

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi		
Dokumentnamn: Dysplasi i esofagus och ventrikel		
Framtaget av: Björn Magnusson Gustav Andersson GI KVA	Fastställt: 2024-10-09	Sidor: 10

Att bedöma eventuell dysplasi i esofagus och ventrikel är svårt och subjektivt och har upprepade gånger visats ha låg interobserver-överensstämmelse, även när internationella experter jämförs (se exempelvis sammanställning i referens 1). Av dessa skäl är det naturligt att det förekommer diskrepanta svar i ett nationellt Equalis-utskick av den typ KVA-gruppen för gastropatologi utförde i oktober 2023. För vissa fall förelåg emellertid en betydande brist på samstämmiga svar. Detta dokument har som syfte att beskriva och ge exempel på låggradig respektive höggradig körteldysplasi i esofagus och ventrikel, samt att gå igenom de fall från Equalis-utskicket där diskrepansen var störst.

Dysplasi i esofagus och ventrikel

Oavsett om ett vävnadsprov kommer från esofagus eller ventrikel används samma generella kriterier för att skilja dysplasi från icke-dysplasi, och låggradig från höggradig dysplasi.

Histologiska fynd som talar för reaktiv/regenerativ atypi snarare än dysplasi är att epitelet uppvisar en gradvis förändrad cytomorfologi snarare än en abrupt övergång till atypi, en utmognad från atypiskt till ordinärt epitel mot slemhinneytan, bevarade "fyra linjer" (se artiklar av Waters et al, referens 2 och 3), avsaknad av immunhistokemisk Ki67-positivitet inom ytepitelet, och avsaknad av aberrant immunhistokemisk p53-infärgning. Kom också ihåg att epitel med intestinal metaplasi har en grundatypi som kan se imponerande ut när den jämförs med närliggande körtlar av annan typ, utan att representera dysplasi.

Förekomst av inflammatoriska förändringar och tecken på slemhinneskada som erosion eller ulceration gör att reaktiv/regenerativ atypi kan övervägas (eller till och med att fallet bör klassificeras som "indefinite for dysplasia"), men det finns naturligtvis inget som säger att dysplastisk slemhinna aldrig inflammeras eller skadas. Omvänt gör total avsaknad av både inflammation och tecken på skada att det är svårt att argumentera för att en påvisad atypi är reaktiv eller regenerativ. Alla fynd måste värderas i sitt sammanhang och med beaktande av alla relevanta parametrar.

När valet står mellan låggradig och höggradig dysplasi ska både cytologiska och arkitektoniska fynd vägas in. Det är viktigt att komma ihåg att dysplasi är ett spektrum och gränsen mellan låg- och höggradig dysplasi är i något avseende godtyckligt utplacerad. Det kommer följaktligen att finnas fall där det går att nå närmast fullständig konsensus, såväl som fall där tolkningarna skiljer sig åt.

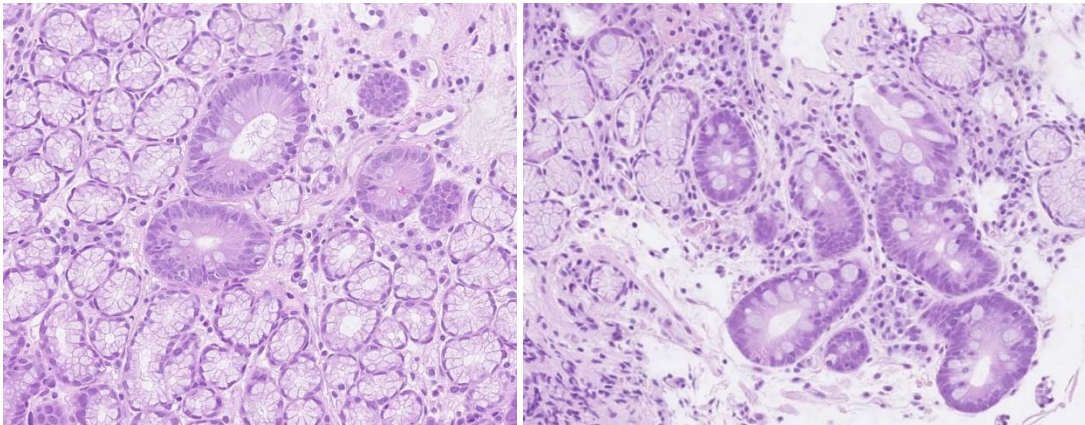
Cytologiskt har låggradig dysplasi oftare en begränsad pleomorfi med mer monotona celler sett till cellernas och cellkärnornas storlek och form, samt en bevarad polaritet med cellkärnan basalt placerad. Arkitektoniskt ses körtelstrukturer som kan ligga tätare än ordinärt, men fortfarande

separerade av tydliga stråk av lamina propria. Även om körtlarna får uppvisa en viss grad av oregelbundenhet ses inte någon uttalad komplexitet som kribiform växt.

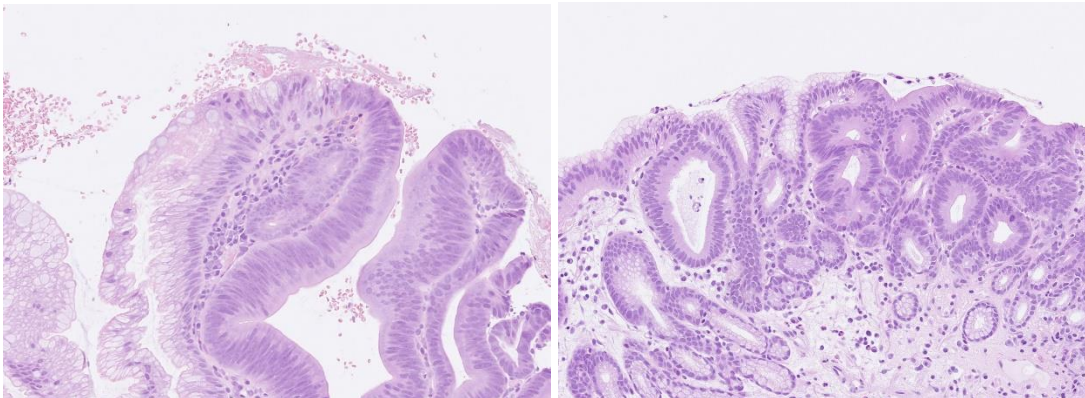
I höggradig dysplasi ses motsatserna till detta – således mer pleomorf cellbild, förlorad polaritet, tätliggande körtlar, ofta back-to-back och inte sällan med kribiformt växtmönster. Intraluminala nekroser anses vara ett illavarslande fynd som indikerar att det kan finnas cancer, intramukosal eller djupare växande, i området (som dock inte nödvändigtvis har fångats i det aktuella biopsimaterialet).

Som alltid bör man ta ett helhetsgrepp och inte låta enstaka detaljer få för tung vikt. En biopsi som generellt har utseende av låggradig dysplasi men där enstaka celler ser ut att ha förlorad polaritet klassificeras förmodligen fortfarande bäst som låggradig dysplasi.

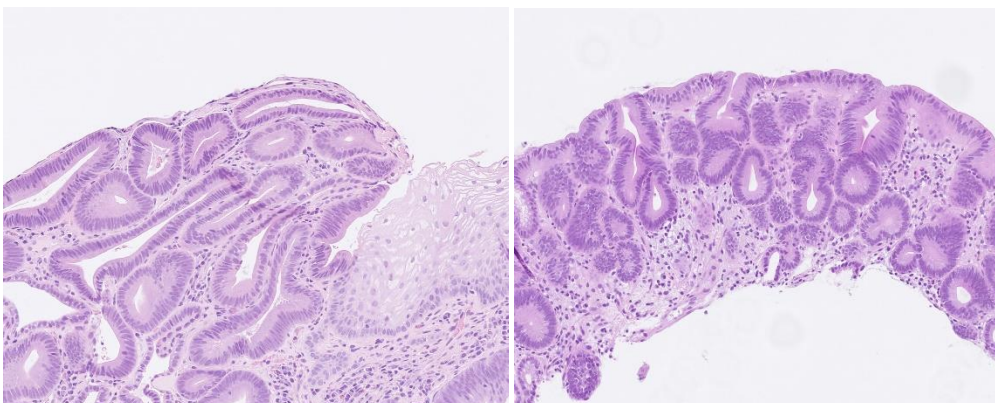
Exempelbilder



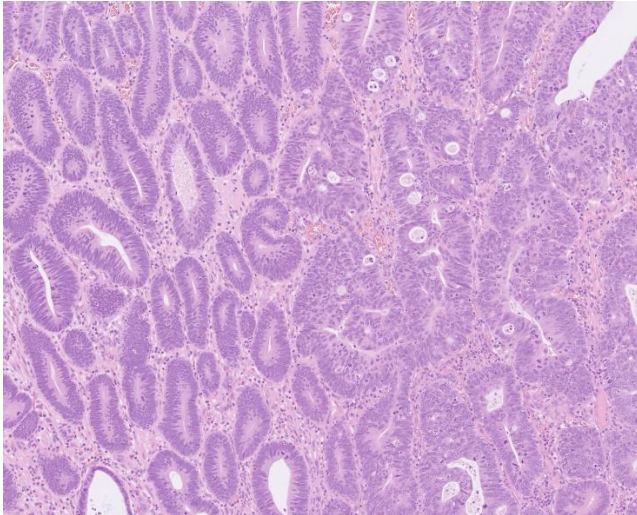
Två exempel på hur epitel med intestinal metaplasi kan se atypiskt ut utan att vara dysplastiskt när det ligger invid annan typ av epitel.



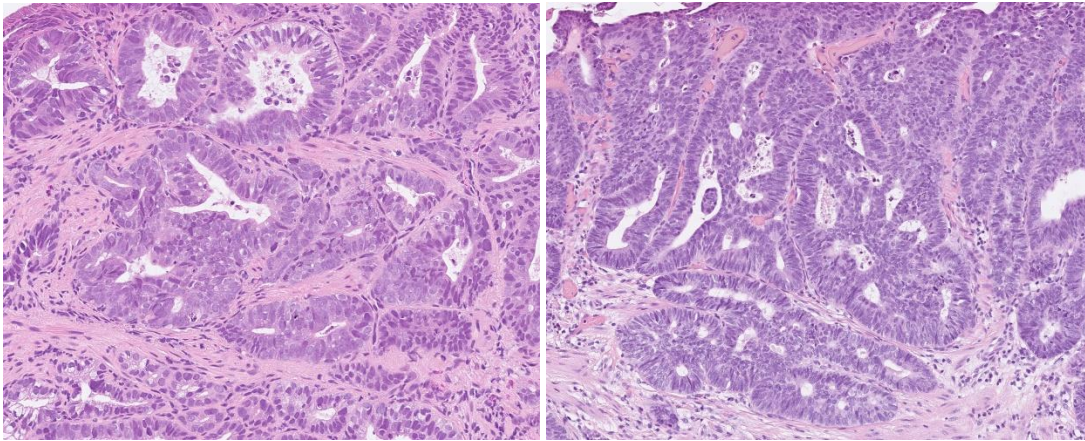
Två exempel på övergång från icke-dysplastiskt epitel (till vänster i båda bilderna) till epitel med låggradig dysplasi.



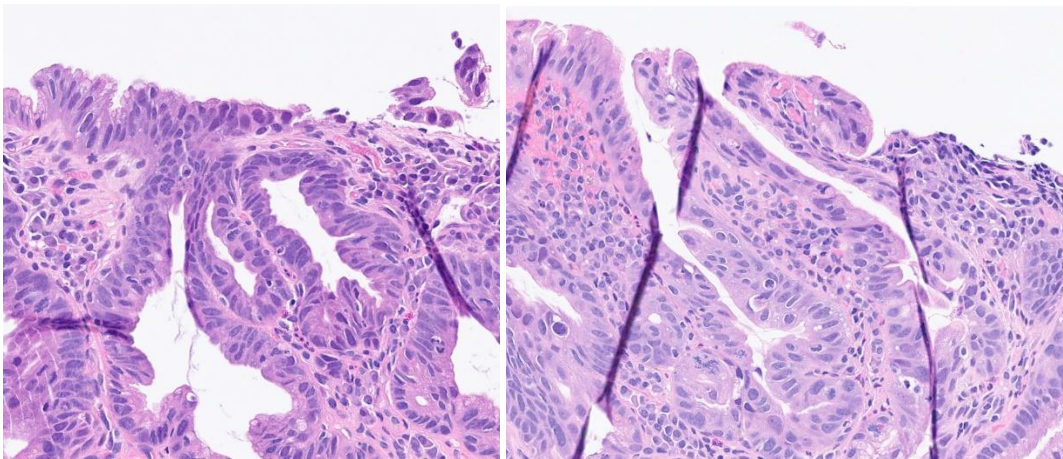
Två exempel på låggradig dysplasi. Den cytologiska atypin är begränsad, cellernas och cellkärnornas utseende och storlek är relativt homogena inom förändringen, och arkitekturen uppvisar ingen uttalad komplexitet.



Exempel på övergång från låggradig (till vänster) till höggradig dysplasi. Notera skillnaderna i cytologisk atypi och i arkitekturen.



Två exempel på arkitektoniska förändringar i höggradig dysplasi.



Två exempel på cytologisk atypi i höggradig dysplasi.

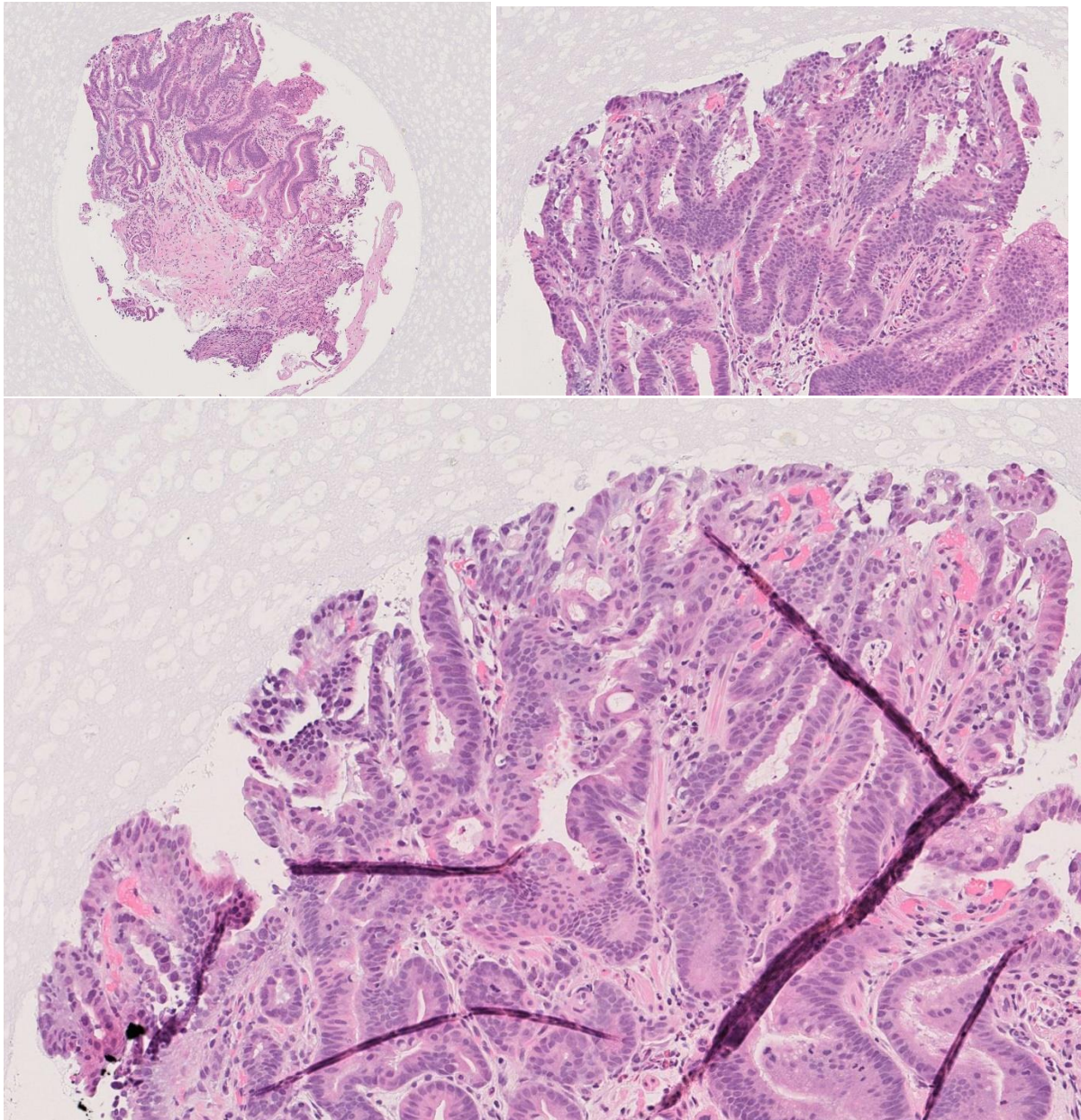
Equalis-fall med dålig samstämmighet

I Equalis-utskicket från oktober 2023 sticker fyra fall med relativt låg andel korrekta svar ut – fall 2 (62% rätt svar – ”rätt svar” här förstått som ”samstämmigt med KVASt-gruppens åsikt”), fall 3 (69% rätt svar), fall 5 (46% rätt svar) och fall 6 (77% rätt svar). Dessa fall diskuteras i det följande. Övriga fem fall visar 81-92% rätta svar; dessa går inte igenom i detta dokument.

Fall 2 (62% rätt svar)

KVAST-gruppen tyckte LGD.

Landet: 76 LGD, 48 HGD, 1 intestinal metaplasi utan dysplasi, 1 gastrisk metaplasi utan dysplasi.

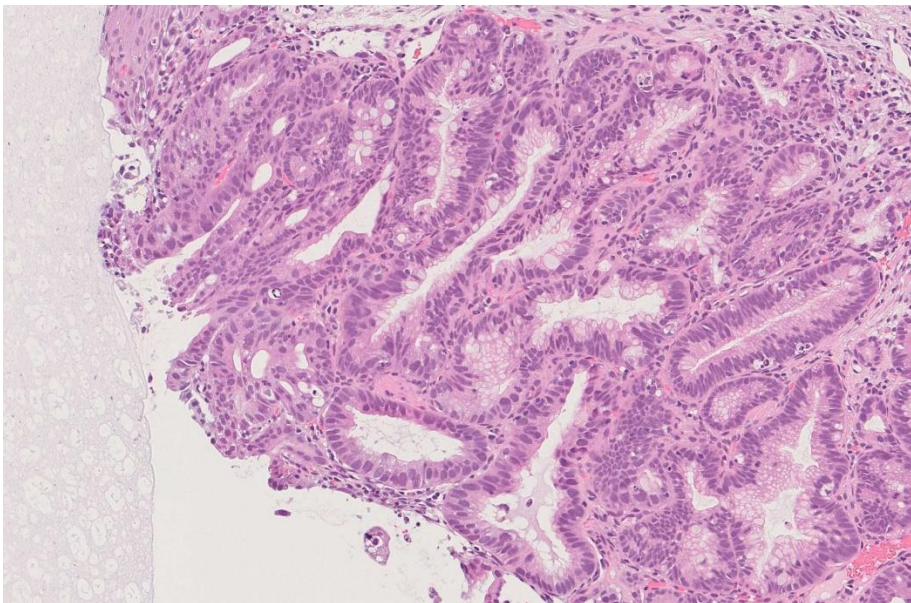
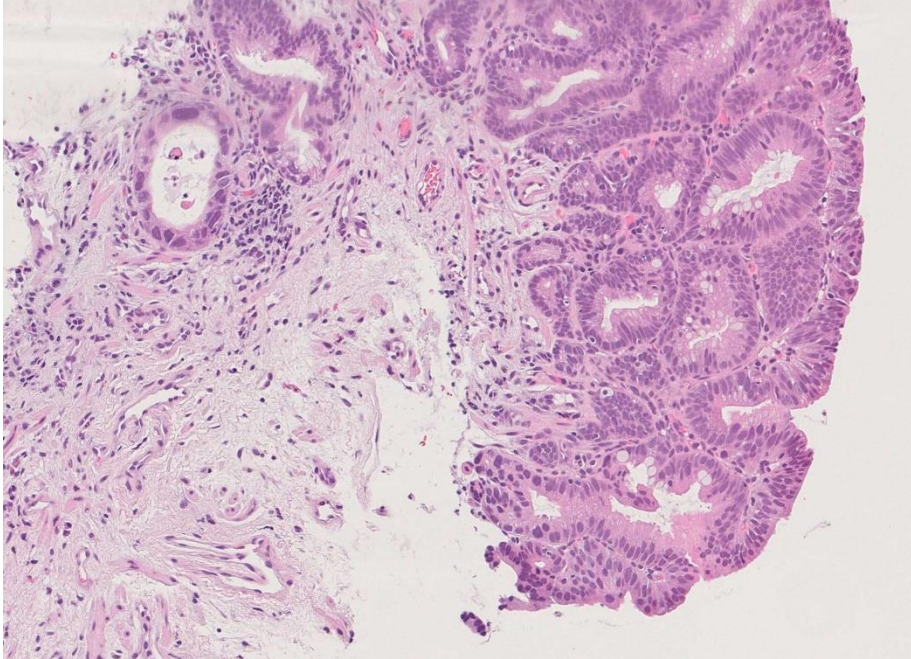


KVAST-gruppen har uppfattat att det i dessa biopsier finns en cytologisk atypi men överlag en bevarad polaritet, och att arkitekturen förvisso har börjat få komplexa drag, men att förändringarna sammantaget landar på den låggradiga sidan av dysplasispektrumet. KVAST-gruppen uppfattar det dock inte som orimligt att föreslå att det finns fokal höggradig dysplasi.

Fall 3 (69% rätt svar)

KVAST-gruppen tyckte HGD.

Landet: 85 HGD, 39 LGD, 1 intestinal metaplasi utan dysplasi, 1 gastrisk metaplasi utan dysplasi.

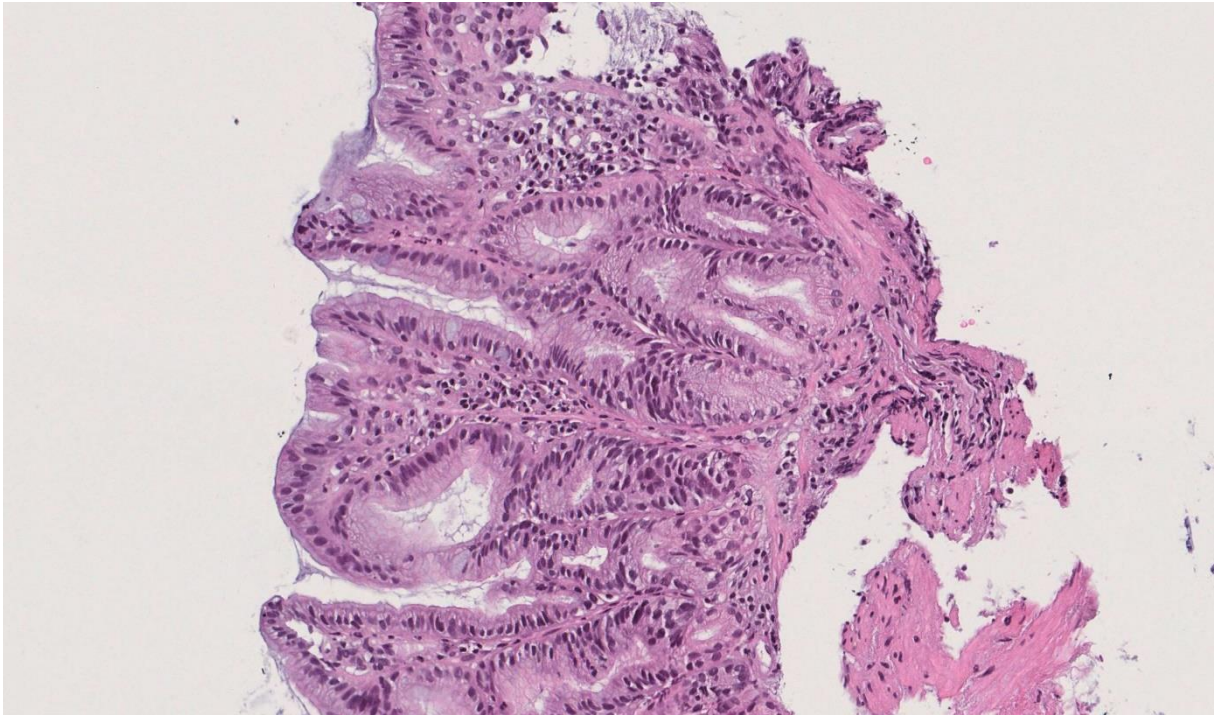


Här har KVAST-gruppen uppfattat att det finns en grövre cytologisk atypi med mer oregelbundna och form- och storleksvarierade celler och cellkärnor, en tydligare förlust av polaritet, samt en mer utvecklad arkitektonisk komplexitet jämfört med fall 2. Det finns områden med ett mer lågradigt dysplastiskt utseende, men de höggradiga områdena har uppfattats vara tillräckliga för att klassificera biopsierna som höggradig dysplasi.

Fall 5 (46% rätt svar)

KVAST-gruppen tyckte gastrisk metaplasi utan dysplasi.

Landet: 63 gastrisk metaplasi utan dysplasi, 53 intestinal metaplasi utan dysplasi, 10 LGD.

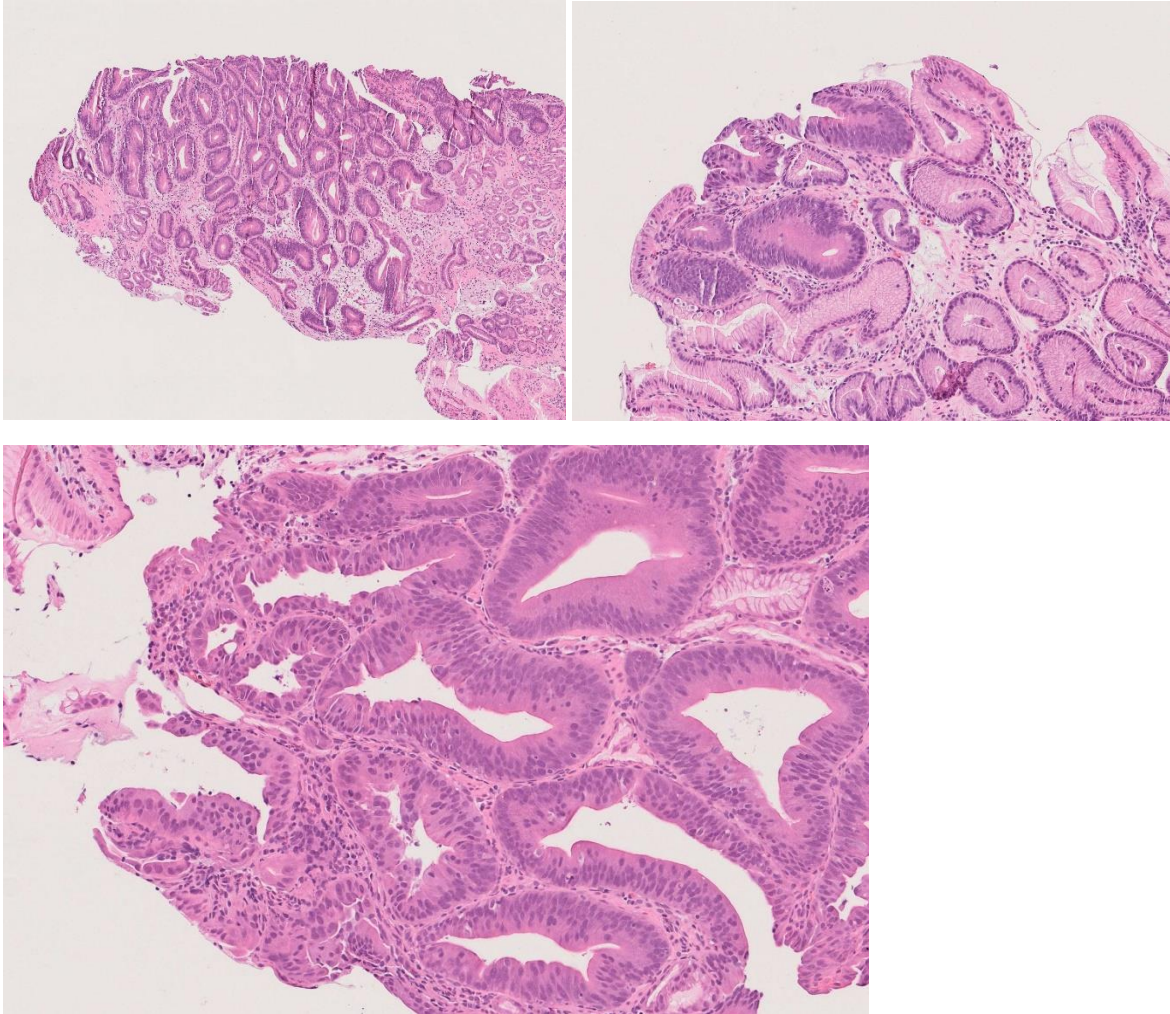


KVAST-gruppen har uppfattat detta fall som gastrisk metaplasi utan dysplasi på grund av utbredd förekomst av epitelceller med foveolärt utseende. Det förekommer spridda celler med ljus blågrå innehåll som i och med detta har drag av gobletceller. Det går inte att utifrån utseendet i rutinfärgning säkert slå fast om detta är äkta gobletceller eller så kallade pseudo-gobletceller. KVAST-gruppen beklagar att en ABPAS-färgning, som ju i de flesta fall utförs och är då en god hjälp i dessa bedömningar, inte medföljde i materialet. KVAST-gruppen uppfattar däremot inte att det finns tillräcklig cytologisk atypi eller arkitektoniska förändringar för att motivera låggradig dysplasi-diagnos.

Fall 6 (77% rätt svar)

KVAST-gruppen tyckte LGD.

Landet: 99 LGD, 25 HGD, 2 intestinal metaplasi utan dysplasi.



KVAST-gruppen har uppfattat att den dysplasi som ses i dessa biopsier i dominerande utsträckning har låggradig karaktär, påminnande om låggradig dysplasi i konventionella kolorektala adenom. I en av de mindre bitarna ses emellertid en något mer oroväckande bild med pseudostratifiering och något accentuerad cytologisk atypi. Cellkärnorna är överlag fortfarande relativt små, och arkitekturen uppvisar ingen distinkt utvecklad komplexitet, och KVAST-gruppen har därför uppfattat att utseendet sammantaget inte är tillräckligt för att föra fallet över gränsen mot höggradig dysplasi.

Slutord

Som nämndes inledningsvis är identifiering och gradering av dysplasi i esofagus och ventrikel en svår uppgift som i en inte försumbar utsträckning präglas av subjektivitet och godtycke. Fynd som av vissa kollegor bedöms rymmas inom den låggradiga kategorin kan av andra uppfattas som otvetydigt talande för höggradig dysplasi. KVASt-gruppen kan inte ge några råd som helt kommer att lösa den här frågan, utan kan bara understryka vikten av att noggrant granska biopsimaterialet, jämföra med bildmaterial från pålitliga källor, utföra kompletterande analyser och nivåsnittningar när detta är påkallat, diskutera fallet med kollegor, och i fall där gränsdragningen ändå visar sig vara svår förmedla detta på ett tydligt sätt till remittenterna.

Referenser

1

van der Wel et al. Histopathologist features predictive of diagnostic concordance at expert level among a large international sample of pathologists diagnosing Barrett's dysplasia using digital pathology. Gut. 2020. PMID: 31852770.

2

Waters KM et al. Refined Criteria for Separating Low-grade Dysplasia and Nondysplastic Barrett Esophagus Reduce Equivocal Diagnoses and Improve Prediction of Patient Outcome: A 10-Year Review. Am J Surg Pathol. 2018. PMID: 30234520.

3

Waters KM et al. Cell polarity (the 'four lines') distinguishes gastric dysplasia from epithelial changes in reactive gastropathy. Histopathology. 2021. PMID: 32841414.