

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**(K)Eine Verwirrung um serratierte
Kolonpolypen**

Vieth M, Langner C

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (4), 7-12

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

(K)Eine Verwirrung um serratierte Kolonpolypen

M. Vieth¹, C. Langner²

Kurzfassung: Die Adenom-Karzinom-Sequenz im Kolon gilt zwar auch noch für nicht-polypoiden Läsionen, ist jedoch um die serratierten Läsionen ergänzt worden. Serratierte Läsionen lassen sich unterteilen in die Gruppe der zumeist harmlosen, im linken Hemikolon vorkommenden hyperplastischen Polypen, die im distalen Kolon bei älteren Patienten vorkommenden traditionellen serratierten Adenome und die Entität der relativ neuen sessilen serratierten Läsionen/Adenome vor allem im rechten Hemikolon. Der Polypen- und der Adenombegriff sind im Zusammenhang mit diesen Läsionen falsch, da zumeist lediglich eine flache schleimbedeckte Erhabenheit vorliegt, ohne dass zytologisch eine Neoplasie nachgewiesen werden kann. Dies bedeutet nichts anderes, als dass der von einigen gebrauchte Polypenbegriff nicht angebracht und darüber hinaus auch der Begriff des Adenoms in diesem Zusammenhang nicht gerechtfertigt ist. Vielmehr handelt es sich um strukturelle Veränderungen mit einem bis dato noch nicht ganz klaren Entartungsrisiko. Die sessilen serratierten Polypen machen > 10 % aller Kolonläsionen aus, sollen für 50 % der so genannten Inter-

vallkarzinome verantwortlich sein und können relativ schnell maligne transformieren. Laut den S3-Leitlinien der DGVS wird die komplette Abtragung empfohlen. Leider besteht in Bezug auf die diagnostische Sicherheit noch erheblicher Nachholbedarf bei vielen Gastroenterologen und Pathologen. Für die Pathologen gilt es, möglichst auf internationaler Ebene Konsensuskonferenzen zu halten, um klinische Fragen, wie die Häufigkeit der Entartung zu beantworten und prädiaktive Faktoren zu finden.

Schlüsselwörter: Polypen, Kolon, Karzinom, serratiert, Adenom

Abstract: No Confusion Regarding Serrated Colonpolyps. The emerging role of non-polypoid precursors of colorectal cancer has challenged the classical adenoma-carcinoma-sequence. The group of serrated lesions has been added to the classical sequence. Serrated lesions of the colon can be subdivided into the mostly harmless hyperplastic polyp mainly found in the left hemicolon, the traditional serrated adenoma in the distal

colon of elderly patients and the relatively new entity of sessile serrated lesions/adenomas. These lesions are often erroneously referred to as polyps. This is wrong since these lesions do not represent polyps but flat lesions with a mucous cap. The term "adenoma" is not correct, either, since these sessile serrated lesions show structural abnormalities but no cytological neoplasia and thus are no adenomas. The exact risk of malignant transformation is not clear at the moment. Sessile serrated lesions account for >10 % of all colon lesions and are believed to be responsible for 50 % of so-called interval carcinomas and some seem to show a very fast malignant transformation. According to the S3 DGVS guidelines, these lesions should be completely removed. Due to the diagnostic inconsistencies of gastroenterologists and pathologists international consensus meetings are needed to answer the clinical questions on frequency of malignant transformation and to identify predictive factors.

J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8 (4): 7–12.

Key words: polyps, colon, carcinoma, serrated, adenoma

■ Einleitung

Die Adenom-Karzinom-Sequenz gilt immer noch! Es besteht kein Zweifel daran, dass die Mehrzahl der kolorektalen Karzinome noch immer diesem klassischen Weg der Entstehung folgt [1–5]. Nicht zuletzt durch die Beobachtung so genannter Intervallkarzinome, die vor allem im rechten Hemikolon auftreten, ist hinterfragt worden, ob wirklich in allen Fällen Adenome die Vorläuferläsionen des kolorektalen Karzinoms darstellen. Mittlerweile ist klar, dass auch serratierte Läsionen zu Neoplasien führen können [6]. Der häufigste Vertreter der serratierten Läsionen ist der hyperplastische Polyp, der im linken Hemikolon zumeist klein und multipel vorkommen kann und fast immer als harmlose Läsion einzustufen ist. Der hyperplastische Polyp wird auch metaplastischer Polyp genannt, da in Bezug auf seine Schleimproduktion eine gastrale Metaplasie der Kolonschleimhaut vorliegt [7]. Ein weiterer, schon länger bekannter Vertreter der Gruppe der serratierten Läsionen im Kolon ist das (traditionelle) serratierte Adenom. Diese Läsion kennen wir seit 1990. Longacre und Fenoglio-Preiser [8] führten diesen Begriff für Polypen ein, die eine serratierte (sägezahnartige) Drüsenmorphologie aufweisen und gleichzeitig zweifelsfrei eine intraepitheliale Neoplasie zeigen, und

zwar zytologisch den klassischen Adenomen ähnlich. Diese Polypen sind meist gestielt und finden sich im Routineuntersuchungsgut zumeist im linken Hemikolon, in der Regel bei älteren Patienten.

1996 wurde durch Torlakovic et al. [9] gezeigt, dass Patienten mit hyperplastischer Polyposis ein eindeutig erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome aufweisen und zwar insbesondere im rechten Hemikolon. Als unmittelbare Vorläuferläsion wurden flache, breitbasige hyperplastische Polypen identifiziert, die morphologisch zwischen den gewöhnlichen hyperplastischen Polypen des linken Hemikolons und den (traditionellen) serratierten Adenomen standen. Als besonderes Kennzeichen liegt eine abnorme basale Proliferation vor. Üblicherweise proliferieren die Drüsenläsionen im Magen-Darm-Trakt zum Lumen hin. Diese „neuen“ Polypen zeigen jedoch gleichzeitig eine Proliferation nach oben zum Lumen und nach basal zur Muscularis mucosae. Aus Platzgründen bleibt den Drüsen an der Basis nur der Weg des seitlichen Wachstums, da die Muscularis mucosae im Allgemeinen ein direktes Einwachsen in die Submukosa verhindert.

Interessant war, dass Jass et al. [10] derartige Läsionen auch bei Patienten ohne syndromatischen Hintergrund identifizieren konnten. Zuerst fand diese neue Polypenentität keine große Beachtung in der Literatur. Erst als Jass diese Läsionen als „sessile serratierte Adenome“ bezeichnete [11] und auch die genetischen Veränderungen bis hin zum Karzinom klären konnte, wurde diese neue Polypenentität zu einem teilweise auch sehr kontrovers diskutierten Thema auf vielen gastroenterologischen Veranstaltungen. Die Diskussion wurde

Eingegangen am 2. November 2009; angenommen nach Revision am 17. Dezember 2009; Pre-Publishing Online am 13. April 2010

Aus dem ¹Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth, Deutschland, und dem ²Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Michael Vieth, Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth, D-95445 Bayreuth, Preuschwitzer Straße 101; E-Mail: vieth.lkpathol@uni-bayreuth.de

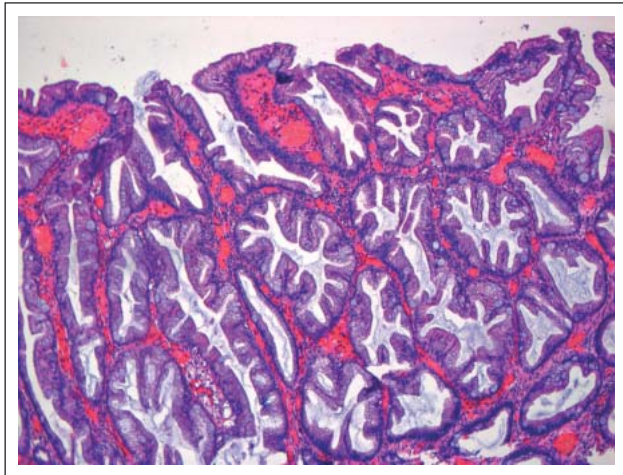


Abbildung 1: Hyperplastischer Polyp. Typische sägezahnartige Auffaltung des Epithels in das Lumen (HE x 40).

dadurch angeheizt, dass man davon ausgeht, dass sich zwischen 10 und 20 % aller kolorektalen Karzinome auf dem Boden serratierter Läsionen entwickeln. Die besondere Problematik liegt darin, dass diese sessilen serratierten Adenome eben keine zytologisch nachweisbare intraepitheliale Neoplasie (Dysplasie) so wie die zuvor beschriebenen, traditionellen serratierten Adenome aufweisen. Aus diesem Grund können diese Läsionen auch nicht ohne Weiteres der Gruppe der neoplastischen Kolonpolypen zugeordnet werden, sondern sie zeichnen sich durch ihre strukturelle Besonderheit aus, wobei die Übergänge zu hyperplastischen Polypen und traditionellen serratierten Adenomen (die eine echte zytologische Neoplasie darstellen) fließend sein können. Der „Adenombegriff“ wurde deshalb des Öfteren hinterfragt. Anlässlich einer internationalen Konsensuskonferenz in Kyoto hat man unter Beteiligung des kürzlich verstorbenen Jeremy Jass vorgeschlagen, diese Läsionen fortan als „sessile serratierte Läsionen“ zu bezeichnen [2, 11, 12]. Die europäischen Leitlinien zum kolorektalen Karzinom-Screening greifen diese Diskussion auf.

Gerade durch die Unsicherheiten in der Namensgebung wurde viel Verwirrung ausgelöst. Der folgende Artikel soll helfen, diese Verwirrung zu lösen und praktische Tipps für den Umgang mit diesen Läsionen liefern.

■ Die molekularen Modelle des kolorektalen Karzinoms

Es ist bekannt, dass sich kolorektale Karzinome durch ein Mehrschrittmmodell verschiedener genetischer und epigenetischer Veränderungen [10, 13, 14] entwickeln.

Genetische Alterationen

- Chromosomale Instabilität (CIN) entsteht nach einer Mutation des APC-Tumorsuppressorgens mit Unterbrechung der Wnt-Signalwege und betrifft Teile von oder komplette Chromosomen. Dies führt in der Folge zu Aneuploidie und Aktivierung von Onkogenen (KRAS, BRAF) oder Inaktivierung von weiteren Suppressorgenen (TP53). CIN wird entweder als vorhanden oder nicht vorhanden eingeteilt (CIN-positiv oder CIN-negativ).

- Mikrosatelliteninstabilität (MSI oder MIN) entsteht nach einer inaktivierenden Mutation in Mismatch-Reparaturgenen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) und führt zu nicht korrigierten Mutationen und/oder Deletionen in für die Tumorentwicklung entscheidenden so genannten Zielgenen („Target“-Genen). Die MSI wird in nicht vorhanden (mikrosatellitenstabil bzw. MSS), hochgradig (MSI-high) oder geringgradig (MSI-low) eingeteilt.

Epigenetische Alterationen

Diese basieren auf einer Hypermethylierung der Promotorregion verschiedener Gene (CIMP). Dieser Hypermethylierungs-Phänotyp ist direkt an eine initiale Mutation des BRAF-Onkogens gebunden. Ein hoher Grad einer aberranten Promotor-Hypermethylierung führt zur Abschaltung zahlreicher Gene, insbesondere dem Methylguanin-DNA-Methyltransferase- (MGMT-) DNA-Reparaturgen. Der CIMP-Phänotyp wird unterteilt in negativ (CIMP-negativ), hochgradig (CIMP-high) oder geringgradig (CIMP-low) [15].

Genomische Profile

Kolorektale Karzinome kann man beispielsweise anhand ihrer Morphologie unterscheiden (z. B. muzinöses Karzinom vs. tubuläres Adenokarzinom). Diese Unterscheidung anhand der Morphologie ist jedoch unsicher, was die genaue Unterscheidung serratierter vs. nicht-serratierter Karzinome betrifft, da bei fortgeschrittenen Karzinomen oft die initialen Veränderungen nicht mehr beurteilbar sind. Genomische Profile können in dieser Situation helfen, eine Unterscheidung zu erreichen [10]. Diese Unterscheidung kann natürlich auch auf Vorläuferläsionen angewendet werden. Bei kolorektalen Karzinomen sind vor allem CIN, MSI, CIMP und die initialen Mutationen der KRAS- und BRAF-Onkogene wichtig [15–23]. Ein CIMP-high-Status genau wie der MSI-high-Status ist mit einer besseren Prognose vergesellschaftet [23]. Die Kombination „CIMP-high, MSI-high, BRAF-Mutation“ lässt den Schluss auf das Vorliegen einer serratierter Läsion zu. Das Profil „CIMP-negativ, MSS, CIN“ hingegen lässt den Schluss auf eine nicht-serratierte Läsion zu.

■ Nicht-neoplastische serratierte Läsionen

Hyperplastischer Polyp

Hyperplastische Polypen (HP) sind die häufigsten Polypen im Kolon (Abb. 1). Durch ihre Sägezahnmorphologie gehören die HP zu den serratierten Polypen. Alle serratierten Läsionen haben eine gemeinsame Grundstruktur: In der oberen Hälfte der Schleimhaut zeigen sie die typische sägezahnartige Epithelaufwerfung innerhalb der Drüsenschläuche und sind durch Mutationen des BRAF-Gens charakterisiert [23–30]. Wesentlich häufiger im rechten als im linken Hemikolon können HP den Ausgangspunkt für einen alternativen Weg von nicht-neoplastischem Gewebe hin zur Entwicklung neoplastischer Läsionen bilden. Die Mehrzahl der HP vor allem im linken Hemikolon geht jedoch nicht in eine Neoplasie über.

Die Wachstumsrichtung bestimmt bei den HP die Morphologie: polypös (gestielt oder breitbasig) oder nicht polypös (flach erhaben, flach oder eingesenkt) [27, 28]. Die Mehrzahl der HP ist klein (< 10 mm Durchmesser), mit Serratierung be-

grenzt auf die obere Hälfte der Schleimhaut ohne gesteigerte Proliferation und ohne Zelltypen in den basalen Anteilen. Mehrere histologische Subtypen wurden beschrieben, allerdings mit hoher Interobserver-Variation, sodass zurzeit auf eine Subklassifikation in mikrovesikuläre („microvesicular“), becherzellreiche („goblet-rich“) und muzinarme („mucin-poor“) Varianten verzichtet wird. Wesentlich seltener sind große HP, die durch verstärkte Serratierung, Dilatation der Krypten und auch seitliche Ausdehnung der Krypten gekennzeichnet sind.

Hyperplastische Polypose

Diese Diagnose wird immer dann gestellt, wenn > 30 HP im Kolon oberhalb des Sigmas diagnostiziert werden, wenn > 5 HP > 1 cm vorliegen oder wenn HP bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit hyperplastischer Polypose diagnostiziert werden [31]. Das erhöhte Risiko kolorektaler Karzinome bei hyperplastischer Polypose hängt zum einen von gleichzeitig vorhandenen Adenomen oder von HP mit atypischer Struktur (entsprechend den sessilen serratierten Läsionen) ab. Eine attenuierte Form einer familiären (adenomatösen) Polypose, bedingt durch eine bi-allele Mutation des MUTYH-Gens, ist in der Hälfte der Fälle mit einer hyperplastischen Polypose vergesellschaftet [32]. Interessanterweise behalten HP in dieser Form einer gemischten hereditären Polypose ihre übliche harmlose Struktur ohne Zeichen einer gesteigerten Proliferation und ohne Atypien. Das Entartungspotenzial der HP ist zu vernachlässigen, wenn kleine Läsionen im distalen Kolon vorliegen. HP sind nicht-neoplastische Polypen. Sehr große HP > 1 cm im rechten Hemikolon werden als „Borderline-Läsionen“ angesehen, weil sie ein Risiko der Neoplasieentwicklung und damit nachfolgend auch der malignen Entartung (mutmaßlich über die Entwicklung sessiler serratierten Läsionen) bergen.

Hyperplastischer „aberrant crypt focus“ (ACF)

Der serratierte (metaplastische) Subtyp der ACF ist der monokryptale Vorläufer des HP und anderer serratierten Läsionen. Serratierte ACF sind durch sägezahnartige Krypten mit erweiterten Lumina in der luminalen Hälfte der Schleimhaut und eine regelrechte Proliferation in der basalen Hälfte der Mukosa gekennzeichnet. Die Serratierung soll durch eine Reifungsstörung in Sinne einer verzögerten Zellausreifung nach apikal zustande kommen. Hinzu kommt eine Reduzierung der Apoptose bei Hemmung von Fas (CD95). Der Fas-Rezeptor ist ein oberflächlicher transmembranöser Rezeptor des Tumornekrosefaktors (TNF), der normalerweise die Apoptose aktiviert. Mutationen von KRAS und BRAF sind oft schon in diesem Stadium nachweisbar, jedoch ohne Mutation des bei klassischen Adenomen mutierten APC-Gens. Daneben gibt es noch so genannte dysplastische ACF, die Ausgangspunkt für die klassischen Adenome mit APC-Mutation sind.

Sessile serratierte Läsion

Der Ausdruck „sessile serratierte Läsion“ ist momentan in der Diskussion und synonym mit dem Begriff „sessiles serratiertes Adenom“ zu sehen. Die Bezeichnung „Adenom“ erscheint für diese Läsionen nicht gerechtfertigt, da diese Läsionen strukturelle Veränderungen, jedoch keine klassische, zytologisch nachweisbare intraepitheliale Neoplasie (Dysplasie) aufweisen (Abb. 2). Ein weiterer, in der Diskussion stehender Ausdruck ist der des „sessilen serratierten Polypen“. Dieser Begriff soll-

te immer dann verwendet werden, wenn man nicht mit Sicherheit zwischen einem HP oder einer sessilen serratierten Läsion/Adenom unterscheiden kann; insbesondere dann, wenn keine vollständige Abtragung (Polypektomie), sondern nur eine Biopsie vorliegt. Nach Angaben von Kollegen aus den USA wird dort diese Diagnose in etwa 20 % der Fälle gestellt.

Der Pathologe sollte jedoch immer bemüht sein, eine klare (korrekte) Diagnose zu stellen, und gegebenenfalls dem Gastroenterologen einen Vorschlag unterbreiten, wenn dies nicht sicher möglich sein sollte. Insofern muss die Verwendung der Diagnose „sessiler serratierten Polyp“ kritisch gesehen werden, ihre Verwendung muss die Ausnahme bleiben. Die Mehrzahl der sessilen serratierten Läsionen ist sehr flach und nicht polypoid, weswegen die Bezeichnung „Polyp“ bei der Diagnose „sessiler serratierten Polyp“ ebenfalls umstritten ist. Das typische morphologische Erscheinungsbild der sessilen serratierten Läsion ergibt sich aus ihrer komplexen Kryptenarchitektur mit Dilatation und basaler seitlicher Expansion, des Öfteren auch Pseudoinvasion (so genannte Herniation) in die Submukosa, ohne dass ein invasives Karzinom vorliegt. Die erhöhte Schleimproduktion führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer Schleimkappe, die endoskopisch gesucht werden sollte und nicht mit einer Restverschmutzung des Kolons verwechselt werden darf. Sessile serratierte Läsionen finden sich eher im proximalen Kolon, und eine BRAF-Mutation findet sich häufiger als bei den traditionellen serratierten Adenomen [33]. Obwohl keine zytologische Atypie oder intraepitheliale Neoplasie vorliegt, weisen sessile serratierte Läsionen ein signifikant erhöhtes Risiko der malignen Entartung auf und sollten deshalb immer komplett abgetragen und nicht biopsiert werden.

Bislang wurden diese Läsionen entweder als gewöhnliche HP oder als tubulovillöse Adenome fehlgedeutet. Im Jahr 2008 wurde von der „AG Gastroenterologische Pathologie“ der „Deutschen Gesellschaft für Pathologie“ unter Beteiligung deutscher und österreichischer Pathologen ein Konsensusprozess für den deutschsprachigen Raum zur Festsetzung diagnostischer Kriterien initiiert; dieser Prozess ist noch nicht abgeschlossen. Die S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms der „Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen“ (DGVS) [34] ist die einzige Leitlinie im deutsch-

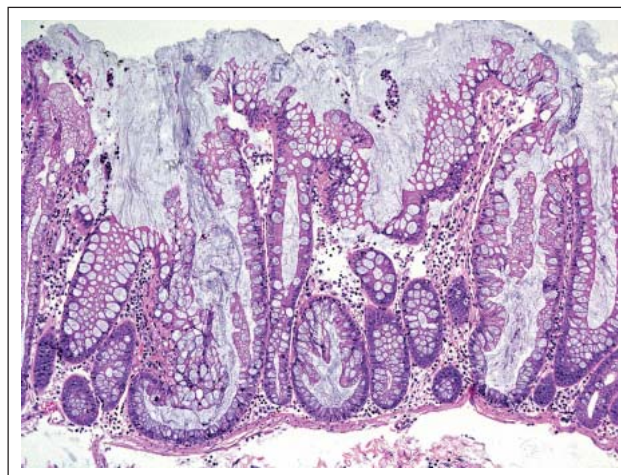


Abbildung 2: Sessile serratierte Läsion/Adenom mit sägezahnartiger Morphologie des Epithels, L-förmiger basaler Konfiguration der Drüsenschläuche durch eine erhöhte basale Proliferation und exzessiver Schleimproduktion. Die verstärkte Schleimbildung führt zu der typischen, endoskopisch sichtbaren Schleimkappe (HE x 40).

(K)Eine Verwirrung um serratierte Kolonpolypen

Tabelle 1: Häufigkeiten und Entartungsrisiko kolorektaler Polypen [34]

Polypenart/Polypose	Häufigkeit	Entartungsrisiko
Hyperplastischer Polyp	> 85 %	praktisch nicht
Hyperplastische Polypose	selten	50 %
Adenome	55 %	bis 35 % wenn > 1 cm
Tubulär	63 %	
Villös	11 %	
Tubulovillös	26 %	
Familiäre adenomatöse Polypose	1 %	100 %
Traditionelle serratierte Adenome	1 %	geschätzt < 5 %
Sessile serratierte Läsionen/ Adenome	11 %	geschätzt < 5 %
Juvenile Polypose	< 1 %	20–60 %
HNPPC	5 %	80 %

sprachigen Raum, die bereits die sessilen serratierten Läsionen/ Adenome enthält und Therapie und Follow-up wie bei klassischen Adenomen empfiehlt, also vollständige Polypektomie und Kontrolle nach 3 Jahren. Ungefähr 15–20% aller Kolonkarzinome, vorwiegend im rechten Hemikolon, sollen aus sessilen serratierten Läsionen (und traditionellen serratierten Adenomen) entstehen. Der Anteil der serratierten Karzinome im distalen Kolon ist wesentlich kleiner [35]. Man nimmt an, dass eine von 25 sessilen serratierten Läsionen entartet [36]. Die Häufigkeit sessiler serratiertes Läsionen wird in prospektiven Studien mit 9–11% aller Kolonpolypen angegeben [37, 38]. Zum Entartungsrisiko und den Kontrollintervallen siehe Tabellen 1 und 2.

■ Neoplastische serratierte Läsionen

Gemischter Polyp

Gemischte Polypen enthalten Anteile serratiertes Läsionen und adenomatöser Polypen. Für den deutschsprachigen Raum wurde beschlossen, dass in der Diagnose die vorliegenden Anteile angegeben werden sollen und in Klammern der Begriff „gemischter Polyp“ verwendet wird. Diese Polypen stellen ganz offensichtlich eine Zwischenstufe zwischen einer sessilen serratierten Läsion und einem traditionellen serratierten oder auch einem klassischen (tubulären, tubulovillösen oder villösen)

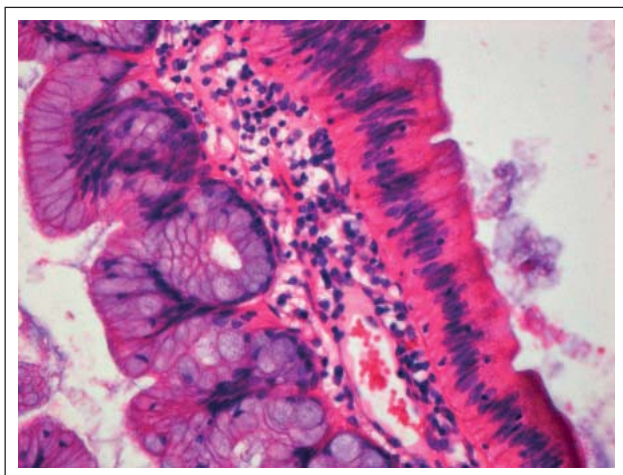


Abbildung 3: Traditionelles serratiertes Adenom mit eosinophilem Zytoplasma, palisadenartig angeordneten, basalen hyperchromatischen Zellkernen (rechte Bildhälfte) und so genannten Mikroacini mit Ausbildung kleinster lateraler Aussprossungen der Drüsenschläuche (linke Bildhälfte) (HE 200x).

Tabelle 2: Kontrollintervalle basierend auf der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Aktualisierung 2008, DGVS und andere deutsche Fachgesellschaften) [34]

Polyp	Kontrollintervalle	Methode	Kommentar
Einzelne, kleine hyperplastische Polypen	10 Jahre	Kolo	Ausnahme: Hyperplastisches Polyposesyndrom
1–2 kleine tubuläre Adenome mit Low-grade intraepithelialer Neoplasie (LGIN)	5 Jahre	Kolo	
3–10 Adenome oder 1 Adenom > 1 cm oder 1 Adenom mit villösen Komponenten, sessile oder traditionelle serratierte Läsionen/ Adenome	3 Jahre	Kolo	
Adenom mit High-grade intraepithelialer Neoplasie (HGIN) und histologisch vollständiger Abtragung	3 Jahre	Kolo	Falls histologisch nicht sicher im Gesunden: Kontrolle nach 2–6 Monaten
> 10 Adenome	< 3 Jahre	Kolo	Familiäres Syndrom?
Breitbasiges Adenom, das in „Piecemeal“-Technik entfernt wurde	2–6 Monate	Kolo	Nach unauffälliger Kontrolle: Weitere Kontrollen alle 5 Jahre

Adenom dar. Die Entartung soll dann hauptsächlich über den adenomatösen Teil laufen.

Traditionelles serratiertes Adenom

Diese Läsionen stellen eine komplette Durchmischung serratiertes Kryptenmorphologie und zytologischer Veränderungen klassischer Adenome dar. Die Zellkerne sind charakteristischerweise elongiert, hyperchromatisch und palisadenartig angeordnet, das Zytoplasma ist eosinophil, die Morphologie serratiert. Typisch sind so genannte ektope Krypten, definiert als seitlich aussprossende Krypten, deren Basis die Muscularis mucosae nicht erreicht [39] (Abb. 3).

Serratiertes Karzinom

Das serratiertes Karzinom ist wie seine benignen Vorläuferläsionen gekennzeichnet durch eine Serraturierung, jetzt jedoch im Bereich invasiver glandulärer Strukturen. Häufig findet sich eine ausgeprägte Schleimbildung, auch kommen solide/trabekuläre Varianten vor, Nekrosen sind selten. Das Verhalten serratiertes Karzinome auf dem Boden von traditionellen serratiertes Adenomen ist wahrscheinlich aggressiver und die Prognose schlechter als bei Karzinomen auf dem Boden von sessilen serratiertes Läsionen [30].

■ Therapie und Behandlung

Die endoskopische Diagnose und Entscheidung zur Therapie sind abhängig von der zu erwartenden Histopathologie. Die Wien-Klassifikation der gastrointestinalen Neoplasien teilt die epithelialen Neoplasien in 5 Subgruppen ein [40]. Falls sich herausstellen sollte, dass eine endoskopisch resezierte maligne Läsion nicht komplett entfernt worden ist oder wenn weitere Risikofaktoren, wie Lymphgefäßeinbrüche, vorliegen, kann ein

zusätzlicher chirurgischer Eingriff notwendig werden. Folgende pragmatische Risikokonstellationen mit therapeutischem Vorschlag ergeben sich demnach [2, 12]:

Nicht-neoplastische mukosale Läsion

Kein Risiko der malignen Entartung. Dies entspricht den Kategorien 1 und 2 der Wien-Klassifikation und entspricht normalem Epithel, Entzündung und HP < 10 mm. Diese Läsionen bedürfen keiner Therapie, ein endoskopisches Follow-up ist optional. Eine Ausnahme stellen große hyperplastische Polypen und sessile serratierte Läsionen dar, die komplett abgetragen werden sollten.

„Low-risk“-Neoplasie

Geringes Risiko. Dies korrespondiert mit den Kategorien 3 und 4-1 bis 4-4 der Wien-Klassifikation und beinhaltet geringgradige intraepitheliale Neoplasie (Dysplasie), hochgradige intraepitheliale Neoplasie, Verdacht auf invasives Karzinom und das nosologisch nicht unumstrittene Mukosakarzinom. Das Risiko der Lymphknotenmetastasierung ist in diesen Läsionen praktisch Null. Die endoskopische Abtragung wird empfohlen und ist ausreichend, wenn die Läsion komplett abgetragen werden kann und im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung keine weiteren Risikofaktoren, wie Lymphgefäßeinbrüche, diagnostiziert werden. Follow-up ist notwendig; die Intervalle werden durch das histopathologische Ergebnis bestimmt.

„Intermediate-risk“-Neoplasie

Intermediäres Risiko. Diese Gruppe korrespondiert mit der Kategorie 4-4 der Wien-Klassifikation und zum Teil auch mit der Kategorie 5. Es fallen folgende Neoplasien in diese Gruppe: Frühkarzinome mit einer Infiltrationstiefe < 1000 µm in die Submukosa und mit geringer oder mäßiger Zellpleiomorphie (G1- und G2-Karzinome).

Das Risiko der Lymphknotenmetastasierung bei „Low-risk“- und „Intermediate-risk“-Neoplasien liegt nach Literaturangaben bei Fällen ohne weitere Risikofaktoren wie nachgewiesenen Lymphgefäßeinbrüchen zwischen 1 und 4,8 %. Deshalb besteht die Möglichkeit endoskopischer oder chirurgischer Therapie. Abzuwägen ist das Risiko der Lymphknotenmetastasierung gegen das individuelle chirurgische Risiko. Kontrollen nach Therapie sollten in kurzen Intervallen durchgeführt werden. Ein gegebenenfalls 2-zeitiger chirurgischer Eingriff sollte auf alle Fälle durchgeführt werden, wenn die histopathologische Aufarbeitung eine Hochrisikosituation ergibt.

„High-risk“-Neoplasie

Hohes Risiko. Diese Gruppe entspricht der Kategorie 5 der Wien-Klassifikation und umfasst folgende Läsionen: Karzinome mit Risikofaktoren, wie z. B. Invasion tiefer als 1000 µm, schlechte Differenzierung (G3–G4) oder Lymphgefäßinvasion (L1). Ein chirurgischer Eingriff ist empfehlenswert bei diesen weiter fortgeschrittenen Tumoren, in Abhängigkeit vom Tumorstadium gegebenenfalls auch eine neoadjuvante Therapie.

■ Unterschiede zwischen proximalen und distalen Kolonkarzinomen

Ein Anstieg der Häufigkeit des kolorektalen Karzinoms in der westlichen Welt bezieht sich vor allem auf das proximale Kar-

zinom. In der Lokalisation der Vorläuferläsionen unterscheiden sich die beiden Hauptgruppen des hereditären kolorektalen Karzinoms: FAP und Lynch- (HNPCC-) Syndrom. Bei der FAP ist die gesamte Kolonschleimhaut von unzähligen Adenomen bedeckt, die in der Regel mikrosatellitenstabil sind. Die Progression zu einem Karzinom wird zumeist im distalen Kolon beobachtet. Beim Lynch-Syndrom werden wesentlich weniger Adenome gefunden, die allerdings häufiger mikrosatelliteninstabil sind. Eine maligne Transformation wird vor allem im proximalen Kolon beobachtet. Die Unterscheidung proximaler vs. distaler Kolonkarzinome wird auch in genomischen Profilen bestätigt: Proximale Tumoren sind meist diploid, mit einem kleinen Anteil von TP53-Mutationen und häufig nachweisbarem MSI-high- und CIMP-high-Status. Distale Tumoren sind häufiger chromosomal instabil (aneuploid) mit einem hohen Anteil von KRAS- und TP53-Mutationen und häufigem MSS oder MSI-low- und CIMP-low-Status [41, 42]. Die Mehrheit der sporadischen Tumoren mit MSI-high-Status wird im proximalen Kolon beobachtet, während die meisten sporadischen Tumoren mit CIN im distalen Kolon zu finden sind [43]. Die Diskussion, ob Patienten mit MSI-high stadienabhängig keine 5-FU-Therapie erhalten sollten, ist noch nicht abgeschlossen, da prospektive Studien derzeit noch fehlen.

■ Zusammenfassung

An serratierten Polypen lassen sich im Kolon folgende Typen unterscheiden: (1) Der hyperplastische (metaplastische) Polyp, der zumeist im distalen Kolon lokalisiert ist, klein und harmlos; (2) das traditionelle serratierte Adenom, welches meist distal lokalisiert ist; (3) die sessile serratierte Läsion/Adenom, welche(s) zumeist proximal lokalisiert ist und im Gegensatz zum hyperplastischen Polypen eine Entartungshäufigkeit von geschätzt 1:25 aufweist. Als letzte Kategorie gibt es noch den gemischten Polypen, der mehrere Anteile der zuvor genannten Läsionen enthalten kann. Die Tumoren weisen auch nach maligner Transformation Unterschiede auf: Distal gelegene serratierte Karzinome weisen eine schlechtere Prognose als proximal gelegene Tumoren auf. Auf molekularer Ebene unterscheiden sich proximale und distale Tumoren durch unterschiedliche Mutationen und sich daraus ergebende unterschiedliche genomische Profile.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die serratierten Läsionen des Kolons werden unterteilt in hyperplastische Polypen, traditionelle serratierte Adenome und sessile serratierte Adenome. Daneben gibt es noch die klassischen Adenome und hamartomatöse Polypen. Diese Entitäten haben unterschiedliche Entartungsrisiken. Die komplette Entfernung wird für alle Adenome und die sessilen serratierten Läsionen empfohlen.

1. Welcher endoskopische Befund ist nicht typisch für eine sessile serratierte Läsion des Kolons?

- a) Schleimkappe
- b) Polypoide gestielte Läsion
- c) Oft im rechten Hemikolon
- d) Flach erhabene Läsion

2. Der Adenombegriff in Bezug auf sessile serratierte Läsionen ist falsch, weil

- a) keine Entartung droht
- b) keine zytologische Neoplasie vorliegt
- c) keine polypoide Läsion vorliegt
- d) die Läsionen im rechten Hemikolon liegen

3. Welche Läsion gehört nicht zu den serratierten Läsionen?

- a) Hyperplastischer Polyp
- b) Metaplastischer Polyp
- c) Klassisches Adenom
- d) Traditionelles serratiertes Adenom

Lösung

Literatur:

1. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (Suppl 6): S3–S43.

2. ei Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Non-polypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68 (Suppl 4): S3–S47.

3. Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1951; 93: 327–30.

4. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251–70.

5. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525–32.

6. Suehiro Y, Hinoda Y. Genetic and epigenetic changes in aberrant crypt foci and serrated polyps. *Cancer Sci* 2008; 99: 1071–6.

7. Hanby AM, Poulsom R, Singh S, Jankowski J, Hopwood D, Elia G, Rogers L, Patel K, Wright NA. Hyperplastic polyps: a cell lineage which both synthesizes and secretes trefoil-peptides and has phenotypic similarity with the ulcer-associated cell lineage. *Am J Pathol* 1993; 142: 663–8.

8. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 524–37.

9. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 748–55.

10. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113–30.

11. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 2004; 57: 682–6.

12. Lambert R, Rubio C, O'Brien M, Vieth M. Serrated lesions of the colorectum. *World J Gastroenterol* 2009 (in press).

13. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1079–99.

14. Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff RK, Albertsen H. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 165–70.

15. Kawasaki T, Ohnishi M, Noshio K, Suemoto Y, Kirkner GJ, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) colorectal cancer shows not only few methylated CIMP-high-specific CpG islands, but also low-level methylation at individual loci. *Mod Pathol* 2008; 21: 245–55.

16. Ogino S, Goel AJ. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *Mol Diagn* 2008; 10: 13–27.

17. Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer: possible associations with male sex and KRAS mutations. *J Mol Diagn* 2006; 8: 582–8.

18. Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Kraft P, Loda M, Fuchs CS. Evaluation of markers for CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer by a large population-based sample. *J Mol Diagn* 2007; 9: 305–14.

19. Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, Hamilton SR, Issa JP. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18654–9.

20. Suehiro Y, Wong CW, Chirieac LR, Kondo Y, Shen L, Webb CR, Chan YW, Chan AS, Chan TL, Wu TT, Rashid A, Hamanaka Y, Hinoda Y, Shannon RL, Wang X, Morris J, Issa JP, Yuen ST, Leung SY, Hamilton SR. Epigenetic-genetic interactions in the APC/WNT, RAS/RAF, and P53 pathways in colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2560–9.

21. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681–6.

22. Toyota M, Ohe-Toyota M, Ahuja N, Issa JP. Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 710–5.

23. Ogino S, Noshio K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, Giovannucci EL, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009; 58: 90–6.

24. Maeo S, Ajioka Y, Watanabe H, Kobayashi M, Kobayashi M. The proliferating cell nuclear antigen (PCNA) index correlates with the grade of cytologic atypia in well-differentiated early adenocarcinomas of the large intestine. *Pathol Int* 1995; 45: 359–65.

25. O'Brien M, Yang S, Huang CS, Shepherd C, Cerda S, Farrary FA. The serrated polyp pathway to colorectal carcinoma. *Diagn Histopathol* 2008; 14: 78–93.

26. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 947–68.

27. Sobin LH. Inverted hyperplastic polyps of the colon. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 265–72.

28. Tamura S, Ueta H, Miyamoto T, Mizuta H, Onishi S. Depressed-type hyperplastic lesion in the colon. *Endoscopy* 2004; 36: 1131.

29. Liang JJ, Alrawi S, Tan D. Nomenclature, molecular genetics and clinical significance of the precursor lesions in the serrated polyp pathway of colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 317–24.

30. Makinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50: 131–50.

31. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *Tumours of the digestive system. WHO classification.* IARC Press, Lyon, 2000.

32. Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, Keller JJ, van Noesel CJ. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2014–8.

33. Kambara T, Simms LA, Whitehall VL, Spring KJ, Wynter CV, Walsh MD, Barker MA, Arnold S, McGivern A, Matsubara N, Tanaka N, Higuchi T, Young J, Jass JR, Leggett BA. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* 2004; 53: 1137–44.

34. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmolll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C. Update S3-guideline „colorectal cancer“ 2008. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 799–840.

35. Liang JJ, Alrawi S, Tan D. Nomenclature, molecular genetics and clinical significance of the precursor lesions in the serrated polyp pathway of colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 317–24.

36. Song SY, Kim YH, Yu MK, Kim JH, Lee JM, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Paik SW, Rhee JC. Comparison of malignant potential between serrated adenomas and traditional adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1786–90.

37. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, Simms LA, Young J, James M, Montgomery GW, Appleyard M, Hewett D, Togashi K, Jass JR, Leggett BA. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006; 131: 1400–7.

38. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ, Ward RL. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 516–8.

39. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, Snover DC. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 21–9.

40. Rubio CA, Nesi G, Messerini L, Zampi GC, Mandai K, Itabashi M, Takubo K. The Vienna classification applied to colorectal adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1697–703.

41. Buflin JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113: 779–88.

42. Sugai T, Habano W, Jiao YF, Tsukahara M, Takeda Y, Otsuka K, Nakamura S. Analysis of molecular alterations in left- and right-sided colorectal carcinomas reveals distinct pathways of carcinogenesis: proposal for new molecular profile of colorectal carcinomas. *J Mol Diagn* 2006; 8: 193–201.

43. Lindblom A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 63–9.

PD Dr. med. Michael Vieth

Studium der Humanmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. 1995–2001 Assistenzzeit am Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth. 2001–2004 Facharzt und Oberarzt am Institut für Pathologie der Universität Magdeburg. 2004 Habilitation. 2004–2007 Facharzt und Leitender Oberarzt am Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth. Seit 2007 Direktor der Abteilung für Pathologie am Klinikum Bayreuth.



Richtige Lösung von S. 12: 1b; 2b; 3c

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)