

# *Επικαιροποιημένα Θέματα Παθολογικής Ανατομικής*

*Περιοδική ηλεκτρονική έκδοση Α΄ Εργαστηρίου  
Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ -  
Γ.Ν.Α «Λαϊκό»*



Αθήνα, Νοέμβριος 2020



# ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΟΔΟΝΤΩΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΥΠΟΔΩΝ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Νικόλαος Κατσούλας, Δημήτριος Γούτας, Στρατηγούλα Σακελλαρίου

Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ - «Λαϊκό» ΓΝΑ

Οι οδοντωτές αλλοιώσεις και πολύποδες του παχέος εντέρου έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την άλλοτε άλλης έκτασης οδοντωτή αρχιτεκτονική («serration») του επιθηλίου. Με τον όρο “οδόντωση” πρακτικά εννοούμε την πριονωτή ή αστεροειδή διαμόρφωση του αυλού της κρύπτης. Κατά το παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ορολογίες για τις εν λόγω βλάβες. Η προηγούμενη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ/WHO 2010) περιελάμβανε τον υπερπλαστικό πολύποδα (hyperplastic polyp-HP), το επίπεδο (άμισχο) οδοντωτό αδένωμα ή επίπεδο (άμισχο) οδοντωτό πολύποδα (sessile serrated adenoma/polyp – SSA/P) και το συμβατικό οδοντωτό αδένωμα (traditional serrated adenoma – TSA). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, νεότερα ερευνητικά δεδομένα ανέκυψαν στη διεθνή βιβλιογραφία αναφορικά με την παθογένεση και την εξέλιξη των οδοντωτών αλλοιώσεων και πολυπόδων. Η αναθεωρημένη ταξινόμηση όπως περιλαμβάνεται στην τελευταία έκδοση του ΠΟΥ (2019), θα περιγραφεί στο παρόν άρθρο.

Η 5<sup>η</sup> έκδοση του ΠΟΥ αναφορικά με τους όγκους του πεπτικού συστήματος (WHO Classification of Tumors of the Digestive System 5<sup>th</sup> edition, 2019) περιλαμβάνει στην κατηγορία των οδοντωτών αλλοιώσεων και πολυπόδων του παχέος εντέρου, τις κάτωθι παθολογικές οντότητες:

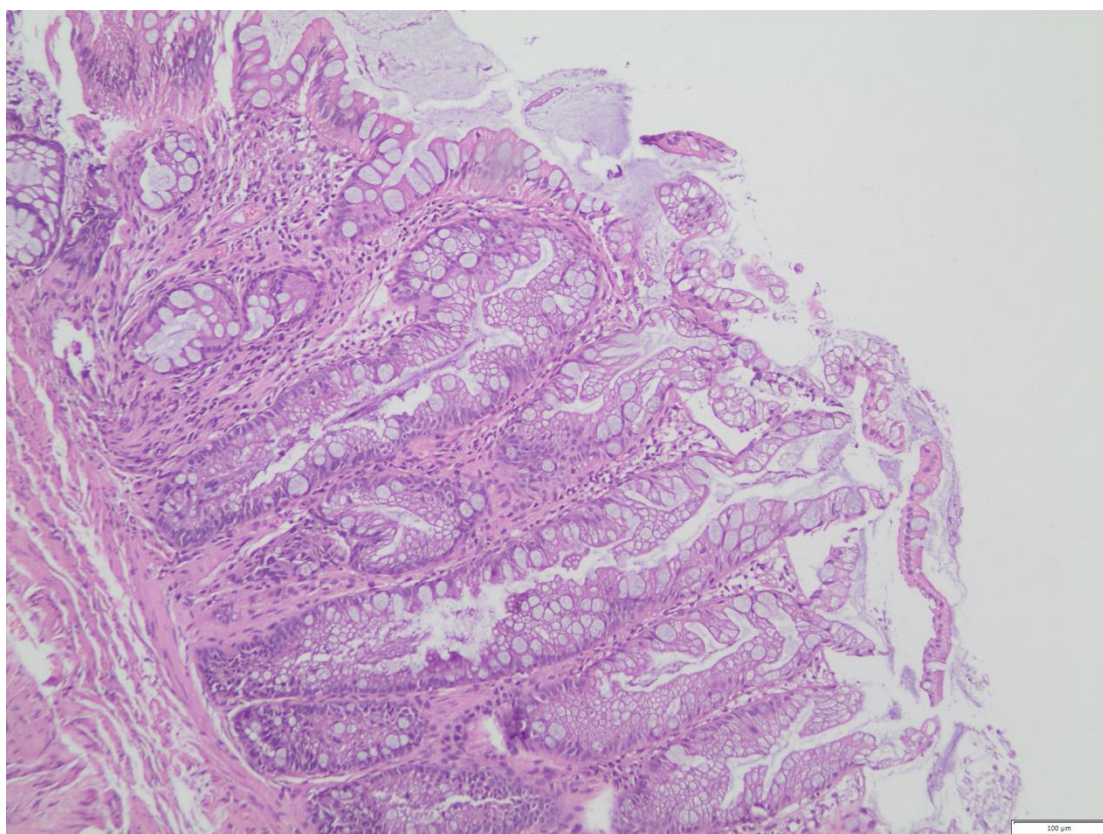
1. Υπερπλαστικός πολύποδας (HP)
2. Επίπεδη οδοντωτή αλλοίωση (sessile serrated lesion – SSL) και επίπεδη οδοντωτή αλλοίωση με δυσπλασία (sessile serrated lesion with dysplasia – SSLD)
3. Συμβατικό οδοντωτό αδένωμα (TSA)
4. Οδοντωτό αδένωμα μη ταξινομούμενο (unclassified).

## ΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΠΟΛΥΠΟΔΑΣ (HYPERPLASTIC POLYP)

Αποτελεί τη συχνότερα απαντώμενη οδοντωτή βλάβη του βλεννογόνου του παχέος εντέρου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ενδοσκοπικά εντοπίζεται συχνότερα στο αριστερό κόλον και το ορθό και είναι σχετικά μικρού μεγέθους. Χαρακτηρίζεται μικροσκοπικά από επιμήκυνση των κρυπτών και οδοντωτό σχήμα του αυλού τους στα ανώτερα 2/3 του μήκους τους. Οι κρύπτες είναι ευθείς και συμμετρικές μεταξύ τους, ενώ η όλη μορφολογία τους είναι «δίκην χωνιού» (προοδευτικά μειούμενη διάμετρος της κρύπτης από την κορυφή προς την βάση αυτής) (Εικ. 1). Στην τελευταία ταξινόμηση του ΠΟΥ διακρίνονται δύο υπότυποι του υπερπλαστικού πολύποδα:

- Ο μικροφουσαλιδώδης υπότυπος (microvesicular hyperplastic polyp – MVHP), ο οποίος χαρακτηρίζεται από κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα και πολλαπλά μικρά βλεννώδη κυστίδια στο κορυφαίο τμήμα του κυτταροπλάσματος καθώς και ποικίλο αριθμό καλυκοειδών κυττάρων. Η οδόντωση αφορά τα ανώτερα 2/3 των κρυπτών.
- Ο πλούσιος σε καλυκοειδή κύτταρα υπότυπος (goblet cell-rich hyperplastic polyp – GCHP), ο οποίος αποτελείται, ως επί το πλείστον, από καλυκοειδή κύτταρα, σε βαθμό που συχνά μπορεί να διαλάβει της προσοχής και να ερμηνευτεί ως επιθηλιακή υπερπλασία ή αντιδραστική αλλοίωση του βλεννογόνου. Η οδόντωση περιορίζεται σε επιφανειακές θέσεις των κρυπτών.

Να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η παραπάνω υποκατηγοριοποίηση του υπερπλαστικού πολύποδα δεν απαιτείται, επί του παρόντος, να αναγράφεται στην ιστολογική έκθεση, παρά το γεγονός ότι παρατηρούνται διαφορές σε μοριακό επίπεδο. Ειδικότερα, ο MVHP εμφανίζει μεταλλάξεις του *BRAF* στο 70-80% των περιπτώσεων, ενώ ο GCHP του *KRAS* σε ποσοστό 50%. Οι υπερπλαστικοί πολύποδες δεν εμφανίζουν σημαντικό δυναμικό κακοήθους εξαλλαγής και η ύπαρξή τους δεν επηρεάζει το πρόγραμμα ενδοσκοπικής επιτήρησης του ασθενούς.



Εικ. 1 Ιστολογική εικόνα υπερπλαστικού πολύποδα. Παρατηρείται η οδοντωτή μορφολογία του αυλού των ανωτέρων 2/3 της κρύπτης και η μορφολογία δίκην «χωνιού» (Αρχείο του Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 100).

### **ΕΠΙΠΕΔΗ (ΑΜΙΣΧΗ) ΟΔΟΝΤΩΤΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ (SESSILE SERRATED LESION WITH OR WITHOUT DYSPLASIA)**

Πρόκειται για τη δεύτερη σε συχνότητα οδοντωτή βλάβη του βλεννογόνου του παχέος εντέρου (15-20%), εντοπιζόμενη συχνότερα στο εγγύς (ανιόν-εγκάρσιο) κόλον ως άμισχες ή επίπεδες βλεννογονικές βλάβες, συνήθως άνω των 5χλ. σε μέγιστη διάμετρο. Σε ιστολογικό επίπεδο και εν αντιθέσει με την σχετικά ομοιόμορφη εικόνα των κρυπτών του υπερπλαστικού πολύποδα, η επίπεδη (άμισχη) οδοντωτή αλλοίωση χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών που πιθανολογείται ότι οφείλεται σε μεταβολή της θέσης της αναγεννητικής ζώνης. Πιο

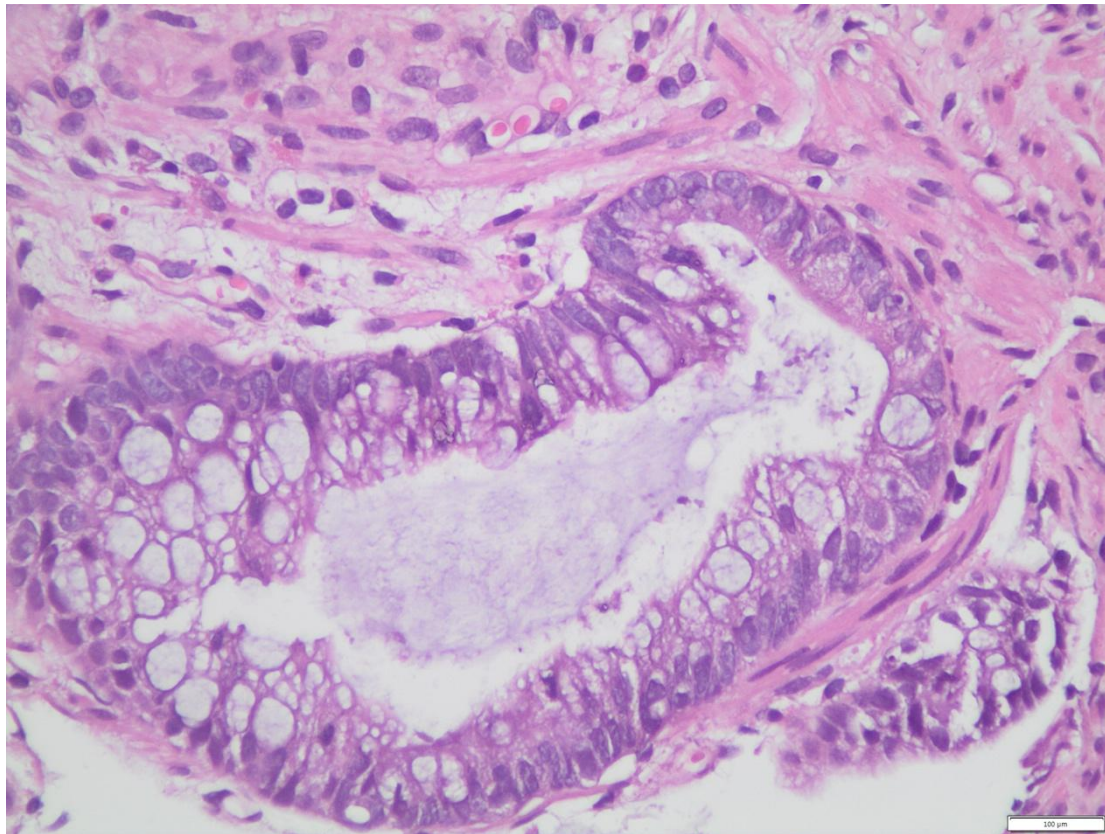
συγκεκριμένα, διαταραχή της κρυπτικής αρχιτεκτονικής σε μία επίπεδη οδοντωτή αλλοίωση ορίζεται η παρουσία τουλάχιστον ενός εκ των παρακάτω:

- οριζόντια μετατόπιση του βασικού τριτημορίου της κρύπτης προς τα πλάγια, κατά μήκος της βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας, δημιουργώντας τελικά εικόνα που θυμίζει L ή ανάστροφο T,
- διάταση του αυλού της κρύπτης από την κορυφή έως και τη βάση αυτής, σε αντίθεση με την προοδευτικά ελαττούμενη διάμετρο των κρυπτών στον υπερπλαστικό πολύποδα,
- επέκταση της οδόντωσης έως και το κατώτερο τριτημόριο της κρύπτης,
- ασύμμετρη ζώνη πολλαπλασιασμού, δηλαδή μετατόπιση της αναγεννητικής ζώνης (proliferative zone), από τη βάση όπου φυσιολογικά παρατηρείται στις μη-νεοπλασματικές κρύπτες, σε ανώτερες μοίρες του επιθηλίου της κρύπτης (βάσει της ανοσοϊστοχημικής χρώσης Ki-67).

Η διάγνωση της επίπεδης οδοντωτής αλλοίωσης προϋποθέτει, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του ΠΟΥ, την ύπαρξη τουλάχιστον μιας κρύπτης με αδιαμφισβήτη τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής, όπως ορίζεται ανωτέρω (Εικ 2).

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει για την περίπτωση της επίπεδης οδοντωτής αλλοίωσης με δυσπλασία. Η τελευταία εμφανίζεται ως καλά οριοθετημένη περιοχή εντός μιας επίπεδης οδοντωτής αλλοίωσης και χαρακτηρίζεται από αρχιτεκτονικές μεταβολές που περιλαμβάνουν λαχνωτή διαμόρφωση, επιμήκυνση, συνωστισμό και διακλάδωση των κρυπτών, παρουσία ηθμοειδών σχηματισμών και εξεσημασμένη ή αντίθετα, μειωμένη οδόντωση του αυλού συγκριτικά με την υπόλοιπη οδοντωτή αλλοίωση. Κυτταρολογικά, η δυσπλασία πιθανόν να είναι εντερικού τύπου όπως σε ένα σύνθηες αδένωμα ή οδοντωτού τύπου με υποστρόγγυλους άτυπους πυρήνες, προβάλλον πυρήνιο, πολυάριθμες μιτώσεις και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Σπανιότερα η δυσπλασία μπορεί να είναι ήπια. Η απώλεια της έκφρασης της πρωτεΐνης MLH1 στη δυσπλαστική περιοχή μια επίπεδης οδοντωτής αλλοίωσης αποτελεί ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό και μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις που οι δυσπλαστικοί χαρακτήρες είναι ιδιαίτερα ήπιοι. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο εύρημα δεν χαρακτηρίζει όλα τα δυσπλαστικά πρότυπα. Επιπλέον, λόγω της ετερογένειας των δυσπλαστικών χαρακτήρων στην επίπεδη οδοντωτή αλλοίωση με δυσπλασία, κρίνεται επισφαλής η διαβάθμιση της δυσπλασίας σε χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη, αντίθετα με αυτό που εφαρμόζεται στα συνήθη

αδενώματα του παχέος εντέρου. Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, η επίπεδη οδοντωτή αλλοίωση με δυσπλασία θεωρείται ότι αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο στη διαδικασία της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου μεταξύ της επίπεδης οδοντωτής αλλοίωσης χωρίς δυσπλασία και του αδενοκαρκινώματος.

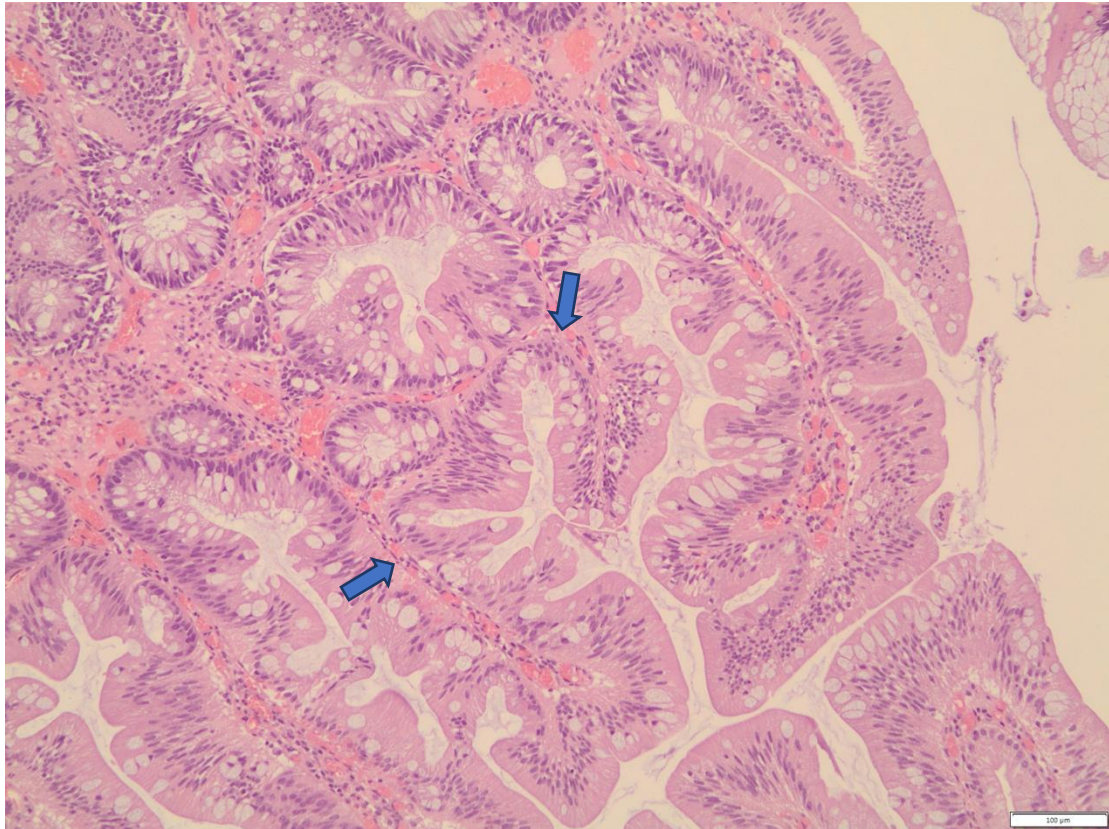


Εικ. 2 Κρύπτη επίπεδης (άμισχης) οδοντωτής αλλοίωσης χωρίς δυσπλασία. Παρατηρείται η διάταση του αυλού της κρύπτης και η οδόντωση του επιθηλίου σε όλο το μήκος αυτής καθώς και η οριζόντια μετατόπιση του κατώτερου τριτημορίου ως προς την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα (Αρχείο Α' Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ400).

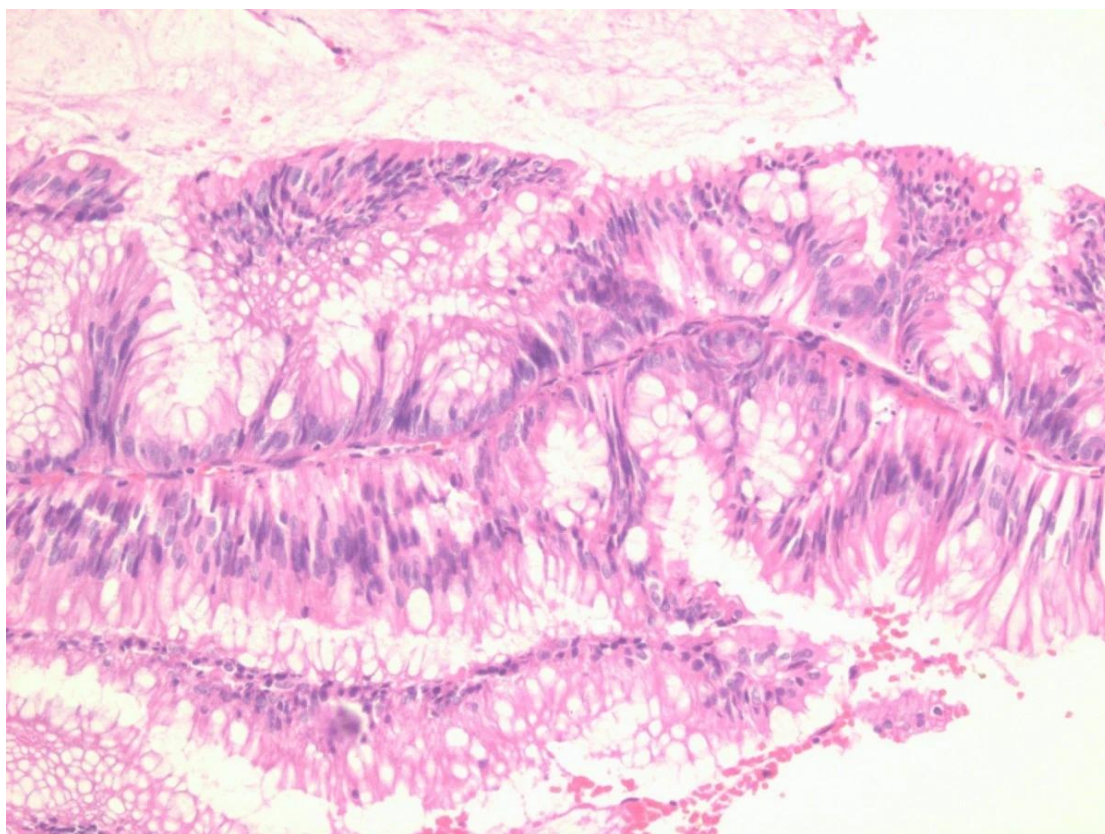
## ΣΥΜΒΑΤΙΚΟ ΟΔΟΝΤΩΤΟ ΑΔΕΝΩΜΑ

Η σπανιότερη εκ των οδοντωτών αλλοιώσεων (1-6%), εμφανίζεται κλινικά ως ευμεγέθης, συνηθέστερα έμμισχος πολύποδας στο αριστερό κόλον και το ορθό και, σπανιότερα, ως επίπεδη αλλοίωση στο δεξιό κόλον. Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από τα εξής μορφολογικά ευρήματα:

- υψηλά κυλινδρικά κύτταρα, έντονα ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και επιμηκυμένοι πυρήνες με ψευδοστιβάδωση,
- σχισμοειδής οδόντωση, όμοια με αυτή που παρατηρείται στον φυσιολογικό βλεννογόνο του λεπτού εντέρου,
- σχηματισμός έκτοπων κρυπτών (επιθηλιακές εκβλαστήσεις), η βάση των οποίων δεν επεκτείνεται έως τη βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα (Εικ. 3, 4).



Εικ. 3 Ιστολογική εικόνα συμβατικού οδοντωτού αδενώματος. Παρατηρείται σχηματισμός έκτοπων κρυπτών, η βάση των οποίων δεν επεκτείνεται στη βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα (βέλος)(Αρχείο Α' Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ100).



Εικ. 4. Συμβατικό οδοντωτό αδένωμα σε μεγαλύτερη μεγέθυνση. Παρατηρείται η έντονη ηωσινοφιλία και η ψευδοστιβάδωση των επιθηλιακών κυττάρων (*Ευγενική παραχώρηση της συναδέλφου παθολογοανατόμου, επιστημονικής συνεργάτιδας του Εργαστηρίου, Α. Σουρλά, Α-Η Χ200*).

Περιοχές έκδηλης δυσπλασίας μπορεί να παρατηρηθούν και σε αυτή την κατηγορία οδοντωτών αλλοιώσεων. Η δυσπλασία μπορεί να είναι εντερικού τύπου ή οδοντωτή όπως περιγράφηκε παραπάνω και διαφέρει από τις τυπικές κυτταρολογικές αλλοιώσεις του συμβατικού οδοντωτού αδενώματος, οι οποίες θεωρούνται απότοκες γήρανσης (senescence). Η παρουσία έκδηλης δυσπλασίας πρέπει να αναφέρεται στην ιστολογική έκθεση, καθώς υποδηλώνει προχωρημένη αλλοίωση. Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνεται σε περίπτωση υψηλόβαθμης δυσπλασίας.

Συμπερασματικά, οι ανωτέρω περιγραφείσες παθολογικές οντότητες τοποθετούνται στο φάσμα της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου από οδοντωτές βλάβες (serrated pathway of colorectal cancer). Η παρουσία δυσπλασίας στην επίπεδη οδοντωτή αλλοίωση και στο συμβατικό οδοντωτό αδένωμα συνιστούν προχωρημένες, μορφολογικά και μοριακά, αλλοιώσεις που τείνουν προς το κακόηθες

άκρο του φάσματος, επιβάλλοντας επαγρύπνηση και τακτική ενδοσκοπική παρακολούθηση του ασθενούς.

#### **ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. WHO Classification of Digestive Tumors, 5<sup>th</sup> ed, 2019, 163-169.
2. Dhillon AS, Ibraheim H, Green S, Suzuki N, Thomas-Gibson S, Wilson A. Curriculum review: serrated lesions of the colorectum. *Frontline Gastroenterol.* 2019;11:243-248.
3. Kim JH, Kang GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum. *J Pathol Transl Med.* 2020;54:276-289.