

# DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA ZMIAN PRZEDRAKOWYCH: POLIPY I ZESPOŁY POLIPOWATOŚCI JELITA (ZESPOŁY POLIPÓW UWARUNKOWANE DZIEDZICZNIE)

ANDRZEJ MRÓZ

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie  
Zakład Patologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## 1. Wstęp

Badanie kolonoskopowe ze względu na swoją dostępność i coraz doskonalszą technikę stanowi podstawową metodę w diagnozowaniu i usuwaniu zmian przedrakowych w jelicie grubym i dystalnym odcinku jelita krętego. Coraz częściej też kolonoskopia jest wykorzystywana w programach badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Tak dzieje się również w Polsce, gdzie program badań przesiewowych jest prowadzony od 2000 r., jako jeden z pierwszych w Europie. Lekarz endoskopista identyfikuje i w miarę możliwości usuwa polipy i zmiany polipowate z jelita. Jest to jeden z podstawowych materiałów we współczesnej diagnostyce biopsyjnej. Określenie „polip” odnosi się jedynie do makroskopowej oceny wyniosłości śluzówki. Zmiany te mogą być uszypułowane, półuszypułowane, siedzące lub nawet płaskie i na tej podstawie są kwalifikowane przez endoskopistę zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, przede wszystkim klasyfikacją paryską z 2002 r. Cechy makroskopowe bywają dość charakterystyczne dla konkretnego typu polipa, jednak dopiero diagnoza patomorfologiczna jednoznacznie określa typ polipa, a co za tym idzie – zagrożenie przemianą złośliwą, i determinuje dalsze postępowanie profilaktyczne i terapeutyczne. Należy zauważyć, że oprócz zmian przedrakowych, które zwiększają ryzyko rozwoju raka jelita grubego, w jelicie występują też polipy nienowotworowe i hamartomatyczne, które nie złośliwiają, ale są sygnałem ostrzegawczym dla częstszego nowotworzenia w obrębie przewodu pokarmowego i poza nim. Morfologicznie polipy jelita grubego dzieli się na zmiany nabłonkowe, zapalne i związane z zaburzeniami ukrwienia. Istnieje także grupa nowotworowych zmian nienabłonkowych, które zostały przedstawione w innym rozdziale niniejszego opracowania (patrz rozdział *Nowotwory i rozrosty mezenchymalne ściany przewodu pokarmowego*). Badanie morfologiczne stanowi podstawę podziału polipów jelita, zmiany te zaś wiążą się z różnie wysokim ryzykiem rozwoju zmiany złośliwej, na

drodze różnych szlaków genetycznych przemian. Polipy mogą występować jako zmiany pojedyncze lub w zespołach polipowatości jelita grubego i cienkiego. Poniżej przedstawiono zasady morfologicznej diagnostyki różnicowej polipów jelita grubego opartej na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO, 2010*).

## 2. Polipy nabłonkowe jelita grubego

### 2.1. Gruczolaki jelita grubego

Gruczolak jelita grubego jest łagodnym nowotworem wywodzącym się z nabłonka gruczolowego, którego immanentną cechą jest obecność śród nabłonkowej neoplazji, powszechnie określanej mianem dysplazji nabłonka. W obrazie morfologicznym ocenia się dwa podstawowe kryteria, które składają się na rozpoznanie gruczolaka – zmiany architektoniczne i cytologiczne. Do zmian architektonicznych zalicza się rozrost i stłoczenie krypt jelitowych, a także powstawanie wydłużonych struktur, zwanych kosmkami. Zmiany cytologiczne obejmują wydłużenie i nawarstwianie jąder komórkowych, dezorganizację przypadkową lokalizacji jąder, zwiększenie stosunku jądrowo-cytoplazmatycznego, zagęszczenie i grudkowanie chromatyny jądrowej (hiper- i heterochromazja), pojawianie się jąderek oraz licznych, w tym nieprawidłowych, figur podziału. Liczba komórek kubkowych w nabłonku dysplastycznym ulega zmniejszeniu, obserwuje się także obecność dystroficznych komórek kubkowych, czyli komórek z kubkami zlokalizowanymi po stronie błony podstawnej. Opisane zmiany cytologiczne nazywane są także gruczolakowatym typem dysplazji (*adenomatous type*), co ma swoje uzasadnienie w różnicowaniu gruczolaków ze zmianami ząbkowanymi. Zmiany dysplastyczne pojawiają się zwykle najpierw w powierzchniowych warstwach błony śluzowej, co skutkuje wzrostem gruczolaka od góry ku dołowi (*top-down*) i także pomaga w różnicowaniu z innymi polipami jelita grubego. W budowie gruczolaków można natopkać ogniskową przemianę jasnokomórkową ko-

mórek, obecność ognisk tworzenia morul płaskona-błonkowych, ognisk komórek Panetha czy komórek przypominających utkanie guza neuroendokrynnego. Zmiany te nie powinny wpływać na ogólne rozpoznanie patomorfologiczne. Podobnie w niektórych zmianach, zwłaszcza dużych, dochodzi do martwicy i owrzodzenia w warstwach powierzchniowych polipa, co skutkuje naciekiem zapalnym z komórek jednojądrowych i granulocytów w blaszce właściwej. Nie może to przesądzać o rozpoznaniu polipa zapalnego.

W zależności od nasilenia zmian architektonicznych i cytologicznych wyróżnia się dwa stopnie dysplazji, tj. dysplazję małego i dużego stopnia. Złożone układy cewek i kosmków, zanik blaszki właściwej między cewkami (tzw. układ cewk w plecy) czy tworzenie struktur sitowatych to cechy architektoniczne dysplazji dużego stopnia. Do cech cytologicznych dysplazji dużego stopnia należy zaliczyć utratę polarności jąder komórkowych, nasiloną atypię, aż po zmianę kształtu jąder na bardziej okrągłe i pęcherzykowane z wyraźnymi jąderkami. W terminologii opisowej dla określenia dysplazji dużego stopnia można spotkać również wcześniej stosowane pojęcia raka śródśluzówkowego czy też raka *in situ*. Znalazły się one w jednej grupie w klasyfikacji wiedeńskiej (kategoria IV), stanowiącej konsensus diagnostyczny pomiędzy patologami europejskimi i amerykańskimi a patologami japońskimi, którzy kładą główny nacisk na zmiany cytologiczne. Należy podkreślić, że WHO i europejskie rekomendacje dotyczące zapewnienia jakości badań przesiewowych w kierunku wykrywania raka jelita grubego zalecają stosowanie określenia dysplazji dużego stopnia w wypadku wszystkich zmian śródśluzówkowych, w tym także tych, które naciekają blaszkę właściwą, ale nie przekraczają blaszki mięśniowej błony śluzowej. W tym miejscu konieczne jest podkreślenie wagi rozpoznawania tzw. pseudoinwazji, tj. pojawiania się dysplastycznych gruczołów w błonie podśluzowej jelita grubego niebędących w istocie ogniskami nacieku raka gruczolowego. Powstawanie ognisk pseudoinwazji związane jest z wpuklaniem się blaszki właściwej obszaru gruczolaka do błony podśluzowej. Do cech odróżniających pseudoinwazję od prawdziwej inwazji raka należą: obecność blaszki właściwej wokół dysplastycznych gruczołów, okrągły kształt gruczołów, podobieństwo morfologiczne do pozostałej części gruczolaka oraz brak desmoplazji (ryc. 1.).

Klasyczne gruczolaki jelita grubego podzielono na trzy główne typy, w zależności od udziału komponentu kosmkowego:

- gruczolaki cewkowe, w których komponent kosmkowy nie przekracza 25%,
- gruczolaki cewkowo-kosmkowe, które zawierają od 25% do 75% elementu kosmkowego,
- gruczolaki kosmkowe, w których udział komponentu kosmkowego wynosi powyżej 75%.

Uznanie danej struktury za w pełni wykształcony kosmek jest subiektywne. Uważa się, że obecność

krótkich kosmków ponad wykształconymi warstwami cewk dysplastycznych jest niewystarczające, a „prawdziwe” kosmki powinny się tworzyć od warstw głębszych nad wąską strefą blaszki właściwej.

Największym ryzykiem przemiany w raka jelita grubego charakteryzują się tzw. zaawansowane gruczolaki, czyli zmiany wyróżniające się co najmniej jedną z następujących cech: dysplazja dużego stopnia, średnica  $\geq 10$  mm lub komponent kosmkowy powyżej 25%.

Obecność komponentu kosmkowego, nasilenie dysplazji, wielkość polipa oraz liczba zmian w jelicie determinują schemat nadzoru endoskopowego u pacjentów z polipami jelita grubego.

Gruczolaki jelita wykazują mutacje w obrębie genu *APC* (*adenomatous polyposis coli*) już od wczesnego etapu tworzenia ognisk dysplazji. Mutacjom tym towarzyszy nieprawidłowa sekwestracja wewnątrzkomórkowa  $\beta$ -kateniny, co prowadzi do konstytutywnego pobudzenia podziałów komórkowych z dalszymi zmianami genetycznymi w postaci delecji, insercji oraz utraty heterozygotyczności z następującą niestabilnością chromosomową (*chromosomal instability* – CIN). Na szlaku tym, zwanym szlakiem supresorowym, rozwija się prawdopodobnie ok. 80% przypadków raka jelita grubego.

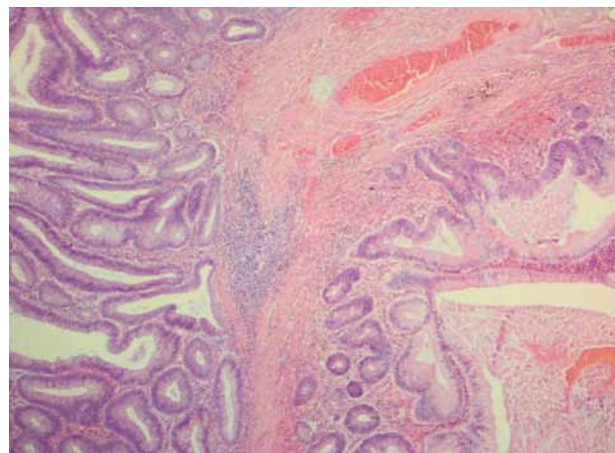
Na rycinach 2. i 3. przedstawiono typowe obrazy morfologiczne gruczolaka cewkowego i cewkowo-kosmkowego.

## 2.2. Polipy ząbkowane

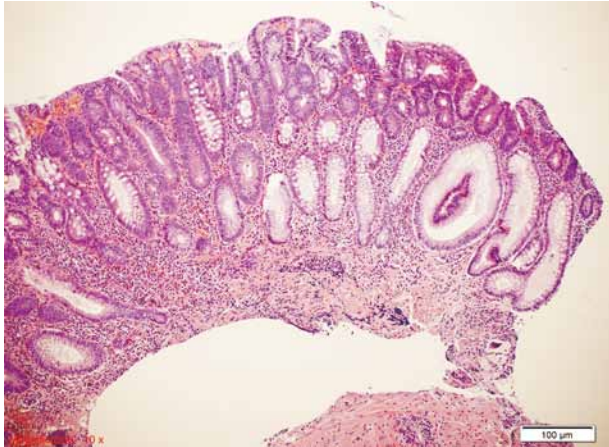
Obecnie wyróżnia się następujące typy polipów ząbkowanych:

### 1) polip hiperplastyczny

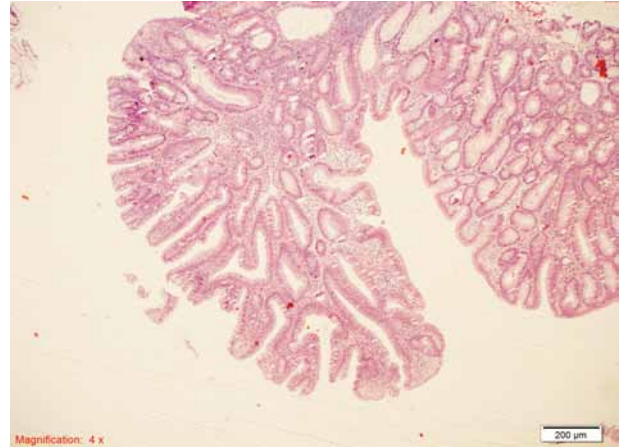
- a) typ MVHP (*microvesicular hyperplastic polyp*; drobnopęcherzykowy polip hiperplastyczny),
- b) typ GCHP (*globet cell hyperplastic polyp*; polip hiperplastyczny bogaty w komórki kubkowe),



Rycina 1. Gruczolak cewkowy z ogniskiem pseudoinwazji. Barwienie HE, pow. 40 $\times$  (po prawej stronie zdjęcia cewki dysplastyczne w błonie podśluzowej, wokół nich blaszka właściwa i ogniskowe złoże hemocyderyny)



Rycina 2. Gruczolak cewkowy z dysplazją małego stopnia, typowy rozrost *top-down*. Barwienie HE, pow. 100×



Rycina 3. Gruczolak cewkowo-kosmkowy z dysplazją małego stopnia. Barwienie HE, pow. 40×

- c) typ MPHP (*mucin poor hyperplastic polyp*; polip hiperplastyczny ubogi w śluz);
- 2) siedzący polip ząbkowany (*sessile serrated adenoma – SSP*);
- 3) tradycyjny gruczolak ząbkowany (*traditional serrated adenoma – TSA*);
- 4) polipy mieszane.

#### Ad 1

Polipy hiperplastyczne należą do polipów ząbkowanych wykazujących nadmierną, prawidłową proliferację. Mianem tym nazywano kiedyś wszystkie polipy ząbkowane. Są to klasycznie zmiany małe (do 5 mm), najczęściej spotykane w lewej połowie jelita grubego, stanowiące ok. 80–95% wszystkich polipów ząbkowanych. Charakteryzują się poszerzeniem strefy proliferacyjnej, która obejmuje zwykle od 1/3 do 1/2 wysokości krypty. Zmiany są symetryczne i ukierunkowane – rozrost typu *bottom-up*. Na podstawie architektury krypt oraz zawartości śluzu w komórkach polipy hiperplastyczne podzielono na trzy podtypy:

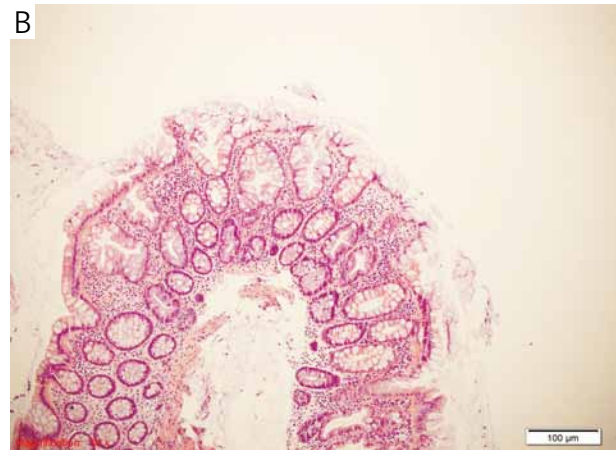
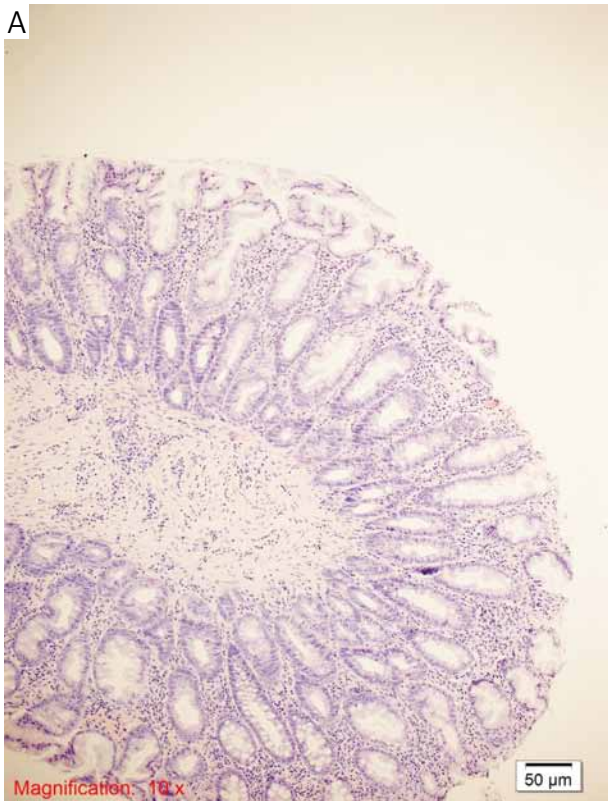
1. Drobnopęcherzykowy polip hiperplastyczny – jest to zmiana, której budowa najbardziej odpowiada klasycznemu opisowi polipa hiperplastycznego. Zbudowany jest z wydłużonych krypt o wąskim dnie, w których można wyróżnić symetryczną strefę proliferacyjną obejmującą dolną część krypty, zazwyczaj maksymalnie do połowy jej wysokości. W górnej części krypty obserwuje się ząbkowanie, któremu towarzyszą różnego rodzaju zaburzenia budowy komórek kubkowych. Liczba komórek kubkowych jest mniejsza niż w otaczającej błonie śluzowej, obecne są drobne wakuole wypełnione mucynami. Należy także wspomnieć o występowaniu dystroficznych komórek kubkowych, czyli komórek, w których kropla śluzu posadowiona jest od strony błony podstawnej, a nie w kierunku światła krypty. Komórki nabłonka mają zazwyczaj delikatnie kwasochłonną cytoplazmę. Nawarstwianie jąder

komórkowych jest mało nasilone i dotyczy strefy proliferacyjnej. Mogą występować mitozy, ale dotyczą dolnych partii krypt. Może być również obecna atypia jądrowa, zazwyczaj niewielkiego stopnia. Liczba komórek neuroendokrynnych Kulczyckiego jest zwiększona i są one większe (hiperplazja i hipertrofia). W większości zmian obserwuje się także obecność komórek neuroendokrynnych z jasną cytoplazmą. Błazka mięśniowa błony śluzowej ulega pogrubieniu w 82% MVHP, dodatkowo w prawie 1/3 zmian widoczne jest wnikanie włókien blaszki mięśniowej błony śluzowej pomiędzy dna krypt. Błona podstawna jest pogrubiała, ale zmiany tego typu mają zazwyczaj charakter ogniskowy. Polipy MVHP w dużym odsetku wykazują mutacje genu *BRAF*, a rzadko mutacje w genie *KRAS*. Są one zazwyczaj stabilne mikrosatelitarnie, a poziom metylacji rejonów CpG jest niski.

Drobnopęcherzykowy polip hiperplastyczny to najczęstszy podtyp polipa hiperplastycznego. Występuje częściej po lewej stronie jelita grubego, do 15% tego typu zmian obserwowanych jest po stronie prawej.

Polipy MVHP to zmiany małe (średnia wielkość to 3,2 mm). Przykłady obrazów morfologicznych MVHP przedstawiono na rycinie 4.

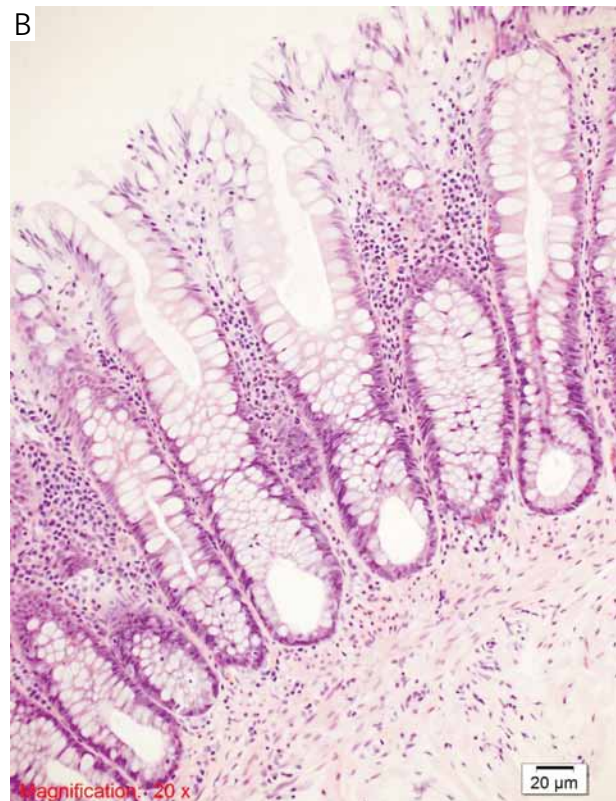
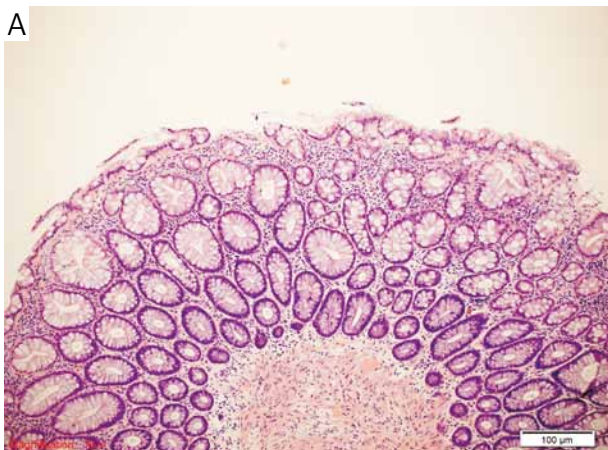
2. Polip hiperplastyczny z dużą liczbą komórek kubkowych – drugi co do częstości występowania podtyp polipa hiperplastycznego charakteryzuje się obecnością mało nasilonego ząbkowania ograniczonego do górnej strefy krypty lub tylko samej powierzchni błony śluzowej. Cechą typową, mającą odzwierciedlenie w nazwie polipa, jest duża liczba komórek kubkowych, które stanowią zasadniczą część budowy histologicznej. Zaburzenia architektoniczne są mniejsze niż w MVHP, nie obserwuje się nawarstwiania jąder komórkowych, atypii jądrowej, nadmiernej apoptozy, dystrofii komórek kubkowych, a komórki neuroendokrynnie z jasną cytoplazmą występują rza-



Rycina 4. A) Drobnopęcherzykowy polip hiperplastyczny, widoczny podział na strefy. Barwienie HE, pow. 100×. B) Drobnopęcherzykowy polip hiperplastyczny, ząbkowanie w strefie powierzchniowej. Barwienie HE, pow. 100×

dzień niż w wypadku MVHP. Do cech typowych polipów hiperplastycznych (także dla GCHP) należą pogrubienie błony śluzowej, pogrubienie błony podstawnej nabłonka powierzchniowego oraz pogrubienie blaszki mięśniowej błony

śluzowej. W badaniach molekularnych GCHP wykazują dość często obecność mutacji w genie *KRAS*, są zazwyczaj stabilne mikrosatelitarne, a poziom metylacji DNA w rejonach CpG jest niski. Polipy hiperplastyczne z dużą liczbą

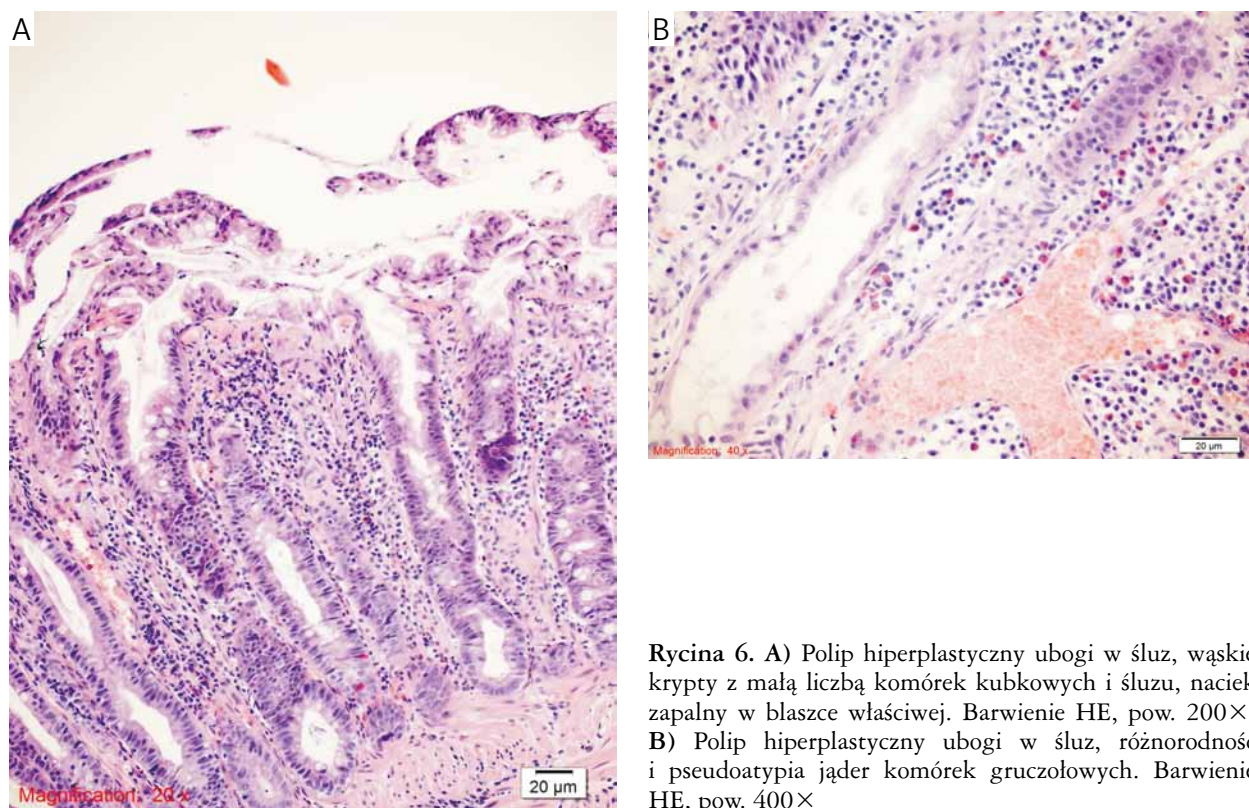


Rycina 5. A) Polip hiperplastyczny bogaty w komórki kubkowe, przybytek komórek kubkowych, bardzo niewielkie ząbkowanie. Barwienie HE, pow. 100×. B) Polip hiperplastyczny bogaty w komórki kubkowe, nawarstwianie na powierzchni zmiany. Barwienie HE, pow. 200×

komórek kubkowych występują głównie po lewej stronie jelita grubego (jedynie 4% zmian po stronie prawej), a ich średnia wielkość jest jeszcze mniejsza od MVHP. Przykłady obrazów morfologicznych GCHP przedstawiono na rycinie 5.

3. Polip hiperplastyczny ubogi w śluz – to najrzadszy i najmniej poznany podtyp polipa hiperplastycznego. Podobnie jak w MVHP, krypty jelitowe ulegają wydłużeniu, a strefa proliferacyjna poszerzeniu. Ząbkowanie w polipach typu MPHP jest różnie nasilone i dotyczy górnej części krypty. Ma charakter drobnobrodawkowaty, ilość śluzu w komórkach jest zmniejszona, a liczba komórek kubkowych obniżona, czasem znacznie. Dystrybucja nielicznych komórek kubkowych jest cha-

otyczna, nie obserwuje się w nich figur podziału. Charakterystycznymi cechami MPHP są wyraźna atypia jądrowa oraz obecność komórek neuroendokrynnych z jasną cytoplazmą. Widoczne cechy „pobudzenia” komórek nabłonka mogą być związane z naciekiem zapalnym, który często wypełnia blaszkę właściwą. Nie poznano dotąd natury zmian genetycznych MPHP. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że MPHP występują po lewej stronie jelita grubego, a ich średnia wielkość jest porównywalna z MVHP. Przykłady obrazów morfologicznych MPHP przedstawiono na rycinie 6. W tabeli I zamieszczono porównanie najważniejszych cech morfologicznych i molekularnych podtypów polipów hiperplastycznych.



Rycina 6. A) Polip hiperplastyczny ubogi w śluz, wąskie krypty z małą liczbą komórek kubkowych i śluzu, naciek zapalny w blaszce właściwej. Barwienie HE, pow. 200×. B) Polip hiperplastyczny ubogi w śluz, różnorodność i pseudoatypia jąder komórek gruczołowych. Barwienie HE, pow. 400×

Tabela I. Charakterystyka cech morfologicznych i molekularnych polipów hiperplastycznych (zmodyfikowano za Snover)

PODTYPE POLIPA	CECHY MORFOLOGICZNE	ZMIANY GENETYCZNE
drobnopęcherzykowy polip hiperplastyczny (MVHP)	proste krypty, wąskie podstawy, wyraźne ząbkowanie, śluz w drobnych pęcherzykach, mała liczba komórek kubkowych	mutacja <i>BRAF</i> , niski CIMP, brak lub niska niestabilność mikrosatelitarna
polip hiperplastyczny z dużą liczbą komórek kubkowych (GCHP)	proste krypty, wąskie podstawy, niewielkie ząbkowanie, duża ilość śluzu w komórkach kubkowych	mutacja <i>KRAS</i> , niski CIMP, brak lub niska niestabilność mikrosatelitarna
polip hiperplastyczny ubogi w śluz (MPHP)	proste krypty, wąskie podstawy, wyraźne ząbkowanie z drobnobrodawkowatymi strukturami, mało śluzu, hiperchromazja i nawarstwianie jąder, naciek zapalny w blaszce właściwej	nieznane

CIMP (CpG island methylator phenotype) – fenotyp metylatorowy wysp CpG

## Ad 2

Siedzący polip ząbkowany to z definicji zmiana siedząca (nieuszypułowana), zazwyczaj słabo odzielona od otoczenia, mogąca przypominać endoskopowo powiększone fałdy jelitowe. Główną cechą morfologiczną SSP jest nieprawidłowa proliferacja, która prowadzi do zaburzeń architektonicznych widocznych zwykle już pod małym powiększeniem. Krypty są wydłużone, a strefa proliferacyjna jest asymetryczna i nie zawsze położona w dolnych partiach krypt. Krypty ulegają poszerzeniu w części podstawnej, czasem są rozgałęzione, przyjmują także dziwaczne kształty w postaci litery L, odwróconej litery T czy butelki. Niektóre krypty układają się wręcz równoległe do blaszki mięśniowej błony śluzowej.

W dolnych częściach krypt pojawiają się dojrzałe komórki kubkowe oraz komórki fenotypowo przypominające nabłonek dołeczkowy żołądka. Ząbkowanie można zaobserwować w każdej części krypty, także u podstawy. Opisane zmiany zajmują często tylko jedno ramię krypty, co jeszcze bardziej podkreśla ich asymetrię. Inną ciekawą cechą SSP jest przenikanie niektórych zmienionych krypt przez blaszkę mięśniową błony śluzowej do błony podśluzowej (*crypt herniation*). Nie obserwuje się natomiast typowego dla polipów hiperplastycznych pogrubienia błony podstawnej. Zaburzenia strukturalne nie dotyczą wszystkich krypt. Według najnowszych prac do sugerowania rozpoznania SSP wystarczy obecność typowych zmian już w jednej kryptyce.

Do zmian architektonicznych dołączają raczej dyskretnie zmiany cytologiczne w postaci niewielkiego nawarstwiania jąder, ich zaokrąglenia, wystąpienia rozrzedzenia chromatyny i jąderek. Cytoplazma komórek może być nieznacznie kwasochłonna. Mitozy mogą się pojawiać w środkowych i górnych partiach krypt, komórki neuroendokrynne są zazwyczaj nieobecne. Należy podkreślić, że do rozpoznania SSP niepotrzebna jest obecność zaburzeń cytologicznych jak w wypadku gruczolaków (tzw. gruczolakowaty typ dysplazji). Zmiana SSP jest zaliczana do polipów ząbkowanych bez dysplazji.

Siedzące polipy ząbkowane mają także określony profil molekularny zmian, do których należą częste mutacje w genie *BRAF*, obecność niestabilności mikrosatelitarnej oraz fenotyp metylatorowy wysp CpG (*CpG island methylator phenotype* – CIMP). Uważa się, że SSP są prekursorami raka jelita grubego, rozwijającego się na szlaku neoplazji ząbkowanej. Część autorów sądzi nawet, że tego typu polipy szybciej ulegają przemianie do raka niż konwencjonalne gruczolaki rozwijające się na szlaku neoplazji supresorowej. Profil molekularny zmian w SSP jest dość podobny do zaburzeń obserwowanych w polipach hiperplastycznych, zwłaszcza w podtypie

MVHP. Spekuluje się, że MVHP może bezpośrednio poprzedzać rozwój SSP i być faktycznie zmianą przednowotworową, a polipy te mogą stanowić kontinuum zmian morfologicznych. Co ciekawe, to właśnie między polipami hiperplastycznymi z grupy MVHP a SSP przebiega linia diagnostyki różnicowej. Zmiany te mają wiele wspólnych cech, zwłaszcza w powierzchniowych warstwach krypt. Podobieństwa są tym większe, im zmiana jest mniejsza, a do prawidłowego rozpoznania potrzebne są pełne, prostopadłe przekroje polipa, sięgające blaszki mięśniowej błony śluzowej. Badano także przydatność immunohistochemicznej ekspresji rodzajów śluzu w różnicowaniu polipów hiperplastycznych i SSP, jednak panel obejmujący MUC2, MUC5AC i MUC6 nie jest wystarczająco specyficzny. Ekspresja Ki67 w SSP jest nieciągła i niesymetryczna w obrębie indywidualnych krypt i nie jest przydatna w codziennej rutynowej pracy.

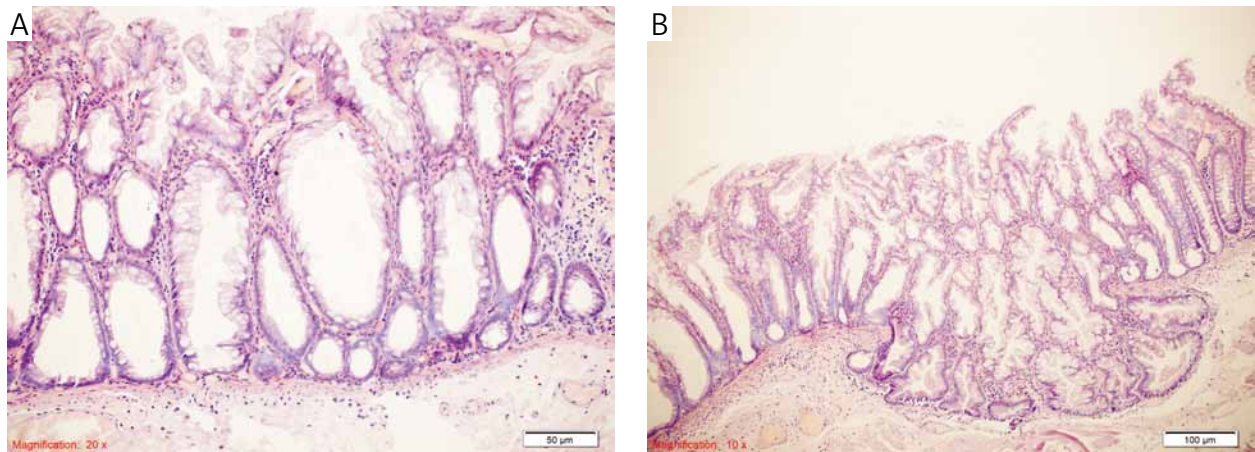
Rozpoznanie histopatologiczne pozostaje zatem złotym standardem diagnostycznym w różnicowaniu polipów ząbkowanych. Ma to kluczowe znaczenie w selekcji pacjentów, którzy zostają objęci nadzorem endoskopowym analogicznym do tego w wypadku konwencjonalnych gruczolaków.

Siedzące polipy ząbkowane są zazwyczaj zmianami większymi od polipów hiperplastycznych, występują częściej u kobiet i po prawej stronie jelita grubego.

W tabeli II przedstawiono podsumowanie najważniejszych cech morfologicznych SSP, a na rycinie 7 – typowe przykłady obrazów morfologicznych SSP.

**Tabela II.** Główne cechy morfologiczne siedzących polipów ząbkowanych (zmodyfikowano za Noffsinger)

NIEPRAWIDŁOWA PROLIFERACJA/ZABURZENIA DOJRZEWANIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• atypia jądrowa w środkowych i górnych strefach krypty</li> <li>• owalne jądra w środkowej strefie krypty</li> <li>• obecność jąderek w środkowej i górnej strefie krypty</li> <li>• dystroficzne komórki kubkowe</li> <li>• nieregularna dystrybucja komórek kubkowych</li> <li>• mitozy w środkowej i górnej strefie krypty</li> </ul>
ZABURZENIA ARCHITEKTONICZNE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poszerzenie części podstawnych krypt</li> <li>• poziome ułożenie krypt, krypty w kształcie odwróconej litery T, litery L, krypty butelkowate</li> <li>• nadmierne ząbkowanie na wszystkich poziomach</li> <li>• krypty odwrócone, rozgałęzione</li> <li>• krypty asymetryczne</li> </ul>
INNE CECHY
<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak pogrubienia błony podstawnej</li> <li>• przenikanie krypt przez <i>muscularis mucosae</i></li> </ul>



Rycina 7. A) Siedzący polip ząbkowany – krypty poszerzone u podstawy, zaburzona proliferacja, ząbkowanie w warstwach głębokich. Barwienie HE, pow. 200×. B) Siedzący polip ząbkowany, ognisko „pseudoinwazji” do błony podśluzowej, widoczne tworzenie krypt kolbowatych w kształcie odwróconej litery T i litery L. Barwienie HE, pow. 100×

### Ad 3

Tradycyjny gruczolak ząbkowany został opisany w 1990 r. i wówczas nazwany gruczolakiem ząbkowanym (*serrated adenoma*).

Wraz z rozwojem wiedzy o polipach ząbkowanych i wyróżnieniem kolejnych podtypów konieczne było dodanie przymiotnika „tradycyjny”, aby oddzielić TSA od polipów hiperplastycznych i SSP. Tradycyjny gruczolak ząbkowany to zazwyczaj egzofityczna struktura uszypułowana lub na szerokiej podstawie, która makroskopowo przypomina klasycznego gruczolaka. Mikroskopowo TSA cechuje się obecnością struktur cewkowych i kosmkowych, architektonicznie rozrastających się podobnie do polipów hiperplastycznych, a więc wykazujących ząbkowanie, czasem nawet nasilone. Unikalne dla TSA jest tworzenie ectopowych krypt, rosnących prostopadle do osi długiej kosmka. Krypty te nie mają kontaktu z blaszką mięśniową błony śluzowej, ich komórki aktywnie się dzielą (aktywność podziałowa TSA mierzona ekspresją Ki67 jest ograniczona właściwie do krypt ectopowych).

W odróżnieniu od polipów hiperplastycznych, rozrastające się krypty pokryte są nabłonkiem gruczolowym, który wykazuje cechy dysplazji przypominające konwencjonalne gruczolaki. Jądra są powiększone, hiperchromatyczne, mają owalny lub wydłużony, ołówkowaty kształt i ulegają zwykle niewielkiemu nawarstwianiu. Zlokalizowane są centralnie w komórce, której cechą charakterystyczną jest kwasochłonna cytoplazma. Większość TSA wykazuje cechy dysplazji małego stopnia. Wykładnikami dysplazji dużego stopnia są tłoczenie się cew z układami „plecy w plecy” oraz znaczne nawarstwianie się jąder komórkowych. Duże, położone dystalnie TSA mają czasem wyraźną palczastą powierzchnię, która wysłana jest nabłonkiem o ząbkowanych zarysach, z obecnością typowych zmian cytologicznych. Zmiany te są często owrzodziałe, podścielisko wykazuje

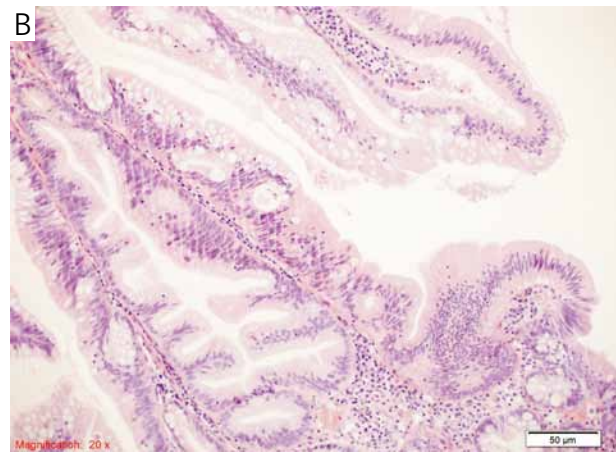
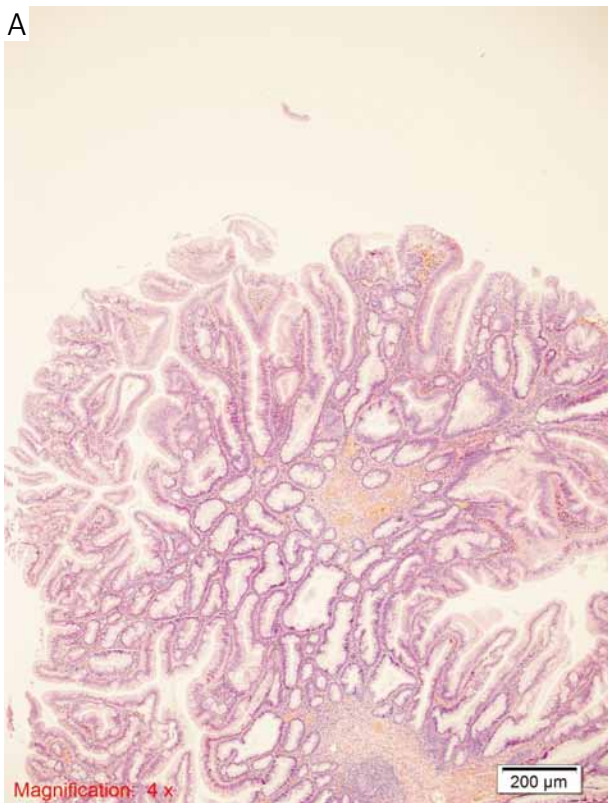
cechy znacznego obrzęku. W 2007 r. Yantiss i wsp. opisali serię takich przypadków, nazywając je palczastymi tradycyjnymi gruczolakami ząbkowanymi. W obrębie TSA spotyka się wiele zmian genetycznych. Do częstych należy mutacja genu *P53*, część wykazuje niestabilność mikrosatelitarną i różnego stopnia metylację DNA. Ekspresja *MGMT* jest obniżona w co najmniej 1/4 przypadków. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu szlaku kinazy MAP występują w większości przypadków TSA i mogą dotyczyć genów *KRAS* oraz – rzadziej – *BRAF*. Co ciekawe, w odróżnieniu od konwencjonalnych gruczolaków, TSA jest pozbawiony zmian w zakresie genu *APC*. Prawdopodobnie więc TSA jest prekursorem raka jelita grubego rozwijającego się na drodze neoplazji ząbkowanej. Ryzyko przemiany nowotworowej wydaje się podobne jak w konwencjonalnych gruczolakach i zależy od wielkości i lokalizacji zmiany.

Tradycyjny gruczolak ząbkowany jest zwykle dużą (> 1 cm) zmianą egzofityczną, występującą głównie po lewej stronie jelita grubego u osób starszych. Częstość występowania TSA jest mniejsza niż w wypadku SSP i wynosi zazwyczaj poniżej 1% wszystkich zmian ząbkowanych. Diagnostyka różnicowa obejmuje zarówno inne zmiany ząbkowane, jak i konwencjonalne gruczolaki z ząbkowaną architekturą.

Na rycinie 8. przedstawiono obraz morfologiczny TSA.

### Ad 4

Polip mieszany to zmiana zawierająca współistniejące obok lub ściśle wymieszane utkanie polipa ząbkowanego bez dysplazji – polipa hiperplastycznego lub SSP ze zmianą dysplastyczną, czyli konwencjonalnym gruczolakiem lub TSA. Mieszane formy polipów są opisywane od wielu lat, począwszy od polipa hiperplastyczno-gruczolakowatego, poprzez zmiany z udziałem gruczolaka ząbkowanego, aż do zmian



Rycina 8. A) Tradycyjny gruczolak ząbkowany, rozrost jak w polipie hiperplastycznym oraz tworzenie struktur kostkowych. Barwienie HE, pow. 40×. B) Tradycyjny gruczolak ząbkowany, cechy dysplazji jąder komórkowych oraz krypty ektopowe. Barwienie HE, pow. 200×

klasyfikowanych współcześnie. Wydaje się, że polipy mieszane są w istocie homogenne genetycznie i powstają w wyniku odróżnicowania się części komórek w kierunku dysplazji typu gruczolakowatego w obszarze polipów ząbkowanych, zwłaszcza SSP. Można by je zatem nazwać SSP z dysplazją, co było zresztą proponowane przez niektórych autorów i funkcjonuje w klasyfikacji WHO 2010. Polipy mieszane występują rzadko i stanowią prawdopodobnie poniżej 1% wszystkich polipów jelita grubego.

Polipy ząbkowane są zatem zróżnicowaną grupą polipów nabłonkowych, która poddawana jest intensywnym badaniom mającym na celu poszerzenie i uszczegółowienie wiedzy. Rozpoznanie i właściwa klasyfikacja polipów ząbkowanych opiera się na badaniu histopatologicznym. Ważnym elementem jest otrzymanie do badania pełnego, prawidłowo zatopionego przekroju, który zapewni możliwość oceny całej długości krypt jelitowych.

W przypadkach wątpliwych zaleca się stosowanie określenia „polip ząbkowany niesklasyfikowany”, z podaniem przyczyny braku możliwości dokładniejszej charakterystyki oraz kręgu różnicowego.

Podział na polipy ząbkowane o prawidłowej proliferacji (polipy hiperplastyczne) i nieprawidłowej proliferacji (SSP i TSA) ma nie tylko znaczenie nomenklaturowe, lecz przede wszystkim kliniczne, gdyż zmiany z grupy SSP i TSA są zmianami przedrakowymi i wymagają nadzoru endoskopowego analogicznego jak w wypadku konwencjonalnych gruczolaków.

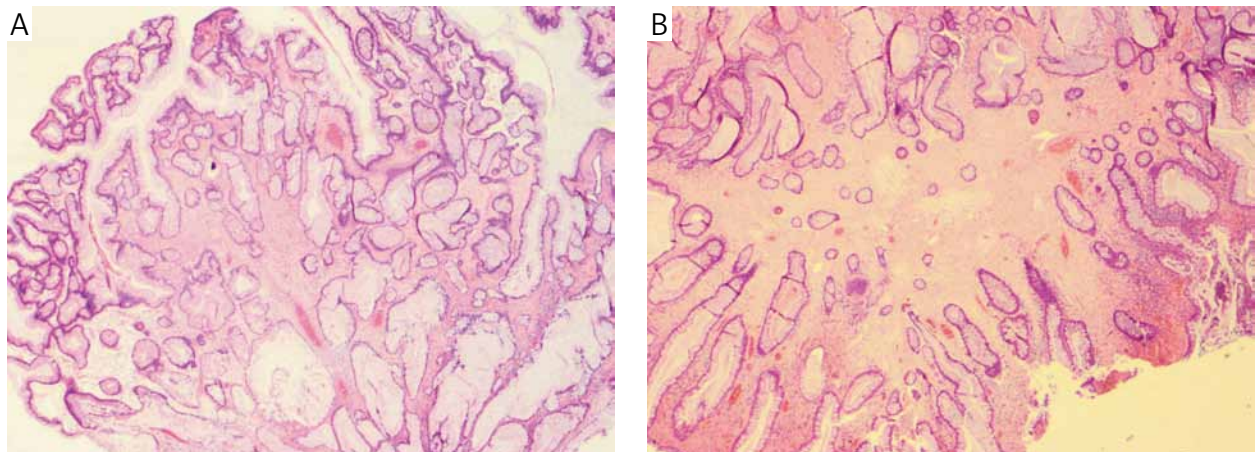
### 3. Polipy hamartomatyczne

Polipy hamartomatyczne stanowią dość zróżnicowaną grupę polipów jelita grubego. Podobnie jak w innych lokalizacjach, zmiany hamartomatyczne w jelicie grubym składają się z elementów typowych dla błony śluzowej jelita, jednak mają zdeorganizowany układ i nieprawidłowe proporcje. W polipach hamartomatycznych nie opisuje się dysplazji nabłonka jako elementu ich budowy, ale w niektórych sytuacjach zmiany dysplastyczne mogą się w nich rozwijać. Polipy hamartomatyczne mogą występować sporadycznie albo w zespołach polipowatości opisanych w kolejnych podrozdziałach. W niniejszej części opisano budowę histologiczną polipów hamartomatycznych.

#### 3.1. Polip młodzieńczy

Zmiany te zbudowane są z obfitego podścieliska wykazującego zazwyczaj cechy różnie nasilonego zapalenia i obrzęku, pośród którego widoczne są poszerzone różnokształtne gruczoly, miejscami wypełnione śluzem. Gruczoly są wysłane kostkowym lub walcowatym nabłonkiem z cechami reaktywnej atypii. Polipy młodzieńcze często są owrzodziałe. Uważa się, że sporadyczne polipy młodzieńcze (występujące głównie u dzieci w odbytnicy) mają gładką powierzchnię i wyraźny rozplam blaszki właściwej, podczas gdy polipy w zespole polipowatości mają zrazowatą strukturę, nierówną powierzchnię, a w budowie histologicznej





Rycina 9. A) Polip młodzieńczy, widoczny wyraźny przybytek blaszki właściwej między rozdętymi cewkami. Barwienie HE, pow. 20×. B) Polip młodzieńczy jw. Barwienie HE, pow. 20×

widoczne są liczne proliferujące gruczolę – wariant drobnocewkowy (ryc. 9.).

### 3.2. Polip Peutza-Jeghersa

Cechą charakterystyczną tego polipa jest drzewkowaty rozrost włókien mięśniowych pochodzących z blaszki mięśniowej błony śluzowej pomiędzy grupy cewk gruczolowych. Wraz z powiększaniem się zmian cewki wypełniają się śluzem, który wydostaje się do ich światła i ze względu na ograniczenie rozrostem mięśniówki może wtórnie uszkadzać nabłonek gruczolowy. Zmiany mniejsze nie zawsze mają w pełni wyrażoną sieć włókien mięśniowych, większe zaś ulegają zmianom wtórnym, takim jak owrzodzenia oraz nacieki zapalne z komórek jedno- i wielojądrowych, co utrudnia ich odróżnienie od polipów zapalnych i innych polipów hamartomatycznych (ryc. 10.).

### 3.3. Polipy w zespole Cowden

Polipy w zespole Cowden nie mają cech odróżniających je w sposób jednoznaczny od innych poli-

pów hamartomatycznych. Ich rozpoznanie powinno się zawsze ustalać na podstawie obrazu klinicznego zmian towarzyszących (patrz podrozdział 5.).

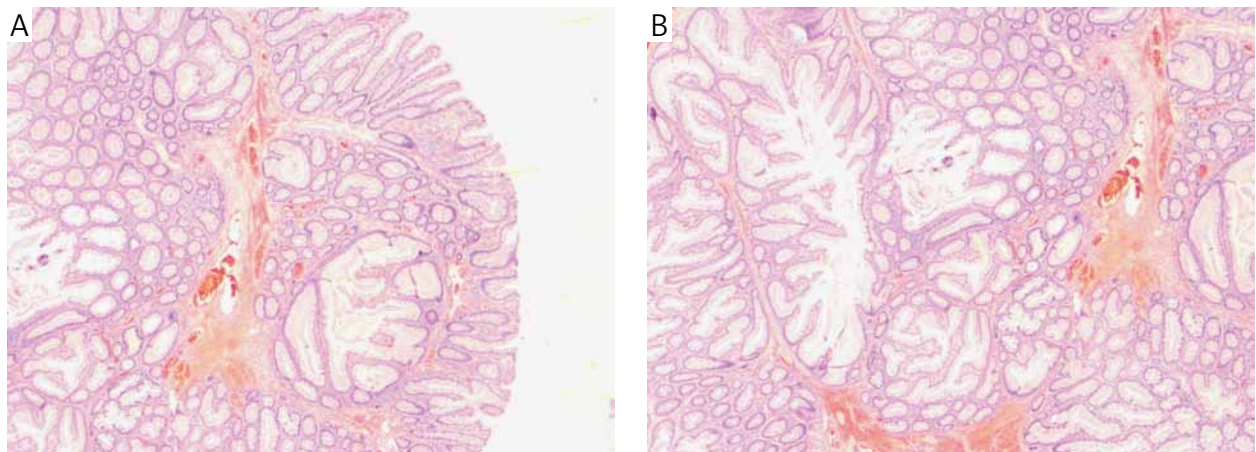
### 3.4. Polipy w zespole Cronkhite'a-Canady

Polipy w zespole Cronkhite'a-Canady przypominają morfologią polipy młodzieńcze, z tym że mają zazwyczaj szeroką siedzącą podstawę, a błona śluzowa pomiędzy polipami wykazuje zmiany w postaci obrzęku blaszki właściwej i poszerzenia krypt.

## 4. Polipy nienowotworowe

### 4.1. Polipy zapalne

Polipy zapalne powstają, jak zmiany sporadyczne, w miejscach uszkodzenia błony śluzowej jelita lub też jako następstwo nieswoistej choroby zapalnej jelita. Morfologicznie charakteryzują się poszerzeniem i zniekształceniem krypt jelitowych, pomiędzy którymi w blaszce właściwej obecny jest naciek zapalny z komórek jednojądrowych i granulocytów. Naciek



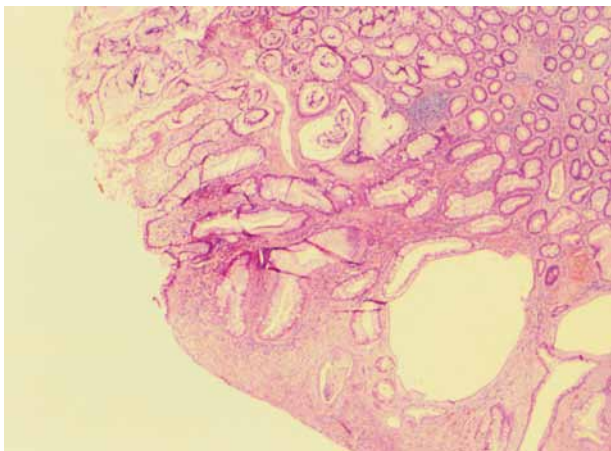
Rycina 10. A) Polip Peutza-Jeghersa, grupy cewek przedzielone rozrastającymi się włóknami mięśniowymi. Barwienie HE, pow. 20× B) Polip Peutza-Jeghersa jw. Barwienie HE, pow. 40×

zapalny wnika także do nabłonka jelitowego, co prowadzi do powstania drobnych ognisk martwicy i nadżerek. Poniżej ognisk martwicy widoczne bywa wyraźne ziarninowanie z licznymi poszerzonymi naczyniami krwionośnymi. Naczynia takie obecne są również w głębszych warstwach polipa. W obrębie nabłonka, w sąsiedztwie martwicy dochodzi do rozwoju zmian reaktywnych, które należy odróżnić od atypii nowotworowej. Podobnie jak w całym przewodzie pokarmowym, różnicowanie takie może być trudne, a jednym z kryteriów przemawiających za odczynowym typem zmian jest dojrzewanie powierzchniowe nabłonka gruczołowego. Polipy zapalne mogą być także nietłwte do różnicowania z polipami hamartomatycznymi, zwłaszcza typu polipa młodzieńczego. Pełne dane kliniczne i historia choroby pacjenta mogą być decydujące dla rozpoznania. Pacjenci z chorobami zapalnymi jelit wykazują z kolei zmiany w płaskiej błonie śluzowej pomiędzy polipami zapalnymi.

Specjalnym podtypem polipów zapalnych są tzw. polipy palczaste (*filiform polyps*) występujące w miejscach uprzedniego procesu zapalnego, które mogą być bardzo liczne (tzw. *filiform polyposis*). Endoskopowo przyjmują postać wydłużonych palczastych struktur układających się najczęściej wzdłuż osi długiej jelita, histologicznie zaś składają się z wydłużonych fragmentów błony podśluzowej pokrytej z każdej strony przez blaszkę właściwą. Polipa zapalnego przedstawia rycina 11.

#### 4.2. Zmiany o charakterze wypadania śluzówki jelita grubego

Zmiany o charakterze wypadania śluzówki jelita grubego (*mucosal prolapse changes/polyps*) mogą występować w całym jelicie grubym, jednak zazwyczaj pojawiają się w okolicy zastawki krętniczo-kątniczej i przede wszystkim w esicy i odbytnicy. Wypadająca śluzówka tworzy dość często struktury polipowate,



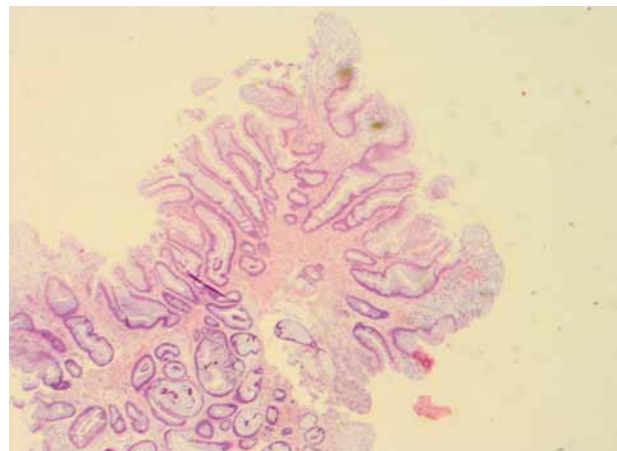
Rycina 11. Polip zapalny, nacieki zapalne w blaszce właściwej, rozdęcie cew, granulocyty w świetle cew. Barwienie HE, pow. 20×

które są biopsjowane przez lekarza w trakcie kolonoskopii. Histologicznie w zmianach tych dochodzi do proliferacji włókien mięśniowych w obręb blaszki właściwej, której towarzyszy różnie nasilone włóknienie. Proliferujące włókna powodują zaburzenie architektury krypt, powstawanie krypt w kształcie karcianego karo czy ząbkowanie, co nakazuje różnicowanie z SSP. Ponadto polipy te często ulegają wtórnemu owrzodzeniu. Klinicznie wypadanie śluzówki jelita grubego może tworzyć różne struktury, takie jak owrzodzenie samotne w odbytnicy (polipowata zmiana o nierównej powierzchni czasem sugerująca klinicznie nawet rozrost nowotworowy) czy polip tworzący się na granicy nabłonka gruczołowego i wielowarstwowego płaskiego (*inflammatory cloacogenic polyp*). Zmiany tego typu mogą się pojawiać także w okolicy uchylków, najczęściej w esicy. Należy podkreślić, że we wszystkich wymienionych postaciach klinicznych obraz morfologiczny jest podobny w odniesieniu do proliferacji błony mięśniowej i włóknienia blaszki właściwej. Towarzyszące zmiany martwicze i zaburzenie struktury krypt wraz z ich pseudokosmkowym rozrostem występują najczęściej w zespole wrzodu samotnego, w *inflammatory cloacogenic polyp* obecne są zazwyczaj fragmenty nabłonka wielowarstwowego płaskiego (ryc. 12.).

### 5. Dziedziczne zespoły polipowatości jelit

#### 5.1. Zespół polipowatości rodzinnej gruczołakowatej

Zespół polipowatości rodzinnej gruczołakowatej (*familial adenomatous polyposis – FAP*) to najczęstszy zespół (1 : 7000–30 000 urodzeń) polipowatości jelita dziedziczony autosomalnie dominująco, związany z gerymalną mutacją w genie *APC* na chromosomie 5. Klinicznie charakteryzuje się powstawaniem setek i tysięcy polipów jelita grubego oraz polipów w in-



Rycina 12. *Inflammatory cloacogenic polyp* – rozrosty błony mięśniowej blaszki właściwej, drobne nadżerki i pseudokosmkowy rozrost błony śluzowej jelita grubego. Barwienie HE, pow. 20×

nych odcinkach przewodu pokarmowego. W wyniku mutacji w genie *APC* dochodzi do nieprawidłowego metabolizmu wewnątrzkomórkowego  $\beta$ -kateniny, aktywacji szlaku Wnt i podziałów komórkowych prowadzących do rozwoju polipów. Polipy występują już u nastoletnich chorych, a u większości z nich do 40. roku życia rozwinię się rak jelita grubego. Histologicznie polipy w zespole FAP to najczęściej gruczolaki cewkowe o budowie identycznej jak w wypadku gruczolaków sporadycznych. U chorych z FAP w materiałach operacyjnych można obserwować zmiany dysplastyczne dotyczące nawet pojedynczych krypt jelitowych, tzw. *aberrant crypt foci* – typ dysplastyczny (ryc. 13.). Odnalezienie więcej niż jednego takiego ogniska w jelicie jest właściwie patognomiczne dla rozpoznania. Wraz z czasem trwania choroby gruczolaki rosną, zyskują element kosmkowy budowy oraz cechy dysplazji dużego stopnia – aż do rozwoju raka. Postępowaniem z wyboru u tych chorych jest profilaktyczna kolektomia. Bardzo liczne polipy znajdują się w całym jelicie grubym, ale podobnie jak w przypadku zmian sporadycznych więcej polipów występuje w lewej części jelita grubego. U pacjentów z FAP gruczolaki są obecne także w innych odcinkach przewodu pokarmowego, zwłaszcza w okolicy brodawki Vatera w dwunastnicy. Rak brodawki dwunastnicy stanowi główną przyczynę zgonów chorych z FAP po kolektomii. W obrębie błony śluzowej żołądka rozwijają się bardzo liczne polipy typu polipów z gruczolów dna. Co ciekawe, w odróżnieniu od osób bez FAP u chorych mających te polipy w nabłonku dołeczkowym można odnaleźć ogniska dysplazji nawet w 40–50% przypadków (ryc. 14.). U części chorych z FAP występują także zmiany poza przewodem pokarmowym. Wariant, w którym oprócz polipów jelita pojawiają się torbiele naskórkowe, kostniaki, zaburzenia budowy zębów czy guzy włókniste (desmoid), określane jest mianem zespołu Gardnera, a kiedy polipom towarzyszą guzy ośrodkowego układu nerwowego (głównie *medulloblastoma*) – mianem zespołu Turcota.

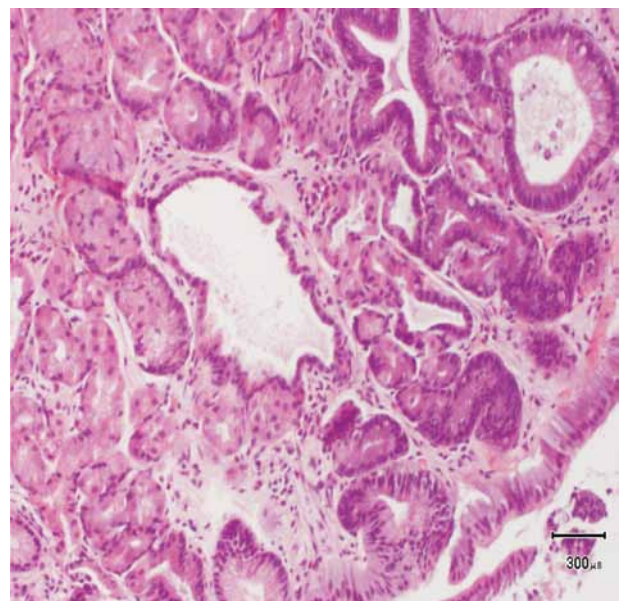


Rycina 13. *Aberrant crypt focus* – typ dysplastyczny. Barwienie HE, pow. 20×

U części chorych mutacja germinalna dotyczy innego, bardziej proksymalnego i dystalnego niż w klasycznym APC rejonu genu *APC*. Zespół ten nazywany jest „osłabionym” FAP (*attenuated FAP*). U chorych tych dochodzi do rozwoju mniejszej liczby gruczolaków jelita grubego. Z definicji jest ich mniej niż 100, a zazwyczaj ok. 30. Rozwijają się nieco później i są liczniejsze w prawej połowie jelita, u części pacjentów nie występują w ogóle w odbytnicy (tzw. *rectal sparing*). Zmiany złośliwe pojawiają się rzadziej i zwykle około dekady później niż u chorych z klasycznym FAP, objawy pozajelitowe zespołu także występują zdecydowanie rzadziej.

## 5.2. Polipowatość związana z MUTYH

Przyczyną polipowatości związanej z *MUTYH* (*MUTYH associated polyposis* – MAP) jest dziedziczna w sposób autosomalny recesywny mutacja genów naprawy usuwania zasad (*base excision repair*) *MUTYH* zlokalizowanego na chromosomie 1. U pacjentów dochodzi do rozwoju średnio licznych polipów jelita grubego (z definicji poniżej 100, ale zazwyczaj kilkunastu lub kilkudziesięciu). Histologicznie, oprócz gruczolaków, są to także polipy hiperplastyczne, SSP i TSA, co odróżnia ten zespół od zespołu APC czy *attenuated APC*. Poza jelitem grubym u części chorych mogą wystąpić gruczolaki dwunastnicy oraz polipy z gruczolów dna i (rzadziej) gruczolaki w żołądku. Do zmian poza przewodem pokarmowym zalicza się występowanie licznych gruczolaków lojowych. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego u chorych z polipowatością związaną z *MUTYH* wynosi łącznie 70% do 70. roku życia. Chorzy ci są także obciążeni większym ryzykiem wystąpienia raka jajnika i pęcherza moczowego.



Rycina 14. Polip z gruczolów dna żołądka z ogniskową dysplazją małego stopnia w nabłonku dołeczkowym (prawa część zdjęcia). Barwienie HE, pow. 100×

### 5.3. Zespół polipowatości ząbkowanej

Od wielu lat opisywane są przypadki obecności licznych zmian ząbkowanych, które wcześniej określano mianem zespołu polipowatości hiperplastycznej. Okazało się, że duża część z tych zmian odpowiada morfologią SSP i współczesna klasyfikacja preferuje określenie polipowatości ząbkowanej.

Kryteria rozpoznania zespołu obejmują:

- 1) występowanie co najmniej 5 polipów ząbkowanych położonych proksymalnie do esicy, z których co najmniej 2 mają powyżej 10 mm średnicy,
- 2) występowanie jakiegokolwiek liczby polipów ząbkowanych położonych proksymalnie do esicy u chorego z krewnym pierwszego stopnia z zespołem polipowatości ząbkowanej,
- 3) występowanie powyżej 20 polipów ząbkowanych dowolnej wielkości na całej długości jelita grubego.

Związek zespołu polipowatości ząbkowanej z rakiem jelita grubego wydaje się przesądzony, jednak konkretne ryzyko przemiany rakowej jest trudne do ustalenia. Może ono być uzależnione od typu obserwowanych zmian. Typ 1 obejmuje chorych z dużymi proksymalnymi SSP i u tych chorych ryzyko rozwoju raka jest znaczące, typ 2 zaś to pacjenci z licznymi drobnymi klasycznymi polipami hiperplastycznymi w całym jelicie grubym, z mniejszym ryzykiem rozwoju raka. Także profil zmian genetycznych i patogeneza raka u pacjentów z zespołem polipowatości ząbkowanej nie zostały dokładnie określone, głównie z powodu nielicznych rodzin pozostających pod obserwacją. Najbardziej oczywistymi są szlaki neoplazji ząbkowanej analogiczne do polipów sporadycznych. Niewykluczone jest jednak, że w rozwoju polipowatości ząbkowanej biorą udział inne zmiany genetyczne, takie jak mutacja genu *MUTYH*.

### 5.4. Zespół polipowatości młodzieńczej

Jest to dziedziczny autosomalnie dominująco zespół charakteryzujący się obecnością licznych polipów młodzieńczych w jelicie grubym oraz czasem w jelicie cienkim i żołądku. Związany jest z mutacją germinálną w genach *SMAD4/DPC4* i *BMPRIA* zlokalizowanych odpowiednio na chromosomach 18 i 10. Produkty obu genów biorą udział w przekazywaniu sygnałów komórkowych przez szlak transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$*  – TGF- $\beta$ ).

Klinicznie u chorych powstają różnie liczne (od 1 do ponad 100) polipy młodzieńcze w jelicie grubym, a także w jelicie cienkim i żołądku. Średni wiek rozwoju polipów to druga dekada życia. Opisywano przypadki polipowatości ograniczonej jedynie do żołądka. Kryteria rozpoznania polipowatości młodzieńczej to obecność: 1) więcej niż 3 do 5 polipów młodzieńczych w jelicie grubym, 2) polipów młodzieńczych

w całym przewodzie pokarmowym lub 3) każdej liczby polipów młodzieńczych u chorego z wywiadem rodzinnym w kierunku polipowatości młodzieńczej. Histologicznie małe polipy młodzieńcze są identyczne jak opisane wcześniej sporadyczne odpowiedniki, zmiany większe zaś mają nierówną powierzchnię, są wielopłacikowe, a nawet mają palczaste wyrośla na powierzchni. Zawierają też, jak wspomniano, relatywnie więcej komponentu nabłonkowego względem podścieliska. W ok. 10% zmian można obserwować zmiany dysplastyczne w nabłonku, choć różnicowanie dysplazji nowotworowej od zmian reaktywnych jest trudne. Część chorych z zespołem polipowatości młodzieńczej wykazuje cechy malformacji naczyniowych w ścianie jelita i w innych narządach trzewnych. W tych przypadkach mówi się o złożonym zespole polipowatości młodzieńczej/dziedzicznej teleangiektazji krwotocznej (zespół Rendu-Oslera-Webera).

Chorzy z polipowatością młodzieńczą, oprócz występujących często objawów niedoborowych i krwawienia, są obarczeni zwiększonym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego, dwunastnicy i żołądka.

### 5.5. Zespół Cowden

Jest to dziedziczny autosomalnie dominująco zespół charakteryzujący się występowaniem licznych zmian hamartomatycznych w przewodzie pokarmowym i poza nim. Spowodowany jest mutacją terminalną genu *PTEN* znajdującego się na 10 chromosomie. Gen ten bierze udział w szlaku przekazywania komórkowego związanego z kinazą 3-fosfatydyloinozytolu. Objawy kliniczne są bardzo zróżnicowane i dotyczą zmian skórno-śluzówkowych (*trichilemmoma* na twarzy, *acral keratoses*, plamki brodawkowate), makrocefalii, torbielowatej dysplazji w gruczole piersiowym, zmian w tarczycy, upośledzenia umysłowego, dysplastycznego *gangliocytoza* w mózdku (choroba Lhermitte'a-Duclos) oraz polipów hamartomatycznych w jelicie grubym. Histologicznie polipy te przypominają inne polipy hamartomatyczne/zapalne, a rozpoznanie zależy od spełnienia kryteriów *Consortium* choroby Cowden i przeprowadzenia badań genetycznych. Warto dodać, że u chorych tych częściej pojawiają się w jelicie zmiany typu nerwiakozwojaka, które mogą przybierać postać polipowatości, powstają także tłuszczaki i włókniaki w ścianie jelita. Pacjenci z zespołem Cowden mają zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi, raka tarczycy (zwłaszcza raka pęcherzykowego) oraz raka endometrium. Zwiększone ryzyko raka jelita grubego nie jest u tych chorych jednoznacznie ustalone.

Uważa się także, że innego typu mutacja genu *PTEN* prowadzi do rozwoju zespołu Bannayana-Rileya-Ruvalcaby – zespołu polipowatości hamartomatycznej, której towarzyszą makrocefalia, lipomatoza i hemangiomatoza.

Tabela III. Zespoły polipowatości jelita grubego

ZESPÓŁ	TYP DZIEDZICZENIA	GEN	CHROMOSOM	TYP POLIPA	RYZYKO RAKA
FAP	autosomalny dominujący	<i>APC</i>	5	gruczolaki	jelito grube, cienkie, inne poza PP
<i>attenuated</i> FAP	autosomalny dominujący	<i>APC</i>	5	gruczolaki	jelito grube, inne miejsca – niepewne dane
polipowatość MUTYH	autosomalny recesywny	<i>MUTYH</i>	1	gruczolaki, polipy ząbkowane	jelito grube, cienkie, inne poza PP
polipowatość młodzieńcza	autosomalny dominujący	<i>SMAD 4</i> , <i>BMPRI1A</i>	18, 10	hamartoma	jelito grube, cienkie, żołądek
Cowden	autosomalny dominujący	<i>PTEN</i>	10	hamartoma	piers, tarczycza, endometrium
Peutza-Jeghersa	autosomalny dominujący	<i>STK11/LKB1</i>	19	hamartoma	PP, piers, płuco, macica, trzustka, jajnik, jądro
Cronkhite'a-Canada	nabyty	–	–	hamartoma	nie

FAP (*familial adenomatous polyposis*) – zespół polipowatości rodzinnej gruczolakowatej, PP – przewod pokarmowy

### 5.6. Zespół Peutza-Jeghersa

Jest to dziedziczny autosomalnie dominująco zespół polipowatości hamartomatycznej przewodu pokarmowego, której towarzyszy nadmierna pigmentacja rejonu skórno-słuzówkowego ust, odbytu oraz skóry palców. Przyczyną zespołu jest mutacja genu *LKB1/STK11* znajdującego się na chromosomie 19. Skutkuje to rozwojem zmian polipowatych, w których, jak wcześniej wspomniano, dochodzi do proliferacji mięśniówki blaszki mięśniowej błony śluzowej. W zmianach większych często obserwuje się ogniska „pseudoinwazji”. Charakterystyczną lokalizacją polipów Peutza-Jeghersa jest jelito cienkie, ale występują one także w okrężnicy i żołądku. W nabłonku gruczolowym niezwykle rzadko pojawia się dysplazja (2–3%) i nie jest jasne, czy rak jelita grubego rozwija się częściej na ich podłożu. Chorzy z zespołem Peutza-Jeghersa są jednak obarczeni znacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju raka (10–18-krotnym, do 90% w ciągu całego życia) – zarówno w obrębie przewodu pokarmowego (rak jelita grubego, cienkiego, żołądka), jak i poza nim (rak piersi, płuc, trzustki, błony śluzowej trzonu macicy, szyjki macicy, jajnika czy jądra). Wskazane jest zatem ustalenie ścisłego programu badań nadzorczych u tych chorych.

### 5.7. Zespół Cronkhite'a-Canada

Jest to prawdopodobnie nabyty zespół polipowatości o nieustalonej etiologii, charakteryzujący się występowaniem polipów hamartomatycznych podobnych do polipów młodzieńczych, które zazwyczaj mają szeroką, siedzącą podstawę w całym przewodzie pokarmowym z wyjątkiem przełyku. Błona śluzowa jelita pomiędzy polipami wykazuje cechy obrzęku

i rozdęcia cew gruczolowych. Oprócz polipów pacjenci mają cechy innych zaburzeń, takich jak zaburzenia ektodermalne w postaci łysienia, dystrofii paznokci czy nadmiernej pigmentacji skóry. Zmiany w przewodzie pokarmowym prowadzą do wystąpienia poważnych objawów klinicznych, takich jak niedożywienie, krwawienie z przewodu pokarmowego czy zakażenia. Śmiertelność wśród pacjentów z zespołem Cronkhite'a-Canada jest wysoka, może sięgać nawet 60%. Ze względu na podobieństwo polipów do innych zmian hamartomatycznych do rozpoznania konieczna jest korelacja morfologii z objawami klinicznymi.

## 6. Podsumowanie

Udział patologa w rozpoznawaniu polipów jelita grubego jest kluczowy i podstawowy. Różnicowanie i kwalifikacja morfologiczna pozwalają na wyodrębnienie polipów obarczonych ryzykiem rozwoju raka, co decyduje o wdrożeniu odpowiedniego postępowania nadzorczego u chorych. Z drugiej strony patolog rozpoznaje zmiany, które mogą sugerować obecność zespołu genetycznego wymagającego działania klinicznego w celu zapobiegnięcia rozwojowi zmian złośliwych w obrębie przewodu pokarmowego i poza nim. W tabeli III przedstawiono podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących zespołów polipowatości jelita grubego.

### Piśmiennictwo

1. WHO Classification of Tumours of Digestive System. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N (eds). International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010.
2. Wood L. Update on colorectal polyps and polyposis syndromes. *Diagnostic Histopathology* 2014; 20: 12-18.

3. Mróz A. Analiza morfologiczna i czynniki predykcyjne występowania polipów ząbkowanych jelita grubego u uczestników Programu Badań Przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego w latach 2000–2004. *Postępy Nauk Medycznych* 2013; Supl. 1.
4. Quirke P, Riso M, Lambert R, et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis – European recommendations. *Virchows Arch* 2011; 458: 1-19.
5. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (suppl 6): S3-S43.
6. Hornick JL, Odze RD. Polyps of the large intestine. In: Odze RD, Goldblum JR (eds). *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. 2<sup>nd</sup> ed. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009; 498-520.
7. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 343-364.
8. Snover DC. Serrated polyps of the large intestine. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22: 301-308.
9. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 65-81.
10. Aust DE, Baretton GB; Members of the Working Group GI-Pathology of the German Society of Pathology. 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; 457: 291-297.