

Original-Titel

Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma

Autoren:

Mark Bettington et al., Gut 2015;0:1–10. doi:10.1136/gutjnl-2015-310456

Kommentar:

Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Institut für Pathologie, Bochum 16.11.2015

Sessile serratierte Adenome (SSA) des Kolorektums haben typischerweise eine Größe von >5 mm, liegen im rechtsseitigen Kolon und sind flach erhaben, ragen also nicht polypös in das Darmlumen vor. Endoskopisch sind die SSA relativ schwierig zu erkennen und grenzen sich durch eine aufgelagerte Schleimschicht von der Umgebung ab. Aufgrund der Morphologie und der Lokalisation könnten sie eine wesentlich Ursache der Intervallkarzinome darstellen.

Inzwischen ist unbestritten, dass das SSA eine Vorläuferläsion des serratierten Karzinogenesewegs darstellt. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen hyperplastischen Polypen und SSA stützt sich auf ein typisches Gesamtbild mit charakteristischen SSA-Kriterien wie L- und T-förmigen Verzweigungen an der Kryptenbasis, einer Serratierung bis zur Kryptenbasis, dem Vorliegen dilatierter, basal oft eckiger Krypten und gelegentlichem Vorkommen von unter die Lamina muscularis mucosae reichenden „invertierten Krypten“.

Traditionelle serratierte Adenome (TSA) sind im Gegensatz zu den SSA polypoid in das Darmlumen vorspringende Läsionen. Sie verbinden die sägezahnartige Architektur hyperplastischer Polypen mit der intraepithelialen Neoplasie der klassischen Adenome. Sie machen etwa 1 % aller kolorektalen Adenome aus und sind überwiegend im linksseitigen Kolon und im Rektum lokalisiert. TSA zeichnen sich molekular durch eine hohe Frequenz von KRAS-Mutationen aus.

Unter dem Begriff gemischter Polyp wird eine heterogene Gruppe von Läsionen subsumiert, die sowohl Anteile von serratierten Adenomen, hyperplastischen Polypen als auch klassischen tubulären, tubulovillösen oder villösen Adenomen enthalten kann.

In den letzten Jahren wurde aufgrund molekulargenetischer Befunde evident, dass neben der Adenom-Karzinom-Sequenz weitere Pfade bestehen, zum einen der serratierte Karzinogeneseweg, als dessen Vorläuferläsion die relativ neue Entität des sessilen serratierten Adenoms (SSA) betrachtet wird, zum anderen ein Mischtyp, der molekulare Charakteristika der beiden anderen Karzinogenesewege vereint und dessen Vorläuferläsionen das traditionelle serratierte Adenom (TSA) oder villöse Adenome sein können. Die primäre Schlüsselmutation für die alternative serratierte Route liegt im BRAF-Gen mit Störung der Apoptose der Kryptenepithelien, gefolgt von einer Seneszenz mit epigenetischen Promotor(CpG)-Methylierungen und konsekutiven Genausfällen (z. B. hMLH1, MGMT, p16) und der Entwicklung einer meist hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H).

Die Frage, welche molekularen Eigenschaften sessile serratierte Adenome mit Dysplasien oder Karzinomen aufweisen, wird von Bettington und Mitarbeitern an 137 SSAs untersucht, die eine "Dysplasie", bzw. ein Karzinom aufwiesen, die prospektiv gesammelt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Arbeit betrug 75 Jahre.

Insgesamt wurden 36 sessile serratierte Adenome mit Dysplasien, 31 sessile serratierte Adenome mit Dysplasie und Karzinom sowie zehn sessile serratierte Adenome mit Karzinom

Kommentar Expertenbeirat



untersucht. 86,5% aller Läsionen waren proximal lokalisiert, im Median betrug die Größe des Polypen 9 mm.

Eine BRAF-Mutation wurde in 92,7% nachgewiesen, 94% aller Läsionen zeigten eine CpG-Island Methylator Phenotype (CIMP) Alteration.

Ein Mismatch-Repair-Gen-Defekt, analysiert durch MLH1-Immunhistochemie, wurde in 74 Läsionen gefunden, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patientinnen und bei Läsionen, die im proximalen Kolon lokalisiert waren.

Die Autoren schlussfolgern einerseits aus ihren Daten, dass SSAs mit Dysplasie oder Karzinom häufig sehr kleine Läsionen sind (kleiner als 1 cm). Darüber hinaus sind signifikant ältere Patienten betroffen - die untersuchten Patienten waren im Durchschnitt 17 Jahre älter als die "Dysplasie-freien" SSA.

Aus dem höheren Lebensalter schlussfolgern die Autoren weiter, dass offenbar ein Zeitraum von 17 Jahren benötigt wird, bis aus einem SSA ein "high grade SSA" mit Karzinom wird.

Es handelt sich um eine aufwendige, molekularpathologische Analyse an sehr seltenen Läsionen. Dies wird insbesondere dadurch unterstrichen, als dass nicht nur SSA mit Dysplasien, sondern auch SSA mit Dysplasie und / oder Karzinomen untersucht wurden. Die Rationale dieser "Selektion" bleibt dem Leser verborgen. Die histologischen Abbildungen lassen die entsprechende Detailverliebtheit vermissen.

Die Größe der Läsionen von durchschnittlich 9mm scheint eine Subgruppe von SSA abzubilden, die einen aggressiven Geno- und Phänotyp besitzt.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass in sehr seltenen Fällen auch kleine SSA high grade Läsionen darstellen können.