

MİDE ENDOSKOPİK BİYOPSİLERİNDE TANI ZORLUKLARI

Prof. Dr. Ayşe DURSUN

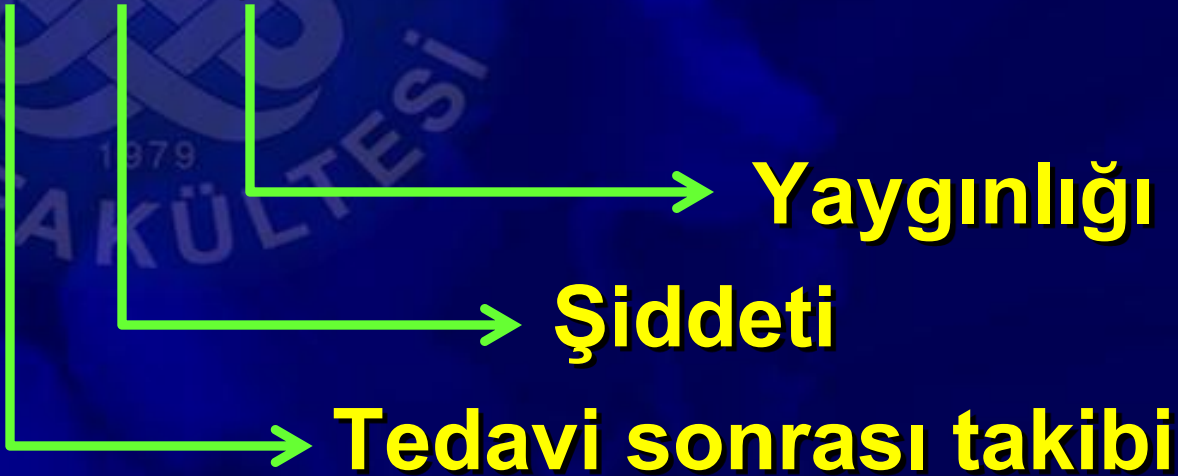


Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

16 Kasım 2011, İzmir, 21. Ulusal Patoloji Kongresi

Mide Endoskopik Biyopsi

Hastalığın tanısı



belirlemek için yapılmaktadır

Doğru Tanı İçin

Teknik Olarak Optimal Kesitler

- ✿ Fiksasyon
- ✿ Doğru oryante edilerek parafine gömülmesi
- ✿ Tam kat mukoza görülmeli
- ✿ Step-seri kesitler

Histokimyasal Yöntemler

- ❁ Müsin boya yöntemleri-müsinkarmen, PAS, PAS/AB pH 2.5, HID/AB pH 2.5 ...vb.
- ❁ MGP, Warthin-Starry, Gimza, Genta, Masson fontana, Grimellus, trikrom, amiloid ...vb.

İmmünohistokimyasal Yöntemler

- * Sitokeratin, EMA, CEA
- * LCA,B hücre (CD20, CD79a gibi) ve T hücre markerleri kappa ve lambda hafif zincir
- * Vimentin, CD68, MSA, Desmin, S-100, CD117, CD 34
- * Kromagranin, sinaptofizin ..vb
- * Proliferasyon marker'leri: Ki67, PCNA
- * P53 ekspresyonu
- * MUC5AC, MUC6 ekspresyonu, CDX2
- * AMACR ekspresyonu

Klinisyen ile İyi Bir İşbirliği

- ✿ Klinik ve laboratuvar bulgularının bilinmesi
- ✿ Lezyonun endoskopik görünümünün bilinmesi
- ✿ Aynı dili konuşmak

TANI ZORLUKLARI



**Teknik
nedenler**

**Histopatolojik
yaklaşım ve
değerlendirme ile
ilişkili sorunlar**

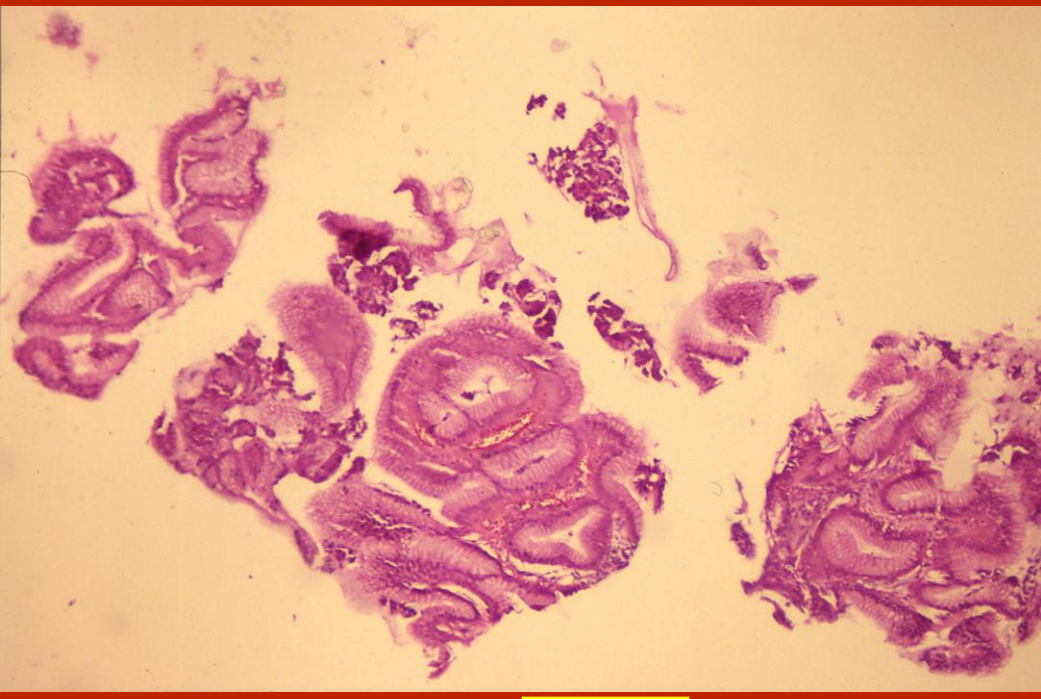
Teknik Nedenler

✿ Endoskopik biyopsinin doğru yerden ve yeterli sayıda alınmamış olması

HP Gastriti'inde mikroorganizma yama tarzında dağılmış ise rapor HP(-)

Ülseröz bir lezyonun ortasından alınmış ise yalnızca iltihabi eksuda-nekroz görülebilir

❁ Biyopsinin yüzeyel ve küçük olması



Foveolar epitelden
ibaret yüzeyel biyopsi

Gastrit?

Aktivite?

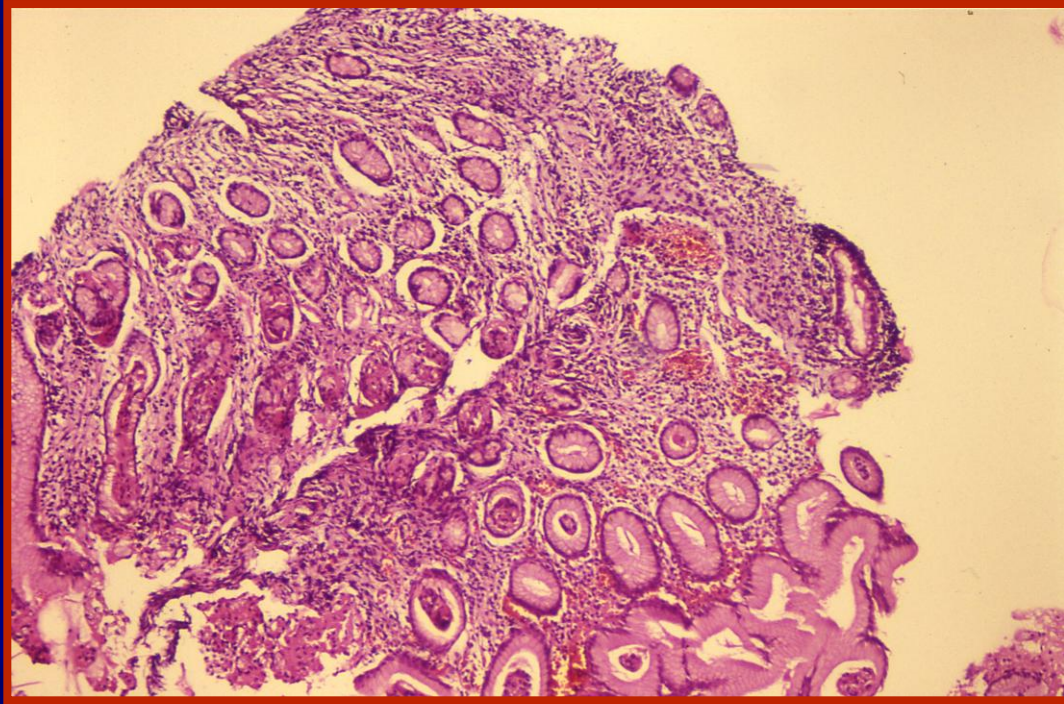
Atrofi?

İntestinal metaplazi?

Malignite?

Tanı vermeyin

❁ Biyopsi forsepsinin yaptığı mekanik artefakt



Yanlış karsinom tanısı
Yanlış lenfoma tanısı

Histopatolojik Yaklaşım ve Değerlendirme ile İlişkili Sorunlar

Benign ?

Malign ?

Atipi

Reaktif atipi

Rejeneratif atipi

Prekanseröz atipi (Displazi)

Hiperbazofili, nükleer, nükleoler büyüme, mitotik aktivitede artış, azalmış hücre matürasyonu



*** Reaktif atipi:**

Akut inflamasyon
Radyasyon

Doku hasarına
cevap

*** Rejeneratif atipi:**

Ülser
Erozyon
Aktif kronik gastrit

Rejenerasyon
(NSAID,
Helikobakter Piloni)

İntestinal metaplazi alanında gelişen rejenerasyon

Prekanseröz atipi → Displazi (intraepitelyal neoplazi) =

Hiperbazofili, nükleer, nükleoler büyüme, mitotik aktivitede artış, azalmış hücre matürasyonu



nükleer polarite kaybı + anormal mitozlar + yapısal bozukluk (sırt sırta gland patterni, tomurcuklanmalar, papiller formasyon)

Displazi Tipleri

İntestinal metaplaziden gelişir.

Tip I (adenomatoz / intestinal): Kolon adenomuna benzer.

Tip II (Hiperplastik): Non-adenomatöz (gland serrasyonu, papiller konfigürasyonda vesiküler nukleuslu, belirgin nukleollü atipik hücreler → **TANISI ZOR** → Reaktif gastropati ile karışır.

Tip III (Tubul Neck Displazi): Metaplazik olmayan epitelden gelişir.

Displazi Sınıflamaları

Eski WHO	Riddell
	Displazi negatif
Hafif	Indefinite (belirsiz)
Orta	Düşük grade
Ağır	Yüksek grade
CIS	

Displazi tanısı ve grade'lendirilmesi gastrik karsinom gelişme süresi ve riskini belirler

Düşük grade displazi:

(10-30 ay takip süresi)

%50 regresyon

%20-30 sebat ediyor

%7-15 yüksek grade progresyon

Yüksek Grade displazi:

(12 hafta-39 ay takip süresi)

%5 regresyon

%80-85 kansere progresyon

Düşük Grade Displazi

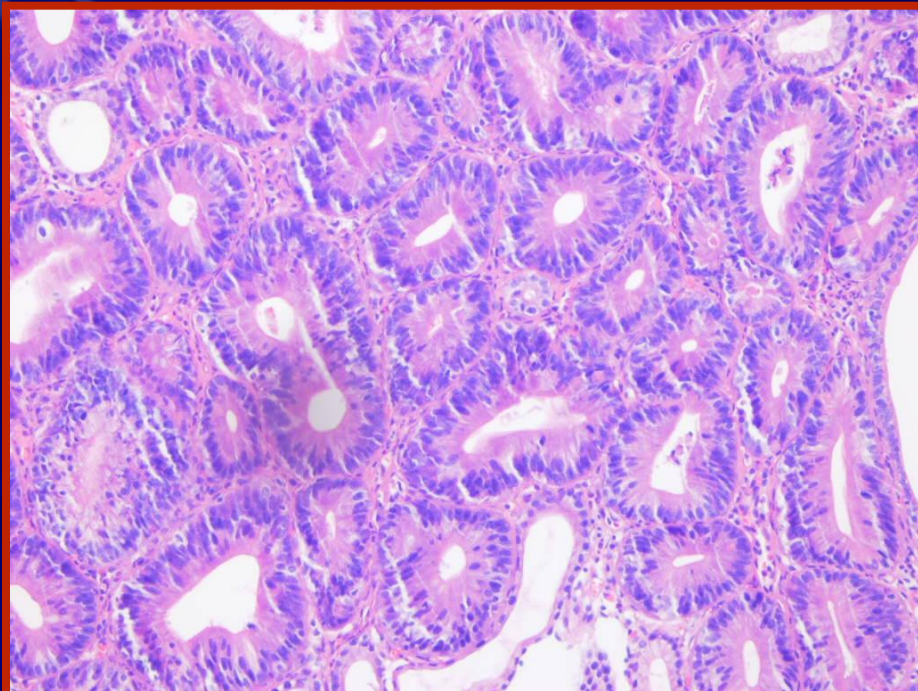
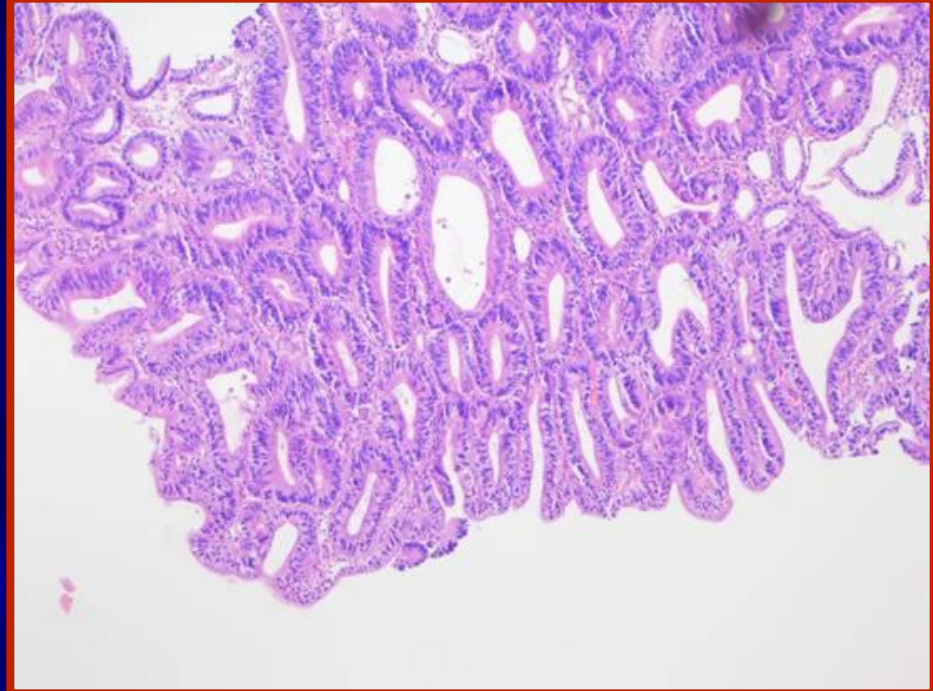
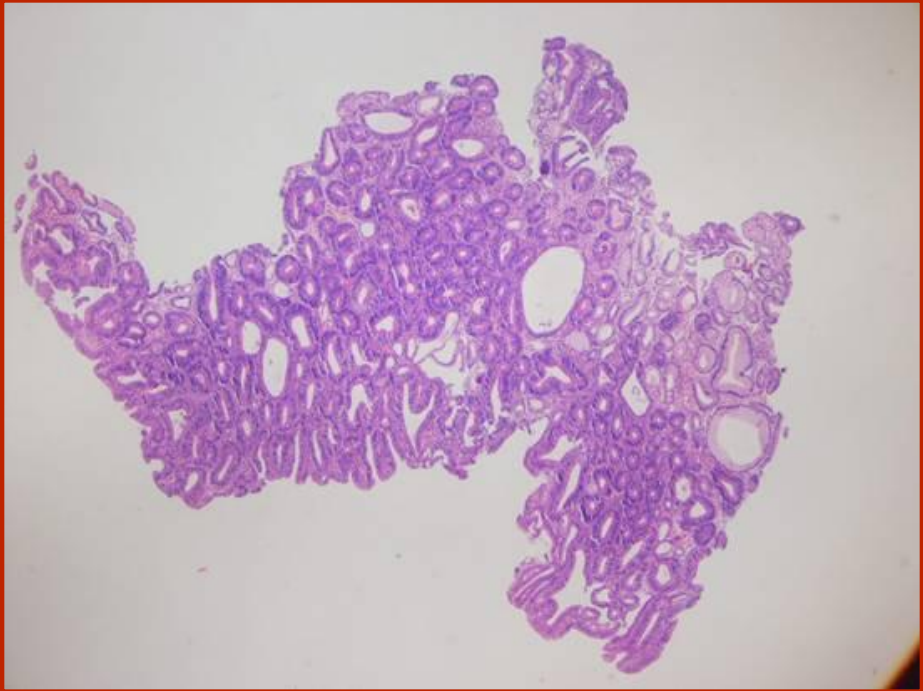
Mukozadan kabarık lezyonlar → adenom

Flat lezyonlar → düşük grade displazi

- * **Tip I düşük grade:** psödostratifiye, hiperkromatik, tübüler görünümde glandları döşeyen **adenomatöz epitel**

Sitolojik atipi + minimal yapısal bozukluk

- * **Tip II (non-adenomatöz) düşük grade:** uzun foveolalar, hiperkromatik nükleuslu hücrelerle döşeli, *bazen psödostatifikasyon* (FAP'lı hastalardaki fundik gland poliplerinde gelişen displazi)



Yüksek Grade Displazi

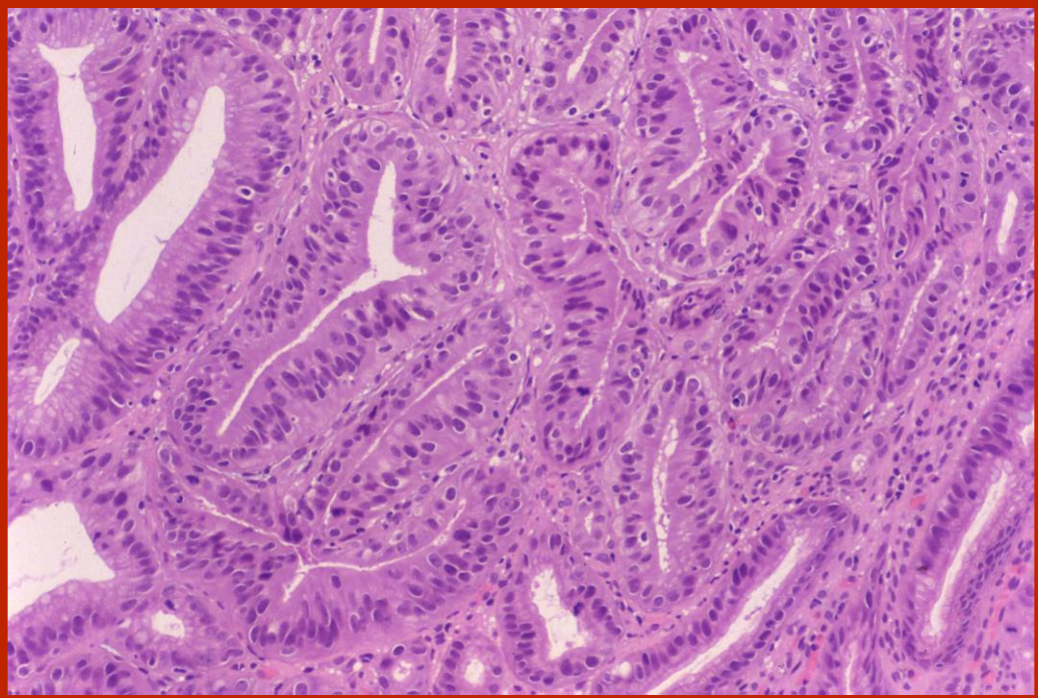
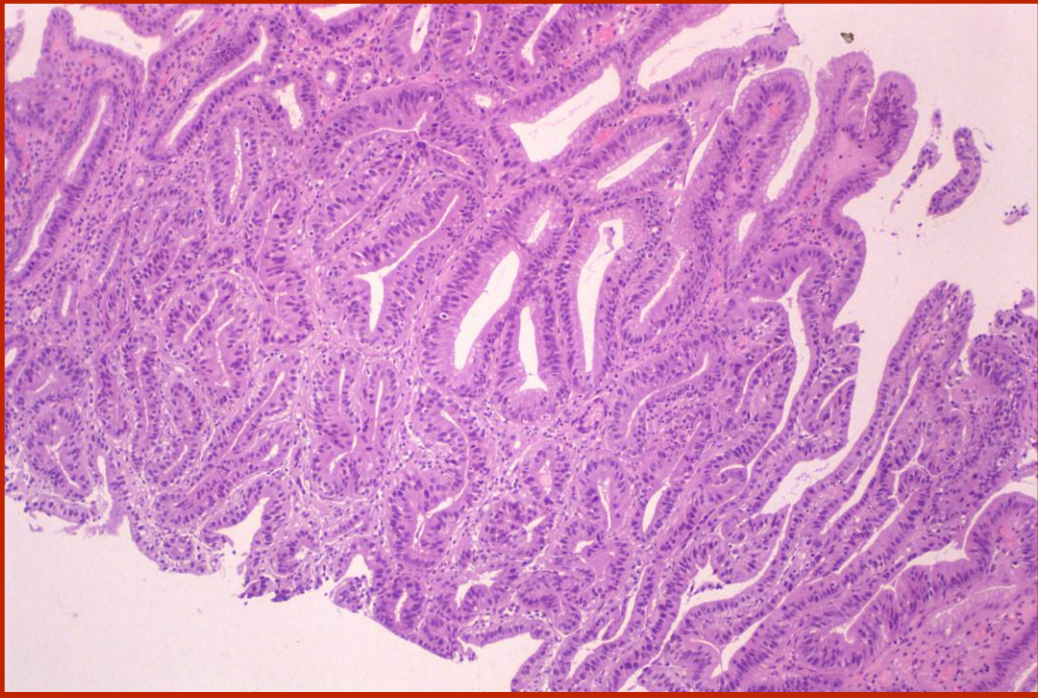
Mukozadan kabarık → yüksek grade lezyonlar displazik adenom

Flat lezyonlar → yüksek grade displazi

* Tip I yüksek grade: adenomatöz

Belirgin sitolojik atipi + belirgin yapısal bozukluk (budding, kribriform görünüm, displazik glanlarda kalabalıklaşma)

* Tip II yüksek grade: monoformik nükleuslar [pleomorfizm (-)], şeffaf/soluk sitoplazmalı hücreler, kompleks yapısal bozukluk



FAKULTÄT

**Displazi (Düşük grade) ile rejeneratif /
reaktif değişiklikler ayırt edilemiyor**

➔ Belirsiz grup (indefinite)

**H. Piloni / Non-steroid anti-inflamatuvar
ilaçlara bağlı ülser, erozyon, gastirit**

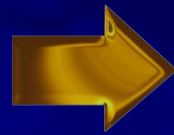


**İntestinal metaplazi alanındaki
Rejeneratif atipi ➔**

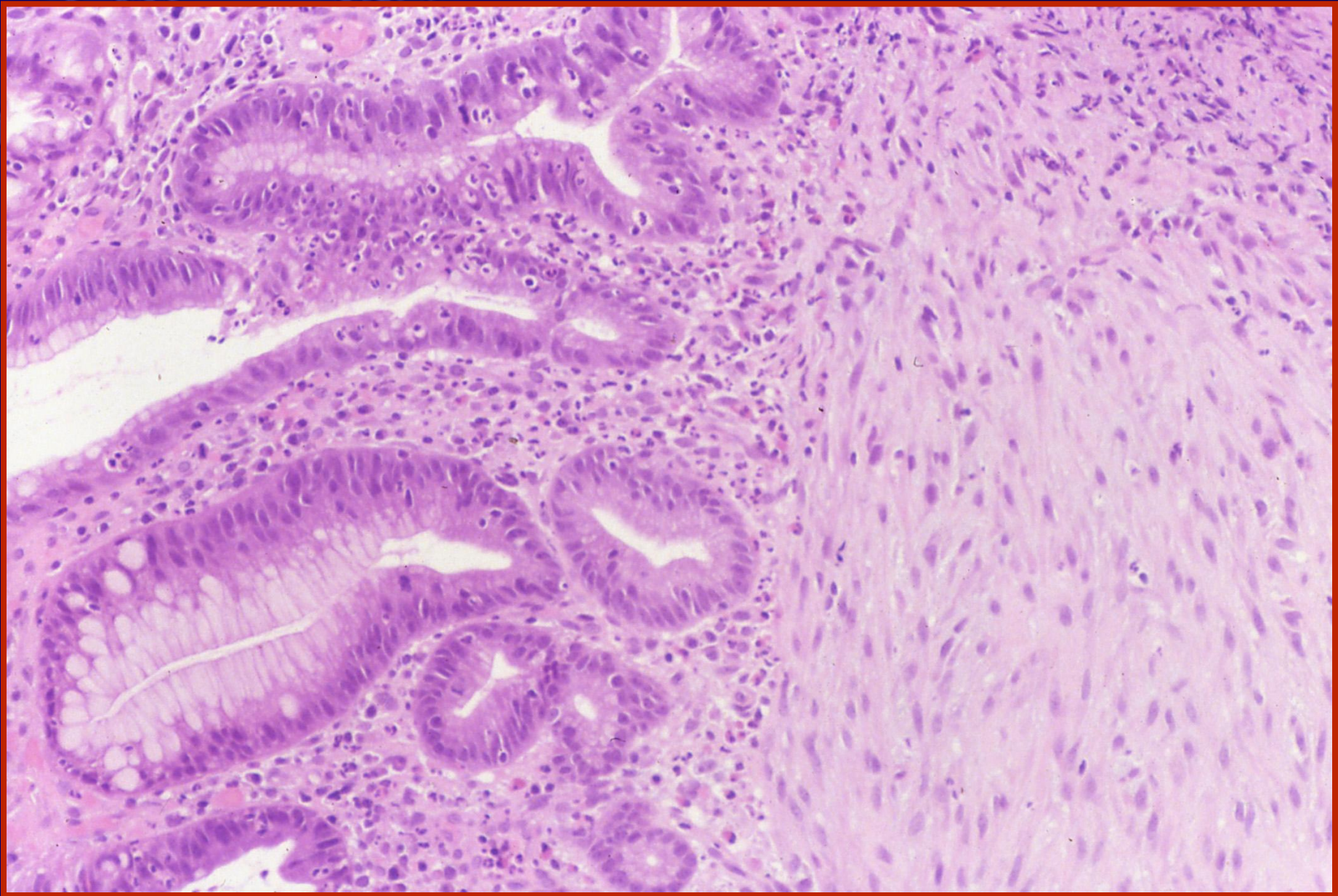
KORKUTUCU

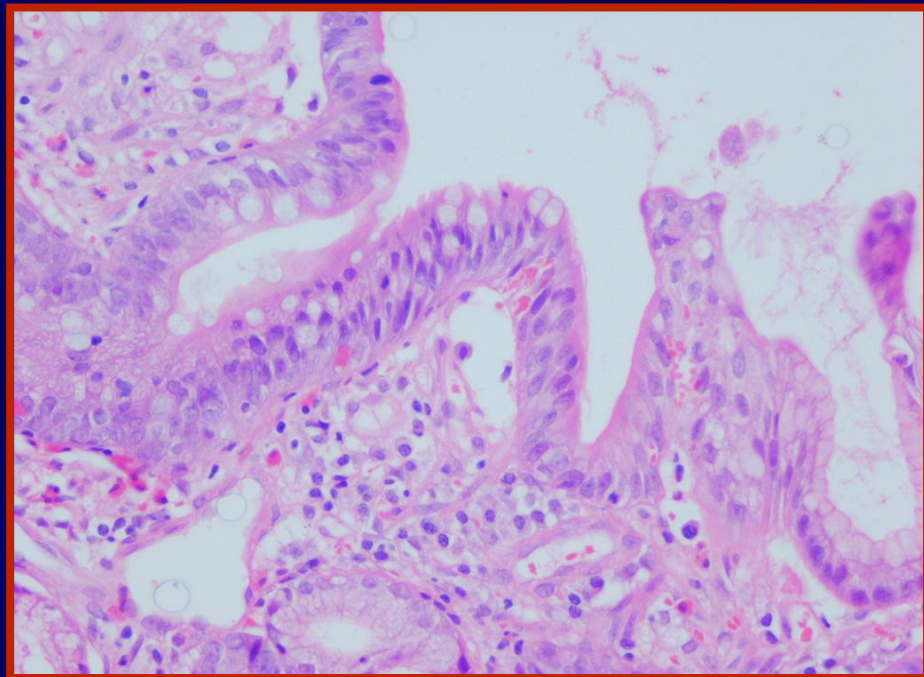
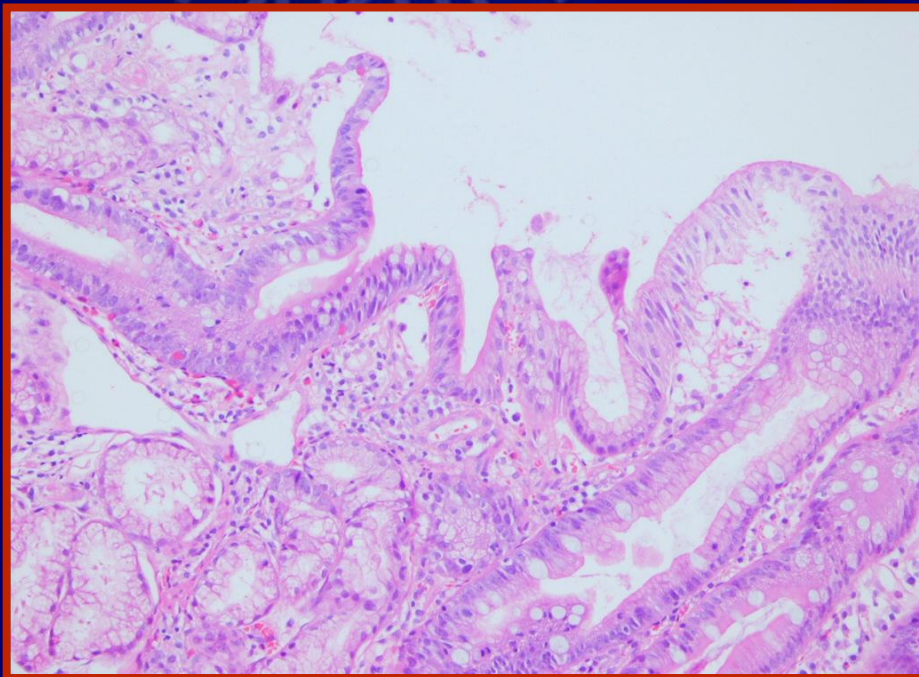
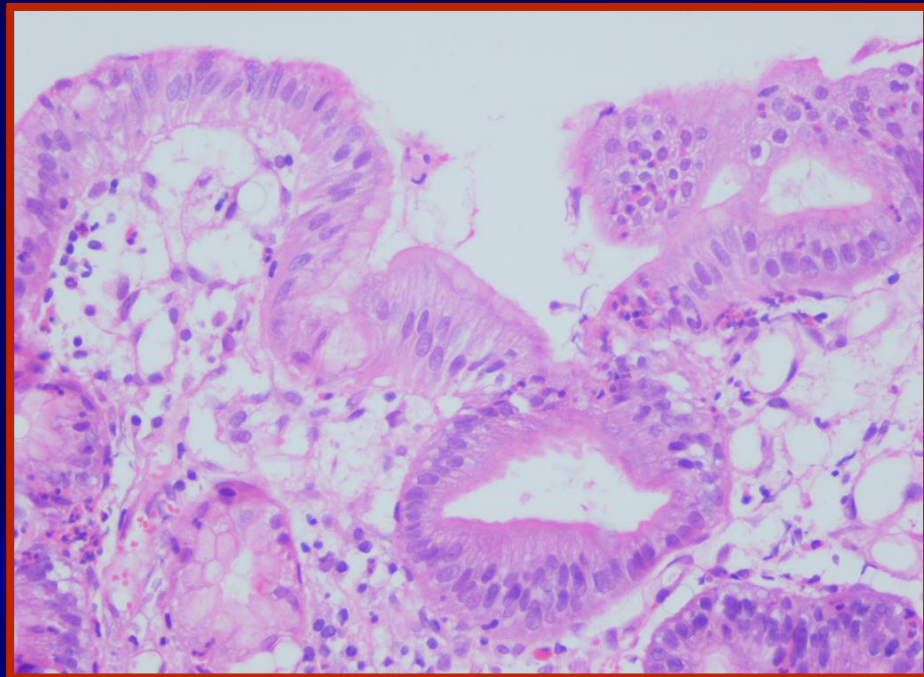
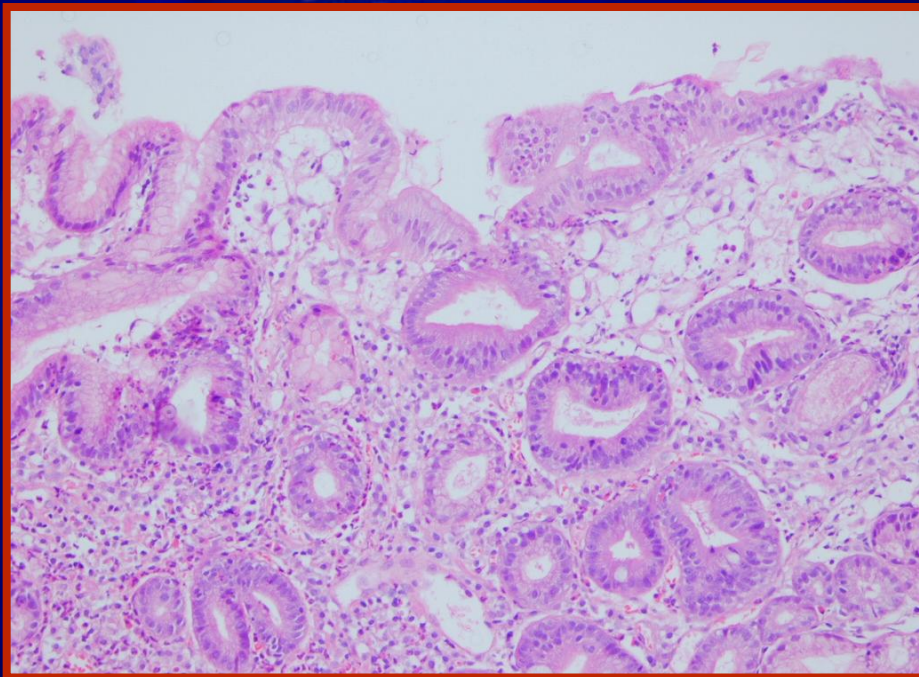
Displazi ve Rejeneratif Atipi Ayırımı

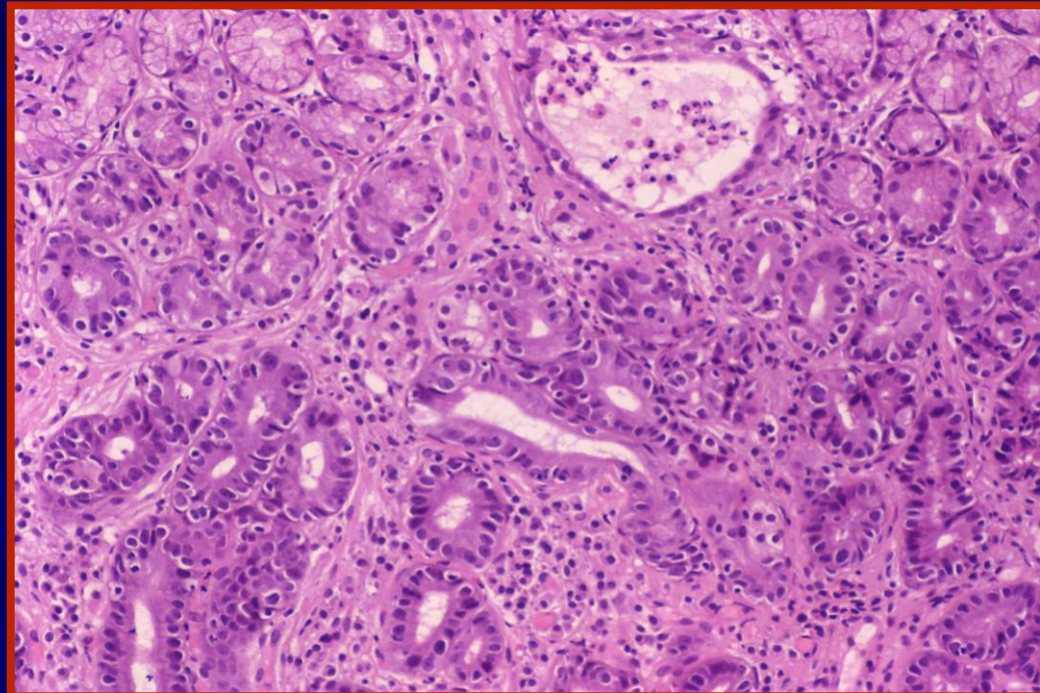
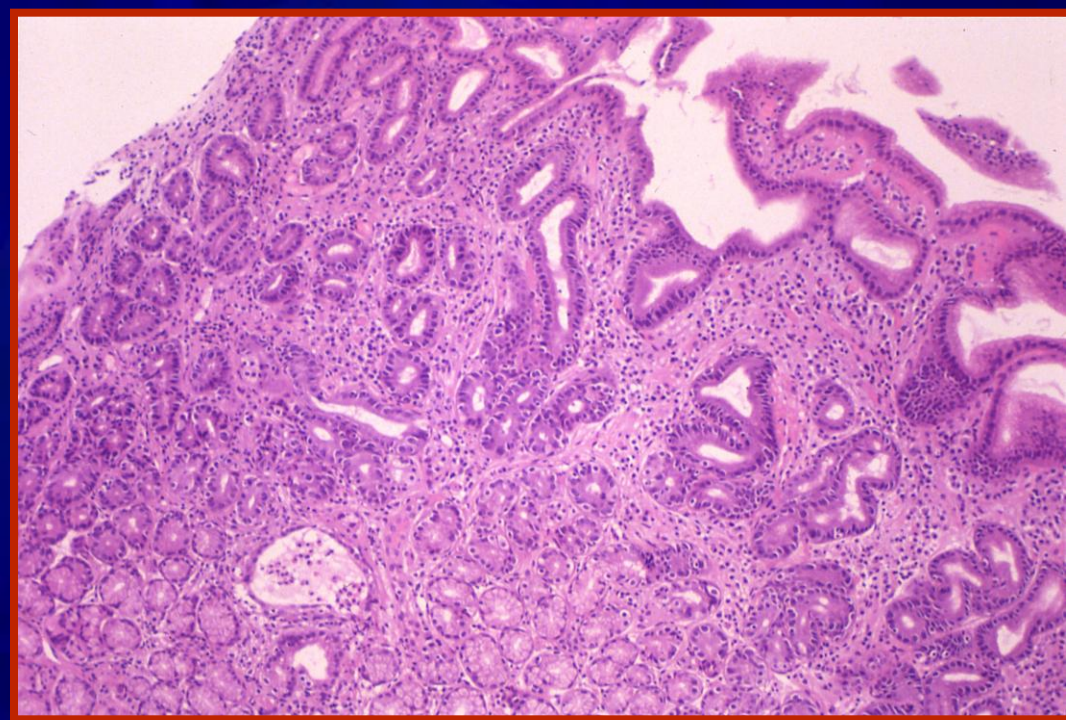
- ✿ Aktif inflamasyonun varlığı ayırıcı tanıda yardımcı değil
- ✿ Rejeneratif değişiklikler proliferatif zonda sınırlı, yüzey epitelinde devam etmiyor, yapısal bozukluk (-)



Rejenerasyon

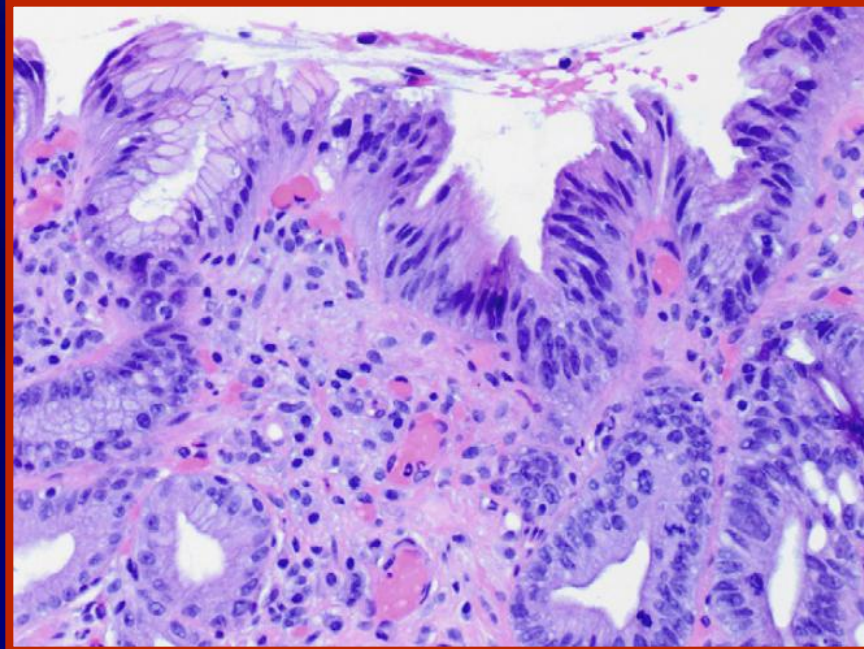


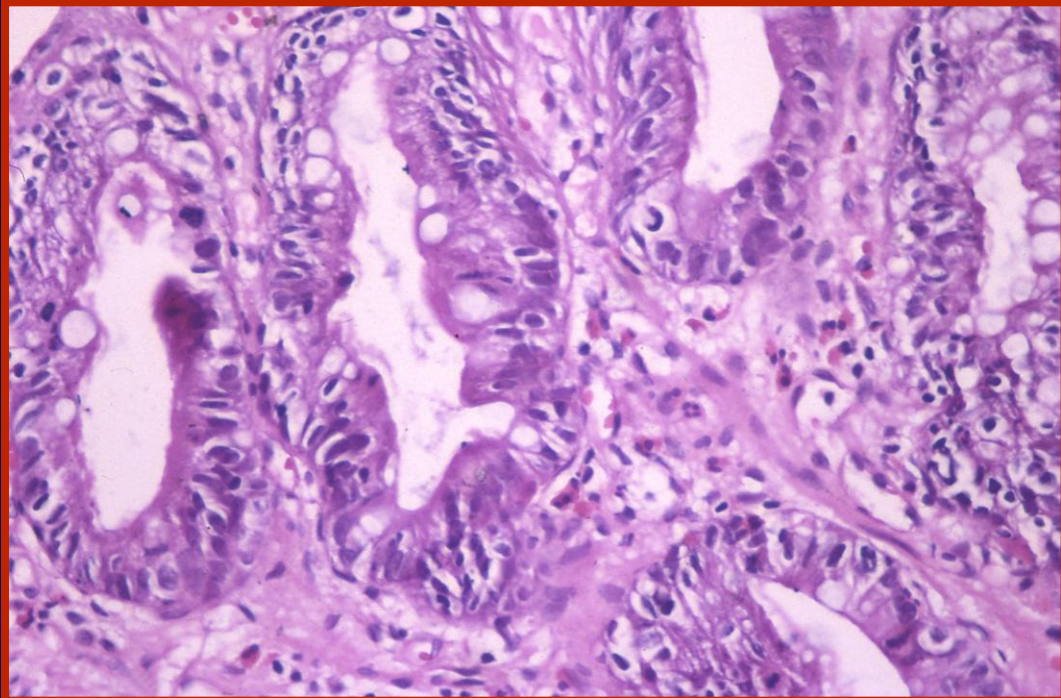
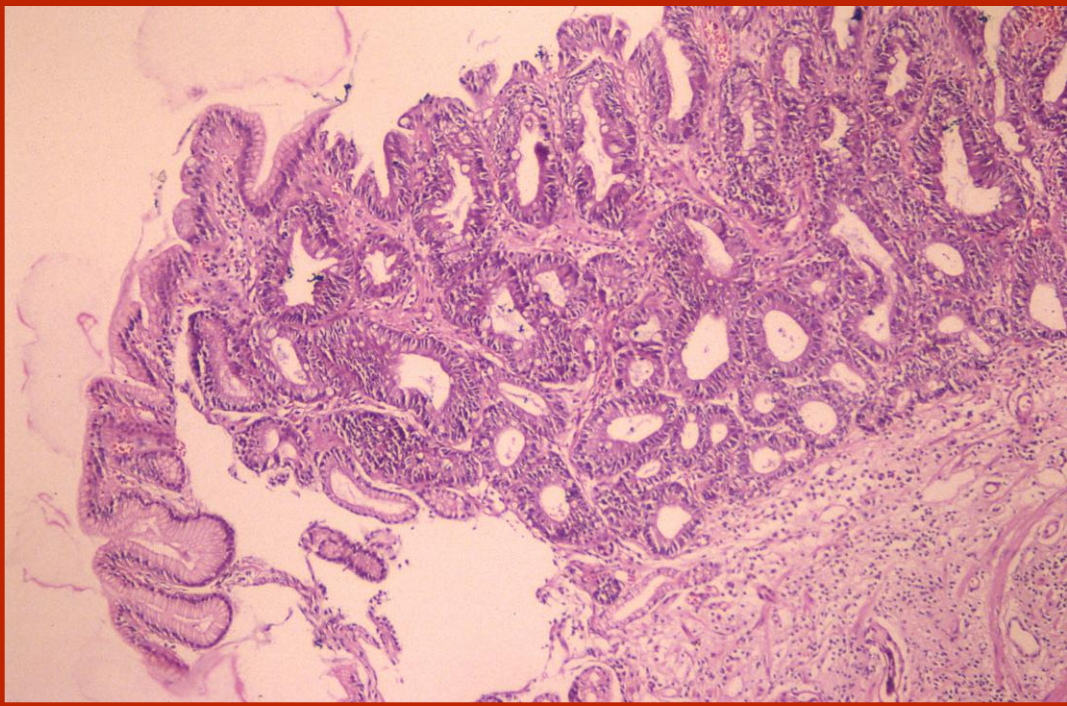




FAKULTÄT

**Atipik hücreesel değişiklikler yüzey
epitelinde de devam ediyor, yapısal
bozukluk (+) ve bu değişiklikler
hemen yanındaki komşu epitel ile
keskin sınırlı ise → **DISPLAZİ****





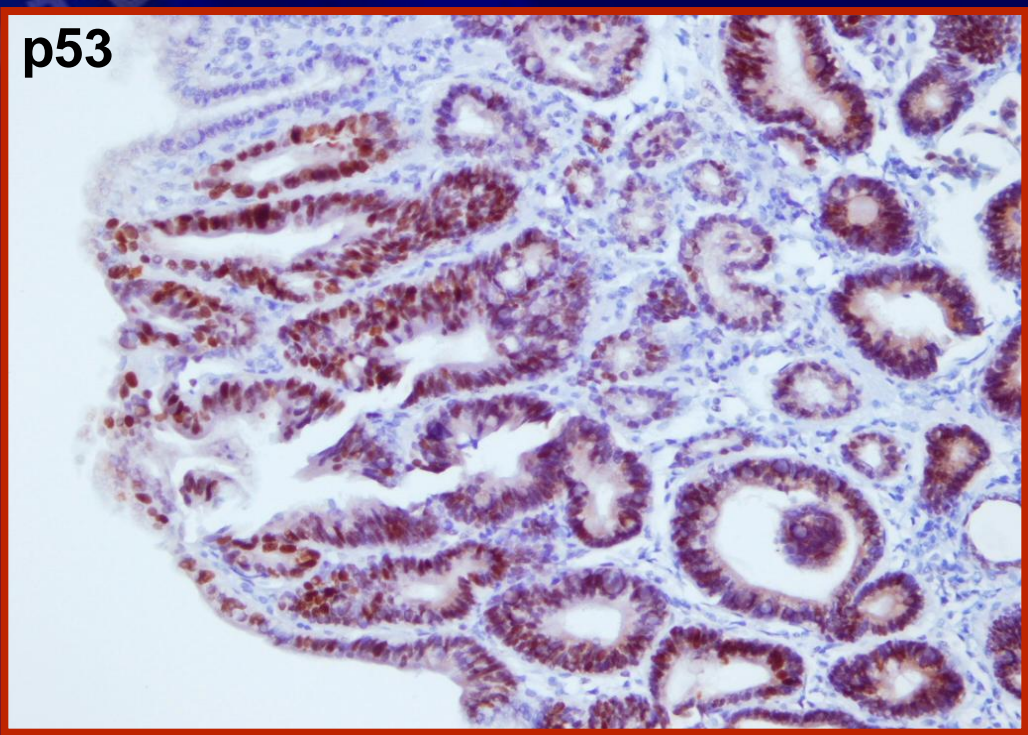
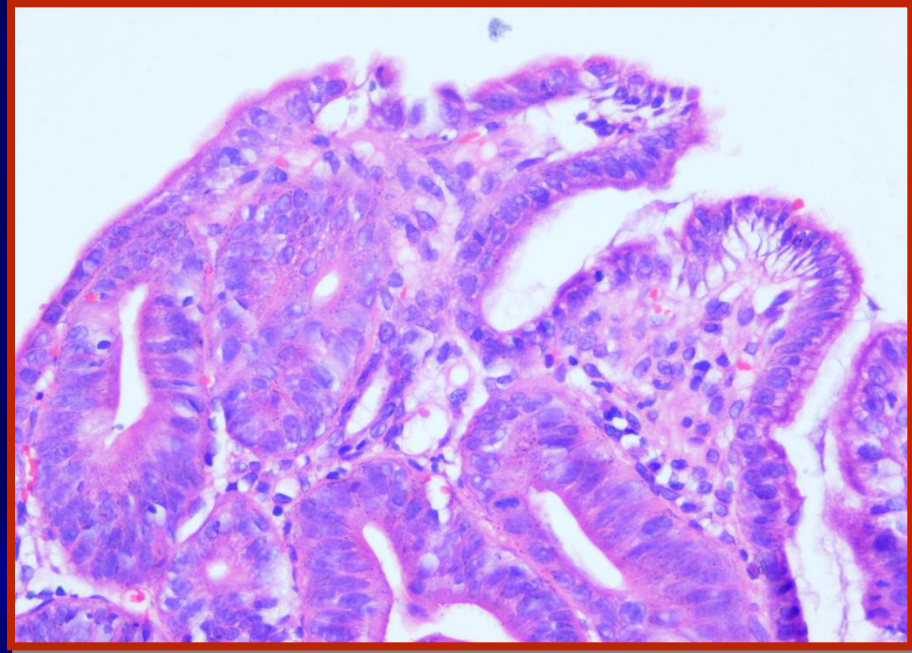
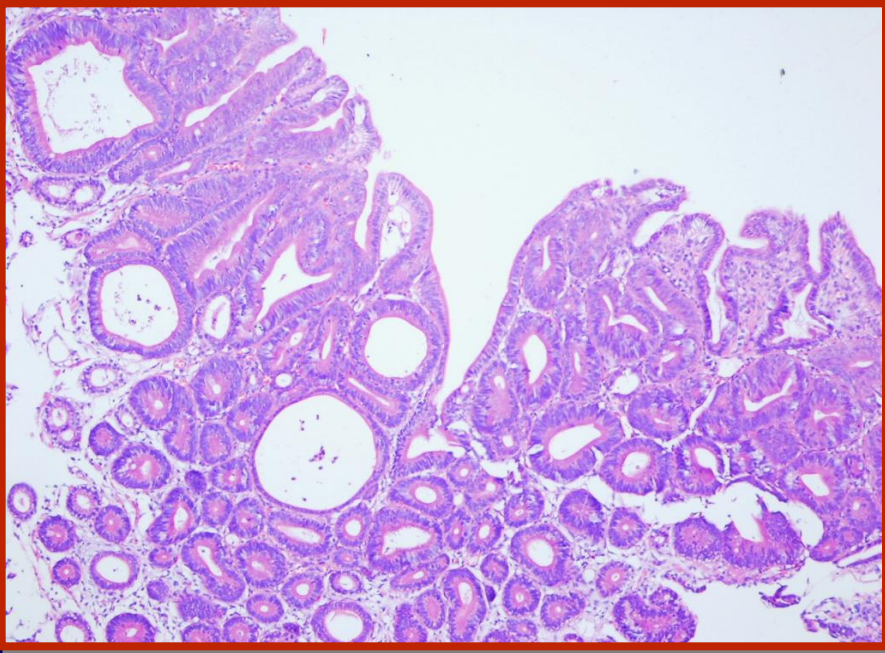
AKUL

Displazi ve Rejeneratif Atipi Ayırıcı Tanısında Yardımcı Yöntemler

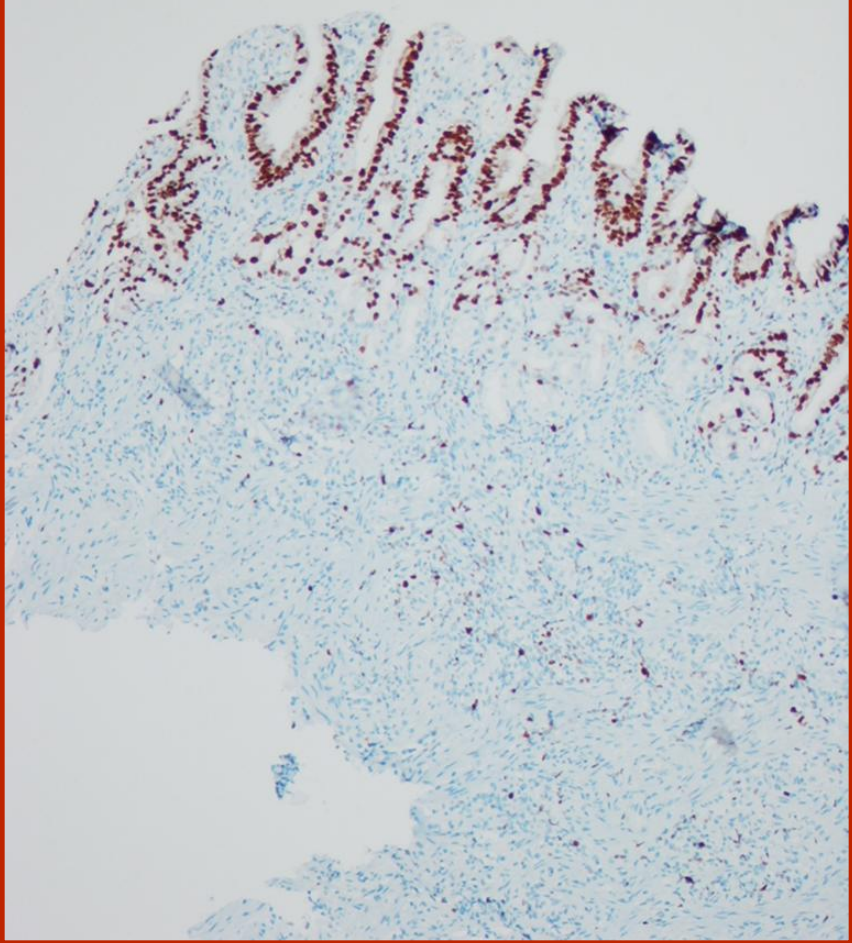
- ✿ Ki 67, PCNA ekspresyon artışı ve yüzey epitelinde devamlılığı
- ✿ P53 ekspresyon (+)
- ✿ MUC6 ekspresyonu ↑
- ✿ AMACR ekspresyonu



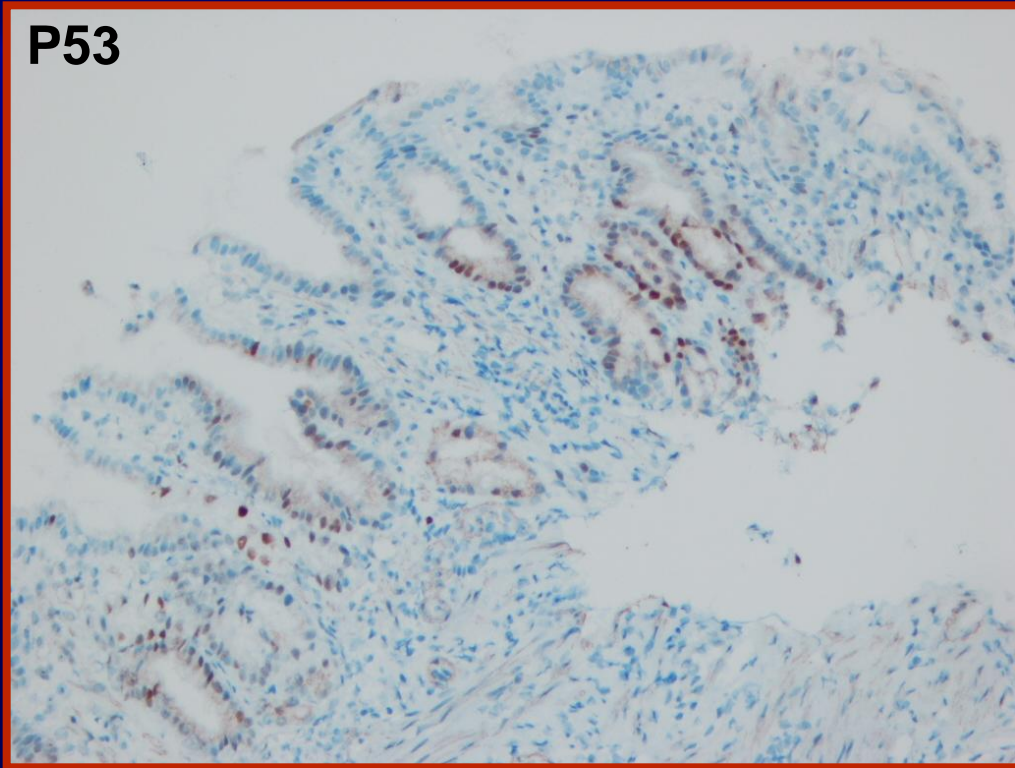
DISPLAZİ

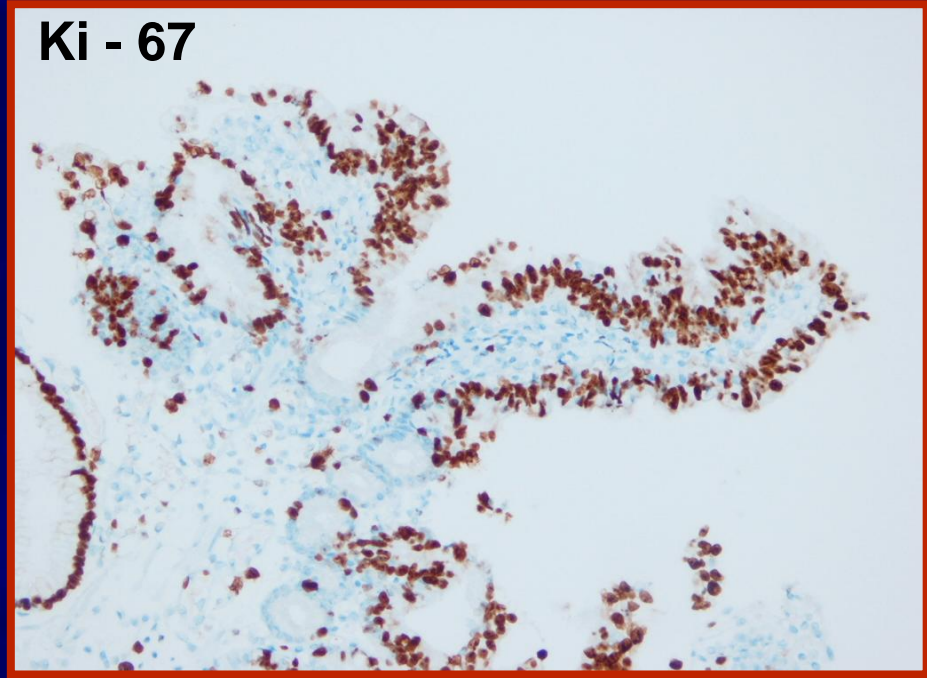
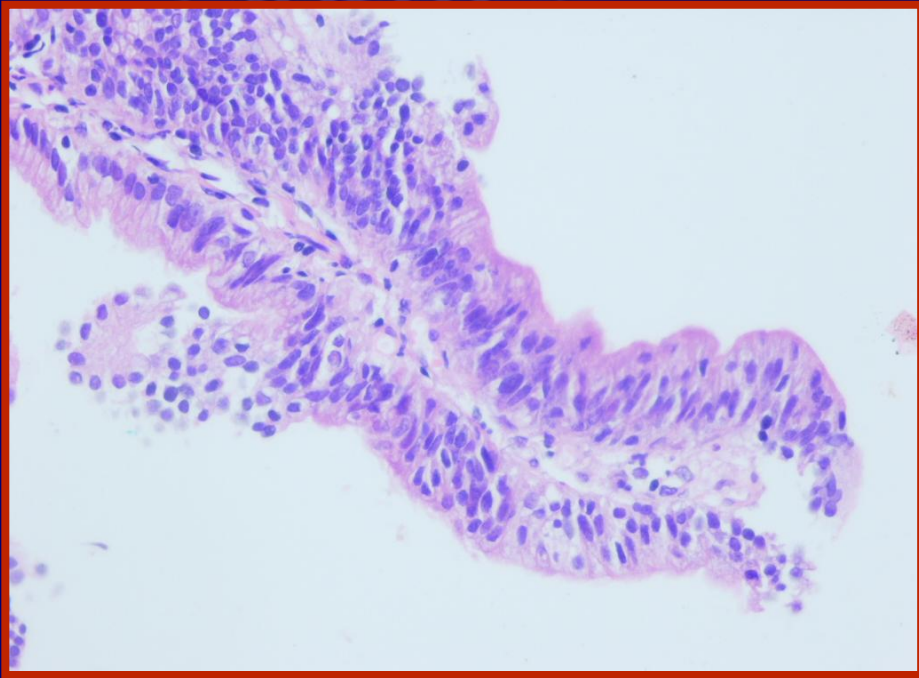
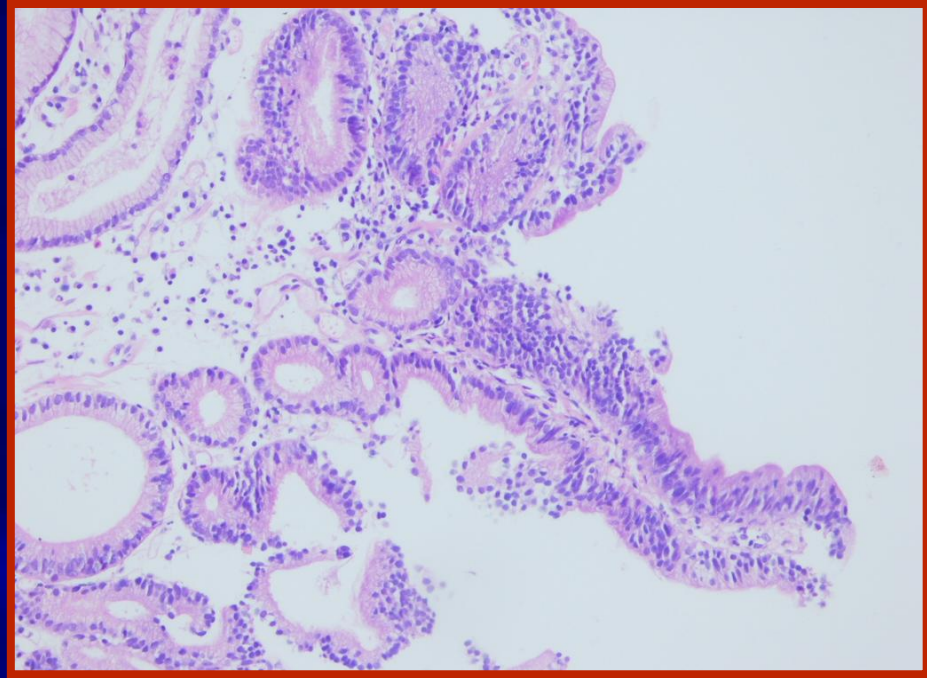
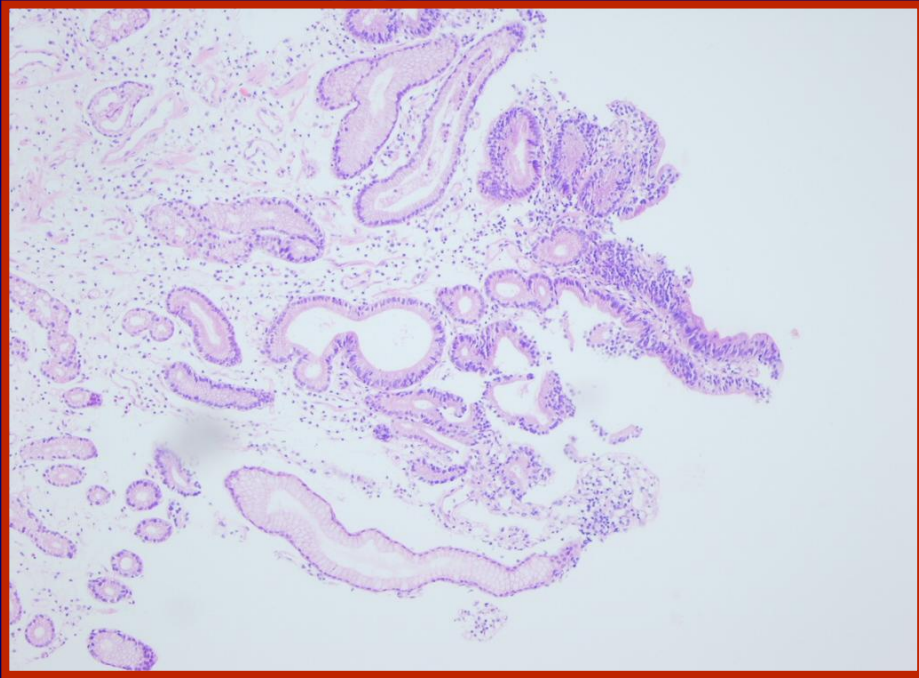


Ki67



P53





Belirsiz Displazi

1. Foveolar hiperproliferasyon (İntestinal metaplazi yoktur, erozyon ve ülser komşuluğunda)
2. Hiperproliferatif intestinal metaplazi (sirt sırta metaplazik glandlar, orta / yüksek sayıda mitoz)



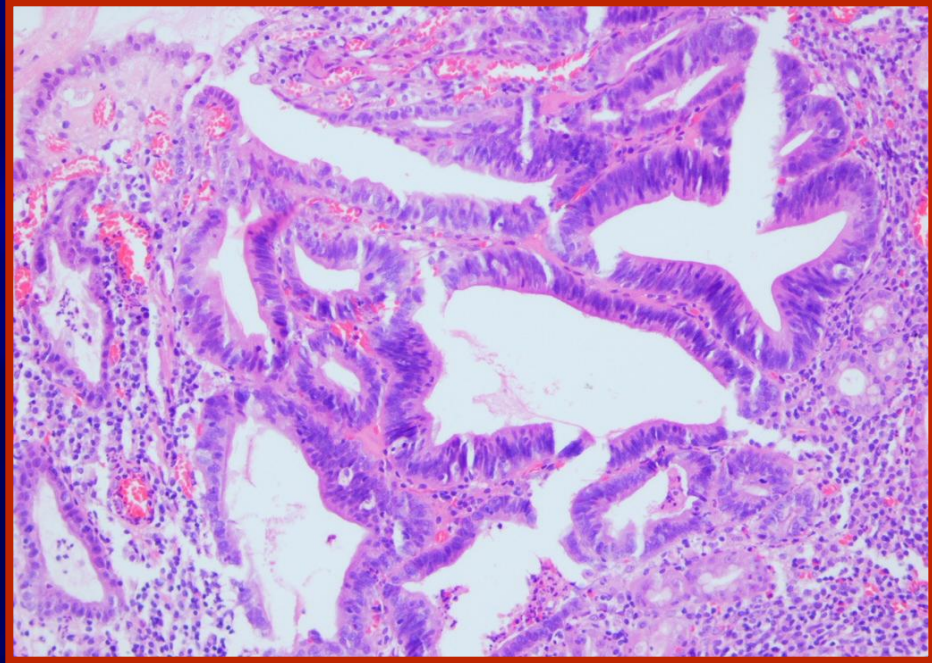
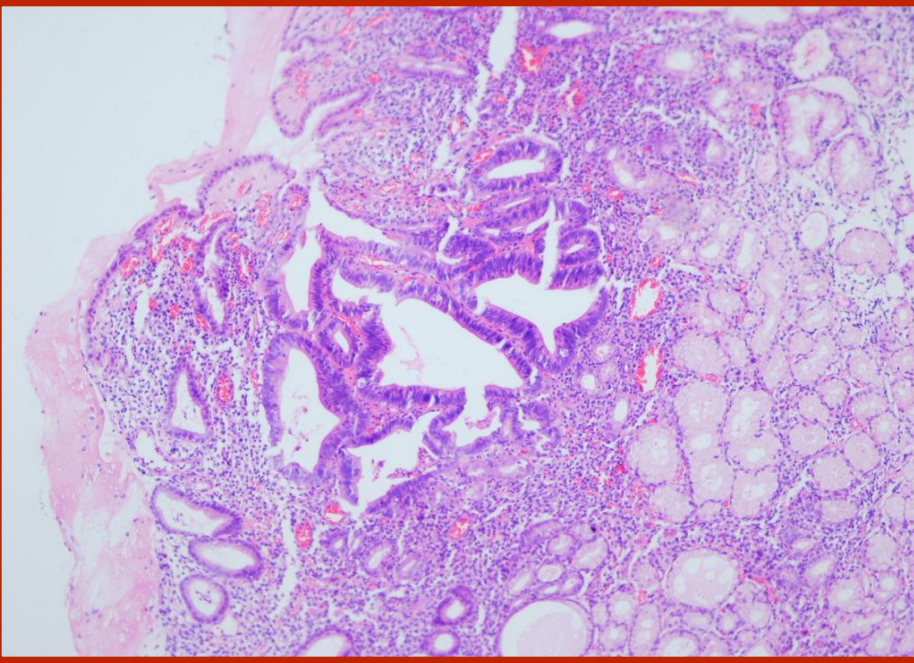
Ayırıcı tanıda problem olan morfolojik tip

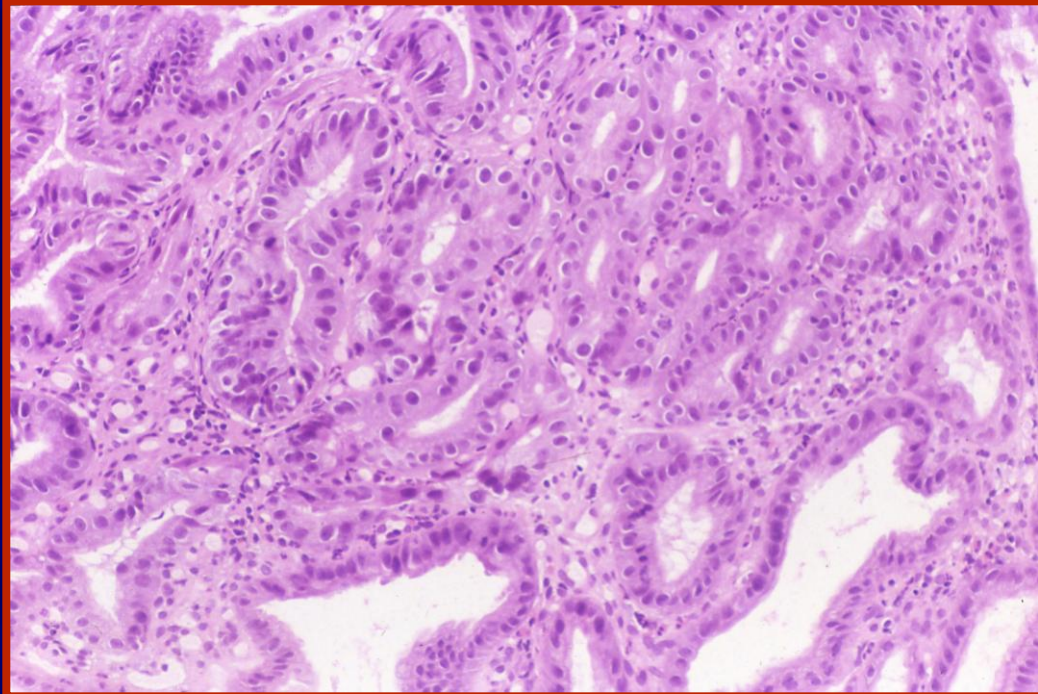
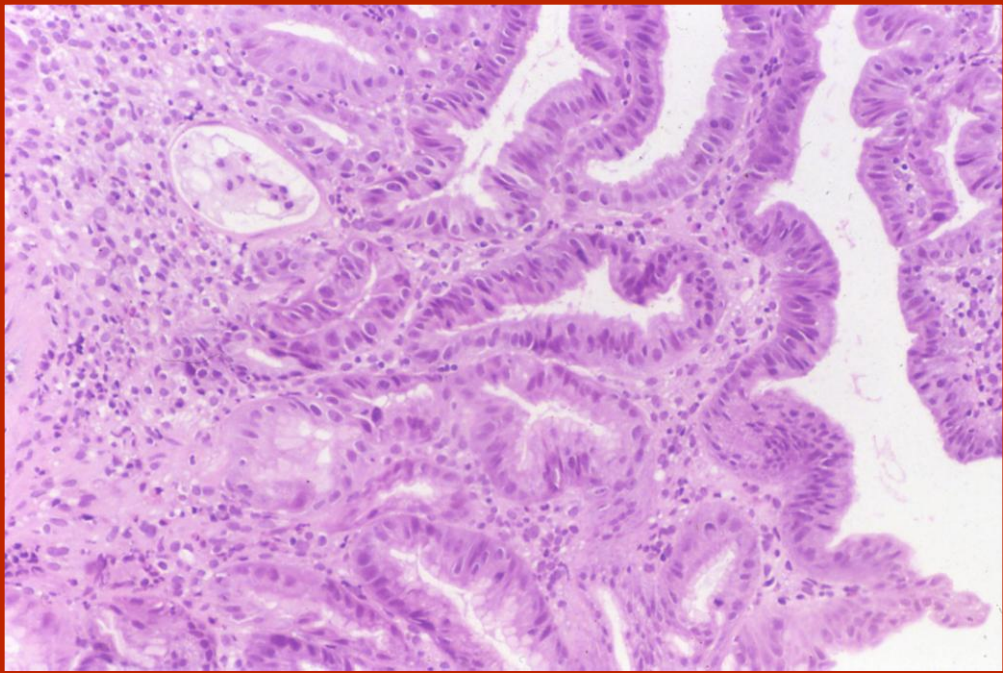
**Düşük grade displazi vakalarının yarısı
takip biyopsilerinde displazi (-) tanı alıyor**



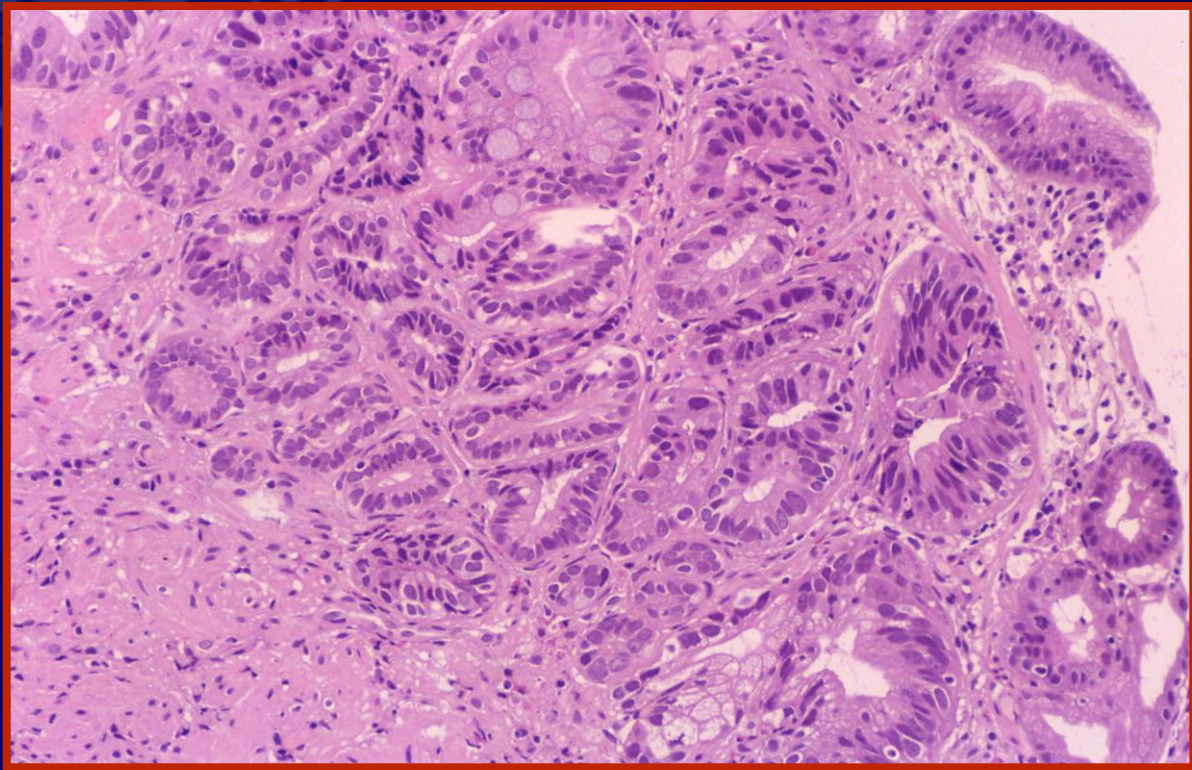
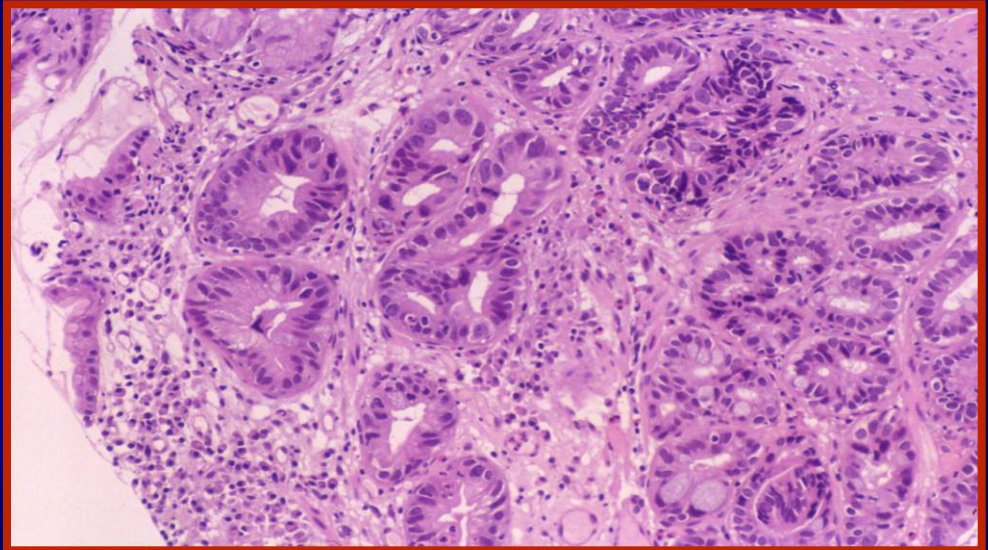
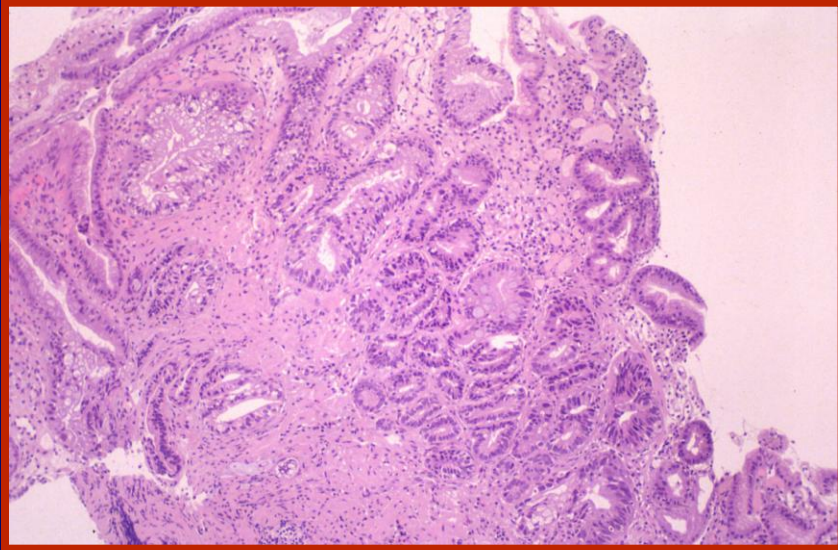
**Çünkü reaktif lezyonlara düşük grade
displazi tanısı veriliyor**

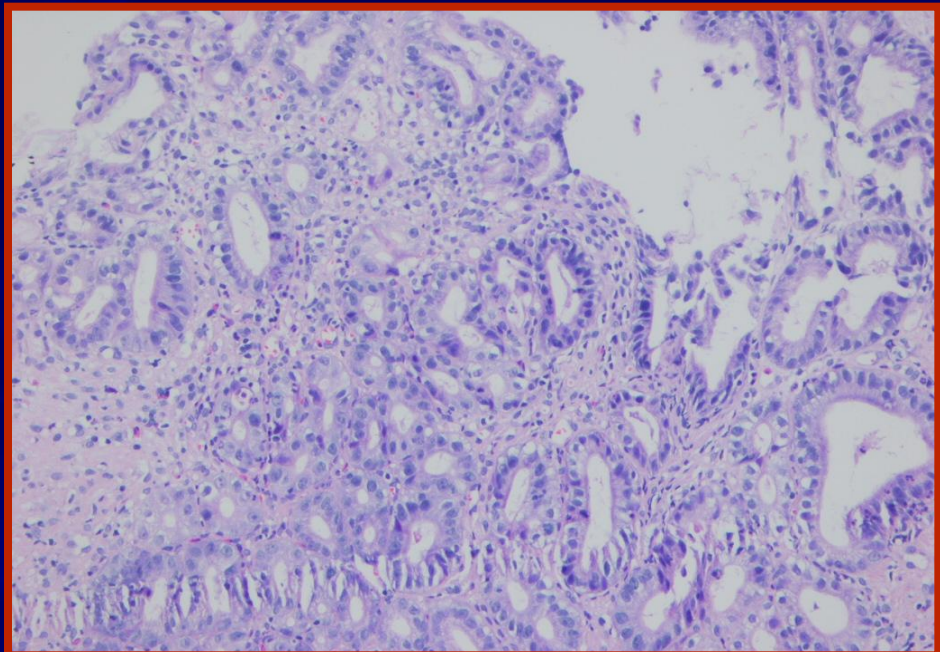
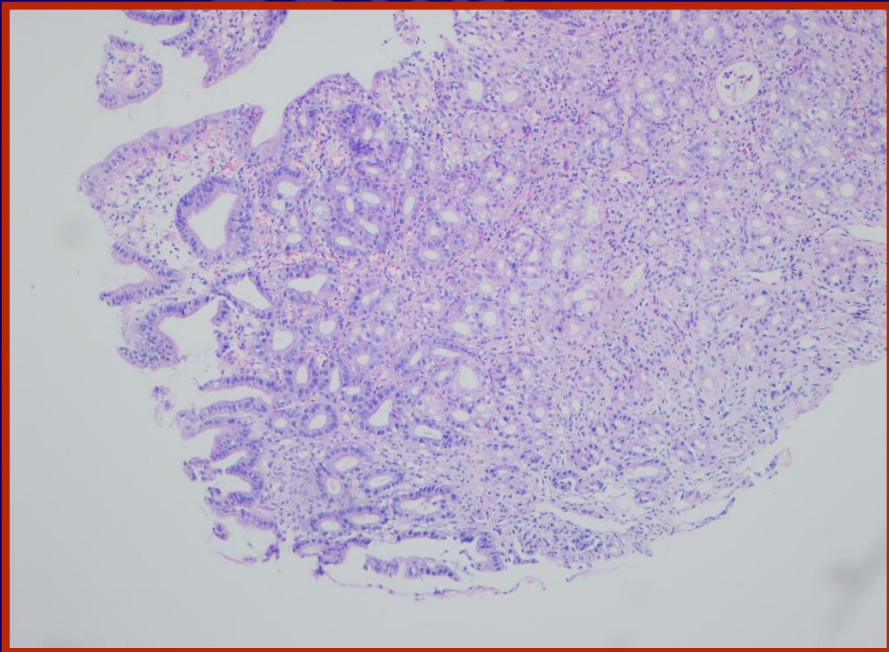
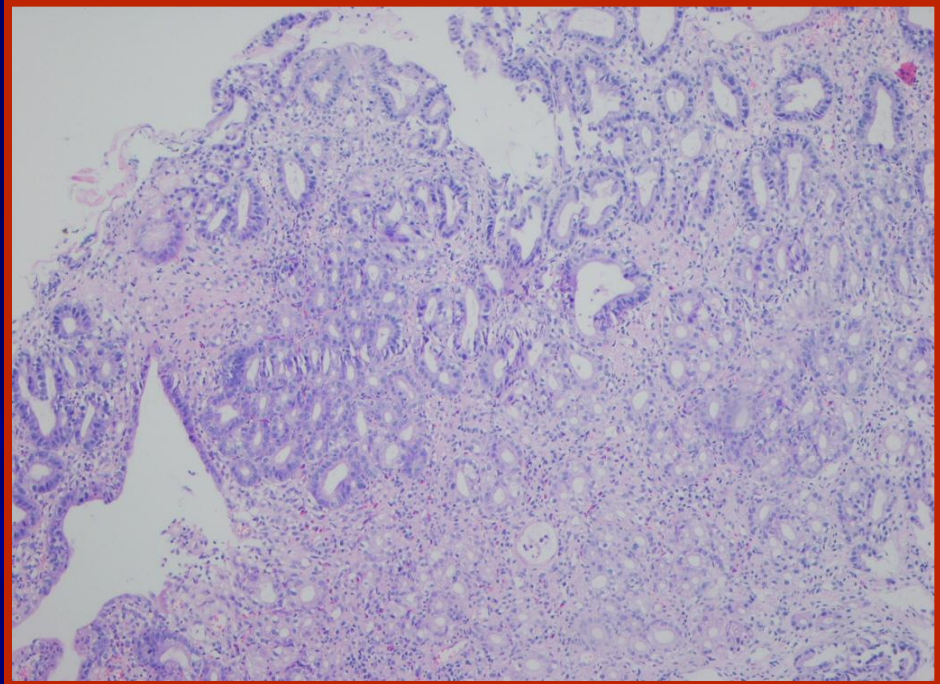
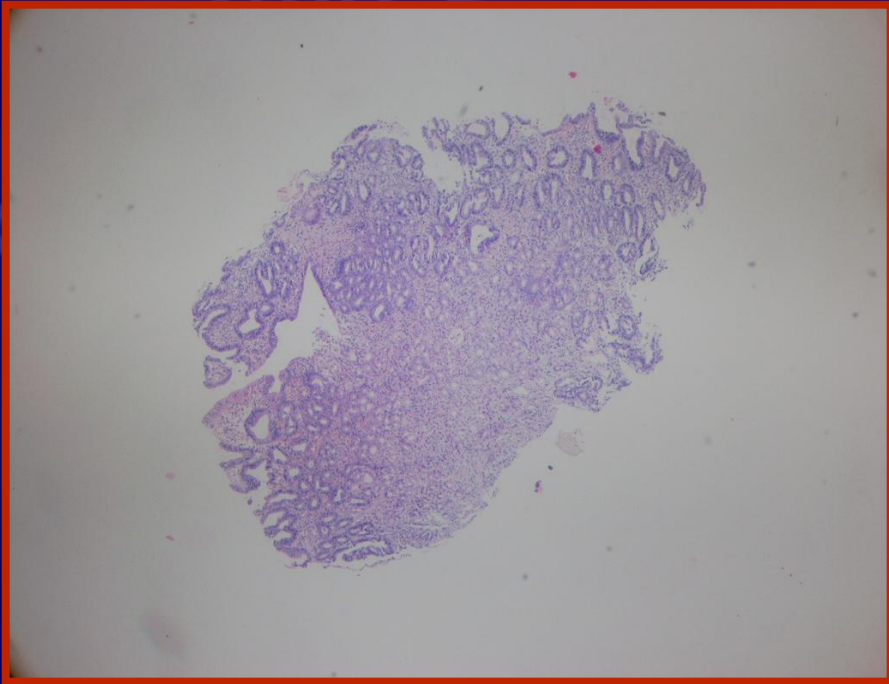






FAKÜLTİ





Epitelde Gerçek Displazi (+)

* Düşük grade ?, yüksek grade ?

* Yüksek grade ?, karsinom ? (İntramukozal karsinom)

Japon patologlar

(Kanser tanısı yapısal ve sitolojik kriterlerle konmakta, lamina propria invazyonu gerekli değildir)



Batılı patologlar

(lamina propria invazyonu)



Padova ve Viyana Sınıflamaları

Padova*		Viyana**	Öneri
Displazi Negatif	Kategori 1	Displazi/Neoplazi Negatif	Opsiyonel izleme
Displazi için belirsiz	Kategori 2	Displazi/Neoplazi için belirsiz	İzleme
Non-invaziv neoplazi (flat veya elevé) 1. Düşük grade 2. Yüksek grade 3. İnvazyon olmayan karsinom şüphesi 4. İnvazyon olmayan karsinom	Kategori 3	Non-invaziv düşük grade neoplazi DG adenom/displazi	İzleme ya da endoskopik tedavi
İnvaziv karsinom şüphesi	Kategori 4	Non-invaziv yüksek grade neoplazi 1. YG adenom/displazi 2. Non-invaziv karsinom (CaIS) 3. İnvaziv karsinom şüphesi	Endoskopik/cerrahi tedavi
İnvaziv karsinom	Kategori 5	İnvaziv neoplazi 1. İntramukozal karsinom 2. Submukozal veya derin karsinom	Endoskopik/cerrahi tedavi

* Ruge ve ark. Am J Surg Pathol 2000;

**Schlemper ve ark. Gut 2000

WHO-2010

Intraepitelyal neoplazi (displazi)

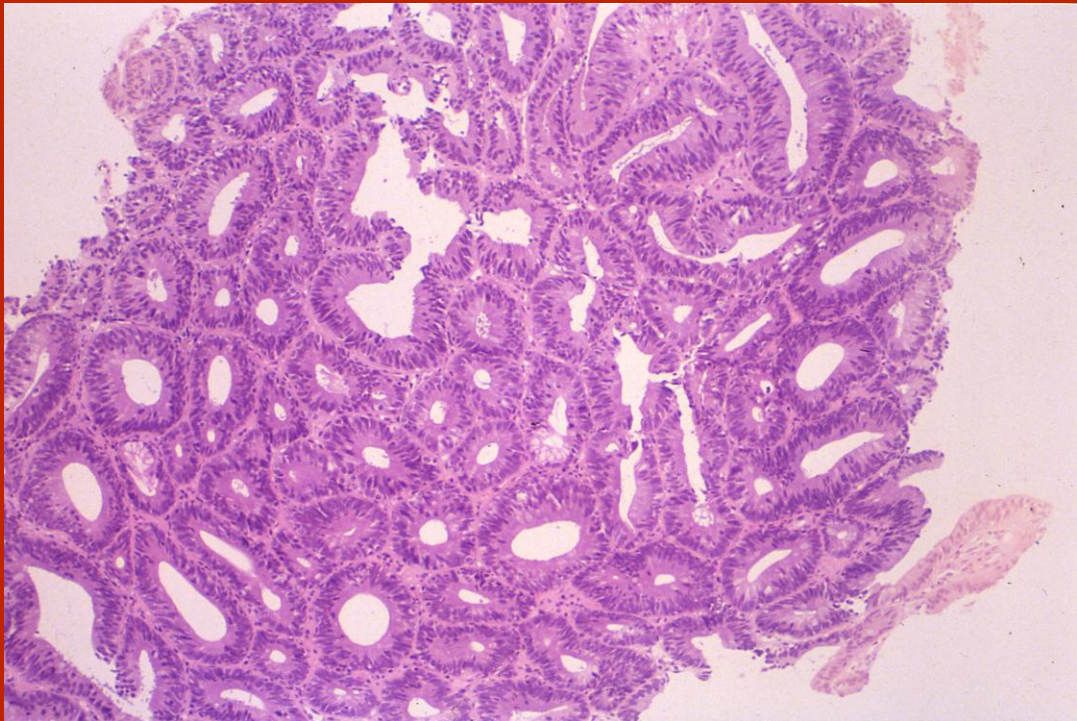
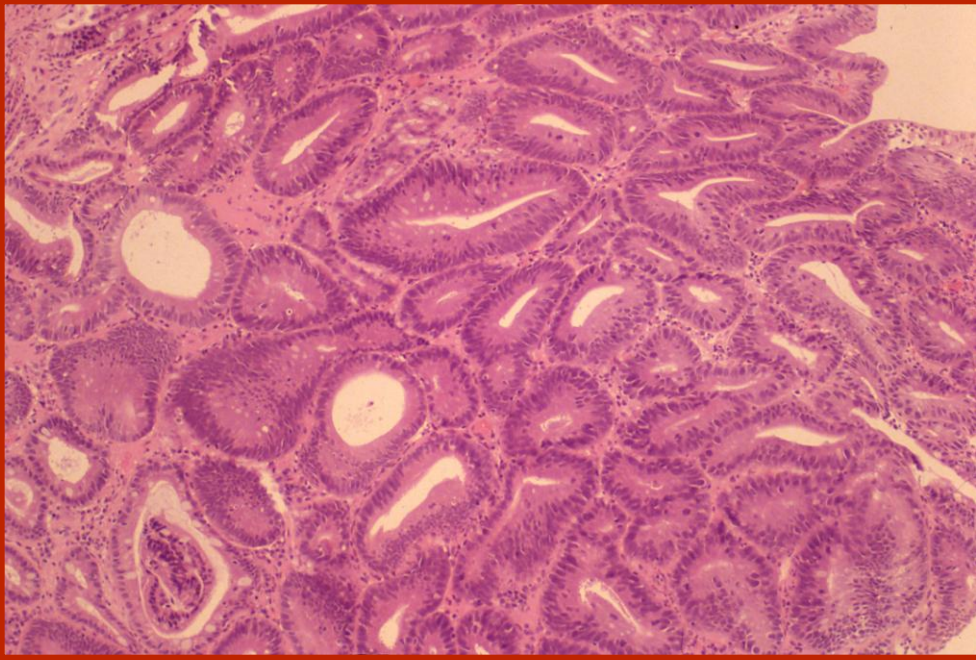
İntraepitelyal neoplazi(displazi) için belirsiz

Düşük grade intraepitelyal neoplazi(displazi)

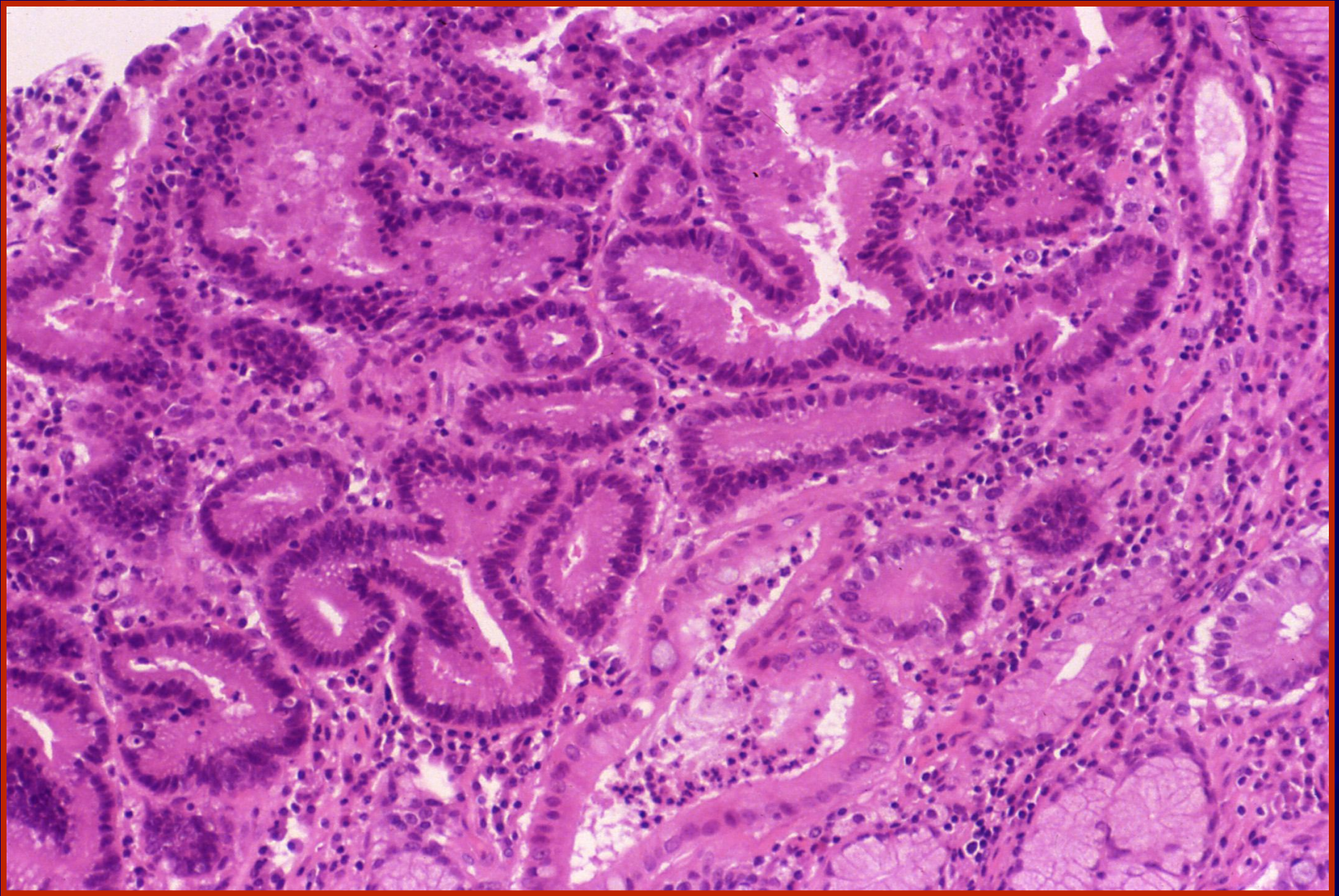
**Yüksek grade intraepitelyal neoplazi
(displazi)**

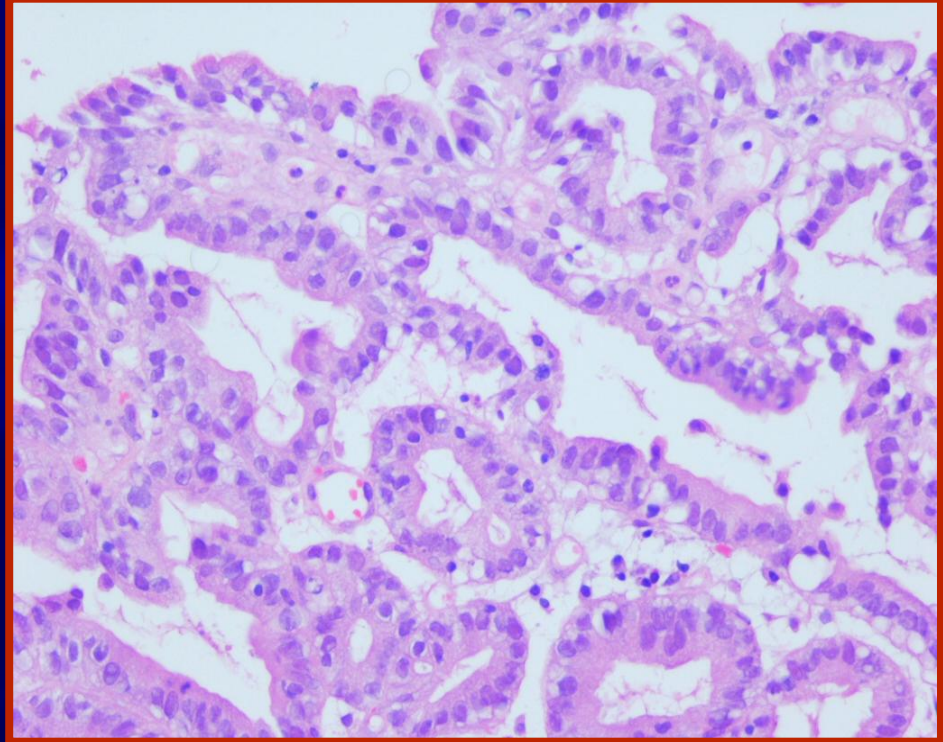
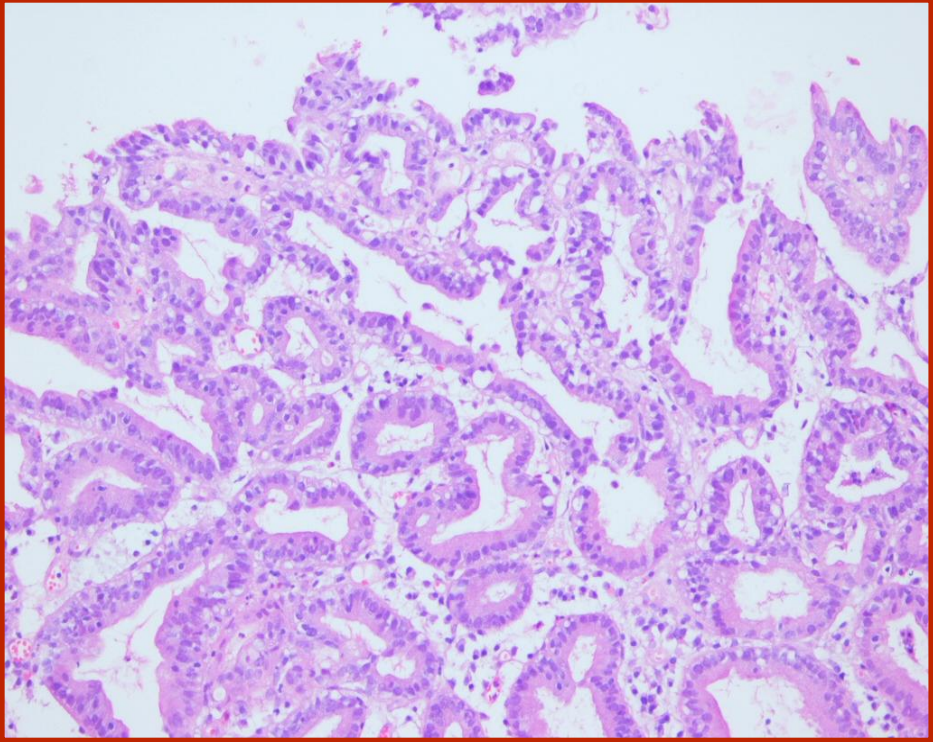
**İntramukozal invaziv neoplazi/intramukozal
karsinom**

İnvaziv karsinom -*lamina propiria sonrasında invazyon*

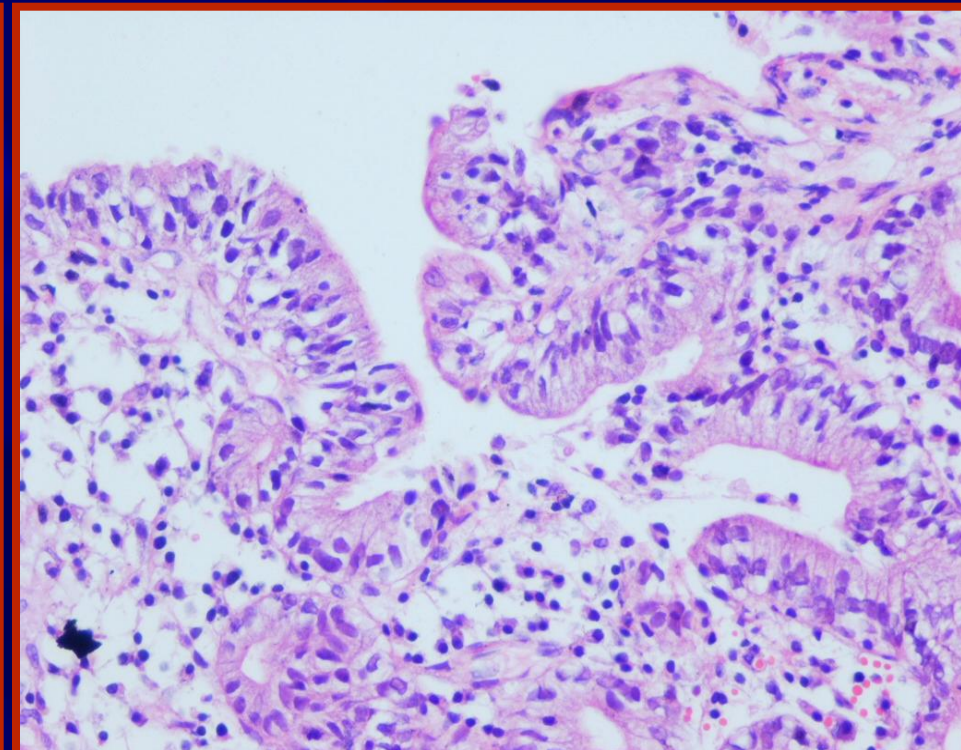
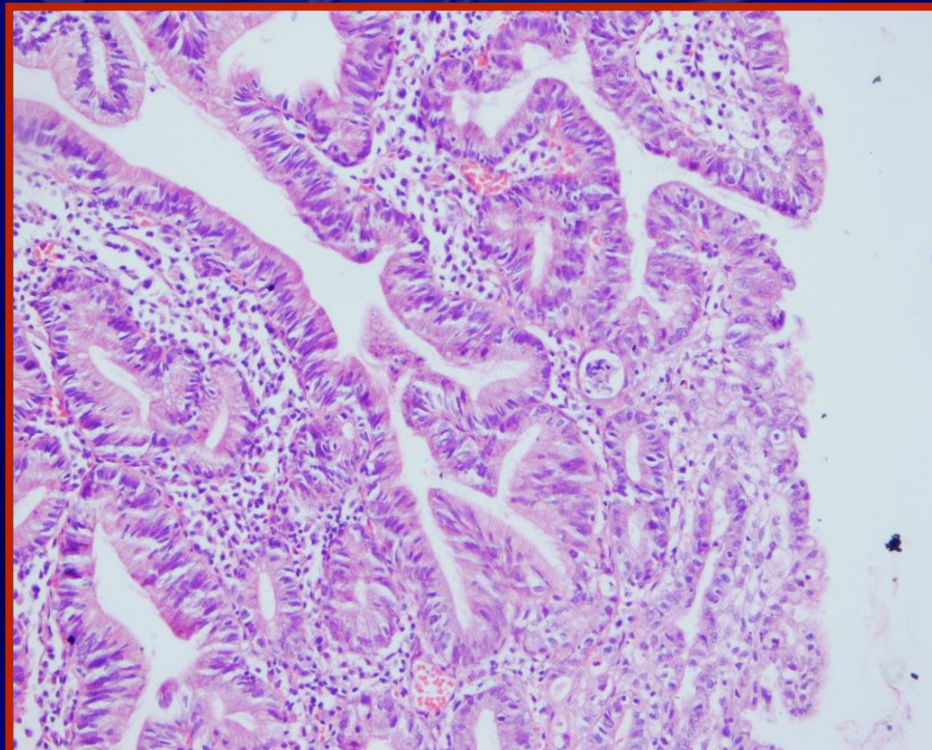


FAKÜLTÄ

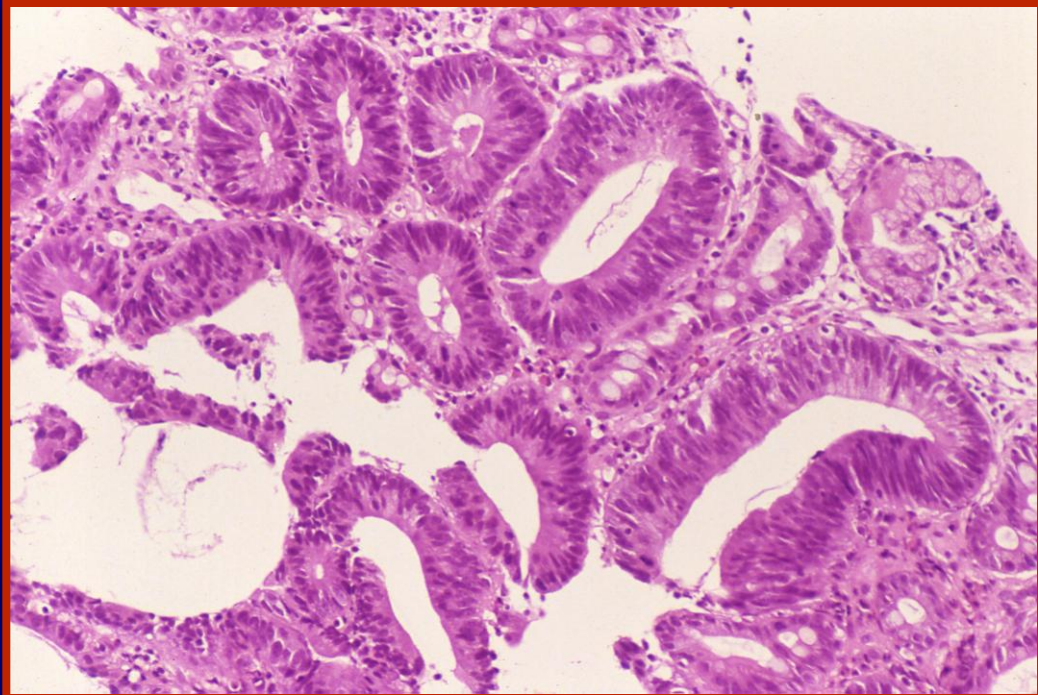
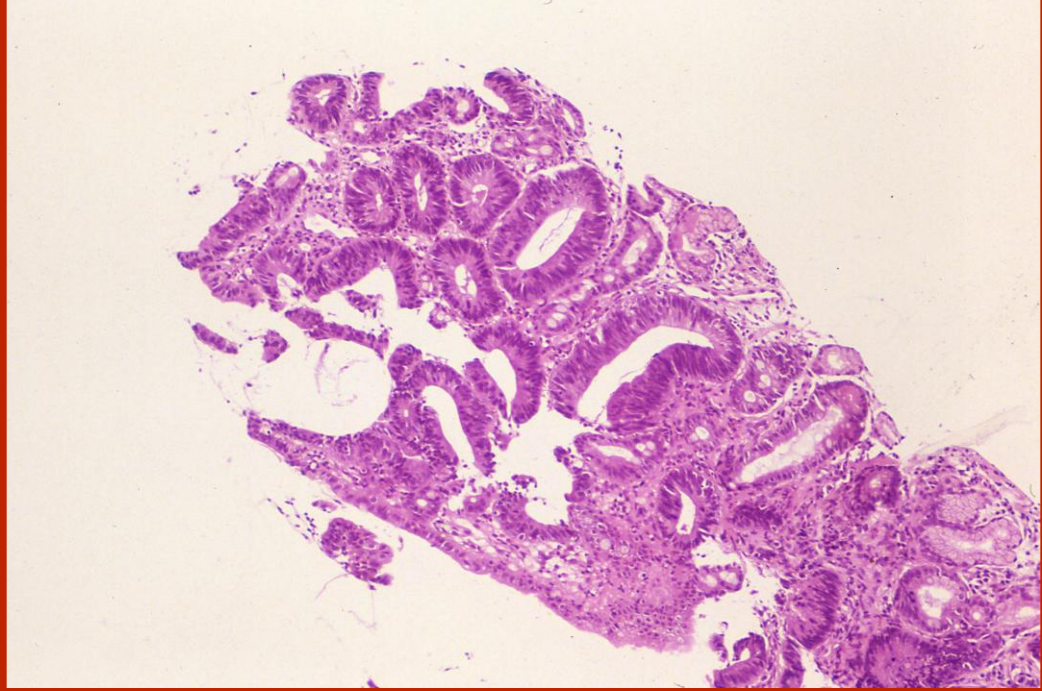




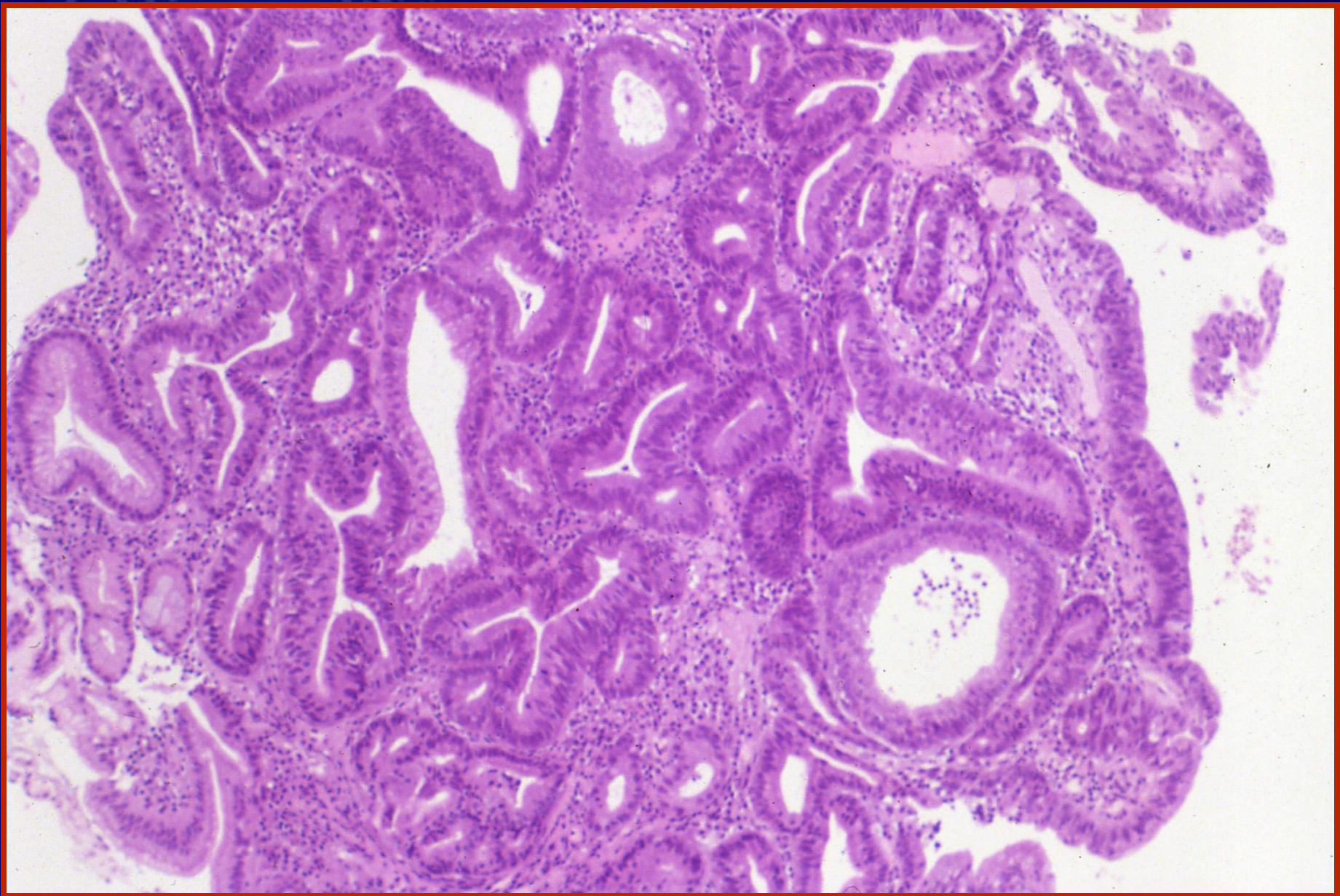
Tip II (Hiperplastik) düşük grade'li displazi



Tip II (Hiperplastik) yüksek grade'li displazi



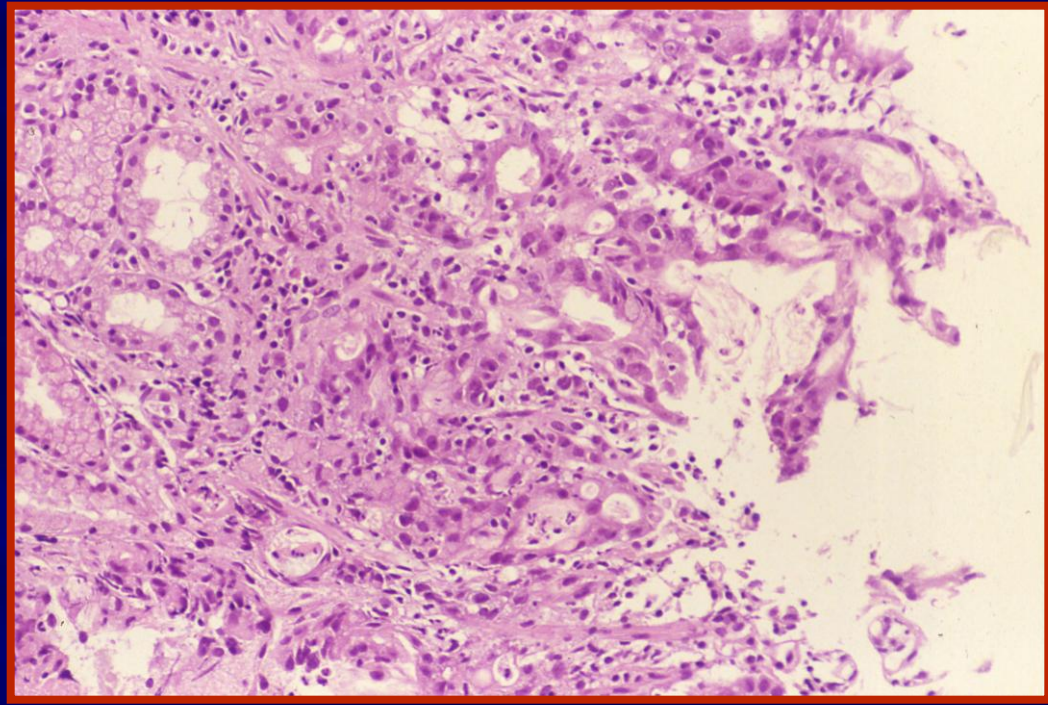
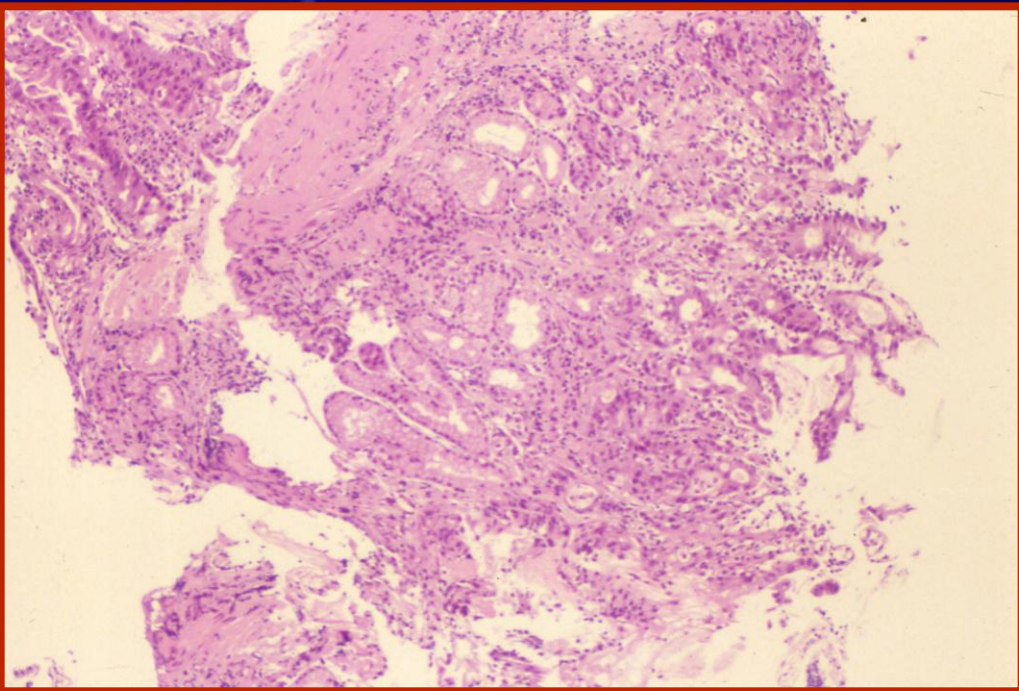
FAKULTI



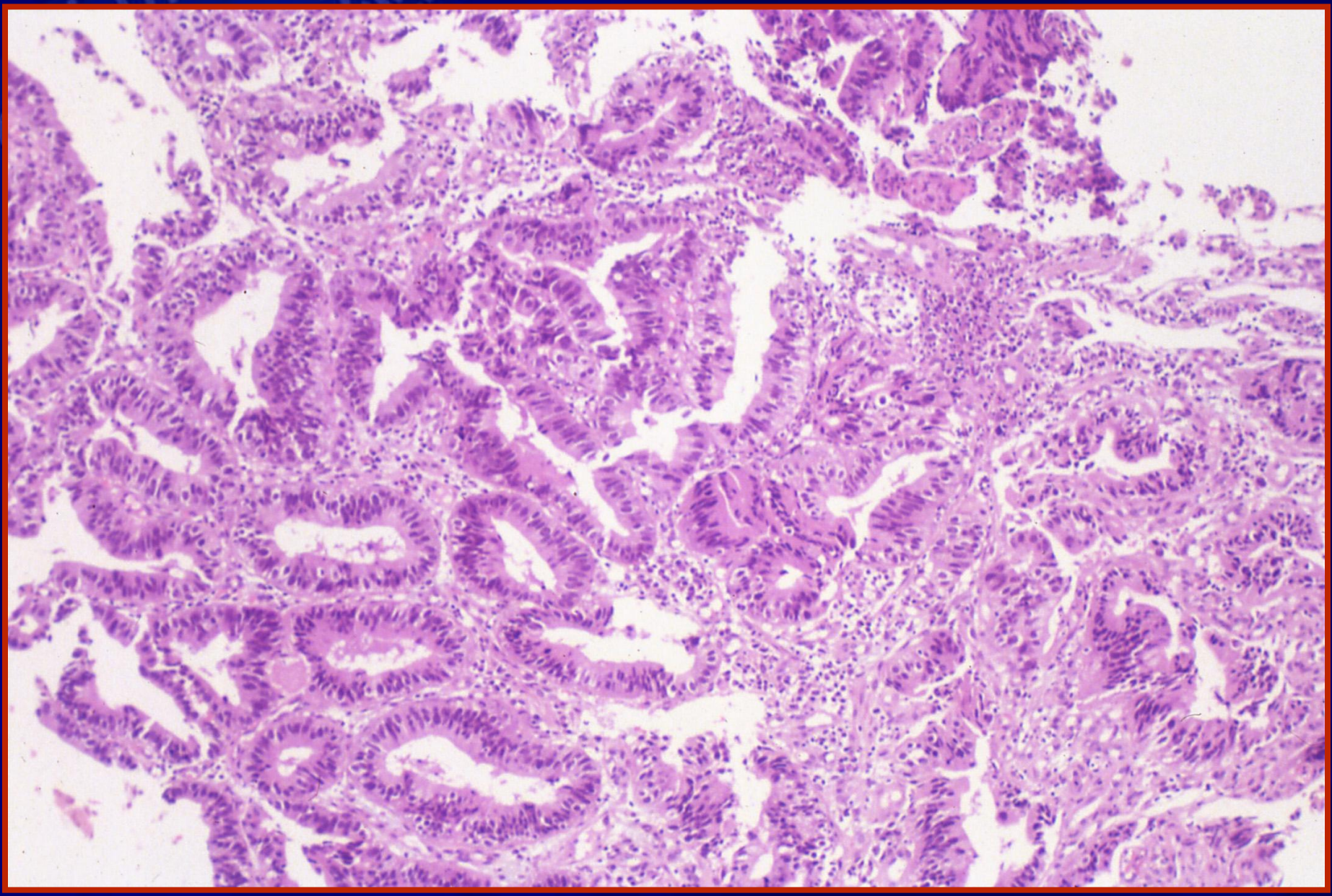
Displazi ve Son Söz

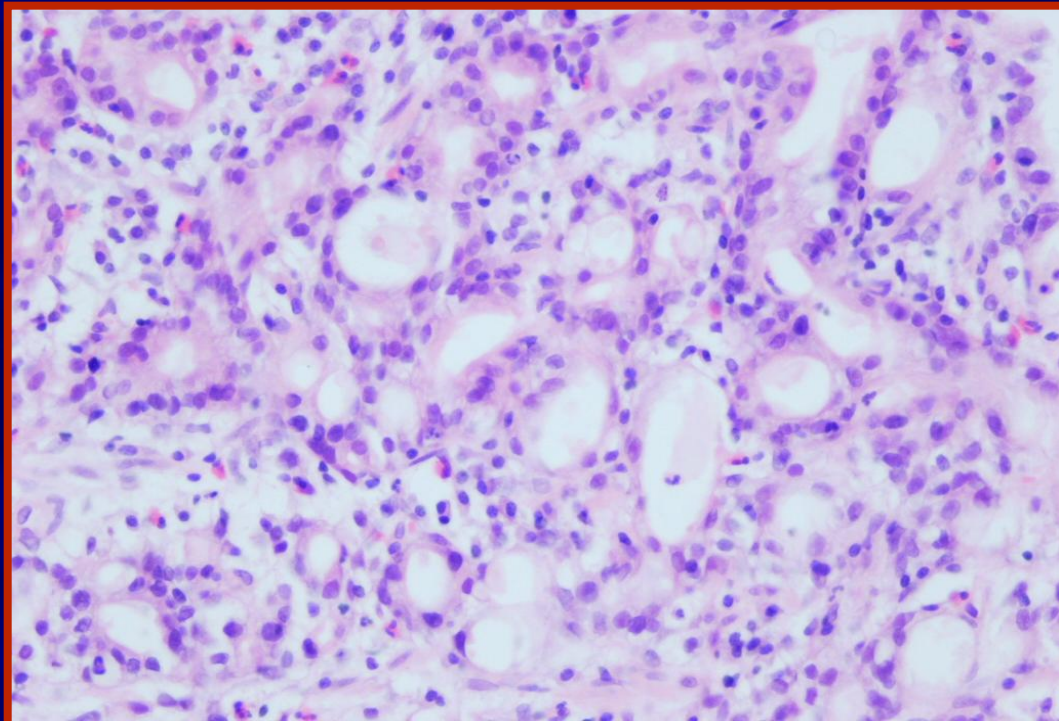
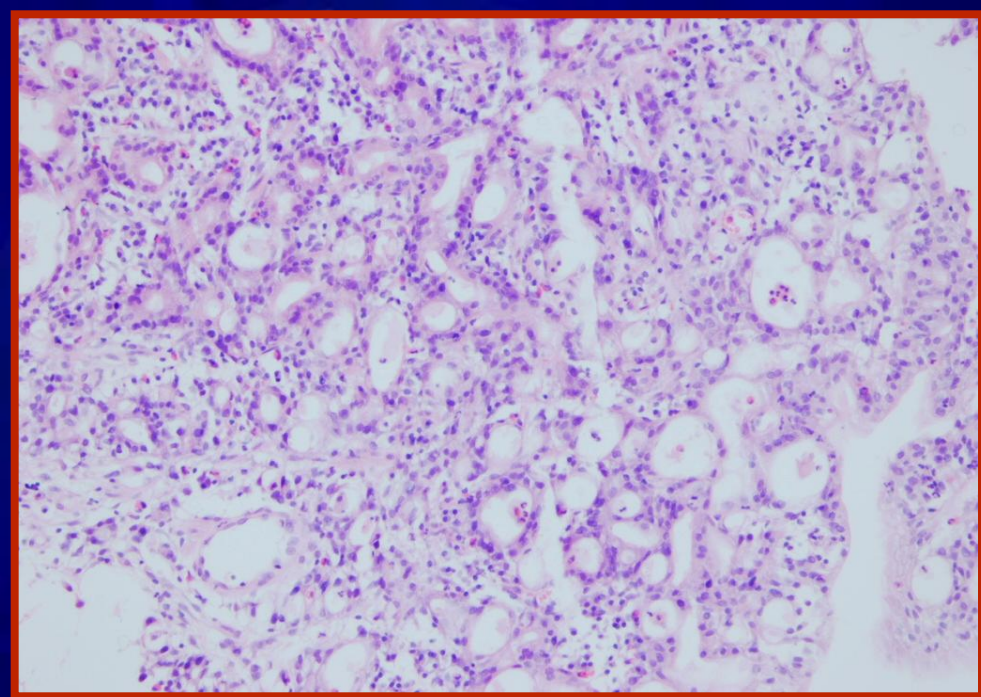
- ✿ Çok sayıda örnekleme yapılarak biyopsi tekrarı yararlı
- ✿ Düşük grade displazi (İEN) tanısı olan vakalarda özellikle HP (+) ise tedavi sonrası biyopsi tekrarı yapılmalı
- ✿ Yüksek grade displazi (İEN) tanısı alan vakalara tedavi öncesi endosonografi yapılmalıdır
- ✿ Hiçbir moleküler marker ve yöntem, atipik hiperplazik lezyonları düşük grade displaziden (İEN) ayıramıyor

**Altın standart : H.E ile boyalı kesitler
2. bir GIS patologunun tanıyı teyit etmesi**

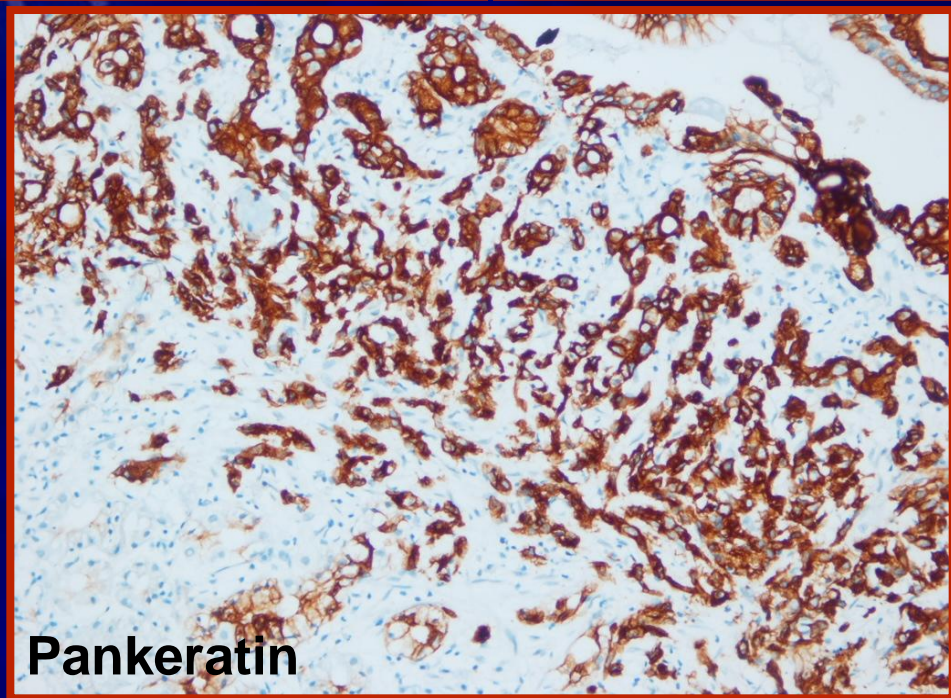
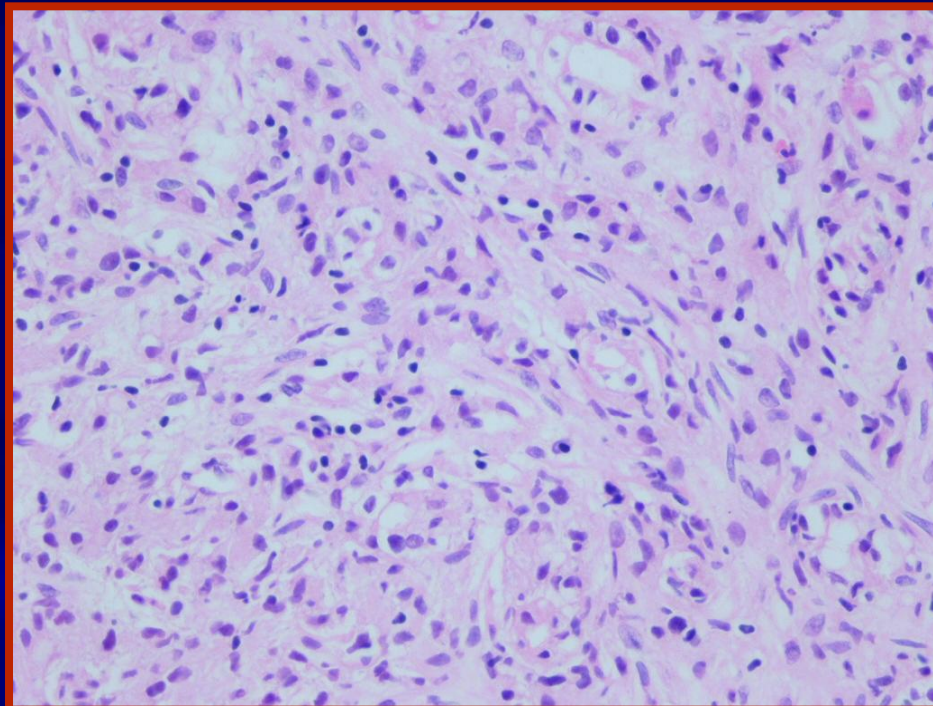
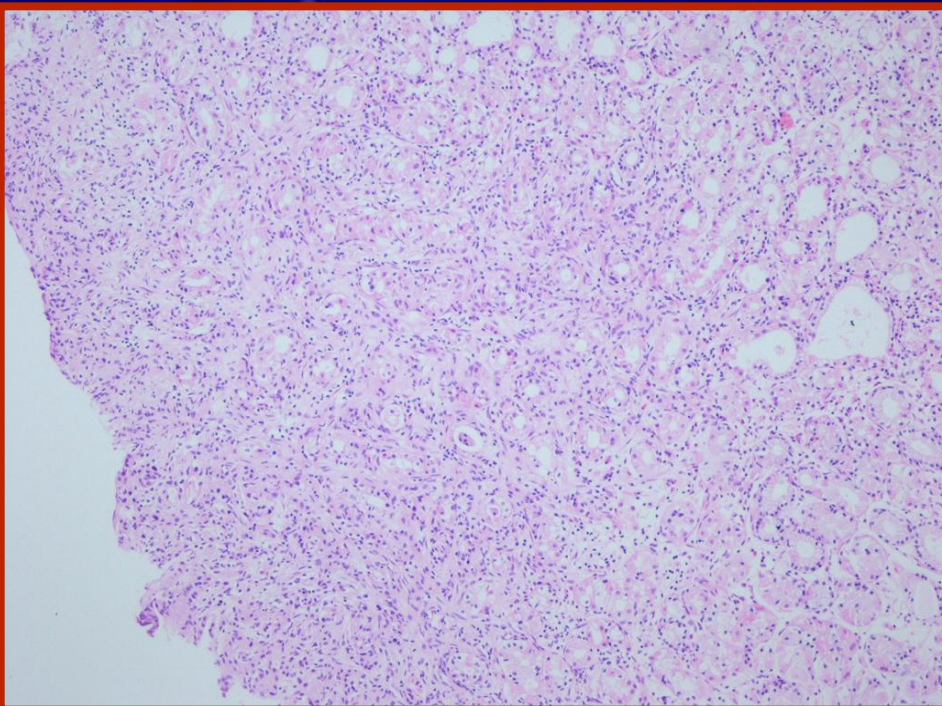


FAKULTÄT





FAKÜLTİ



Pankeratin

Ayırıcı Tanıda Diğer Problemler?

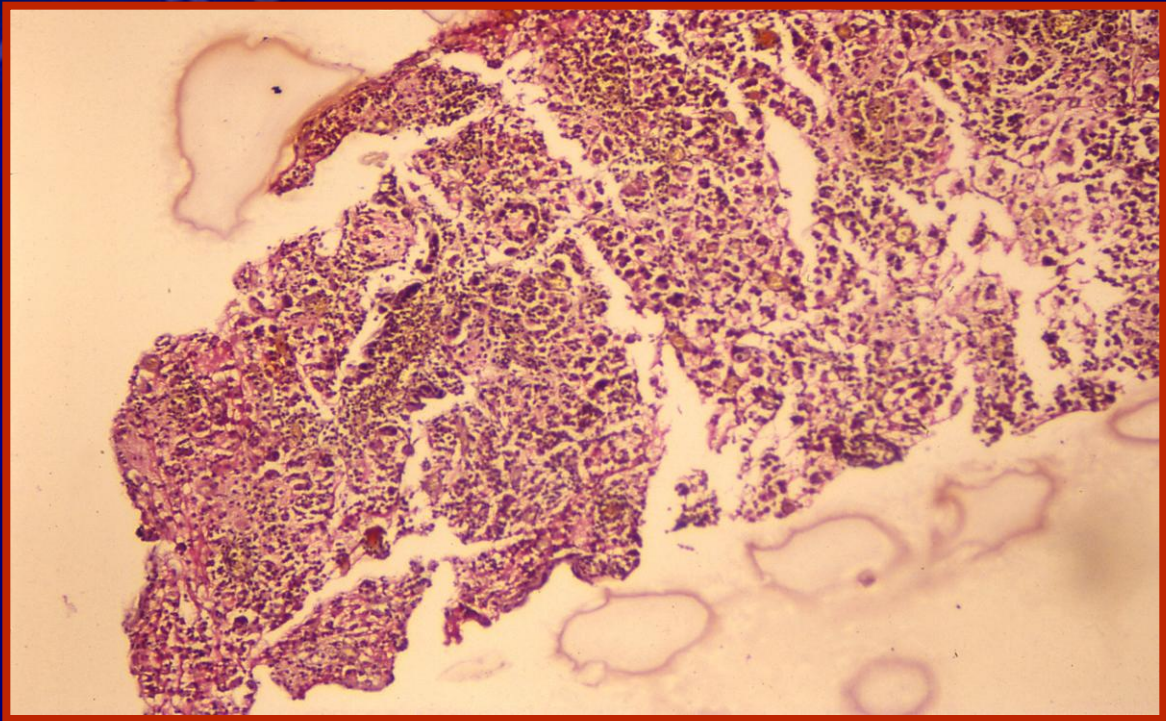
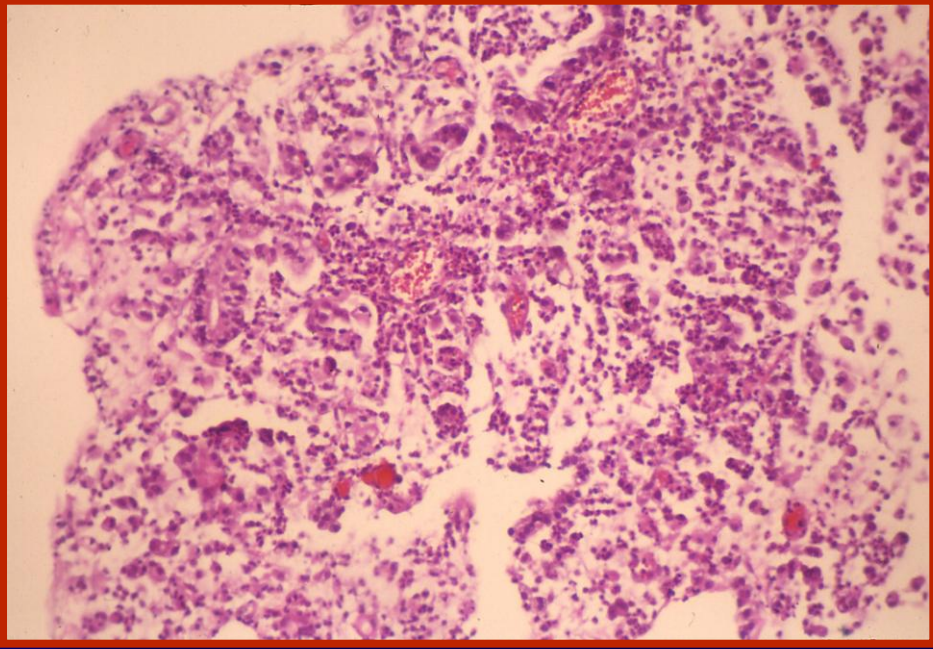
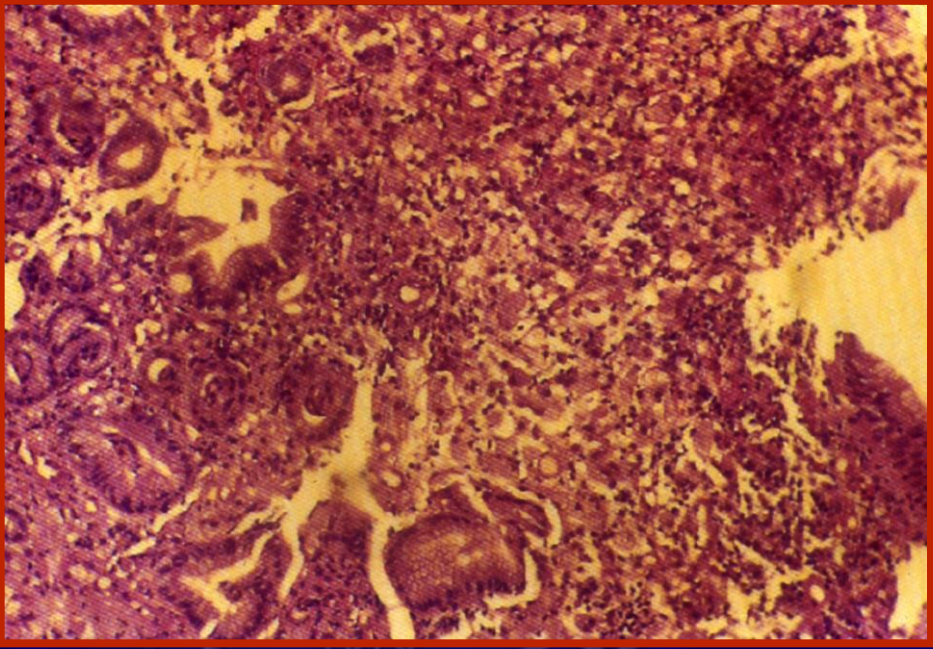
EN SIK TAŞLI YÜZÜK

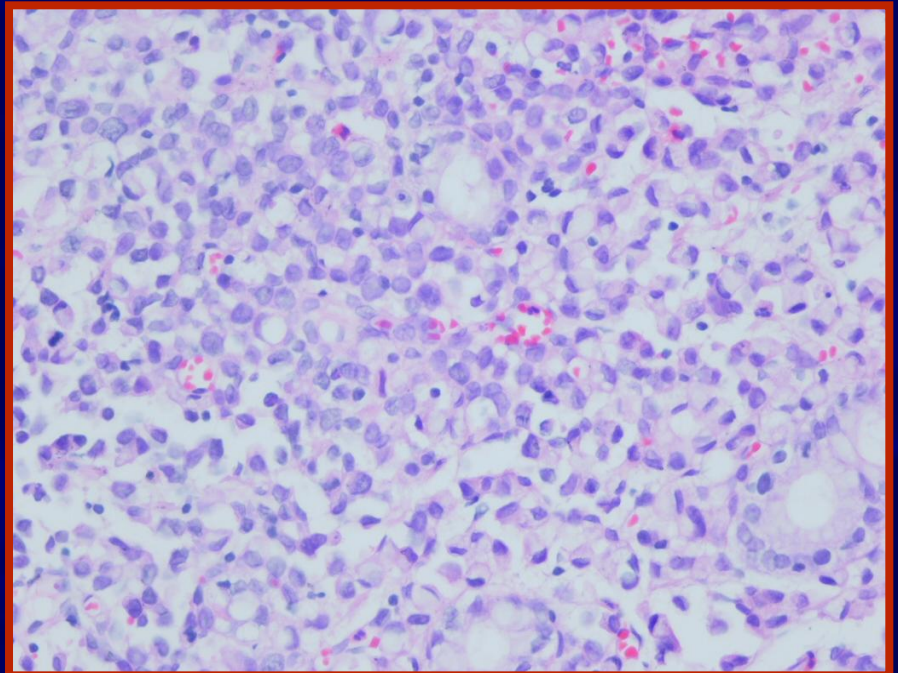
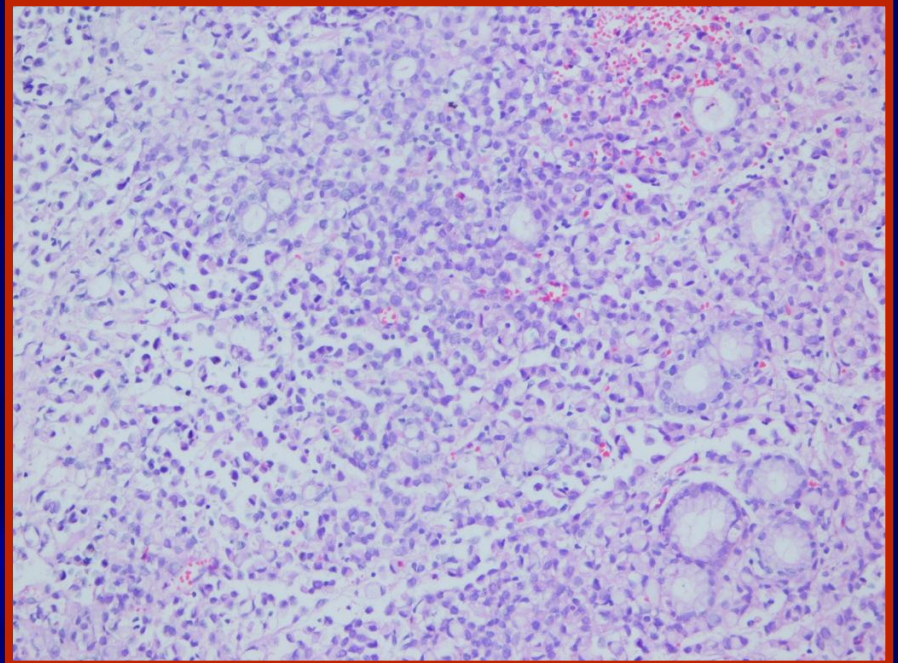
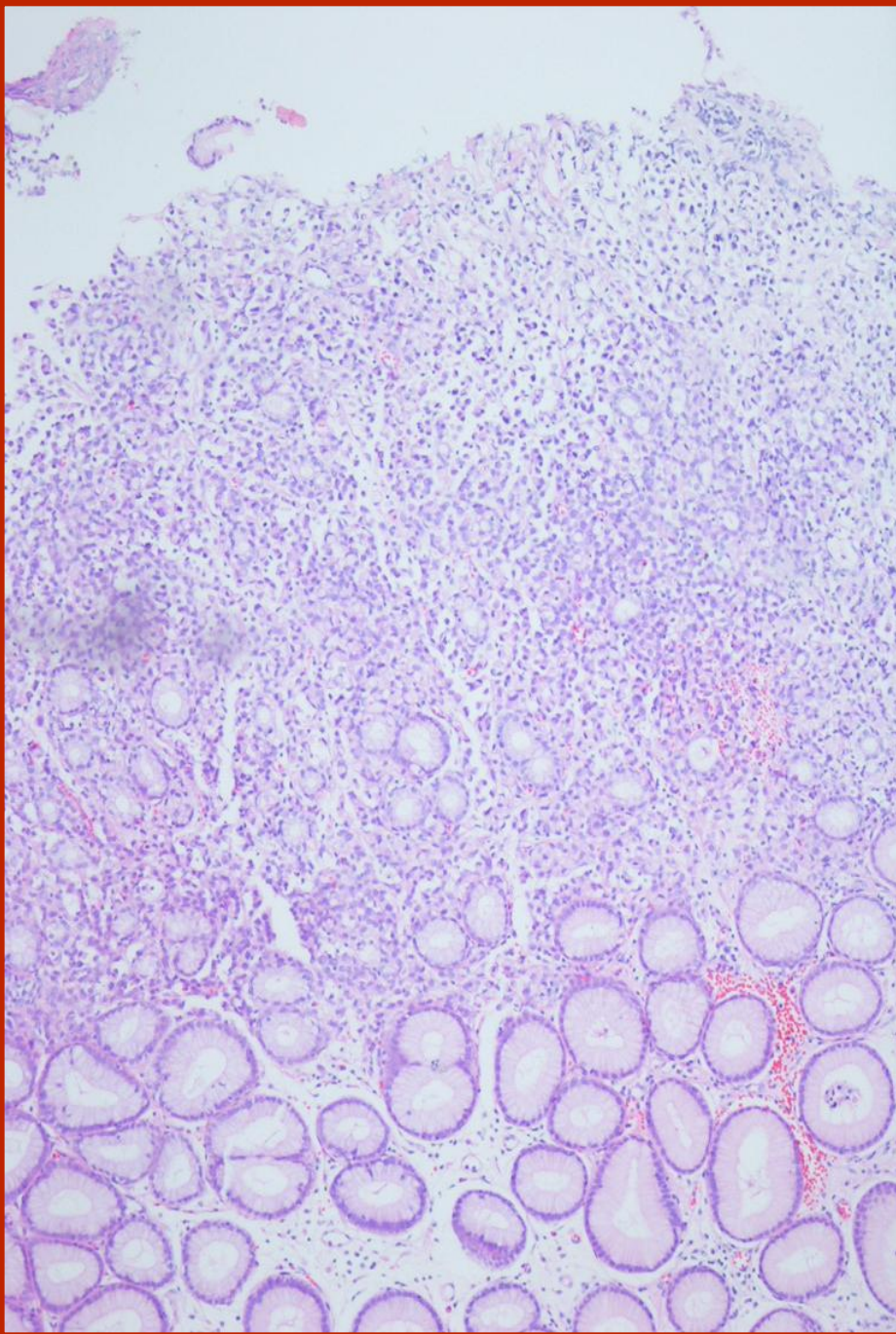
HÜCRELİ KARSİNOMLAR

SORUNLARA NEDEN OLUR !!

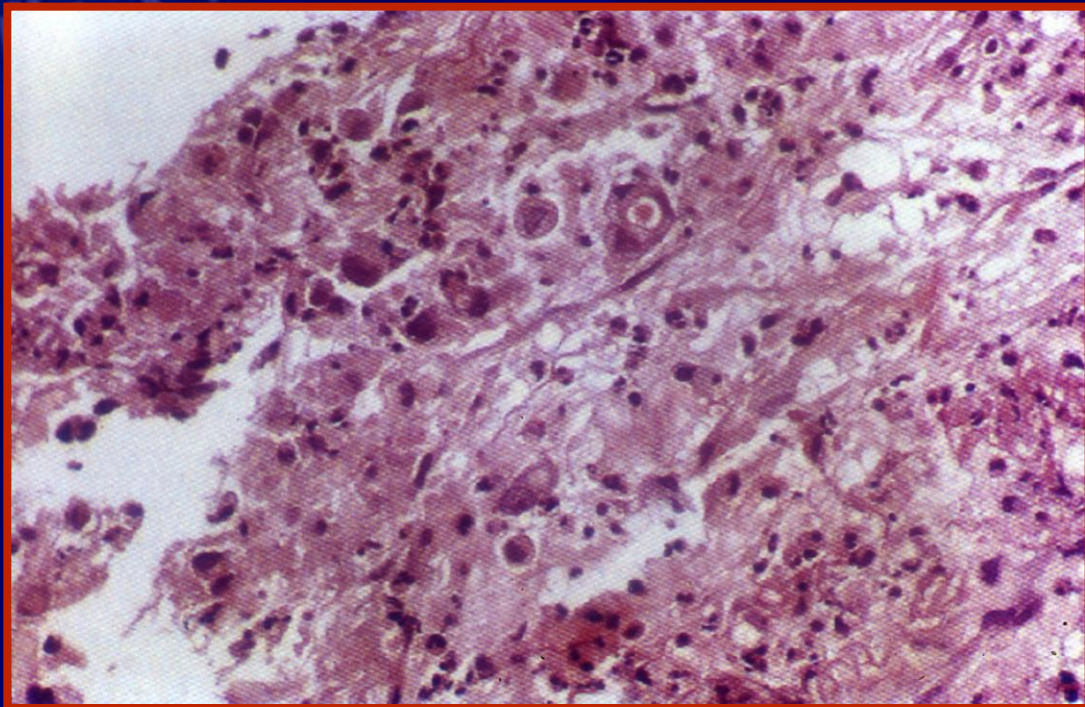
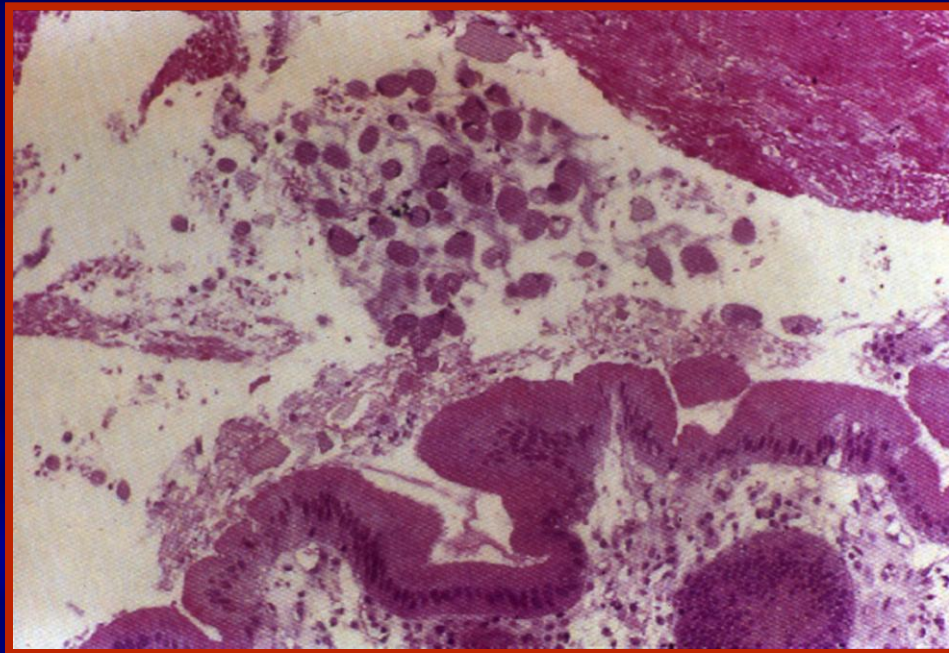
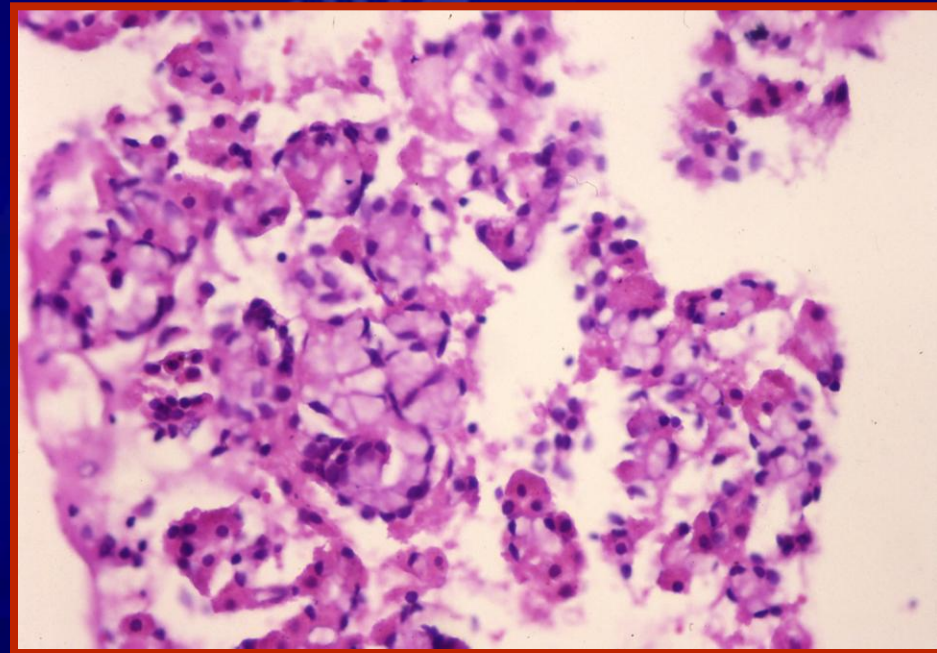
Linitis plastica tarzı diffüz infiltratif gelişen karsinomlarda yüzeyel mukozal biyopsisi alınmış ise taşlı yüzük hücresi görülmeyebilir.

Biyopside taşlı yüzük hücrelerinin sayısı çok az ise ülser tabanı, yoğun inflamasyon ile karışık ise gözden kaçabilir.

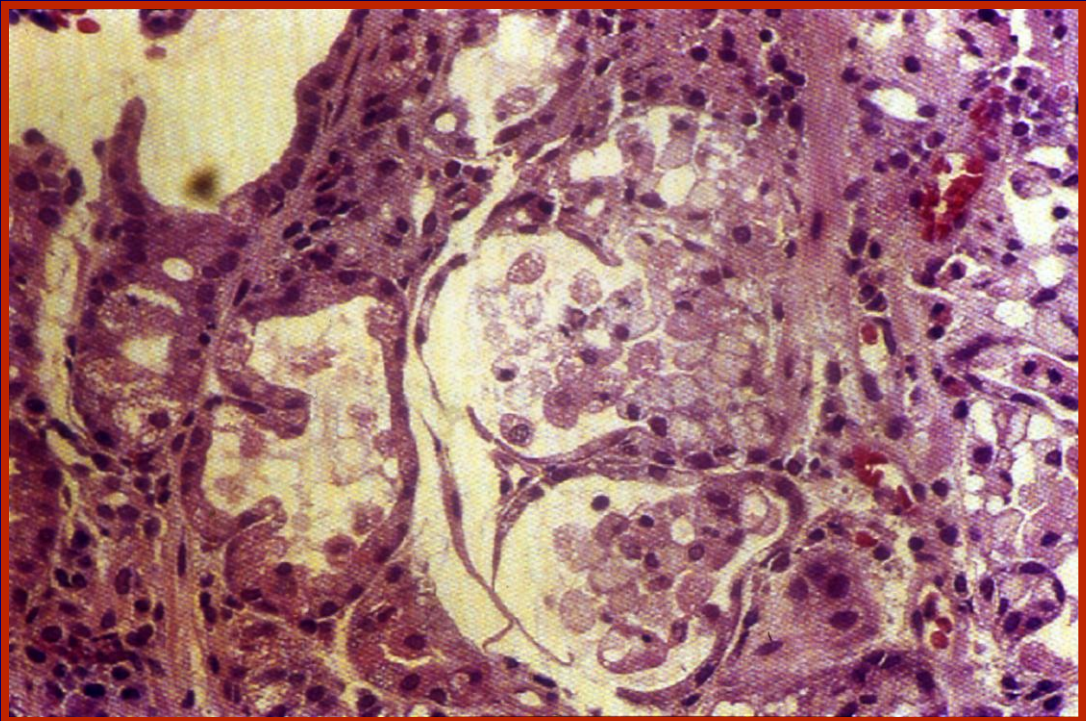
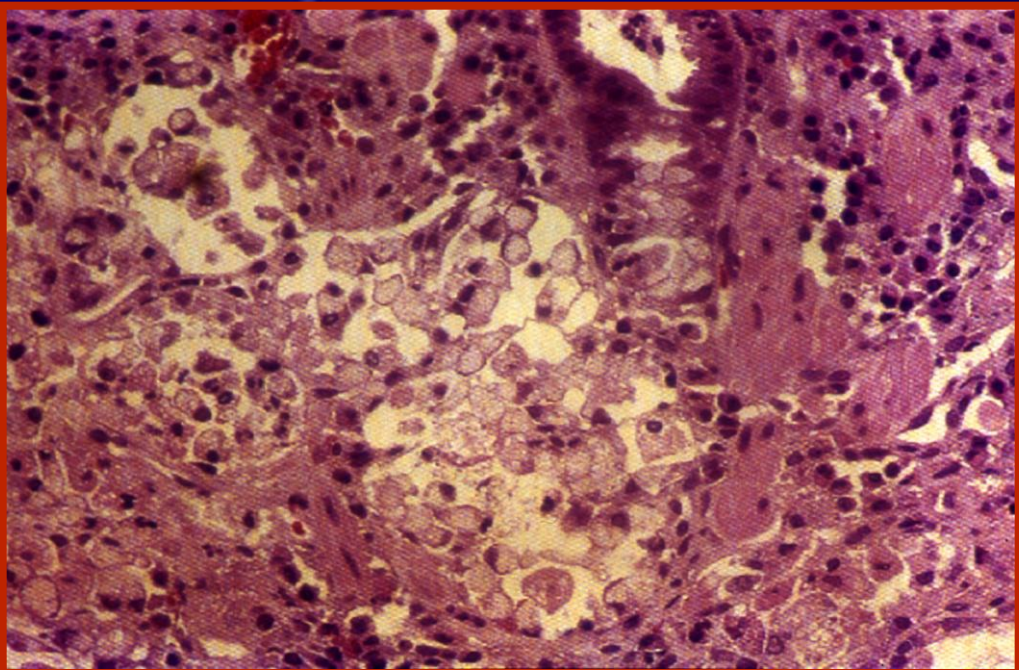




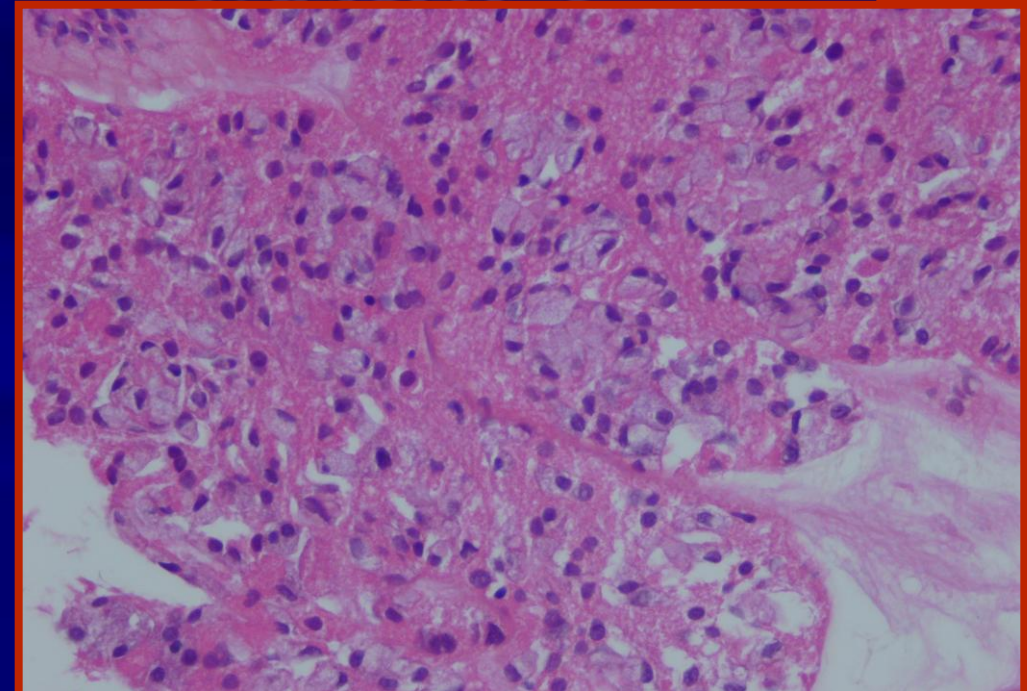
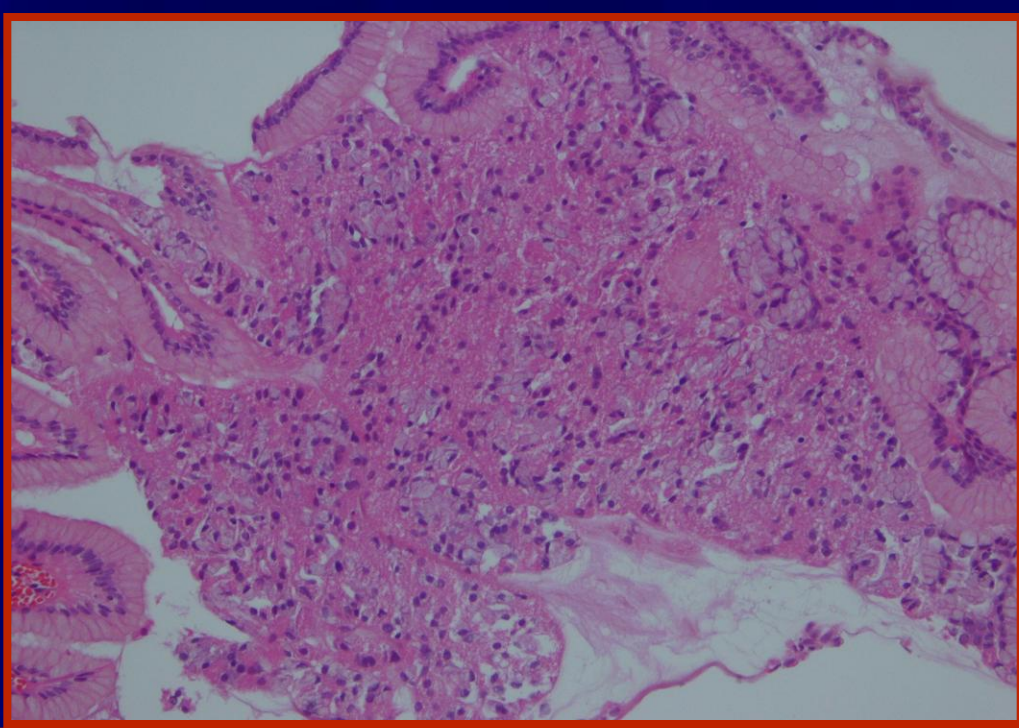
**Benign lezyonlarda dejenere gland
epitel hücreleri, glandlardan
döküldükleri zaman taşlı yüzük
hücreleri gibi değerlendirilebilirler.**



FAK

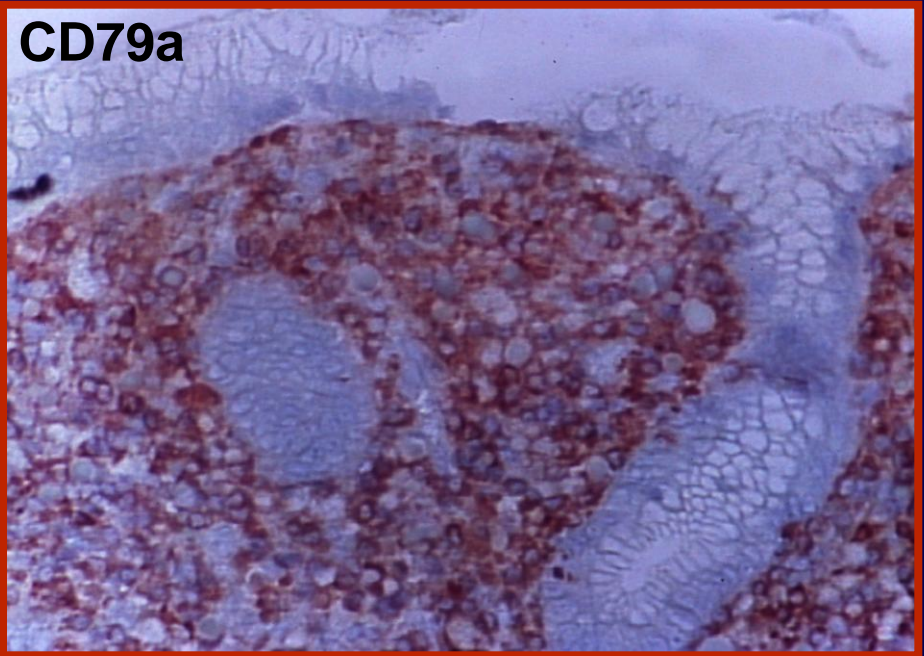
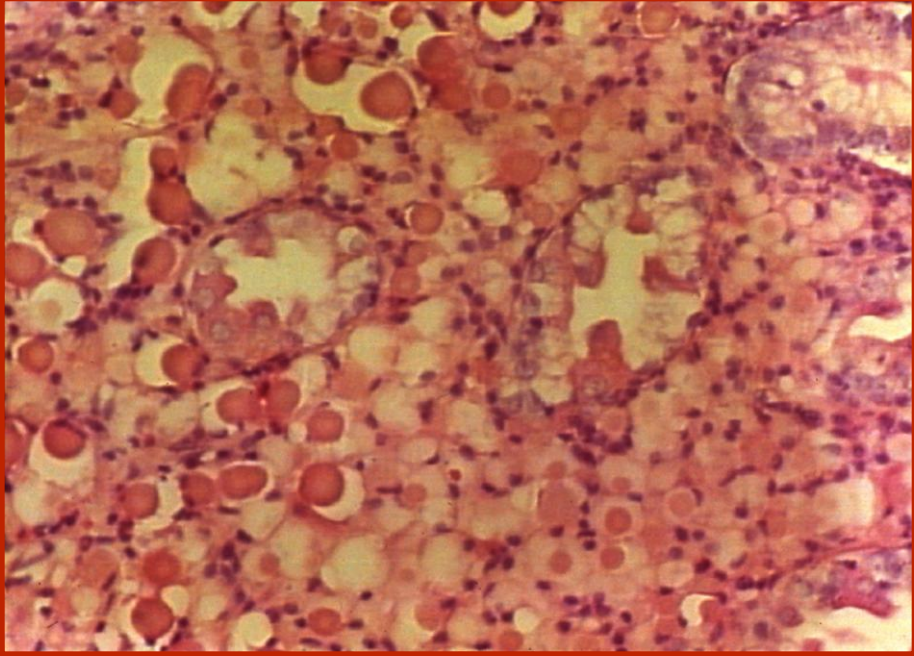
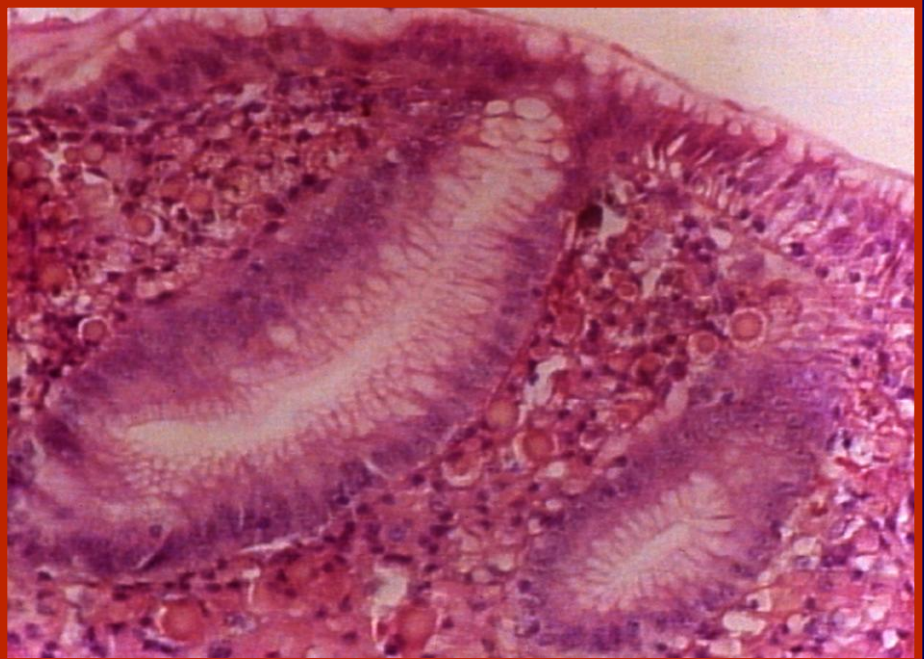
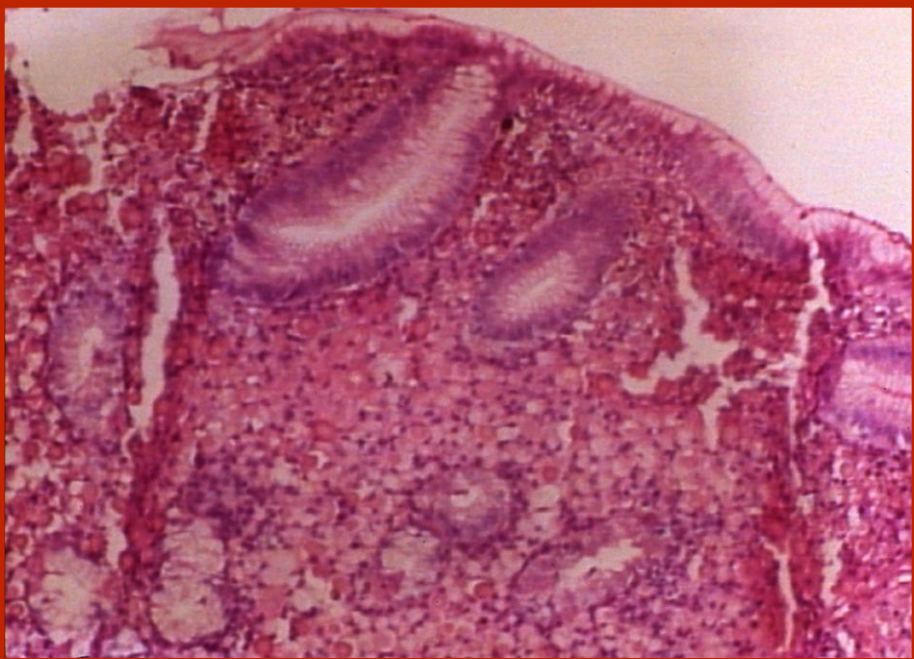


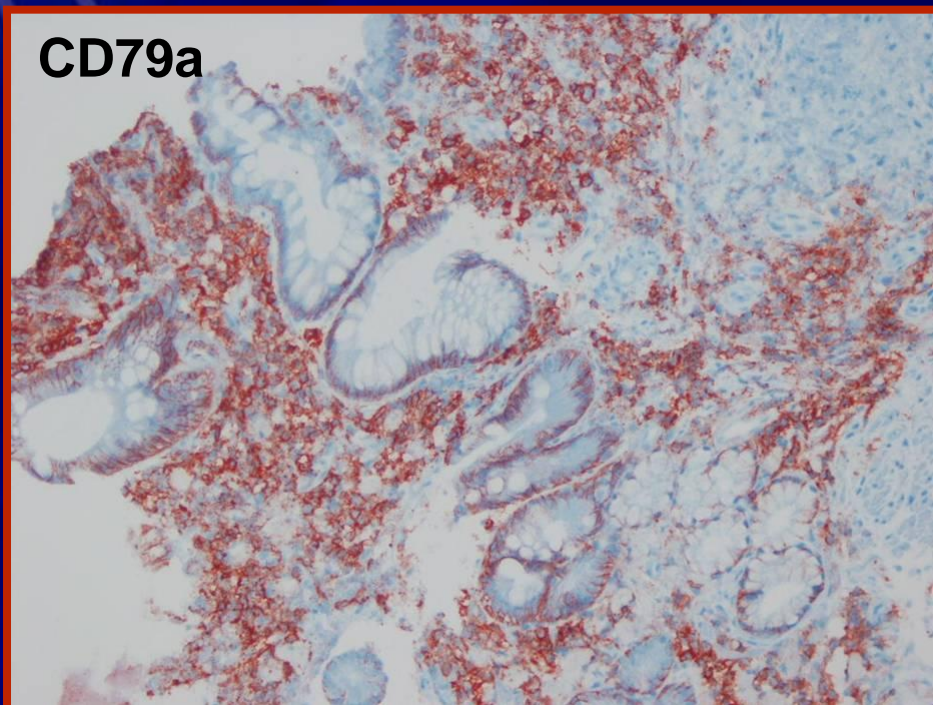
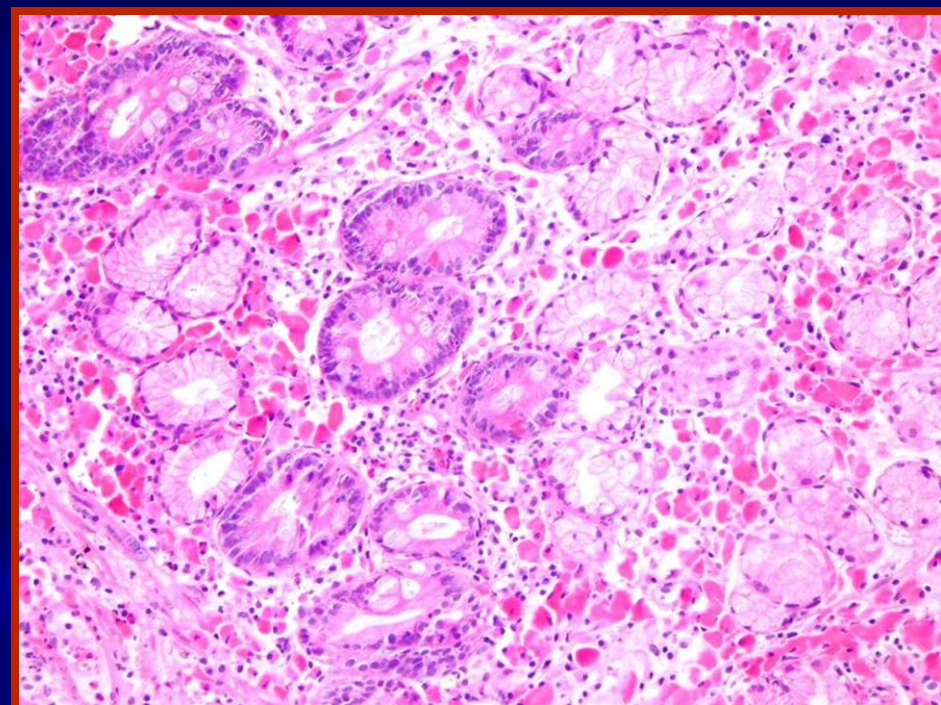
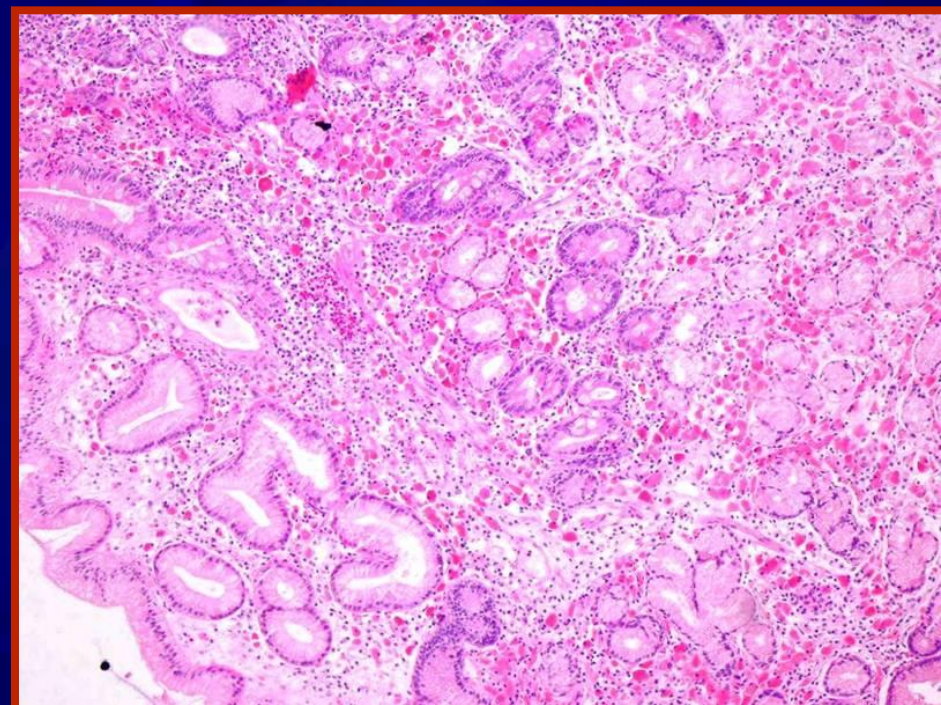
FAKÜLTİ



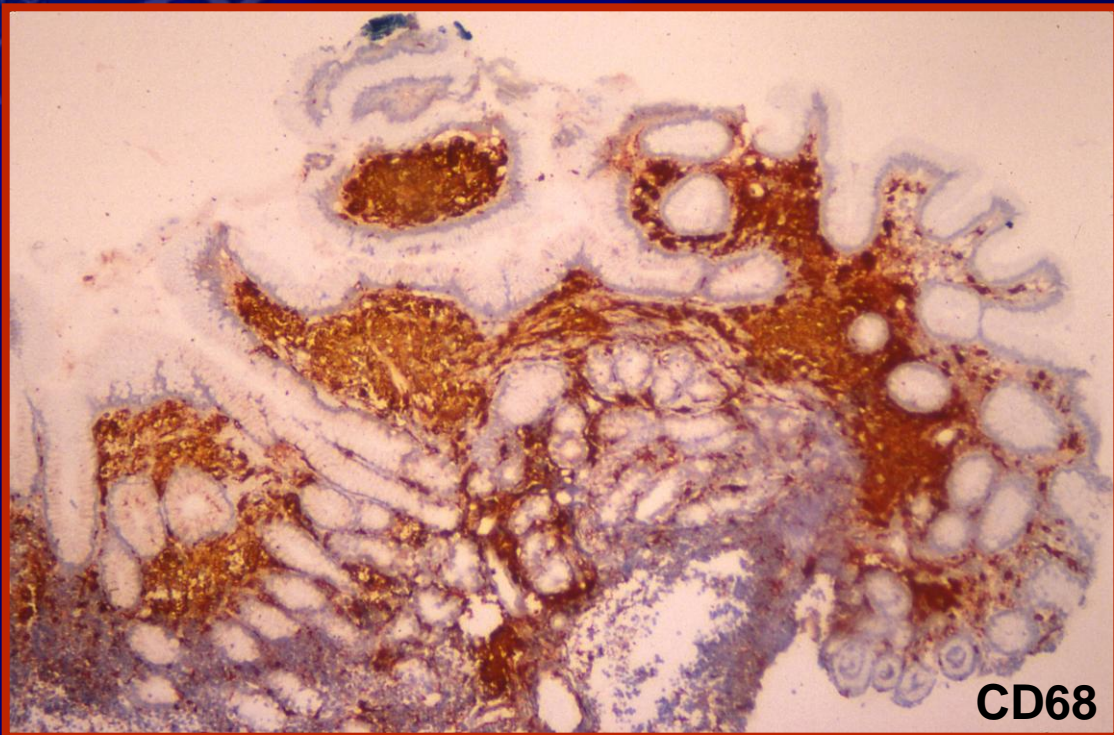
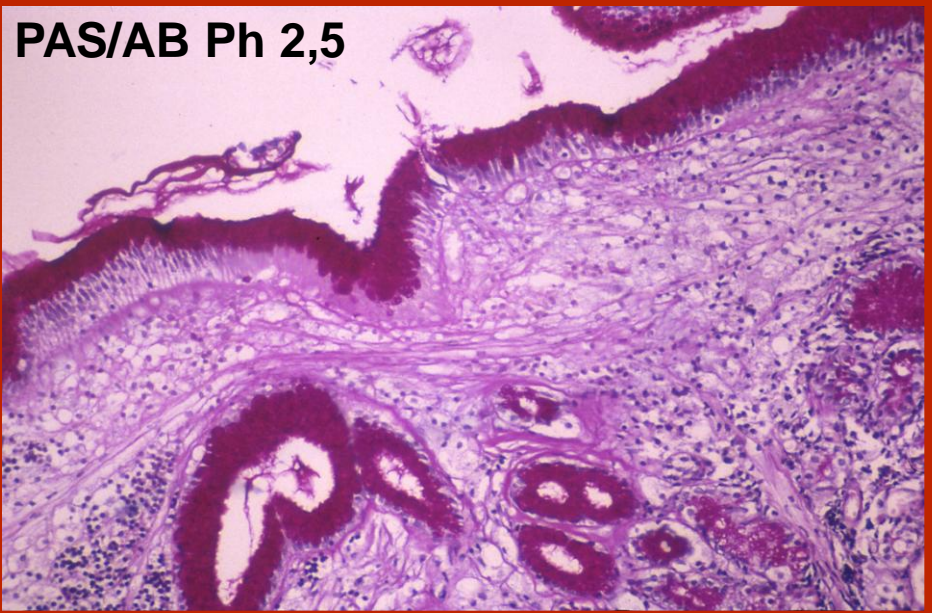
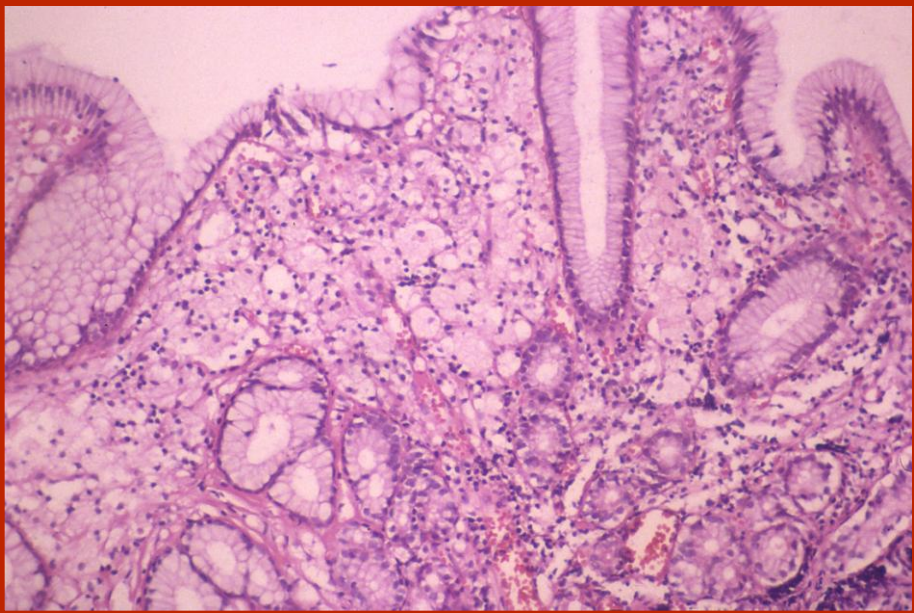
Foveoler hücrelerde görülen globoid görünüm taşlı yüzük hücreli karsinomu anımsatabilir.

“Russel body gastritis” taşlı yüzük hücreli karsinom ile karışabilir (müsin boyaları, MGP, CD79a gibi immünohistokimyasal yöntemler yardımcı)





**Kronik gastrik, gastrik ksantazelmada
ve atipik mikobakteriyel
enfeksiyonlarda mukozada görülen
makrofajlar taşlı yüzük hücreli
karsinom hücreleri olarak
değerlendirilebilir.**



CD68

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinomlar

5 Morfolojik Tipte

Klasik Tip: Asidik müsin

(Alcian Blue +) içeren şeffaf

sitoplazmalı, hücre membranına

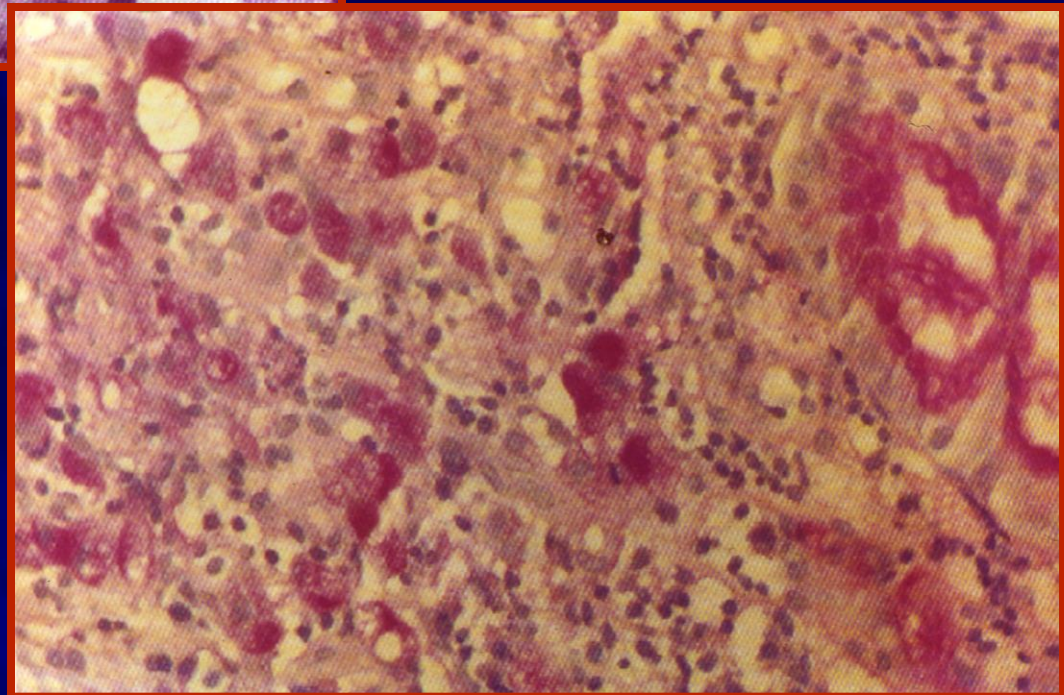
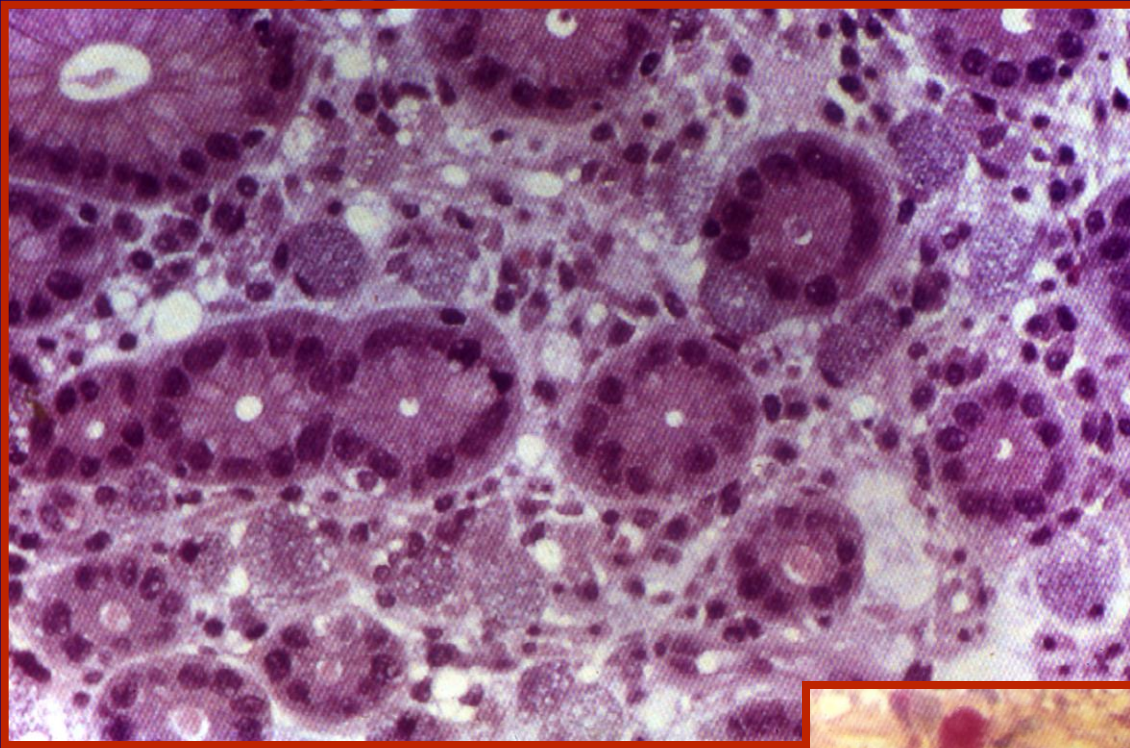
itilmiş nükleus → tanısı en kolay
tip

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

✿ Küçük santral nukleuslu, mitotik aktivite göstermeyen, malignite kriterleri silik, makrofajlara benzer hücreli tipi

➔ makrofaj zannedilebilir

(Müsin boyaları, sitokeratin, C68 gibi immünohistokimyasal yöntemler ayırıcı tanıda yardımcı)

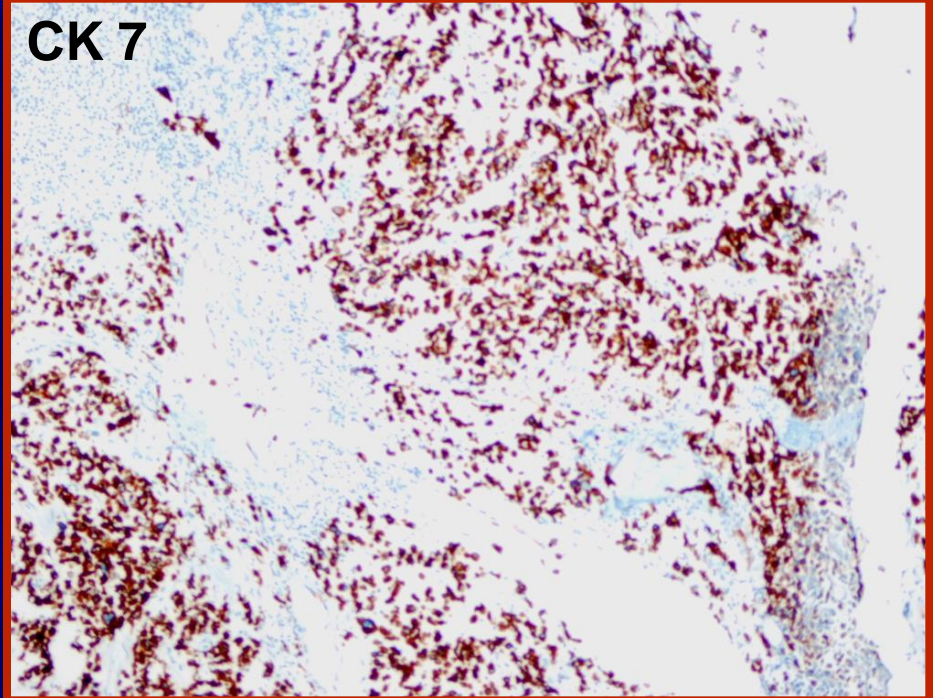
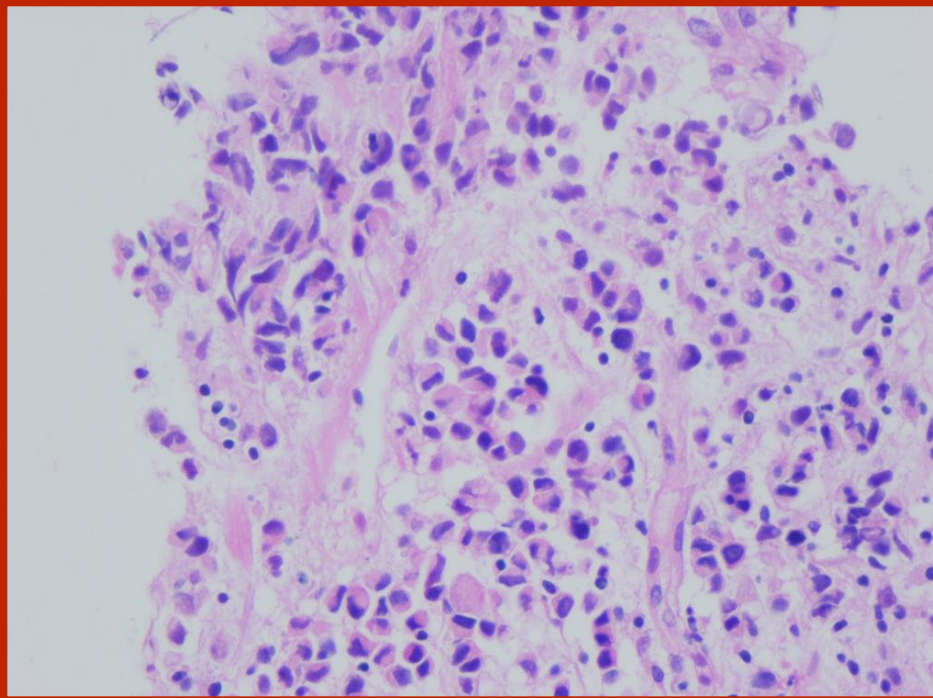
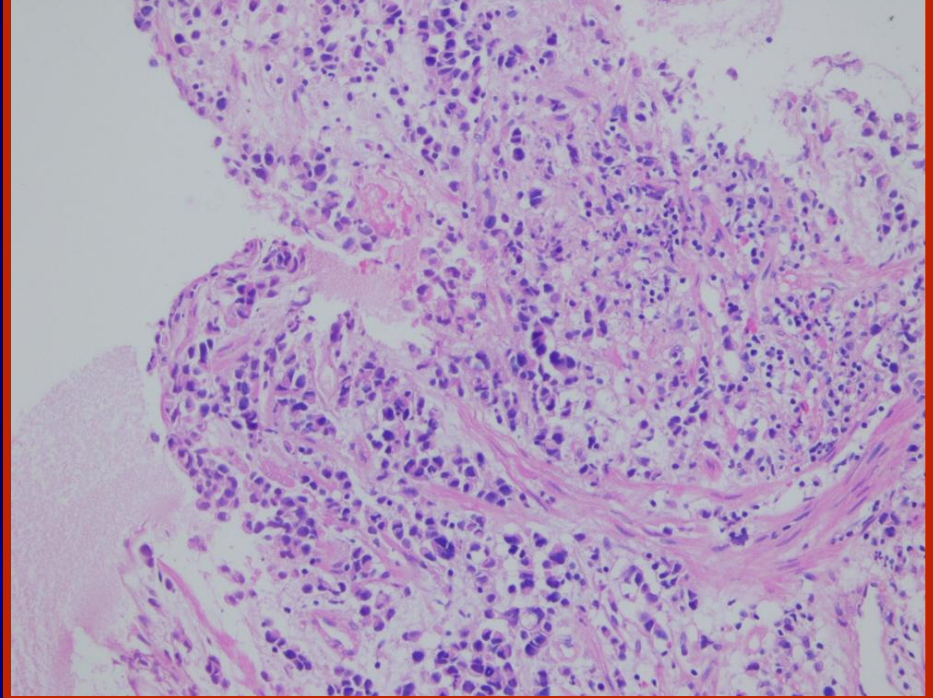
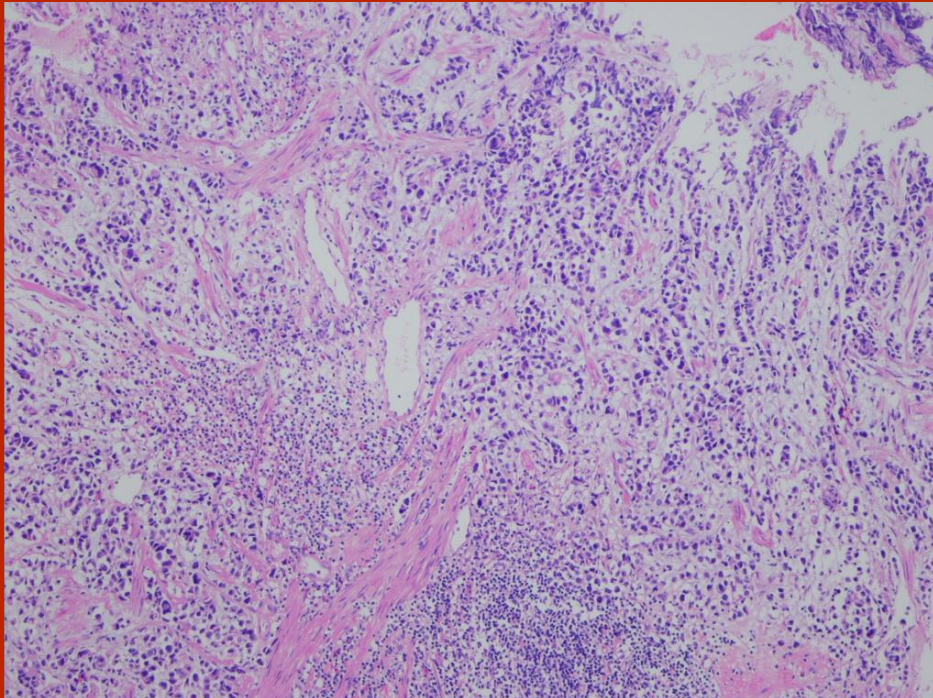


Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

❁ Nötral müsin (PAS+) içeren koyu eozinofilik küçük hücreli tipi

➔ epiteloid GIST / rabdoid ya da hepatoid adenokarsinom / lenfoma-plazmositom ile karışabilir

(CD117, CD34, Sitokeratin, CK7, LCA, CD20 gibi immünohistokimyasal yöntemler yardımcı)

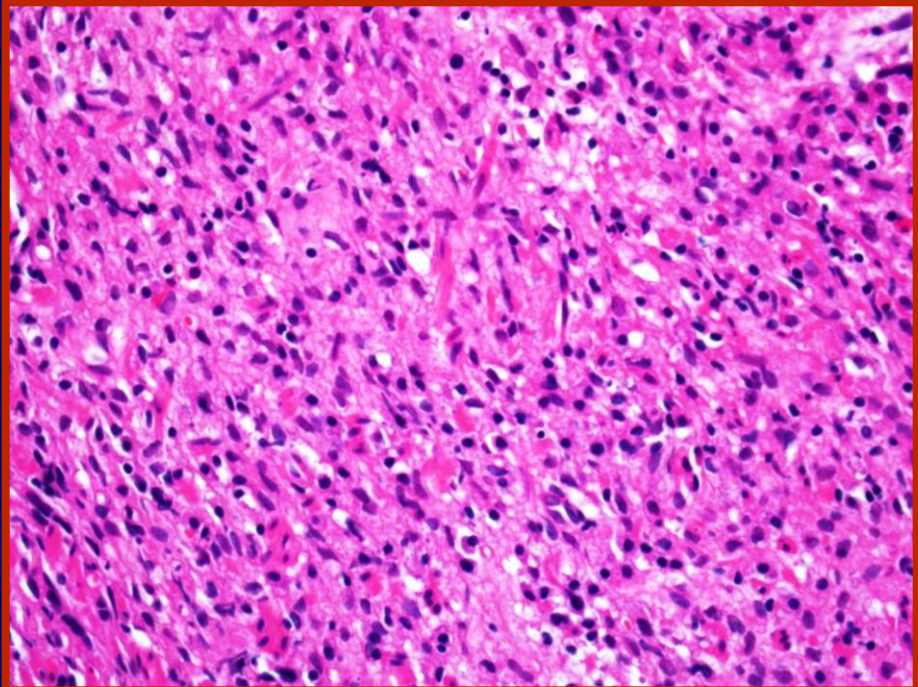
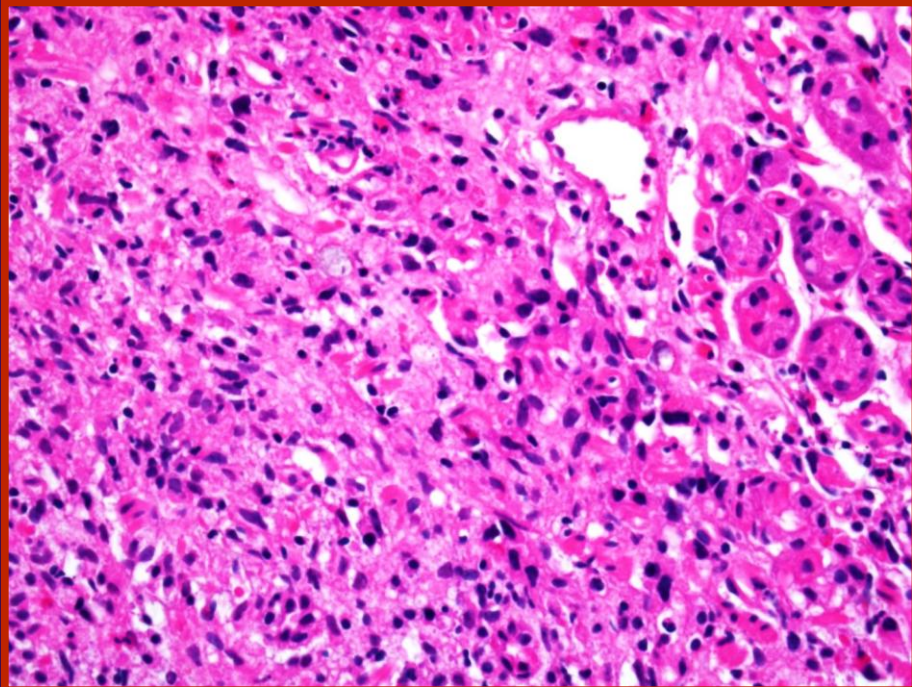
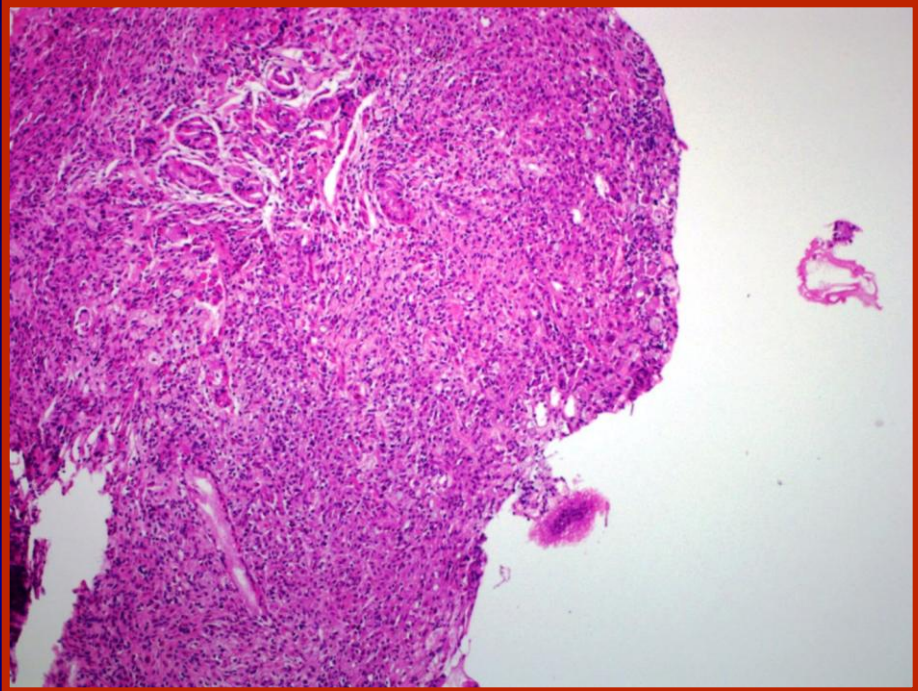
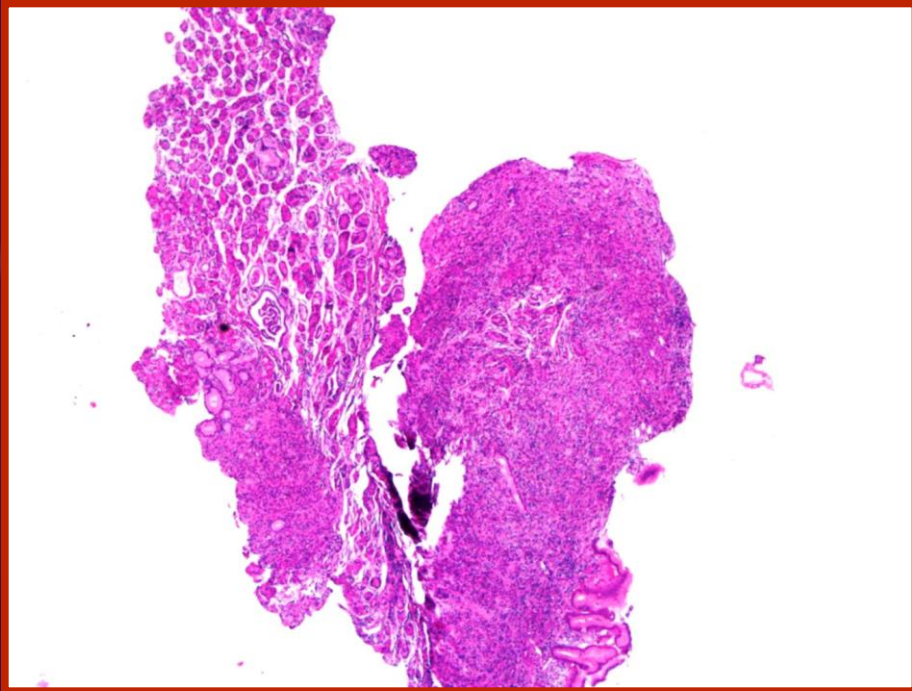


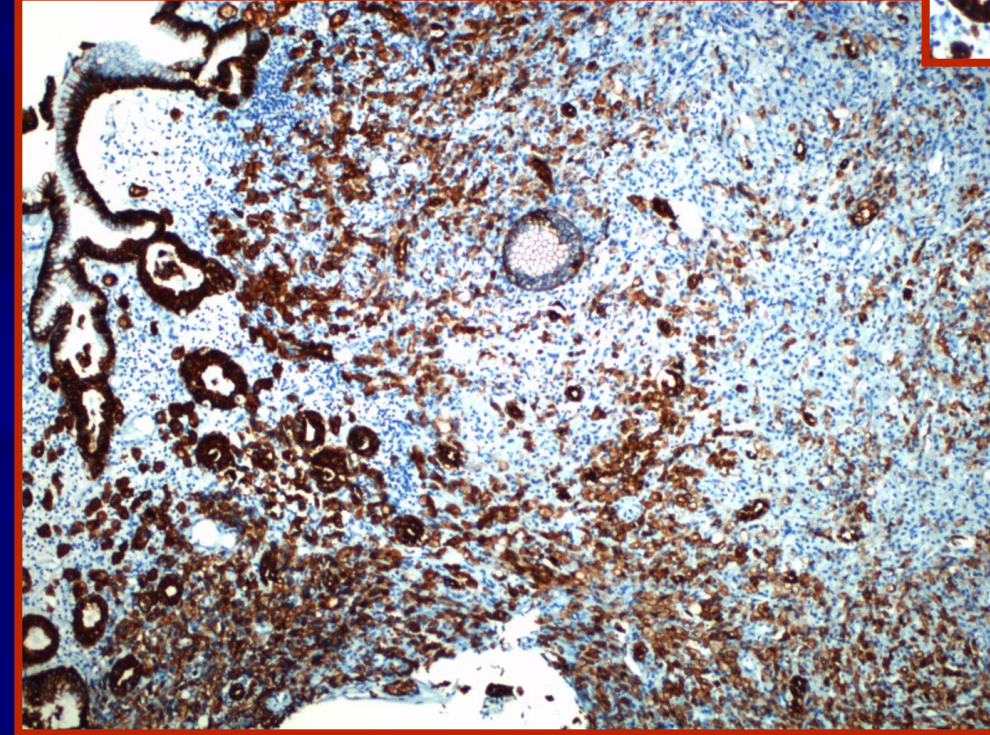
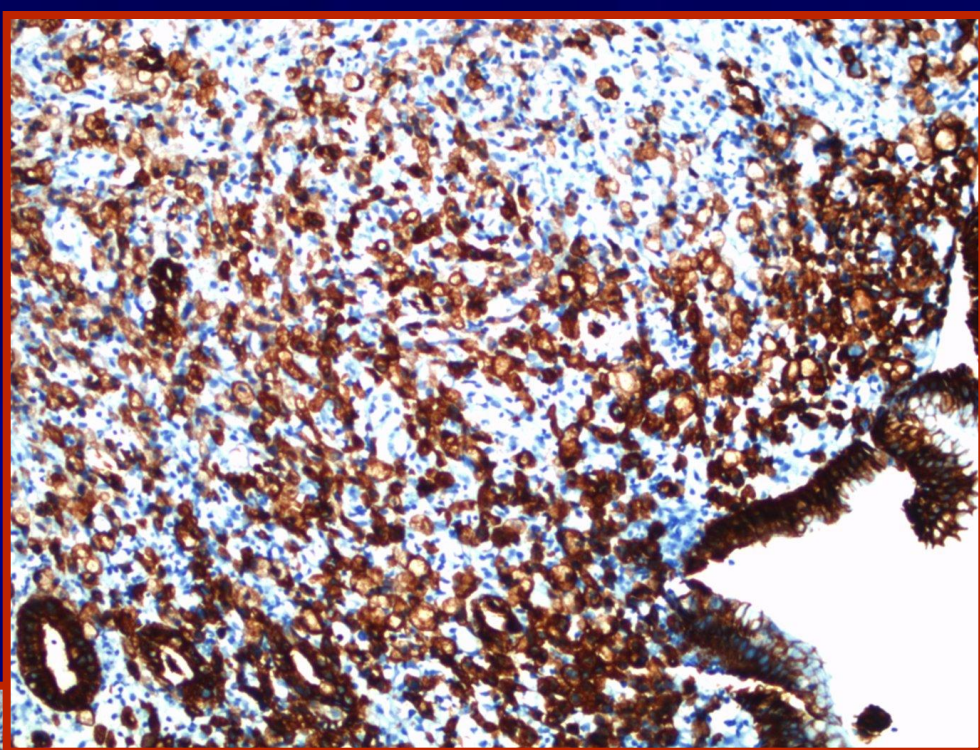
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

❁ Müsin içermeyen küçük hücreli tip

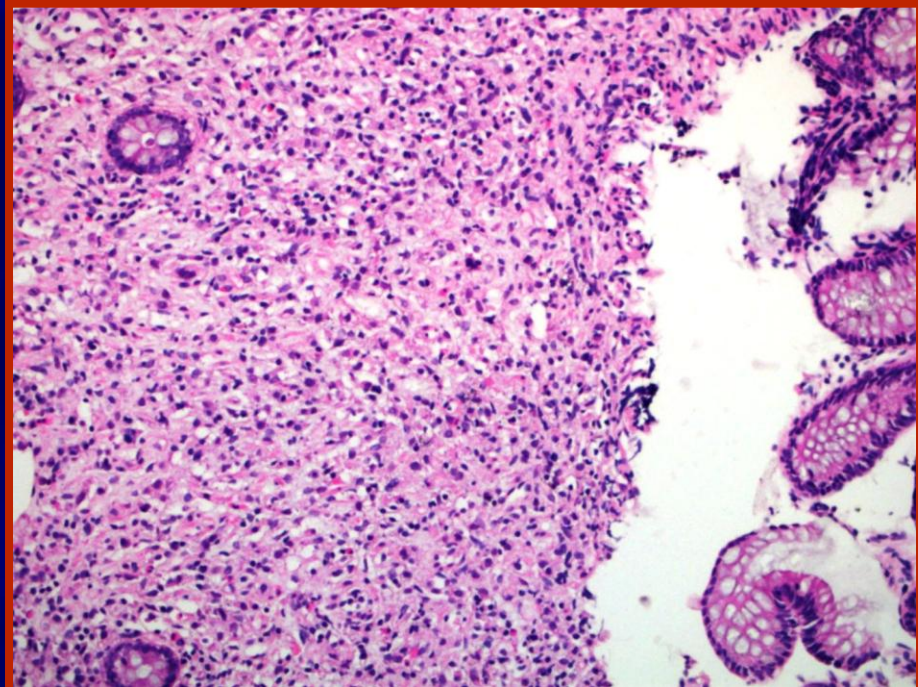
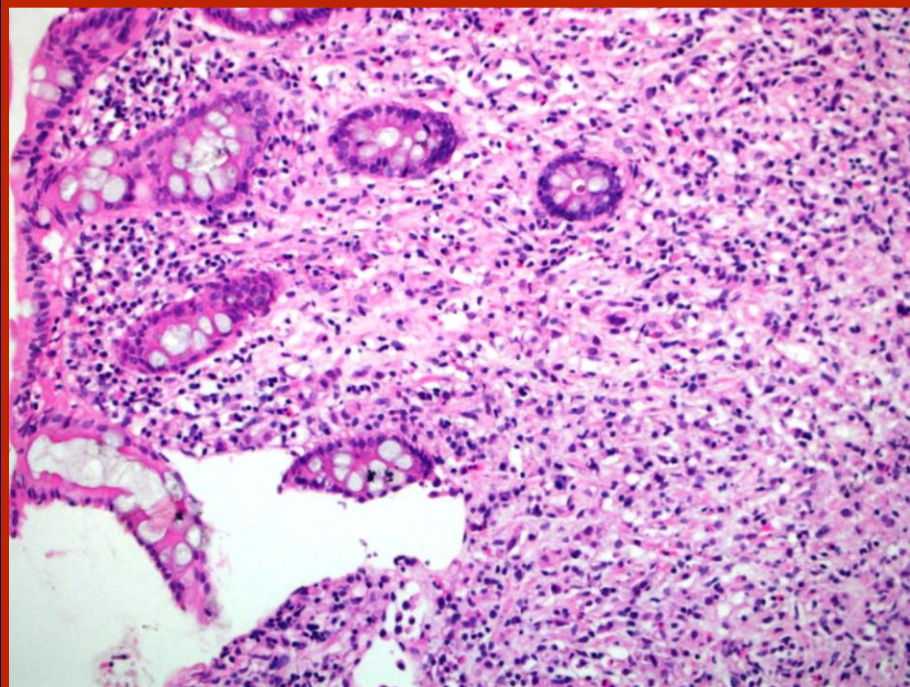
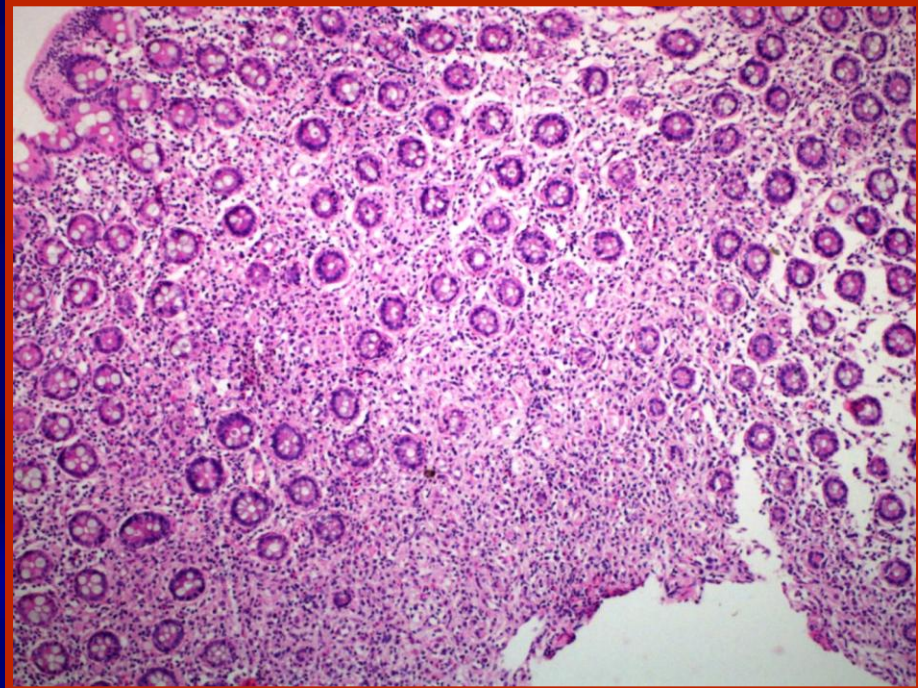
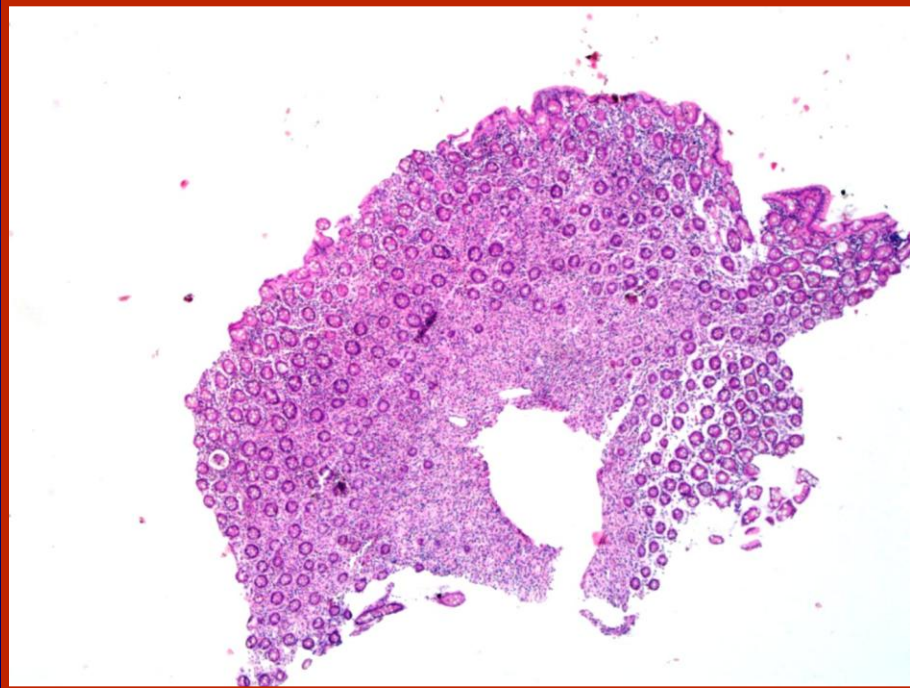
➔ İnflamatuvar hücreler ya da lenfoma infiltrasyonu ile karışabilir

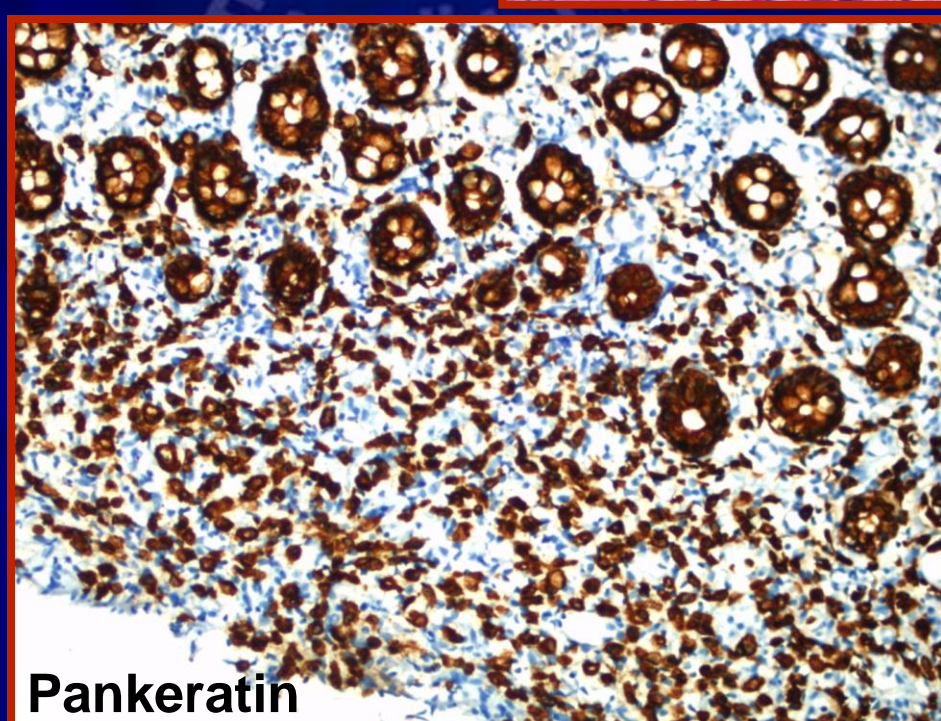
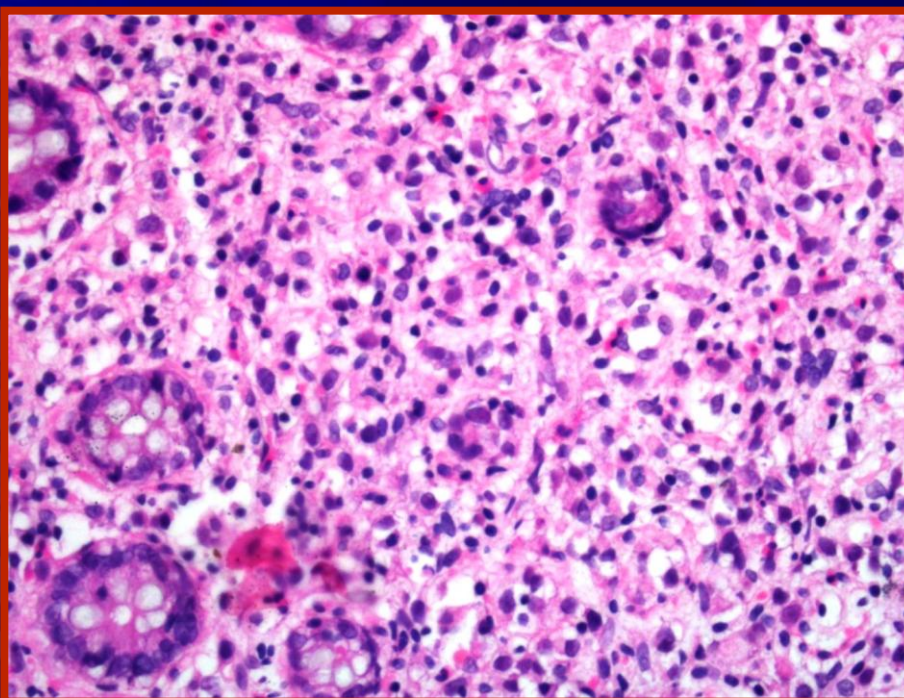
(Müsin boyaları sonuç vermez, LCA, sitokeratin tanıda yardımcı)



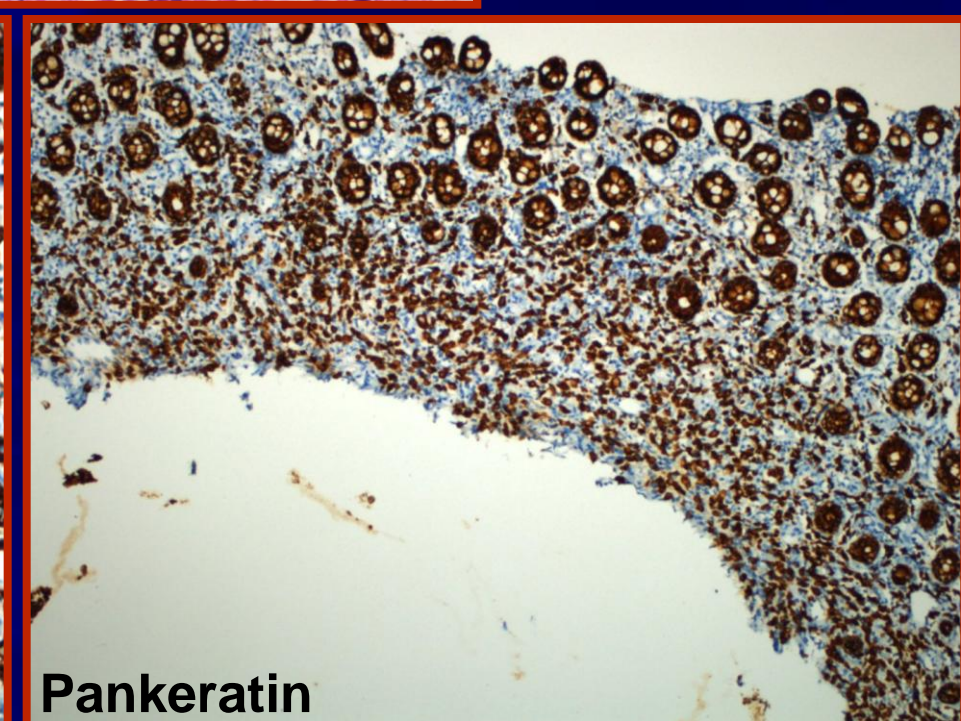


Pankeratin

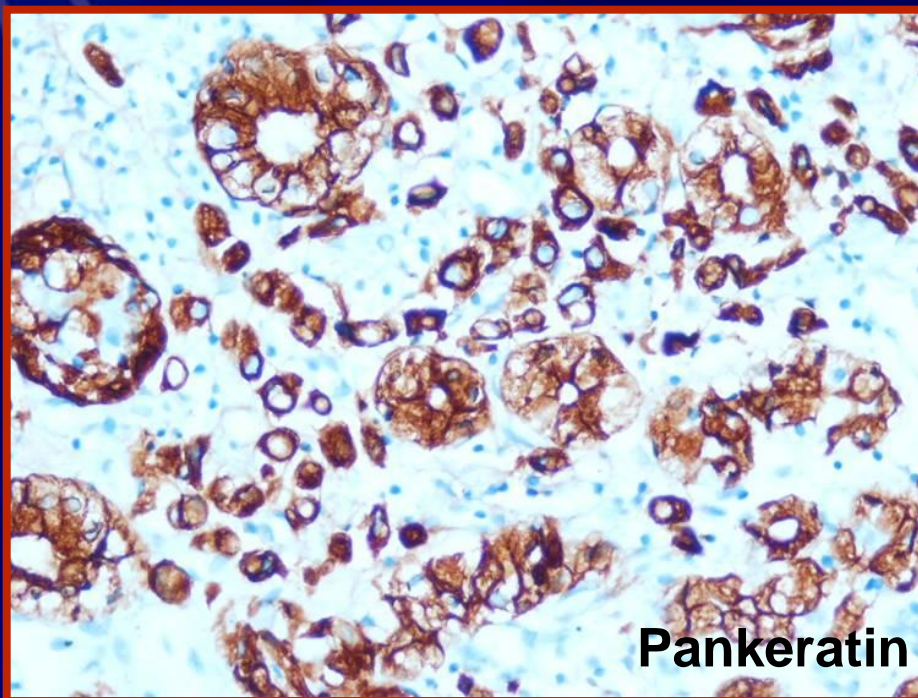
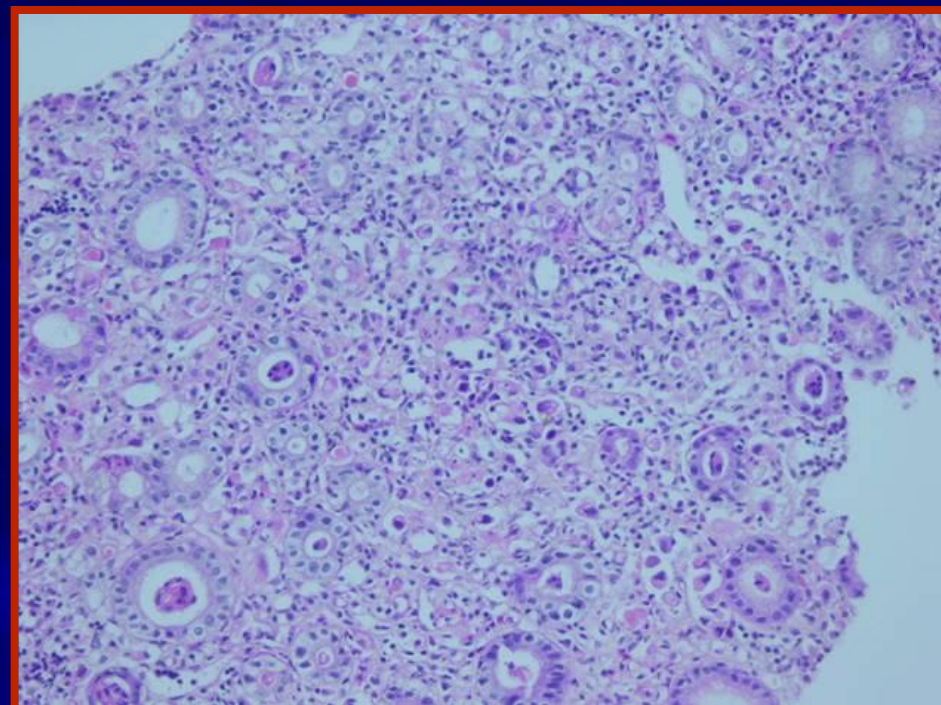
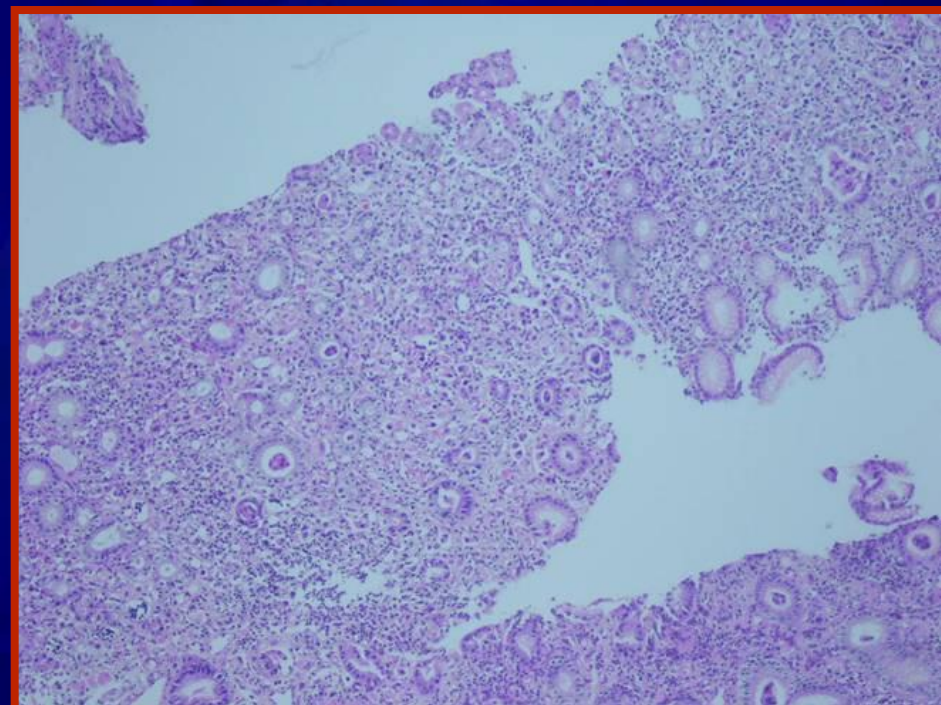




Pankeratin



Pankeratin



Pankeratin

Taşlı yüzük hücreli lenfomalar ile karışabilir
(LCA, sitokeratin, B hücre markerları gibi
immünohistokimyasal yöntemler yardımcı)

Düşük grade'li MALT lenfomadaki
lenfoepitelyal lezyonda destrükte olmuş
epitel hücreleri taşlı yüzük hücrelerini
anımsatır

(müsin boyaları ve immünohistokimyasal
yöntemler yardımcı)

Lenfoma (Özellikle yüksek grade'li)?

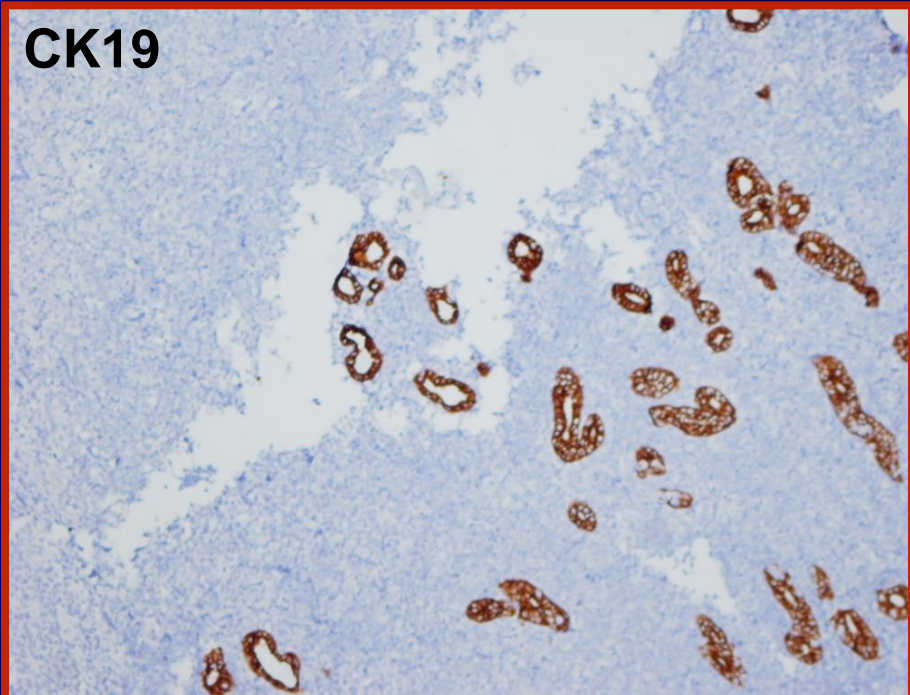
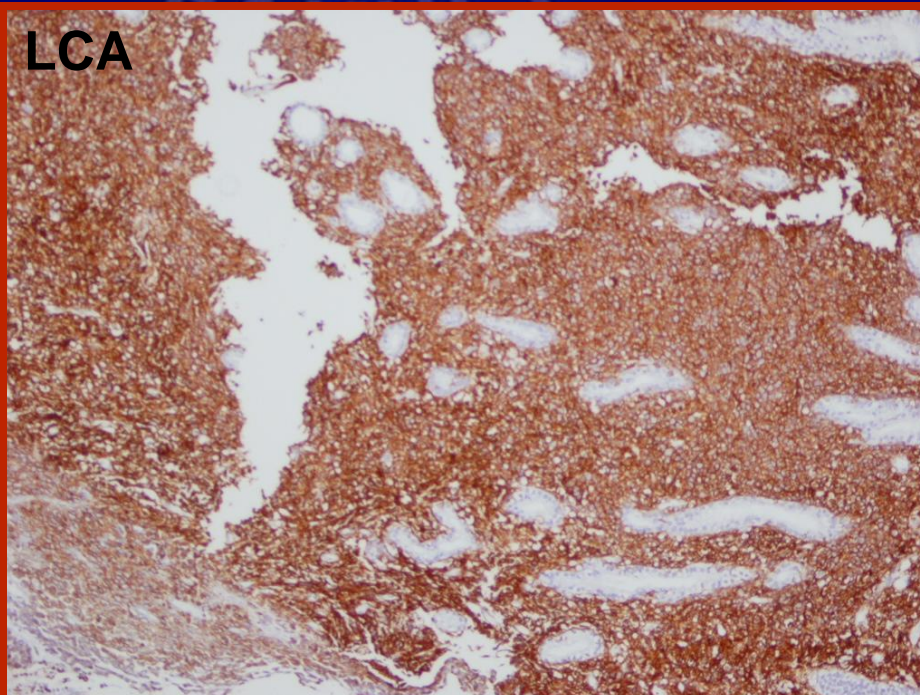
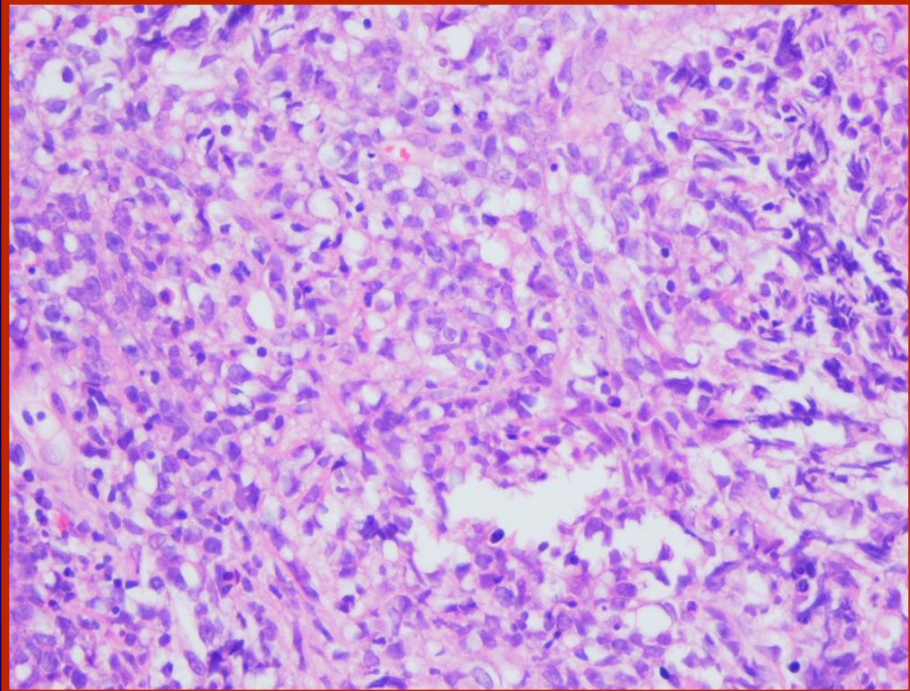
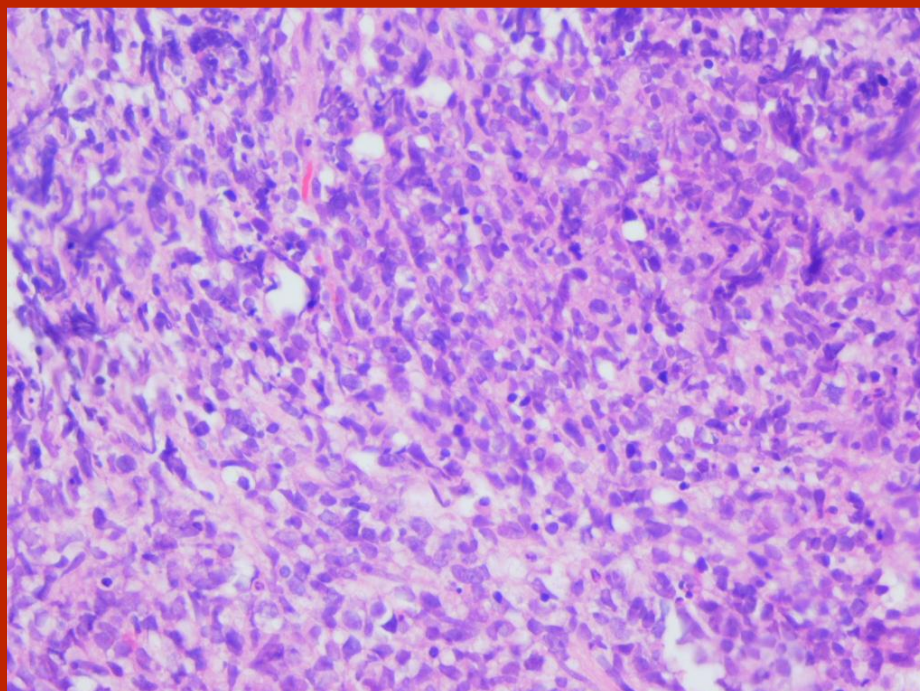
Az differansiye karsinom / Taşlı yüzük hücreli karsinom?

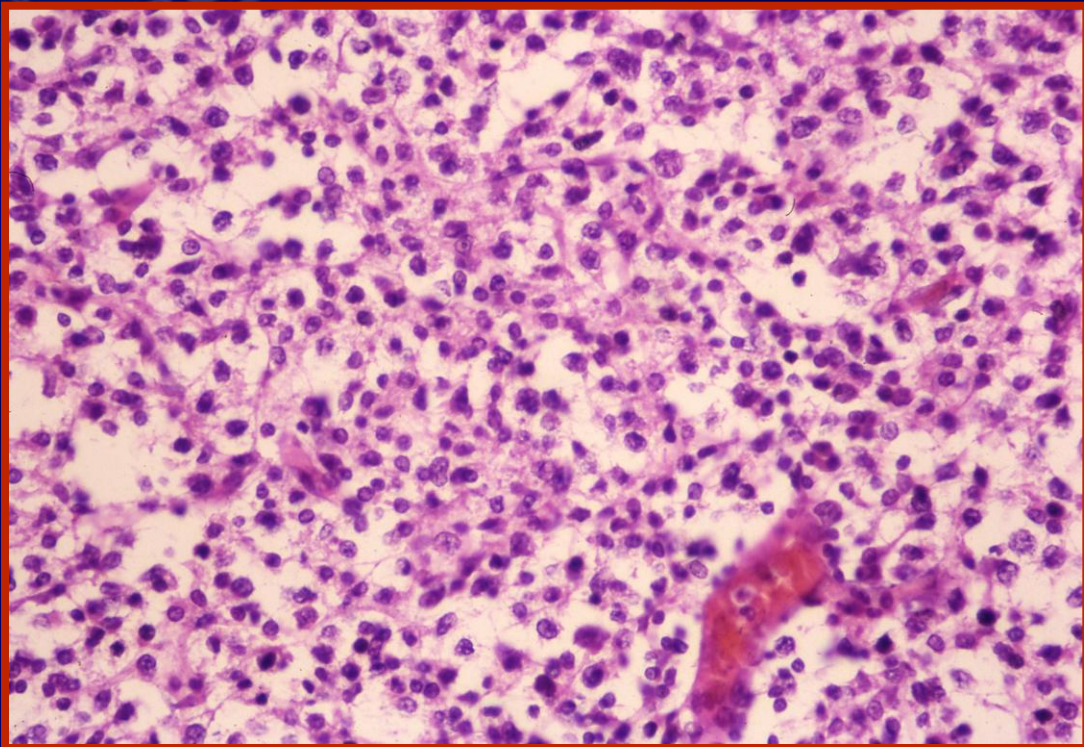
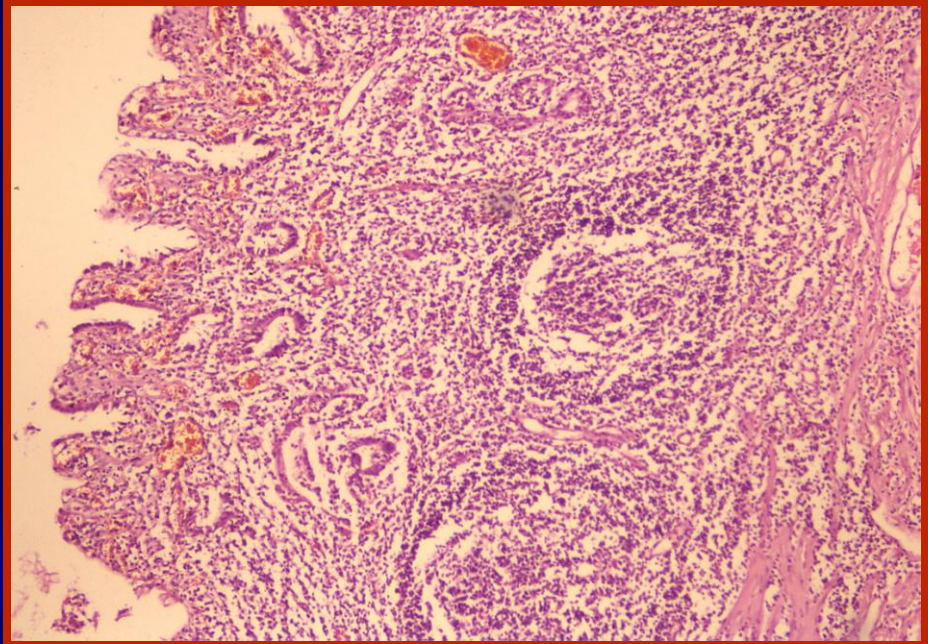
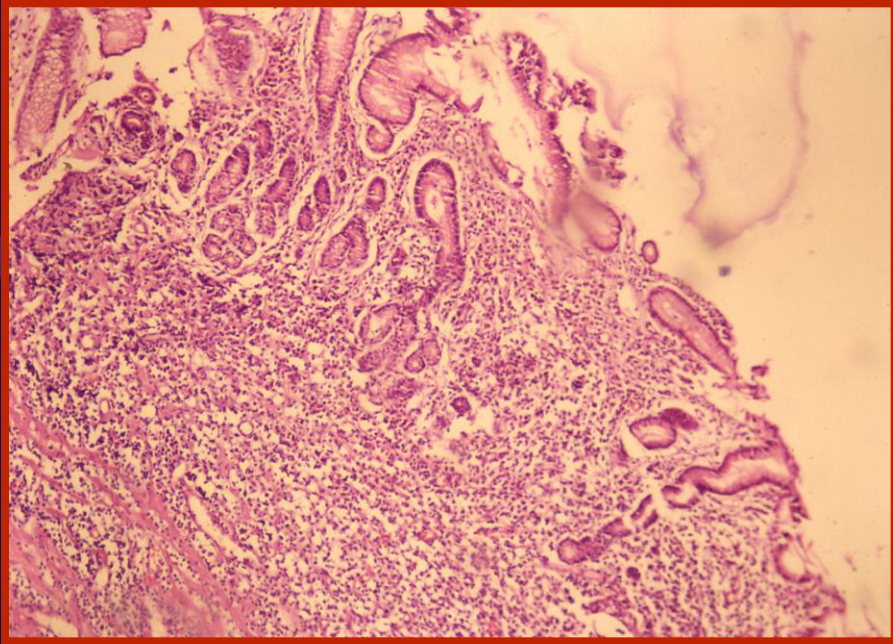
(Müsin boyaları, sitokeratin, CK7, CK19, LCA, CD20 gibi immünohistokimyasal yöntemler yardımcı)

Düşük grade'li MALT LENFOMA?

Kronik gastrit (HP gastriti)?

(Lenfoepitelyal lezyon, hafif zincir reaksiyonu, B hücre markerları)





197
FAK

Endoskopik biyopsilerde endokrin hücre tümörlerinin tanısında sorun yaşanabilir

* Mikronodüler hiperplazi?

≥ 5 hücre, 100-150 Mm

* Displazik (Prekarsinoid lezyon)?

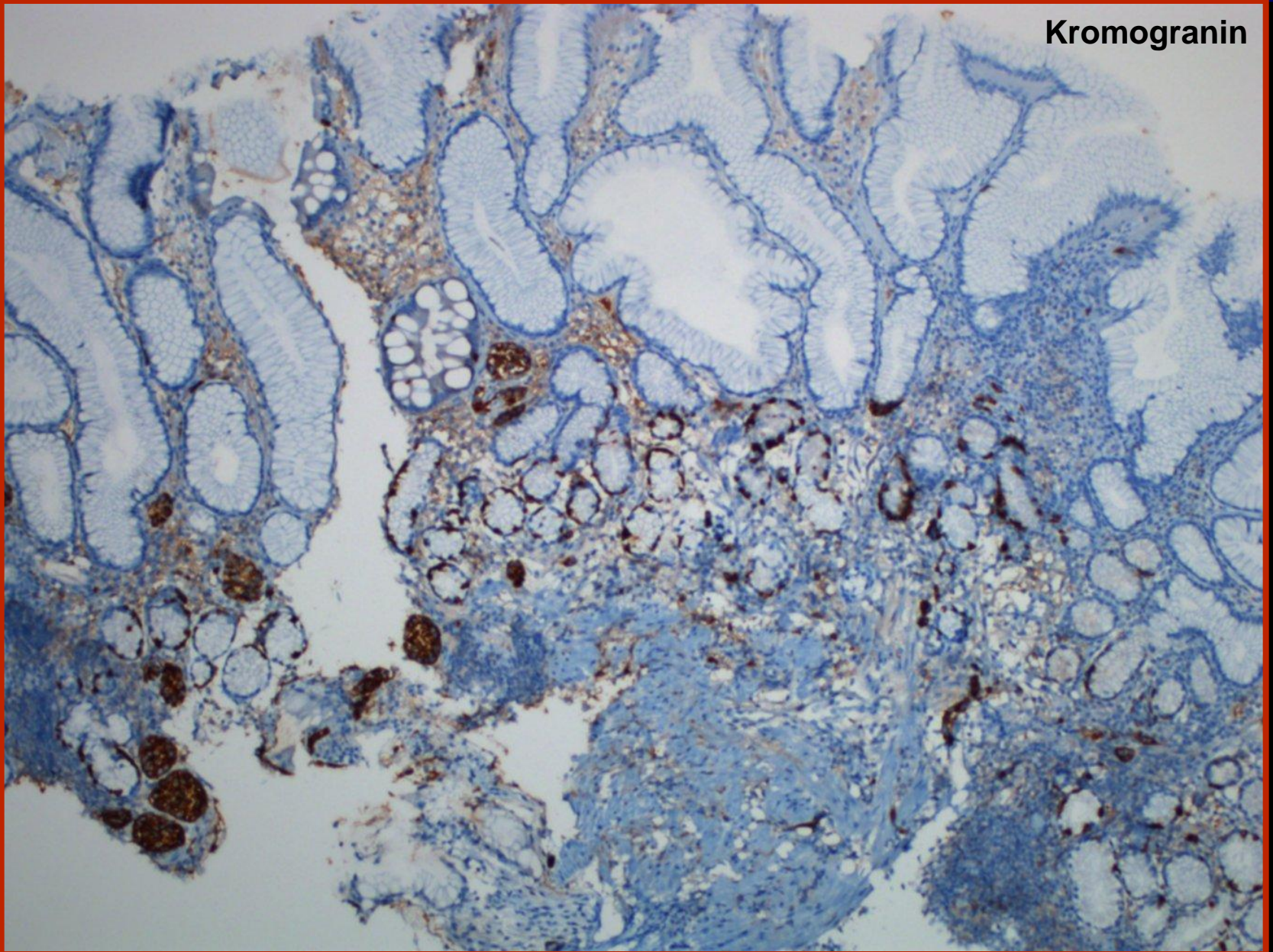
< 500 Mm

* İyi differansiye endokrin tümör (karsinoid)?

≥ 500 Mm

Endokrin differansiyasyonu gösterecek en az iki marker (kromogranin, sinaptofizin) ile immünohistokimyasal inceleme

Kromogranin



Endoskopik biyopside

**Nöroendokrin Tümörlerin Grade'lemesi
(WHO 2010) yapılamıyabilir: mitoz sayısı için
BBA yeterli ?**

**İyi differansiye endokrin tümör(karsinoid tümör)
ile iyi differansiye endokrin karsinom ayırımı zor
olabilir → invazyon derinliği ? (WHO 2000)**

Endoskopik biyopsilerde Gastrointestinal Stromal (GIST) Tümörlerin tanısında sorun yaşanabilir

- * Tümör mukozayı invaze etmiş ise tanı alabilir.
- * Tanı için gerekli olan CD117(C-KİT)pozitifliği boyanma yaygınlığı diffüz değilse,biyopside negatif olarak değerlendirilebilir.
- * Mitoz sayısı için BBA yeterli olmadığı için risk gurubu belirlenemez.

Epiteloid GIST'ler :taşlı yüzük hücreli karsinom,az differansiye karsinom,büyük hücreli lenfoma ile karışabilir

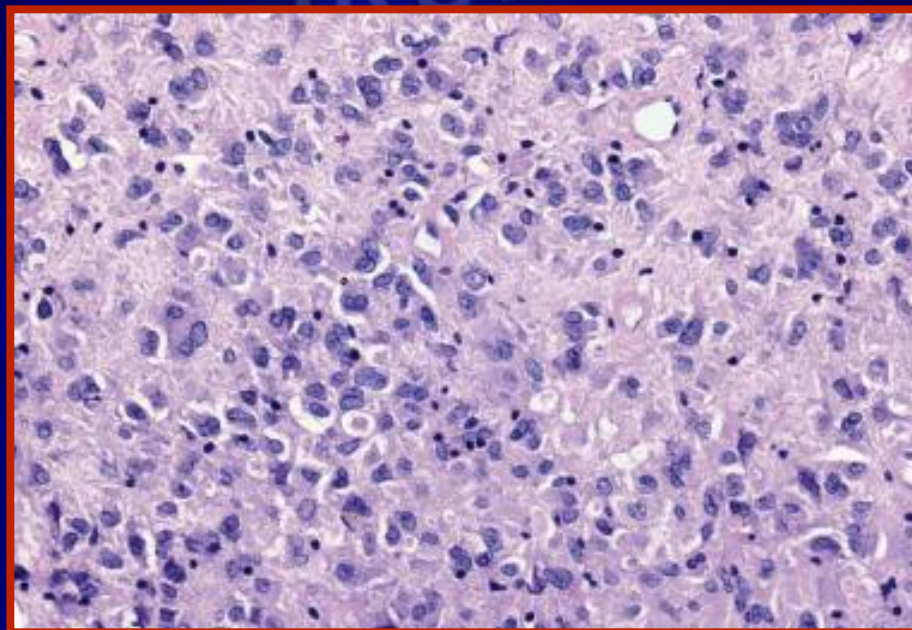
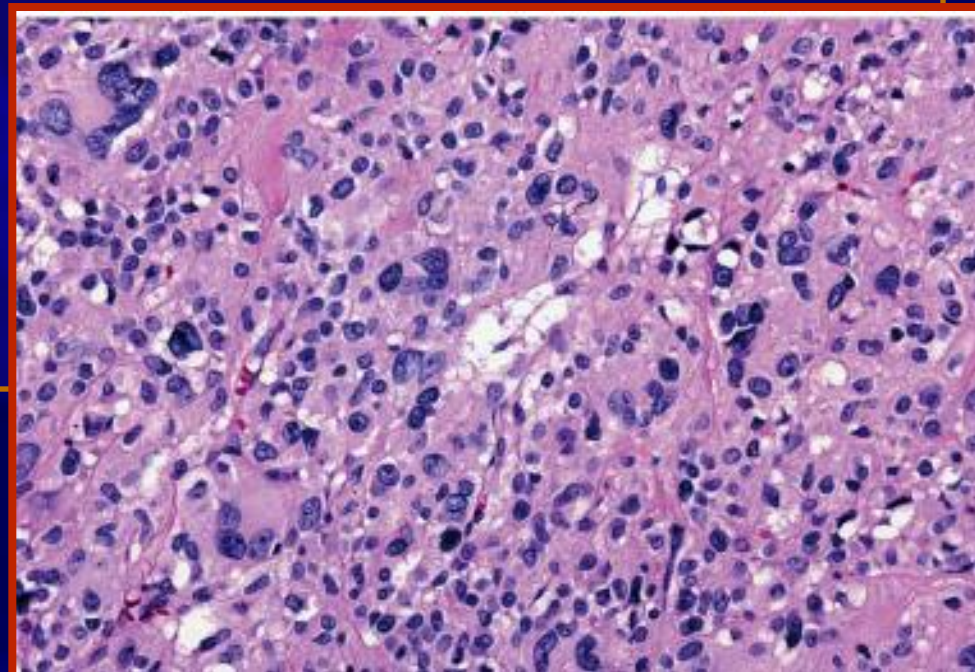
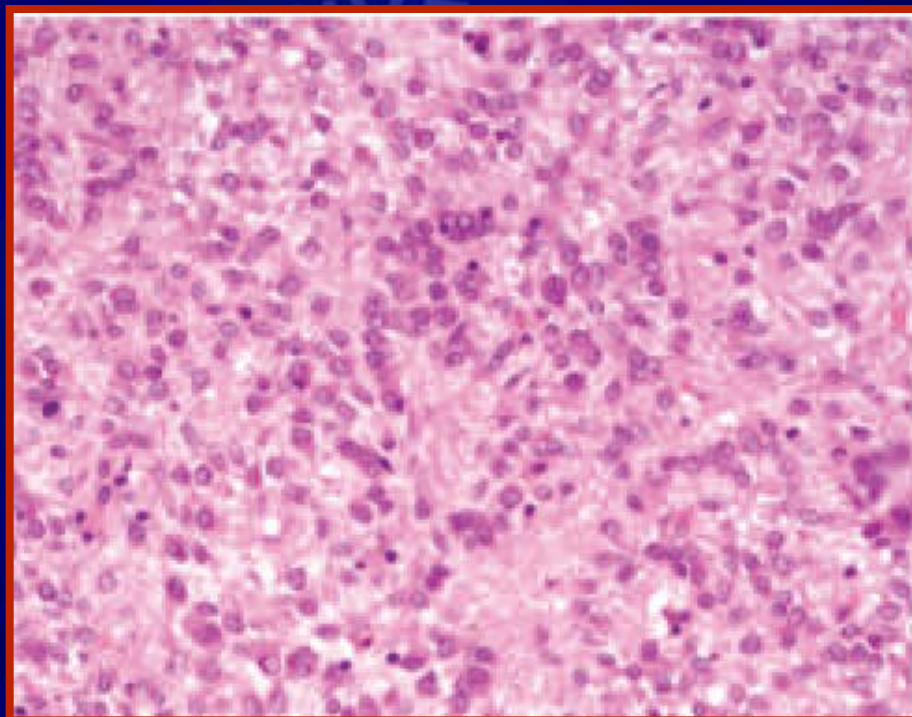
Ayırıcı Tanı

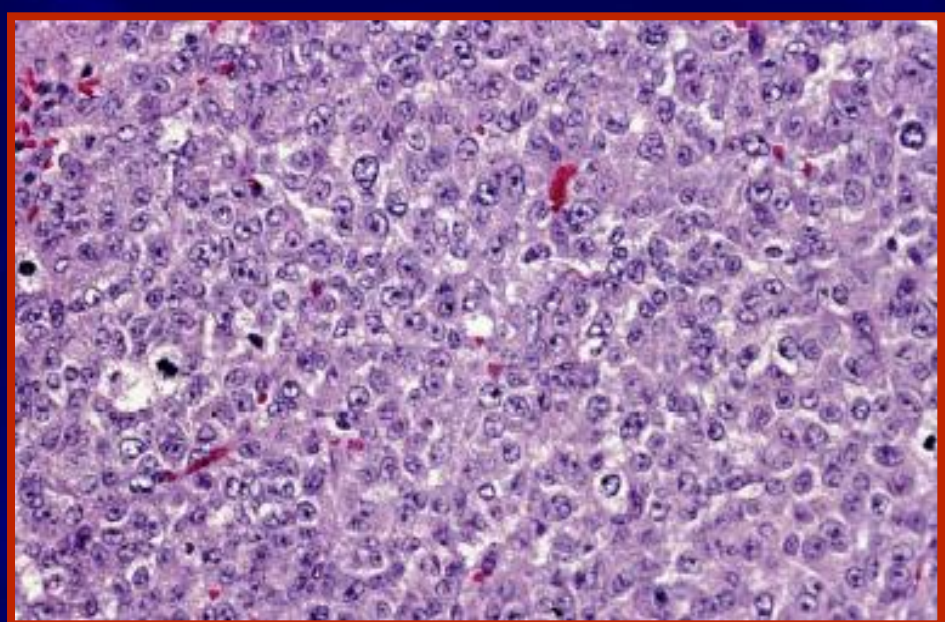
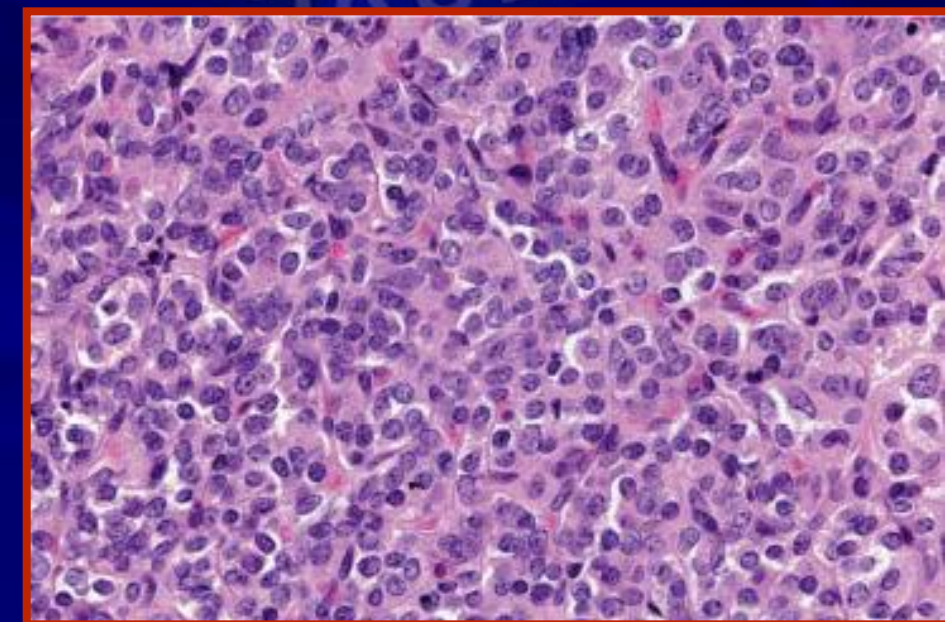
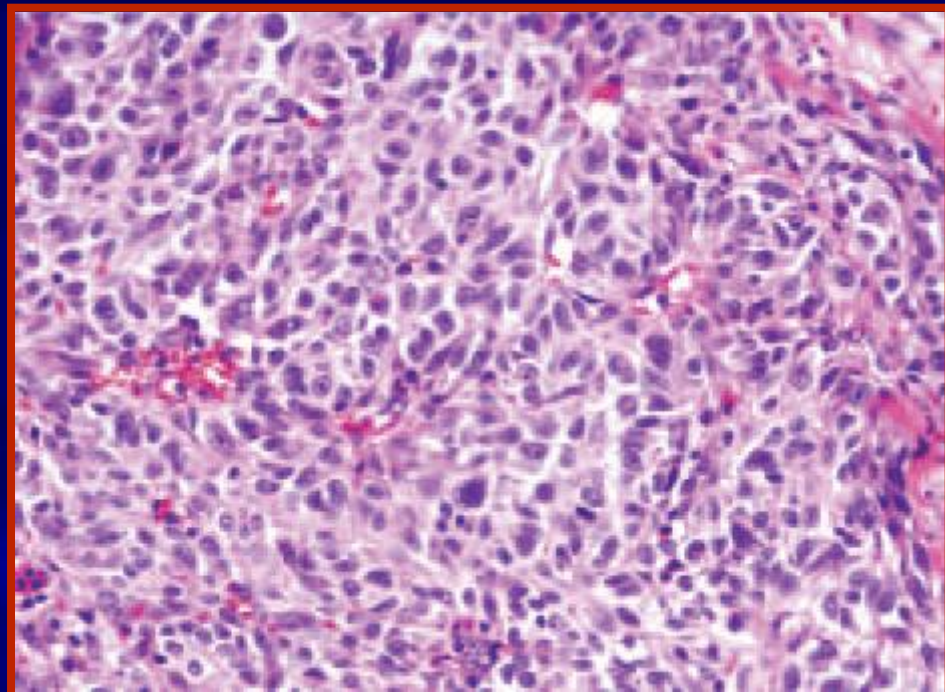
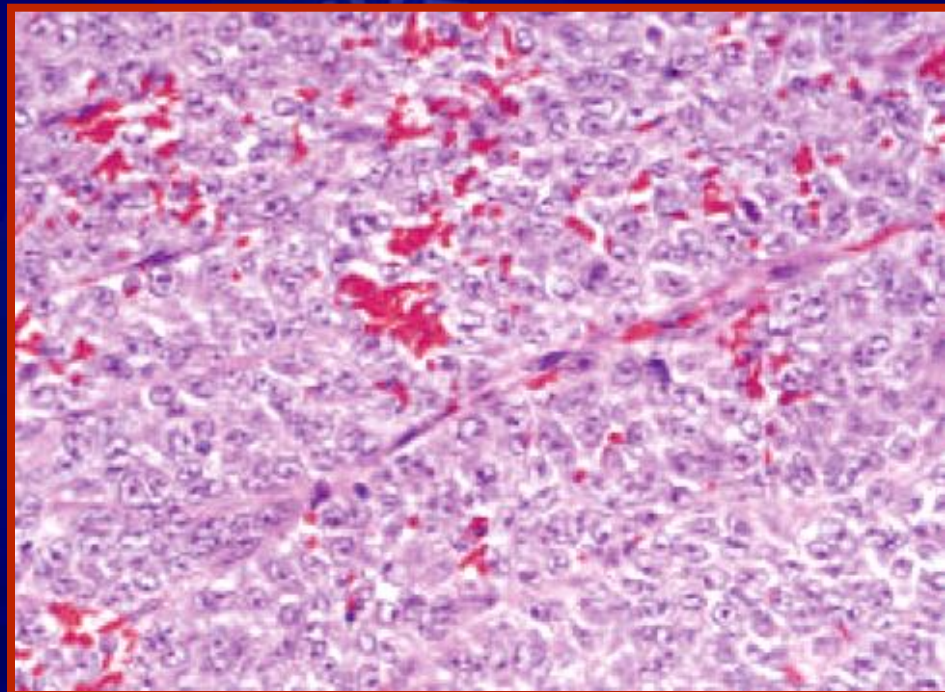
Spindle hücreli GİST

- ★ Düz kas tümörleri (leiomyom, leiomyosarkom)
- ★ Mesenterik desmoid / fibromatozis
- ★ Schwannom
- ★ İnflamatuar myofibroblastik tümör
- ★ İnflamatuar fibroid polip
- ★ Soliter fibröz tümör

Epiteloid hücreli GİST

- ✳ Epiteloid leiomyosarkom
- ✳ Az differansiye karsinom ve Nöroendokrin karsinom
- ✳ Malign melanom
- ✳ Malign Lenfoma, Clear hücreli sarkom
- ✳ Epiteloid malign periferik sinir tümörü





✿ **GİST'in tanısı ve ayırıcı tanıda yapılacak immünohistokimyasal ilk panel**
C-kit (CD117), CD34, SMA, Desmin, S-100

✿ **DOG-1** → Bu panele eklenebilir

✿ **Daha sonra: HMB-45, β -Catenin, GFAP, ALK-1, Fascin, Cyclin D1, Pankeratin, LCA**

Pankeratin(AE1/AE3) çok nadiren (+)

keratin 18 ve daha az oranda keratin 8 (+) olabilir → **Malign GIST**

Keratin 7 (-), Keratin 19 (-), Keratin 20 (-)

SONUÇ OLARAK

Mide endoskopik biyopsilerinin değerlendirilmesinde

- * Doğru yerden, yeterli sayıda ve büyüklükte, uygun şekilde alınmış biyopsiler**
- * Teknik olarak iyi kesitler**
- * Histokimyasal-immünohistokimyasal yöntemlerin uygulanması**
- * Klinisyen işbirliği**
- * Ayırıcı tanıda iyi bir histopatolojik yaklaşım ile doğru tanıya ulaşılabilir.**