

# Serátní léze/PGS



## Tento článek je určen pro postgraduální studium

Prosíme, neprovádějte věcné editace, nemáte-li potřebnou kvalifikaci. Editujte s rozvahou. Věcné změny nejprve projednejte v diskusi.

**Serátní léze** (pilovité léze, pilovité ademomy, serátní ademomy) jsou skupinou adenomů tlustého střeva, ze kterých zřejmě vzniká zhruba třetina všech kolorektálních karcinomů. Serátní léze byly poprvé popsány Longacrem a Fenoglio-Preiserem<sup>[1]</sup> v roce 1990 jako výsledek analýzy skupiny kolorektálních polypů se smíšenými vlastnostmi hyperplastického polypu i adenomu. Serátní léze mají několik podtypů, které se liší rizikem rozvoje malignity. Za svůj název vděčí serátní léze tomu, že prominující epitelové buňky krypt připomínají zuby pily svým uspořádáním listy pily. Podkladem takového uspořádání je porucha apoptózy ve smyslu vyšší odolnosti buněk k proapoptotickým signálům.<sup>[2]</sup>

Molekulární mechanismus vzniku serátních lézí a případného maligního nádoru je odlišný od tradiční cesty adenom-karcinom, která zahrnuje mutaci genu APC, i od přímé mutace mutátorových genů, která je příčinou Lynchova syndromu. Hovoří se o **serátní cestě** vedoucí ke karcinomu s hypermethylačním fenotypem. Iniciačním krokem serátní dráhy jsou zřejmě mutace KRAS nebo BRAF, proteinkináz zapojených do signalizační dráhy MAPK, a následovně hypermethylace CpG ostrůvků v regulačních oblastech mutátorových genů, tzv. CIMP fenotyp (CpG Island Methylated Phenotype). To má za následek útlum exprese opravných proteinů a buňce se stává náchylnější ke vzniku dalších somatických mutací.<sup>[3]</sup> Přesná sekvence mutací a poruch během serátní dráhy není známa, je pravděpodobné, že jde o několik částečně provázaných cest.<sup>[4]</sup>



Sesilní serátní adenom, H&E. Uspořádání epitelu ve stěně krypt připomíná zuby pily, dalo vzniknout názvu skupiny lézí (angl. *serration* = zoubkování).

## Klasifikace serátních lézí

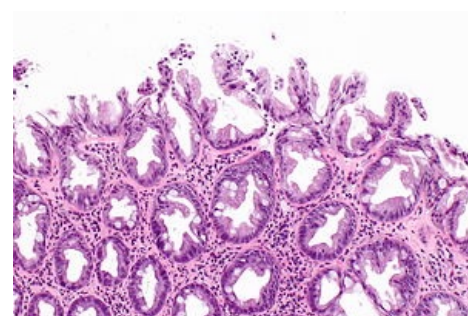
Klasifikace podle WHO (2010) je následující<sup>[2]</sup>:

- hyperplastický polyp (HP, HPP)
- sesilní serátní adenom/polyp<sup>1</sup> (SSA/P)
  - — bez cytologických dysplazií
  - — s cytologickými dysplaziemi (SAAD)
- tradiční serátní adenom (TSA)

<sup>1</sup>Pojmy *adenom* a *polyp* se používají, tedy alespoň v anglicky psaných textech, jako synonyma.

## Hyperplastický polyp

**Hyperplastický polyp** (HP) představuje 80–90 % všech serátních lézí.<sup>[5]</sup> Ve více než 90 % se vyskytuje v rektosigma. Většinou je menší než 0,5 cm, méně než jedna čtvrtina polypů je ale větší než 1,5 cm v průměru. Charakteristickým znakem jsou přímé krypty, které se šíří symetricky od povrchu až k muscularis mucosae bez významné distorze. Krypty jsou obvykle širší při povrchu, při bázi je šířka menší. Krypty nevykazují ani nepravidelné ani horizontální šíření. Podle podtypu je epitel krypt doprovázen řadou buněčných typů. Neuroendokrinní buňky mohou často promínavat při bázi polypu. Mitózy jsou spíše nehojné, v bazální polovině krypt. Zoubkování je více vyznačené v horní polovině krypt a na povrchu polypu. Cytologické atypie jsou nanejvýš nevýrazné, nemusí být patrné vůbec. Jádra jsou malá, oválná nebo lehce protažená, bez hyperchromazie, nejsou patrné známky stratifikace. V některých případech lze zachytit herniaci krypt přes muscularis mucosae (pseudoinvaze, invertovaný růstový vzor).<sup>[2][6]</sup>



Hyperplastický polyp, H&E.

Histologicky lze HP rozdělit do následujících podtypů:

- mikrovezikulární HP
- HP s pohárkovými buňkami
- HP chudý na mucin

## Mikrovezikulární hyperplastický polyp

Mikrovezikulární hyperplastický polyp je nejčastěji se vyskytující varianta hyperplastického polypu. Je charakterizován přítomností mikrovezikul, tedy malých kapek mucinu, v cytoplasmě většiny buněk. Častěji se vyskytuje v levém kolon, zejm. v rektu není neobvyklý vícečetný výskyt.<sup>[2][5]</sup>

## Hyperplastický polyp s pohárkovými buňkami

Hyperplastický polyp s pohárkovými buňkami je charakterizovaný tím, že jsou ve stěně přítomny téměř výhradně pohárkové buňky. Zoubkování v lumen je u tohoto typu jen velmi málo patrné, případně nemusí být zachyceno vůbec. Proliferační zóna je při bazi krypt, obvykle je omezena jen na několik málo buněk. Hyperplastický polyp s pohárkovými buňkami se obvykle nalézá v levém kolon a běžně je v průměru menší než 0,5 cm.<sup>[2]</sup>

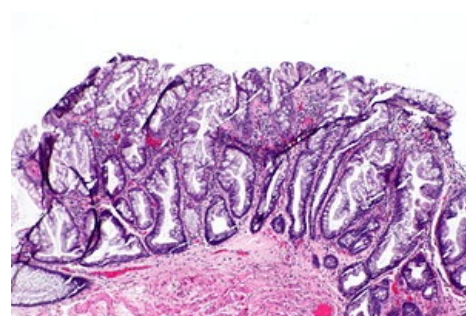
### Hyperplastický polyp chudý na mucin

Hyperplastický polyp chudý na mucin je zřídka se vyskytující podtyp hyperplastického polypu. Je charakterizován tím, že v buňkách je nanejvýš jen malé množství mucinu. Jádra vykazují výraznější atypie, jsou větší, oválná, hyperchromatická, bez průkazné pseudostratifikace.<sup>[2]</sup>

### Sesilní serátní adenom/polyp

**Sesilní serátní adenom/polyp** (SSA/P), též **sesilní serátní léze** (SSL), představuje asi 15–20 % serátních lézí.<sup>[7]</sup>

Makroskopicky se obvykle prezentuje jako plochá nebo jen lehce elevovaná léze, která má v průměru více než 5 mm. Častěji se vyskytuje v pravém kolon. Histologicky se vyznačuje především změnou růstového vzoru krypt. Při nízkém zvětšení jsou tyto změny dobře patrné jako desorganizace a pokroucení krypt. Krypty mohou být, zejména v bazálních částech, dilatované (někdy se hovoří o baňkovitém tvaru krypt) a větvené, někdy mohou krypty růst až paralelně s muscularis mucosae, někdy se hovoří o horizontálním růstu. Krypty tak mohou nabývat tvaru popisovaného někdy jako písmeno "L", "lodka" nebo "šipka". Zoubkování v bazální polovině krypt je dosti výrazné, někdy se hovoří až o hyperseraci. V bazální polovině krypt bývají patrné pohárkové buňky a mucinózní buňky.<sup>[2][7]</sup>



Sesilní serátní adenom, H&E.

Proliferační aktivita měřená sledováním proliferačního antigenu Ki67 je patrná po celé délce krypty, exprese Ki67 je však často nepravidelná a asymetrická. Může se objevit různý stupeň jaderné atypie, někdy lze zachytit dystrofické pohárkové buňky. Neuroendokrinní buňky mohou v někdy zcela chybět. Někdy lze zachytit i ložiska buněk s protaženým až štětečkovitým jádrem a výrazněji eosinofilní cytoplasmou. Častá je produkce extracelulárního mucinu, obvykle výrazná. Není výjimkou, že je extracelulární mucin produkován v takovém množství, že zcela vyplňuje lumen dilatované krypty a pokrývá i volný povrch polypu. V submukóze může někdy dojít ke zmnožení tukové tkáně charakteru připomínajícího lipom. Herniace krypt přes muscularis mucosae není neobvyklým nálezem. Diagnóza SSA/P se stanovuje především na podkladě změn architektury tkáně, cytologické změny jsou vesměs necharakteristické.<sup>[2]</sup>

### SSA/P s cytologickými dysplazemi

SSA/P s ložisky dysplastických změn (SSAD) podobných konvenčnímu tubulárnímu nebo tubovilóznímu adenomu představují stav progresu od polypu směrem k malignímu nádoru. Mimo oblasti dysplastických změn může být architektura zcela typická pro SSA/P.<sup>[2]</sup>

Cytologické změny v dysplastických oblastech zahrnují především přítomnost protažených buněk s amfofilní cytoplasmou, jejichž jádra jsou hyperchromatická a pseudostratifikovaná. Počet mitóz je zvýšený.<sup>[2]</sup>

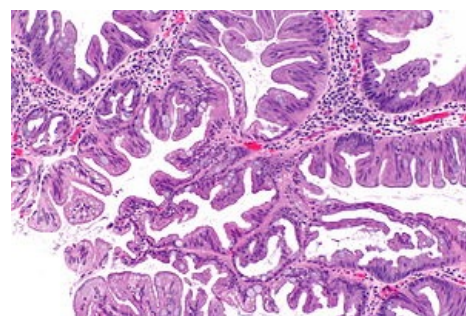
Význam hodnocení dysplastických změn jako low-grade a high-grade není zcela jasný, nejspíše i low-grade dysplastické změny v SSA/P by měly být pokládány za srovnatelné s high-grade změnami v konvenčním adenomu.<sup>[2]</sup>

Zřídka se vyskytuje i **serátní dysplazie**, při které dochází k proliferaci atypických kuboidních buněk s eosinofilní cytoplasmou a zvětšenými kulatými jádry se zřetelným vesikulárním chromatinem, patrnými jadérky. Mitózy jsou četnější. Význam je nejasný, spíše jen předpokladem je, že i tato forma dysplazie je známkou vývoje směrem k malignitě.<sup>[2]</sup>

### Tradiční serátní adenom

**Tradiční serátní adenom** (TSA) je zřídka se vyskytující varianta serátních lézí, představuje 1–6 % všech serátních lézí. Je znám již od roku 1990, kdy byl popsán jako raritní varianta adenomu.<sup>[7]</sup>

TSA je prominující nebo pendulující polyp, popisován je i vilózní vzhled. Obvykle není v průměru větší než 1,5 cm. Zhruba 80 % TSA je lokalizováno v levém kolon, nejčastěji v rektosigma. Po histologické stránce vyznačuje komplexní tubovilózní nebo vilózní až filiformní konfigurací. Charakteristickým růstovým vzorem je pučení nových krypt kolmo na dlouhou osu filiformních a vilózních struktur, tzv. ektopická formace krypt. Krypty tím samozřejmě ztrácejí kontakt s muscularis mucosae. Buňky TSA mají hojnou eosinofilní cytoplasmu s bazálně nebo centrálně uloženým lehce protaženým jádrem se zřetelnou strukturou chromatinu. Epitel obvykle vykazuje známky pseudostratifikace,



Tradiční serátní adenom, H&E.

proliferační aktivitu bývá nízká až nepatrná. Mohou být zastižena ložiska dysplazie podobné konvenčnímu adenomu i ložiska serátní dysplazie. Tyto změny lze hodnotit jako low-grade i high-grade, zhruba 90 % lézí vykazuje známky low-grade dysplazie.<sup>[2][6][7]</sup>

Vzácnou variantou tradičního serátního adenomu je **filiformní serátní adenom**, který představuje asi 4 % tradičních serátních adenomů, tj. nejvýše zhruba 2 ‰ všech serátních lézí. Vyskytuje se spíše distálně a je charakterizován velmi dlouhými až filiformními klky, výrazným edémem lamina propria a poměrně četnými epiteliálními erozemi. Vlastní epitel je obvykle tvořen směsí eosinofilních a pohárkových buněk.<sup>[4]</sup>

## Neklasifikovatelné serátní léze

Z důvodu překryvu histologických vlastností nebo z důvodů technických může být v některých případech nemožné zařadit serátní lézi do jedné z kategorií. V těchto případech lze použít označení "neklasifikovaný serátní polyp".<sup>[2]</sup>

Konvenční adenomy mohou někdy obsahovat okrsky, ve kterých je architektura tkáně spíše serátní. Pro takový nálezn lze použít označení "konvenční (tubulární, vilózní, tubovilózní) adenom se serátním růztovým vzorem". Biologický význam takových polypů není jasný.<sup>[2]</sup> Někdy se mohou vyskytovat smíšené polypy obsahující několik serátních vzorů.<sup>[5]</sup> Byly popsány následující kombinace:<sup>[5]</sup>

- SSA a TSA
- SSA a konvenční adenom (všechny typy)
- TSA a konvenční adenom (všechny typy)
- HP a konvenční adenom (všechny typy) – velmi zřídka se vyskytující kombinace

Následující popisy by se neměly používat:<sup>[5]</sup>

- polyp charakteru kotoučové pily (*der Sägeblattpolyp*)
- serátní polyp s abnormální proliferací
- smíšený polyp z HP a SSA

## Syndrom serátní polypózy (SPS)

**Syndrom serátní polypózy**, též **syndrom hyperplastické polypózy**<sup>[5]</sup>, je charakterizován mnohočetným výskytem serátních polypů, především hyperplastických polypů a sesilních serátních adenomů.<sup>[2]</sup> WHO kritéria pro diagnózu SPS jsou splněna, pokud je splněna **nejméně jedna** z následujících podmínek:<sup>[5][2]</sup>

- nejméně 5 serátních polypů proximálně od sigmoidea, z nich nejméně 2 větší než 1 cm
- jakýkoliv počet serátních polypů proximálně od sigmoidea u pacienta, který má příbuzného prvního stupně s hyperplastickou polypózou
- více než 20<sup>[2]</sup> resp. 30<sup>[5]</sup> serátních polypů jakékoliv velikosti kdekoliv v kolon

Protože se jedná o genetickou poruchu, měla by být diagnóza potvrzována genetickým vyšetřením, endoskopický a histopatologický nálezn by neměl být dostačující k potvrzení diagnózy.<sup>[2]</sup>

## Diferenciální diagnostika

### Diagnosticky významné charakteristiky

Diferenciálně diagnosticky významné charakteristiky jednotlivých serátních lézí jsou shrnuty v následujících tabulkách.<sup>[5][7]</sup>

hyperplastický polyp	tradiční serátní adenom
<b>Makroskopický vzhled</b>	<b>Makroskopický vzhled</b>
spíše levostranná lokalizace vč. rekta	spíše levostranná lokalizace
plochý, lehce prominuje nad sliznicí	polypovitě vyvýšený
obvykle menší než 5 mm	1–6 % serátních lézí
80–90 % serátních lézí	<b>Histologie</b>
<b>Histologie</b>	dysplastické změny – intraepiteliální neoplasie
prodloužené krypty	difúzní eosinofilie cytoplasmy
"zoubkování" v horní polovině popř. třetině krypty	intraepiteliální mikroaciny
malá, uniformní, bazálně uložená jádra	ektopická formace krypt
nevýrazné cytologické nebo architektonické dysplazie	výrazné "zoubkování"

<b>Makroskopický vzhled</b>
spíše pravostranná lokalizace
plochý-sesilní vzhled
většinou větší než 5 mm
15–20 % serátních lézí
<b>Histologie (diagnosticky rozhodující znaky)</b>
výrazné zoubkování (hyperserace), zoubkování ve spodní třetině krypt, může být větvení krypt
tzv. L resp. T formace krypt nad muscularis mucosae
invertované krypty pod muscularis mucosae (mikroherniace)
sloupovitá dilatace dolní třetiny krypty, může být hromadění hlenu
<b>Histologie (pomocné znaky)</b>
rozšíření proliferativní zóny do střední třetiny krypt
vesikulární jádra s patrnými jádérky
zralé pohárkové buňky při bázi krypt

## Diagnostické poznámky

- Rozdíly v biologickém chování jednotlivých subtypů hyperplastického chování jsou diskutabilní. Protože je jejich rozlišení někdy obtížné, není v rutinní diagnostice účelné rozlišovat jednotlivé typy.<sup>[7]</sup>
- Imunochemický průkaz MUC6, který byl studován jako marker umožňující rozlišit mezi hyperplastickým polypem (MUC6 negativní) a sesilním serátním adenomem (MUC6 pozitivní), je poměrně specifický ale málo senzitivní marker, takže jeho použití není doporučováno.<sup>[7][2]</sup>
- V případě sesilního serátního adenomu je třeba hodnotit i herniaci (pseudoinvazi) přes muscularis mucosae. V případě, že nebyla muscularis mucosae zachycena, je vhodné toto v popisu zmínit. Aust a kol. doporučují používat pojem sesilní serátní polyp pouze v těchto případech<sup>[7]</sup>, ale širší konsenzus je ten, že pojmy sesilní serátní polyp a sesilní serátní adenom jsou synonyma<sup>[2]</sup>.
- Pojem sesilní serátní léze používají někteří autoři k označení sesilního serátního adenomu bez dysplastických změn.<sup>[7]</sup> Toto označení stojí mimo WHO klasifikaci<sup>[2]</sup>, proto nelze pokládat za vhodné synonymum.
- Zcela zásadní je rozlišení mikrovezikulární varianty hyperplastického polypu a sesilního serátního adenomu.<sup>[4]</sup> Existuje několik diferenciálně diagnostických doporučení:
  - WHO 2010**<sup>[4]</sup>: Pro diagnózu sesilního serátního adenomu je třeba zachytit nejméně tři k sobě přiléhající nebo nejméně dvě izolované krypty vzhledu charakteristického pro sesilní serátní adenom.
  - Austl a kol.**<sup>[7]</sup>: Záchyt bazálního zoubkování, horizontálního růstu krypt, inverze (herniace) krypt a bazální dilatace krypt nejméně u dvou krypt.
  - K diagnóze sesilního serátního adenomu nejspíše postačuje přítomnost pouze jedné charakteristické krypty, polyp se pak pravděpodobně bude klinicky chovat jako sesilní serátní adenom.<sup>[8]</sup>
- Rozdíly vzorů imunochemického barvení mezi jednotlivými typy adenomů na proliferativní antigen Ki67 a cytokeratin CK20 jsou statisticky významné, ale jde o znaky málo senzitivní i málo specifické, takže jejich význam pro rutinní diagnostiku je značně omezený. Obvyklé vzory jsou následující:<sup>[9]</sup>
  - Krypty na normální sliznici vykazují pozitivitu Ki67 v bazální čtvrtině, CK20 je exprimován je na povrchu, do krypt nezasahuje vůbec nebo jen minimálně.
  - Krypty hyperplastických polypů jsou na Ki67 pozitivní do do třetiny až poloviny délky, pozitivita je pravidelná a symetrická, variabilita mezi kryptami jednoho polypu je minimální. Pozitivita CK20 zasahuje hlouběji do krypt, s poklesem však pozitivita znatelně klesá.
  - Krypty sesilních serátních adenomů (bez dysplazií) se vyznačují nepravidelností v distribuci positivity na Ki67 mezi jednotlivými kryptami. Pozitivita může dosahovat různě vysoko, bývá asymetrická. CK20 vykazuje také nepravidelnosti vč. ložisek slabě pozitivních až negativních buněk na povrchu. Poměrně charakteristickým znakem je pozitivita CK20 při bázi dilatovaných krypt. Mohou se objevit i regiony, které exprimují současně Ki67 i CK20.
  - V případě tradičních serátních adenomů je Ki67 výrazně pozitivní zejména v ektopických kryptách, vzor positivity se vyznačuje značnou nepravidelností. Naopak CK 20, i když vzor exprese může být také nepravidelný, je limitován na povrchové buňky.
  - Konvenční adenomy se vyznačují velmi nepravidelnou expresí Ki67 a CK20.

## Molekulární patologie

Existují nejméně tři obecné genetické a epigenetické mechanismy, které mohou vést ke vzniku kolorektálního karcinomu.<sup>[2]</sup>

1. chromozomální nestabilita
2. defektivní oprava DNA vedoucí k nestabilitě mikrosatelitů
3. epigenetická hypermetylace promotorových sekvencí CpG vedoucí k fenotypu CIMP (CpG Island Methylator Phenotype)

V případě serátních lézí se uplatňují poslední dva mechanismy. Fyziologicky metylace promotorových sekvencí CpG vede k útlumu exprese genu, pokud jsou hypermetylvány promotorové sekvence tumor supresorových genů, je buňka náchylnější k nádorovému zvratu v důsledku kumulace neopravených chyb. Nádory s CIMP fenotypem jsou často asociovány s mutací BRAF, zatímco u nádorů s nestabilitou chromozomů je obvyklá mutace KRAS. Základní molekulární charakteristiky jednotlivých lézí jsou shrnuty v následující tabulce:<sup>[2]</sup>



léze	CpG methylace	methylace MHL1	nestabilita mikrosatelitů	mut. BRAF	mut. KRAS
konvenční adenom	+	-	-	-	++
hyperplastický polyp	+	-	-	+	+
sesilní serátní adenom bez dysplazií	+++	-	-	+++	-
sesilní serátní adenom s dysplaziemi	+++	++	++	+++	-
tradiční serátní adenom	++	-	-	+ (i -)	+ (i -)
karcinom s nestabilitou chromozomů	+/-	+	-	+/-	++
karcinom asociovaný s Lynchovým sy.	-	-	+++	-	++
karcinom s CIMP-high fenotypem	+++	+++	+++	+++	-

## Molekulární charakteristika jednotlivých lézí

### Hyperplastický polyp

Obvykle je přítomna mutace BRAF nebo KRAS, pravděpodobně se jedná o iniciální mutaci většiny hyperplastických polypů.

**Mikrovesikulární hyperplastický polyp**, který je z hyperplastických polypů nejčastější, se nejčastěji vyznačuje mutací V600E genu BRAF. Tato mutace vede ke konstitutivní stimulaci signalizační kaskády MAPK a tedy ke zvýšení proliferační aktivity a k inhibici apoptózy. Právě porucha apoptózy je odpovědná za charakteristický vzhled "zubů pily".<sup>[4]</sup>

### Sesilní serátní adenom

Podobně jako u mikrovesikulárních hyperplastických polypů, i u sesilních serátních adenomů se zdá, že iniciální poruchou je mutace BRAF. Tuto mutaci lze prokázat v 70–80 % případů. S progresí směrem k dysplastickým změnám a ke karcinomu dochází cestou hypermetylace k útlumu exprese proteinu p16 a tím k úniku z procesu aktivací indukovaného stárnutí. Podobně jedna z typických změn SSA, útlum exprese mutátorového (opravného) genu MLH1, je obvyklá až u dysplastických polypů, dokonce spíše až u high-grade dysplazií. Při progresi sesilního serátního ademonu byla pozorována i aktivace signalizační kaskády Wnt, která je obvykle asociována se vznikem nádoru cestou chromozomální nestability. U části sesilních serátních adenomů s dysplazií byl pozorován útlum exprese  $\beta$ -catenin, ovšem bez prokazatelné mutace. U některých sesilních adenomů byla prokázána metylace regulačních sekvencí několika antagonistů signalizační kaskády Wnt. U některých sesilních serátních adenomů byla prokázána metylace promotorových sekvencí mutátorového genu MGMT.<sup>[4]</sup>

Protože iniciální mutace je obvykle shodná, je otázka vztahu mezi mikrovesikulární variantou hyperplastického polypu a sesilním serátním adenomem stále nevyjasněná. Proti příbuznosti hovoří diametrálně odlišné biologické chování i odlišná lokalizace, pro příbuznost právě shodná iniciální mutace a do jisté míry podobná histologická stavba. Je možné, že sesilní serátní adenom se vyvíjí z hyperplastického polypu jen za shody několika okolností, takže zvrát je jen málo pravděpodobný.<sup>[4]</sup>

### Tradiční serátní adenom

Protože je tradiční serátní adenom poměrně málo častou lézí, jsou molekulární vlastnosti popsány poměrně špatně a některé výsledky si i rozporují. Ve srovnání s ostatními serátními lézemi se tradiční serátní adenom snad vyznačuje vyšší metylací MLH1. Poměrně časté jsou i mutace BRAF (55 %) a KRAS (29 %), útlum exprese MGMT (63 %). Zejména mutace KRAS a útlum MGMT jsou zřejmě častější u pokročilých lézí. Hypermetylační fenotyp je prokazatelný u většiny tradičních serátních adenomů (79 %).<sup>[4]</sup>

## Serátní dráha vzniku kolorektálního karcinomu

Byly popsány tři poměrně široké molekulární profily karcinomů vzniklých serátní cestou:<sup>[4][10]</sup>

- mutace BRAF a výrazná metylace CpC (CIMP-H)
  - spojená s výraznou nestabilitou mikrosatelitů (MSI-H)
  - spojená se stabilitou mikrosatelitů (MSS)
- mutace KRAS a nízká metylace CpC (CIMP-L), stabilita mikrosatelitů (MSS)

Mutace BRAF s nestabilitou mikrosatelitů představuje variantu vyskytující se u 9–12 % kolorektálních karcinomů, je pokládána za klasickou cestu tumoru odvozeného od serátních lézí. Histologicky bývají tumory obvykle špatně diferencované nebo mucinózní, obvyklá je zánětlivá infiltrace okolí tumoru, četné jsou i tumor infiltrující lymfocyty. Prekurzorovu lézí je sesilní serátní adenom, jehož zbytky lze někdy zastihnout. Klíčovou událostí je zřejmě excesivní metylace DNA. Útlum exprese MLH1 je pak nejspíše zodpovědný za vývoj high-grade cytologických dysplazií i za nestabilitu mikrosatelitů. Změny vedou k velmi rychlé progresi k malignitě. Tento typ tumorů je poměrně rezistentní k nechirurgické terapii, jeho prognóza je ale poměrně dobrá.<sup>[4]</sup>

Mutace BRAF se stabilními mikrosatelity představuje variantu zhruba 9–8 % kolorektálních karcinomů. Histologicky jde obvykle o špatně diferencované nebo mucinózní karcinomy. Karcinomy mají poměrně velký potenciál se lymfatickými cestami i krví, neobvyklé není ani perineurální šíření. Za akumulaci mutací je také zodpovědná hypermetylace, ovšem nejspíše se tak děje cestou útlumu p16/Wnt. Prognóza je pravděpodobně špatná.<sup>[4]</sup>

Mutace KRAS zahrnuje skupinu nejspíše 15–20 % kolorektálních karcinomů. Tato skupina je do jisté míry stále předmětem kontroverzí. Předpokládá se, že prekursorovou lézí by mohl být tradiční serátní adenom. Protože poměrně vysoký podíl této skupiny kontrastuje s relativně řídkým výskytem tradičních serátních adenomů, předpokládá se existence i dalších prekursorů. Vedle mutace KRAS a (obtížně prokazatelné) nižší metylace (CIMP-L) je charakteristickým znakem metylační útlum exprese MGMT.<sup>[4]</sup>

## Klinické chování a management

### Biologické chování jednotlivých lézí

**Hyperplastický polyp**, zejména pokud je malý, má velmi malé riziko progresu v kolorektální karcinom bez ohledu na lokalizaci. Hyperplastické polypy lokalizované v pravo a s průměrem větším než 10 mm mohou mít výraznější potenciál k malignímu zvratu, i když popsány jsou pouze kazuistiky a malé řady případů.<sup>[5][7]</sup>

**Tradiční serátní adenom** má zhruba stejné riziko progresu v kolorektální karcinom jako konvenční adenom.<sup>[5]</sup>

**Sesilní serátní adenom** má potenciál k malignímu zvratu. Jsou-li přítomny i cytologické dysplazie, je maligní potenciál velmi vysoký.<sup>[11]</sup>

**Syndrom serátní polypózy** představuje významné riziko vzniku kolorektálního karcinomu.<sup>[5]</sup>

### Management serátních lézí

Panující konsenzus je ten, že všechny serátní léze by měly být kolonoskopicky odstraněny. Výjimkou jsou jen nepatrné hyperplastické polypy rektosigma, kde postačuje odběr několika náhodných vzorků na histologické vyšetření.<sup>[11][2]</sup> Léze menší než 10 mm je vhodnější snést ostrou technikou, větší léze lze snášet i elektrokauterem.<sup>[11]</sup> Okraje serátní léze nemusí být dobře patrné, proto je někdy vhodné použít technik zlepšení kontrastu jako např. barvení sliznice, podslizniční injekce kontrastní látky nebo speciální osvětlení.<sup>[2]</sup> Odstranění serátních lézí může být velmi obtížné až nemožné, pokud jsou lokalizovány v ústí appendicu nebo na ileocekální chlopni.<sup>[2]</sup>

Chirurgická resekce části střeva je nutná jen zřídka. Vhodná může být v případě, kdy nelze serátní lézi snést endoskopicky. Ke zvážení přichází chirurgická resekce i v případě výskytu mnohočetných serátních lézí v proximálním kolon.<sup>[2]</sup>

Schopnost sesilního serátního adenomu i tradičního serátního adenomu zvrtnout se v nádor je poměrně dobře demonstrována na molekulární úrovni. Na klinické úrovni jsou k dispozici pouze case reporty a studie sledující jen menší počet pacientů, stávající znalosti jsou tedy poměrně limitované. Proto je třeba k doporučením i k informacím o faktorech, které predikují další biologický vývoj, přistupovat poměrně obezřetně.<sup>[12]</sup>

Hlavní prozatím identifikované faktory, které ovlivňují prognózu dalšího vývoje, tedy riziko zvratu v kolorektální karcinom, jsou následující:<sup>[11]</sup>

- **Histologický podtyp:** SSA a TSA mají významně vyšší riziko než HP. Význam dysplastických změn u SSA a TSA není zcela zřejmý, ale je pravděpodobné, že představují vyšší riziko než SSA resp. TSA bez dysplastických změn.
- **Počet polypů:** Vyšší počet polypů představuje rizikový faktor jak pro vývoj nových polypů, tak i pro maligní zvrát.
- **Souběžný výskyt konvenčních adenomů:** Předpokládá se, že jde o stav s vyšším rizikem, ovšem přímé důkazy chybí.
- **Lokalizace:** Výskyt SSA v distálním kolon je neobvyklý, ale prognostický význam je neznámý.
- **Velikost polypu:** Velikost serátní léze je pravděpodobným prognostickým markerem. Např. hodnota 10 mm u SSA je do jisté míry arbitrární a je možné, že tato hranice bude měněna.

Doporučení sledování a opakování kontrol je několik:

Doporučené sledování pacientů podle Rex a kol. (2012)<sup>[2]</sup>

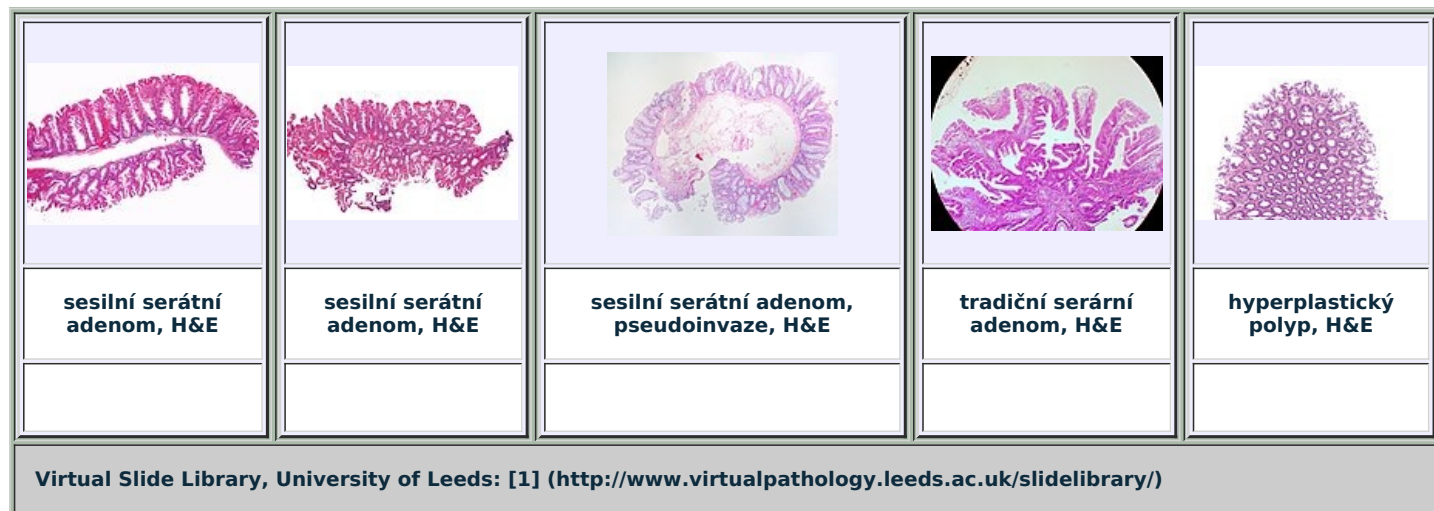
subtyp	velikost	počet	lokalizace	interval kontrol
HP	<10 mm	jakýkoliv	rektosigma	populační screening / 10 let
HP	≤5 mm	≤3 mm	proximálně od sigmoidea	populační screening / 10 let
HP	jakákoliv	≥4 mm	proximálně od sigmoidea	5 let
HP	>5 mm	jakýkoliv	proximálně od sigmoidea	5 let
SSA/TSA	<10 mm	<3 mm	kdekoliv	5 let
SSA/TSA	≥10 mm	jakýkoliv	kdekoliv	3 roky
SSA/TSA	<10 mm	≥3 mm	kdekoliv	3 roky
SSA/TSA	≥10 mm	≥2 mm	kdekoliv	1–3 roky
SSA s dysplazií	jakákoliv	jakýkoliv	kdekoliv	1–3 roky

subtyp	riziko vzniku karcinomu	interval kontrol
HP	není	další kontroly nejsou indikovány
SSA	je, závažnost není známa!! 3 roky	
TSA	je, stejné nebo možná i vyšší než u konvenčních adenomů	3 roky
smíšený polyp	je	3 roky

Pokud nedošlo k úplnému odstranění, kontrolní endoskopie by měla následovat 2 až 6 měsíců po výkonu.<sup>[7]</sup>

## Odkazy

### Virtuální preparáty



### Související články

- Vídeňská klasifikace gastrointestinálních neoplazií (2002)

### Reference

1. LONGACRE, T. A. a C. M. FENOGLIO-PREISER. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* [online]. 1990, vol. 14, no. 6, s. 524-37, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2186644>>. ISSN 0147-5185.
2. REX, D. K., D. J. AHNEN a J. A. BARON, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* [online]. 2012, vol. 107, no. 9, s. 1315-29; quiz 1314, 1330, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629844/?tool=pubmed>>. ISSN 1572-0241.
3. SNOVER, D. C.. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011, vol. 42, no. 1, s. 1-10, ISSN 1532-8392.
4. BETTINGTON, M., N. WALKER a A. CLOUSTON, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*. 2013, vol. 62, no. 3, s. 367-86, ISSN 1365-2559.
5. BARETTON, G. B., F. AUTSCHBACH a S. BALDUS, et al. Histopathologische Diagnostik und Differenzialdiagnostik serratierter Polypen im Kolorektum. *Pathologe*. 2011, vol. 32, no. 1, s. 76-82, ISSN 1432-1963.
6. LI, S. C. a L. BURGART. Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. *Arch Pathol Lab Med* [online]. 2007, vol. 131, no. 3, s. 440-5, dostupné také z <<http://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.1043/1543-2165%282007%29131%5B440:HOSAIV%5D2.0.CO;2>>. ISSN 1543-2165.
7. AUST, D. E. a G. B. BARETTON. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps)-proposal for diagnostic criteria. *Virchows Arch*. 2010, vol. 457, no. 3, s. 291-7, ISSN 1432-2307.
8. BETTINGTON, M., N. WALKER a C. ROSTY, et al. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am J Surg Pathol*. 2014, vol. 38, no. 2, s. 158-66, ISSN 1532-0979.
9. TORLAKOVIC, E. E., J. D. GOMEZ a D. K. DRIMAN, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol*. 2008, vol. 32, no. 1, s. 21-9, ISSN 0147-5185.
10. JASS, J. R.. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007, vol. 50, no. 1, s. 113-30, ISSN 0309-0167.
11. ROSTY, C., D. G. HEWETT a I. S. BROWN, et al. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. *J Gastroenterol* [online]. 2013, vol. 48, no. 3, s. 287-302, dostupné také z <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-012-0720-y>>. ISSN 1435-5922.
12. HAQUE, T., K. G. GREENE a S. D. CROCKETT. Serrated neoplasia of the colon: what do we really know?. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014, vol. 16, no. 4, s. 380, ISSN 1534-312X.





## Externí odkazy

- PathologyOutlines.com. *Colon tumor > Polyps > Serrated adenoma/polyp* [online]. ©2011. [cit. 6/2014]. <<http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorserrated.html>>.