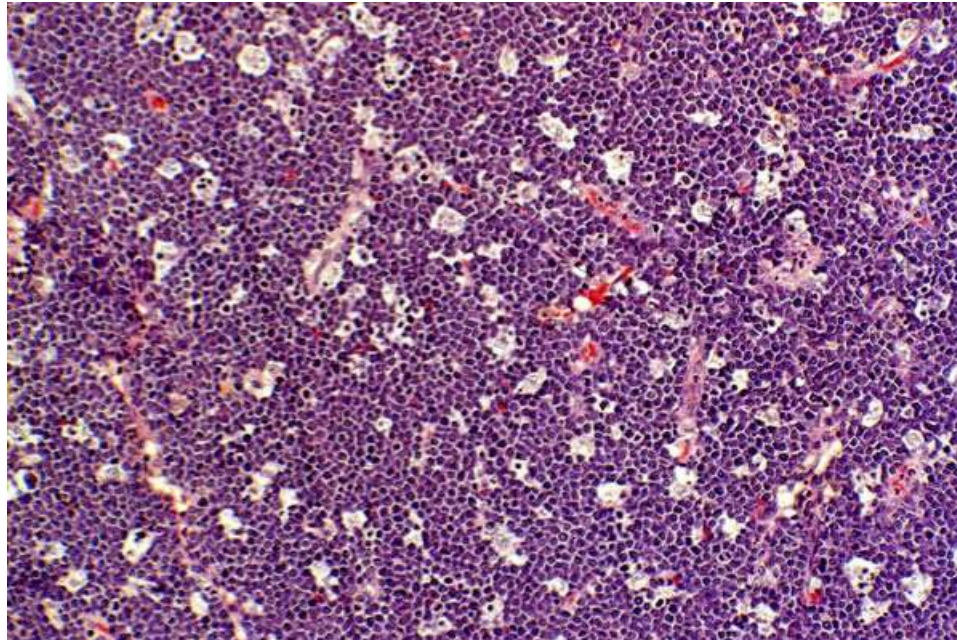
Leiomyosarcoma

Angiosarcoma

Kaposi sarcoma

Malignus lymphoma

- MALT lymphoma
- Köpenysejtes (mantle cell) lymphoma (CD-5, cyclin D1)
- diffus, nagy B-sejtes lymphoma
- Burkitt/Burkitt-like lymphoma (CD10, Ki67, c-myc translocatio)



Angiodysplasia

- 60 év felett igen gyakori, de ritkán kerül felismerésre
- leggyakoribb a jobb colon félben, ritkább a gyomorban, vékonybélben
- periodikus vérzés lehet, néha keringést megingató
- diagnózis: endoszkópia, szelektív angiográfia
- ált. 5 mm-t meg nem haladó vörhenyes, sessilis polypoid
- tág, szabálytalan, vékony falú artériák/vénák/kapillárisok a submucosában és a tunica propriában
- arteriovenosus malformáció gyakori (sorozatmetszetek)
- **etiológia: nem ismert, v.s degeneratív elváltozás**

METASTATICUS TUMOROK A GI-TRAKTUSBAN

melanoma malignum
tüdőrák (főleg kissejtes)
emlőrák (főleg lobularis)

