

Gastrointestinal Sistemde Displazi Kavramı ve Raporlanması

Prof. Dr.Gülen Bülbül Doğusoy

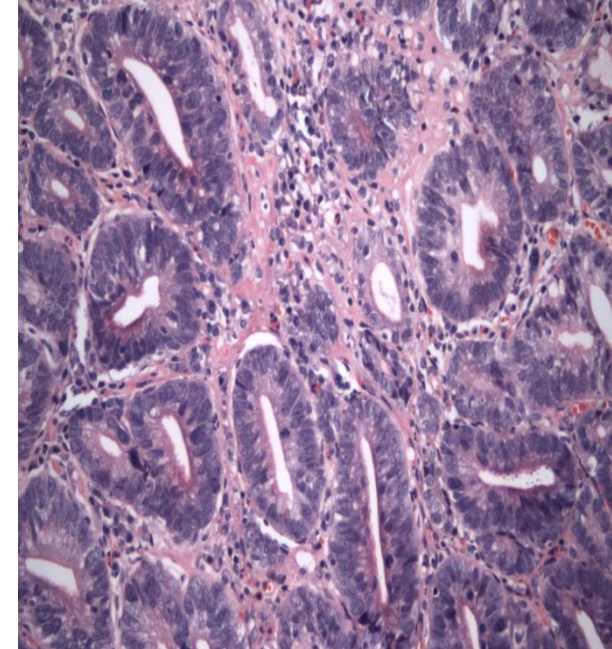
Gastrointestinal Kanalda Displazi

- Displazinin tanımı
- Displazi için tanı kriterleri ve derecelendirme
- Displazi tanısında problemler
- Displazinin raporlanması



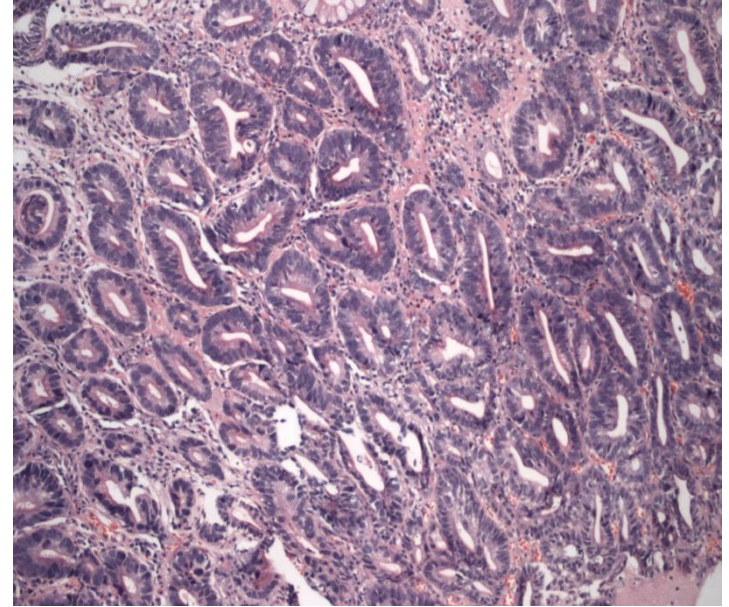
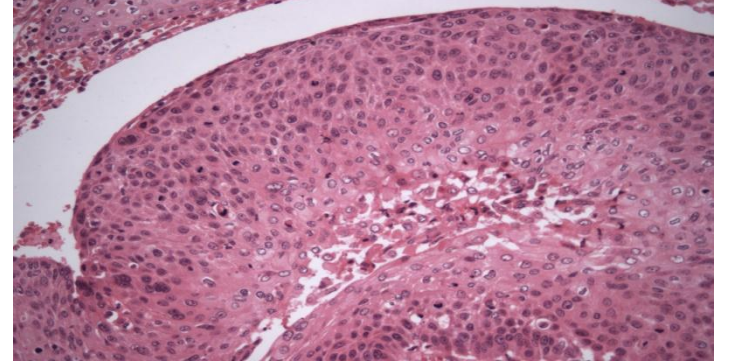
Gastrointestinal Kanalda Displazinin Tanımı

- Epitelde
 - kesinlikle tümöral
 - bazal membran içinde
 - =İntraepitelyal neoplazi
 - =adenom
 - hücresel ve yapısal özellikler (?)
 - altın standart: H&E: histopatoloji
 - Intra/interobserver uyumsuzluk: genel ve Gİ patoloğlarda (deneyim-ülke)
- } premalign ~~reaktif~~



GİK'da Displazi

- Ösofagus skuamöz epitel*
- Barrett ösofagusu*
- Mide
- Barsaklar
 - Adenom*
 - İltihabi Barsak Hastalıkları
 - Diğer



Displazi Tarihi

- **Grundmann:** 1975 yalnızca prekanseröz gastrik lezyon: DG GED/ YG GED/ İnvaziv kanser
- **DSÖ:** displazi: hücresel atipi, anormal diferansiyon, disorganize yapı
- **Batı patoloqları :**“displazi” neoplastik bir premalign anormallik
Adenom- displazi, flat adenom, “deprese adenom, “eleve displazi” ve “polipoid displazi”
- **Batı adenom:** “displastik epitelle döşeli tubular ve/veya villöz yapılardan oluşan sınırlı benign neoplazm”.
- **Gastrik karsinom Japon sınıflaması [1969]:** Grup I lezyonlar / Grup II lezyonlar / Grup III-IV lezyonlar / Grup V lezyonlar

İntraepitelyal neoplazi (DSÖ)

Makroskopi

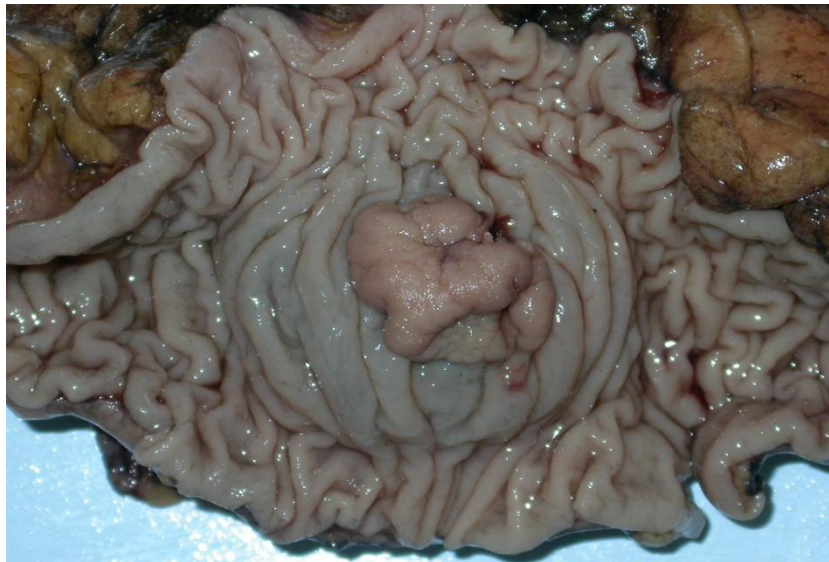
- Düz
- Polipoid
- Hafif deprese

Batı

- Displazi
- Adenom
- Displazi

Japon

- Adenom
- Adenom
- Adenom



Displazi Tarihi

- **Takagi ve ark:** *Benign / borderline /karsinom*
- **Nagayo:** *Atipik/ Borderline/ Muhtemel kanser/ Kesin kanser*
- **Oehlert ve ark :** *Hafif GED/ Orta GED/ AğırGED/ Invaziv kanser*
- **Morson ve ark :** *Regeneratif/ Hafif GED/Orta GED/ Ağır GED/ Invaziv kanser*
- **Ming ve ark :** *Grade 1 GED/ Grade 2 GED/ Grade 3 GED/ Grade 4 GED/ Invaziv kanser*
- **Correa ve ark:** *Kr gastrit, İM, displazi, karsinom*
- **Riddell:** *İBH'de displazi*

Displazi Tarihi

- **Goldstein ve ark:** *Reaktif / Belirsiz GED/ Low-grade GED/ High-grade GED/ Invasiv kanser*
- **Padova sınıflaması:** Negatif / Belirsiz displazi/ Noninvasiv neoplazi/ invasiv karsinom şüphesi/ Invasiv karsinom
- **DSÖ 2000:** intraepitelyal neoplazi
- **Viyana sınıflaması:** Negatif/ Belirsiz displazi/ / Low grade neoplazi / High grade neoplazi /Invasiv neoplazi “noninvaziv karsinom” kavramı ve “invaziv karsinom şüphesi”
- **Japonya:** displazi yerine atipi, veya İEN

Displazi Tarihi

- **1998, Lewin:** *adenom*: sınırlı benign neoplastik lezyon, alttaki iltihapla ilişkisiz
saplı veya sessil, flat veya deprese, düşük veya yüksek grade
- displazi; benign neoplastik lezyonlar, alttaki iltihapla ilişkili!!!!
düşük veya yüksek grade
- **DSÖ 4. baskı**, İEN atipi içeren (İBH gibi) veya içermeyen (SSA/P gibi) morfolojik lezyonlar, Displazi ise, doku invazyonu göstermeyen lezyon

Gastrointestinal Kanalda Displazi

- Displazinin tanımı ?
- Displazi için tanı kriterleri ve derecelendirme
- Displazi tanısında problemler
- Displazinin raporlanması

Displazi Tanısı

Hücresel özellikler

- müsin kaybı
- sıklaşma
- pleomorfizm
- çekirdek:
hiperkromazi
stratifikasyon
N/S↑
mitoz

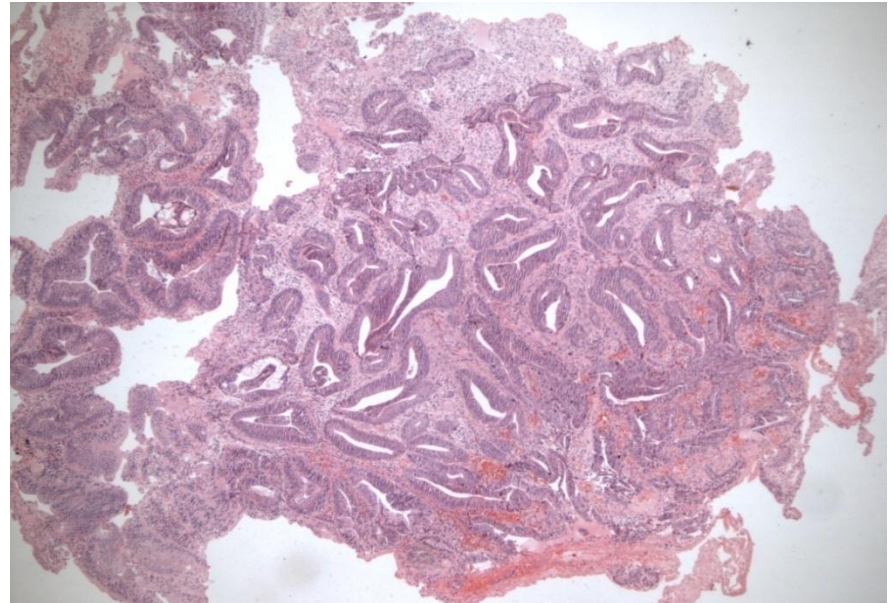
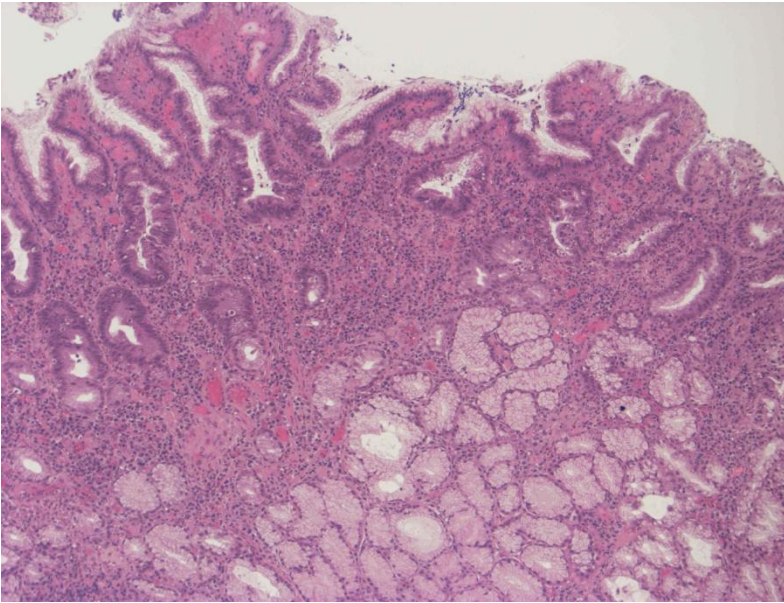
Yapısal özellikler

- bezlerdeki düzensizlik
- tomurcuklanma
- düzensiz dallanma
- genişleme
- lümen içi kıvrımlar

Epitel Değişiklikleri

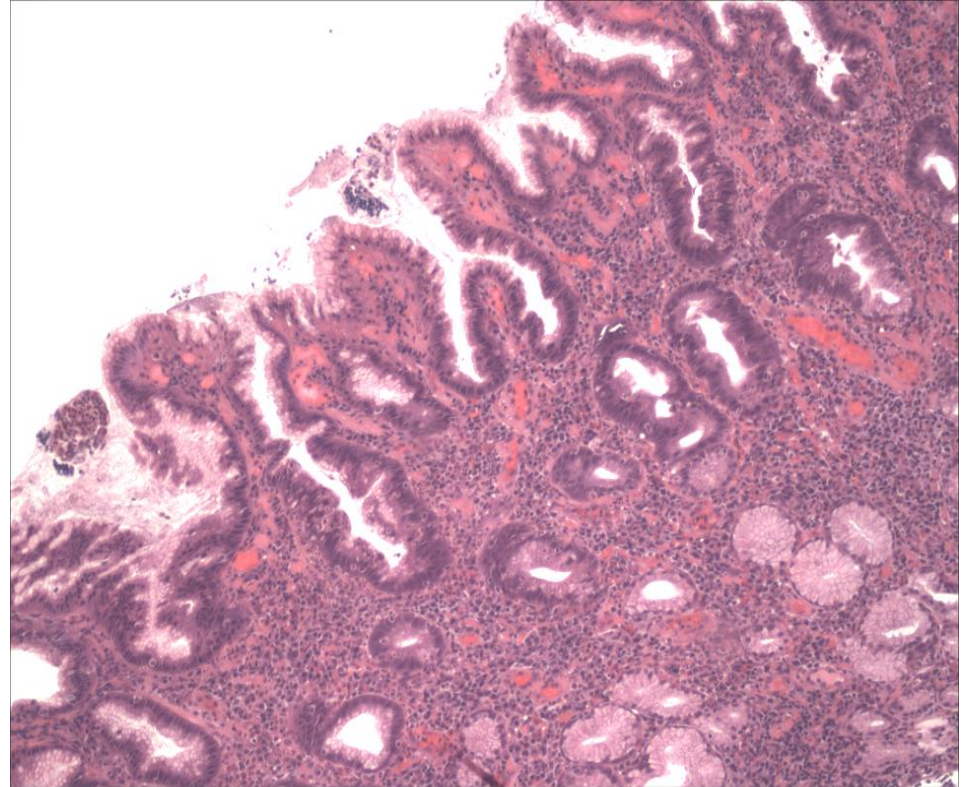
Spektrum :

- reaktif, regeneratif → displazi → invaziv Ca



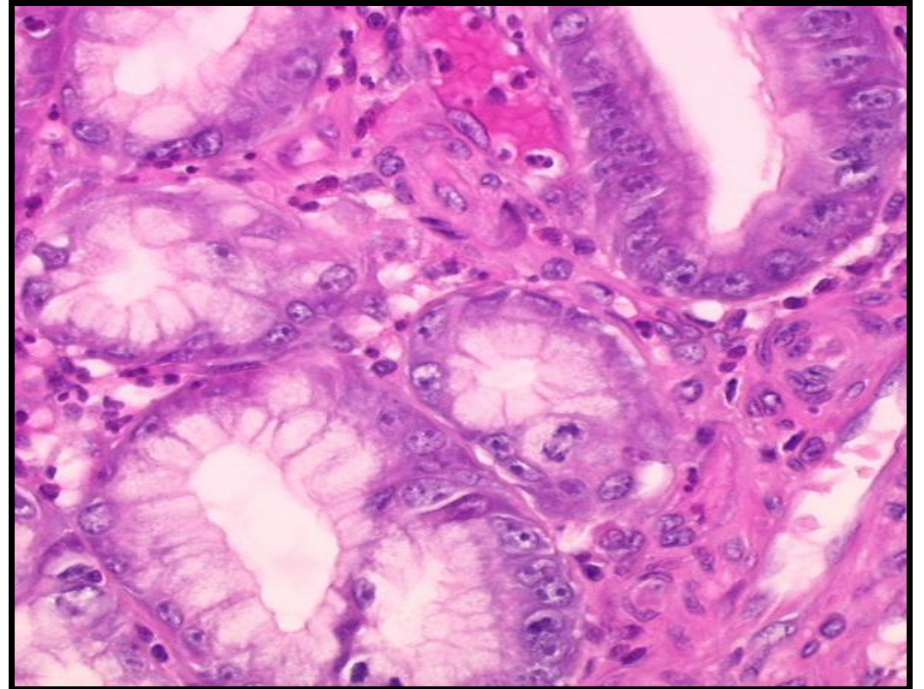
Reaktif Deęişiklikler

- Yüzeyde düzensiz epitel- normal epitel geçişi (maturasyon), ??? BÖ !
- Lamina propria bol
- Tubuller düzenli
- Aktif iltihap, ödem, vasküler dilatasyon



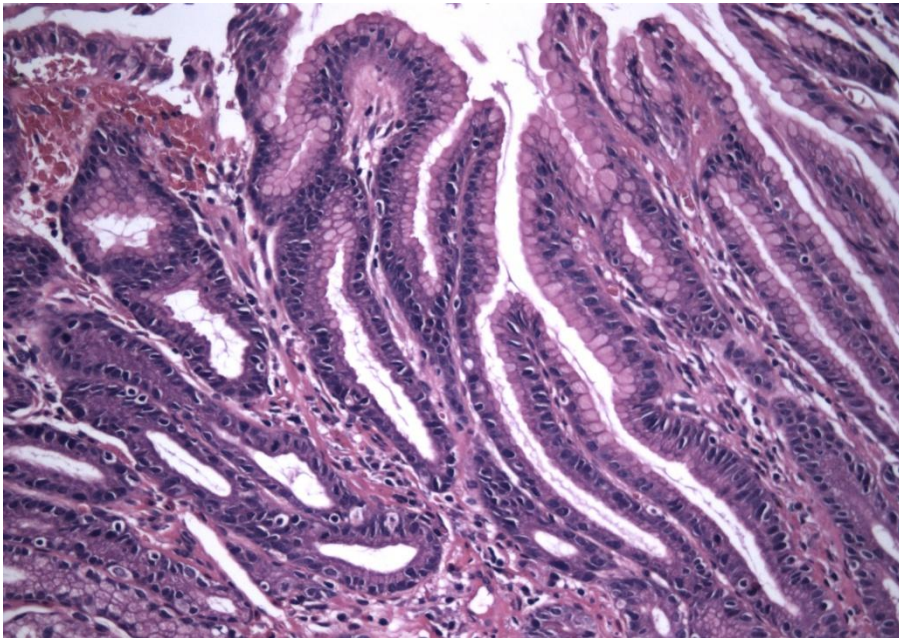
Reaktif Deęişiklikler

- Hücresel özellikler?
- Kübik, bazalde iri, vesiküler çekirdekli, homojen kromatinli ve multipl küçük nukleollü
- müsin kaybı

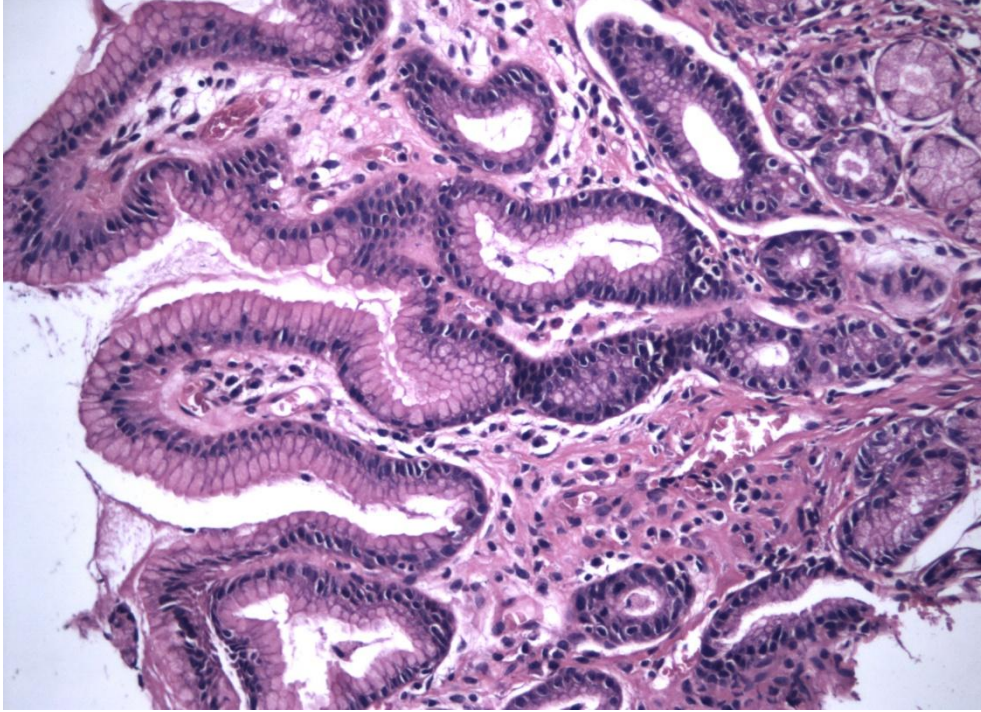


Displazi (İEN) için belirsiz

- Atipi var: Neoplastik? neoplastik değil?
- Öneri: Seri kesit, potansiyel etkenler? (NSAii, ülser)
- Tedavi sonrası 2. biopsi, genellikle negatif



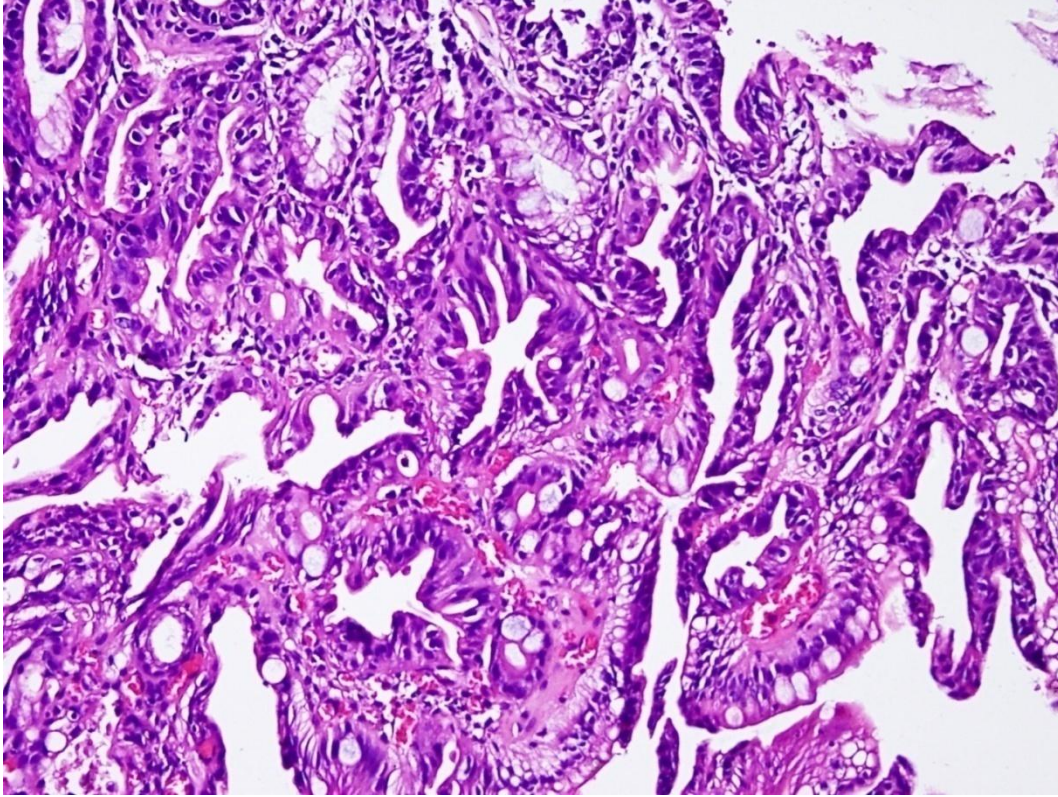
Displazi (iEN) için belirsiz



Hücresel ve yapısal özellikler?

- glandlarda bazaldan yüzeye doğru azalma, matürasyon???
- BÖ!
- Psödostratifikasyon yok veya az

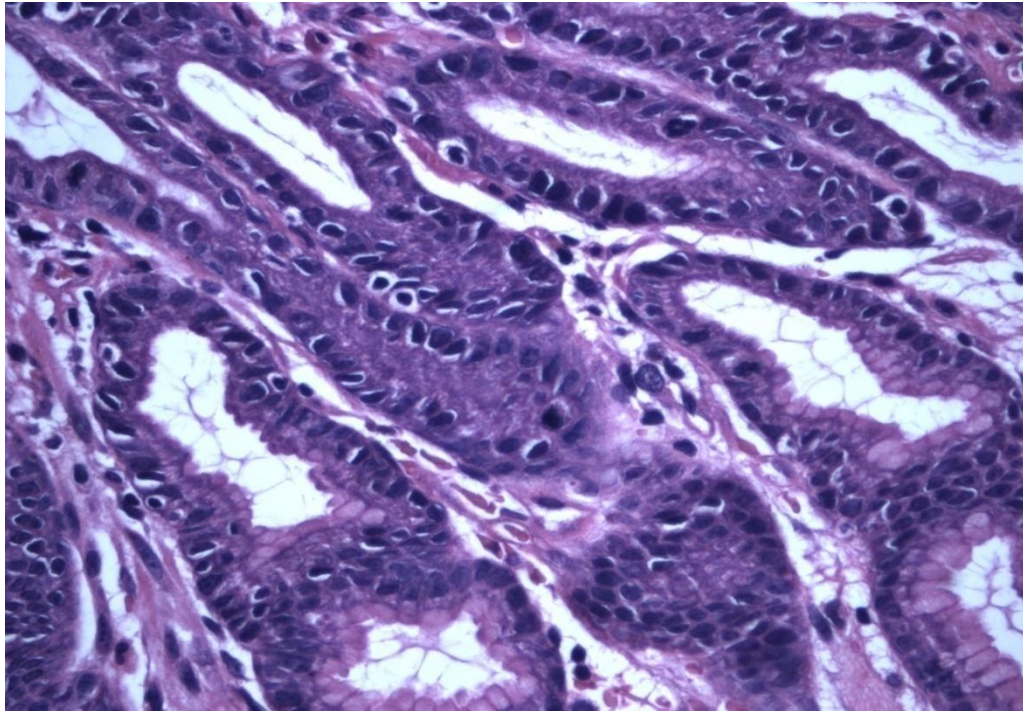
Displazi (İEN) için belirsiz

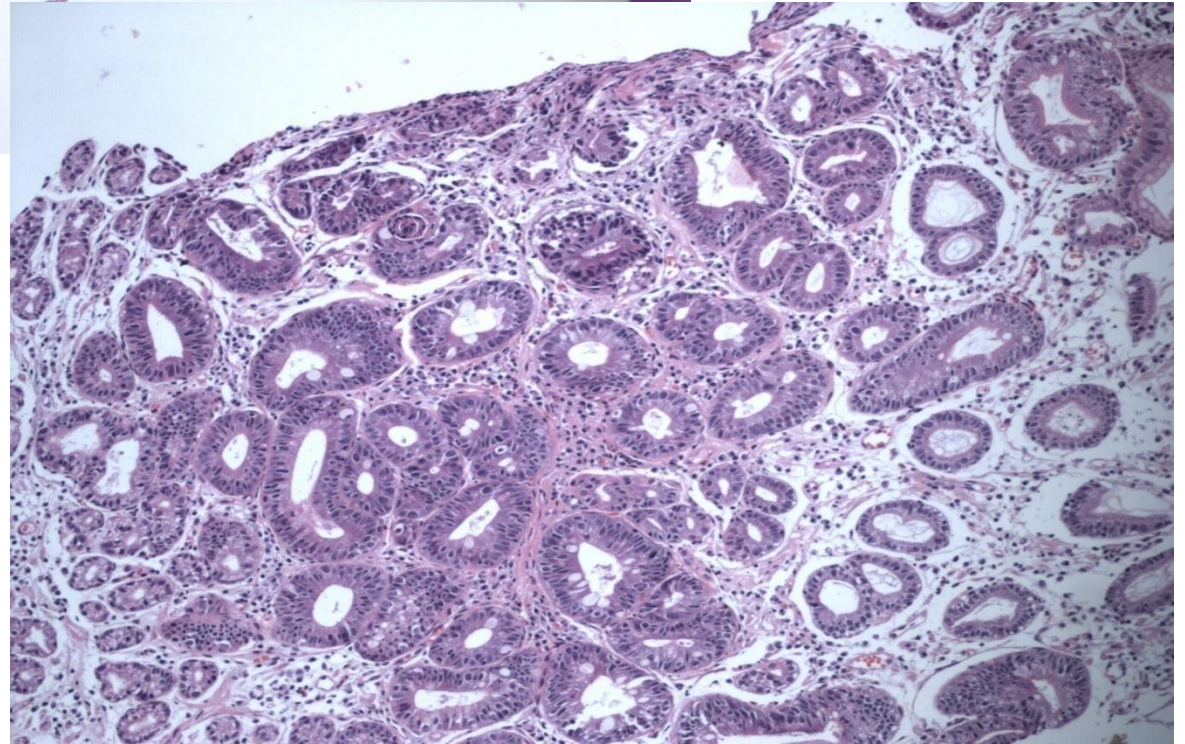
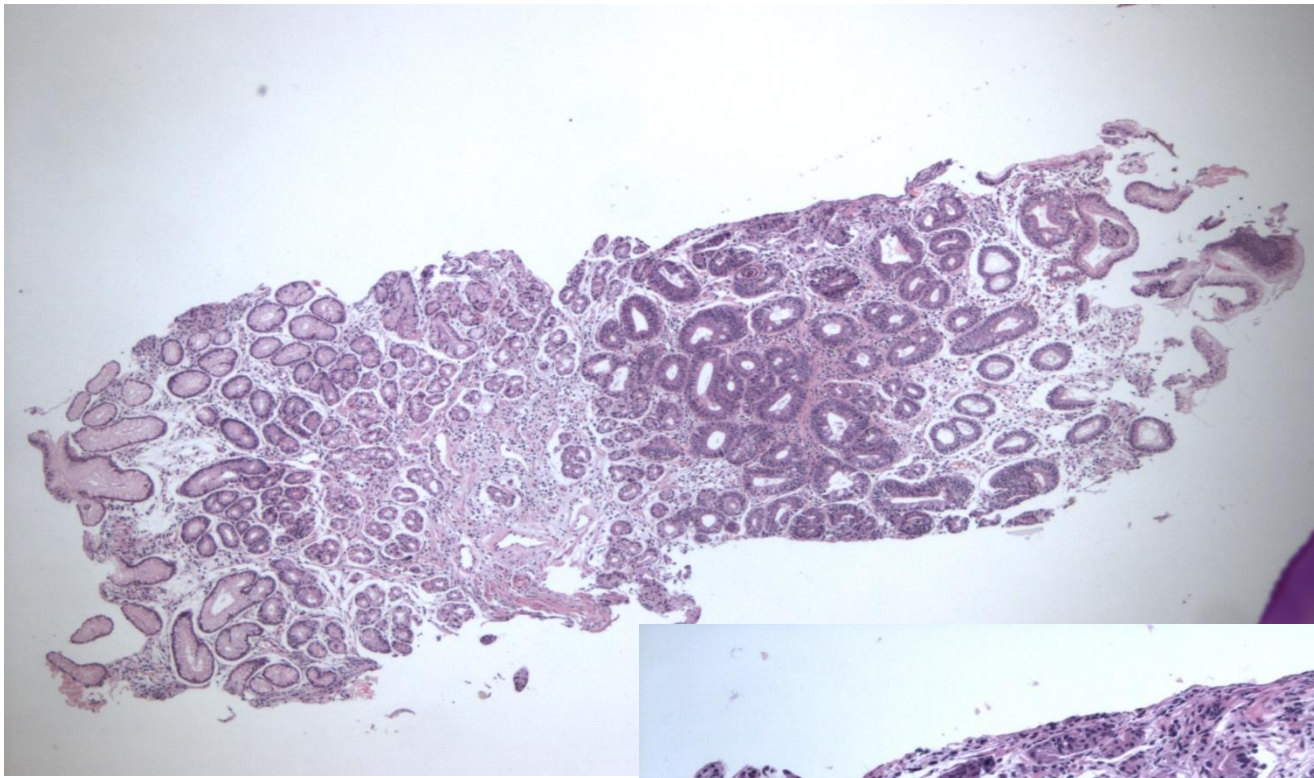


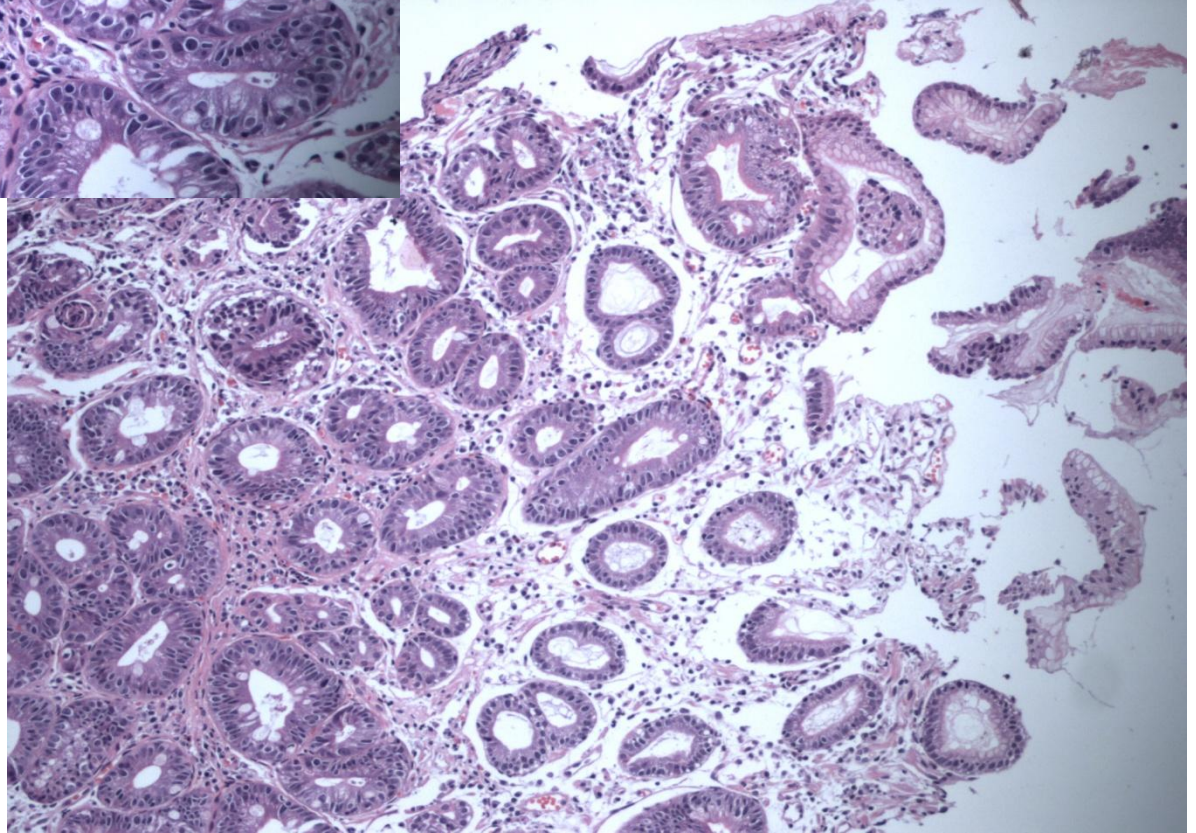
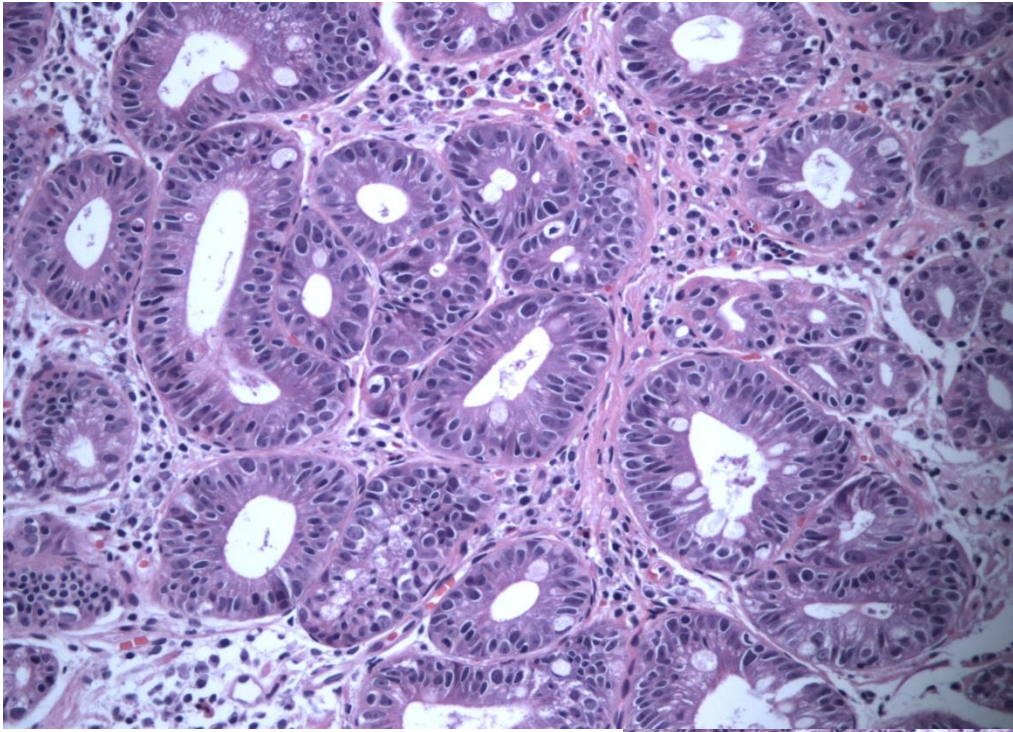
- hiperproliferasyon (İM!)
- düzensiz ve girintili çıkıntılı tubuller
- polarite kaybı

Displazi (iEN) için belirsiz

- Hücre; büyük oval/yuvarlak, hiperkromatik çekirdekli, büyük nükleollü, mitoz[↑]
- müsin azalması



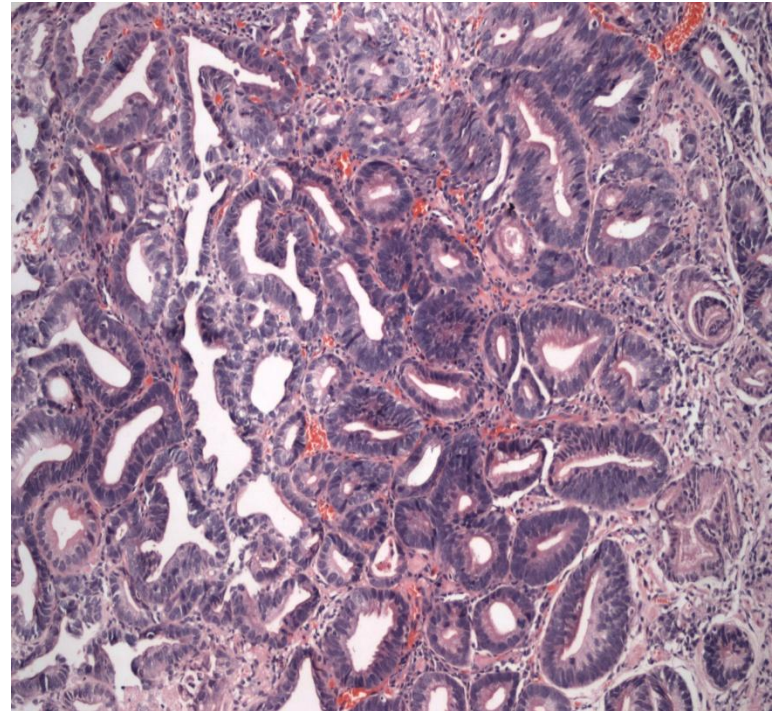
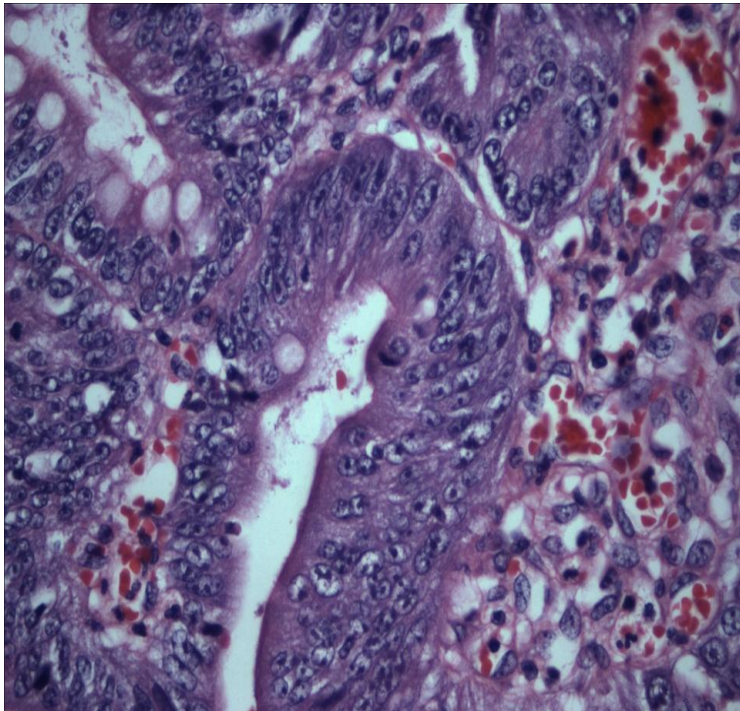




Intraepitelyal neoplazi (Displazi)

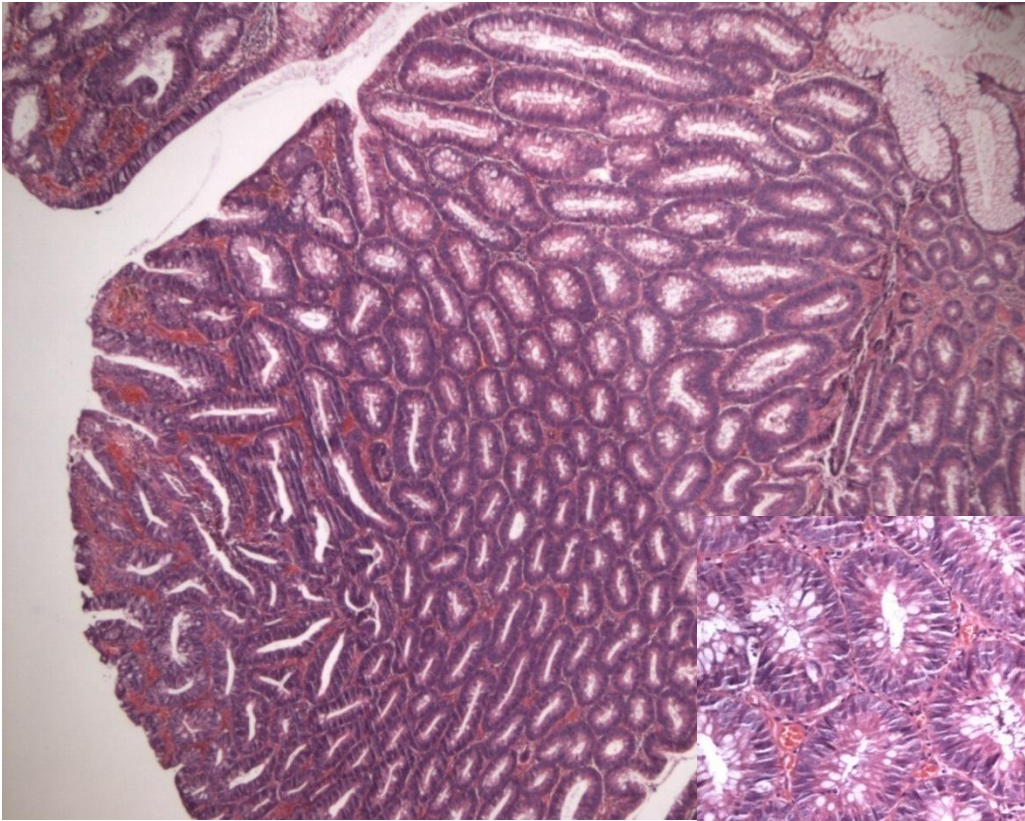
Grade: arttıkça malignite riski artar

- sitolojik atipi Yapısal: kompleksite

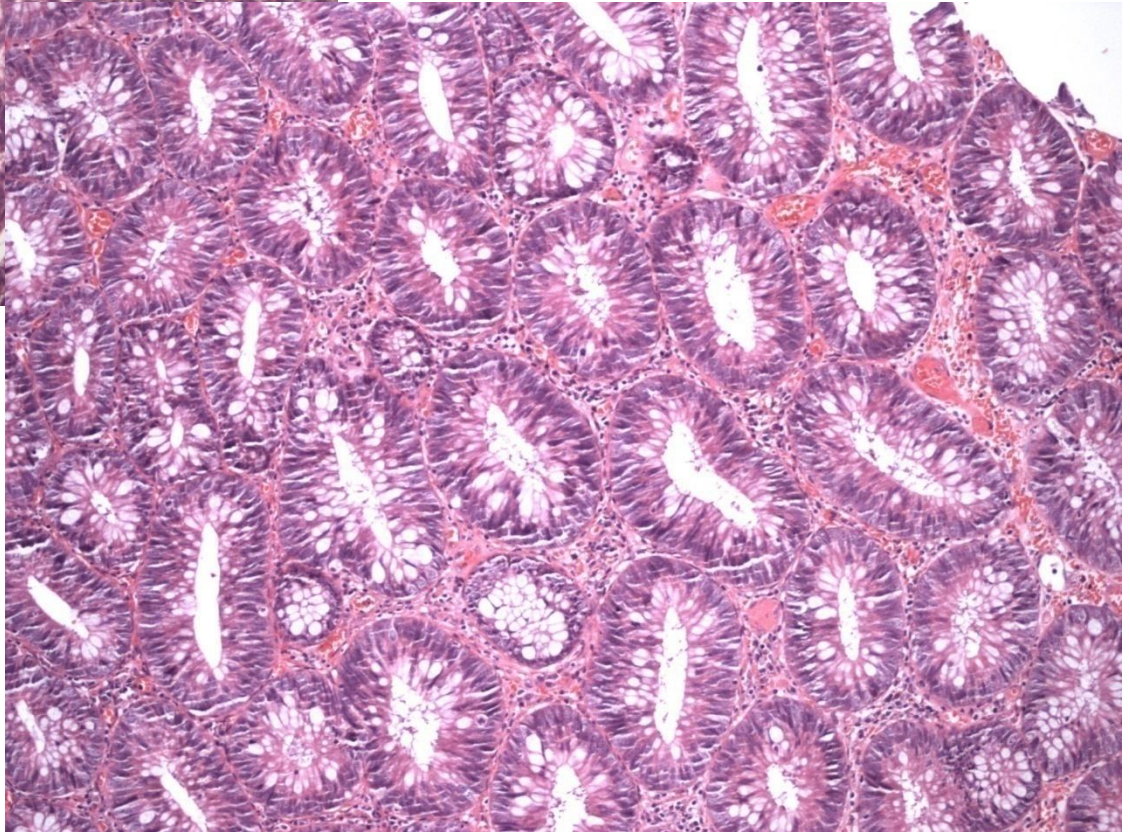


Düşük-Yüksek Gradeli Displazi

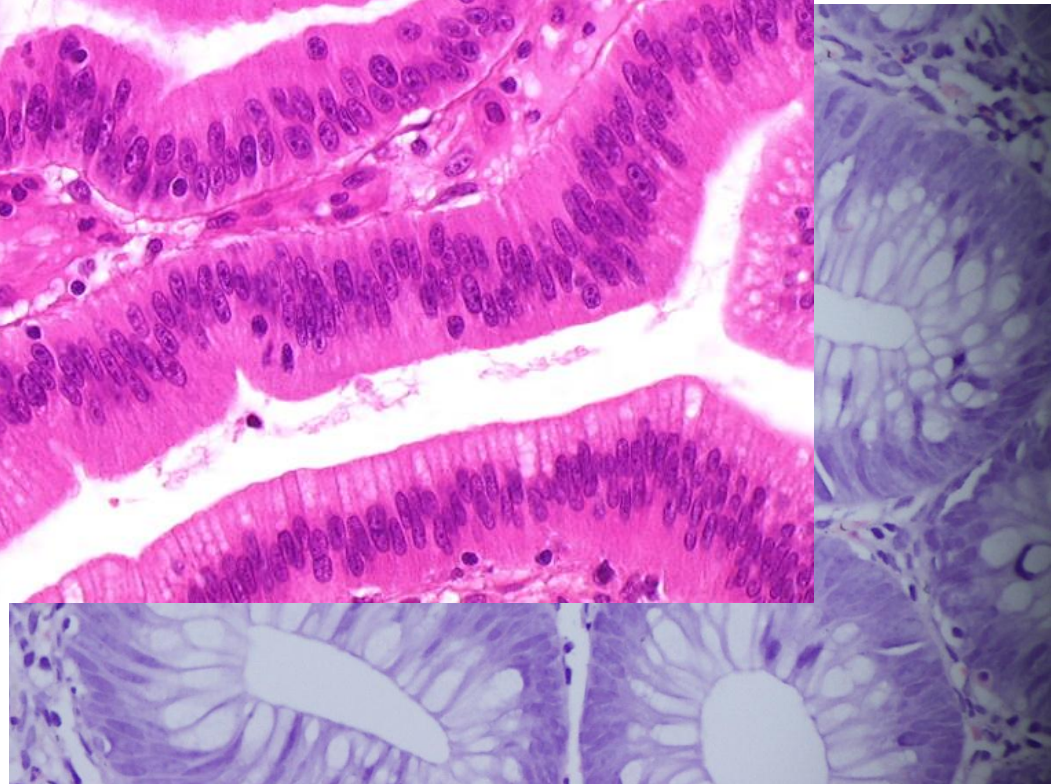
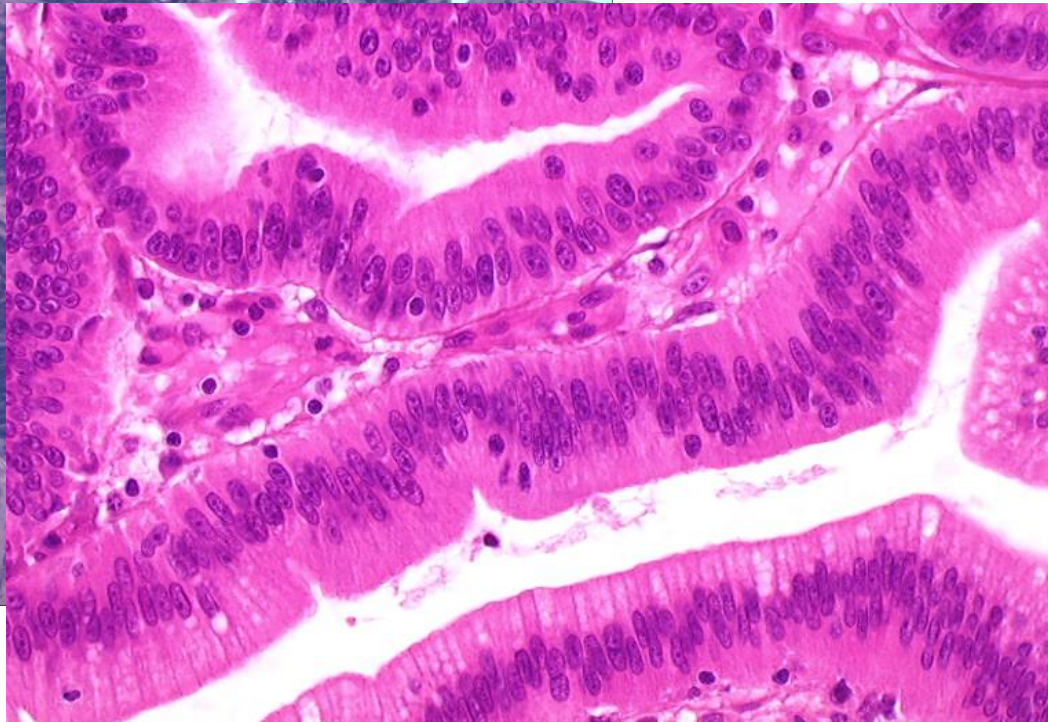
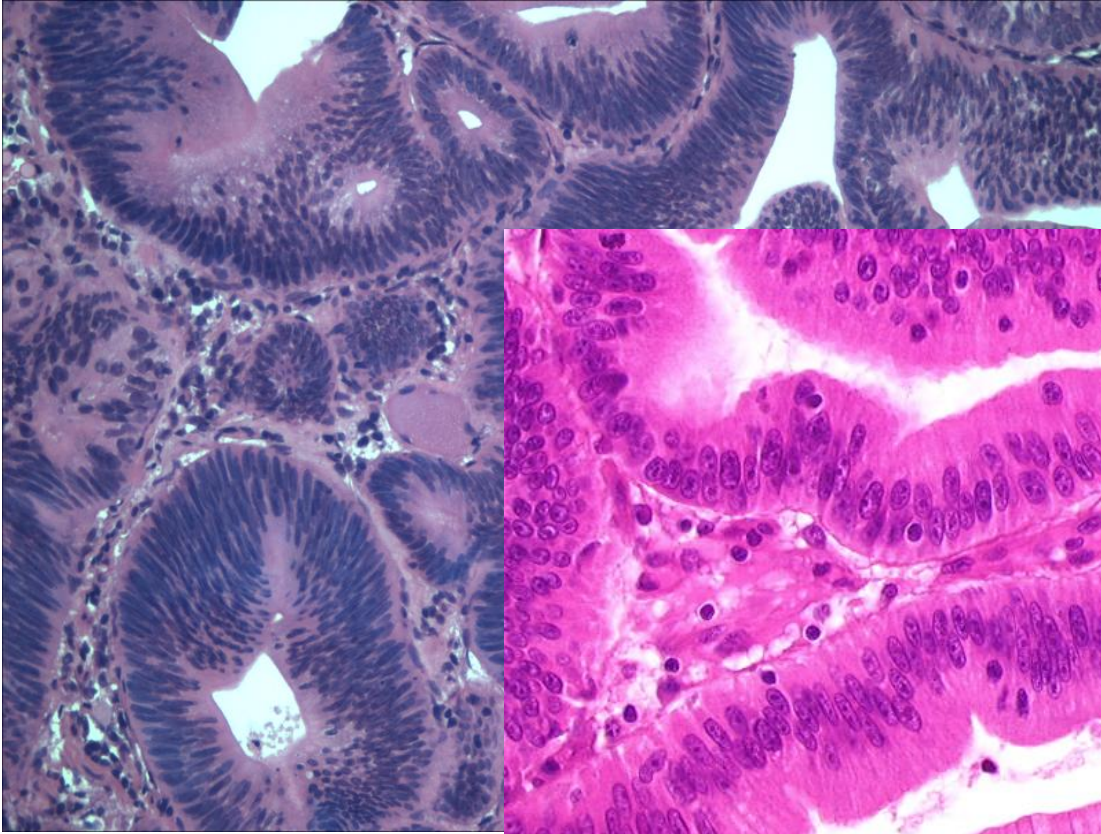
	Düşük:	Yüksek:
• L. Propria:	korunmuş	azalmış
• Bezler:	korunmuş	bozulmuş
• Psödostratif:	+	+
• Atipi:	↓	↑
• Polimorfizm:	↓	↑
• Çekirdek:	iri, hiperkromatik, uzamış, bazalde (1-2/3 alt)	iri, hiperkromatik, farklı, tüm hücrede nükleol+
• Sitoplazma:	müsin kaybı amfofilik	müsin kaybı
• Polarite:	+	-
• Mitoz:	seyrek, mukoza üst ½	bol, atipik mukoza tümü

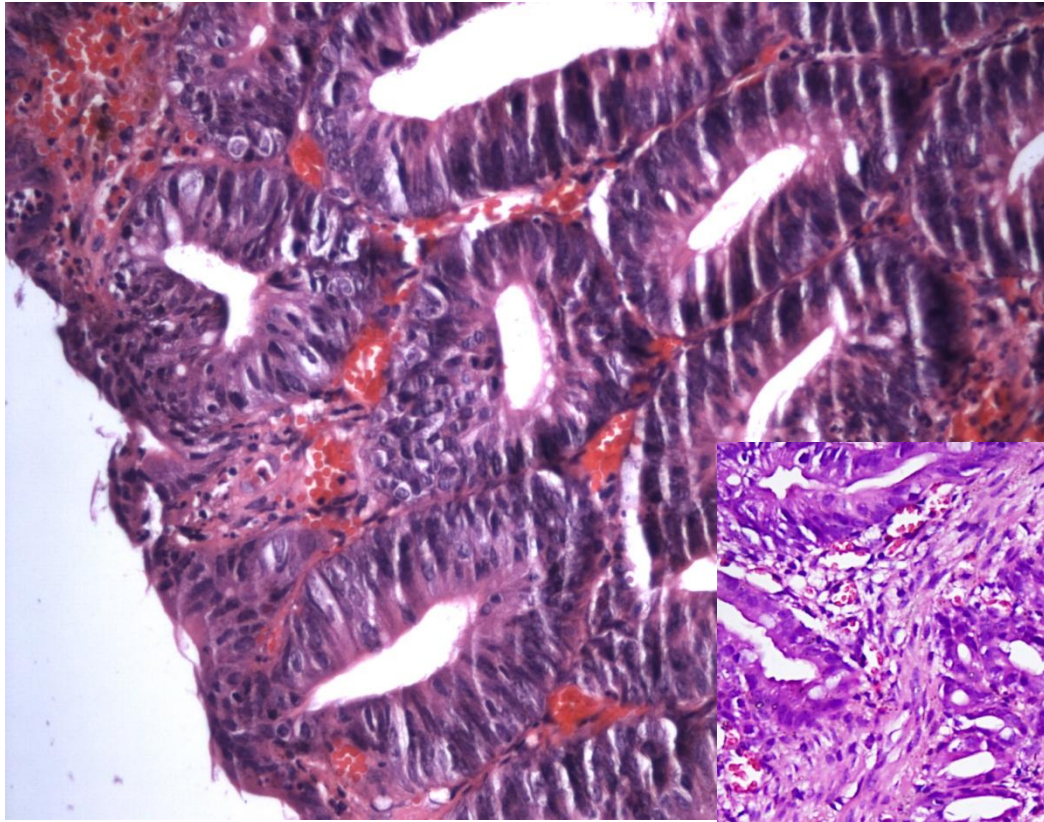


DGD

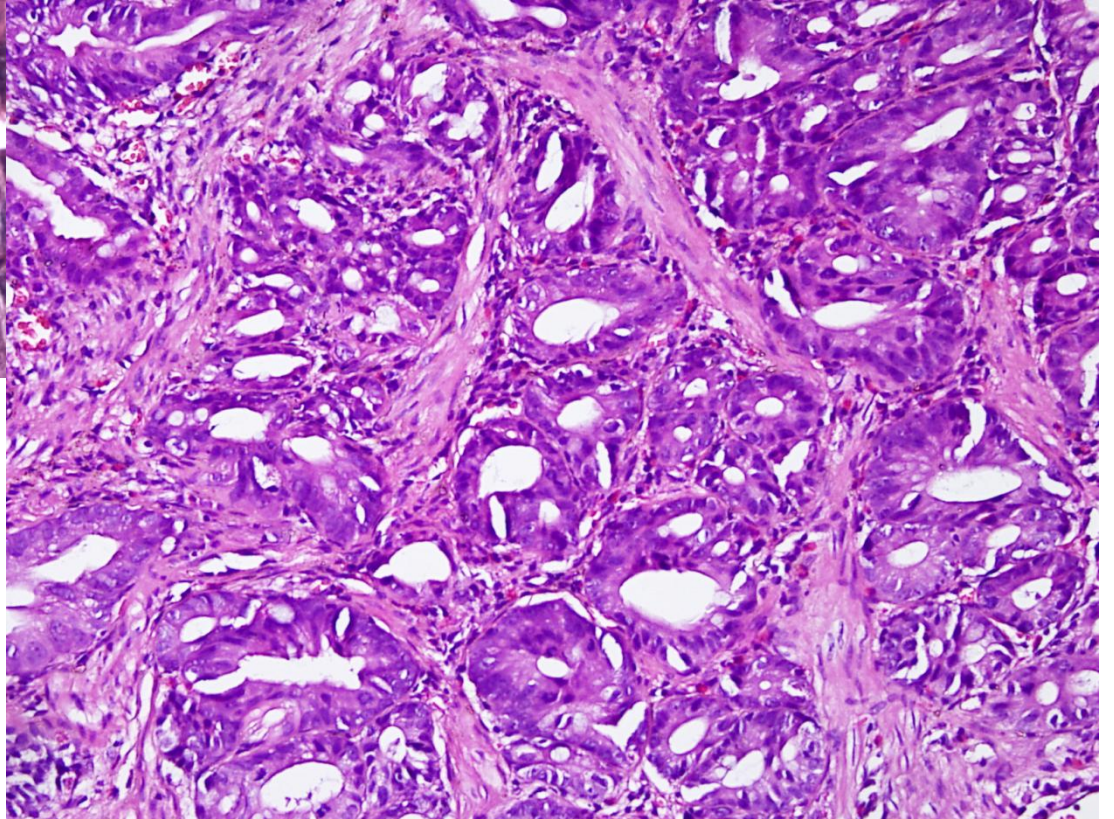


DGD

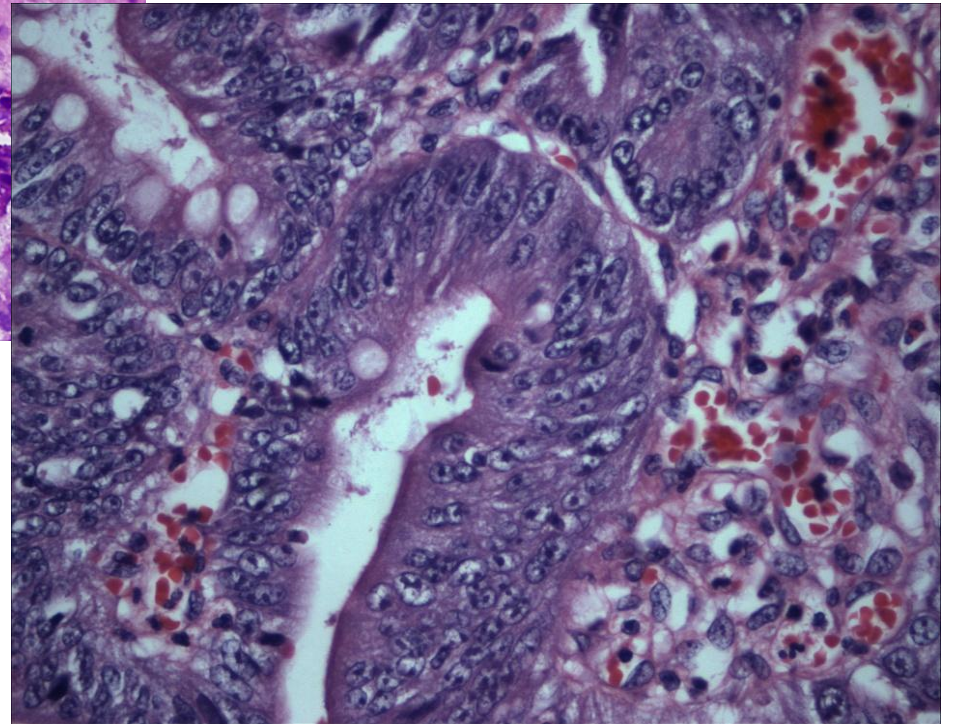
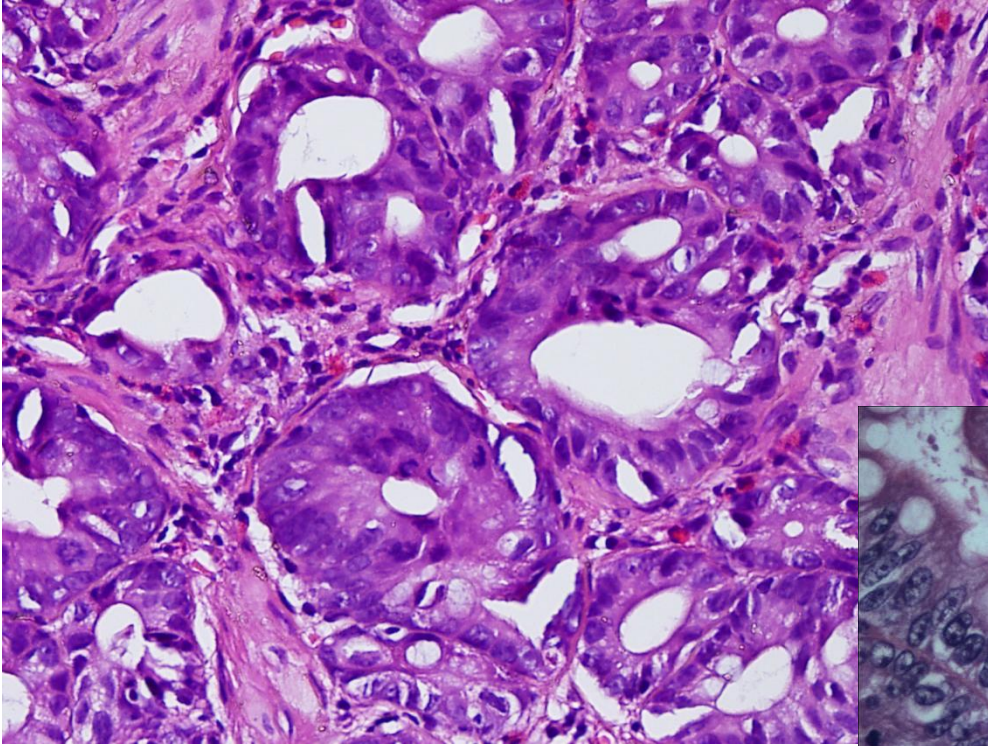




YGD



YGD



Yüksek Gradeli Displazi (YGD)

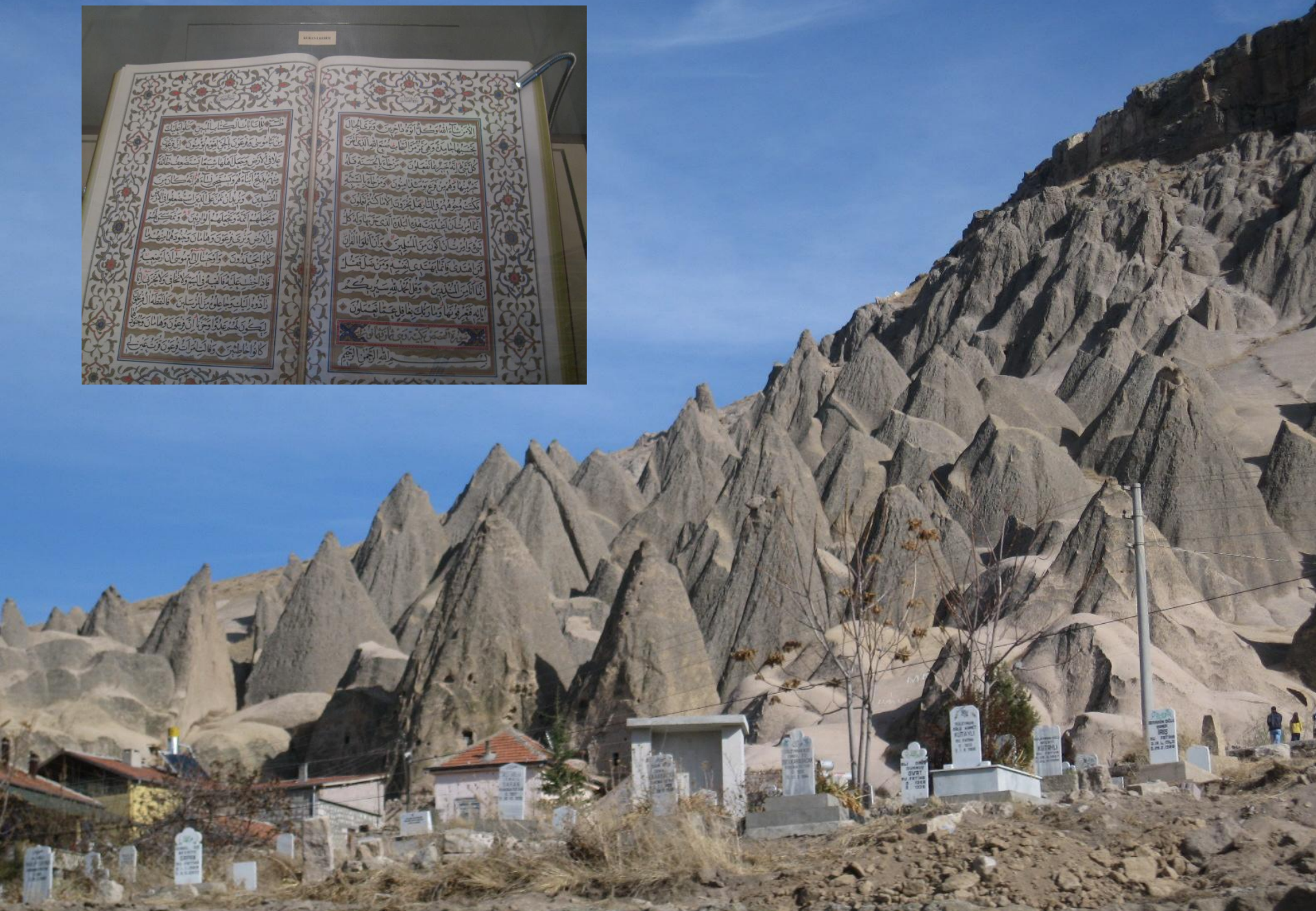
- stromal invazyon yok
- İntramukozal karsinomdan ayırım?
- Viyana sınıflaması:

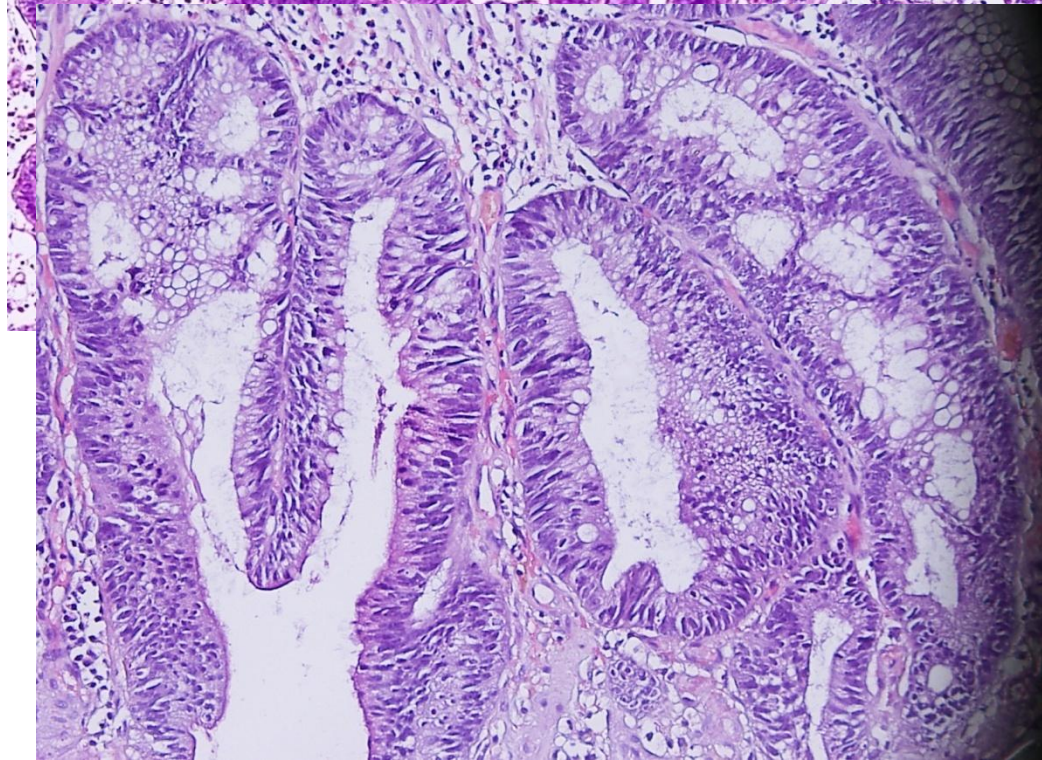
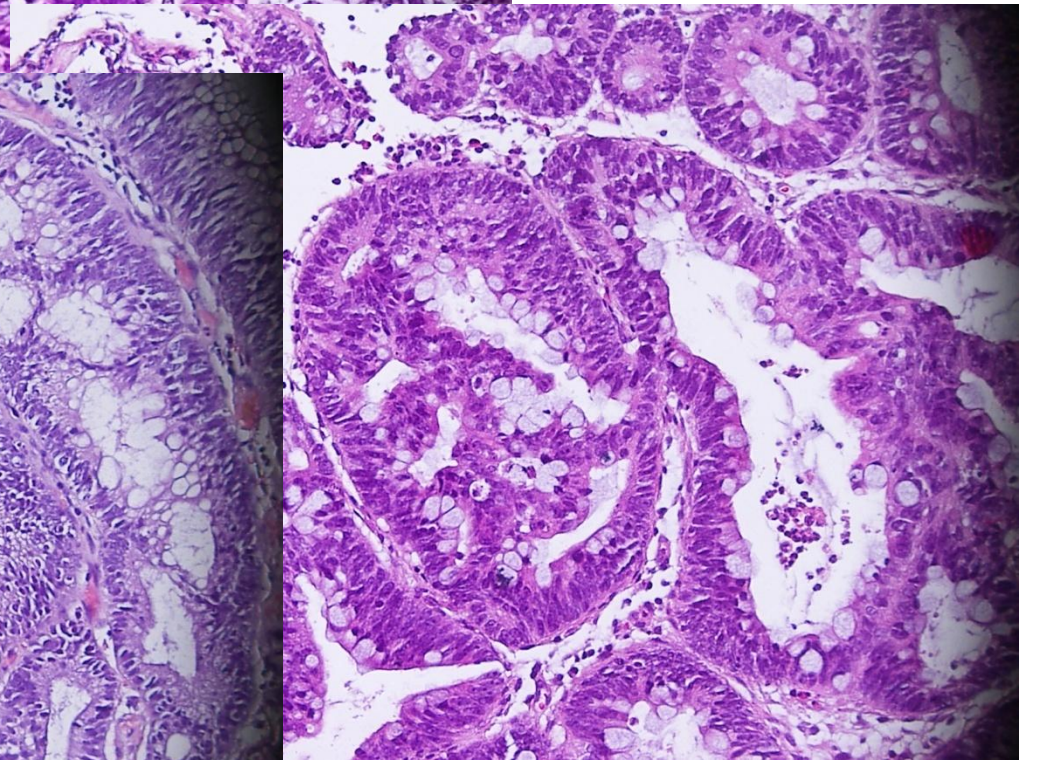
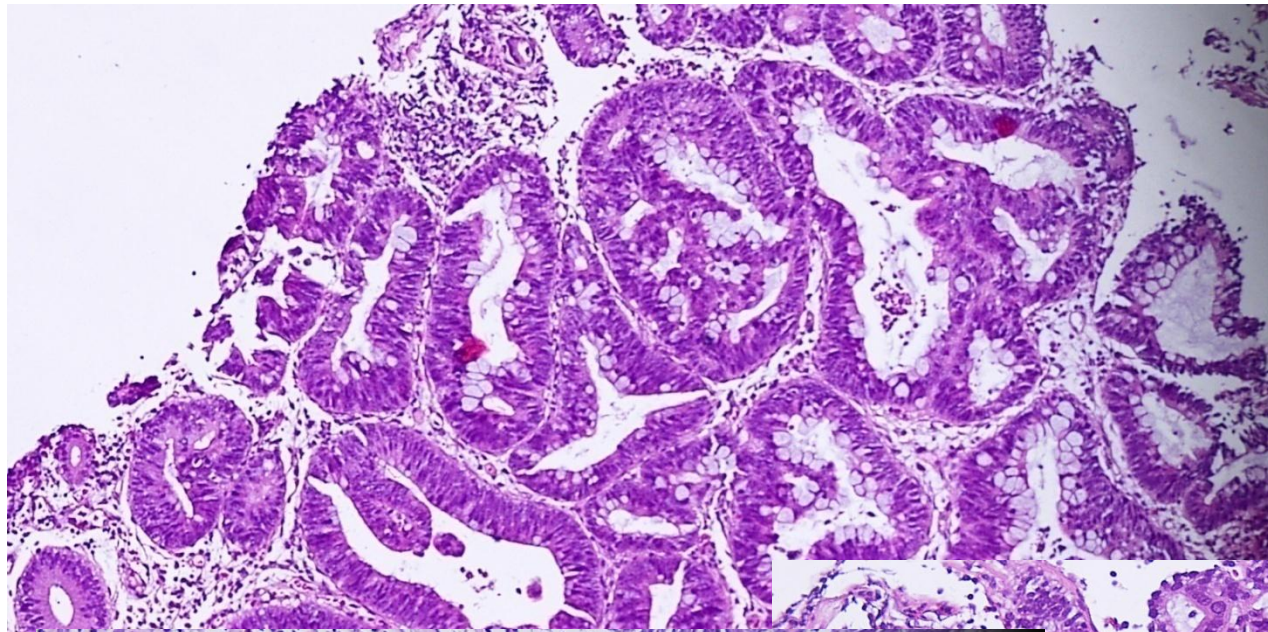
Kategori 4:

- YGD
- in situ karsinom
- invazyon şüphesi

İn situ Karsinom ?

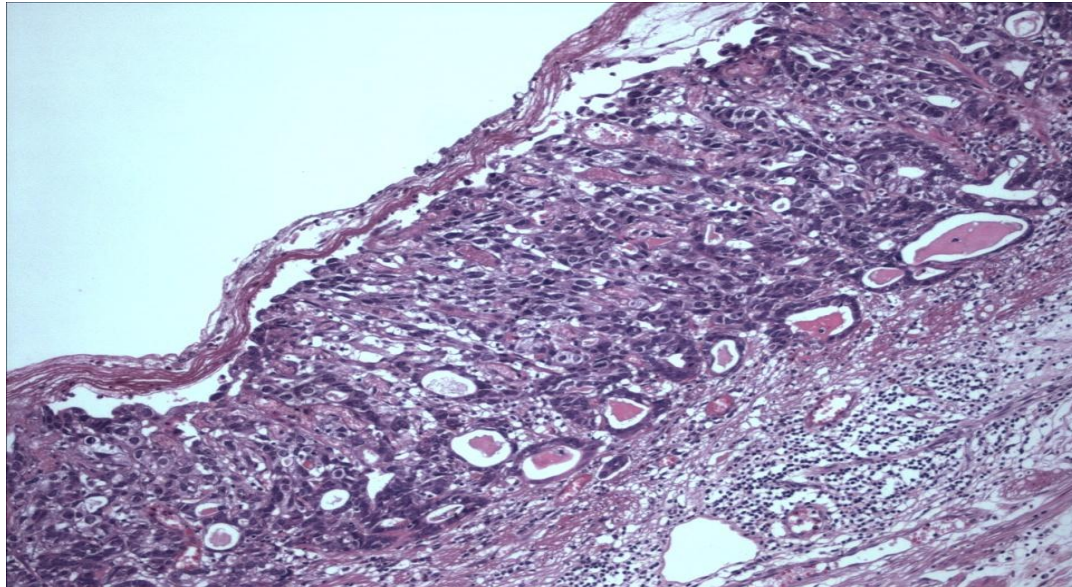
- Bazı patologlar: Sitolojik atipi ve yapısal kompleksite belirgin
- *Diğerlerine göre: YGD ile CAİS ayrılmamalı çünkü davranış ve takibi aynı*
- Japon sınıflaması, in situ adenokarsinom.
- **DSÖ 1978** prekanseröz lezyonlar “displazi” DGD-YGD, lamina propriada invaziv malign hücreler varsa “CAİS” yerine “intramukozal karsinom” denmeli
- **AJCC ve Viyana sınıflamaları** CaİS: non-invaziv intraepitelyal karsinomdur! Akıl karıştırıcı!
- **DSÖ 2011:** CaİS: Herediter diffuz mide Ca dışında kullanılmamalı





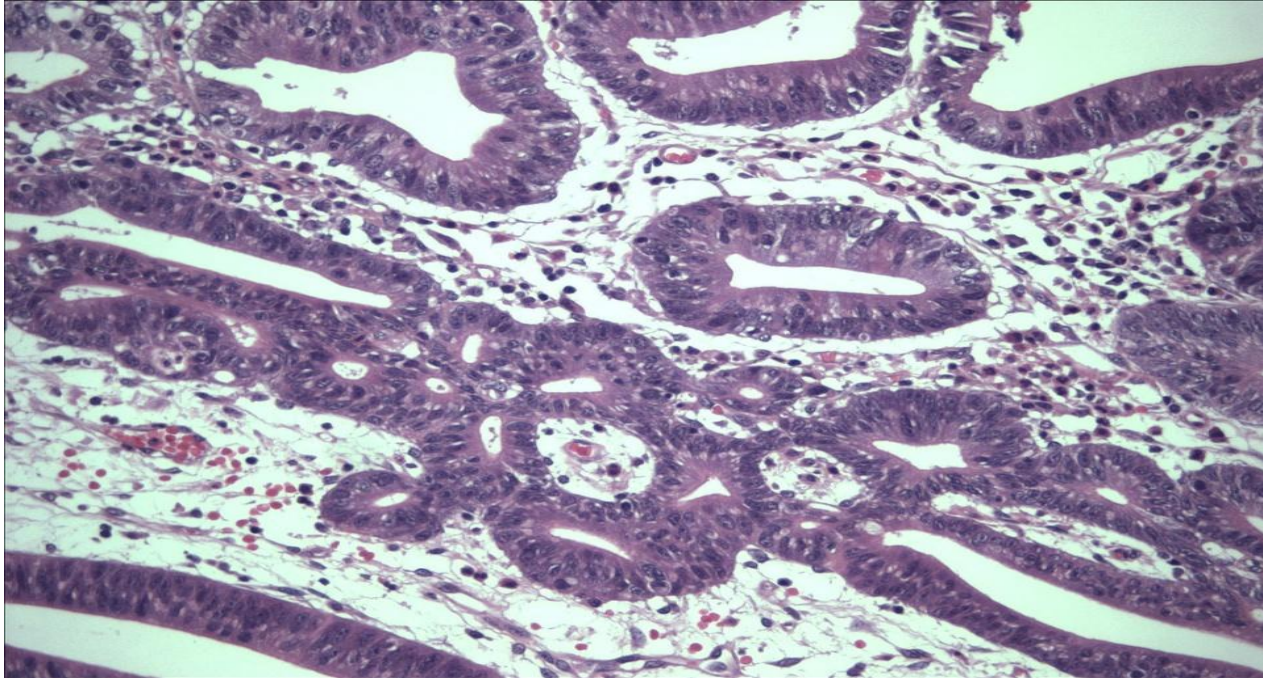
YGD/iEN? İnvaziv Karsinom?

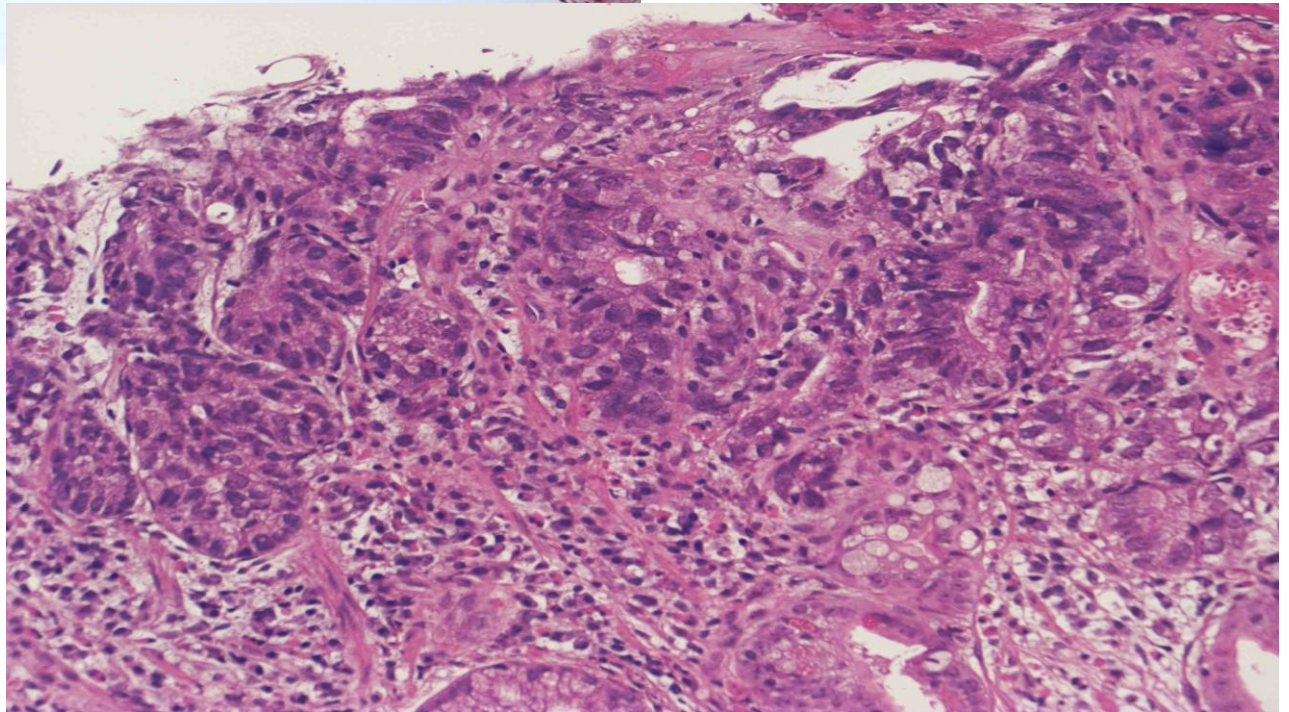
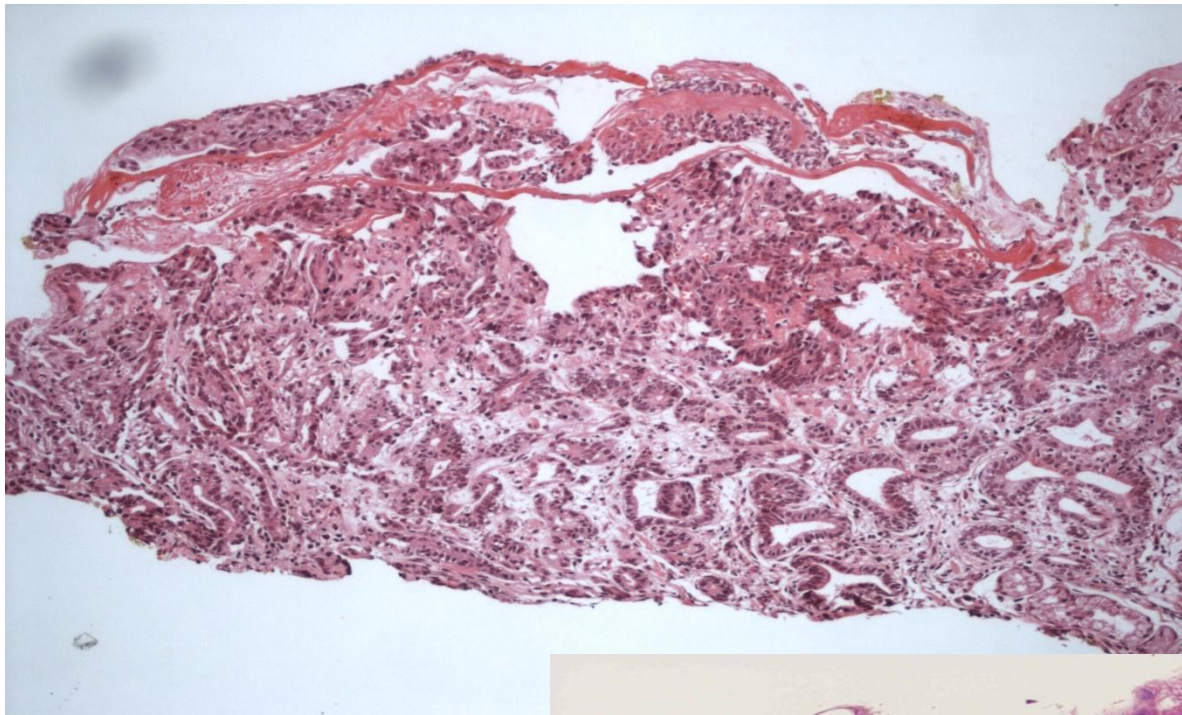
- L. propria (intramukozal karsinom), musk. mukozaya invazyon
- Sinsisyal büyüme paterni, sırtsırta mikroglandlar, l. propriada tek hücreler veya küçük kümeler → karsinom



YGD/iEN? İnvaziv Karsinom?

- Gri zon: izole hücreler, gland benzeri yapılar, papiller uzantılar
- ‘invazyon için şüpheli’



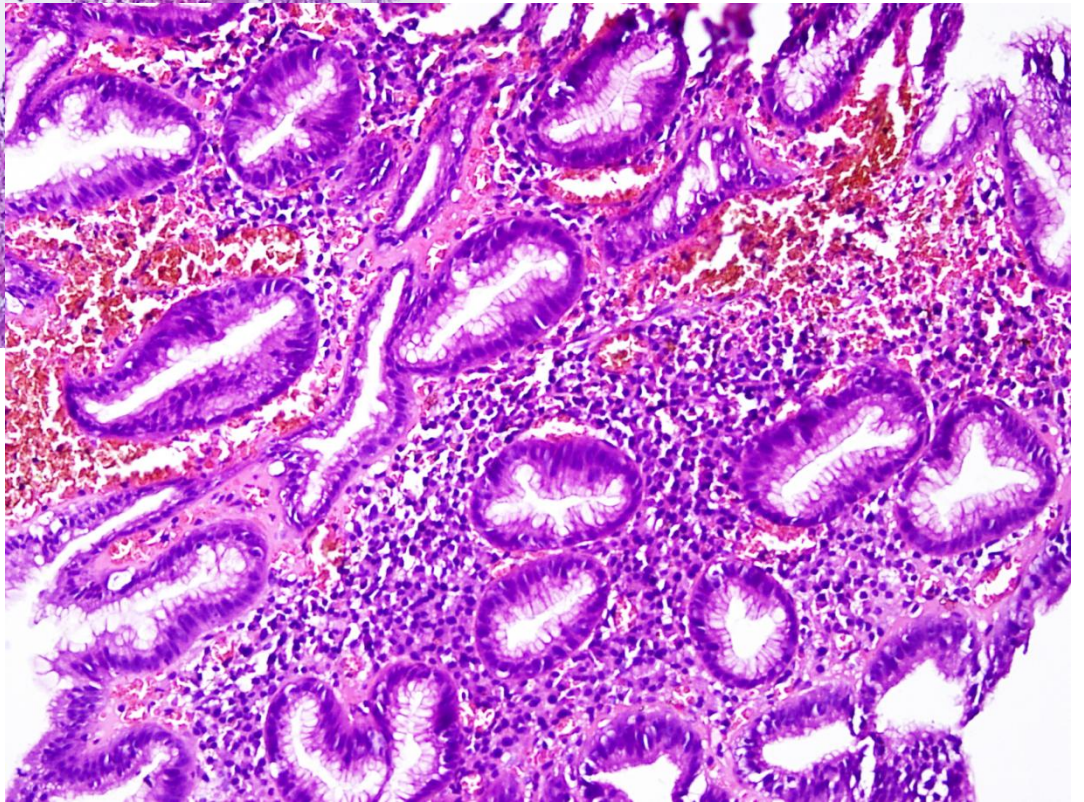
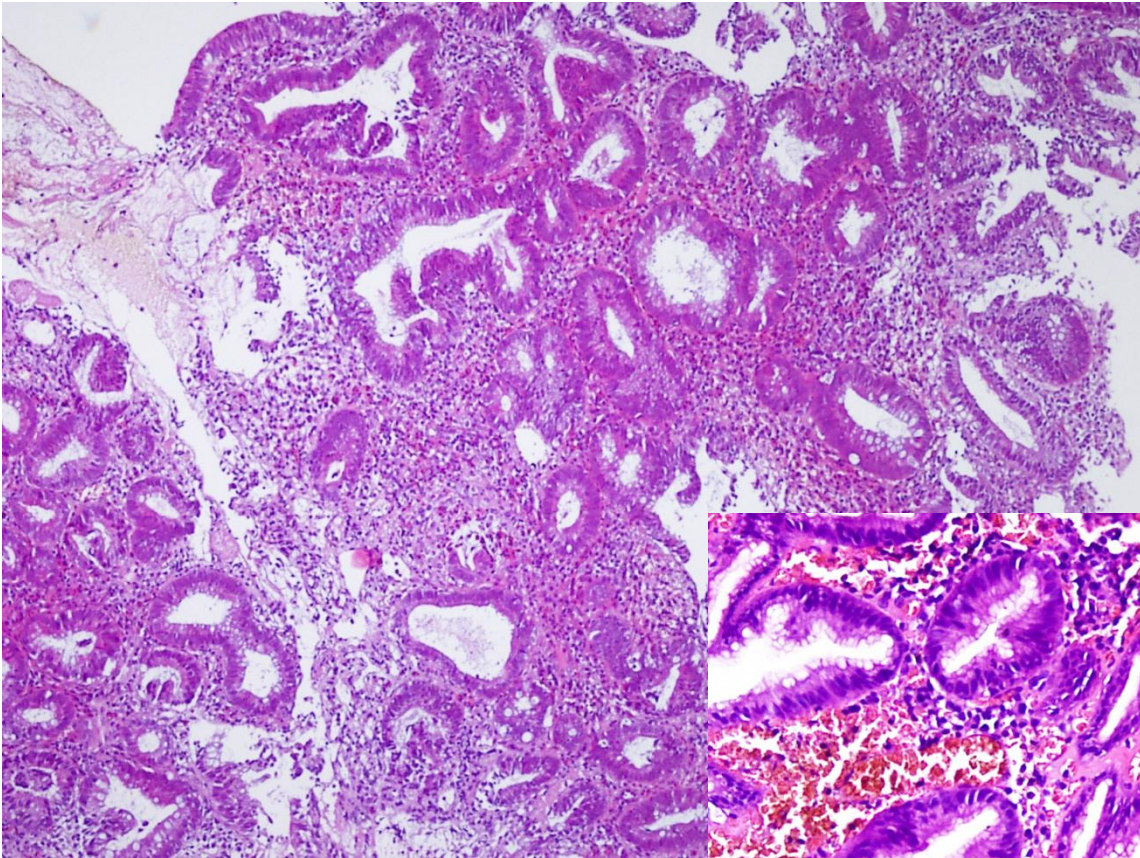


Gastrointestinal Kanalda Displazi

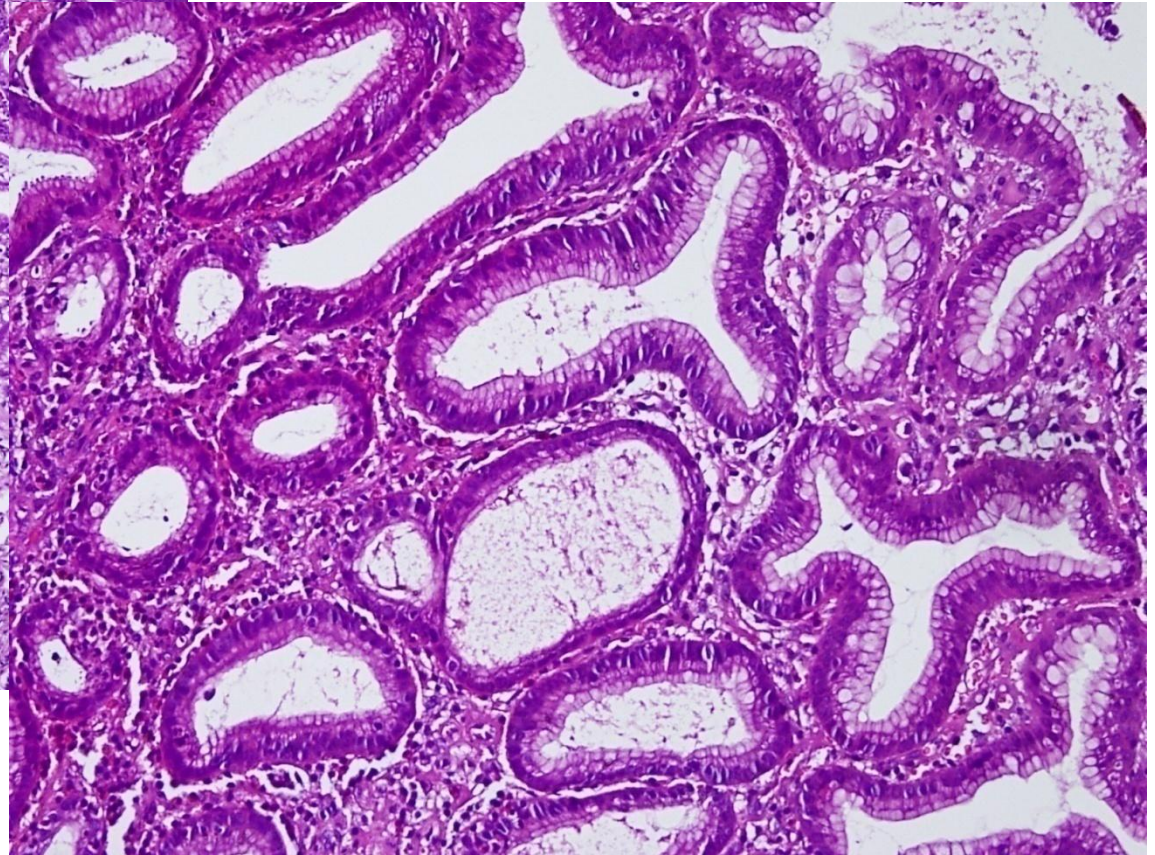
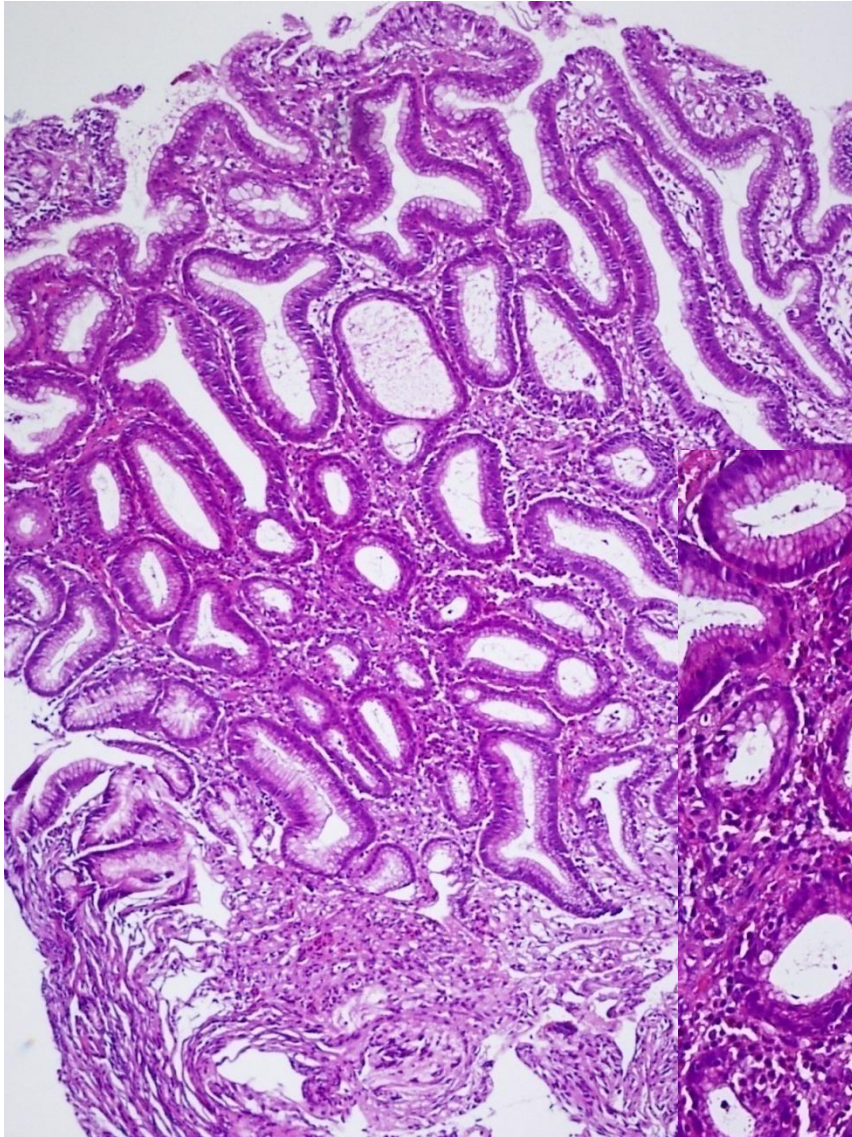
- Displazinin tanımı ?
- Displazi için tanı kriterleri ve derecelendirme ?
- Displazi tanısında problemler
- Displazinin raporlanması

Gastrik Displazi

- Adenomatöz (İntestinal) /Foveoler /Hibrid Displazi
- Adenomatöz: büyük tubul, bazofil kolumnar hc, kalem gibi, hiperkromatik, psödostratifiye çek, koyu eo sitop. Goblet ve paneth hc var, çoğu İ.M ile, Ca riski fazla, CDX2 fazla, int müsin
- Foveoler: kübik, kolumnar hc, soluk-berrak sitop, hiperkromatik, yuvarlak-oval çek, Fov. Hiperplazi ile, goblet , paneth hc nadir,CDX2 az, gastrik müsin

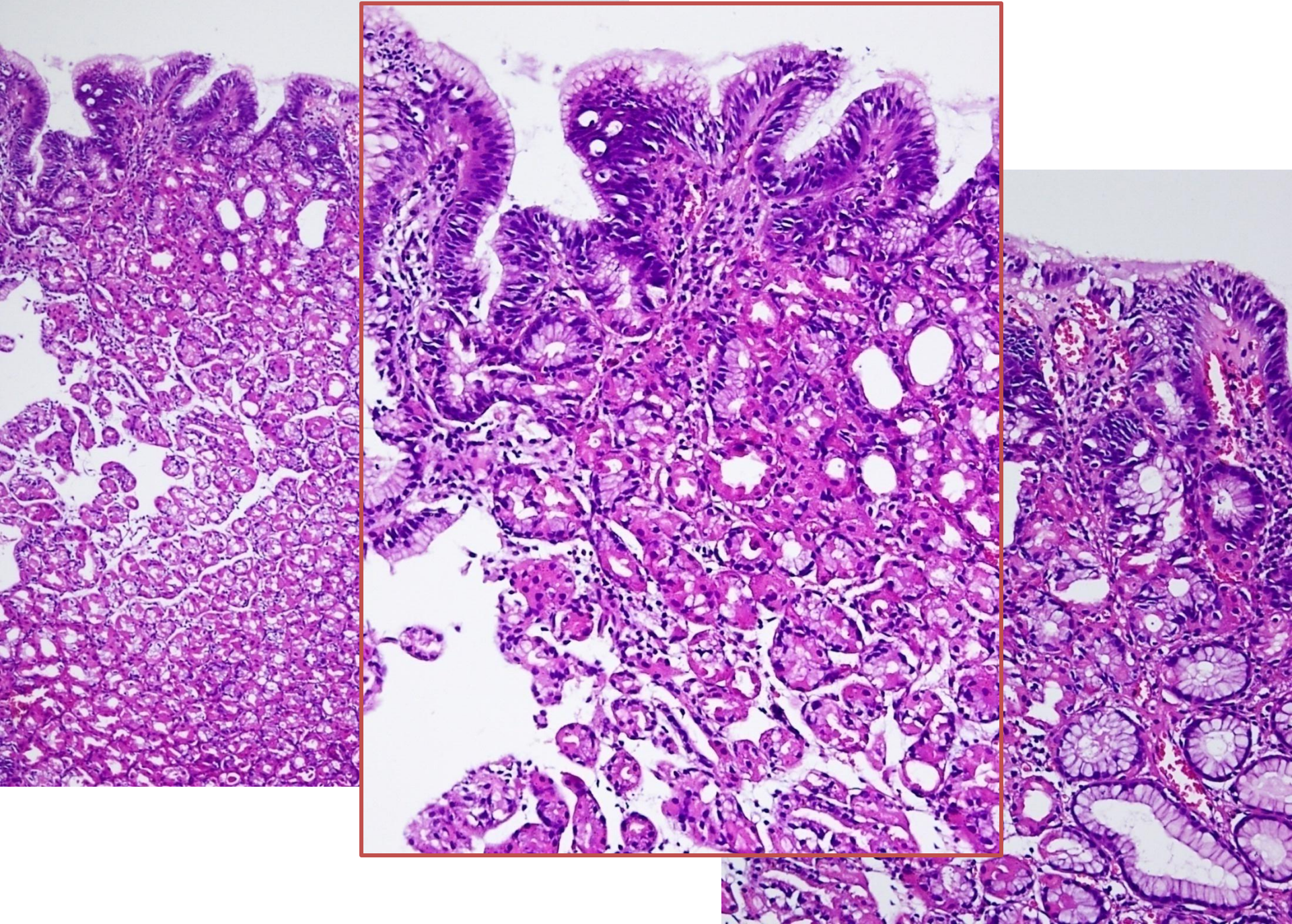


Hiperplastik polipte



Gastrik Displazi

- Fundik Gland polipi (FGP): H.pylori yok, iyi prognoz!
 - %80-93 FAP, KR CA ilişkili- sporadik (neoplastik polip)
 - Yüzeyde DGD-YGD, İM CA (nadir)
 - β catenin mutasyonu
 - Kolonoskopi gerek



Kolonda İBH ilişkili Displazi

- Flat: Tek odak / Çok odak

DGD/ YGD: CA riski yüksek, Kolektomi

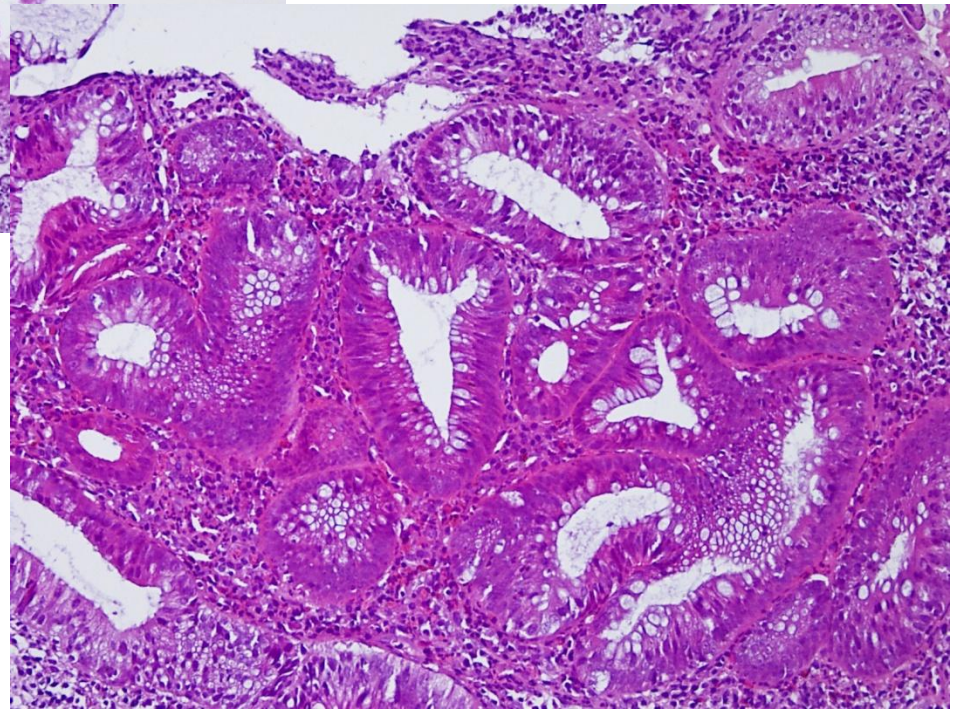
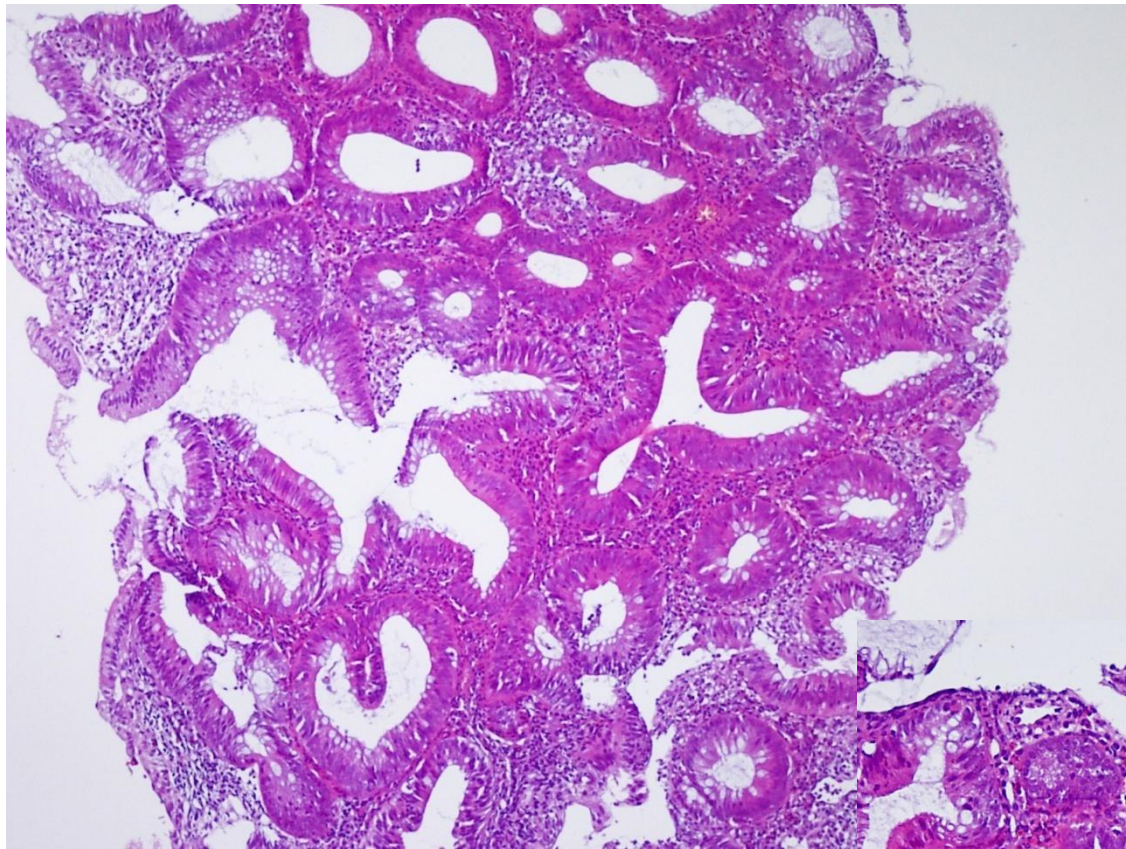
- Kabarık (DALM): Adenom benzeri DALM

Adenom benzeri olmayan DALM

(sapsız, ülserle, düzensiz)

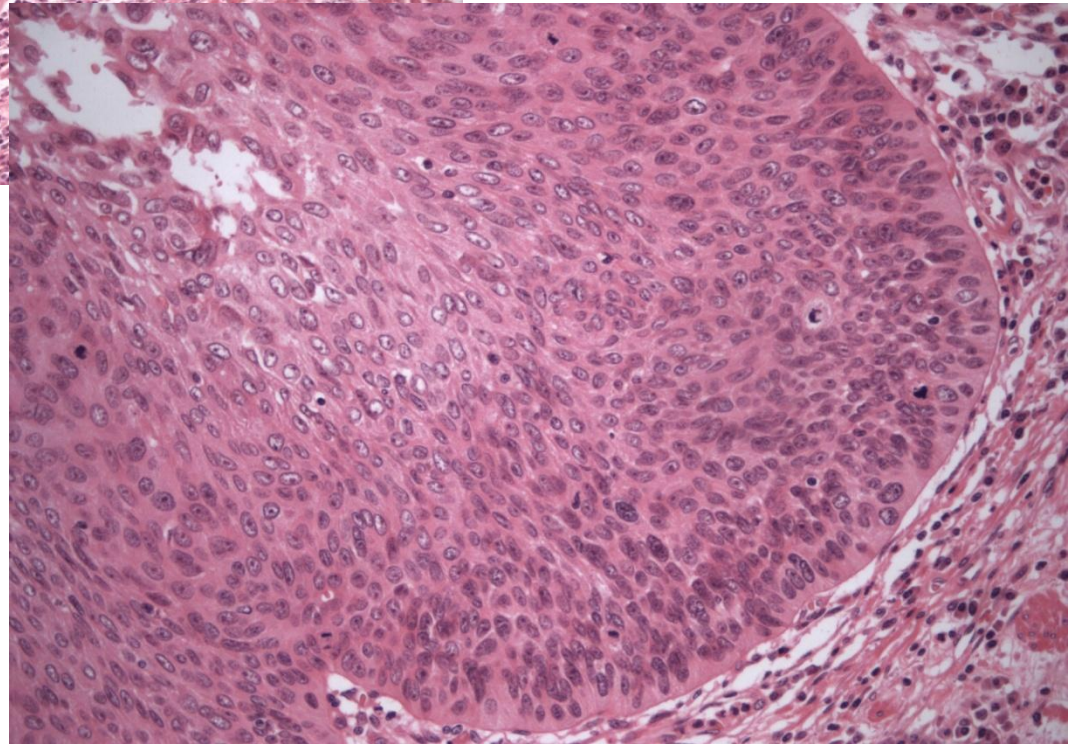
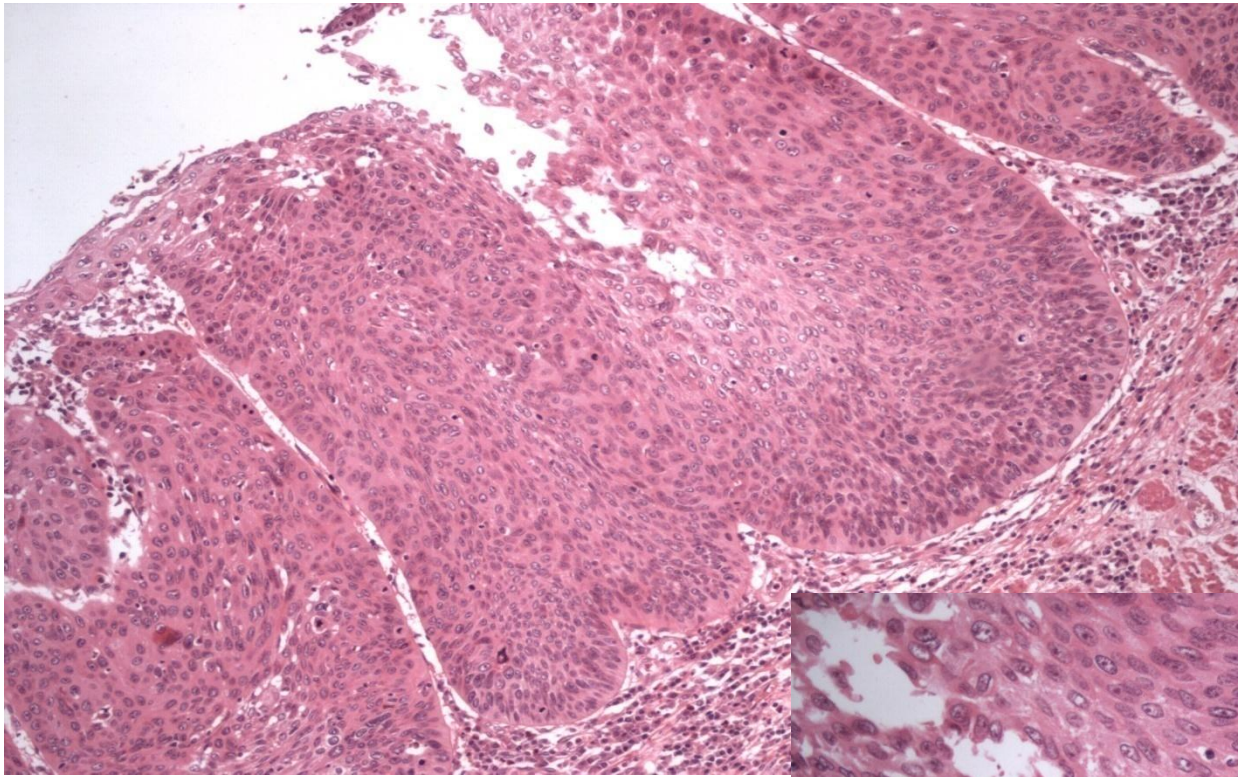
DGD/ YGD: Polipektomi

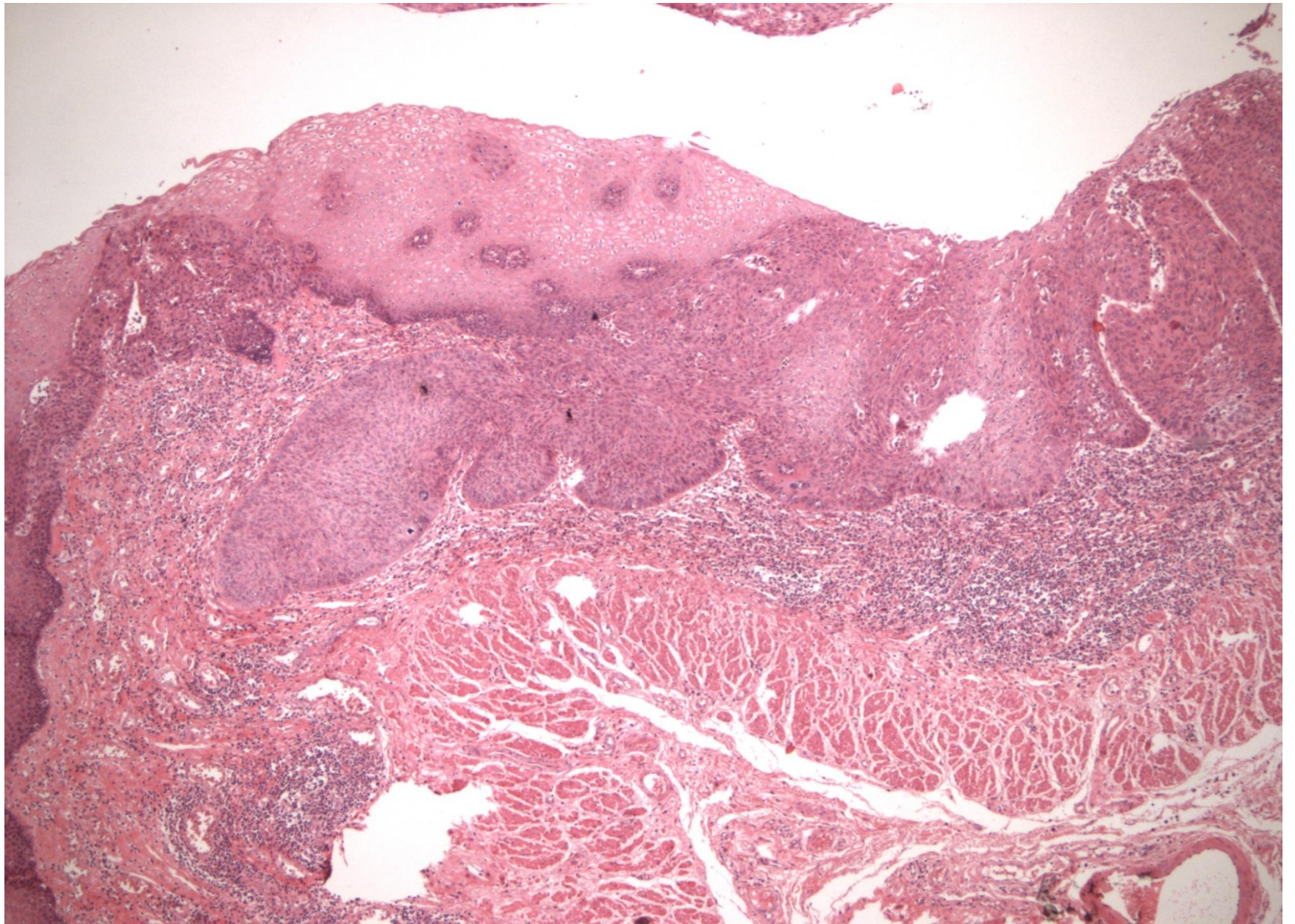
Displazi için belirsiz: Takip



Ösofagusta Skuamöz displazi:

- Hücresel özellik: diğer bölgelere benzer
- Atipik hücreler, hiperkromatik ve pleomorfik
- Polarite ve matürasyon kaybı, atipik mitoz
- Grade:
 - DGD: mukoza alt $\frac{1}{2}$
 - YGD:mukoza $\frac{1}{2}$ sinden fazla
 - İn situ karsinom:epitelyal tomurcuklar



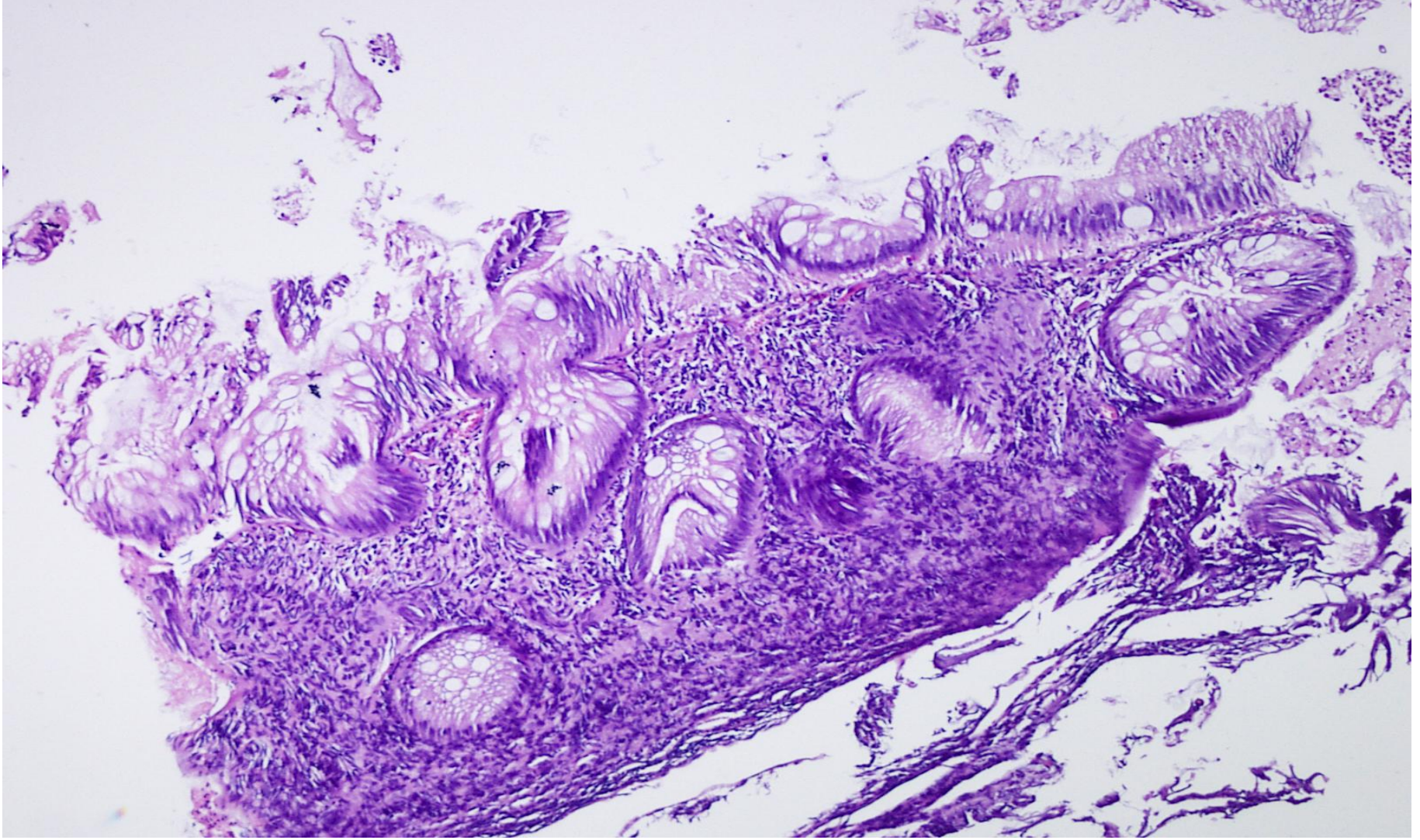


Tanı Uyumsuzluğu

- Batı-Japonya arası
- Patologlar (GİS patologları ile) arası
- Değerlendirmeler arası
- Reaktif- DGD arasında
- YGD- CaİS- Mukozal karsinom arasında
- 2. deneyimli patolog görüşü
- Klinikçiyle iletişim

Örnekleme Problemleri

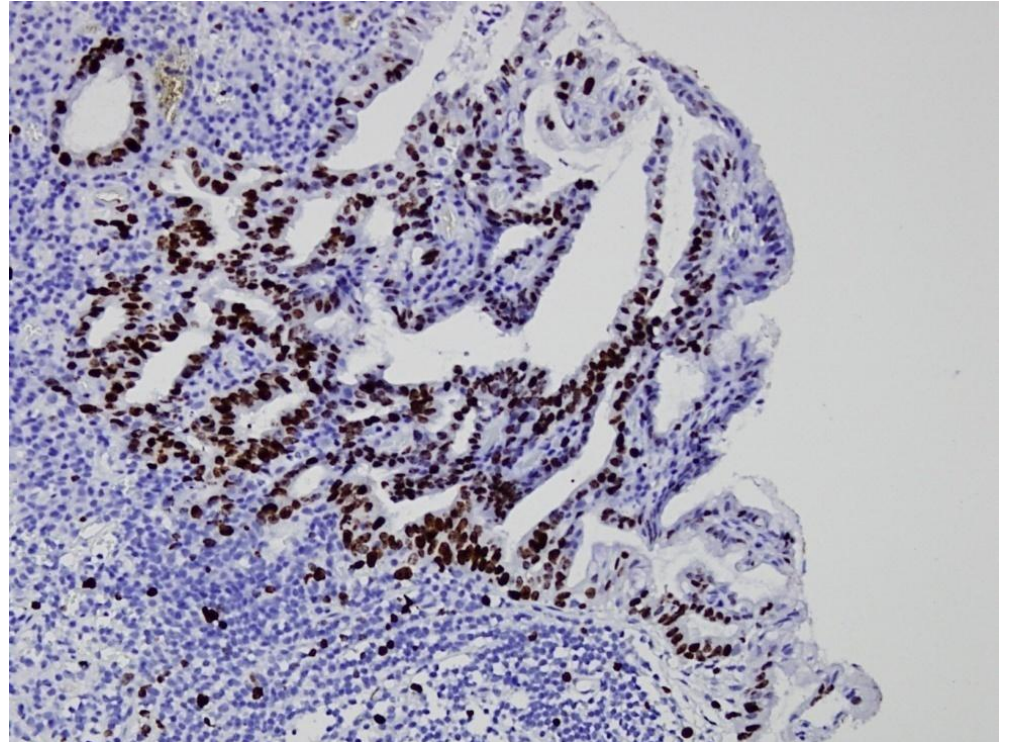
- Tam kat mukoza gerekli (Yüzeyde en fazla)
- Tabanda displazi, yüzeyde olgunlaşma ? Reaktif!
- Organa ve endoskopiye göre örnek:
 - Plak, villöz, polipoid yapı
 - Barrett ösofagusu: 'her 1-2cmde bir, 4 kadrandan birer biopsi'
 - Kolonoskopide, ÜK: endoskopik displazi? lezyon yok ya da yüzeysel örnekleme (displazi? invaziv karsinom? DALM yüzeyi?): Her 10 cm'den ikişer biopsi: tüm kolondan toplam 320 biopsi örneği



Parafine gömülme hatası, tanjansiyel kesitler ve küçük doku örnekleri: tanı zor, hatalar ↑

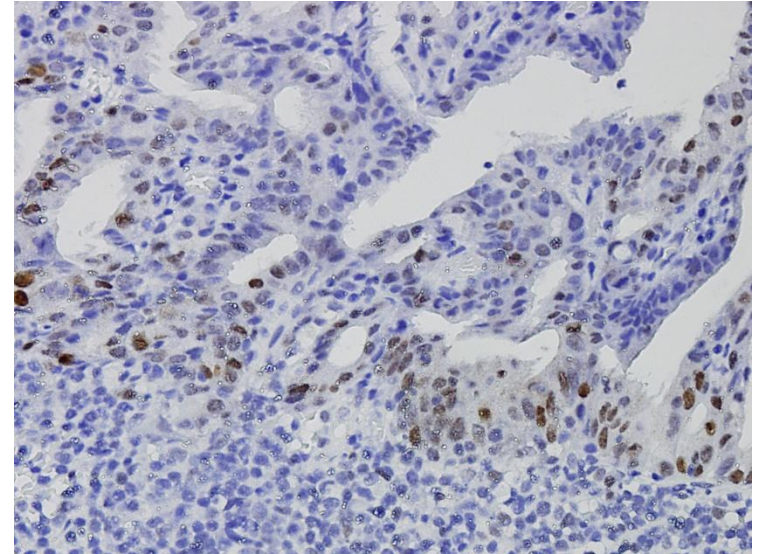
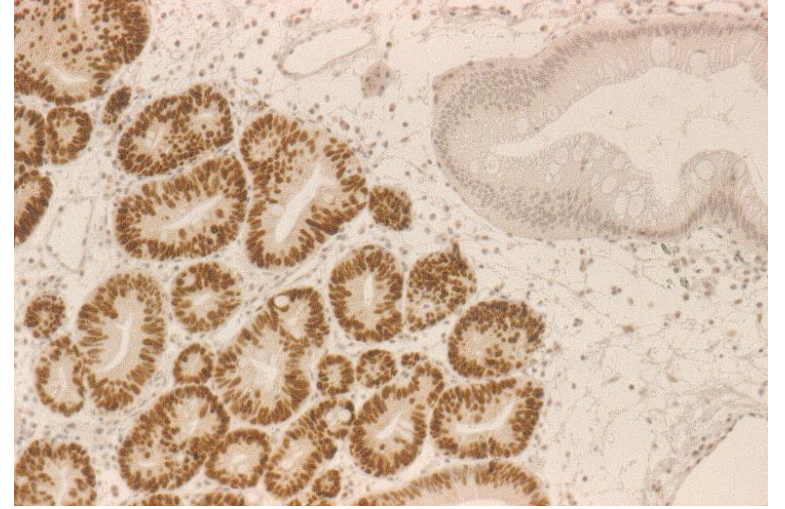
Yardımcı Yöntemler

- Sitolojik çalışmalar, yıkantılar yararlı değil
- Holland fiksatif: değerlendiricilerdeki uyum farkı ↑
- Ki67: giderek artar



Yardımcı Yöntemler

- p53: YGD ve karsinomda (geç) overekspresyon, displazi benzeri ayırmada
- DNA anöploidi: YGD ve karsinomda, progresyon için, ancak rutin değerlendirmede yeri yok



Gastrointestinal Kanalda Displazi

- Displazinin tanımı ?
- Displazi için tanı kriterleri ve derecelendirme
- Displazi tanısında problemler v
- Displazinin raporlanması

The diagnosis of dysplasia is too subjective with less than optimal reproducibility to be as useful a marker as needed. Appelman 2005

Displazi Raporlama Nedeni

- Adenokarsinoma dönüşüm: DG ve YG de farklı oranlar

	Düşük grade		Yüksek grade	
Saraga 1987	2% (1/64)	4 yıl	81% (17/21)	4 ay
Lansdown 1990	0% (0/7)		85% (11/13)	5 ay
Rugge 1991	17% (12/69)	1 yıl	75% (6/8)	4 ay
Fertitta 1993	23% (7/30)	10 ay	81% (25/31)	5 ay
Digregorio 1993	7% (6/89)	2 yıl	60% (6/10)	11 ay
Rugge 1994	14% (13/90)	2 yıl	78% (14/18)	9 ay
Kokkola 1996	0% (0/96)		67% (2/3)	1.5 yıl
Rugge 2003*	9% (8/90)	4 yıl	69% (11/16)	2.8 yıl

Raporlama ve Yorum

- DGD:
 - YGD ve karsinoma dönüşme riski (<%15)
 - gerileme (<%49)
 - sebat etme (<%28) endoskopik kontrol (3-12 ayda bir), süresi?
 - Takip et
 - 6 ay arayla 2 biopside displazi (-): kontrolü bırak
- YGD:
 - karsinoma dönüşme riski yüksek (>%81)
 - geçiş süresi kısa (0-39 ay)
 - Başlangıçtan beri, karsinomla birarada:
 - tanı konduğu anda endoskopik ya da cerrahi rezeksiyon
- İn situ karsinom:
 - Kullanma

Viyana ve Padova Sınıflamaları

	Viyana*	Padova**
Kategori 1	Displazi/Neoplazi Negatif	Displazi Negatif
Kategori 2	Displazi/Neoplazi için belirsiz	Displazi için belirsiz
Kategori 3	Non-invaziv düşük grade neoplazi DG adenom/displazi	Non-invaziv neoplazi (flat veya eleve) 1.Düşük grade 2.Yüksek grade 3.İnvazyon olmayan karsinom şüphesi 4.İnvazyon olmayan karsinom
Kategori 4	Non-invaziv yüksek grade neoplazi 1.YG adenom/displazi 2.Non-invaziv karsinom (CaIS) 3.İnvaziv karsinom şüphesi	İnvaziv karsinom şüphesi
Kategori 5	İnvaziv neoplazi 1. İntramukozal karsinom 2. Submukozal veya derin karsinom	İnvaziv karsinom

**Schlemper et al, Gut 2000 ; ** Ruggge et al, Am J Surg Pathol 2000*

Viyana Sınıflaması- Öneri

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

**Schlemper et al, Gut 2000*

Gastrointestinal Kanalda Displazi

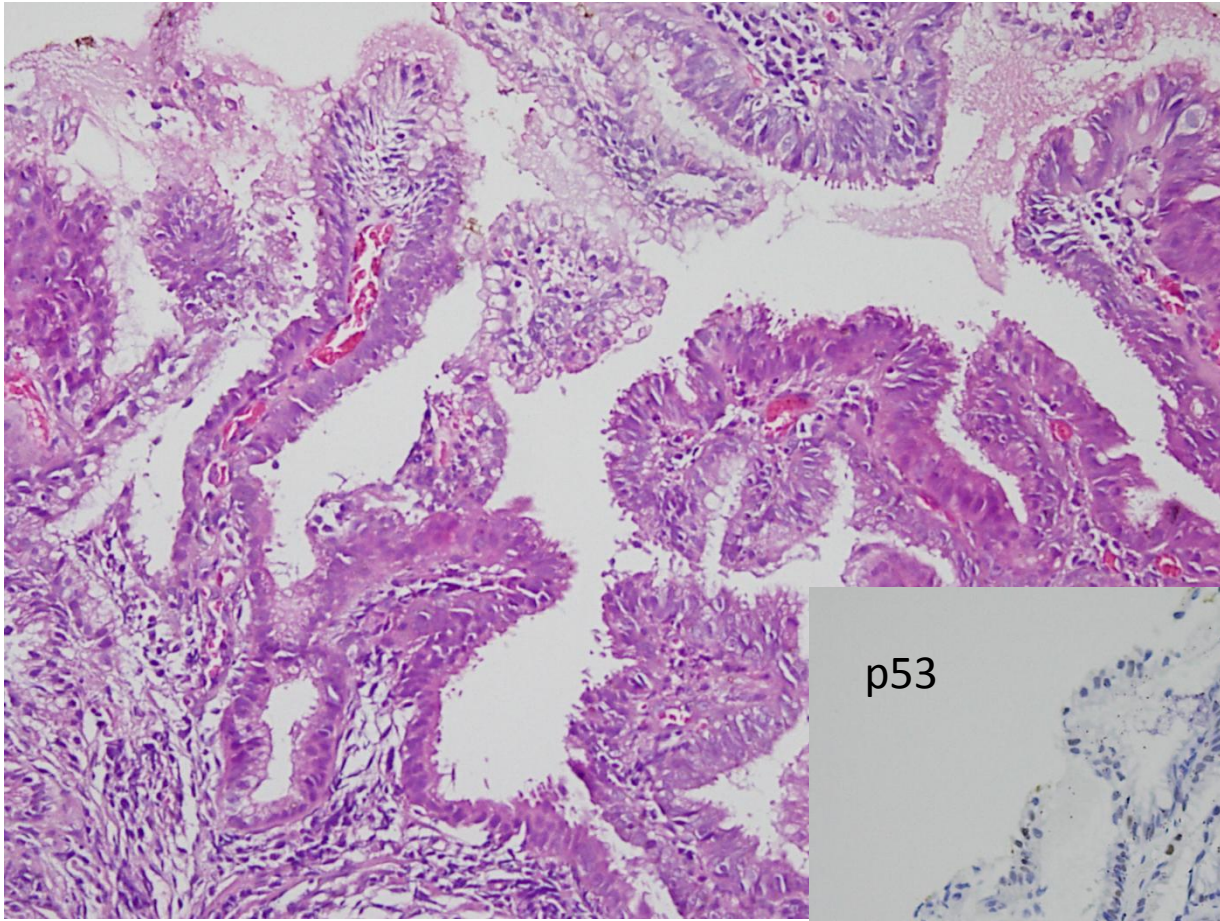
Sonuçlar

- Displazinin tanımı ?
- Displazi için tanı kriterleri ve derecelendirme ?
- Displazi tanısında problemler vvv
- Displazinin raporlanması ?

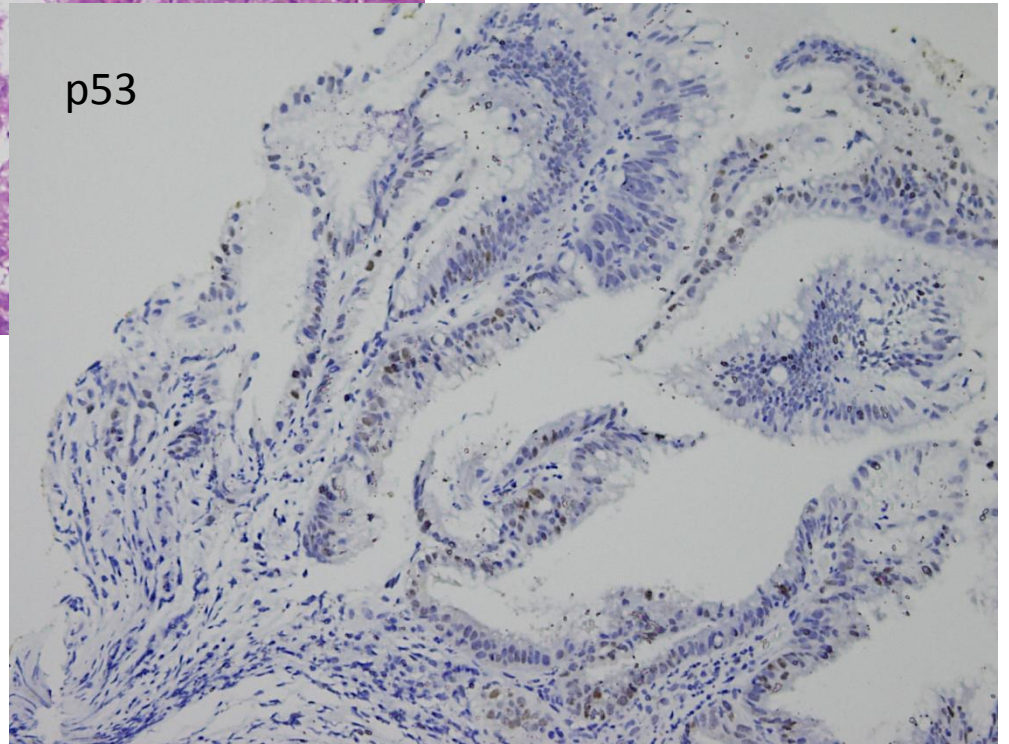
Pathologists need a dysplasia stain or a whole set of new markers of high cancer risk, presumably molecular and/or genetic, that are not dependent on pathologists' diagnoses of dysplasia and their inherent subjectivity.

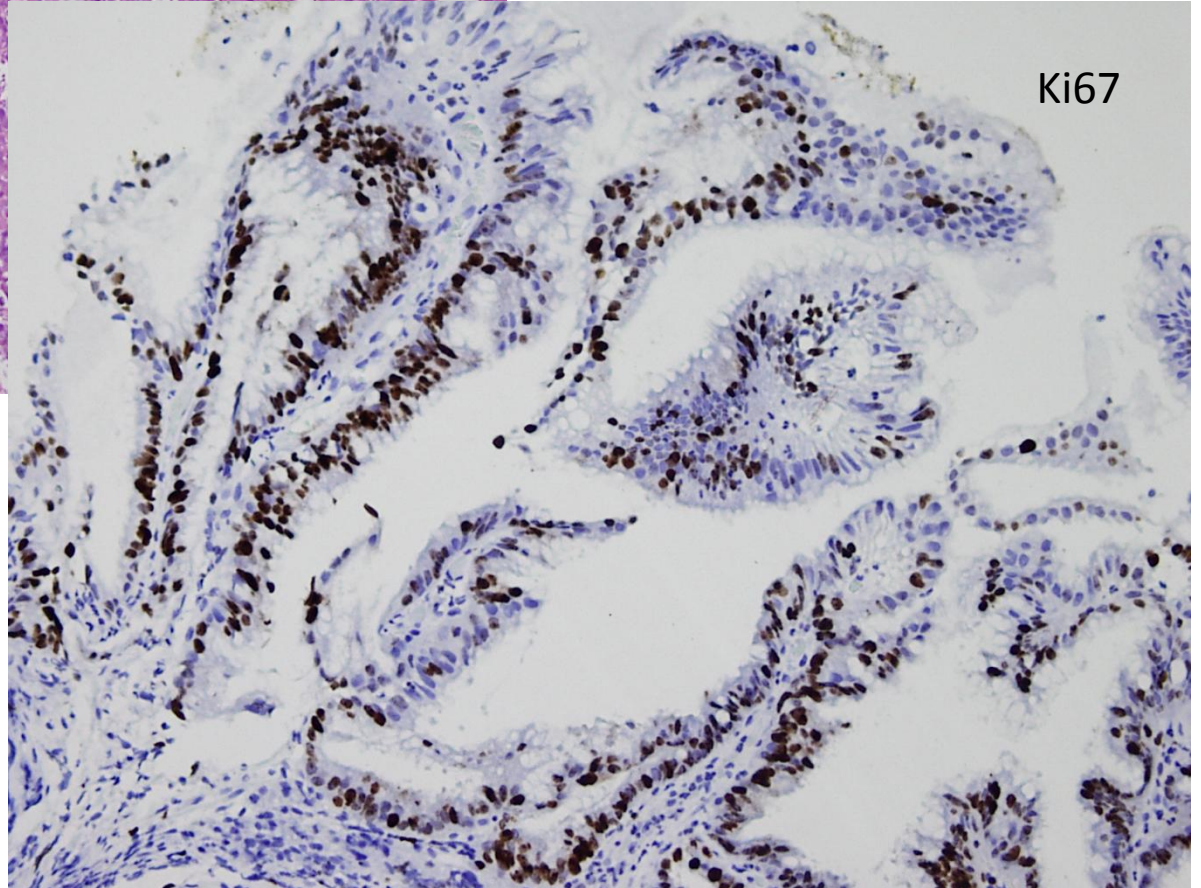
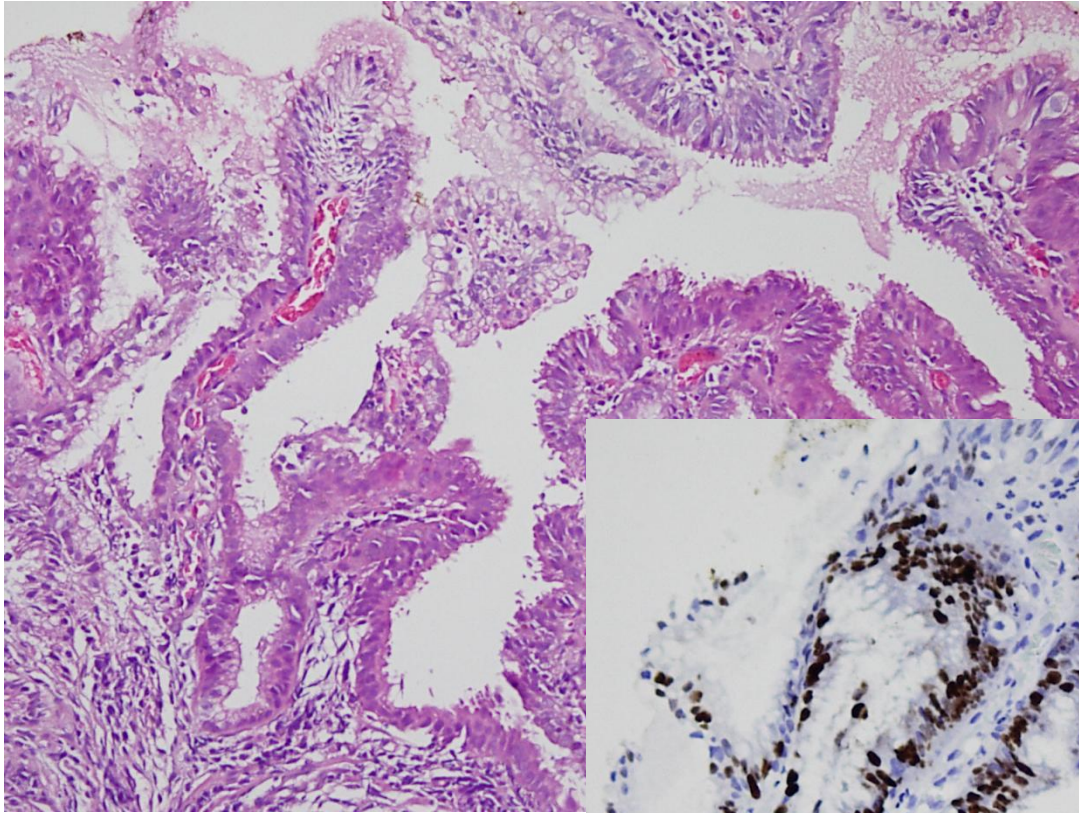
Appelman 2005

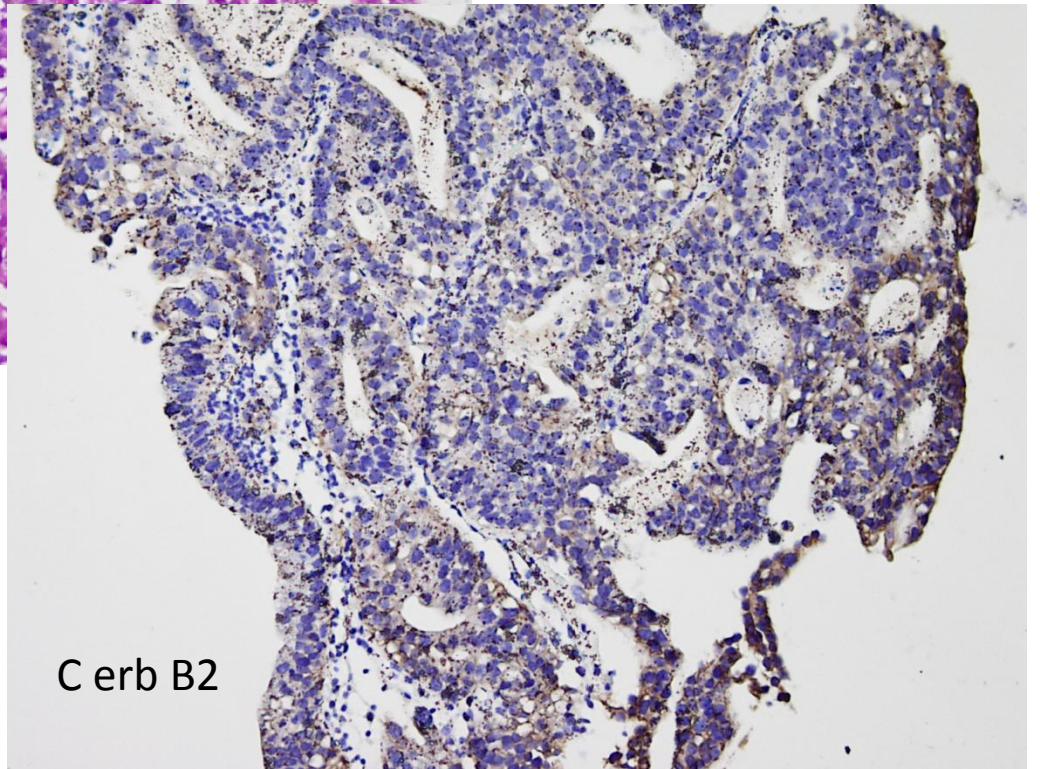
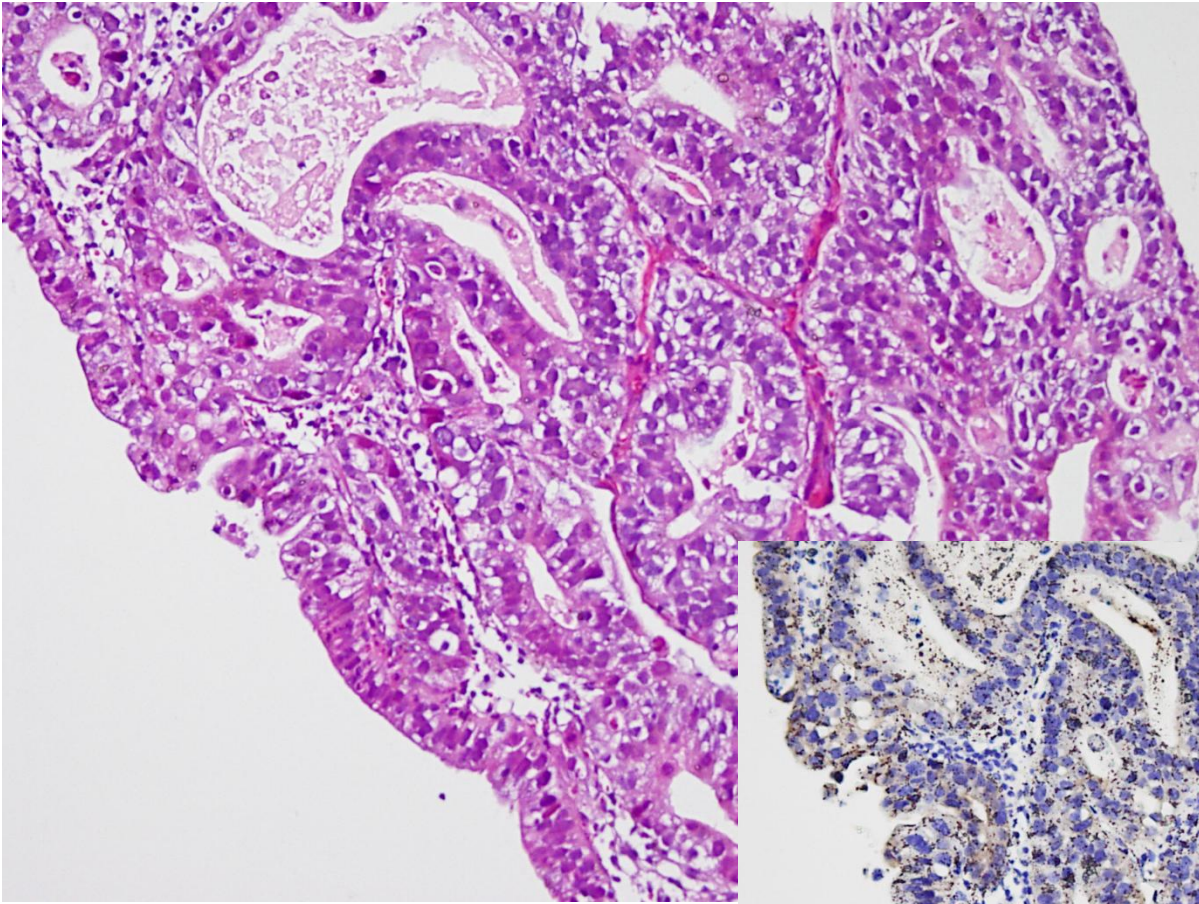


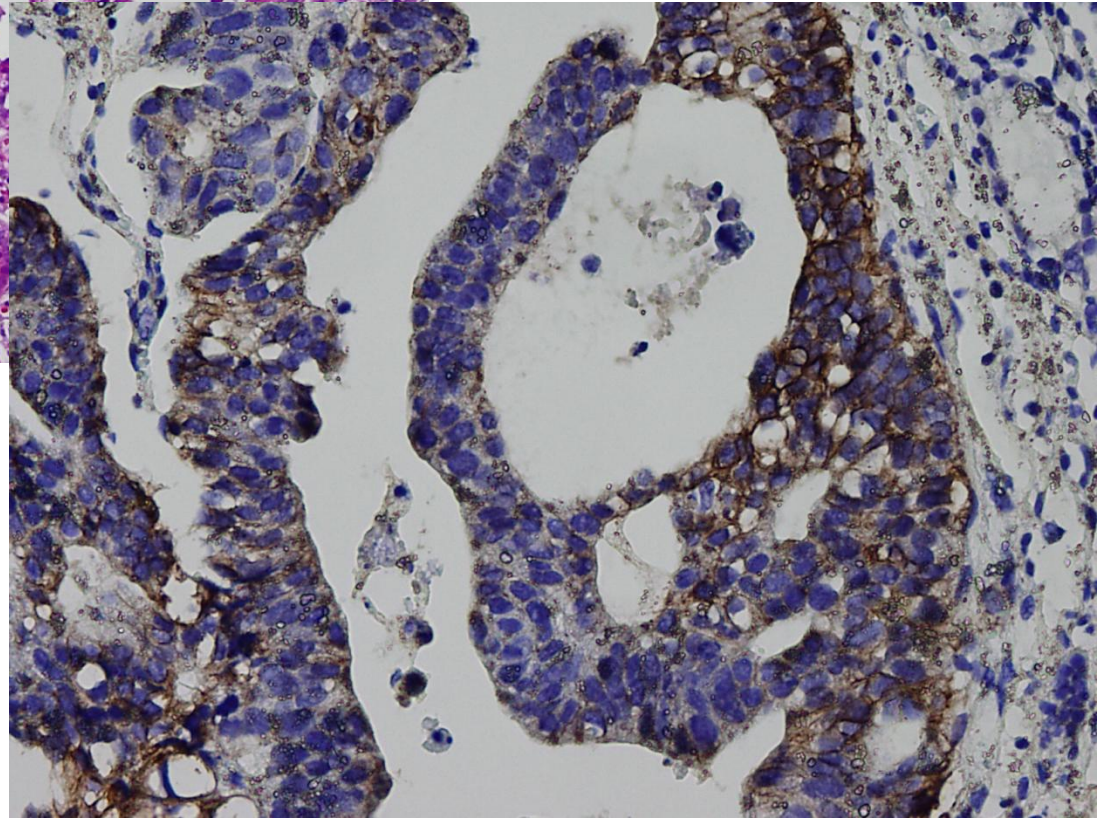
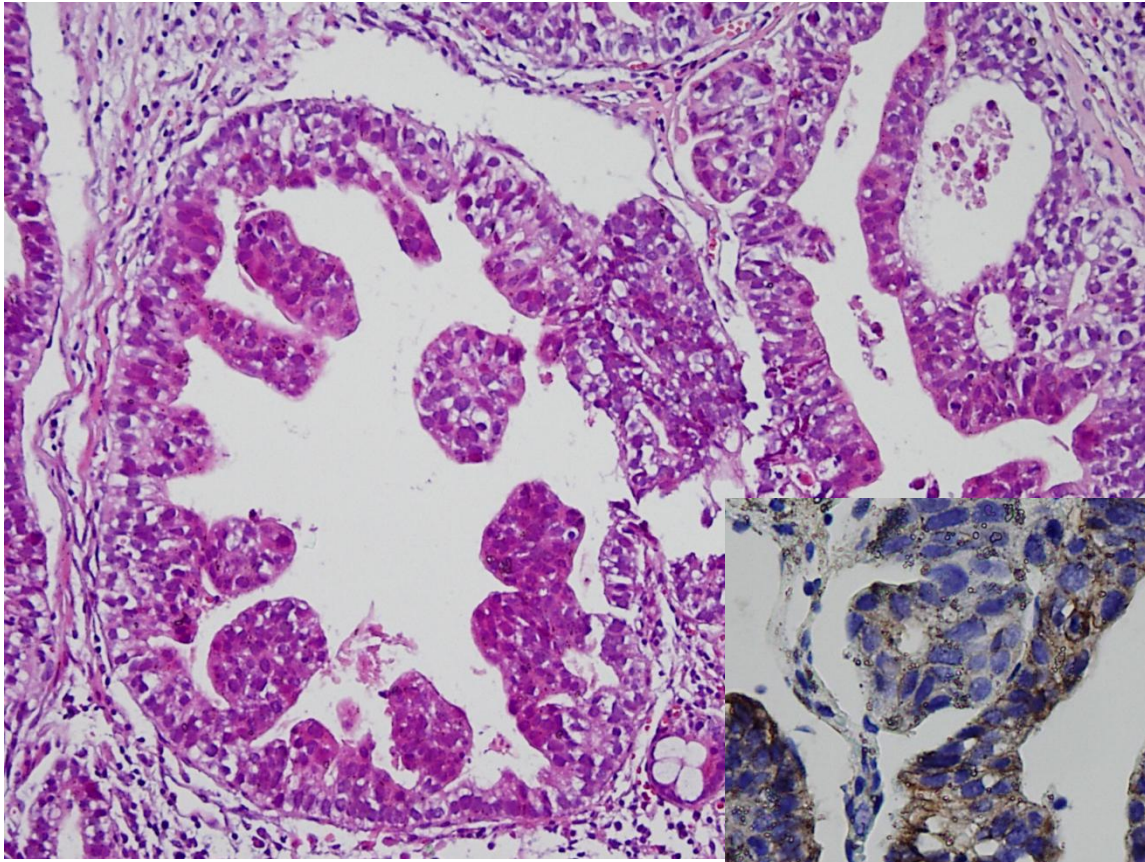


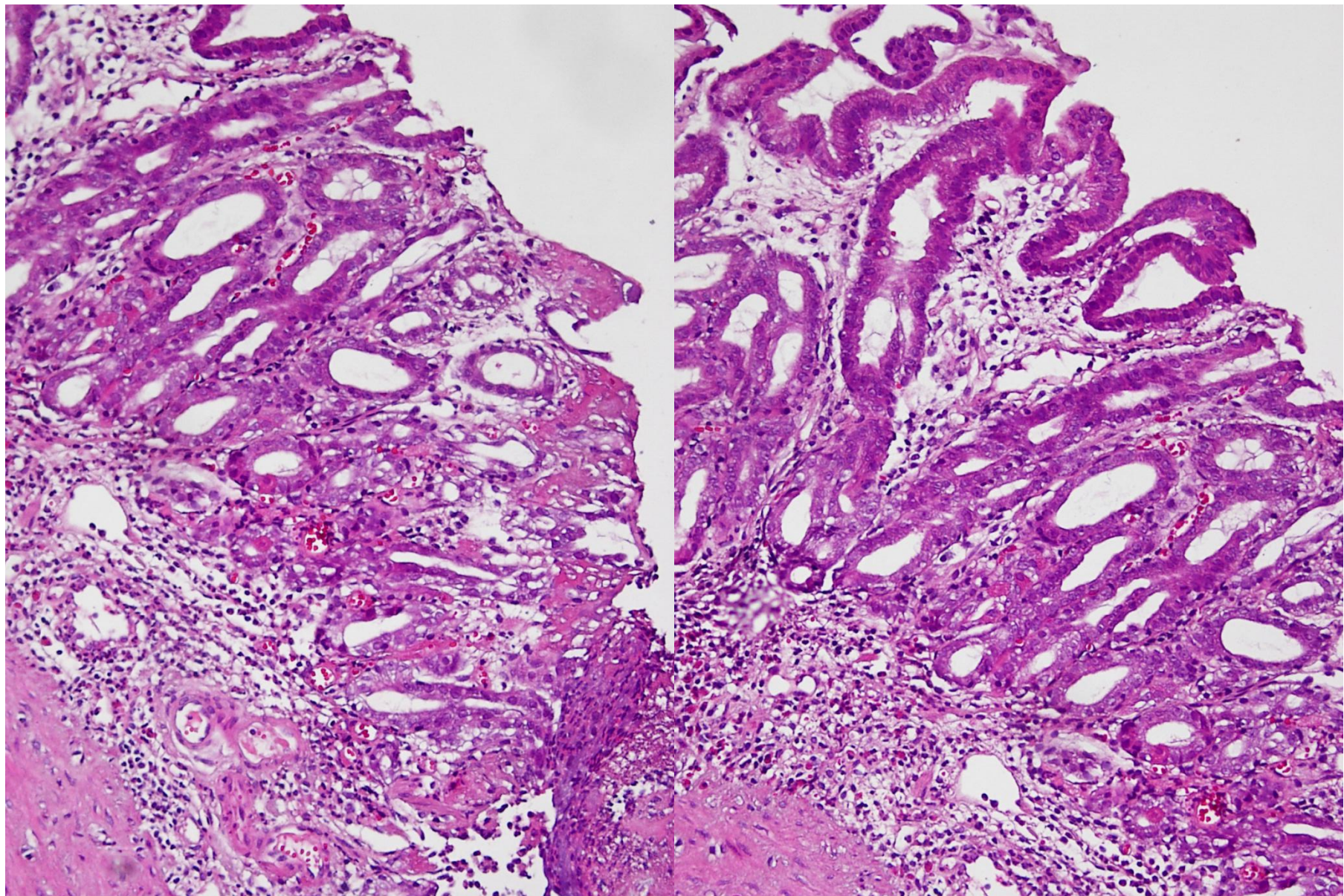
p53

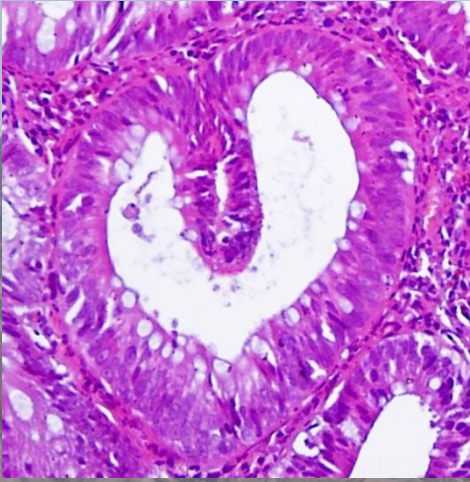












Teşekkürler