

Gastrointestinal İntraepitelyal Neoplazi Kavramı ve Viyana Sınıflandırması

Berna SAVAŞ, Arzu ENSARI

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Gastrointestinal Sistem Çalışma Grubu 1999 yılında Lyon'da 'displazi', 'karsinoma in situ', ve 'atipi' terimlerinin kullanımının neden olduğu karışıklığı giderebilmek amacıyla intestinal epitelde oluşabilen preinvaziv neoplastik değişiklikleri adlandırma 'intraepitelial neoplazi' (İEN) tanımının kullanılmasını kararlaştırdı (1). Displazi ya da İEN adenokarsinom prekürsörü olduğu düşünülen, bazal membran invazyonu olmaksızın glandüler epitelde görülen neoplastik değişikliklerle karakterli premalign lezyonları tanımlamak amacıyla kullanılan morfolojik terimlerdir. Ancak gastrointestinal intraepitelial lezyonlara (non-neoplastik, pre-neoplastik, neoplastik) yaklaşımda, Batılı ve Japon patologlar arasında tanısal farklılıkların bulunduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Bunların temelinde Japonya ve batı ülkelerinde patologlar tarafından farklı sınıflama sistemlerinin kullanılması ve histolojik tanıda tecrübe sonucu oluşan bakış açısı farklılıkları bulunmaktadır.

TANIMLAMA VE SINIFLANDIRMA

İEN (displazi) sınıflamalarının bir çoğu sitolojik, yapısal düzensizliklerin şiddeti ve invaziv karsinoma ilerlemede artan riski belirlemek amacıyla oluşturulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) İEN veya non-invaziv neoplaziyi yapısal düzensizlik, sitolojik ve differansiyasyon bozuklukları gibi morfolojik de-

ğişikliklerle karakterli, genlerde klonal bozukluk içeren, invazyon ve metastaza predispozisyon taşıyan lezyon olarak tanımlamaktadır (1).

İEN tanısının verilmesinde ve derecelendirmesinde kesin, objektif güvenilebilir bir yöntem olmaması nedeniyle tanıda 'intra'- ve 'inter-observer' uyumsuzluklar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle tedaviye yönelik karar aşamasında zor vakalarda sıklıkla ikinci bir görüşe ihtiyaç doğmaktadır. Batı ülkelerinde 'displazi' ve 'adenom' terimleri non-invaziv neoplastik epitel kökenli lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır (2). Displazi tanımı genellikle hafif deprese ve düz glandüler lezyonlar ya da skuamöz lezyonlarda, adenoma tanımı ise sıklıkla protrüde ve hafif kabank glandüler lezyonlarda, non-invaziv ancak invazivleşme potansiyeline sahip neoplastik epitelial proliferasyonlar için tercih edilmektedir (2, 3). Düşük ya da yüksek gradeli displazi ayrımında neoplastik nükleusların glandüllerin, ya da skuamöz mukozada epitelin alt veya üst yarısında sınırlanması göz önüne alınmaktadır. Batılı bakış açısında karsinoma tanısı için, Dünya Sağlık Örgütü'nün (4) de öngördüğü şekilde, mide ve özofagusda lamina propria, kolorektal mukozada ise submukoza invazyonun görülmesi gerekirken, Japon patologlar sitolojik (değişik boyutta ve büyümüş, yuvarlaklaşmış nükleus, polarite kaybı, nükleol varlığı) ve yapısal değişikliklere (glandlar-

da kompleks tomurcuklanma, dallanma, sırt sırta glandların varlığı) dayanarak invazyon görmeden de karsinom tanısı verebilmektedirler (5). İEN değerlendirilmesindeki bu farklı yaklaşım Japon patoloğların, batılı patoloğlar tarafından displazi olarak tanımlanan lezyonlara sıklıkla karsinom tanısı vermeleri sonucu ciddi uyumsuzluklara neden olabilmektedir (5,6).

1990'lı yılların ortalarından günümüze kadar bu sorunu ortadan kaldırmak ve gastrointestinal İEN tanımı için tüm dünyada geçerli terminolojileri belirlemek amacıyla gastrointestinal kanala ait biyopsi ve rezeksiyon materyallerinin incelenerek, tanısız yaklaşımların tartışıldığı çok sayıda seminer düzenlenmiştir (2,6,7). 1998'de Viyana'da düzenlenen Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde 12 değişik ülkeden gastrointestinal patolojide deneyimli 30 patoloğun katıldığı toplantıda gastrik, özofageal ve kolorektal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri incelenmiş, Japon ve batılı patoloğlar arasındaki tanısız uyum değerlendirilmiştir. Bu toplantının sonuna kadar üzerinde uzun süredir tartışılan gastrointestinal epitelial neoplazi terminolojisinde görüş birliği sağlanmıştır (8). Buna göre İEN derecelendirmesinde en önemli prognostik faktör ve metastatik potansiyelin göstergesi olan invazyon temel alınmıştır. Bu toplantıda şekillenen Viyana sınıflaması ile Japon-batılı patoloğlar arasındaki tanısız uyumsuzluk ve özellikle batılı patoloğların yaşadığı biyopsi, rezeksiyon materyali tanısı arasındaki uyumsuzluğunun en aza indirilmesi hedeflenmiştir. Temelde yeni tanısız yaklaşım içermeyen, önceden kullanılan tanıların yeniden düzenlenmesiyle oluşturulan Viyana sınıflaması tüm gastrointestinal kanalda biyopsi ve rezeksiyon materyalinde kullanılabilme özelliği ile birlikte, değişik tanı kategorilerinde tedaviye yönelik önerileri de içermekte ve özellikle bu yönüyle bugüne kadar olan sınıflamalara üstünlük göstermektedir.

Viyana sınıflamasında gastrointestinal İEN'nin değerlendirilmesinde beş tanı kategorisi yer almıştır (Tablo 1). Farklı biyolojik davranışlar göstermesi beklenen lezyonların beş farklı kategoride toplanması özellikle biyopsi sonrası klinik takip konusunda yardımcı olmaktadır. Sınıflamanın oluşumu sırasında neoplastik ya da non-neoplastik olduğuna karar verilemeyen lezyonlar için 'belirsiz neoplazi', lamina propria invazyonu kesin olarak belirlenemeyen lezyonlarda ise, WHO-2000 sınıflamasında yer almayan, ancak Japon ve batılı patoloğların rutin pratiklerinde kullandıkları tanımlar arasında yer alan 'invaziv karsinom şüphesi' terimlerinin

Tablo 1. İEN'de viyana ve modifiye viyana sınıflaması

Tanı	Kategori Numaraları	
	Viyana Sınıflaması	Modifiye Viyana Sınıflaması
Neoplazi/displazi negatif	1	1
Belirsiz neoplazi/displazi	2	2
Non-invaziv düşük dereceli neoplazi	3	3
Düşük dereceli adenom/displazi		
Non-invaziv yüksek dereceli neoplazi	4	4
Yüksek dereceli adenom/displazi	4.1	4.1
Non-invaziv karsinom (CIS)*	4.2	4.2
İnvaziv karsinom şüphesi	4.3	4.3
İnvaziv neoplazi	5	5
Intramukozal karsinom**	5.1	5.1
Submukoza ya da derine invazyon	5.2	5

*Non-invaziv karsinom: İnvazyonun bulunmadığı neoplazi

**İnvaziv karsinom: Lamina propria veya muskularis mukozaya invazyonu olan, ancak submukozaya ulaşmamış neoplazi

kullanılması kararlaştırılmıştır. Bu sınıflamada 'yüksek dereceli displazi/adenom', 'karsinoma in situ' ve 'invaziv karsinom şüphesi' tanımları 'non-invaziv yüksek dereceli neoplazi' başlığı altında tek bir kategoride (kategori-4) toplanmıştır. Belirtilen üç lezyonun her seferinde birbirinden ayrıntıdaki güçlük ve önerilen tedavinin bu her üç lezyon için aynı olması tek bir kategoride değerlendirilmelerini haklı kılmaktadır.

VİYANA SINIFLANDIRMASINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Viyana sınıflandırmasının en önemli avantajlarından biri farklı tanı kategorilerinde takip ve tedaviye yönelik önerileri de içermesidir (Tablo 2). Biyopsinin histolojik incelemesinde kategori 1'de neoplazi/displazi negatif (normal, reaktif, rejeneratif, hiperplastik, atrofik ve metaplastik epitel dahil) tanısı alan lezyonların takibinin klinik endikasyona göre yapılması önerilmektedir. Kategori 2'de belirsiz neoplazi/displazi tanısında hastanın takibi lezyonun gerçek yapısı kesin olarak belirlenemediği için gereklidir. Kategori 3'de non-invaziv düşük dereceli neoplazi (düşük dereceli adenom/displazi)

Tablo 2. Viyana Sınıflamasında tedavi önerileri

Kategori	Öneri
1. Neoplazi/displazi negatif	Klinik endikasyona göre takip
2. Belirsiz neoplazi/displazi	Takip
3. Non-invaziv düşük dereceli neoplazi	Takip/lokal tedavi
4. Non-invaziv yüksek dereceli neoplazi	Lokal tedavi
5. İnvaziv neoplazi	Cerrahi tedavi+lenf nodu disseksiyonu

de ise neoplazi bulunmakla birlikte invaziv karsinom gelişme riski düşüktür. Bu nedenle lezyon çıkarılabilir ya da takip edilebilir. Kategori 4'de non-invaziv yüksek dereceli neoplazi artmış invazyon ve metastaz gelişme riski taşımaktadır. Bu nedenle endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ya da lokal cerrahi tedavi önerilmektedir. Kategori 5'de ise invaziv neoplazi tanısı alan hastalarda artmış derine invazyon ve metastaz riskleri nedeniyle en kısa sürede cerrahi tedavi uygulanması gerekmektedir.

'İntramukozal karsinom' tanısı orijinal Viyana sınıflamasında kategori 5'de ele alınmaktadır. Kategori 5'de acil cerrahi tedavinin önerilmesi 'intramukozal karsinom' uygulamasında gereksiz büyük cerrahi müdahalelere neden olabileceği eleştirilerini gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda mukozal karsinomlarda lenf nodu metastaz oranları oldukça düşük bildirilmektedir. Buna göre lenf nodu metastaz oranları gastrik intramukozal karsinomlarda %2-%4, özofagusda %2-%3, kolorektal mukozal karsinomlarda %0 olarak kabul edilmektedir (9). Bu değerlendirmeler göz önüne alınarak 2000 yılının başında Viyana sınıflamasında revizyona gidilerek, 'intramukozal karsinom' sub-kategorisi lokal cerrahi tedavinin önerildiği kategori 4'e dahil edilmiştir (Tablo 1). Cerrahi sınırları sağlam lokal rezeksiyon materyalinde histolojik incelemede çapı 2cm yi geçmeyen, lenfatik invazyon göstermeyen, yüksek dereceli displazi/adenom ya da iyi-orta derecede differansiye intramukozal adenokarsinom tanısının konması halinde ilave cerrahi tedavi önerilmemektedir. Bu duruma gerekçe olarak da, bu hastalarda bildirilen bölgesel lenf nodu metastaz riskinin hastaya uygulanacak cerrahi girişime bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalite riskinden az olması gösterilmektedir.

'İnvaziv karsinom şüphesi' tanısı alan olgularda lokal tedavi önerisinin dikkatli ve titizlikle verilmesi gerekmektedir. Aktif inflamasyona bağlı gelişen

reaktif ve rejeneratif değişiklikler intraepitelial ve invaziv karsinom ayırımında özellikle küçük biyopsilerde sorun yaratabilmektedir. Bu tür durumlarda seviyeli yeni kesitlerin yapılması, gereğinde yeni biyopsi örneklerinin incelenmesi gerekli olabilmektedir. İEN tanısının verilmesi lezyona eşlik edebilecek invaziv karsinom olasılığını ortadan kaldırmamaktadır. Non-steroidal anti-inflamatuar (NSA-II) /asetilsalisilik asit (ASA) kullanımının maligniteyi telkin eden hücrel ve yapısal değişikliklerle karakterli rejeneratif mukozaya neden olabileceği unutulmamalı, uygun tedavi sonrasında bu olgular neoplazi yönünden yeni biyopsilerle değerlendirilmelidir. Örnekleme hatasına bağlı olarak neoplastik değişikliğin derecesi ya da invazyon derinliği konusunda yanılgıların olabileceği göz önüne alınmalıdır. Lokal veya cerrahi tedaviye karar aşamasında biyopsi materyalinin histolojik tanısının klinik verilerin önemli bir parçası olduğu unutulmamalı, invazyon derinliğinin belirlenmesinde endoskopik, radyolojik ve ultrasonografik inceleme sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir.

SONUÇ

Viyana sınıflaması histolojik tanıya 'yenilik' getirmese de, özellikle kategori 4 altında toplanan, mukozada sınırlı neoplazilerin tedavisinde lokal tedaviyi ön plana çıkarması ile önem kazanmaktadır. Japonya'da bu grup lezyonlarda uzun zamandır tercih edilen endoskopik cerrahi tedavinin batılı ülkelerde yaygınlık kazanması yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan büyük cerrahi müdahalelerin azalmasına neden olacaktır.

Bu yeni ve pratik sınıflama ile İEN tanısında Japon ve batılı patoloğlar arasında yaşanan uyumsuzluğun en aza indirilmesi amaçlanmıştır. Yapılan değerlendirmelerde uyumsuzluğun Viyana ve revize Viyana sınıflamasının kullanımından sonra belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Ancak hala batılı ve Japon patoloğlar arasında düşük dereceli neoplazi ve yüksek dereceli neoplazi değerlendirmelerinde uyumsuzluk az da olsa devam etmektedir. Histolojik değerlendirmedeki bu farklılığa neden olan tecrübe eksikliği Batı-Doğu arasında yapılacak değişim programları ve slayt seminerleri ile giderilmeye çalışılmalıdır.

Viyana sınıflaması ile gündeme gelen yeni terminolojilerin kullanımı patoloğlar arası iletişimi kolaylaştırmakla kalmayacak, klinikopatolojik korelasyonu artırarak gastroenterolog-cerrah-patoloğ ilişkisini de güçlendirecektir.

KAYNAKLAR

1. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization classification of tumours. Lyon:IARC Press; 2000.
2. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of the gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol* 2001; 36: 445- 456.
3. Schlemper RJ, Hirata I, Dixon MF. The macroscopic classification of early neoplasia of the digestive tract. *Endoscopy* 2002; 34: 163-168.
4. Jass JR, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumours. WHO international histological classification of tumours. 2nd ed. New York Tokyo Heilderberg Berlin: Spinger; 1989. p. 29- 40.
5. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et.al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *The Lancet* 1997; 349: 1725-29.
6. Stolte M. Diagnosis of gastric carcinoma: Japanese fairy tales or Western deficiency? *Virchows Arch* 1999; 434: 279-280.
7. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et.al. Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 82(1): 60-69.
8. Schempler RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251- 255.
9. Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2003; 442(2): 99-106.