

Biopsier ved tilstander i mage-tarm-kanalen

Av Vemund Paulsen

Introduksjon

Endoskopiske prosedyrer og histologisk undersøkelse av vev høstet ved disse prosedyrene står sentralt ved en rekke sykdommer og tilstander i mage-tarm-kanalen. Adekvat endoskopisk diagnostikk forutsetter at endoskopøren er i stand til å kjenne igjen patologiske forandringer og har kjennskap til tilstander der biopsier er nødvendig for å stille en diagnose, også i tilfeller der de endoskopiske funnene er normale. Endoskopisk diagnostikk bør skje i nært samarbeid med patologen som i remissen som ledsager biopsiene må få klar beskjed om hvor biopsiene er tatt og hvilke tilstander man ønsker å påvise/utelukke.

Unødvendige biopsier er kostnadskrevenende, medfører ekstraarbeid for kliniker/patolog og gir grobunn for uro hos pasienten.

Artikkelen tar for seg følgende:

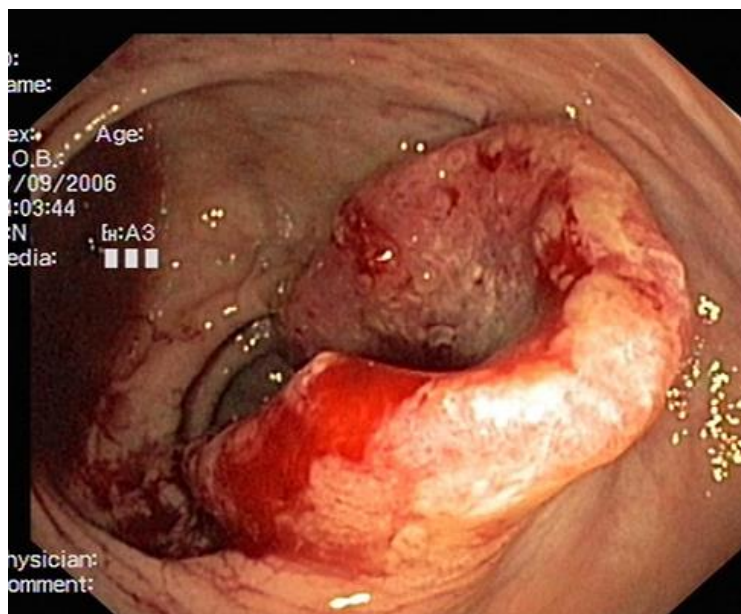
- Tilstander der biopsitakning er nødvendig
 1. Neoplasmer
 2. Ikke-neoplastiske tilstander ved øvre endoskopi
 3. Sår i ventrikkel og duodenum
 4. Biopsier ved ikke-neoplastiske tilstander ved koloskopi
 5. Submukosale forandringer
 6. Andre rare funn
- Optimal biopsitakning
- Håndtering av prøvematerialet
- Sikkerhet og risikofaktorer

Tilstander der biopsitakning er nødvendig

1. Neoplasmer

De fleste kreftsvulster i mage-tarm-kanalen fremstår som endoskopisk åpenbart maligne. Dette gjelder særlig i spiserøret og colon der svulstene typisk fremstår som buklete, stenoserende og ulcererte.

I ventrikkelen kan det derimot være vanskelig å skille mellom benigne og maligne sår, og multiple biopsier til histologisk undersøkelse er alltid påkrevet. I tidlige stadier kan maligne svulster være vanskelige å se, særlig ved et flatt vekstmønster. Her gjelder at undersøkelsen gjøres grundig, og at slimhinnen er ren før inspeksjon.



Figur 1: Ulcerert cancer i colon

Ved mistanke - ta multiple biopsier

Ved endoskopisk mistanke om kreft bør det tas multiple (> 6) biopsier til histologi. I en og samme svulst kan det være benigne og maligne komponenter, biopsier bør derfor tas fra forskjellige områder av svulsten. Ved ulcererte svulster bør det tas biopsier fra sårkanten. Tykktarmspolypper er omhandlet i en egen modul.



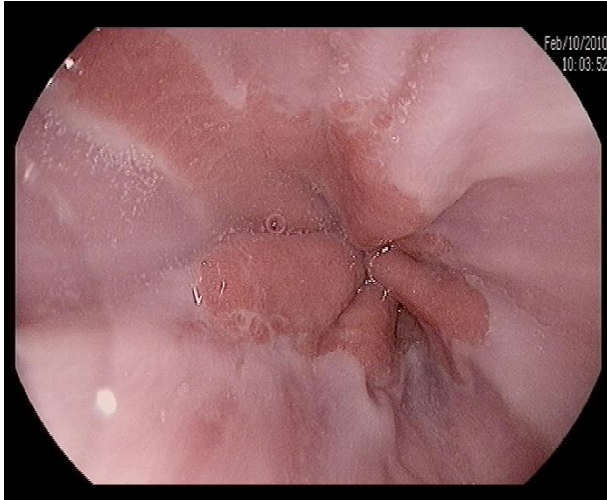
Figur 2: Platteepitelcarcinom i øsofagus. Begge bildene er tatt fra samme sted med få måneders mellomrom. Bildet til venstre ble beskrevet som normalt, selv om pasienten allerede da hadde dysfagi. I bildet til høyre ses mer åpenbare forandringer, men med en flat utbredelse, CT thoraks viste ikke noe galt.

2. Biopsier av ikke-neoplastiske tilstander ved øvre endoskopi

Barretts øsofagus

Barretts øsofagus er en tilstand der plateepitelet i øsofagus er omdannet til et metaplastisk sylinderepitel og bekreftes ved histologisk tilstedeværelse av intestinal metaplasi. Tilstanden skyldes langvarig refluksykdom og disponerer for adenocarcinom i spiserøret.

Biopsi: Ved påvist Barretts anbefales regelmessig endoskopisk dysplasiovervåkning med kvadrantbiopsier for hver 2. cm av Barretts-segmentet samt biopsier av synlige lesjoner i segmentet.



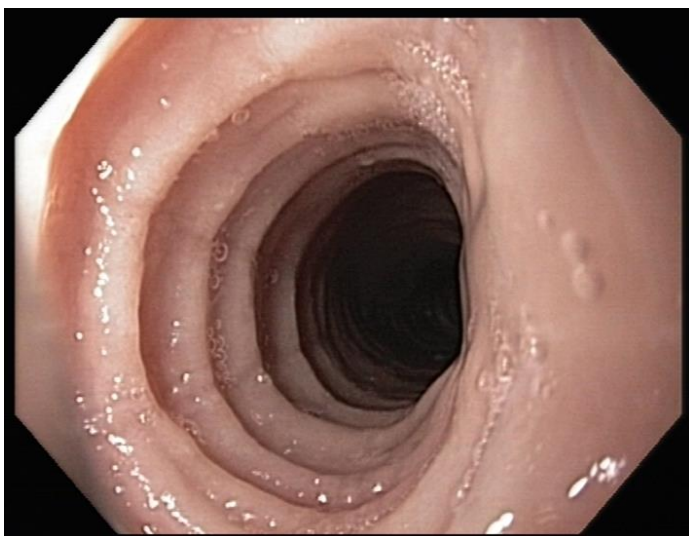
Figur 3: Barretts øsofagus

Se video 1 på kurssiden til denne modulen. Videoen viser Langsegment Barretts øsofagus, histologisk med lavgradig dysplasi.

Eosinofil øsofagitt

Eosinofil øsofagitt er en viktig differensialdiagnose hos pasienter med dysfagi. I noen tilfeller kan det ses diskrete endoskopiske forandringer, men for å stille diagnosen kreves det typiske histologiske forandringer.

Biopsi: Det bør tas minst to biopsier i distale, og to biopsier i midtre øsofagus.



Figur 4: Eosinofil øsofagitt

Ringdannelser i øsofagus og diskrete langsgående striper. Vanligvis er de endoskopiske forandringene mindre uttalte.

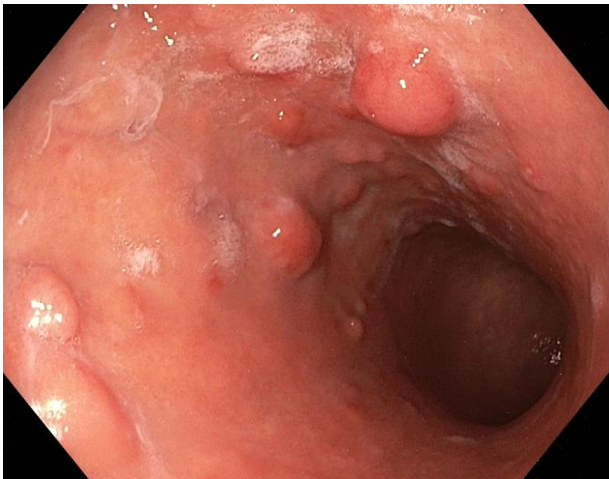
Gastritt

Begrepet «gastritt» brukes i hverdagstale nokså tilfeldig for å beskrive både kliniske symptomer, endoskopiske og histologiske funn. Det er dårlig korrelasjon mellom symptomer (dyspepsi) og endoskopiske/ histologiske funn av gastritt. Biopsier fra ventrikkelslimhinne kan tas for å påvise *Helicobakter pylori* (hurtigtest, histologisk undersøkelse, dyrkning). Atrofisk gastritt med intestinal metaplasi disponerer for ventrikkelcancer. For å påvise tilstanden kreves histologi, men det er ingen etablerte anbefalinger om rutinemessige kontroller av disse pasientene.

Biopsi: Det viktigste er å ta biopsier av alle sår, og fra nodulære/polyppøse forandringer



Figur 5: Kronisk atrofisk gastritt (type B) med intestinal metaplasi i antrum ventriculi

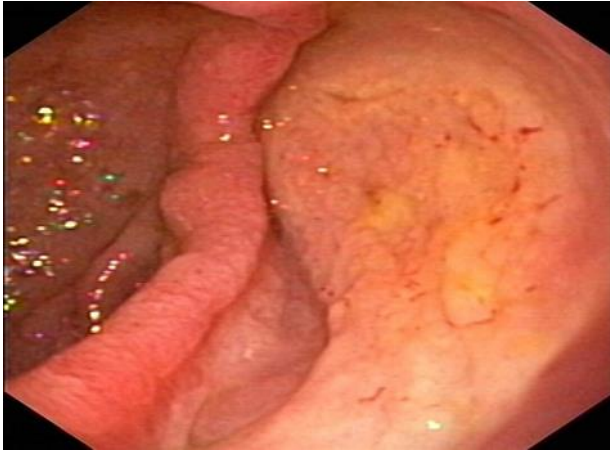


Figur 6: Kronisk atrofisk gastritt (type A) med flere små neuroendrine tumores i corpus ventriculi

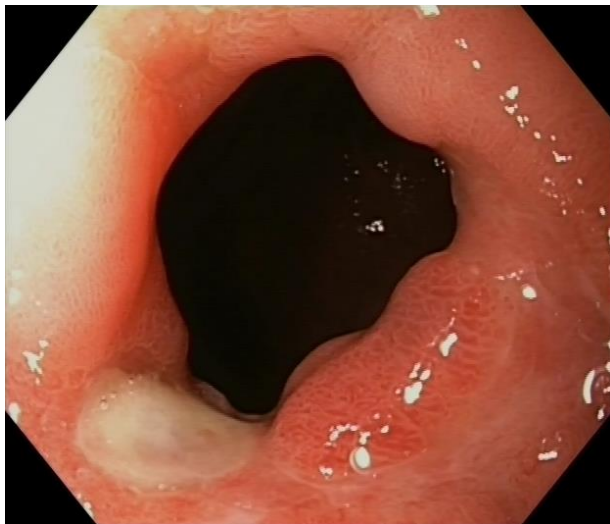
3. Sår i ventrikkelen og duodenum

Som en generell regel skal det alltid tas multiple biopsier fra sår i magesekken, fortrinnsvis fra sårkanten. Ventrikkelsår skal følges opp endoskopisk til de har grodd. Selv maligne sår kan i noen tilfeller tilhele under PPI-behandling. Vanlige duodenalsår biopses ikke, men ved atypisk utseende bør det også her tas biopsier. Kreft utgående fra bukspyttkjertelhodet

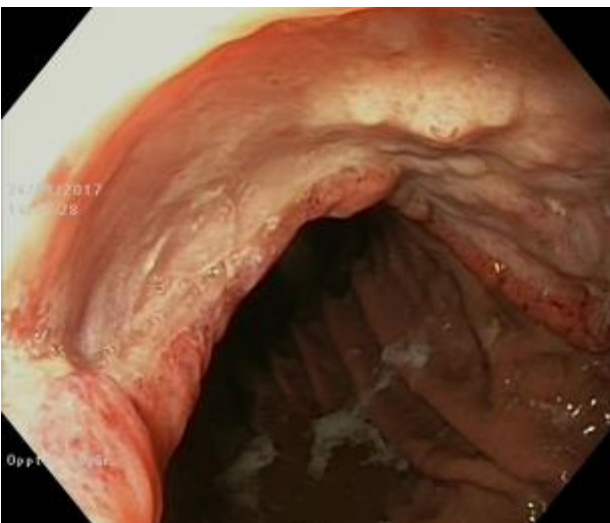
kan komprimere og også vokse inn i duodenum, ved innvekst i sliminnen kan biopsier fra duodenum gi histologisk avklaring.



Figur 7: Benignt ulcer i bulbus duodeni



Figur 8: Malignt ulcer i ventrikkelen, såret involverer pylorus, like prepylort til høyre i bildet ble adenocarcinom bekreftet histologisk



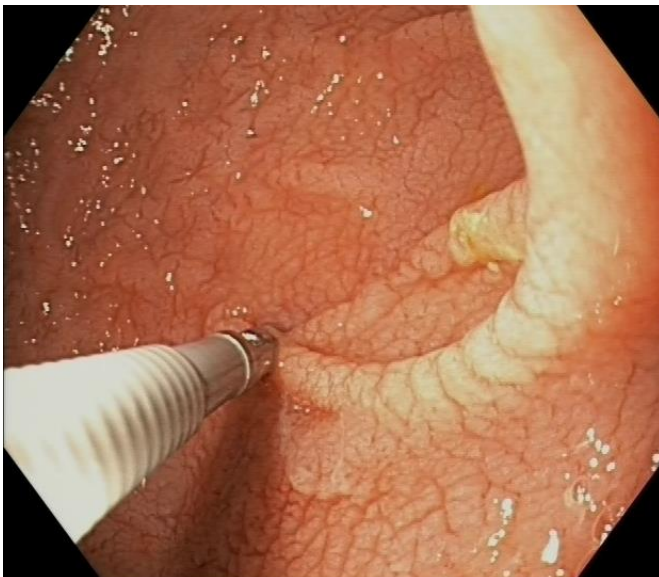
Figur 9: Lymfom i ventrikkelen. Stort sår i ventrikkelen. Først ved 3. gangs biopsitakning (>10 biopsier) kunne diagnosen stilles med sikkerhet: Diffust storcellet B-cellelymfom.

Cøliaki

Cøliaki er en vanlig tilstand i den generelle befolkningen med prevalens > 1 %. Symptomene er i mange tilfeller milde og kan være helt fraværende, endoskopører bør ha en lav terskel for å ta biopsier med tanke på denne diagnosen. Fastlegene har riktignok blitt flinkere til å tenke på cøliaki og å ta cøliakispesifikke antistoffer før henvisning. Dersom prøvene er positive er det likevel et krav med biopsier (hos voksne) for å stille diagnosen. Det anbefales at det tas minst 4 biopsier fra nedre duodenale kne og gjerne også 1-2 biopsier fra bulbus



Figur 9: Typiske cøliakiforandringer med totteatrofi og «scallopings»



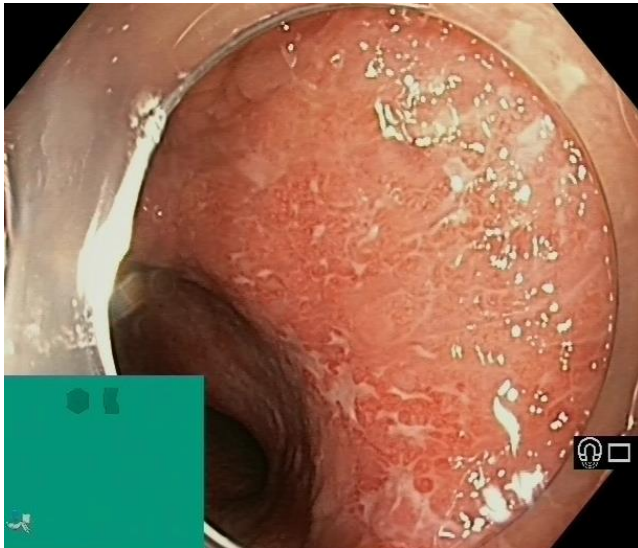
Figur 10: Biopsien tas på toppen av en fold

4. Biopsier av ikke-neoplastiske tilstander ved koloskopi

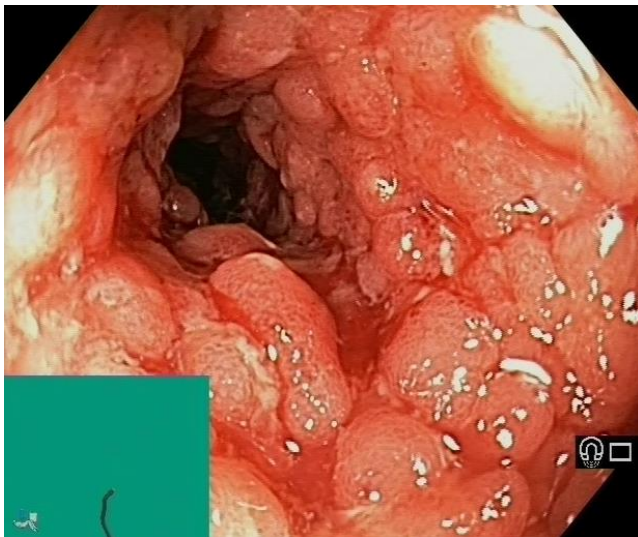
Inflammatorisk tarmsykdom

Ved primærdiagnostisk utredning av ulcerøs kolitt og Crohn sykdom er ileokoloskopi med multiple biopsier helt avgjørende for å skille de to tilstandene fra hverandre og for å vurdere sykdomsutbredelse og inflammasjonsgrad.

I den videre oppfølgingen er ileokoloskopi med biopsier nyttig for å evaluere behandlingsrespons. Europeiske retningslinjer anbefaler dessuten dysplasiovervåkning av pasienter med langvarig, utbredt kolitt. Dette innebærer rutinemessige koloskopier der det tas biopsier av synlige lesjoner, men også multiple segmentbiopsier fra flat slimhinne med tanke på dysplasi.



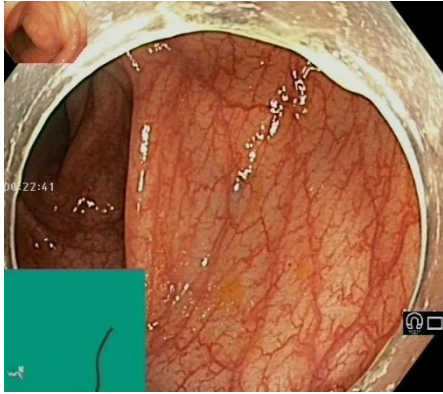
Figur 11: ulcerøs kolitt i rektum



Figur 12: Crohn sykdom

Mikroskopisk kolitt

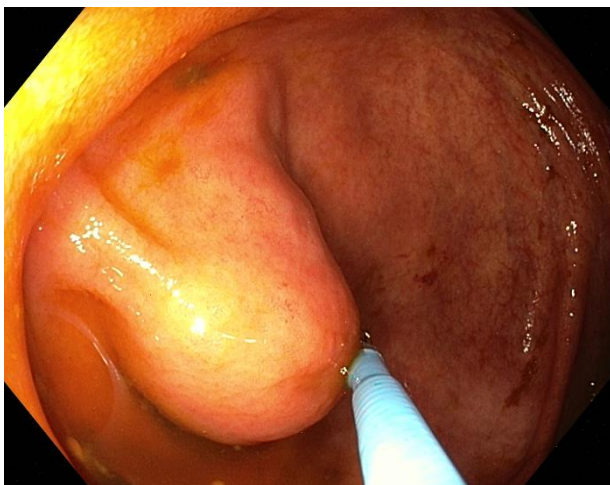
Mikroskopisk (lymfocytær og kollagen) kolitt er en viktig differensialdiagnose ved kronisk diaré. Tilstanden er benign, men gir plagsom diaré og kan behandles med blant annet budenosid. I motsetning til ved ulcerøs kolitt og Crohn sykdom er de endoskopiske funnene helt normale. For å stille diagnosen er det derfor nødvendig å ta multiple biopsier fra forskjellige tykktarmsavsnitt, minst fire fra høyre og fire fra venstre colon.



Figur 13: makroskopisk normal colonslimhinne

5. Submukosale forandringer

Submukosale svulster er nokså vanlige og forekommer i alle deler av mage-tarm-kanalen. De gir sjelden symptomer og påvises oftest tilfeldig. De kjennetegnes ved at den overliggende slimhinnen er normal. Det kan blant annet dreie seg om lipomer, myomer eller gastrointestinale stromale tumores (GIST). Noen av disse svulstene skal fjernes kirurgisk. Vanlige biopsier gir ingen informasjon om hva som ligger under slimhinnen. Lipomer er bløte ved palpasjon med biopsitangen, og disse trenger ingen videre oppfølging. Dersom lesjonen er fast og tilgjengelig for endoskopisk ultralyd (EUS) er dette den beste modaliteten med mulighet for biopsitakning med nål.



Figur 14: submukosal tumor i cøkum, fast ved biopsitakning, histologisk normal colonslimhinne i biopsier fra overflaten

6. Andre rare funn...

Det dukker fra tid til annen opp slimhinneforandringer ved endoskopi som ikke åpenbart kan rubriseres til de mer hverdagslige diagnosene. I tillegg til å slå opp i endoskopiske atlas kan biopsier være avklarende. Det er lurt å ta bilder og biopsier av underlige funn slik at de senere kan vises til kollegaer og sammenlignes med atlasbilder



Figur 15: Fokale erytematøse forandringer i ventrikkelen. Verken endoskopøren eller patologen kunne stille diagnosen initialt. Først når patologen ble bedt om å gjøre immunohistokjemisk undersøkelse på HHV8 ble diagnosen stilt: Kaposi sarkom.

Optimal biopsitakning

Hvordan bør biopsier tas?

For å kunne ta adekvate biopsier er det nødvendig at endoskopøren har god kontroll på tuppen av skopet, fortrinnsvis ved bruk av venstre hånd slik at høyre hånd kan brukes til å føre frem biopsitangen. Biopsitangen føres gjennom arbeidskanalen av endoskopøren for å ha full kontroll når biopsitangen kommer ut av skoptuppen. Når biopsitangen nærmer seg tuppen av skopet bør farten på innføringen reduseres slik at biopsitangen kommer langsomt ut av skopet for å unngå vevsskade/perforasjon.

Avstanden mellom tuppen av skopet og lesjonen som skal biopsieres bør være kort for å oppnå god kontroll med hvor biopsien(e) tas. Slimhinnen må være rengjort slik at man ser eksakt hva man tar prøver av. På ordinære gastroskop kommer biopsitangen ut klokken 8 i endoskopibildet, tilsvarende klokken 5 på koloskopene. Dette har betydning for vinkelen som oppnås til lesjonen, og skoptuppen må orienteres deretter. Når biopsier ikke tas av lesjoner (polypper etc), men av normal slimhinne (som for eksempel ved mistanke om cøliaki) blir biopsiene best om de tas på toppen av en fold, og uten for mye luft/gass i lumen. Ved luftdistendert tarm blir slimhinnen strammere og biopsiene mindre. Noen biopsitenger er beregnet på at man kan ta to biopsier samtidig. Denne dobbelt-biopsiteknikken kan spare noe tid under undersøkelsen, men biopsien tenderer til å bli av noe dårligere kvalitet enn om det tas en biopsi om gangen.

Se video 2: Biopsier fra duodenum på mistanke om cøliaki, merk at biopsitangen kommer frem klokken 8 i bildet og at biopsiene tas på toppen av foldene

Kommunikasjon med endoskopiassistenten

Når skoptuppen er godt orientert i forhold til det som skal orienteres og biopsitangen er ført forsiktig ut i lumen gis kommandoen: «åpne tangen». Biopsitangen føres deretter frem til vevet som skal biopsieres, med evt eksuflasjon av luft/gass før assistenten gis beskjed om å lukke tangen. Tangen trekkes så ut av skopet. Kommunikasjonen med endoskopiassistenten bør være tydelig, slik at misforståelser unngås.

Håndtering av prøvematerialet

Prosessering av biopsiene

Til vanlig diagnostikk brukes en 4 % formaldehydløsning. Formaldehyd fremstilles fra metanol og gir god fiksasjon/konservasjon av prøvematerialet uten behov for nedkjøling. Biopsitangen ristes forsiktig i løsningen til biopsien slipper tangen, Tangen bør deretter skylles i vann før det evt tas nye biopsier. Dersom biopsien sitter fast i tangen kan den pirkes forsiktig løs med en pinsett/tannpirker eller lignende.

Biopsier fra ventrikkelen til HP-dyrkning med resistensbestemmelse (ved mislykket kur) legges på isotont saltvann og transporteres raskt til mikrobiologisk avdeling (< 1 time) eller sendes på eget PORT-PYL transportmedium (holdbarhet flere døgn).

Soppdyrkning av børsteprøve/biopsi legges på saltvann, men sopp ses vanligvis også lett på formalinfikserte biopsier.

Lymfomdiagnostikk kan være vanskelig, også ved affeksjon av mage-tarm-kanalen. Ved mistanke om lymfom sendes biopsiene til laboratoriet på saltvann, nedkjølt. Biopsimaterialet går raskt til grunne, og transporten må derfor skje raskt etter egen avtale med egnet laboratorium.

Det er utviklet enge transportmedier for virusdiagnostikk, f.eks UTM-RT. Vira som kan påvises med PCR-teknikk er bl.a Herpes simplex, CMV, HHV-8 og EBV. Dette transportmediet holder virusene viable i minst to døgn oppbevart i romtemperatur, lengre ved nedkjøling/-frysing. Virus kan også påvises ved immunhistokjemisk undersøkelse av formaldehydfikserte biopsier. Virusdiagnostikk er først og fremst aktuelt ved påvisning av slimhinnelesjoner hos immunsupprimerte.

Merking av biopsiglasset og remissen

Biopsiglassene må merkes godt med personalia og dato for prøvetakning. Remissen merkes tilsvarende og med rekurrent/kopimottakere. Dersom det sendes flere prøveglass må disse nummeres og i remissen må det bak nummereringen fremgå tydelig hvor biopsiene er tatt fra. Remissen må også angi den kliniske problemstillingen og hva man ønsker at patologen skal uttale seg om. Husk å merke remisse med «cito» ved mistanke om malignitet.

ATXP2		Tidl. prøvenr./lab utenfor	
Kliniske opplysninger			
Remisse: UC, tidligere venstresidig. Lenge fredelig, men nylig oppbluss, god respons på behandlingen. Koloskopi ua nå. 2)asc 4)transv 6)desc 7)sigmoid 8)rektum. Inflammasjon? Dysplasi??			
reparatet består av:		☐ CITO Tif:	
reparatet er lagt i: ☒ Formalin ☐ Glutaraldehyd ☐ Saltvann ☐ Annet		Til ☐ IF ☐ PCR Dato: 1/11-16	Rekvirerende lege: <i>U. Paulsen</i> (Bruk blokkbokstaver)
Hvor av svar sendes til navn Hjelp/Legekantor Sted r./sted		HPR-nr.	

Figur 16: eksempel på minimumsopplysninger i en remissetekst

Sikkerhet og risikofaktorer ved biopsitakning

Komplikasjoner i forbindelse med endoskopiske prosedyrer skjer hovedsakelig ved terapeutiske inngrep (ballongdilatasjon/polypektomi etc) og er ved rent diagnostiske prosedyrer svært lav. Sparsom selvbegrensende sivblødning er vanlig i forbindelse med biopsitakning.

Forsiktighet bør utvises ved biopsitakning hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser (drøft evt forbehandling med hematolog), trombocytopeni og hos pasienter som behandles med antikoagulasjon (det vises til egne retningslinjer).

Risikoen for perforasjon ved biopsitakning er også minimal, men forutsetter at det utøves forsiktighet ved fremføring av tangen. Spesielt bør man være forsiktig ved biopsitakning i colon hos pasienter med uttalt divertikulose.

For å best redusere risikoen for perforasjon når det tas biopsier, føre biopsitangen forsiktig ut av biopsikanalen med god visuell kontroll av lumen foran skoptuppen.

Om det oppstår en liten sivblødning i forbindelse med biopsitakning hos en pasient uten blødningsforstyrrelser eller antikoagulasjonsbehandling er det ikke grunn for bekymring. Slike blødninger stanser spontant.