

Sahalaita-adenoomat ja -syöpä: uutta tietoa kolorektaalisyövän patogeneesistä

Kolorektaalisyövän esiasteiden luokittelu on merkittävästi tarkentunut sahalaitapolyyyppien löytymisen myötä. Sahalaitapolyypit muodostavat adenoomapolyyyppien jälkeen kolorektaalisyövän toiseksi merkittävimmän esiasteryhmän. Niille on yhteistä ja luonteenomaista epiteelin sahanterää muistuttava poimuilu. Morfologialtaan sahalaitapolyyppeja vastaavia syöpiä kutsutaan sahalaitasyöviksi. Sahalaitapolyyyppien patogeneesi ja progressio ovat erilaisia kuin adenoomatyyppien, joita luonnehtivat kasvunrajoitegeenien mutaatiot ja kromosomi-instabiliteetti. Sahalaita-adenooma-karsinoomasekvenssin keskeiset muutokset ovat *KRAS*- ja *BRAF*-geenien onkogeeniset mutaatiot, DNA:n aberrantti hypermetylaatio, josta seuraa usein apoptoosin estyminen, ja myöhemmässä vaiheessa DNA:n mikrosatelliitti-instabiliteetti. Näitä muutoksia esiintyy jopa 20 %:ssa kolorektaalisyövästä, joiden tällä perusteella oletetaan kehittyvän sahalaitapolyypeista. Sahalaitapolyyyppien tunnistaminen ja niiden syöpäriskin tiedostaminen on keskeistä asianmukaisessa seurannassa.

Koolonin ja peräsuolen hyperplastisen polyypin valomikroskopia kuvattiin jo 1800-luvulla, mutta hyperplastiset ja adenoomapolyypit opittiin erottamaan toisistaan vasta v. 1962 (Morson). Hyperplastisia polyyppeja kuvattiin esiintyvän kolorektaalisyövän yhteydessä, mutta suoraa yhteyttä hyperplastisten polyyyppien ja syövän välillä ei tunnustettu. Aina 1990-luvulle hyperplastisia polyyppeja pidettiin ei-neoplastisina (innocent bystanders).

Kolorektaalisyövän tutkimus keskittyi adenoomapolyyppeihin, ja Vogelsteinin adenoomakarsinoomamallin ajateltiin kykenevän selittämään lähes kaikkien kolorektaalisyöpien vaiheittainen kehittyminen esiastemuutoksista eli adenoomista (Fearon ja Vogelstein 1990). Tältä pohjalta hyperplastisten polyyyppien ja adenoomapolyyyppien välinen kahtiajako, jossa syöpäriski liitettiin vain adenoomapolyyppeihin, syntyi ja säilyi yleisesti hyväksyttynä yli 30 vuoden ajan. Vasta Longacre ja Fenoglio-Preiser (1990) kuvasivat polyypityypin, jonka valomikroskopia sisälsi sekä hyperplastisen että adenoomapolyypin piirteitä, ja he nimesivät sen sahalaita-adenoomaksi.

Nykyään sahalaitapolyypit jaetaan neljään päätyyppiin (TAULUKKO 1). Sahalaitapolyyyppien diagnostinen luokittelu on vakiintunut käsittämään hyperplastiset polyypit (HP), sessiilin sahalaita-adenooman (SSA), tavallisen sahalaita-adenooman (TSA) ja sekatyypin polyypin (AP). Hyperplastisen polyypin varianttien kliinisiä merkityseroja ei tunneta, mutta muihin sahalaitapolyyppeihin ja hy-

TAULUKKO 1. Koolonin ja peräsuolen sahalaitapolyyyppien luokittelu.

Hyperplastinen polyyppi

mikrovesikulaarinen variantti (microvesicular hyperplastic polyp, MVHP)

pikarisoluinen variantti (goblet cell -rich hyperplastic polyp, GCHP)

vähälimainen variantti (mucin-poor hyperplastic polyp, MPHP)

Sessiili sahalaita-adenooma (SSA)

Tavallinen sahalaita-adenooma (TSA)

Sekatyypinen polyyppi (admixed polyp, AP / mixed hyperplastic-adenomatous polyp, MHAP)

perplastiseen polyposiin liittyy merkittävä kolorektaalisyövän riski.

Polyyppien yleisyys

Kahdessa viime aikoina tutkitussa väestöaineistossa adenoomapolyyppien osuus kaikista polyypeista on ollut 66–71 %, hyperplastisten polyyppien 24–30 %, sessiilien sahalaita-adenoomien 4–7 %, tavallisten sahalaita-adenoomien 1–2 % ja sekatyypisten polyyppien noin 1 % (Higuchi ym. 2005, Carr ym. 2009). Sahalaita-adenoomat ovat näissä aineistoissa olleet harvinaisempia kuin niistä kehittyvien syöpien arvioidaan olevan. Syyksi vähäiseen esiintymiseen on arveltu epävarmaa endoskoopista tai histopatologista tunnistamista. Sahalaita-adenoomat saattavat myös kehittyä nopeammin syöväksi, mikä osaltaan voisi selittää pienen adenoomataajuuden (Jass 2001, Lazarus ym. 2005).

Geneettiset ja epigeneettiset muutokset

Sahalaita-adenooma-karsinoomasekvenssi on analoginen Vogelsteinin adenooma-karsinoomasekvenssille siten, että muutokset ovat kumuloituvia ja tiettyä vaiheittaisuutta on myös nähtävissä. Tärkeimmät todetut muutokset ovat 1) *KRAS*- ja *BRAF*-geenien onkogeneettiset mutaatiot, 2) DNA:n promootorialueiden CpG-saarekkeiden hypermetylaatio, 3) apoptoosin estyminen ja 4) lisääntynyt alttius DNA:n mikrosatelliitti-instabiliteettiin (Mäkinen 2007). Kolorektaalisyövässä nämä ilmiöt on tunnettu jo kauan, mutta koska hyperplastisia polyyppeja ei aiemmin pidetty merkittävänä eikä sahalaita-adenoomia vielä ollut tunnistettu, muutokset tulkittiin osaksi adenoomien pahanlaatuistumisen molekulaarista prosessia.

KRAS- ja *BRAF* -mutaatiot

Solun signaalinsiirrossa keskeinen MAPK-reitti (mitogen activated protein kinase) säätelee mm. solujen kasvua ja erilaistumista. Reitin *KRAS* ja *BRAF* geenien aktivoivat mutaatiot johtavat jatkuvaan proliferaatiostimulusiin.

KRAS-mutaatioita esiintyy noin 40–45 %:ssa kolorektaalisyövästä ja *BRAF*-mutaatioita noin 10 %:ssa. *KRAS*- ja *BRAF*-mutaatiot ovat toisensa pois sulkevia. Niitä esiintyy jo polyyppeja edeltävissä muutoksissa, nk. aberranteissa kryptafokuksissa (Rosenberg ym. 2007) (TAULUKKO 2).

BRAF-mutaatioita esiintyy vain sahalaitaleesioissa, ja ne ovat nykytiedon mukaan spesifisiä sahalaita-adenoomista kehittyville syöville (O'Brien ym. 2006). *BRAF*-mutaatiotestausta on myös käytetty erottelemaan sporadiset mikrosatelliitti-instabiilit kolorektaalisyövästä periytyvistä ei-polypoottisista koolonkarsinoomista (HNPCC) (Domingo ym. 2004).

KRAS-mutaatiota on taas pidetty keskeisenä Vogelsteinin adenooma-karsinoomamallin mutaationa. Sahalaitapolyyppien tunnistamisen jälkeen tavallisissa kolorektaaliadenoomissa *KRAS*-mutaatioita on todettu kuitenkin

TAULUKKO 2. *KRAS*- ja *BRAF*-mutaatioiden yleisyys eri tyyppisissä esiatemuutoksissa.

Muutos	Esiintyvyys (%)	
	<i>KRAS</i>	<i>BRAF</i>
Aberrantit kryptaryhmät (Rosenberg ym. 2009)		
ACF-H	42	3
ACF-S	19	63
ACF-D	17	0
Sahalaitapolyypit (O'Brien ym. 2006, Mäkinen 2007, Carr ym. 2009)		
HP	4–40	19–36
GCHP	43	
MVHP	8–13	70–76
SSA	0–10	75–90
TSA	40–80	10–36
Adenoomapolyypit (Maltzmann ym. 2001, Barry ym. 2006)		
TA	<1–12	<1
VA / TVA	6–10	0

ACF-H = hyperplastinen muoto, ACF-S = sahalaitainen muoto, ACF-D = dysplastinen muoto; HP = hyperplastinen polyyppi, GCHP = hyperplastinen polyyppi, pikarisoluinen variantti, MVHP = hyperplastinen polyyppi, mikrovesikulaarinen variantti, SSA = sessiili sahalaita-adenooma, TSA = tavallinen sahalaita-adenooma, TA = tubulaarinen adenooma, VA = villoosi adenooma, TVA = tubulovilloosi adenooma.

yllättävän vähän, kun taas ne ovat selvästi yleisempiä hyperplastisissa polyypeissa ja tavallisissa sahalaita-adenoomissa (TAULUKKO 2).

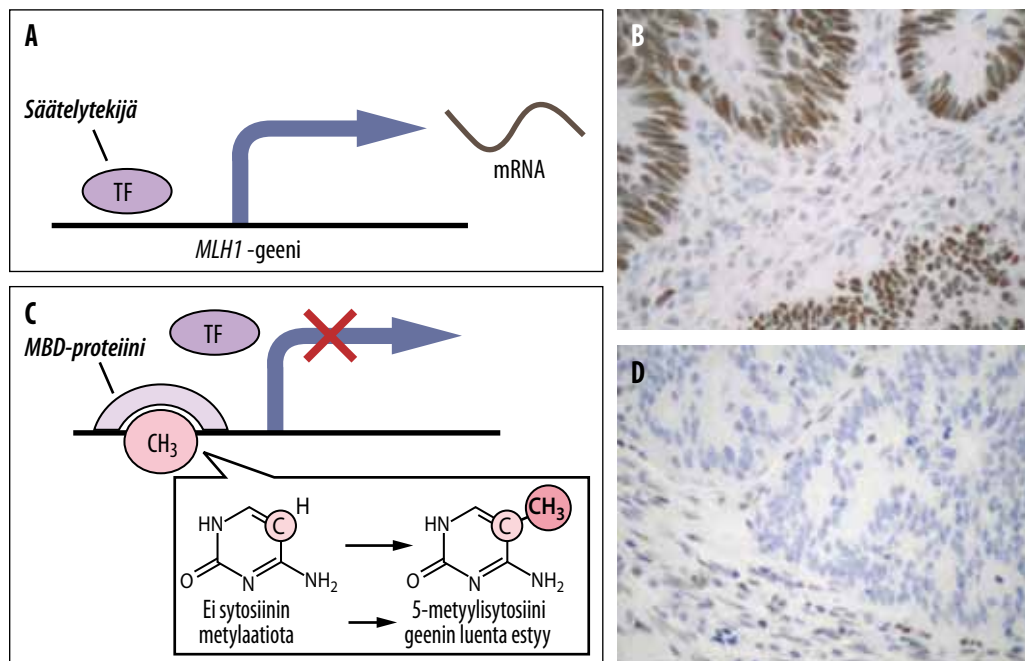
MAPK-reitin merkitystä sahalaita-adenoomien kehityksessä korostaa myös se, että MAPK-reittiä aktivoivien *KRAS*- ja *BRAF*-mutaatioiden ja RAS-efektoriproteiini RASSF2:n metylaation yhteenlaskettu esiintyvyys sahalaitapolyypeissa on 80–100 % (Harada ym. 2007). Tämän perusteella sekä *KRAS*- että *BRAF*-mutaatiot ovat sahalaitapolyyppi-karsinoomareitin keskeisimpiä mutaatioita, kun taas *KRAS*-mutaatioiden merkitys varsinkin tubulaaristen adenoomien kehityksessä on vähäisempi kuin aiemmin on arvioitu.

DNA:n metylaatio ja sen seurannaisvaikutukset

DNA:n metylaatioissa metyyliryhmä muuttaa sytosiinimäksen sitoutuessaan 5-metyylisytosiiniksi. DNA:n metylaatioaste vaikuttaa

ensisijaisesti geeninluennan säätelyyn. DNA:n metylaation häiriöitä esiintyy mm. ikääntymiseen liittyvänä muutoksena mutta erityisen runsaana ja poikkeavana osassa syövästä (cancer associated methylation) (Taipale 2006). Metylaation häiriöt näkyvät nk. yleistyneenä hypometylaationa ja promoottorialueen hypermetylaationa. DNA:n hypermetylaatiota esiintyy noin 40 %:ssa kolorektaalisyövästä (CpG island methylator phenotype, CIMP), ja metylaation asteen mukaan kolorektaalisyöpiä on pyritty luokittelemaan runsaasti (CIMP-H) ja vähän metyloituneisiin syöpiin (CIMP-L).

Koska DNA:n säätelyalueen liiallinen metyloituminen johtaa yleensä geenin luennan inaktivoitumiseen, seuraukset ovat samankaltaisia kuin geenin inaktivoivilla mutaatioilla (KUVA 1). Solun apoptoosia edistävien geenien metyloituminen johtaa sahalaitapolyypeissa apoptoosin vähenemiseen (Sandmeier ym. 2009) ja DNA:n virheenkorjausgeenin



KUVA 1. *MLH1*-geenin säätelyalueen metyloituminen johtaa *MLH1*-proteiinin immunohistokemiallisen ekspresion häviämiseen. **A)** Kun promoottorialue ei ole metyloitunut, transkriptiotekijät pystyvät sitoutumaan ja *MLH1*-geeniä luetaan. **B)** Tavallisessa kolorektaalisyövässä *MLH1*-geenin immunohistokemiallinen ekspresio näkyy voimakkaana positiivisena reaktiona. **C)** Jos *MLH1*:n promoottorialue on metyloitunut, MBD -proteiinit pystyvät sitoutumaan promoottorialueelle ja transkriptiotekijöiden toiminta ja geenin luenta estyy. **D)** metylaation seurauksena *MLH1*-geenin immunohistokemiallinen ekspresio on kadonnut kasvainsolukon alueelta.

MLH1:n metylaatio DNA:n mikrosatelliitti-instabiliteetin kehittymiseen. Sporadisista kolorektaalisyövästä 10–15 %:ssa esiintyy DNA:n huomattava mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI-H) (Hawkins ym. 2001). Sen taustalla on lähes aina *MLH1*-geenin säätelyalueen metyloityminen, joka johtaa kyseisen geenin vaimentumiseen ja DNA:n ”mismatch”-korjauksen häiriintymiseen kuten HNPCC:ssä (KUVA 1). Satunnaisissa MSI-H-syövässä esiintyy lähes aina yleistynyt DNA:n metyloitymistaipumus ja *BRAF*:n aktivoiva mutaatio (Weisenberger ym. 2006). Suurimman osan näistä syöväistä on ajateltu kehittyvän sahalaitapolyypeista, eritoten sessiileistä sahalaita-adenoomista.

Sahalaitapolyypin luokittelu

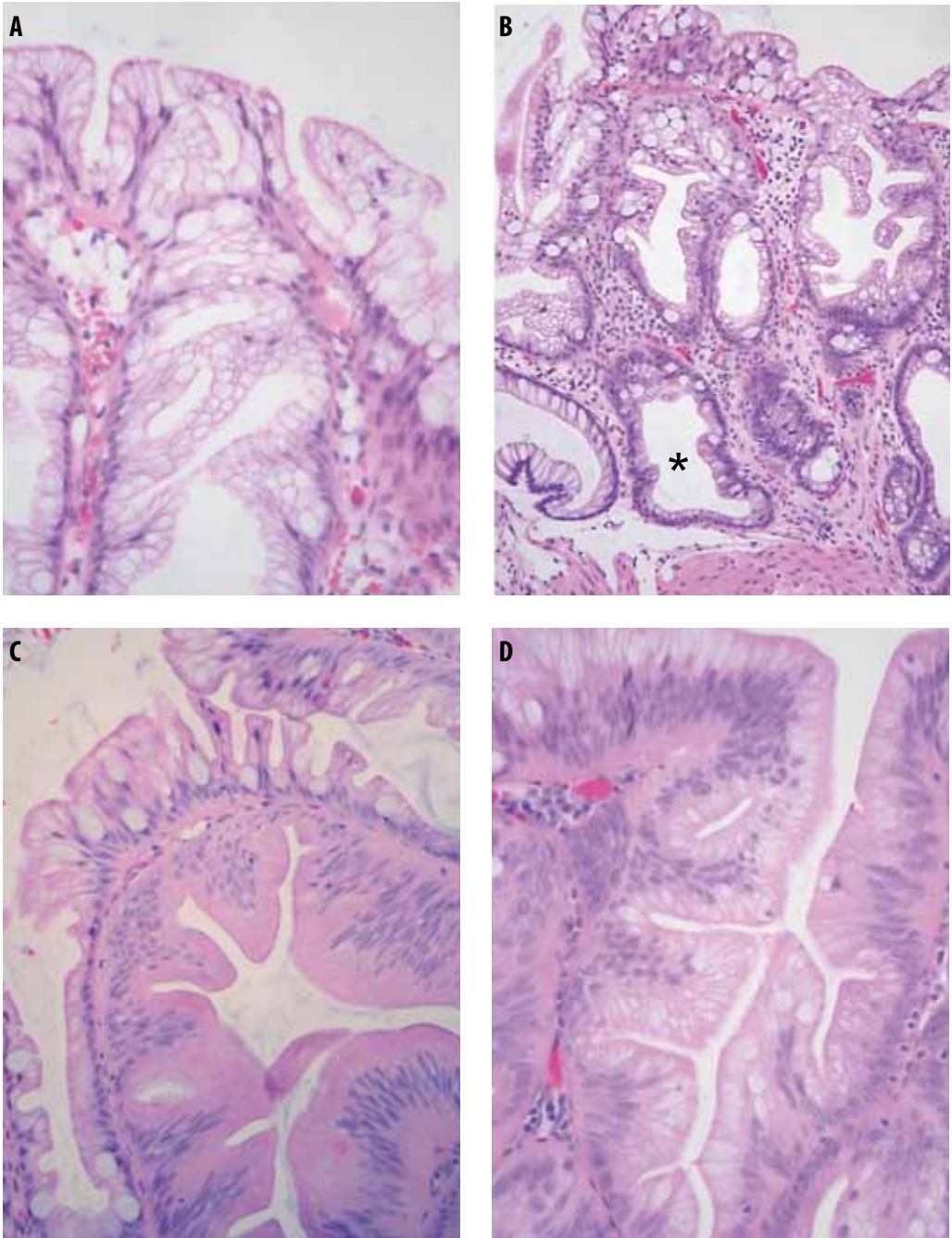
Aberrantit kryptafokukset. Alkujaan koe-eläimillä todetut aberrantit kryptafokukset (aberrant crypt foci, ACF) ovat pienimmät havaittavissa olevat koolonin ja peräsuolen limakalvovesiot, joita pidetään polyypin esiasteina. Ne ovat muutaman kryptan muodostamia limakalvontasaisia leesioita, ja niitä tunnetaan kolme eri muotoa: hyperplastiset (heteroplastiset), sahalaitaiset ja dysplastiset (Rosenberg ym. 2007). Merkille pantavaa on, että *KRAS*-mutaatiot ovat yleisimpiä hyperplastisissa ACF:ssä ja *BRAF*-mutaatiot sahalaitaisissa ACF:ssä. Dysplastisissa ACF:ssä kummatkin mutaatiot ovat harvinaisia (TAULUKKO 2).

Hyperplastisten polyypin osuus kolorektaalipolyypeista on tuoreimmista demografisissa aineistoissa ollut noin 24–30 %, ja esiintyvyys terveillä aikuisilla 10–12,5 %. Kaikista sahalaitapolyypeista näiden osuus on 80–90 %. Yleisimpiä hyperplastiset polyypit ovat perä- ja sigmansuolen alueella, ja näissä paikoissa niitä pidetään seurantatutkimusten valossa edelleen vaarattomina. Sitä vastoin proksimaalisia hyperplastisia polyyppeja on usein vaikea erottaa histologisesti sessiileistä sahalaita-adenoomista. Useat yhtäaikaiset kookkaat proksimaaliset hyperplastiset polyypit voivat liittyä hyperplastiseen polypoonsiin, joka on yhteydessä suurentuneeseen kolorektaalisyövän riskiin. Hyperplastiset polyypit

ovat yleensä pieniä, alle 5 mm:n läpimittaisia ja symmetrisiä, ja niiden kryptarakenne on säännöllinen. Sahalaitaisuus rajoittuu pintaepiteeliin tai kryptojen yläosiin (KUVA 2A), ja proliferaatiovyöhyke sijaitsee kryptojen alkolmanneksen alueella. Morfologialtaan hyperplastisesta polyypista on tunnistettu kolme varianttia: mikrovesikulaarinen, pikarisolainen ja vähälimainen. Kliinisessä diagnostiikassa näitä variantteja ei vielä erotella, joskin on esitetty, että mikrovesikulaarinen hyperplastinen polyyppeiksi olisi sessiiliä sahalaita-adenoomaa edeltävä muutos.

Sessiili sahalaita-adenooma. Vuonna 2003 kaksi toisistaan riippumatonta ryhmää kuvasi sessiilin sahalaita-adenooman (Goldstein ym. 2003, Torlakovic ym. 2003). Sen suhteellinen osuus on noin 10–20 % kaikista sahalaitapolyypeista. Sessiilejä sahalaita-adenoomia esiintyy koko koolonin ja peräsuolen alueella, mutta yleisimpiä ne ovat koolonin alkuosassa. Endoskooppisesti ne ovat epätarkkarajaisia ja hiukan ympäristöstään koholla, ja niitä peittää usein sitkas kellervä limakelmu (Rex ja Rahmani 1999). Tavallisessa endoskopiassa sessiilejä sahalaita-adenoomia ei voi erottaa muista polyypeista. Kromoendoskopian ja uudemman endoskooppisen kapeakaistakuvantamisen (narrow-band imaging, NBI) avulla on mahdollista erottaa sessiilit sahalaita-adenoomat hyperplastisista polyypeista ja tavallisista adenoomista jo endoskopiavaiheessa (Boparai ym. 2009). Kapeakaistakuvantaminen tullee olemaan merkittävä apuväline sahalaitapolyypin diagnostiikassa, etenkin kun sen myötä endoskooppinen ja histologinen tutkimus tukevat toisiaan.

Sessiili sahalaita-adenooma muistuttaa morfologialtaan hyperplastista polyyppeä (KUVA 2B). Sessiilit sahalaita-adenoomat ovat kuitenkin kookkaampia, ja niille on ominaista rakenteellinen dysplasia: kryptojen haaroittuminen, kryptan pohjukoiden laajentuminen, aberrantit L:n, J:n tai \perp :n muotoiset limatäyteiset kryptat sekä kryptojen kasvusuunnan häiriö (crypt compartmentalization aberration, CCA). Tämä häiriö näkyy proliferaatio- ja differentaatioalueiden epä säännöllisenä esiintymisenä (Torlakovic ym. 2008).



KUVA 2. A) Hyperplastisen polyypin rauhasrakenteet ovat kohtisuoria ja symmetrisiä. B) Sessiilille sahalaita-adenoomalle ominaisia piirteitä ovat rakenteen epäsäännöllisyys sekä makaavat, pohjastaan laajentuneet kryptat (*). C) Sekatyypisessä polyypissa esiintyy vaihtelevantasoista sahalaitaepiteelin atypiaa. Vasemmalla ja ylhäällä epiteeliatypia on vähäistä ja löydös muistuttaa hyperplastista polyypia. Kuvan keskellä ja oikealla alanurkassa esiintyvä atypia muistuttaa adenoomadysplasiaa, mutta epiteelin sahanterää muistuttava poimuilu erottuu vielä hyvin. D) Tavallisessa sahalaita-adenoomassa epiteeli on pinoutuvaa ja muistuttaa tältä osin tavallisen adenoomapolyypin dysplasiaa. Sytoplasma on runsas ja eosinofiilinen, ja epiteelin sahalaitainen poimuilu on erilainen kuin tavallisessa adenoomapolyypissa.

Koska sessiilin sahalaita-adenooman diagnoosi perustuu polyypin rakenteeseen ja kryptojen pohjien näkymiseen, kohtisuora leikkautumissuunta on tärkeää diagnoosiin pääsemiseksi. Biopsiapihdeillä otetuista paloista ei patologian laboratoriossa välttämättä säävuteta hyvää kudoksen leikkautumissuuntaa, vaan palat voivat jäädä viistoiksi tai tangentiaaliksi. Patologin on syytä näissä tapauksissa mainita tämä PAD-lausunnossa ja jättää diagnoosi deskriptiiviseksi, kunnes diagnoosi on varmistettu jatkotutkimuksissa (Snover ym. 2005). Proksimaalisissa hyperplastisissa polyypeissa esiintyy myös usein sessiileissä sahalaita-adenoomissa kuvattuja muutoksia, mikä kertonee näiden polyypin suhteesta toisiinsa ja osaltaan myös siitä, että rajanveto näiden polyypin välillä on toisinaan vaikeaa.

Sekatyyppinen polyyppi. Sahalaitapolyypeista nk. sekatyypinen polyyppi tunnetaan kirjallisuudessa nimillä admixed polyp, mixed hyperplastic/adenomatous polyp ja hyperplastic polyp/adenoma. Sekatyypinen polyyppi on harvinaisin sahalaitapolyypeista, ja sen suhde muihin sahalaitapolyypeihin on ollut jossain määrin epäselvä. Aikaisemmin sekatyypisten polyypin ajateltiin olevan nk. kollisiopolyyppija, eli samaan paikkaan kasvaneiden hyperplastisen polyypin ja adenooman yhteiskasvuja. Tätä kuvastaa aiempi määritelmä, jonka mukaan sekatyypinen polyyppi sisältää pelkästään hyperplastisesta polyypista koostuvan osan ja pelkkää adenomatoottista dysplasiaa sisältävän osan. Tämä käsitys on osoittautunut sittemmin harhaanjohtavaksi, sillä ”hyperplastinen” komponentti edustaa useimmiten sessiiliä sahalaita-adenoomaa ja adenomatoottinen komponentti pidemmälle edennyttä sahalaitadysplasiaa, jossa esiintyvä tuma-atyypia saattaa muistuttaa adenoomapolyypin dysplasiaa mutta epiteelin sahalaitaproliferaatio on usein vielä todettavissa (KUVA 2C) (Oh ym. 2005, Goldstein 2006).

Tavallinen (traditionaalinen) sahalaita-adenooma. Suurin osa tavallisista sahalaita-adenoomista sijaitsee sigma- ja peräsuolen alueella. Nämä adenoomat edustavat 2–4 % sahalaitapolyypeista. Tavalliset sahalaita-adenoomat ovat makroskooppisesti kukkakaalin

YDINASIA

- ▶ Sahalaitapolyypit ovat adenoomapolyypin jälkeen yleisin kolorektaalipolyypin ryhmä.
- ▶ Sahalaitapolyyppi on yhteisnimitys hyperplastisille polyypeille, sessiilille sahalaita-adenoomalle, tavalliselle sahalaita-adenoomalle ja sekatyypiselle polyypille.
- ▶ Noin 15–20 % kolorektaalisyövistä kehittynee sahalaitapolyypeista.
- ▶ *BRAF*- ja *KRAS*-mutaatiot, DNA:n mikrosatelliitti-instabiliteetti ja CpG –saarekkeiden hypermetylaatio ovat yleisiä sahalaitapolyypeissa ja niistä kehittyvissä syövässä.
- ▶ Morfologialtaan sahalaitapolyypeja vastaavia syöpiä kutsutaan sahalaitasyöviksi.

tapaan poimuilevia leesioita, jotka endoskooppisesti muistuttavat enemmän tubulovilloosia adenoomaa kuin sessiiliä sahalaita-adenoomaa (Jaramillo ym. 2005). Kromoendoskopiassa tavallisilla sahalaita-adenoomilla on kukkakaalimainen tai kukan terälehtiä muistuttava rakenne. Valomikroskooppisesti tavalliset sahalaita-adenoomat ovat melko tyyppillisiä. Niillä on runsas eosinofiilinen sytoplasma, kynämäiset tumat ja sahanterämäisesti poimuileva epiteeli (KUVA 2D). Dysplasian aste vaihtelee lievästä vaikeaan. Erotusdiagnoosissa kyseeseen tulevat tubulovilloosit ja villoosit adenoomat, ja todennäköisesti edelleen moni tavallinen sahalaita-adenooma diagnosoidaan viimeksi mainituiksi.

Hyperplastinen polypoosi on koolonin polypoosi, jolle on ominaista useiden, kookkaiden sahalaitapolyypin esiintyminen koko koolonin alueella (KUVA 3). Hyperplastisessa polypoosissa esiintyvät polyypit muistuttavat usein sessiilejä sahalaita-adenoomia, ja terminä hyperplastinen polypoosi on siten harhaanjohtava. Kolorektaalisyövän riski on noin 25–50 %, ja noin neljäsosassa tapauksista on kuvattu familiaalista assosiaatiota. Hyperplas-

Jakauma	A <i>Caecum – laskeva koolon</i>	B <i>Caecum – laskeva koolon</i>	C <i>Koko koolon</i>
Sukuanamneesi	–	1. asteen sukul.	–
Koko	$\geq 2 - >10 \text{ mm}$	–	–
Lukumäärä	≥ 5	≥ 1	> 30

KUVA 3. Hyperplastisen polypoosin diagnostiset kriteerit täyttyvät **A)** jos potilaalla todetaan yli viisi sigmasuolen proksimaalipuolella sijaitsevaa hyperplastista (sahalaitaista) polyyppiä, joista yli kaksi on kooltaan vähintään 1 cm, **B)** jos potilaan ensimmäisen asteen sukulaisella on todettu hyperplastinen polypoosi ja potilaalla on yksikin sigmasuolen proksimaalipuolella sijaitseva hyperplastinen (sahalaitainen) polyyppi, tai **C)** koko koolonin alueella todetaan yli 30 hyperplastista (sahalaitaista) polyyppiä. Viimeksi mainitussa tilanteessa kumulatiivisen määrän on arvioitu riittävän.

tisen polypoosin on vastikään todettu olevan yhteydessä tupakointiin (Walker ym 2010).

Sahalaitadysplasia. Yleinen ongelma sahalaitapolyoppien diagnostiikassa on ollut tunnistaa ne polyypit, joihin liittyy suurentunut syöpäriski. Koolonin ja peräsuolen alueella dysplasian kultainen standardi on ollut adenoomapolyypeissa esiintyvä dysplasia: sekä dysplasian tunnistaminen että sen aste on automaattisesti määrittynyt adenoomadysplasian mukaan. Tästä syystä sahalaitapolyoppien premaligniteetin arvioiminen on ollut hankalaa omaksua. Varsinkin sessiileissä sahalaita-adenoomissa rakenteellista häiriötä ilman adenomatoottista dysplasiaa on ollut vaikea hyväksyä kuvaamaan niiden premalignia luonnetta. Rakenteen häiriöt ovat kuitenkin selväpiirteisoin muutos sessiileissä sahalaita-adenoomissa, joiden pahanlaatuistumisriski on vähintään yhtä suuri kuin adenoomapolyypeilla. Niillä on tiettyä analogiaa kohdun limakalvon hyperplasioihin, joissa rakenteen häiriöt ilman soluatyypiaa on hyväksytty edustamaan syöväksi etenevän limakalvomutoksen alkuvaihetta.

Uusimmat tutkimukset ovat puretuneet sahalaitadysplasian määritelmään. Sessiileissä sahalaita-adenoomissa muutokset voivat edetä ”high-grade”-dysplasiaksi, joka eroaa morfologialtaan adenoomadysplasiasta siten, että sy-

toplasma on runsaampi, tumat ovat vesikulaa-risia, pyöreitä tai soikeita eivätkä kynämäisiä ja muutoksessa esiintyy epiteelin maturaatio-alueita eli fokuksia, joissa solut erilaistuvat lähes täysin (Goldstein 2006). Tältä pohjalta on ilmeistä, että sessiileissä sahalaita-adenoomissa esiintyvä rakenteen häiriö on hyväksyttävä premalignien muutosten kirjoon. Tätä ilmentämään häiriön nimeksi on ehdotettu rakenteellista dysplasiaa.

Sahalaitainen syöpä

Kliiniset erityispiirteet. Suomalaisessa aineistossa sahalaitasyövän osuus kaikista kolorektaalisyövistä on naisilla noin 9 % ja miehillä noin 6 %. Sahalaitaiset esiestemuutokset ovat kuitenkin suhteessa 1,9:1 yleisempiä miehillä kuin naisilla. Syitä naisten sahalaita-adenomien suuremmalta vaikuttavaan pahanlaatuistumisriskiin ei tunneta. Ilmaantumisiässä ei ole eroja tavalliseen kolorektaalisyöpään. Noin puolet tapauksista paikantuu caecumin ja noussevan koolonin alueelle. Toinen tyyppipaikka on peräsuolen distaaliosa. Jopa 16–18 % koolonin alkuosan syövistä on morfologialtaan sahalaitasyöpiä, kun taas distaalisen koolonin ja peräsuolen alueella niiden esiintyvyys on alle 6 %.

Histopatologia. Sahalaita-adenoomista kehittyvät syövät voidaan tunnistaa valomikroskopiassa joko osoittamalla syöpään välittömästi liittyvä sahalaitapolyyppi tai osoittamalla, että syövän morfologia vastaa sahalaita-adenoomista kehittyvän syövän rakennetta. Aiemmin on osoitettu, että sahalaita-adenoomista kehittyneillä syövyillä on tyypillisiä tavallisista adenokarsinoomista eroavia piirteitä, joiden perusteella sahalaita-adenokarsinooman diagnoosi on mahdollinen (TAULUKKO 3, KUVA 4). Oleellisesti samoja valomikroskopisia piirteitä (sahalaitainen morfologia, musinoosinen kasvutapa, limassa kelluvat solupallot tai -ketjut, eosinofiilinen sytoplasma ja nekroosien puuttuminen) on kuvattu useissa eri julkaisuissa sporadisiin MSI-H-syöpiin liittyvinä. Sahalaitasyövyissä esiintyy kolmea kasvutapaa, jotka saattavat esiintyä yhdessä tai erikseen: sahalaitainen, musinoosinen ja trabekulaarinen. Näiden kolmen kasvutavan lisäksi sporadisissa MSI-H-syövyissä on kuvattu nk. medullaarista kasvutapaa ja kasvaimen infiltroivien lymfosyyttien lisää (Snover ym. 2005). Nämä piirteet liittyvät kiinteästi DNA:n mikrosatelliitti-instabiliteettiin ja esiintyvät siten myös HNPCC:n yhteydessä ja ovat tässä suhteessa epäspesifisiä. On todennäköistä, että osa medullaarisista karsinoomista kehittyi edeltävistä sahalaitaisista esiasteista; näissä kuitenkin etiologian selvittely vaatii HNPCC:n pois sulkemista.

Ennuste. Toistaiseksi sahalaitasyöpätapauksia on julkaistu verraten vähän. On kuitenkin viitteitä siitä, että sahalaitasyövän kokonaisennuste on huonompi kuin tavallisen kolorektaalisyövän. Proksimaalisen koolonin sahalaita-adenokarsinoomien viiden vuoden elossaoloennuste oli alkuperäisessä aineistossamme yli 70 % mutta distaalisen koolonin ja peräsuolen alueella vain 30 % (Mäkinen ym. 2001). Toisessa, osin samaan aineistoon perustuvassa tutkimuksessa todettiin, että iän, sukupuolen ja histologisen erilaistumisasteen suhteen vakioiduissa tapauksissa sahalaitasyövyillä oli hieman huonompi viiden vuoden elossaoloennuste kuin tavallisilla adenokarsinoomilla (50 % vs 60 %) (Laiho ym. 2007). Tuore espanjalainen aineisto vahvistaa nämä

TAULUKKO 3. Sahalaitasyövän morfologiset piirteet (Mäkinen 2007).

Epiteelin sahalaitamorfologia

Epiteelisolujen muodostamat tupsut koostuvat vain epiteelistä ja tyvikalvomateriaalista

Ei papillaarisia rakenteita, joilla on fibrovaskulaarinen ydin

Ei nekroosiin liittyviä papillaarisia epiteelijäännetä

Eosinofiilinen tai kirkas sytoplasma

Runsas sytoplasma

Vesikulaariset tumat

Kromatiinin kondensoituminen tumakotelon ympärille

Eukromatiinin runsas määrä

Helposti erottuvat tumat

Runsaan eosinofiilisen sytoplasman ja kromatiinin kondensaation johdosta syntyvä vaikutelma

Nekrooseja alle 10 % kasvaimen pinta-alasta

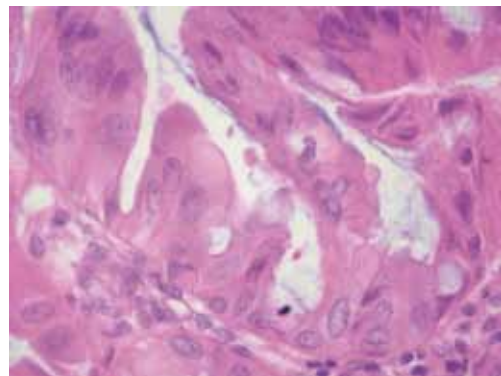
Limantuotanto

Musinoosisissa kasvaimissa esiintyvät eosinofiiliset solupallot ja sauvamaiset soluryhmät

tulokset. Siinä sahalaitasyövän viiden vuoden elossaoloennuste oli noin 10 % huonompi kuin tavallisten kolorektaalisyöpien ja imusolmukemetastaasit noin 10 % yleisempiä (García-Solano ym. 2010).

Lopuksi

Kolorektaalisyövän ehkäisy perustuu riskitekijöiden ehkäisyyn, esiastemuutosten poistoon



KUVA 4. Sahalaitasyöpä. Toisin kuin tavallisessa kolorektaalisyövässä sahalaitasyövässä epiteelin sytoplasma on runsas ja eosinofiilinen ja tumat pyöreitä ja vesikulaarisia. Epiteelin poimuilu on tässä tapauksessa vaivatta erotettavissa.

ja seurantaan. Koolonin ja peräsuolen sahalai-
tapolyypit asettavat patologille haasteen, kos-
ka väärä hyperplastisen polyypin diagnoosi
saattaa johtaa potilaan kannalta liian harvaan
seurantaan. Koska sessiilit sahalaita-adenoo-
mat ovat usein laakeita, ne ovat myös endo-
skoopisesti vaikeampia havaita ja poistaa
kokonaisuudessaan. Sahalaitasyövän osalta
merkittävää on se, että nämä syövät ovat suu-
ren *KRAS*- ja *BRAF*-mutaatiotaajuutensa joh-
dosta mitä todennäköisimmin luontaisesti re-
sistenttejä uusille epidermaalisen kasvutekijän

salpaajille (Di Nicolantonio ym. 2008, Siena
ym. 2009). MAPK-reitin uusia molekyyliä on
jo tunnistettu (Liu ym. 2010), ja niistä saattaa
olla tulevaisuudessa apua kehitettäessä täsmä-
hoitoja sahalaitasyöväälle. ■

MARKUS MÄKINEN, LT, dosentti, erikoislääkäri
Oulun yliopisto, diagnostiikan laitos
PL 5000, 90014 Oulun yliopisto

Summary

Colorectal serrated lesions: Current insight on their role in colorectal carcinogenesis

The classification of colorectal cancer precursor lesions has become more accurate after the discovery of serrated polyps. These are characterized by saw-tooth-like epithelial growth pattern, and are the most significant group of colorectal cancer precursors after conventional adenomas. While conventional adenomas are characterized by tumour suppressor gene mutations and chromosomal instability, serrated adenomas harbour *KRAS/BRAF* mutations, inhibition of apoptosis, DNA hypermethylation, and microsatellite instability. These alterations occur in about 20 % of colorectal cancers, and along with preserved serrated morphology suggest their origin in serrated polyps. The recognition of serrated polyps as colorectal cancer precursors is crucial for their follow-up.

SIDONNAISUUDET

Ei merkittäviä sidonnaisuuksia kuluneiden kahden vuoden aikana.

KIRJALLISUUTTA

- Barry EL, Baron JA, Grau MV, ym. K-ras mutations in incident sporadic colorectal adenomas. *Cancer* 2006;106:1036–40.
- Boparai KS, van den Broek FJ, van Eeden S, Fockens P, Dekker E. Hyperplastic polyposis syndrome: a pilot study for the differentiation of polyps by using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging, and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2009;70:947–55.
- 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.
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, ym. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705–12.
- Domingo E, Laiho P, Ollikainen M, ym. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet* 2004;41:664–8.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759–67.
- García-Solano J, Pérez-Guillermo M, Conesa-Zamora P, ym. Clinicopathologic study of 85 colorectal serrated adenocarcinomas: Future insights into the full recognition of a new subset of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2010, julkaistu verkossa 29.6.2010.
- Goldstein NS. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *Am J Clin Pathol* 2006;125:132–45.
- Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplasticlike colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:778–96.
- Harada K, Hiraoka S, Kato J, ym. Genetic and epigenetic alterations of Ras signalling pathway in colorectal neoplasia: analysis based on tumour clinicopathological features. *Br J Cancer* 2007;97:1425–31.
- Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1307–13.
- Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005;47:32–40.
- Jaramillo E, Tamura S, Mitomi H. Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon. *Endoscopy* 2005;37:254–60.
- Jass JR. Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? *J Pathol* 2001;193:283–5.
- Laiho P, Kokko A, Vanharanta S, ym. Serrated carcinomas form a subclass of colorectal cancer with distinct molecular basis. *Oncogene* 2007;26:312–20.
- Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol* 2005;123:349–59.
- Liu D, Xing J, Trink B, Xing M. BRAF mutation-selective inhibition of thyroid cancer cells by the novel MEK inhibitor RDEA119 and genetic-potentiated synergism with the mTOR inhibitor temsirolimus. *Int J Cancer* 2010, julkaistu verkossa 5.3.2010.
- 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.
- Maltzman T, Knoll K, Martinez ME, ym. Ki-ras proto-oncogene mutations in sporadic colorectal adenomas: relationship to histologic and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2001;121:302–9.
- Morson BC. Precancerous lesions of the colon and rectum. Classification and controversial issues. *JAMA* 1962;179:316–21.
- Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007;50:131–50.
- Mäkinen MJ, George SM, Jernvall P, Mäkelä J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma—prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001;193:286–94.
- O'Brien MJ, Yang S, Mack C, ym. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1491–501.
- Oh K, Redston M, Odze RD. Support for hMLH1 and MGMT silencing as a mechanism of tumorigenesis in the hyperplastic-adenoma-carcinoma (serrated) carcinogenic pathway in the colon. *Hum Pathol* 2005;36:101–11.
- Rex DK, Rahmani EY. New endoscopic finding associated with hyperplastic polyps. *Gastrointest Endosc* 1999;50:704–06.
- Rosenberg DW, Yang S, Pleau DC, ym. Mutations in BRAF and KRAS differentially distinguish serrated versus non-serrated hyperplastic aberrant crypt foci in humans. *Cancer Res* 2007;67:3551–4.
- Sandmeier D, Benhattar J, Martin P, Bouzourene H. Serrated polyps of the large intestine: a molecular study comparing sessile serrated adenomas and hyperplastic polyps. *Histopathology* 2009;55:206–13.
- Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, ym. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *JNCI* 2009;101:1308–24.
- Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine. A morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005;124:380–91.
- Taipale M. Epigenetiikka, geeninsäätely ja syöpä. *Duodecim* 2006;122:2611–8.
- Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65–81.
- Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, ym. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008;32:21–9.
- Walker RG, Landmann JK, Hewett DG, ym. Hyperplastic polyposis syndrome is associated with cigarette smoking, which may be a modifiable risk factor. *Am J Gastroenterol* 2010, julkaistu verkossa 2.2.2010.
- Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, ym. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38:787–93.