Intraepitheliale Neoplasie/Dysplasie – Diagnose bei Colitis ulcerosa

Die CED, speziell die Colitis ulcerosa (CU), aber auch der M. Crohn stellen präkanzeröse Konditionen dar. Das kumulative KRK-Risiko steigt 8–10 Jahre nach der CED-Erstdiagnose jährlich um 0,5–1% an und beträgt nach 30 Jahren ca. 18%. Das Karzinomrisiko korreliert mit frühem Erkrankungsbeginn, der Ausdeh-

nung der Entzündung (Pankolitis > partieller Befall) und der Aktivität der Entzündung [1]. Weiterhin ist das Auftreten bzw. der Nachweis von präkanzerösen Läsionen, d. h. von intraepithelialen Neoplasien/IEN (flach oder polypoid in Sinne einer sog. DALM), ein wesentlicher Risikofaktor wie auch eine gleichzeitig beste-

hende primär sklerosierende Cholangitis (PSC), bei der IEN um den Faktor 5 häufiger vorkommen.

Pathogenetisch spielt der langjährige inflammatorische Stress, dem die Dickdarmepithelien ausgesetzt sind, eine entscheidende Rolle. Die dabei entstehenden reaktiven Moleküle (z. B. NO^+ , H_2O_2 etc.) führen zu DNA-Schädigungen, z. B. zur Bildung von mutagenem 8-Hydroxydeoxy-guanosin (8-OHdG), dem häufigsten oxydierten Basenaddukt. Auf diese Weise können verschiedene zelluläre Regulationsmechanismen bzw. Signalwege gestört werden (■ Abb. 1), was zur neoplastischen Transformation führt. Im Gegensatz zur sporadischen Kanzerogenese kommt es frühzeitig zu p53-Mutationen, während APC- und ras-Mutationen bei CED selten sind; aktuelle Untersuchungen zeigen, dass sich auch die epigenetischen Methylierungsmuster von sporadischen und CU-assoziierten KRK unterscheiden [2]; diese molekularen Unterschiede haben ein aggressiveres biologisches Verhalten der CED-assoziierten KRK zur Folge. Formalpathogenetisch lassen sich präkanzeröse Läsionen in Form sog. intraepithelialer Neoplasien/IEN bzw. „Dysplasien“ nachweisen, die zu dem Konzept der „Dysplasie-Karzinom-Sequenz“ bei CED geführt haben, das mittlerweile auch durch molekulargenetische Befunde gestützt wird (■ Abb. 2). Allerdings sind in 26% aller Kolektomien mit Karzinom keine IEN nachweisbar.

Tab. 1 Klassifikationen der EN bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Riddel et al. 1983, WHO 2000	Akt. Wien-Klassifikation 2000	Konishi et al. 1995
Negativ: – Normale Mukosa – Inaktive Kolitis – Aktive Kolitis	Kategorie 1	UC-I: Entzündliche Veränderungen
Unklar: – Wahrscheinlich negativ (entzündlich bedingt) – Unklar – Wahrscheinlich neoplastisch	Kategorie 2	UC-II: – UC-IIa (eher entzündlich) – UC-IIb (eher neoplastisch)
Positiv: – Geringgradige IEN – Hochgradige IEN – Karzinom	Kategorie 3 Kategorie 4 Kategorie 5	UC-III (neoplastisch, kein Karzinom) UC-IV (Karzinom)

Tab. 2 Unterschiede Adenom/ALM bzw. DALM [14, 19]

Eigenschaft Makroskopie	Adenom Zirkumskripter Polyp	DALM Plaqueartige Veränderung
Drüsen	Gleichmäßig, rund oder oval	Unregelmäßig
Drüsengröße	Gleich groß	Größenvariabel
Intrazelluläres Muzin	Gleichmäßig verteilt	Variabel
Kerne	Gleichmäßig stäbchenförmig	Rund und variabel
Stroma	Wenig	Unterschiedlich
Proliferationszone	Luminal	Basal
Übergang zur angrenzenden Mukosa	Scharf	Graduell, kontinuierlich

Abb. 1 ► Kausale Pathogenese der IEN bei CED: Langjähriger inflammatorischer Stress bewirkt durch Bildung reaktiver Moleküle (NO, H₂O₂, Hypoxie, Butyrat u. a.) DNA-Schäden bzw. Veränderungen, z. B. mit Bildung von 8-Hydroxydeoxyguanosin (8-OHdG), dem häufigsten oxydierten Basenaddukt mit mutagener Wirkung; die Schädigung kann verschiedene zelluläre Steuerungs- und Signalwege alterieren [20, 21]. [p53 p53-Tumorsuppressorgen, CIMP „CPG-island methylator-pathway“, MMR „mismatch repair“, MSI Mikrosatelliteninstabilität (L „low“), TGFβ „transforming growth factor-β“, CIN chromosomale Instabilität]

Abb. 2 ► Formale und molekulare Karzinogenese des Colitis-ulcerosa-(cu-)assoziierten Kolorektalkarzinoms. (Mod. nach [22, 23, 24])

Abb. 3 ► Probleme der histomorphologischen Diagnostik der IEN bei CED in Korrelation zur WHO- und aktual. Wien-Klassifikation: fließende Übergänge der diagnostisch relevanten Kriterien wie Kernpleomorphie, Kern-/Plasma-Relation, Mitosefrequenz, Maturation nach apikal und Architekturstörungen, ohne scharfe, definierte Grenzen; dabei besonders große Unsicherheit bei der Abgrenzung entzündlich-reaktiver/regeneratorischer Veränderungen von der geringgradigen IEN; höhere Sicherheit bei negativem Befund oder hochgradiger IEN

Abb. 4 ▲ Histologische Beispiele für regeneratorsche Epithelveränderungen und IEN unterschiedlichen Schweregrades bei CED. **a–c** Regeneratorsche Veränderungen mit Kryptenarchitekturstörung, vermehrter Basophilie, Kerngrößenvarianz an der Kryptenbasis (**c**), aber Ausreifung zur Oberfläche (**a, b**) [HE-Färbung, Vergr. 4:1 (**a**) und 10:1 (**b, c**)]. **d–f** Geringgradige IEN (LG IEN) [HE-Färbung, Vergr. 10:1 (**d, f**) und 4:1 (**e**)]. **g–i** Hochgradige IEN (HG IEN), in **i** mit Übergang in ein Adenokarzinom [HE-Färbung, Vergr. 10:1 (**g**), 20:1 (**h**) und 4:1 (**i**)]

Klassifikationen der IEN

Für die Graduierung der CED-assoziierten IEN sind verschiedene histomorphologische Klassifikationen publiziert worden ([3, 4, 5] ■ **Tab. 1**). International wird am häufigsten das WHO-Schema verwendet, das auf die Einteilung von Riddell et al. zurückgeht. Zu erwähnen ist, dass nach WHO 2000 eine DALM wegen ihres ho-

hen Risikos unabhängig vom IEN-Grad als „High-grade-Läsion“ klassifiziert wird.

Voraussetzung für eine adäquate pathomorphologische Diagnose ist die Erfassung der dysplastischen Mukosa durch die Biopsie; gerade das endoskopische Auffinden von flachen IEN ist jedoch schwierig und mit einer entsprechenden „Sampling-Unsicherheit“ belastet. Die aktuelle DGVS-Leitlinie (2004) empfiehlt daher bei einer länger als 8 Jah-

re bestehenden Kolitis (oder Linksseitenkolitis >15 Jahre) eine jährliche komplette Koloskopie mit multiplen (Stufen-)Biopsien (d. h. 4 Biopsien alle 10 cm) sowohl aus auffälligen als auch aus unauffälligen Arealen. Moderne Endoskopietechniken führen zu einer 3- bis 4-fach höheren IEN-Detektionsrate [6, 7]. Mit aufwendigen neuen Verfahren wie der konfokalen Laserendoskopie [8] lässt sich diese

Rate (bei Reduktion der Biopsiezahl um 50%) noch weiter steigern [9].

Pathohistologische Diagnostik der IEN/Dysplasie

Die histomorphologische Diagnostik der IEN bei CED wird durch fließende Übergänge der zur Klassifizierung verwendeten Parameter (z. B. Kernpleomorphie, Kern-/Plasma-Relation, Architekturstörung der Mukosa, Epithelausreifung nach apikal) erschwert (■ **Abb. 3**). Dies führt zu einer hohen Interobservervariabilität, insbesondere bei der Diagnose der niedriggradigen IEN/Dysplasie (Übereinstimmung hier nur 16% [10] bzw. κ -Werte von nur 0,26 [11]).

Im Folgenden sollen kurz diagnostische Kriterien zur histomorphologischen Differenzialdiagnose von Regenerat epithel vs. LGIEN vs. HGIEN referiert und auf die Unterscheidung von DALM und ALM eingegangen werden (nach Werner 1999 [12] und persönliche Mitteilungen/Ringversuch AG GI-Pathologie 2003):

Kriterien für regeneratorische Veränderungen der Schleimhaut (■ **Abb. 4a–c**):

- Verzweigte, hyperplastische Krypten
- Verminderter Becherzellgehalt
- Keine scharfen Epithelgrenzen
- Geringe Hyperchromasie, vermehrte Mitosen
- Vesikuläre, abgerundete Kerne
- Eventuell Verlust der basalen Kernpolarität/geringe Kernstratifikation
- Reaktive „Kernatypien“ an der Basis, aber *Ausreifung zur Oberfläche* (entscheidendes Kriterium); dies lässt sich auch durch immunhistologische Ki67/MIB1- und p53-Reaktionen nachvollziehen: Die Immunreaktionen bleiben weitgehend auf die untere Kryptenhälfte begrenzt [13]

*Kriterien für die niedriggradige („low grade“) IEN (LGIEN; ■ **Abb. 4d–f**):*

- Hohes Zylinderepithel
- Dystrophe Becherzellen
- Vergrößerte, hyperchromatische Zellkerne
- Kernstratifikation basal
- Tubuläre und/oder villöse Architektur
- Monotone Zellpopulation
- Keine Ausreifung nach apikal; die immunhistologischen Reaktionen für Ki67/MIB1 und p53 fallen auch in

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:280–285 DOI 10.1007/s00292-008-1057-4
© Springer Medizin Verlag 2008

G.B. Baretton · D.E. Aust

Intraepitheliale Neoplasie/Dysplasie – Diagnose bei Colitis ulcerosa

Zusammenfassung

Etwa 1–2% aller kolorektalen Karzinome (KRK) entstehen auf dem Boden einer chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED; Colitis ulcerosa und M. Crohn), und ca. 15% der CED-Patienten sterben an einem KRK. Als präkanzeröse Läsionen bei CED sind intraepitheliale Neoplasien (IEN)/Dysplasien identifiziert worden. IEN bei CED treten entweder als flache Läsionen auf oder als „dysplasia associated lesion or mass“/DALM. Wegen des hohen Risikos (>40%) von syn- oder metachronen Kolorektalkarzinomen bei hochgradiger IEN oder bei einer DALM (unabhängig vom IEN-Grad) wird in den meisten Zentren die Proktokolektomie als therapeutische Konsequenz durchgeführt. Die Diagnose einer IEN/Dysplasie bei CED und die Differenzierung

einer DALM von einem sporadischen Adenom („adenomatous lesion“/ALM) stellen immer noch Problemzonen in der GI-Pathologie dar. Die Abgrenzung einer IEN, insbesondere einer geringgradigen IEN, gegenüber den bei CED-typischen inflammatorisch-regeneratorischen Epithelveränderungen ist mit einer hohen Inter- und Intraobserver-Variabilität behaftet. Dies liegt zum einen an der relativen Seltenheit der IEN bei CED (in einer Metaanalyse ca. 10% der Patienten), zum anderen an der besonderen Histomorphologie.

Schlüsselwörter

Kolorektales Karzinom · Colitis ulcerosa · M. Crohn · Intraepitheliale Neoplasie · Kanzerogenese

Intraepithelial neoplasia/dysplasia – Histopathology in ulcerative colitis

Abstract

About 1–2% of all colorectal carcinomas (CRCs) arise from a background of chronic inflammatory bowel diseases (IBDs) such as ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease, and around 15% of patients with IBD die from colorectal cancer. Intraepithelial neoplasia/dysplasia in the setting of IBD is considered a precancerous lesion by definition. Intraepithelial neoplasia may present itself either as a flat or polypoid mucosal lesion and is referred to as a dysplasia-associated lesion or mass (DALM) in the latter case. The therapeutic consequence of high-grade intraepithelial neoplasia/dysplasia and/or DALM is proctocolectomy in most centers because of the high risk of synchronous or metachronous CRC. The diagnosis of ulcerative colitis-re-

lated intraepithelial neoplasia and its distinction from regenerative changes and sporadic adenomas (ALMs) occurring in UC is still one of the greatest challenges in gastrointestinal pathology. Intra- and interobserver variability for the distinction between low-grade intraepithelial neoplasia and regenerative lesions tends to be quite high. This is partly due to the difficult histomorphology and partly due to the relative rareness of this diagnosis (approximately 10% of patients with IBD).

Keywords

Colorectal cancer · Ulcerative colitis · Crohn's disease · Intraepithelial neoplasia · Carcinogenesis

Abb. 5 ◀ DALM-Läsion nach langjähriger Colitis ulcerosa mit sog. „Eisberg-Phänomen“: **a** Übersicht (HE-Färbung, Vergr. 2:1), **b, c** an der Oberfläche hochgradige IEN/HGIEN (HE-Färbung, Vergr. 10:1), **d** in der Tiefe bereits ein muzinöses Adenokarzinom (HE-Färbung, Vergr. 10:1)

der oberen Kryptenhälfte und auf der Schleimhautoberfläche positiv aus [13].

Kriterien für die hochgradige („high grade“) IEN (HGIEN; ■ Abb. 4g–i):

- Zunehmende Kernhyperchromasie und -pleomorphie
- Kernstratifikation bis nach apikal
- Kompletter Verlust der Zellpolarität
- „Rücken-an-Rücken-“ bzw. „Drüsen-in-Drüsen-Architektur“ der Krypten
- Hochgradige Veränderungen in mehr als 1–2 Krypten
- Die immunhistologischen Reaktionen für Ki67/MIB1 und p53 fallen auch in der oberen Kryptenhälfte und auf der Schleimhautoberfläche positiv aus; überdies findet sich für p53 auch eine Zunahme der Färbeintensität bei HGIEN [13]

Hierbei ist zu beachten, dass nach WHO (2000) die Diagnose einer HGIEN bei einer CED bereits auf der Basis von histomorphologischen Veränderungen gestellt werden soll, die weniger schwer sind als bei der Diagnose einer HGIEN in einem sporadischen Adenom!

Kriterien für die Unterscheidung DALM vs. ALM sind in ■ Tab. 2 aufgeführt.

Wegen des hohen Karzinomrisikos werden DALM-Läsionen nach WHO (2000) unabhängig vom Grad der IEN als „High-grade-Veränderungen“ klassifiziert. Dies ist auch insofern gerechtfertigt, da im

Gegensatz zu sporadischen Adenomen, die eine „Top-down-Entwicklung“ zeigen, bei den CED-assoziierten IEN eine „Bottom-up-Progression“ besteht, d. h., es kann in der Tiefe einer DALM bereits ein Karzinom vorliegen, während an der Oberfläche noch IEN unterschiedlichen Grades bestehen können („Spitze des Eisbergs“; ■ Abb. 5). Aufgrund dieser Problematik ist die Abgrenzung einer DALM von einem sporadischen Adenom (ALM) von großer Bedeutung für das weitere klinische Procedere (DALM: Proktokolektomie; ALM: lokale Abtragung ausreichend; [14, 15, 16, 17, 18]). Für diese Unterscheidung ist der makroskopische/endoskopische Befund von entscheidender Bedeutung: DALMs zeigen sich hier als plumpe, plaqueartige Veränderungen, während ALMs wie sporadische Adenome als zirkumskripte Polypen imponieren; überdies lassen sich auch histologische Unterschiede erkennen ([14, 19]; ■ Tab. 2).

Fazit für die Praxis

Die histomorphologische Diagnose von IEN/Dysplasie bei CED ist anspruchsvoll und erfordert (bei der relativen Seltenheit der IEN) besondere Expertise des Befunders sowie Kenntnisse der Besonderheiten bei der Klassifizierung. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der möglichen therapeutischen Konsequenzen (prophylaktische Proktokolektomie) zu

beachten. Goldstandard ist weiterhin die HE-Histologie, adjunkte Methoden wie Ki67/MIB1- und p53-Immunhistologie können im Einzelfall hilfreich sein. Eine externe Zweitbeurteilung mit Bestätigung der IEN-Diagnose, wie in der aktuellen DGVS-Leitlinie gefordert, sollte prätherapeutisch standardmäßig erfolgen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G.B. Baretton
Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
gustavo.baretton@uniklinikum-dresden.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S et al. (2007) Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 133: 1099–1105; quiz 1340–1091
2. Konishi K, Shen L, Wang SN et al. (2007) Rare CpG island methylator phenotype in ulcerative colitis-associated neoplasias. *Gastroenterology* 132: 1254–1260
3. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. (1983) Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 14: 931–968
4. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y et al. (2000) The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 47: 251–255
5. Konishi F, Wakasa H, Kino I et al. (1995) Histological classification of the neoplastic changes arising in ulcerative colitis: a new proposal in Japan. *J Gastroenterol* 30 (Suppl 8): 20–24

6. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. (2003) Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124: 880–888
7. Hurlstone DP, McAlindon ME, Sanders DS et al. (2004) Further validation of high-magnification chromoscopic-colonoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 126: 376–378
8. Kiesslich R, Neurath MF (2007) Endomicroscopy is born – do we still need the pathologist? *Gastrointest Endosc* 66: 150–153
9. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K et al. (2007) Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 132: 874–882
10. Melville DM, Jass JR, Shepherd NA et al. (1988) Dysplasia and deoxyribonucleic acid aneuploidy in the assessment of precancerous changes in chronic ulcerative colitis. Observer variation and correlations. *Gastroenterology* 95: 668–675
11. Lim CH, Dixon MF, Vail A et al. (2003) Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 52: 1127–1132
12. Werner M, Mueller E (1999) Dysplasia in ulcerative colitis. *Verh Dtsch Ges Pathol* 83: 122–129
13. Baretton GB, Aust DE (2007) Intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: on the way to more diagnostic confidence. *Verh Dtsch Ges Pathol* 91: 126–134
14. Schneider A, Stolte M (1993) Differential diagnosis of adenomas and dysplastic lesions in patients with ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 31: 653–656
15. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB et al. (1994) Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 107: 934–944
16. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD (1999) Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 117: 1288–1294
17. Rubin PH (1999) Adenomas in ulcerative colitis: endoscopic polypectomy or colectomy? *Inflamm Bowel Dis* 5: 304–305
18. Vieth MW, Behrens H, Stolte M (2006) Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 55: 1151–1155
19. Vieth M, Behrens H, Stolte M (2003) Sporadic adenoma and colitis-associated intraepithelial neoplasia: a difficult differential diagnosis. *Pathologe* 24: 36–43
20. D'Inca R, Cardin R, Benazzato L et al. (2004) Oxidative DNA damage in the mucosa of ulcerative colitis increases with disease duration and dysplasia. *Inflamm Bowel Dis* 10: 23–27
21. Nishikawa M, Oshitani N, Matsumoto T et al. (2005) Accumulation of mitochondrial DNA mutation with colorectal carcinogenesis in ulcerative colitis. *Br J Cancer* 93: 331–337
22. Aust DE, Willenbacher RF, Ferrell L et al. (1999) Chromosomal aberrations in ulcerative colitis-related and sporadic colorectal cancers by comparative genomic hybridization. *Proceedings Am Assoc Cancer Res* 40: 540
23. Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF et al. (2002) The APC/beta-catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: a mutational analysis. *Cancer* 94: 1421–1427
24. Risques RA, Rabinovitch PS, Brentnall TA (2006) Cancer surveillance in inflammatory bowel disease: new molecular approaches. *Curr Opin Gastroenterol* 22: 382–390