

MARKUS MÄKINEN
professori, patologian
erikoislääkäri
Oulun yliopisto, syövän ja
translationalisen lääketieteen
tutkimusyksikkö
OYS, patologian osasto

RITVA KOSKELA
LT, sisätautien ja
gastroenterologian erikoislääkäri,
vs. hallinnollinen osastonyliääkäri
OYS Vatsakeskus

KIRJALLISUUTTA

- 1 Syöpärekisterin Syöpätalastus-
ovellus [https://syoparekisteri.fi/
tilastot/tautitilastot/](https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/)
- 2 Williams AR, Balasooriya BA, Day
DW. Polyps and cancer of the
large bowel: a necropsy study in
Liverpool. Gut 1982;23:835–42.
- 3 Ross WA, Thirumurthi S, Lynch PM
ym. Detection rates of premalignant
polyps during screening
colonoscopy: time to revise
quality standards? Gastrointest
Endosc 2015;81:567–74.
- 4 IJspeert JE, de Wit K, van der Vlugt
M, Bastiaansen BA, Fockens P,
Dekker E. Prevalence, distribution
and risk of sessile serrated
adenomas/polyps at a center with
a high adenoma detection rate
and experienced pathologists.
Endoscopy 2016;48:740–6.

Paksusuolen adenoomien ja sahalaitamuutosten histologia ja kontrollitähystysten tarve

- Paksusuolen paikalliset adenoomat ja sahalaitapolyypit ovat yleisiä. Niiden esiintyvyys aikuisväestössä on 10–40 %.
- Paksusuolisyövän esiastemuutosten diagnostiikka perustuu histologiseen tutkimukseen. Endoskopiassa havaitut muutokset poistetaan patologis-anatomista diagnoosia varten seurantarapen määrittämiseksi.
- Ruoansulatuskanavan kasvainten päivitetty luokitus WHO 2019 sisältää merkittäviä muutoksia esiasteiden terminologiaan ja diagnostisiin kriteereihin.

Paksusuolisyöpä (käsittäen umpisuolen, koolonin ja peräsuolen syövät) on yleistynyt tauti. Siihen sairastuu Suomessa vuosittain yli 3 300 ihmistä (1). Paksusuolisyövän esiastemuutokset ovat yleisiä: niiden esiintyvyydeksi on arvioitu keskimääräisen riskin väestössä ja ruumiin-avaustutkimuksissa 10–40 % (2–4).

Tehokkain tapa ehkäistä paksusuolisyöpää on endoskooppinen esiastemuutosten poisto (5). Nykyarvioiden mukaan paksusuolisyövästä 65–70 % kehittyy tavallisista adenoomista ja 25–30 % sahalaitaesiasteista. Noin 3 % liittyy Lynchin oireyhtymään, noin 1 % familiaaliseen adenoomapolypoosiin ja noin 1 % kroonisiin tulehduksellisiin suolistosairauksiin (6,7). Näiden arvioiden perusteella Suomessakin vuosittain todetuista paksusuolisyövästä 2 100–2 300 kehittyy adenoomista ja 800–1 000 sahalaitaesiasteista.

Ruoansulatuskanavan kasvainten uusi WHO 2019 -luokitus sisältää muutamia merkittäviä muutoksia.

Tavallisten satunnaisten adenoomien karsinogeneesi tunnetaan hyvin, ja tätä ns. Vogelsteinin mallia pidetään malliesimerkkinä syövän kehityksestä. Varhaisvaiheeseen liittyvät APC-geenin mutaatiot, jonka jälkeen esiintyy usein KRAS- tai NRAS-geenin aktivoiva mutaatio, sarja eri kasvunrajoitegeenin mutaatioita ja myöhäisessä vaiheessa usein TP53-geenin mutaatio (8,9).

Sahalaitamuutosten karsinogeneesi eroaa lähtökohtaisesti adenoomien karsinogeneesistä. Alkuvaiheen aloittaa usein BRAF- tai KRAS-geenin onkogeenninen mutaatio, ja tätä seuraa solusykliä estävien geenien aktivoituminen. Epigeneettiset muutokset, kuten lisääntyvä DNA:n säätelyalueiden hypermetylaatio, ovat keskeisiä sahalaitamuutosten kehittymisessä, ja DNA:n kahdentumisvirheiden korjausentsyymi MLH1:n inaktivoituminen säätelyalueen metylaation seurauksena johtaa usein prosessin etenemiseen dysplasiaksi (kuvio 1) (10–13).

Maaailman terveysjärjestöltä WHO:lta ilmestyi elokuussa 2019 ruoansulatuskanavan kasvainten uusi luokitus (WHO 2019) (14), ja se sisältää muutamia merkittäviä muutoksia paksusuolen polyypien ja limakalvonmyötäisten esiastemuutosten terminologiaan ja diagnostiikkiin kriteereihin. Nykyiset paksusuolipolyypien endoskooppisen seurannan suositukset perustuvat edelliseen luokitukseen (WHO 2010), ja eräiden WHO 2019 -luokituksen mukaisten esiastemuutosten seurantarapetta ei ole määritelty.

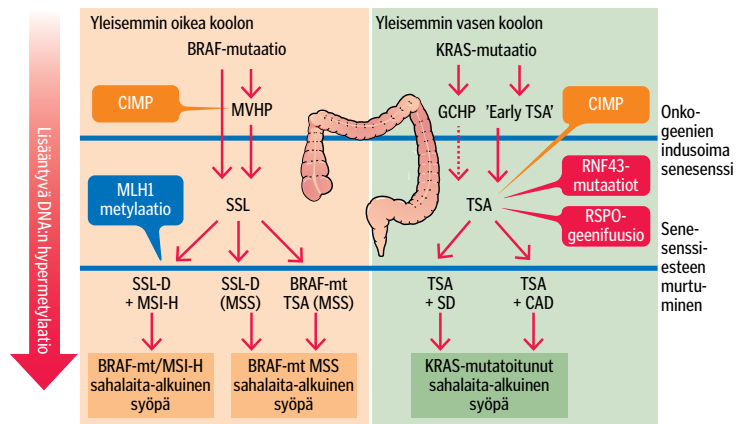
Tässä katsauksessa esittelemme WHO 2019 -kasvainluokituksen seurantaan vaativat muutokset verrattuna jo aiemmin julkaistuihin hoitosuosituksiin. Ehdotamme suomenkielistä nimikkeistöä, joka pyrkii olemaan yhdenmukainen uuden WHO 2019 -luokituksen kanssa. Koska suuri osa esiastemuutoksista on limakalvonmyötäisiä, käytämme tässä katsauksessa termiä esiastemuutos niistä leesiosta, joihin liittyy malignisoitumisen mahdollisuus.

KUVIO 1.

Sahalaitaisen syövän kehittyminen

Tärkeimmät alkuvaiheen mutaatiot ilmaantuvat *BRAF*- ja *KRAS*-geeneihin. Mutaatioiden ilmaantuminen johtaa nopeasti ns. onkogeneenin indusoimaan senesenssiin, jossa antiproliferatiiviset tekijät, kuten solusykliin estäjät aktivoituvat, ja karsinogeneesi pysähtyy. Ihmisen vanhetessa DNA:n hypermetylaatio lisääntyy, ja geenien säätelyalueiden poikkeavan hypermetylaation vuoksi geenien translaatio estyy. DNA:n kahdentumisvirheiden korjausentsyymien MLH1:n metylaatio johtaa DNA-mikrosatelliittien epävakauden kehittymiseen, ja solusykliä estävien geenien metylaatio vapauttaa solut onkogeneenin indusoimasta senesenssistä, ts. senesenssieste murtuu. Tällöin soluproliferaatio käynnistyy uudelleen, ja neoplastinen progressio etenee. *BRAF*-mutaatiot ovat yleisiä mikrovesikulaarisissa hyperplastisissa polyypeissa, ja tyypillisissä sessiileille sahalaitaleesioille (SSL). Nämä leesiot kehittyvät joko suoraan tai mikrovesikulaarisista hyperplastisista polyypeista (MVHP). Epigeneettisten muutosten kertyessä pieneen osaan niistä kehittyy dysplasia, joka voi edetä syöväksi.

Vasemman koolonin alueen sahalaitainen karsinogeneesi tunnetaan huonommin, mutta arvelaan, että osa traditionaalista sahalaita-adenoomista (TSA) kehittyy pikarisoluisista hyperplastisista polyypeista (GHCP), osa ilmeisesti vastikään kuvatuista "early TSA/superficially serrated adenoma" -muutoksista (31,32) ja pieni osa sessiileistä sahalaitaleesioista. TSA:ssa tavattava kasvunrajoitegeenin hypermetylaatioilmiä (CpG island methylator phenotype, CIMP) on yleensä lievempi kuin SSL:ssä, ja muina muutoksina on todettu *RNF43*-mutaatioita ja *RSPO*-geenifusioita. TSA:an voi kehittyä myös dysplasia, joka voi olla morfologisesti sahalaitainen tai tavallista adenoomadysplasiaa muistuttava.



CIMP = kasvunrajoitegeenin hypermetylaatioilmiä (CpG island methylator phenotype), MVHP = mikrovesikulaarinen hyperplastinen polyyppi, GHCP = pikarisolainen hyperplastinen polyyppi (goblet cell hyperplastic polyp), SSL = sessiili sahalaitaleesio, TSA = traditionaalinen sahalaita-adenooma, SSL-D = dysplastinen sessiili sahalaitaleesio, MSI-H = vahva-asteinen mikrosatelliittien epävakaas (microsatellite instability-high), MSS = mikrosatelliittien vakaus (microsatellite stable), mt = mutatoitunut, SD = sahalaitainen dysplasia, CAD = tavallinen (konventionaalinen) adenomatootin dysplasia.

- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN ym. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
- Crockett SD, Nagtegaal I. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2019;157:949-966.e4.
- Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:713-32.

Sahalaitamuutokset

Sahalaitamuutos (serrated lesion) on sateenvarjotermi kolmelle muutokselle, joille on ominaista epiteelirakenteiden voimakas, sahanterää muistuttava poimuilu. Näitä ovat WHO 2019 -luokituksen mukaisesti

- 1) hyperplastinen polyyppi (lyh. HP),
- 2) sessiili sahalaitaleesio (engl. sessile serrated lesion, lyh. SSL) ja
- 3) traditionaalinen sahalaita-adenooma (lyh. TSA).

Kahteen jälkimmäiseen liittyy vaihtelevantoinen malignisoitumispotentiaali (14).

Sahalaitamuutosten esiintyvyys on eri tutkimuksissa ollut 30–40 % (15–18). Niiden nimikeistö on osittain muuttunut WHO 2019 -luokituksessa (taulukko 1).

Sahalaitamuutosten seurannan tarve perustuu ensisijaisesti histologiaan, mutta myös muutosten koolla, sijainnilla ja määrällä on merkitystä. Kansainvälisiä hoitosuosituksia, jotka ovat laajalti käytössä ja joissa sahalaitamuutokset on noteerattu, ovat mm. Amerikan gastroenterologiyhdistyksen US-MSTF ja Euroopan gastroenterologiyhdistyksen ESGE sekä sahalaitaisia polyyppeja käsittelevä brittiläinen suositus vuodelta 2017 (19–21) (taulukko 2).

Hyperplastisten polyyppien seurantasuosituksukset eivät sinänsä ole muuttuneet, mutta uusien kriteerien mukaan osa aiemmin hyperplastisina polyypeina pidetyistä muutoksista on nyt sessiilejä sahalaitaleesioita.

Hyperplastinen polyyppi

Hyperplastiset polyyppit ovat yleensä pieniä, alle 5 mm:n mittaisia, ja suurin osa niistä sijaitsee suolen loppuosassa. Niille ovat ominaisia suorat, pohjaosistaan kapeat kryptat ja epiteelin sahalaitainen poimuilu polyyppin pinnallisessa osassa (kuva 1A).

WHO 2019 -luokitus tuo merkittävän muutoksen hyperplastisten polyyppien diagnostiikkaan. Hyperplastisen polyyppin diagnoosi on muuttunut poissulkudiagnosiksi. Tämä perustuu siihen, että hyperplastisessa polyyppissa ei uuden luokittelun mukaan esiinny yhtäkään sessiilille sahalaitaleesiolle (aik. sessiili sahalaita-adenooma/polyyppi) ominaista kryptarakennetta.

Hyperplastisen polyyppin ja sessiilin sahalaitaleesioin erotusdiagnoosin tarkentuminen tarkoittaa käytännössä sitä, että patologian laboratoriossa on kiinnitettävä entistä enemmän huomiota limakalvomutoksista otettujen biopsioiden orientoimiseen, koska arvio voidaan luotettavasti tehdä vain kohtisuorista leikkeistä (14,22).

Sessiili sahalaitaleesio

Sessiili sahalaitaleesio on hyperplastista polyyppia muistuttava muutos. WHO:n 2010 -luokituksessa se tunnettiin nimellä sessiili sahalaita-adenooma/polyyppi (23). Nimityksestä luovuttiin, koska vain pieni osa muutoksista sisältää

TAULUKKO 1.

Sahalaitamuutosten nimikkeistö WHO 2010- ja WHO 2019 -luokituksessa

WHO 2010	WHO 2019	Lyhenne
Hyperplastinen polyyppi	Hyperplastinen polyyppi	HP
Alatyypit:	Alatyypit:	
Mikrovesikulaarinen	Mikrovesikulaarinen	MVHP
Pikarisoluinen	Pikarisoluinen	GCHP
Niukkalimainen ¹		
Sessiili sahalaita-adenooma/polyyppi	Sessiili sahalaitaleesio	SSL
Sessiili sahalaita-adenooma/polyyppi, jossa sytologinen dysplasia	Sessiili sahalaitaleesio, dysplastinen	SSLD
Traditionaalinen sahalaita-adenooma	Traditionaalinen sahalaita-adenooma	TSA
	Luokittelematon sahalaita-adenooma ²	uSA ³

¹ Niukkalimainen alatyppi on poistettu WHO 2019 -luokituksessa.

² Luokittelematon sahalaita-adenooma (unclassified serrated adenoma).

³ Lyhenne ei ole vakiintunut.

TAULUKKO 2.

WHO 2019 -suosituksen mukaiset polyyppiluokat US-MSTF- ja ESGE-suosituksissa (19,20)

Ensimmäinen polypektomian jälkeinen seurantatähystys. US-MSTF = United States Multi-Society Task Force, ESGE = European Society of Gastrointestinal Endoscopy.

Seurantavälisuositus suhteessa löydökseen	Suositus
1 v - erittäin suuri paksusuolisyövän riski	
Sahalaitapolypoosi	US-MSTF, ESGE
3 v - suuri paksusuolisyövän riski	
Sessiili sahalaitaleesio, dysplastinen ¹	US-MSTF, ESGE
Sessiili sahalaitaleesio, koko ≥ 10 mm	US-MSTF, ESGE
Traditionaalinen sahalaita-adenooma, koko ≥ 10 mm	US-MSTF
Traditionaalinen sahalaita-adenooma, lukumäärä ≥ 2	US-MSTF
Luokittelematon sahalaita-adenooma ²	US-MSTF, ESGE
Tubulaarinen adenooma, lukumäärä $\geq 3^3$	US-MSTF, ESGE
Tubulaarinen adenooma, koko ≥ 10 mm	US-MSTF, ESGE
Tubulovilloosi tai villoosi adenooma	US-MSTF, ESGE
Korkea-asteinen dysplasia missä tahansa leesiossa	US-MSTF, ESGE
5–10 v - kohtalainen paksusuolisyövän riski⁴	
Sessiili sahalaitaleesio, koko < 10 mm, seurantaväli 5 v	US-MSTF
Sessiili sahalaitaleesio koko < 10 mm, seurantaväli 10 v	ESGE
10 v - vähäinen paksusuolisyövän riski	
Traditionaalinen sahalaita-adenooma, koko < 10 mm	ESGE
Tubulaarinen adenooma, lukumäärä 1–2, koko < 10 mm	US-MSTF, ESGE
Paluu kansalliseen seurantaohjelmaan (ei lisääntynyttä riskiä)	
Rektosigman alle 10 mm:n hyperplastiset polyyppit	US-MSTF
Alle 10 mm:n hyperplastiset polyyppit	ESGE

¹ US-MSTF-suositus 1–3 v

² Luokittelemattoman sahalaita-adenoomaan liittyvän dysplasian perusteella

³ Jos tubulaarisia adenoomia todetaan yli 10, US-MSTF suosittelee alle 3 vuoden seurantaväliä.

⁴ US-MSTF ja ESGE ovat päätyneet eri seurantaväliin.

dysplasiaa ja toisaalta suuri osa muutoksista on limakalvonmyötäisiä, ts. ei-polypoottisia muutoksia.

Endoskooppisesti sessiili sahalaitaleesio on usein hyperplastista polyyppia kookkaampi, ja enemmistö niistä sijaitsee oikeanpuoleisen paksusuolen alueella. Tyypillinen endoskooppinen löydös on paksu vaalea tai kellervä limakelmu, joka peittää itse muutoksen vaikeuttaen sen endoskooppista havainnointia. Myös sessiilin sahalaitaleesio epätarkkarajaisuus ja litistymisen suolen ilmatäytön aikana hankaloittavat sen tunnistamista ja täydellistä poistoa (19–21).

Sessiilille sahalaitaleesiolle ominainen, diagnostinen muutos on kryptarakenteen häiriö: WHO 2019 -luokituksen mukaan sessiilin sahalaitaleesio diagnoosiin riittää yksikin tyypillinen kryptarakenteen muutos, joita ovat pohjaosaltaan laajentuneet, L- tai J -kirjaimen tai ankkurin muotoiset kryptat (kuva 1B). Näitä kriteereitä käyttäen sessiilin sahalaitaleesio prevalenssiksi on saatu keskimääräisen riskin aikuisväestössä jopa 15–20 % (24,25). Sessiilille sahalaitaleesiolle ominaista myös epiteelin herniaatio limakalvon lihaskerroksen läpi submukoosaan (14).

Sessiilit sahalaitaleesiot ovat hidaskasvuisia, ja valtaosa niistä ei etene (25). Ennusteen kannalta määräävä tekijä on dysplasian kehittymisen. Sitä ei voida luotettavasti nähdä endoskopiassa, ja siksi sessiilin sahalaitaleesio poisto kokonaisuudessaan patologiseen tutkimukseen on perusteltua. Dysplasiaan viittaavia löydöksiä ovat endoskooppisesti muuten sessiilissä polyyppissa esiintyvät koho- tai haavauma-alueet (26).

Dysplasiaa on raportoitu esiintyvän noin 8–15 %:ssa sessiileistä sahalaitaleesioista, mikä vastaa noin 1 %:a kaikista poistetuista paikallisista limakalvomutoksista (18,27). Sessiilissä sahalaitaleesiossa esiintyvää dysplasiaa ei luokitella, koska siihen liittyy suuri malignisoitumisriski morfologiasta riippumatta (kuva 1C ja 1D).

Dysplasiaan liittyy MLH1-proteiinin kato kasvainepiteelissä noin 80 %:ssa tapauksista. Tämä voidaan todeta immunohistokemiallisesti, ja se varmentaa muutoksen dysplastisen luonteen. MLH1-proteiinin säilyminen ei sulje pois dysplasiaa, vaan dysplastisen muutoksen yhteydessä se liittyy suureen etenemisriskiin. Näistä muutoksista kehittyvät syövät ovat yleensä aggressiivisia BRAF-mutatoituneita ja mikrosatelliittien suhteen stabiileja syöpiä (28).

- 8 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759–67.
- 9 Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002;89:845–60.
- 10 Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007;50:131–50.
- 11 Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013;62:367–86.
- 12 Garcia-Solano J, Turpin MC, Torres-Moreno D ym. Two histologically colorectal carcinomas subsets from the serrated pathway show different methylome signatures and diagnostic biomarkers. *Clin Epigenetics* 2018;10:141.
- 13 Lannagan TRM, Lee YK, Wang T ym. Genetic editing of colonic organoids provides a molecularly distinct and orthotopic preclinical model of serrated carcinogenesis. *Gut* 2019;68:684–92.
- 14 World Health Organization. Classification of Tumours of the Digestive Tract. Lyon, France: IARC Press 2019.
- 15 Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology*. 2005;47:32–40.

TAULUKKO 3.

Tavallisten adenoomien WHO 2019 -luokittelu tubulaarisen ja villoittisen komponentin osuuskien perusteella

	Tubulaarinen komponentti	Villoittinen komponentti
Tubulaarinen adenooma	> 75 %	< 25 %
Tubulovilloosi adenooma	25–75 %	25–75 %
Villoosi adenooma	< 25 %	> 75 %

Traditionaalinen sahalaita-adenooma

Traditionaalinen sahalaita-adenooma (TSA) on harvinainen: niitä on 1–2 % kaikista sahalaitamuutoksista. Sille on ominaista epiteelin voimakas poimuilu, jonka vuoksi rauhasluumenit ovat kapeat, rakomaiset tai tähtimäiset. Lisäksi tyypillisiä ovat pienet pesämäiset ektooppiset kryptarakenteet, pitkänomaiset tumat ja runsas eosinofiilinen sytoplasma (kuva 1E).

Traditionaalisen sahalaita-adenooman solukosta jakautumiskierrossa olevien solujen määrä Ki-67-immunohistokemian avulla mitattuna on pieni verrattuna tavallisessa adenoomassa esiintyvään (noin 7 % vs. 70–80 %). Tämä on jossain määrin ristiriidassa sen kanssa, että traditionaaliset sahalaita-adenoomat ovat todettaessa useimmiten kookkaita (14,29).

WHO 2019 -luokitus sisältää uuden sahalaitamuutosten ryhmän: luokittelematon sahalaita-adenooma.

- 16 Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R ym. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131:1400–7.
- 17 Carr NJ, Mahajan H, Tan KL ym. 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;62:516–51.
- 18 Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol* 2010;63:681–6.

WHO 2019 -luokituksen mukaan traditionaalinen sahalaita-adenooma on dysplastinen leesio. Se voi sisältää taustamuutoksesta erottuvaa epiteelin dysplasiaa, joka voi olla morfologialtaan sahalaitainen tai tavallista adenoomaepiteeliä muistuttava. Sahalaitaisen tai adenoma-toottisen dysplasian esiintyminen viittaa pidemmälle edenneeseen muutokseen, ja erityisesti korkea-asteinen dysplasia traditionaalisessa sahalaita-adenoomassa on syytä raportoida erikseen (14).

Luokittelematon sahalaita-adenooma

WHO 2019 -luokitus sisältää uuden sahalaita-

muutosten ryhmän: luokittelematon sahalaita-adenooma (unclassified serrated adenoma). Määritelmänsä mukaan luokittelemattomat sahalaita-adenoomat ovat histologialtaan dysplastisia. Sahalaitaiset muutokset, joissa dysplasiaa ei esiinny, eivät kuulu tähän ryhmään – esimerkiksi ne muutokset, joiden kohdalla patologia joutuu miettimään, onko kyseessä hyperplastinen polyyppi vai sessiili sahalaitaleesio. (14)

Luokittelemattomien joukkoon kuuluvat sellaiset dysplastiset sahalaita-adenoomat, jotka edustavat sessiilin sahalaitaleesio ja traditionaalisen sahalaita-adenooman välimuotoja. Myös pidemmälle edenneitä, laajasti dysplastisia sahalaita-adenoomia on usein vaikeita luokitella, kun alkuperäinen rakenne on dysplasian kehittyessä hämärtyneet.

Osa tähän ryhmään sijoittuvista polyypeista on uusia, äskettäin tunnistettuja polyyppeja, jotka tunnetaan vielä huonosti. Vastikään on kuvattu sahalaita-tubulovilloosi adenooma (serrated tubulovillous adenoma), jonka esiintyvyyttä ei tiedetä (30). Se sijaitsee yleensä paksusuolen loppuosassa. Sen diagnostiseksi kriteeriksi on esitetty adenoomatyypin epiteelin sahalaitainen poimuilu, eosinofilia ja tubulovilloosin adenooman rakenne, jossa terävän kulmikkaasti haarovat villukset ja kryptat muodostavat sokkeloisen rakenteen histologisissa leikkeissä (30). Toinen tähän ryhmään mahdollisesti sijoittuva muutos on vielä huonosti tunnettu pinnallisesti sahalaitainen adenooma (superficially serrated adenoma) (31,32).

Sahalaitapolypoosi

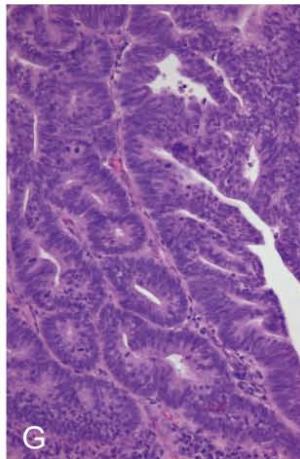
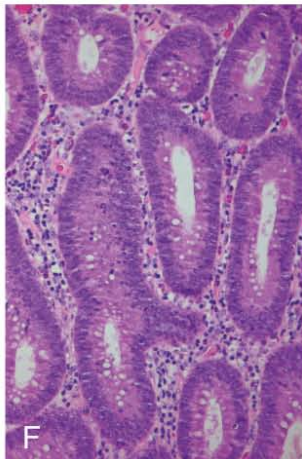
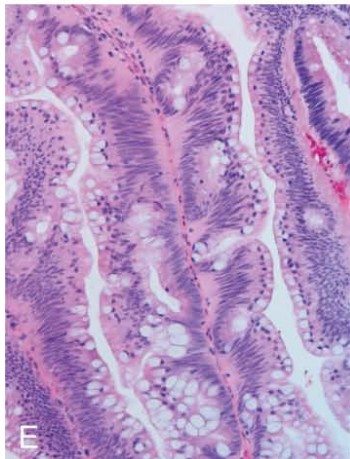
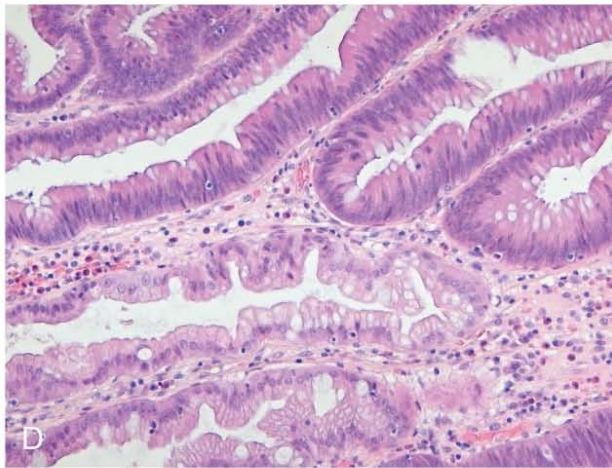
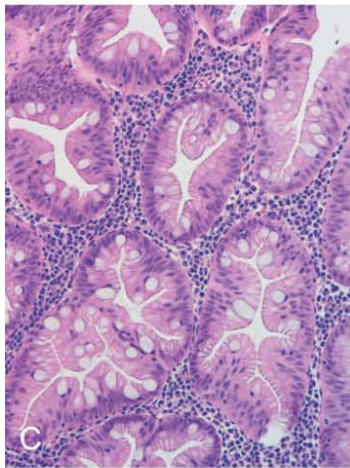
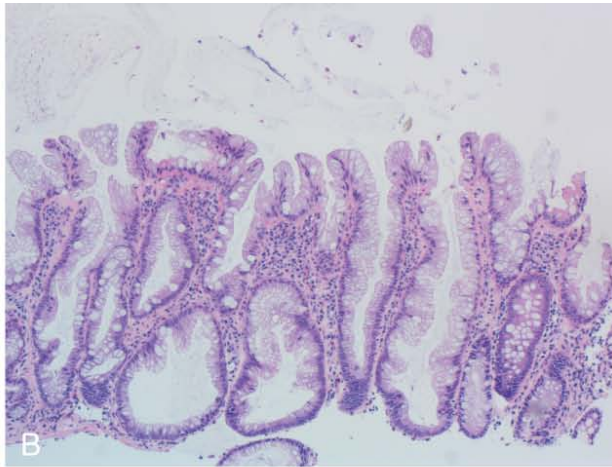
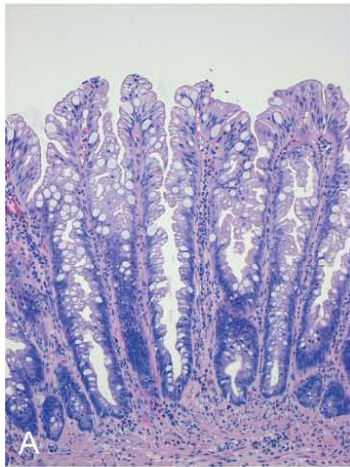
Sahalaitapolypoosi on harvinainen tila, jossa esiintyy runsaasti sahalaitapolyyppieja (HP, SSL, SSLD, TSA, uSA) koko paksusuolen alueella. Sen esiintyvyys seulantakolonoskopiaissa on ollut enintään 0,1 %. Sahalaitapolypoosiin liittyy lisääntynyt syöpäriski.

WHO 2019 -luokituksessa sahalaitapolypoosiin diagnostiset kriteerit ovat

- a) ≥ 5 rektumia proksimaalisempaa sahalaitapolyyppieja, joista vähintään kahden läpimitta on 10 mm tai suurempi, tai
- b) ≥ 20 sahalaitapolyyppieja, joista ainakin 5 sijaitsee rektumia proksimaalisemmin.

Sahalaitapolyyppien lukumäärä on kumulatiivinen, eli useissa eri kolonoskopiaissa poistettujen sahalaitapolyyppien lukumäärä luetaan kokonaislukumäärään (14).

Paksusuolen sahalaitamuutosten ja adenomien histologiset löydökset



A. Hyperplastinen polyyppi, mikrovesikulaarinen alatyyppi.

Hyperplastiselle polyypille on ominaista epiteelin voimakas poimuilu ilman kryptarakenteen häiriötä: kryptat ovat pohjastaan kapeita, ja sahalaitaisuus korostuu epiteelin kypsässä pintaa kohden.

B. Sessiili sahalaitaleesio.

Diagnostisia piirteitä ovat epäsäännölliset, pohjastaan laajentuneet kryptarakenteet, joissa sahalaitaista epiteelin poimuilua on myös kryptojen pohjaosissa. Solut ovat erilaistuneita, eikä muutoksessa esiinny dysplasian merkkejä.

C. Dysplastinen sessiili sahalaitaleesio, jossa dysplasia on morfologialtaan sahalaitainen.

Kuvassa esimerkki sahalaitaisesta dysplasiasta, jossa tumat pinoutuvat, epiteeli on runsassytoplastainen ja rauhasrakenteiden luumen on kapea, tähtimäinen. Solut ovat mikrovesikulaarisia tai pikarisoluja.

D. Dysplastinen sessiili sahalaitaleesio, jossa dysplasia on morfologialtaan tavallinen adenomatoottinen dysplasia.

Dysplastisella alueella kuvan yläosassa tumat pinoutuvat, ja epiteelin limantuotanto on heikentynyt. Rauhasrakenteet ovat suoria, joskin epiteelissä esiintyy pinnan poimuilua, joka vähän muistuttaa kuvan alareunassa olevaa sessiili sahalaitaleesio poimuilua.

E. Traditionaalinen sahalaitadenooma.

Histologialle ovat tyypillistä epiteelin pesämäiset ektooppiset kryptarakenteet, pitkänomaiset hiukan pinoutuvat tumat ja homogeeninen eosinofiilinen sytoplasma.

F. Tubulaarinen adenooma, matala-asteinen dysplasia.

Rauhaset ovat putkimaisia, ja rauhasepiteelin tumat pinoutuvat jonkin verran. Epiteelisolujen polariteetti on hyvin säilynyt.

G. Tubulaarinen adenooma, korkea-asteinen dysplasia.

Rauhaset muodostavat monimuotoisia ja osin seulamaisia rakenteita. Tumat ovat kookkaita, pinoutuvia ja epiteelisolujen polariteetti on häiriintynyt.

- 19 Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844–57.
- 20 Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM ym. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013;45:842–51.
- 21 East JE, Atkin WS, Bateman AC ym. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017;66:1181–96.
- 22 Morales SJ, Bodian CA, Kornacki S ym. A simple tissue-handling technique performed in the endoscopy suite improves histologic section quality and diagnostic accuracy for serrated polyps. *Endoscopy* 2013;45:897–905.
- 23 Snover DC, Ahnen D, Burt R, Odze RD. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4. painos. Lyon, France: IARC Press 2010.
- 24 Bettington M, Walker N, Rosty C ym. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am J Surg Pathol* 2014;38:158–66.
- 25 Bettington M, Walker N, Rahman T ym. High prevalence of sessile serrated adenomas in contemporary outpatient colonoscopy practice. *Intern Med J* 2017;47:318–23.

Adenoomat

Tavallisten adenoomien histologia korreloi hyvin niiden käyttäytymiseen, ja adenoomien seurantakäytännöt ovat vakiintuneet. Adenoomat luokitellaan tubulaarisiin, tubulovillooseihin ja villoottisiin adenoomiin sisältämänsä villoottisen komponentin perusteella (taulukko 3). Tavallisille adenoomille on ominaista tuma-atypia ja epiteelin tumien pinoutuminen, ja niiden aste vaihtelee (14).

Tavallisten adenoomien dysplasia jaetaan matala- ja korkea-asteiseen. Matala-asteisessa dysplasiassa (kuva 1F) kryptat ja villukset ovat strooman rajaamia ja irti toisistaan, rakenteen häiriö on lievä ja epiteelin kasvusuunta eli polariteetti on säilynyt (14).

Korkea-asteisessa dysplasiassa (kuva 1G) rauhasrakenteet ovat epäsäännöllisiä ja monimuotoisia, toisiaan vasten pakkautuvia tai seula-maisia. Epiteelinsisäisiä nekrooseja voi esiintyä. Sytologiaa piirteitä ovat solujen polariteetin häiriö, suurentuneet ja pyöristyneet sekä kulkikkaat tumat ja tumansisäisiä karkeajakoinen kromatiini ja kookkaat nukleolit (14).

Histopatologisen löydöksen vaikutus seurantaan

Histopatologinen löydös on polyyppin koon ohella keskeinen tekijä polypektomiapotilaan seurannan kannalta. Sekä adenoomiin että sahalaitamuutoksiin (lukuun ottamatta hyperplastista polyyppia) liittyy koon kasvaessa lisääntyvä malignisoitumistaipumus.

Täsmällinen ja kliinikon tarpeisiin vastaava diagnoosi takaa optimaalisen seurannan.

- 26 Murakami T, Sakamoto N, Ritsuno H ym. Distinct endoscopic characteristics of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2017;85:590–600.
- 27 Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Kahi CJ ym. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc* 2015;81:517–24.
- 28 Liu C, Walker NI, Leggett BA ym. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2017;30:1728–38.

Suuren riskin esiastemuutoksia ovat

- 1) yli 10 mm läpimittaiset adenoomat,
- 2) adenoomat, joiden histologia on tubulovilloosi tai villoosi,
- 3) adenoomat, joissa esiintyy korkea-asteinen dysplasia ja
- 4) sahalaitamuutokset, joissa esiintyy dysplasia (21).

Vuonna 2018 julkaistun, yli 550 000 polyyppia käsittäneen tutkimuksen mukaan kaikista poistetuista polyypeista 15,2 % oli näiden kriteerien mukaan suuren riskin polyyppeja. Alle 10 mm:n polyypeissa karsinooman esiinty-

misriski on 0,4 %, 1–2 cm:n kokoisissa 0,5 % ja yli 2 cm:n kokoisissa 2,2 % (33).

Paksusuolisyövän esiastemuutosten ja muiden polyyppien seurantarpeen arvioinnissa hyödynnetään Suomessa yleensä ESGE:n ohjeistusta (20,34). Se ei kuitenkaan erottele sahalaitamuutoksia alaluokkiin, vaan pääpaino on muutoksen koolta ja dysplasian asteella. Tavallisten adenoomien osalta WHO 2019 -luokitus ei vaikuta ESGE-suosituksen tulkintaan. Sen sijaan luokittelemattoman sahalaita-adenooman kategoria sisältää erilaisia muutoksia, joiden seurantalinoja ei ole määritelty. Luokittelemattomia sahalaita-adenoomia on kuitenkin niiden sisältämän dysplasian vuoksi pidettävä suuren malignisoitumisriskin leasioina.

Taulukossa 2 on näkemyksemme siitä, miten WHO:n uuden luokituksen mukainen histopatologinen löydös vaikuttaa polypektomian jälkeisen ensimmäisen seurantatähystyksen järjestämiseen US-MSTF:n ja ESGE:n luokituksissa. Suositukset perustuvat siihen, että muutokset on poistettu kokonaan endoskooppisella polypektomiolla, limakalvosektiolla (EMR) tai submukoosan dissektiolla (ESD), leikkaushoidolla tai paksusuolen osaresektiolla.

Muutoksen histologiasta riippumattomia, seurantatähystyksen ajankohtaan vaikuttavia muita tekijöitä ovat mm. kolonoskopian onnistuminen, hyvä tyhjennys (optimaalinen näkyvyys) ja toisaalta potilaan paksusuolisyövän riskitekijät, kuten syövän esiintyminen suvussa, sekä potilaan ikä tutkimushetkellä. On myös arvioitava, onko seurannalla vaikutusta potilaan ennusteeseen, ikä ja muut sairaudet huomioon ottaen. Seurannan lopettamisen ajankohdasta ei ole vielä riittävä tutkimukseen perustuvaa näyttöä, mutta mikäli jäljellä oleva elinajan odote on korkeintaan 10 vuotta, polypektomian jälkeisestä kolonoskopiaseurannasta ei todennäköisesti ole merkittävää hyötyä. Toimenpiteen tehneen lääkärin tulee antaa selkeät ohjeet seurantavälistä ja -tarpeesta kokonaistilanteen perusteella (20).

Lopuksi

Vaikka endoskooppiset tutkimusmenetelmät ovat voimakkaasti kehittyneet viime vuosina, paksusuolisyövän esiastemuutosten diagnostiikka perustuu vielä toistaiseksi histologiseen tutkimukseen, ja sen tulos vaikuttaa merkittävästi seurantaan. Tietämys esiasteiden biolo-

- 29 Bettington ML, Walker NI, Rosty C ym. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol* 2015;28:414–27.
- 30 Bettington M, Walker N, Rosty C ym. Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine. *Histopathology*. 2016;68:578–87.
- 31 Hashimoto T, Tanaka Y, Ogawa R ym. Superficially serrated adenoma: a proposal for a novel subtype of colorectal serrated lesion. *Mod Pathol* 2018;31:1588–98.
- 32 Bettington M, Rosty C, Whitehall V ym. A morphological and molecular study of proposed early forms of traditional serrated adenoma. *Histopathology* 2018;73:1023–9.
- 33 Turner K, Genta R, Sonnenberg A. Lesions of all types exist in colon polyps of all sizes. *Am J Gastroenterol* 2018;113:303–6.
- 34 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C ym. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:270–97.

giasta, erityisesti sahalaitamuutosten osalta, on merkittävästi lisääntynyt, ja tämä heijastuu WHO 2019 -luokituksessa: dysplasian esiintyminen sahalaitamuutoksissa on merkki suuresta etenemisriskistä.

Yhtäläisen hoidon takaamiseksi niin patologioiden kuin kliinikoidenkin on tarpeen tuntea uuden luokituksen perusteet ja muuttunut nimikeistö. Täsmällinen ja kliinikon tarpeisiin vastaava diagnoosi takaa optimaalisen seurannan. ●

SIDONNAISUUDET

Markus Mäkinen: Kirjoittajana kirjassa WHO Classification of tumours, Tumours of the digestive tract, 5. painos (Pai RK, Mäkinen MJ, Rosty C. Colorectal serrated polyps), Lyon IARC.
Ritva Koskela: Advisory Board (MSD, Pfizer), luentopalkkiot (Ferring, MSD, Tillotts), kongressimatkakulut laitokselle (Abbvie, MSD, Ferring, Takeda, Tillotts).

[ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)

The histology of adenomas and serrated lesions in the colon and follow-up recommendations

**MARKUS MÄKINEN,
RITVA KOSKELA**

MARKUS MÄKINEN
Professor of Pathology
University of Oulu and Oulu
University Hospital

The histology of adenomas and serrated lesions in the colon and follow-up recommendations

Precursors of large bowel cancer are common, and their estimated prevalence in the average-risk adult population is around 10-40%. Conventional adenomas and serrated lesions account for the majority of precursors. While the technical development of endoscopy equipment has been rapid during the last years, histopathological diagnosis is still required for the follow-up decision.

The role of the pathologist in the estimation of the costs of the follow-up is evident. Correct and up to date diagnosis that meets the needs of a clinician is a prerequisite for the optimal follow-up strategy.

The World Health Organization has recently published the fifth edition of Tumours of the Digestive Tract in the WHO Classification of Tumours series. This classification includes several refinements of the polyp terminology and diagnostic criteria. The current recommendations for polypectomy and follow-up are based on the previous WHO classification (WHO 2010). Therefore, the follow-up for some new polyp types featured in the new classification (WHO 2019) is not yet established.

In this review, we introduce the new WHO classification for those precursors that require follow-up, and estimate the need for follow-up of the polyps that do not feature in the earlier classification and follow-up recommendations.